

**ANNALES  
ACADEMIAE MEDICAE  
GEDANENSIS  
TOM XXXVII  
2007  
SUPPLEMENT 5**



AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU

Ewa Lewicka-Nowak

**BADANIA NAD ZNACZENIEM LOKALIZACJI ELEKTRODY  
W PRAWYM PRZEDSIONKU SERCA U PACJENTÓW LECZONYCH  
WIELOMIEJSCOWĄ STYMULACJĄ PRZEDSIONKOWĄ**

*Significance of the right atrial lead location  
in patients treated with multisite atrial pacing*

Rozprawa habilitacyjna

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca II Katedry Kardiologii  
Akademii Medycznej w Gdańsku  
Kierownik: dr hab. med. Grzegorz Raczak, prof. nadzw. AMG

Gdańsk 2007

Wydano za zgodą  
Senackiej Komisji Wydawnictw Akademii Medycznej w Gdańsku

REDAKTOR NACZELNY  
PRESIDENT OF THE EDITORIAL BOARD  
prof. dr Marek Grzybiak

KOMITET REDAKCYJNY  
EDITORIAL BOARD  
Z-ca redaktora naczelnego – prof. dr Marek Latoszek  
sekretarz redakcji – dr Włodzimierz Kuta,  
prof. dr Andrzej Hellmann, prof. dr Józef Jordan, prof. AMG,  
mgr Józefa de Laval, prof. dr Jerzy Łukasiak,  
prof. dr Zbigniew Machaliński, prof. dr Stefan Raszeja

ADRES REDAKCJI  
ADDRESS OF EDITORIAL OFFICE  
Annales Academiae Medicae Gedanensis  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a,  
80-210 Gdańsk, Poland  
e-mail: [annales@amg.gda.pl](mailto:annales@amg.gda.pl)

Artykuły opublikowane w Annales AMG  
są zamieszczane w bazie EMBASE  
Articles published In Annales AMG are covered  
by the Excerpta Medica database (EMBASE)

PL ISSN 0303–4135

Akademia Medyczna w Gdańsku

## SPIS TREŚCI

Wykaz najważniejszych skrótów i oznaczeń stosowanych w pracy

1. WSTĘP .....	9
1.1. Prawidłowe przewodzenie w przedsionkach.....	9
1.2. Zaburzenia przewodzenia w przedsionkach.....	10
1.3. Wpływ stymulacji przedsionków na przewodzenie śród- i międzyprzedsionkowe ...	13
1.4. Konwencjonalna stymulacja przedsionkowa u pacjentów ze wskazaniami do stałej stymulacji serca – wyniki badań klinicznych.....	15
1.5. Resynchronizująca stymulacja przedsionkowa – wyniki badań klinicznych .....	16
1.5.1. Stymulacja wielomiejskowa.....	17
1.5.2. Stymulacja jednomiejskowa tzw. alternatywnych miejsc w przedsionkach...	19
1.5.3. Nowa metoda wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej i jej założenia...	20
1.6. Występowanie zjawiska <i>oversensingu</i> fali R.....	22
1.7. Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego u pacjentów leczonych stymulacją przedsionkową .....	24
2. CELE PRACY .....	25
3. MATERIAŁ I METODY .....	26
3.1. Kryteria włączenia .....	26
3.2. Implantacja układu stymulującego.....	28
3.3. Obserwacja odległa.....	32
3.4. Badanie efektów klinicznych i bezpieczeństwa wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej w zależności od lokalizacji elektrody w prawym przedsionku serca .....	32
3.4.1. Badanie czynników wpływających na efektywność antyarytmiczną wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej .....	38
3.5. Badanie efektów hemodynamicznych porównywanych metod wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej na podstawie badania echokardiograficznego .....	39
3.6. Badanie występowania zjawiska <i>oversensingu</i> fali R w różnych położeniach elektrody w prawym przedsionku oraz przy lokalizacji elektrody w okolicy ujścia lub proksymalnym odcinku zatoki wieńcowej.....	45
3.7. Ocena ryzyka wystąpienia zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego wymagających wszczęcia elektrody komorowej u pacjentów leczonych wielomiejskową stymulacją przedsionkową .....	50
3.8. Metody statystyczne.....	52
4. WYNIKI .....	55
4.1. Charakterystyka badanych grup pacjentów leczonych wielomiejskową stymulacją przedsionkową .....	55
4.2. Efekty kliniczne i antyarytmiczne wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej w zależności od lokalizacji elektrody w prawym przedsionku serca .....	75
4.2.1. Czynniki wpływające na efektywność antyarytmiczną wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej.....	130
4.2.2. Problemy i niepowodzenia wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej w zależności od lokalizacji elektrody w prawym przedsionku serca .....	139
4.3. Efekty hemodynamiczne porównywanych metod wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej .....	146
4.4. Występowanie <i>oversensingu</i> fali R w badanych położeniach elektrody prawoprzedsionkowej oraz w okolicy ujścia i proksymalnym odcinku zatoki wieńcowej .....	156
4.4.1. Wyniki w zależności od lokalizacji elektrody prawoprzedsionkowej.....	157

4.4.2.	Wyniki w zależności od rodzaju dwubiegunowej elektrody implantowanej w uszku prawego przedsionka.....	163
4.4.3.	Wyniki w zależności od lokalizacji elektrody prawoprzedsiolkowej przy zastosowaniu elektrod dwubiegunowych z odlegościami 10 mm pomiędzy biegunami .....	165
4.4.4.	Wyniki uzyskane w okolicy ujścia i w proksymalnym odcinku zatoki wieńcowej w porównaniu do badanych lokalizacji elektrody prawoprzedsiolkowej .....	166
4.4.5.	Wyniki w zależności od rodzaju dwubiegunowej elektrody implantowanej w regionie zatoki wieńcowej.....	172
4.5.	Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego u pacjentów leczonych wielomiejskową stymulacją przedsionkową .....	174
5.	OMÓWIENIE WYNIKÓW.....	186
5.1.	Efekty kliniczne wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej w zależności od lokalizacji elektrody w prawym przedsionku serca oraz czynniki wpływające na efektywność antyarytmiczną tego rodzaju stymulacji.....	186
5.1.1.	Problemy i niepowodzenia wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej w zależności od lokalizacji elektrody w prawym przedsionku serca .....	206
5.1.2.	Wnioski z badania efektów klinicznych i bezpieczeństwa wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej w zależności od lokalizacji elektrody w prawym przedsionku serca .....	213
5.2.	Efekty hemodynamiczne wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej w zależności od lokalizacji elektrody w prawym przedsionku serca.....	213
5.2.1.	Wnioski z badania efektów hemodynamicznych wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej w zależności od lokalizacji elektrody w prawym przedsionku serca .....	222
5.3.	Występowanie <i>oversensingu</i> fali R w badanych położeniach elektrody prawoprzedsiolkowej oraz w okolicy ujścia lub proksymalnym odcinku zatoki wieńcowej .....	222
5.3.1.	Znaczenie lokalizacji elektrody prawoprzedsiolkowej.....	224
5.3.2.	Znaczenie rodzaju dwubiegunowej elektrody prawoprzedsiolkowej .....	227
5.3.3.	<i>Oversensing</i> fali R w przypadku elektrod implantowanych w okolicy ujścia i proksymalnym odcinku zatoki wieńcowej, w porównaniu do badanych lokalizacji elektrody prawoprzedsiolkowej .....	228
5.3.4.	Sposoby eliminacji <i>oversensingu</i> fali R i znaczenie uzyskanych wyników .....	230
5.3.5.	Wnioski z badania zjawiska <i>oversensingu</i> fali R w różnych położeniach elektrody w prawym przedsionku oraz przy lokalizacji elektrody w okolicy ujścia lub proksymalnym odcinku zatoki wieńcowej.....	233
5.4.	Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego wymagające wszczęcia elektrody komorowej u pacjentów leczonych wielomiejskową stymulacją przedsionkową .....	233
5.4.1.	Wnioski z badania występowania zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego wymagających wszczęcia elektrody komorowej u pacjentów leczonych wielomiejskową stymulacją przedsionkową.....	238
6.	WNIOSKI OGÓLNE WYNIKAJĄCE Z PRACY .....	239
7.	STRESZCZENIE.....	240
8.	SUMMARY .....	249
9.	PIŚMIENNICTWO .....	257
10.	ANEKS.....	274

## WYKAZ NAJWAŻNIEJSZYCH SKRÓTÓW I OZNACZEŃ STOSOWANYCH W PRACY

AAI	zwyczajowo stymulacja przedsionkowa (dosłownie – tryb stymulacji przedsionkowej blokowanej rytmem przedsionków)
AAT	całkowity czas aktywacji elektrycznej przedsionków ( <i>atrial activation time</i> )
AF	migotanie przedsionków ( <i>atrial fibrillation</i> )
AFL	trzepotanie przedsionków ( <i>atrial flutter</i> )
AV	przedsionkowo-komorowy ( <i>atrio-ventricular</i> )
AV delay	opóźnienie przedsionkowo-komorowe w stymulatorze lub ICD dwujamowym
BP	dwubiegunowa konfiguracja detekcji i/lub stymulacji ( <i>bipolar</i> )
CS	zatoka wieńcowa ( <i>coronary sinus</i> )
DDD	zwyczajowo stymulacja przedsionkowo-komorowa, stymulacja dwujamowa, stymulacja sekwencyjna (dosłownie–tryb stymulacji: sprzężona stymulacja AAI i VVI z wyzwalanym/blokowanym trybem współpracy obu kanałów)
fala A	potencjał odpowiadający depolaryzacji przedsionka w czasie rytmu zatokowego rejestrowany w elektrogramie wewnątrzsercowym rozrusznika ( <i>A-wave</i> )
fala P	potencjał wewnątrzsercowy rejestrowany przez elektrodę przedsionkową odpowiadający depolaryzacji przedsionka w czasie rytmu zatokowego ( <i>P-wave</i> )
fala V	potencjał odpowiadający depolaryzacji komór w czasie rytmu zatokowego rejestrowany w elektrogramie wewnątrzsercowym rozrusznika ( <i>V-wave</i> )
FFRS	wyczuwanie depolaryzacji komór przez elektrodę przedsionkową ( <i>far field R-wave sensing</i> )
FFRSa	amplituda potencjału komorowego rejestrowanego przez elektrodę przedsionkową ( <i>far field R-wave sensing amplitude</i> )
grupa BB	pacjenci leczeni wielomiejscową stymulacją przedsionkową z elektrodą prawokomorową implantowaną w okolicy wiązki Bachmanna
grupa RA	pacjenci leczeni wielomiejscową stymulacją przedsionkową z elektrodą prawokomorową implantowaną w uszku prawego przedsionka
HRA	górną część prawego przedsionka, na jego wolnej (bocznej) ścianie ( <i>high right atrium</i> )
ICD	implantowany kardiowerter-defibrylator ( <i>implantable cardioverter-defibrillator</i> )
IECT	czas przewodzenia pomiędzy regionami, w których umieszczono obie elektrody przedsionkowe ( <i>interelectrode conduction time</i> )
IEGM	elektrogram wewnątrzsercowy ( <i>intracardiac electrogram</i> )
LA	lewy przedsionek ( <i>left atrium</i> )
LAH	blok przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa ( <i>left anterior hemiblock</i> )
LBBB	blok lewej odnogi pęczka Hisa ( <i>left bundle branch block</i> )
LV	lewa komora ( <i>left ventricle</i> )
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory ( <i>left ventricular ejection fraction</i> )

---

LVET	czas wyrzutu krwi z lewej komory przez zastawkę aortalną ( <i>left ventricular ejection time</i> )
LVFS	frakcja skracania lewej komory ( <i>left ventricular fractional shortening</i> )
MAP	wielomiejscowa stymulacja przedsionkowa ( <i>multisite atrial pacing</i> )
<i>mode switch</i>	w stymulatorze lub ICD dwujamowym funkcja automatycznej zmiany trybu stymulacji w wypadku wystąpienia tachyarytmii przedsionkowej, ze sterowanego przedsionkami na sterowany rytmem komór
MPI	wskaźnik wydolności mięśnia sercowego ( <i>myocardial performance index</i> )
<i>oversensing</i>	nadczułość
P	załamek P w ekg ( <i>P-wave on ECG</i> )
Pmin/Pmean	najmniejsza/średnia amplituda potencjału wewnątrzsercowego rejestrowanego przez elektrodę przedsionkową, odpowiadającego depolaryzacji przedsionka w czasie rytmu zatokowego, mierzona automatycznie ( <i>minimal/mean P-wave amplitude</i> )
PVAB	w stymulatorze lub ICD dwujamowym: okres całkowitej niewrażliwości w kanale przedsionkowym po pobudzeniu komorowym, spontanicznym lub wystymulowanym ( <i>post ventricular atrial blanking period</i> )
PVARP	w stymulatorze lub ICD dwujamowym: okres refrakcji w kanale przedsionkowym po pobudzeniu komorowym, spontanicznym lub wystymulowanym ( <i>post ventricular atrial refractory period</i> )
R	stymulacja o modulowanej częstotliwości ( <i>rate-adaptive, rate-responsive</i> )
RAA	uszek prawego przedsionka ( <i>right atrial appendage</i> )
RBBB	blok prawej odnogi pęczka Hisa ( <i>right bundle branch block</i> )
RT <sub>1</sub>	czas wystąpienia potencjału komorowego rejestrowanego przez elektrodę przedsionkową ( <i>far field R-wave sensing timing</i> )
RV	prawa komora ( <i>right ventricle</i> )
RVA	wierzchołek prawej komory ( <i>right ventricular apex</i> )
SND	choroba węzła zatokowego ( <i>sinus node disease</i> )
SR	rytm zatokowy ( <i>sinus rhythm</i> )
UP	jednobiegunowa konfiguracja detekcji i/lub stymulacji ( <i>unipolar</i> )
VVI	zwyczajowo stymulacja komorowa (dosłownie–tryb stymulacji komorowej blokowanej rytmem komór)



# 1. WSTĘP

## 1.1. PRAWIDŁOWE PRZEWODZENIE W PRZEDSIONKACH

W warunkach prawidłowych aktywacja przedsionków następuje w wyniku pobudzenia generowanego w węźle zatokowym, który stanowi grupa wyspecjalizowanych komórek układu bodźco-przewodzącego. Węzeł zatokowy, wielkości 1–2 cm, położony jest podnasilczo w obrębie bruzdy granicznej, która biegnie u podstawy uszka prawego przedsionka (*right atrial appendage, RAA*) i niejako oddziela je od systemu żył uchodzących do prawego przedsionka. Pobudzenie szerzy się z węzła zatokowego w obrębie tkanki mięśniowej, ale w przeciwieństwie do komórek, nie ma tu wyspecjalizowanych szlaków przewodzenia. Jednak mimo to możemy mówić o pewnych preferencjach przewodzenia w obrębie przedsionków. Wynika to z jednej strony z anatomii tych jam, lapidarnie porównywanych do worków pełnych dziur, a z drugiej z wzajemnego ułożenia włókien mięśniowych. Przy tym przy równoległym ułożeniu włókien mięśniowych względem siebie sprzyja to szybszemu szerzeniu się pobudzenia w takich wiązkach, co stwierdzono w obrębie grzebienia granicznego (*crista terminalis*) oraz brzegów otworu owalnego (*fossa ovalis*). W obrębie przegrody międzyprzedsionkowej James [147] wyodrębnił trzy wiązki mięśniowe o właściwościach preferencyjnego przewodzenia wynikających z anatomicznego ułożenia ich włókien mięśniowych. Wiązka tylna biegnie pionowo z węzła zatokowego wzdłuż tylnego brzegu przegrody międzyprzedsionkowej i kończy się w tylnej części węzła AV. Wiązka przednia i pośrednia są położone do przodu względem otworu owalnego. Rozpoczynają się w węźle zatokowym, następnie otaczają, odpowiednio, od przodu i od tyłu ujście żyły głównej górnej i biegną w kierunku przegrody międzyprzedsionkowej, gdzie łączą się ze sobą zanim zakończą się w górnej części węzła przedsionkowo-komorowego (*atrio-ventricular, AV*). Jak już wspomniałam, te szlaki międzywęzłowe nie różnią się histologicznie od pozostałej tkanki przedsionków, a jedynie równoległy układ ich włókien mięśniowych zapewnia im szybsze, a tym samym preferencyjne przewodzenie. Trzeba tu podkreślić, że generalnie wzajemne ułożenie włókien mięśniowych w przedsionkach jest bardzo zróżnicowane, stąd można mówić o istotnej anizotropii przewodzenia w obrębie przedsionków.

Węzeł AV położony jest w szczycie obszaru opisanego w 1907 roku przez Kocha i nazywanego trójkątem Kocha. Tylną granicę tego trójkąta wyznacza ścięgno Todara, stanowiące kontynuację zastawki Eustachiusza (przegroda włóknista zasłaniająca ujście żyły głównej dolnej do prawego przedsionka) w kierunku prawego trójkąta włóknistego. Przednią granicę trójkąta Kocha wyznacza linia przyczepu płotka przegrodowego zastawki trójdzielnej i obie te granice spotykają się u góry w obrębie części błonistej przegrody międzykomorowej. Podstawę trójkąta Kocha wyznacza linia łącząca powyższe struktury przebiegająca na wysokości ujścia zatoki wieńcowej (*coronary sinus, CS*).

Przewodzenie pomiędzy prawym i lewym przedsionkiem (*left atrium, LA*) odbywa się poprzez liczne szlaki międzyprzedsionkowe, przy tym największe znaczenie ma wiązka opisana przez Bachmanna w 1916 roku [20]. Stanowi ona przedłużenie grzebienia granicznego i biegnie wzdłuż sklepienia przedsionków łącząc węzeł zatokowy z przednią ścianą LA. Wiązka Bachmanna uważana jest za główny szlak przewodzenia międzyprzedsionkowego. Znane są również i inne połączenia pomiędzy przedsionkami w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej, m.in. w okolicy otworu owalnego [278], w regionie trójkąta Kocha [141,290] oraz CS, gdzie włókna mięśniowe biegną ze ścian CS w kierunku LA [47].

Przewodzenie w obrębie LA jest uwarunkowane jego warunkami anatomicznymi (ujścia żył płucnych, uszka LA i zastawki mitralnej) oraz preferencyjnym ułożeniem włókien podwsięrdziowych, które biegną ze sklepienia LA pomiędzy ujściem górnych i dolnych żył płucnych, a następnie skręcają w kierunku przegrody międzyprzedsionkowej i kończą się w przedniej i przegrodowej okolicy pierścienia mitralnego [208].

## 1.2. ZABURZENIA PRZEWODZENIA W PRZEDSIONKACH

Pierwszy opis kliniczny i koncepcję bloku międzyprzedsionkowego (*interatrial block, IAB*) przedstawili w 1965 roku Cohen i Scherf [53]. Blok międzyprzedsionkowy jest powodowany przez wydłużone przewodzenie pobudzenia z prawego do lewego przedsionka, co powoduje opóźnioną aktywację LA, a manifestacją IAB w ekg jest wydłużenie załamka P. Zgodnie z definicją WHO [357] prawidłowy czas trwania załamka P wynosi  $<110$  ms, tym samym załamek  $P \geq 110$  ms wskazuje na obecność IAB.

Blok międzyprzedsionkowy jest generalnie utożsamiany z zaburzeniami przewodzenia w obrębie wiązki Bachmanna, która stanowi drogę preferencyjnego przewodzenia z węzła zatokowego do LA. W badaniach eksperymentalnych wykazano bowiem, że uszkodzenie tego regionu powoduje opóźnienie aktywacji LA z typowym dla IAB obrazem elektrokardiograficznym [320].

Według Bayesa de Luny możemy wyróżnić częściowy i całkowity IAB [24]. Częściowy (niezpełny) IAB wiąże się z opóźnionym przewodzeniem przez wiązkę Bachmanna, na co w obrazie ekg wskazują załamki P o wydłużonym czasie trwania i często dwugarbnej morfologii. Natomiast IAB całkowity to sytuacja, kiedy doszło do całkowitego zablokowania przewodzenia w obrębie wiązki Bachmanna i pobudzenie LA następuje dzięki połączeniom międzyprzedsionkowym w okolicy trójkąta Kocha oraz CS. Aktywacja LA przebiega wówczas odwrotnie niż w warunkach prawidłowych, tj. od dołu do góry. Wiąże się to z charakterystycznym obrazem ekg: wydłużone załamki P są dwufazowe, dodatnio-ujemne, co jest widoczne przede wszystkim w odprowadzeniach kończynowych II, III i aVF, w których końcowa, ujemna, faza załamka P wskazuje właśnie na odwrócony kierunek i opóźnioną aktywację LA.

Jak już wspomniałam, wydłużenie załamka  $P \geq 110$  ms pozwala na rozpoznanie IAB. Jednak przy interpretacji ekg spotyka się niekiedy opisy „powiększenia LA” czy „nieprawidłowości dotyczącej LA”. Rzeczywiście, IAB często towarzyszy powiększeniu LA, ale nie są to synonimy, gdyż w ekg czas jest równoznaczny z czasem przewodzenia, a jego nadmierne wydłużenie oznacza blok i tylko tak należy interpretować np. wydłużenie załamka P. Dla zwiększenia specyficzności rozpoznania IAB wielu autorów stosuje kryterium załamka  $P \geq 120$  ms [14,104,123], a niektórzy  $\geq 130$  ms [226], czy nawet  $\geq 140$  ms [17]. Podkreśla się, że rozpoznanie IAB ustala się na podstawie analizy wszystkich 12 odprowadzeń ekg, gdyż u różnych osób największe wydłużenie załamka P można zarejestrować w różnych odprowadzeniach, aczkolwiek Asad i Spodick [16] wskazywali, że najczęściej dotyczy to odprowadzenia II, AVF i V5.

Występowanie IAB stwierdza się stosunkowo często w ogólnej populacji pacjentów leczonych szpitalnie, co wykazano w dwóch dużych badaniach na podstawie analizy 1000 zapisów ekg. Przy zastosowaniu kryterium wydłużenia załamka  $P \geq 110$  ms Jairath i Spodick [146] rozpoznawali IAB u 41,1% chorych. Podobnie Asad i Spodick [16] stwierdzali IAB u 47% pacjentów, choć stosowali kryterium czasu trwania załamka P

$\geq 120$  ms. Frisella i wsp. [104], przy użyciu tego ostatniego kryterium rozpoznawali IAB u 40,6% chorych. Autorzy wskazywali ponadto, że częstość IAB zwiększa się wraz z wiekiem i stwierdzali go u 60% pacjentów w wieku powyżej 59 lat [16,146].

Obecność IAB może wskazywać na szereg nieprawidłowości i wykazano jego związek z występowaniem nadkomorowych zaburzeń rytmu, takich jak trzepotanie (*atrial flutter, AF*) czy migotanie przedsionków (*atrial fibrillation, AF*), z powiększeniem oraz dysfunkcją elektromechaniczną LA, zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu lub rozwoju niewydolności serca [13].

Występowanie IAB często towarzyszy powiększeniu LA, na co wskazywano w wielu badaniach [123,148,230,271,272] jednak wzajemna korelacja tych parametrów jest słaba i przy danym wymiarze LA można stwierdzić szeroki zakres IAB [208]. Potwierdzają to również badania Josephsona i wsp. [148], którzy nie wykazali zależności pomiędzy powiększeniem LA w badaniu echokardiograficznym i czasem przewodzenia międzyprzedsionkowego u pacjentów z niereumatyczną chorobą serca, który oceniano inwazyjnie na podstawie badania elektrofizjologicznego, jako czas od początku rejestracji załamka P w ekg do początku aktywacji LA w zapisie z dystalnej CS. Wyniki te stanowią silną podstawę, aby, jak już wspomniałam, zaniechać stosowania rozpoznania „powiększenie LA” w przypadku stwierdzenia wydłużenia czasu trwania załamka P.

Natomiast w kontekście funkcji LA interesująca jest praca Goyala i Spodicka [123], którzy przeprowadzili wnikliwą ocenę echokardiograficzną 24 chorych z IAB, a uzyskane wyniki porównali ze starannie dobraną grupą kontrolną, którą stanowiło 16 pacjentów z podobnym wymiarem i objętością LA, ale bez IAB. Stwierdzono, że u chorych z IAB czas akceleracji fali przedsionkowej (fala A) był dłuższy, a objętość wyrzutowa i frakcja wyrzutowa LA oraz energia kinetyczna LA (*LA kinetic energy*) znacząco mniejsze, niż w grupie kontrolnej. Występowanie IAB wskazywało na „leniwą” funkcję skurczową LA, przy tym zaburzenia te były tym większe im bardziej nasilony był IAB.

Już wcześniej Ramsaran i Spodick [271] wykazali, że obecność IAB powodowała opóźnienie napełniania lewej komory (*left ventricle, LV*) względem komory prawej (*right ventricle, RV*): początek fali A na poziomie zastawki mitralnej rejestrowano z opóźnieniem średnio 37 ms w porównaniu do początku fali A napływu przez zastawkę trójdzielną i wiązało się to z istotnie późniejszą aktywacją LA.

Wyniki powyższych badań wskazują, że IAB może być uważany za wyznacznik dysfunkcji skurczowej LA. Co więcej, ponieważ IAB opóźnia skurcz LA może wpływać na jego udział w napełnianiu LV i w zależności od stopnia zaburzeń przewodzenia, jak również funkcji samej LV – zwiększać ryzyko rozwoju niewydolności serca. Ponadto, opóźnienie skurczu LA, powodowany tym wzrost ciśnienia w obrębie przedsionka i naprężenia jego ścian mogą, na drodze odruchowej, powodować zmiany parametrów elektrofizjologicznych miocytów oraz zmiany neurohormonalne, w tym zwiększone wydzielanie peptydów natriuretycznych z następowym spadkiem ciśnienia tętniczego [31,92,161,332].

Obserwacje dotyczące obniżonej funkcji skurczowej LA u osób z IAB są również interesujące w kontekście pracy Lorbara i wsp. [195], którzy przeanalizowali zapisy ekg 104 chorych z udarem niedokrwinnym mózgu lub TIA. U 43 pacjentów rejestrowano AF, natomiast u 61 chorych z rytmem zatokowym u 80% osób załamek P wynosił  $\geq 120$  ms. Wskazuje to, że w tej wyselekcjonowanej grupie IAB rozpoznawano dwukrotnie częściej, niż w cytowanych wyżej badaniach przeprowadzonych w ogólnej populacji chorych [16,146]. Mechanizm wzajemnej zależności IAB i udaru mózgu jest niejasny,

ale powiększenie LA i jego dysfunkcja skurczowa, które stwierdzano w badaniach echokardiograficznych u osób z IAB, mogą sprzyjać powstawaniu skrzeplin w LA. Występowanie IAB może być potencjalnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, nawet przy niewystępowaniu AF, a należy pamiętać, że 30% udarów niedokrwiennych przebiega bezobjawowo [4]. To nasuwa myśl o konieczności rozważenia leczenia przeciwkrzepliwego w przypadku IAB, jednak praca Lorbara ma charakter badania obserwacyjnego i wyniki te wymagają potwierdzenia w zaplanowanych randomizowanych badaniach klinicznych, zanim możliwe będzie takie zalecenie.

Występowanie IAB może być również markerem niedokrwienia i zwiększa wartość wyników testów wysiłkowych w diagnostyce choroby wieńcowej. Myrionthefts i wsp. [234] wykazali, że dołączenie wydłużenia załamka P  $\geq 120$  ms pod wpływem wysiłku do klasycznych kryteriów oceny niedokrwienia w czasie testu wysiłkowego pozwoliło na zwiększenie czułości wyniku tego badania z 57% do 75%, przy obniżeniu jego specyficzności z 85% jedynie do 77%. Również Apiyasawat i wsp. [11] wskazywali, że ocena IAB jest przydatna przy interpretacji wyniku testu wysiłkowego, a wystąpienie *de novo* załamka P  $\geq 120$  ms w czasie tego badania lub nasilenie w fazie odpoczynku wyjściowo stwierdzanego wydłużenia o więcej niż 20 ms obserwowano znamienne częściej u pacjentów z rozpoznaniem choroby wieńcowej potwierdzonym na podstawie wyniku badania MRI i/lub koronarografii.

W kontekście prezentowanej pracy największe znaczenie ma związek IAB z występowaniem nadkomorowych zaburzeń rytmu serca. Już w 1978 roku Leier i wsp. [180] wskazywali, że IAB sprzyja wystąpieniu AFL, co zostało potwierdzone w także w odniesieniu do AF. Podłożem większości arytmii przedsionkowych jest mechanizm nawrotnej fali pobudzenia (*reentry*) i w przypadku AFL jest to zwykle pojedyncza fala *makro-reentry*, natomiast u osób z AF liczne mniejsze, współistniejące fale *reentry* [5,224]. Dla podtrzymania arytmii w tym mechanizmie konieczna jest pewna krytyczna długość fali pobudzenia, którą warunkuje szybkość przewodzenia oraz długość refrakcji w danym obszarze w sercu. W przypadku AF, w porównaniu do AFL, wymagana jest krótsza fala pobudzenia dla zapewnienia minimalnej liczby pętli *reentry* niezbędnych dla podtrzymania tej arytmii [275]. Zaburzenia przewodzenia w przedsionkach mogą zatem odgrywać istotną rolę w powstawaniu AF i AFL, gdyż wpływają one na skrócenie długości fali pobudzenia w tkance przedsionków. Co więcej, opóźnienie przewodzenia i lokalnej aktywacji zwiększa dyspersję refrakcji w przedsionkach, zarówno czasową, jak i przestrzenną. To z kolei sprzyja powstawaniu jednokierunkowego bloku (bloków) przewodzenia, co jak wiadomo, jest jednym z warunków wyzwolenia i podtrzymania arytmii w mechanizmie *reentry*.

Obecność IAB można wykazać w czasie rytmu zatokowego na podstawie zapisu ekg i stwierdzenia wydłużenia załamka P o dwugarbnej lub dwufazowej morfologii. Dokładniejsza ocena przewodzenia śród- i międzyprzedsionkowego jest możliwa w czasie inwazyjnego badania elektrofizjologicznego [149,317]. Przewodzenie w obrębie prawego przedsionka mierzone jest od początku załamka P (lub sygnału wewnątrzsercowego aktywacji górnej części prawego przedsionka) do początku sygnału depolaryzacji przedsionka w elektrogramie rejestrowanym w okolicy pęczka Hisa. W warunkach prawidłowych czas ten wynosi od 30 do 60 ms. Natomiast czas przewodzenia międzyprzedsionkowego mierzony jest, jak poprzednio, od początku załamka P (lub sygnału wewnątrzsercowego aktywacji górnej części prawego przedsionka) do początku depolaryzacji LA w zapisie z elektrody umieszczonej w dystalnym odcinku CS. Czas ten wynosi zwykle

od 60 do 85 ms, natomiast u osób z IAB rejestrowano wartości od 120 do 180 ms, średnio 150 ms [65]. Jednak wyniki tych pomiarów dostarczają nam raczej ogólnych informacji na temat globalnego czasu aktywacji przedsionków, natomiast nie odzwierciedlają właściwości przewodzenia w poszczególnych rejonach obu przedsionków. W tym celu konieczne byłoby zastosowanie techniki jednoczesnego mappingu wielomiejscowego lub obrazowania elektroanatomicznego np. przy użyciu systemu CARTO [208,278]. Nie są to jednak badania rutynowo wykonywane w praktyce klinicznej.

Badanie elektrofizjologiczne pozwala natomiast na śledzenie dynamiki zaburzeń przewodzenia w różnych miejscach w przedsionkach. W tym celu analizuje się elektrogramy wystymulowanych pobudzeń dodatkowych. Na lokalne zaburzenia przewodzenia wskazuje opóźnienie aktywacji takiego obszaru przez wystymulowane pobudzenie dodatkowe oraz fragmentacja lokalnego elektrogramu w tej okolicy. Te nieprawidłowości często stwierdza się u osób z tachyarytmiami nadkomorowymi lub z chorobą węzła zatokowego (*sinus node disease, SND*) [44,76,77,322].

Stwierdzono przy tym, że nawet u osób ze zdrowym sercem są pewne regiony w przedsionkach, które wykazują szczególne właściwości elektrofizjologiczne predysponujące do powstania zaburzeń rytmu w mechanizmie *reentry*. Takim obszarem jest okolica ujścia CS (trójkąt Kocha). Często rejestruje się tu pofragmentowane elektrogramy, a występowanie bloku 2:1 w czasie szybkiej stymulacji przedsionków wskazuje na wydłużoną repolaryzację w tym rejonie [102]. Efektywna refrakcja jest tu dłuższa, w porównaniu do górnej części prawego przedsionka (*high right atrium, HRA*) [89,255], zwłaszcza u osób z atypowym AFL i AF [39]. Watson i wsp. [351] wykazali, że wyzwolenie AF w czasie programowanej stymulacji przedsionków było trudniejsze w regionie CS w porównaniu do HRA, co może być powodowane właśnie dłuższą refrakcją w tym obszarze. W tylnej części trójkąta Kocha, w okolicy ujścia CS obserwowano największe opóźnienie przewodzenia pobudzeń dodatkowych generowanych w prawym przedsionku [89,262], co często poprzedzało wyzwolenie AF [89,255].

Natomiast O'Donnel i wsp. [241], którzy badali pacjentów z AF, stwierdzali wydłużenie efektywnej refrakcji nie tylko w okolicy ujścia CS, ale również w regionie wiązki Bachmanna. W obu tych rejonach rejestrowano wydłużenie przewodzenia pobudzeń dodatkowych wyzwalanych z żył płucnych, które miały naśladować spontaniczną ektopię przedsionkową. Na szczególne właściwości elektrofizjologiczne okolicy wiązki Bachmanna wskazywali w badaniach eksperymentalnych także Duytschaever i wsp. [88]. Stwierdzono, że wyzwolenie AF przez pobudzenia dodatkowe generowane z prawego lub lewego przedsionka było poprzedzone krytycznym wydłużeniem ich przewodzenia w tym obszarze. Również w badaniach z zastosowaniem systemu mapowania elektro-anatomicznego CARTO wskazywano na obecność zaburzeń przewodzenia międzyprzedsionkowego u pacjentów AF, jako istotnego mechanizmu wystąpienia tej arytmii [365].

### 1.3. WPLYW STYMULACJI PRZEDSIONKÓW NA PRZEWODZENIE ŚRÓD- I MIĘDZYPRZEDSIONKOWE

W dotychczasowych badaniach wskazywano, że występowaniu AF może zapobiegać stymulacja przedsionków. Stymulacja może wywierać wpływ antyarytmiczny poprzez oddziaływanie albo na czynniki wyzwalające arytmie, albo na jej substrat, jakim

jest tkanka przedsionków. W pierwszym przypadku efekt stymulacji wynika z zapobiegania bradykardii i powodowanemu przez nią zwiększeniu dyspersji refrakcji w przedsionkach, w tym także z eliminacji pauz i tym samym mechanizmu „długi-krótki”, sprzyjającego wyzwoleniu AF [18,116]. Istotne znaczenie ma również tłumienie ektopii przedsionkowej poprzez narzucenie szybszego rytmu serca (*overdrive*) [231]. W drugim przypadku stymulacja może zapobiegać wyzwoleniu AF poprzez korzystną modyfikację właściwości elektrofizjologicznych w rejonie krytycznym dla powstania tej arytmii. Bowiem przy takim sprzężeniu przedwczesnych pobudzeń przedsionkowych, które powoduje, że w danym obszarze przedsionków występują one w okresie jego względnej refrakcji – wskutek niehomogenności przewodzenia w tym okresie oraz zwiększonej dyspersji refrakcji, pobudzenia te mogą wyzwać zaburzenia rytmu w mechanizmie *reentry*.

Zatem kluczowe znaczenie dla uzyskania korzyści antyarytmicznych ze stymulacji przedsionków ma miejsce tej stymulacji. Jak dotąd u pacjentów ze wskazaniami do stałej stymulacji serca elektrodę przedsionkową standardowo umieszcza się w RAA, gdyż jest to łatwe technicznie i zapewnia jej stabilne położenie. Dotychczasowe doświadczenia ze stosowaniem konwencjonalnej jednomiejscowej stymulacji RAA w prewencji AF przyniosły jednak rozczarowanie [115,117], choć wskazywano, że eliminacja bradykardii może przynosić pewne korzyści u pacjentów z SND lub z tzw. wagalnym AF [7,60]. Co więcej, w badaniach inwazyjnych wskazywano na niekorzystne następstwa elektrofizjologiczne stymulacji RAA i HRA, w tym nasilenie zaburzeń przewodzenia śród- i międzyprzedsionkowego, czemu towarzyszy wydłużenie czasu trwania załamka P [26,38,114,242,255,264,308,316,367]. Stąd konieczność poszukiwania optymalnego miejsca stymulacji w przedsionkach, zwłaszcza że znaczny odsetek chorych kwalifikowanych do leczenia stałą stymulacją serca stanowią pacjenci z SND [55,144,172,213,225], a napadowe arytmie przedsionkowe, zwłaszcza AF oraz progresja do utrwałonego AF wplecione są w historię naturalną tego zespołu [23,213,284,299].

Optymalne, z punktu widzenia wpływu antyarytmicznego, miejsce (lub miejsca) stymulacji to takie, które zmniejsza anizotropię i zapewnia bardziej synchroniczną depolaryzację i repolaryzację przedsionków poprzez poprawę przewodzenia śród- i międzyprzedsionkowego. Optymalne miejsce stymulacji powinno również zapobiegać, krytycznemu dla wyzwolenia AF, wydłużeniu przewodzenia pobudzeń dodatkowych pochodzących zarówno z prawego, jak i lewego przedsionka.

Efekty elektrofizjologiczne i antyarytmiczne stymulacji różnych miejsc w przedsionkach były oceniane w badaniach inwazyjnych w czasie programowanej stymulacji przedsionków [89,114,242,243,255,279,367]. Porównywano w nich wyniki stymulacji RAA, HRA, LA (z dostępu poprzez dystalną CS) oraz przegrody międzyprzedsionkowej w miejscach, które jak wykazywano wcześniej, mogą mieć kluczowe znaczenie dla AF, a więc w okolicy wiązki Bachmanna oraz w pobliżu ujścia CS (trójkąt Kocha). Stymulacja tych miejsc, w porównaniu do RAA i HRA, zapobiegała lokalnemu opóźnieniu przewodzenia pobudzeń dodatkowych generowanych z RAA lub HRA, a u osób z AF zapobiegała wyzwoleniu tej arytmii. W badaniach tych oceniano także efekty jednoczesnej stymulacji obu przedsionków oraz dwumiejscowej stymulacji prawego przedsionka (z HRA i okolicy ujścia CS) i wskazywano, że w większym stopniu, niż stymulacja jednomiejscowa, wpływały one na homogenność aktywacji elektrycznej przedsionków [114,243,264].

Badaniem, które w bardzo wyczerpujący sposób tłumaczy istotę optymalnego dla zapobiegania AF miejsca stymulacji, jest praca eksperymentalna Duytschaevera i wsp. [88]. W modelu zwierzęcym wykazano tu, że wyzwolenie AF przez pobudzenia dodatkowe generowane z prawego lub lewego przedsionka było związane z krytycznym wydłużeniem przewodzenia lub ich blokowaniem w regionie wiązki Bachmanna. Natomiast stymulacja, a tym samym preekscytacja okolicy wiązki Bachmanna zapobiegała wyzwoleniu AF poprzez wydłużenie sprzężenia wszystkich pobudzeń dodatkowych w tym obszarze. Z kolei stymulacja prawego przedsionka zmniejszała indukcję AF tylko przez pobudzenia dodatkowe generowane z LA w wyniku zmniejszenia ich „przedwczesności” w regionie wiązki Bachmanna i odwrotnie, stymulacja LA – wyzwolenie AF przez pobudzenia z prawego przedsionka. W tym bardzo dobrze zaplanowanym i przeprowadzonym badaniu w jasny sposób wykazano, że optymalne miejsce stymulacji w prewencji AF to takie, które zapewnia największą preekscytację obszaru, w którym z powodów anatomicznych lub czynnościowych występują zaburzenia przewodzenia w przedsionkach. Miejsce stymulacji powinno znajdować się możliwie najbliżej takiego obszaru zaburzeń przewodzenia, a zarazem możliwie daleko od ogniska pobudzeń ektopowych, aby w wyniku wcześniejszej stymulacji rejonu krytycznego dla AF opóźnić jego aktywację przez te pobudzenia.

Poza regionem wiązki Bachmanna w wielu badaniach wskazywano również na korzystne efekty preekscytacji okolicy ujścia CS (trójkąt Kocha), co m.in. zapobiegało indukcji AF przez pobudzenie dodatkowe wyzwalane z RAA i HRA [89,255,367]. Trudno przy tym rozstrzygnąć, który z tych regionów powinien być preferencyjnym miejscem stymulacji, gdyż cała przegroda międzyprzedsionkowa, od okolicy wiązki Bachmanna do trójkąta Kocha może odgrywać istotną rolę w powstawaniu AF, z uwagi na stwierdzaną tu dłuższą refrakcję, zwolnienie przewodzenia i właściwości anizotropowe [59,235,288]. Na potencjalne efekty antyarytmiczne stymulacji przegrody międzyprzedsionkowej wskazywali w swoich badaniach eksperymentalnych także Becker i wsp. [25]. W modelu zwierzęcym autorzy wykazali, że epikardialna stymulacja przegrody międzyprzedsionkowej powodowała korzystną wielokierunkową aktywację i istotne skrócenie czasu całkowitej aktywacji przedsionków, a uzyskane efekty były takie same, jak podczas jednoczesnej czteromiejscowej stymulacji obu przedsionków.

#### **1.4. KONWENCJONALNA STYMULACJA PRZEDSIONKOWA U PACJENTÓW ZE WSKAZANIAMI DO STAŁEJ STYMULACJI SERCA – WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH**

Wyniki dotychczasowych badań klinicznych, retrospektywnych [54], a zwłaszcza prospektywnych randomizowanych prób klinicznych wskazują, że tzw. stymulacja fizjologiczna, tj. przedsionkowa (AAI/R) i dwujamowa (DDD/R), która obejmuje także stymulację przedsionków, zapobiega wystąpieniu AF oraz progresji do przewlekłego AF u osób kwalifikowanych do wszczepienia rozrusznika z powodu objawowej bradykardii. Przy tym standardową lokalizacją elektrody przedsionkowej, jak już wspomniałam, jest RAA, co dotyczyło także wszystkich pacjentów, którzy uczestniczyli w tych badaniach.

W badaniu duńskim, w którym 225 pacjentów z SND randomizowano do stymulacji przedsionkowej (AAI) lub komorowej (VVI) stwierdzono, że ryzyko względne rozwoju AF na przestrzeni 5,5 lat obserwacji było mniejsze o 46% w grupie AAI ( $p=0,012$ ) [7].

W badaniu CTOPP 2568 chorych z bradykardią było randomizowanych do stymulacji fizjologicznej (głównie DDD, ale i AAI), albo VVIR. W okresie 3 lat u osób leczonych stymulacją fizjologiczną odnotowano zmniejszenie ryzyka względnego wystąpienia AF o 18% ( $p=0,05$ ) [55] i efekt ten utrzymywał się w dalszej obserwacji: redukcja ryzyka o 20% w okresie 6 lat ( $p=0,009$ ) [156]. Do badania PASE zakwalifikowano 407 chorych w wieku powyżej 65 lat z objawową bradykardią, którzy byli leczeni stymulacją DDD lub VVI [172]. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w występowaniu AF, jednak w podgrupie pacjentów z SND i stymulacją DDD rzadziej stwierdzano AF (19%), w porównaniu do osób z układem VVI (28%,  $p=0,06$ ). Badanie MOST to duża próba kliniczna ( $n=2050$ ), w której pacjenci z SND byli randomizowani do stymulacji DDDR lub VVIR. W grupie leczonej stymulacją fizjologiczną w okresie 3 lat stwierdzono zmniejszenie ryzyka względnego wystąpienia AF o 21% ( $p=0,008$ ) [173], a przewlekłego AF o 56% ( $p<0,001$ ). Korzyści ze stymulacji fizjologicznej odnieśli zwłaszcza pacjenci bez AF w wywiadzie (zmniejszenie ryzyka o 50%), natomiast u chorych, u których przed wszczęciem rozrusznika występowało AF efekty były niewielkie i niezamienne statystycznie (redukcja o 14%).

Cytowane badania, przeprowadzone w różnych populacjach wskazują, że stosowanie stymulacji fizjologicznej może zapobiegać AF u osób leczonych stałą stymulacją serca. Możliwe jest przy tym, że pewne grupy mogą korzystać z tego w większym stopniu, jak osoby z SND [172], chorzy tzw. stymulatorozależni [181,325,358] oraz pacjenci bez AF w wywiadzie [173,213].

Jednak zwraca uwagę, że efekty w postaci zmniejszenia ryzyka AF stwierdzano dopiero po dłuższej obserwacji, np. w badaniu duńskim dopiero po 5,5 latach, natomiast nie odnotowano ich w czasie pierwszych 3,3 lat [7]. Co więcej, korzyści ze zmniejszenia występowania AF nie znalazły odzwierciedlenia w zmniejszeniu całkowitej śmiertelności. Wykazywano taki efekt jedynie w badaniach retrospektywnych [54] lub w ocenie wstępnych wyników badania PAC-A-TACH u pacjentów z zespołem tachy-bradykardia leczonych stymulacją DDDR w porównaniu do VVIR [352]. Natomiast, poza cytowanym badaniem duńskim, żadne z wyżej wymienionych dużych badań klinicznych nie wykazało korzystnego wpływu stymulacji fizjologicznej na umieralność całkowitą czy umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Stąd poszukiwanie nowych metod stymulacji, które przyniosą większe korzyści w populacji pacjentów z AF.

## **1.5. RESYNCHRONIZUJĄCA STYMULACJA PRZEDSIONKOWA – WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH**

Nowe metody stymulacji stosowane dla zapobiegania AF mają na celu zapewnienie jak najbardziej synchronicznej aktywacji elektrycznej przedsionków, stąd w niniejszej pracy objęto je wspólną nazwą resynchronizującej stymulacji przedsionkowej. Możliwe są różne sposoby takiej stymulacji i jak wynika z dotychczasowych badań, efekt taki można uzyskać poprzez stymulację dwóch miejsc w przedsionkach – tzw. stymulacja wielomiejscowa, albo jednego miejsca, w tym wypadku alternatywnego względem RA-A, gdzie zazwyczaj umieszczana jest elektroda przedsionkowa.



### 1.5.1. Stymulacja wielomiejscowa

Początki resynchronizującej stymulacji przedsionkowej sięgają początku lat 90. kiedy Daubert i wsp. [65] zastosowali stymulację dwuprzedSIONKOWĄ u pacjentów z napaDOWYM AFL i nasilonym blokiem międzyprzedsionkowym. W takich układach jedną elektrodę implantowano typowo w RAA, natomiast druga elektroda umieszczana była w ŚRODKOWYM lub dystalnym odcinku CS. Inną metodą stymulacji wielomiejscowej jest zaproponowana przez Saksenę i Delfauta [82] dwumiejscowa stymulacja prawego przedsionka [287]. W tym wypadku druga elektroda, o aktywnej fiksacji, implantowana jest w okolicy ujścia CS. W obu układach elektrody łączono za pomocą rozgałęźnika typu Y z kanałem przedsionkowym rozrusznika dwujamowego i po zaprogramowaniu dwubiegunowej (BP) polaryzacji uzyskiwano stymulację obu miejsc w przedsionkach. Pod koniec lat 90. do stymulacji dwuprzedSIONKOWEJ oraz dwumiejscowej stymulacji prawego przedsionka zaczęto stosować konwencjonalne rozruszniki dwujamowe i każdą z elektrod łączono oddzielnie z odpowiednim kanałem stymulatora [170,171]. Dalszy rozwój tej metody przyniósł wprowadzenie na rynek rozruszników specjalnie dedykowanych wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, takich jak Logos oraz Stratos LA (firmy Biotronik), przy tym Stratos LA ma dodatkowy niezależny kanał do stymulacji komorowej.

Wyniki pierwszych badań klinicznych, w których oceniano stymulację dwuprzedSIONKOWĄ były bardzo obiecujące [65]. D'Allonnes i wsp. [64] implantowali taki układ u 86 pacjentów, przy tym jako kryteria kwalifikacji przyjęto występowanie opornych na leczenie farmakologiczne napadów AF, w tym przynajmniej dwóch epizodów w okresie 6 miesięcy poprzedzających zabieg, a ponadto czas trwania załamka P  $\geq 120$  ms oraz czas przewodzenia międzyprzedsionkowego  $\geq 100$  ms (mierzonego na podstawie zapisów wewnątrzsercowych pomiędzy RAA lub HRA oraz dystalną CS). W tej grupie 66% osób miało wskazania do wszczępienia stymulatora serca z powodu SND lub bloku AV. W czasie średnio 33-miesięcznej obserwacji 64% pacjentów utrzymało rytm zatokowy, przy tym u 32,5% osób nie stwierdzano żadnych nawrotów arytmii przedsionkowych.

Wobec tak zachęcających wyników zaplanowano wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne SYNBIAPACE, w którym metodą *cross-over* u każdego pacjenta porównywano efekty stymulacji dwuprzedSIONKOWEJ (DDTA 70/min), konwencjonalnej stymulacji dwujamowej z RAA (DDD 70/min), a także niestosowania stymulacji przedsionków (wówczas rozrusznik programowano do trybu DDD 30/min). Każdy program stymulacji utrzymywano przez 3 miesiące. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do pierwszego nawrotu AF, oceniany na podstawie funkcji holterowskich stymulatora. W badaniu wzięły udział 43 osoby, bez wskazań do wszczępienia rozrusznika serca, ale z wydłużonym  $\geq 120$  ms czasem trwania załamka P (średnio  $148 \pm 31$  ms) oraz czasem przewodzenia międzyprzedsionkowego  $\geq 100$  ms. Wstępne wyniki tego badania [201] nie wykazały różnic w czasie wystąpienia pierwszego nawrotu AF (DDTA  $62 \pm 24$  dni, DDD 70/min  $37 \pm 22$  dni, DDD 30/min  $39 \pm 22$  dni,  $p=ns$ ), ani całkowitego czasu utrzymywania się AF (DDTA  $4 \pm 10$  dni, DDD 70/min  $7 \pm 16$  dni, DDD 30/min  $5 \pm 13$  dni,  $p=ns$ ). Obserwowano wprawdzie trend faworyzujący stymulację dwuprzedSIONKOWĄ, ale nie były to różnice znamienne statystycznie. Badaniu temu zarzuca się jednak niewielką liczebność ocenianej grupy oraz są wątpliwości czy z powodów technicznych u wszystkich pacjentów uzyskano skuteczną stymulację LA.

Inne badania, w których oceniano stymulację dwuprzedsionkową przyniosły sprzeczne wyniki. Levy i wsp. [182] metodą *cross-over* porównywali efekty stymulacji dwuprzedsionkowej, konwencjonalnej stymulacji RAA oraz niestosowania stymulacji (w każdym przypadku przez 3 miesiące) w grupie 19 pacjentów z opornym na farmakoterapię napadowym AF. Każdy sposób stymulacji był lepszy w porównaniu do okresu, gdy w ogóle jej nie stosowano, jednak nie stwierdzono różnic częstości nawrotów AF czy całkowitego czasu występowania AF pomiędzy stymulacją RAA i dwuprzedsionkową. Z kolei Mirza i wsp. [221], w innym prospektywnym randomizowanym badaniu przeprowadzonym również w grupie 19 pacjentów z nawracającym AF, porównywali efekty stymulacji RAA lub HRA, stymulacji CS oraz dwuprzedsionkowej stosowanych u każdego chorego przez 3 miesiące. Największe korzyści, w postaci redukcji częstości epizodów AF, odnotowano w czasie stymulacji dwuprzedsionkowej.

Również w przypadku dwumiejscowej stymulacji prawego przedsionka wyniki pierwszych badań prospektywnych były bardzo zachęcające. Delfaut i wsp. [82] oceniali grupę 30 pacjentów, u których w pierwszej fazie badania porównywano efekty stymulacji jednomiejscowej (RAA lub okolica ujścia CS) i dwumiejscowej stymulacji prawego przedsionka, stosowanych (*cross-over*) każda przez 6 miesięcy. W dalszym etapie tego badania u wszystkich chorych stosowano wielomiejscową stymulację przedsionków. Wszyscy pacjenci mieli wskazania do wszczęcia stymulatora serca, w tym 64% osób z powodu SND. W czasie 9 miesięcznej obserwacji zastosowanie dwumiejscowej stymulacji prawego przedsionka spowodowało znamienne zmniejszenie częstości nawrotów AF w porównaniu do stymulacji jednomiejscowej (89% vs. 62% pacjentów wolnych od objawowych nawrotów AF,  $p=0,02$ ). Efekt ten utrzymywał się w dalszej obserwacji – po roku oraz po 3 latach, odpowiednio: u 78% i 56% pacjentów leczonych stymulacją wielomiejscową nie stwierdzano objawów AF. Zwraca uwagę, że była to wyselekcjonowana grupa pacjentów – zdecydowana większość z SND, u których często modyfikowano leczenie antyarytmiczne, a parametry rozrusznika programowano tak, aby uzyskać wysoki (>80%) odsetek stymulacji przedsionków (podstawowa częstość stymulacji 80–90/min, stymulacja z adaptowaną częstością impulsów).

Również w badaniu NIPP-AF [176], które było randomizowanym badaniem przeprowadzonym w grupie 22 pacjentów z AF, ale bez wskazań do wszczęcia rozrusznika serca, wykazano korzyści z dwumiejscowej stymulacji prawego przedsionka. W czasie jej stosowania, w porównaniu do okresu bez stymulacji, stwierdzono wydłużenie czasu do pierwszego nawrotu AF ( $50\pm 35$  dni vs.  $15\pm 17$  dni,  $p=0,006$ ) i zmniejszenie odsetka czasu, w jakim występowało AF ( $22\pm 29\%$  vs.  $45\pm 34\%$ ,  $p=0,04$ ). Jednak pewne problemy przy interpretacji wyników tego badania sprawia fakt, że stymulacja wielomiejscowa była tu niejako wspomagana przez dodatkowy algorytm typu *overdrive*, utrzymujący przez cały czas stymulację nieco powyżej częstości kardiopowego rytmu zatokowego. Zwraca również uwagę niewielka liczebność badanej grupy.

Z kolei inne badanie typu *cross-over* z tego okresu [185], przeprowadzone w podobnej grupie pacjentów, nie wykazało różnic pomiędzy dwumiejscową stymulacją prawego przedsionka i konwencjonalną stymulacją RAA w częstości nawrotów AF, czasie utrzymywania się AF, ani jakości życia chorych. Jednak trzeba podkreślić, że okres, w jakim oceniano porównywane metody stymulacji był bardzo krótki (1 miesiąc).

I wreszcie największe, jak dotąd, randomizowane badanie kliniczne poświęcone wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej – DAPPAF [289]. Do tego badania kwalifikowano pacjentów z nawracającym AF oraz z bradykardią, a więc ze wskazaniami do

wszczepienia rozrusznika serca, u których w okresie 3 miesięcy poprzedzających zabieg odnotowano przynajmniej dwa objawowe epizody AF. W grupie 118 pacjentów metodą *cross-over* porównano efekty dwumiejscowej stymulacji prawego przedsionka, stymulacji RAA oraz niestosowania stymulacji (każdy okres przez 6 miesięcy). W całej badanej grupie pacjentów nie stwierdzono, aby stymulacja dwumiejscowa ( $p=0,07$ ) czy stymulacja jedynie RAA ( $p=0,18$ ) wydłużała czas do pierwszego nawrotu objawowego AF, w porównaniu do okresu kiedy nie stosowano żadnej stymulacji. Natomiast wykazano takie korzyści w podgrupie chorych z umiarkowanym nasileniem napadów AF przed wszczęciem rozrusznika (nie częściej niż raz w tygodniu) i u których stosowano leki antyarytmiczne klasy 1 lub klasy 3. U tych pacjentów dwumiejscowa stymulacja prawego przedsionka, w porównaniu do stymulacji RAA powodowała istotne wydłużenie czasu do pierwszego nawrotu AF (HR 0,46  $p=0,006$ ). Wyniki tego badania wskazują na potencjalne korzyści, jakie przynosi ta metoda leczenia, w połączeniu z lekami klasy 1 lub 3, w wyselekcjonowanej grupie chorych z bradykardią i umiarkowanie częstymi nawrotami AF. Jednak, podobnie jak we wszystkich wymienionych wyżej badaniach, w których wykazano korzyści z zastosowania resynchronizującej stymulacji przedsionkowej, niemożliwe było całkowite wyeliminowanie AF.

### 1.5.2. Stymulacja jednomiejscowa tzw. alternatywnych miejsc w przedsionkach

Za alternatywne względem RAA miejsca w przedsionkach uważa się rejony, w których odbywa się preferencyjne przewodzenie międzyprzedsionkowe. Zgodnie z założeniami resynchronizującej stymulacji przedsionkowej, stymulacja tych miejsc ma na celu skrócenie czasu całkowitej aktywacji elektrycznej przedsionków, o potencjalnym wpływie antyarytmicznym. W praktyce stymulacja ta dotyczy przednio-górnej części przegrody międzyprzedsionkowej (region wiązki Bachmanna) lub tylna-dolnej części przegrody w okolicy ujścia CS (okolica trójkąta Kocha).

Pierwsze prace na temat stymulacji przegrody międzyprzedsionkowej pojawiły się w latach 1997–1999. Spencer i wsp. [305], Katzivas i wsp. [153] oraz Padeletti i wsp. [250] wskazywali na możliwości techniczne i bezpieczeństwo takiej stymulacji i zwracali uwagę na towarzyszące jej istotne skrócenie czasu trwania załamka P. Bailin i wsp. [21] w dużym wieloośrodkowym badaniu klinicznym, do którego włączono 120 pacjentów z nawracającym AF i wskazaniem do stymulacji dwujamowej, oceniali efekty stymulacji RAA w porównaniu do stymulacji okolicy wiązki Bachmanna. Po roku obserwacji 75% pacjentów randomizowanych do stymulacji w regionie wiązki Bachmanna było wolnych od utrwalonego AF, w porównaniu do 47% chorych w grupie RAA ( $p<0,05$ ). Natomiast Padeletti [252] oceniali pacjentów z bradykardią zatokową i napadowym AF, spośród których 24 chorych randomizowano do stymulacji RAA, a 22 do stymulacji w regionie trójkąta Kocha. W czasie 6-miesięcznej obserwacji zarówno liczba objawowych epizodów AF, jak i czas występowania AF były znamienne mniejsze w grupie, w której stosowano stymulację okolicy trójkąta Kocha. Również w innych badaniach wskazywano na korzystne efekty stymulacji przegrody międzyprzedsionkowej, w tym także u pacjentów bez SND, ale z zaburzeniami przewodzenia międzyprzedsionkowego [135,250,251,253].

Stąd rozczarowanie, kiedy opublikowano wyniki badania ASPECT, największej jak dotąd wieloośrodkowej próby klinicznej, oceniającej efekty stymulacji przegrody mię-

dzyprzedsionkowej [254]. W badaniu, które objęło 277 chorych z objawową bradykardią i nawracającym AF nie wykazano, aby ten sposób stymulacji przynosił korzyści antyarytmiczne w porównaniu do stymulacji RAA. Położenie elektrody na przegrodzie międzyprzedsionkowej (w części dolnej, środkowej czy górnej) pozostawiono tu do decyzji osoby przeprowadzającej zabieg. W czasie 3 miesięcznej obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic w częstości nawrotów AF rejestrowanych przez stymulator (9 vs. 3 epizody/dzień), ani całkowitego czasu występowania AF (15 vs. 12 min/dzień) pomiędzy chorymi ze stymulacją przegrody międzyprzedsionkowej i pacjentami ze stymulacją RAA.

W badaniu ASPECT oceniano także przydatność 3 dodatkowych algorytmów typu *overdrive*, mających na celu zwiększenie odsetka stymulacji przedsionkowej (*atrial pacing preference*), eliminację pauz po przedwczesnych pobudzeniach przedsionkowych (*atrial rate stabilization*) oraz zapewnienie wyższej częstości stymulacji po ustąpieniu AF (*post mode-switch overdrive pacing*). Zastosowanie tych algorytmów powodowało istotne zmniejszenie liczby przedsionkowych pobudeń dodatkowych w obu badanych grupach, ale nie wpłynęło ani na częstość nawrotów AF rejestrowanych przez stymulator, ani na czas trwania AF. Po włączeniu tych algorytmów odnotowano jedynie istotne zmniejszenie liczby objawowych epizodów AF (z  $2,5 \pm 5,2$ /miesiąc do  $1,4 \pm 3$ /miesiąc,  $p=0,01$ ) u pacjentów leczonych stymulacją przegrody międzyprzedsionkowej.

Generalnie, w badaniach na temat przydatności dodatkowych algorytmów stymulacji przedsionków w prewencji AF panuje dość duży zamęt, głównie dlatego, że oceniano w nich różne populacje, stosowano różne protokoły badania i leczenia oraz analizowano różne punkty końcowe. Co więcej, w jednych badaniach oceniano pojedyncze algorytmy, a w innych włączano kilka jednocześnie, co utrudnia ocenę roli każdego z nich. Niewątpliwie konieczne są dalsze badania dla ustalenia, w jakich populacjach pacjentów należy oczekiwać korzyści ze stosowania takich dodatkowych funkcji stymulatorów oraz jak programować te urządzenia dla uzyskania maksymalnych korzyści antyarytmicznych.

### 1.5.3. Nowa metoda wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej i jej założenia

Migotanie przedsionków jest najczęściej spotykaną arytmia, przy tym obciążoną ryzykiem zwiększonej chorobowości i umieralności [166,204,312,349], a jej leczenie pociąga za sobą duże nakłady finansowe [61,177,276]. Arytmia ta występuje stosunkowo często w ogólnej populacji chorych leczonych stałą stymulacją serca, a zwłaszcza u osób z SND, w której naturalny przebieg, jak już wspomniałam, wpleciona jest progresja od napadowego do przewlekłego AF [213,284,299]. Pacjenci z SND stanowią znaczny odsetek osób kwalifikowanych do wszczepienia rozrusznika. Zatem ustalenie optymalnego, z punktu widzenia korzyści antyarytmicznych, miejsca i sposobu stymulacji w tej grupie ma bardzo duże znaczenie praktyczne, zarówno dla poprawy jakości życia chorych, jak i zmniejszenia ryzyka niekorzystnych następstw AF.

Wyniki badań elektrofizjologicznych wskazują, że mechanizm potencjalnego wpływu antyarytmicznego jest podobny, zarówno w odniesieniu do stymulacji pojedynczych tzw. alternatywnych miejsc w przedsionkach, jak i stymulacji wielomiejscowej (dwuprzedsionkowej lub dwumiejscowej w obrębie prawego przedsionka). W każdym przypadku stymulacja może powodować skrócenie całkowitego czasu aktywacji elektrycznej

przedsionków, zmniejszenie dyspersji refrakcji w przedsionkach oraz preekscytację obszarów, które z uwagi na obecność zaburzeń przewodzenia mogą mieć istotne znaczenie dla występowania zaburzeń rytmu w mechanizmie *reentry*, w tym AF [25,289,367].

Przy tym badania te nie wskazują, aby stymulacja wielomiejscowa wykazywała przewagę nad jednomiejscową stymulacją okolicy wiązki Bachmanna lub ujścia CS. Trzeba jednak zwrócić uwagę, że były to badania eksperymentalne, albo przeprowadzono je u pacjentów bez arytmii przedsionkowych w wywiadzie. Nawet, jeśli były to osoby z AF to ze zdrowym sercem, bez choroby organicznej serca. Natomiast u osób z AF i uszkodzonym sercem należy oczekiwać, że nie tylko nasila to stopień zaburzeń przewodzenia w przedsionkach, ale i zwiększa liczbę obszarów ich występowania (poza „typowymi” regionami, takimi jak wymieniana już wielokrotnie okolica ujścia CS czy wiązki Bachmanna). Zatem u takich pacjentów stymulacja jednomiejscowa może być mniej skuteczna [339], a korzystne będzie zastosowanie stymulacji wielomiejscowej.

Pomimo wielu prac na temat roli elektrostymulacji w prewencji AF nadal wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi i szereg zagadnień wymaga dalszych badań. Nadal nie wiemy, jakie jest optymalne miejsce stymulacji w przedsionkach, w tym przy uwzględnieniu rodzaju współistniejących chorób, a także nasilenia zaburzeń przewodzenia w przedsionkach. Nie wiemy też, jaka konfiguracja położenia elektrod jest optymalna. Jakże czynniki determinują efekt antyarytmiczny tej metody leczenia, pozwalają przewidywać jej skuteczność oraz uzyskanie korzyści klinicznych.

W 2003 roku narodziła się nowa koncepcja resynchronizacji elektrycznej przedsionków, której autorem jest prof. Andrzej Kutarski z Akademii Medycznej w Lublinie. Koncepcja ta zakłada, że stymulacja dwóch miejsc w prawym przedsionku o kluczowym znaczeniu z jednej strony dla przewodzenia międzyprzedsionkowego, a z drugiej dla powstania i podtrzymywania AF, tj. w regionie wiązki Bachmanna oraz CS (region trójkąta Kocha) może przynosić istotne korzyści antyarytmiczne u pacjentów z AF i wskazaniemi do stałej stymulacji serca. Jak wiadomo z badań inwazyjnych stymulacja RAA może powodować szereg niekorzystnych następstw elektrofizjologicznych, w tym nasilać zaburzenia przewodzenia w przedsionkach. Natomiast preekscytacja okolicy wiązki Bachmanna oraz ujścia CS może sprzyjać zapobieganiu AF. Nowa metoda stymulacji wielomiejscowej może być zatem bardziej efektywna niż stosowana dotychczas dwumiejscowa stymulacja prawego przedsionka lub stymulacja dwuprzedsionkowa, w których w obu przypadkach jedna z elektrod przedsionkowych jest umieszczana w RAA.

Efekt resynchronizującej stymulacji przedsionkowej w dużym stopniu zależy od tego czy powoduje ona skuteczną preekscytację obszaru, który w wyniku lokalnych różnic refrakcji lub anizotropii przewodzenia stanowi substrat dla powstania pętli *reentry* w wyniku pobudzenia go przez krytycznie sprzężone dodatkowe pobudzenia przedsionkowe. Korzystne efekty jednomiejscowej stymulacji okolicy wiązki Bachmanna lub ujścia CS nasuwają myśl, że ich jednoczesna stymulacja może być bardziej efektywna i to z kilku powodów. Zwiększa to prawdopodobieństwo preekscytacji substratu krytycznego dla AF, zwłaszcza gdy u chorego współistnieje kilka takich obszarów. Ponadto wydaje się, że umożliwi ona bardziej synchroniczną aktywację obu przedsionków. Wiadomo również, że stymulacja CS, poprzez zmianę kierunku aktywacji LA może powodować istotne zaburzenia mechaniki skurczu przedsionków, co wykazano w badaniach echokardiograficznych [71]. Natomiast stymulacja w okolicy wiązki Bachmanna, która zapewnia prawidłowy kierunek szerzenia się pobudzenia w obrębie LA może zmniejszyć ten negatywny wpływ, a tym samym zwiększyć efektywność antyarytmiczną stymulacji

CS. Wreszcie, skuteczność stymulacji zarówno w okolicy wiązki Bachmanna, jak i ujścia CS zależy od zachowania prawidłowego przewodzenia międzyprzedsionkowego w tych rejonach, zatem w przypadku zaburzeń przewodzenia w jednym z nich może to być kompensowane poprzez szybszą aktywację drugiego z tych obszarów.

## 1.6. WYSTĘPOWANIE ZJAWISKA *OVERSENSINGU* FALI R

Programowanie czułości w kanale przedsionkowym jest niezwykle ważne u pacjentów z klasycznym stymulatorem dwujamowym lub z dwujamowym ICD, zwłaszcza u osób z napadowym AF. Jest ono również bardzo istotne u osób leczonych resynchronizującą stymulacją przedsionkową przy zastosowaniu rozruszników dwujamowych. Zbyt niska czułość (zbyt wysoki próg czułości) zwiększa bowiem ryzyko zaburzeń detekcji depolaryzacji przedsionka w czasie rytmu zatokowego (tzw. *undersensing* P), ale również fali AF, której amplituda jest zwykle niska i wynosi 25–30% amplitudy wewnątrzsercowej fali P. Wood i wsp. [363] wykazali, że amplituda AF była niższa niż 0,3 mV u 35% pacjentów, u których w czasie rytmu zatokowego rejestrowano fałę  $P \leq 1,5$  mV. W efekcie dochodzi do zaburzeń pracy stymulatora, a w wypadku AF do zahamowania ochronnej funkcji automatycznej zmiany trybu stymulacji (*mode-switch*) i u osób z klasycznym stymulatorem sekwencyjnym może dochodzić do niepożądanego szybkiej stymulacji komór wyzwalanej nieprawidłowo wyczuwanym rytmem przedsionków. Z kolei zbyt wysoka czułość w kanale przedsionkowym (zbyt niski próg czułości) może paradoksalnie powodować zaburzenia detekcji fali AF, a z drugiej strony zwiększać ryzyko wyczuwania innych sygnałów, w tym wewnątrzsercowej fali R.

Zjawisko *oversensingu* fali R (*far field R-wave sensing, FFRS*), czyli wyczuwania w kanale przedsionkowym wewnątrzsercowej fali R odpowiadającej depolaryzacji komór, jest dobrze znane, zarówno w stymulatorach AAI/R, jak i rozrusznikach dwujamowych. Można je stwierdzić u większości chorych zwłaszcza przy zaprogramowaniu wysokiej czułości przedsionkowej [37]. Inne czynniki, które mogą wpływać na występowanie FFRS to system filtracji sygnałów wewnątrzsercowych w danym modelu rozrusznika, konstrukcja elektrody oraz lokalizacja elektrody przedsionkowej [2,106,107,244].

Występowanie FFRS może powodować istotne zaburzenia pracy stymulatora. W rozrusznikach AAI/R detekcja FFRS poza okresem refrakcji przedsionkowej może powodować zwolnienie stymulacji poniżej zaprogramowanej częstości podstawowej lub poniżej częstości wskazywanej przez sensor. W stymulatorach dwujamowych FFRS może prowadzić do wystąpienia specyficznej postaci częstoskurczu przewodzonego przez stymulator [300]. Jednak z uwagi na to, że FFRS rejestruje się zwykle w okresie refrakcji przedsionkowej po pobudzeniu komorowym, tj. w czasie PVARP (*post ventricular atrial refractory period*) ryzyko wystąpienia takiego częstoskurczu jest w praktyce niewielkie.

W przypadku większości stosowanych obecnie stymulatorów dwujamowych mogą pojawić się inne problemy związane z FFRS. Większość tych urządzeń jest wyposażona w funkcję *mode-switch*, tj. automatycznej zmiany trybu stymulacji w wypadku wystąpienia tachyarytmii przedsionkowej. Ma ona na celu ochronę przed niepożądanym szybkim rytmem komór w czasie tej arytmii. Fundamentalne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania tej funkcji ma zaprogramowana czułość w kanale przedsionkowym. Zasada działania *mode-switch*, w największym skrócie, polega na tym, że detekcja sy-

gnałów w okresie PVARP uruchamia algorytm automatycznej zmiany trybu stymulacji ze sterowanego przedsionkami (DDD, VDD) na sterowany rytmem komór (VDI, DDI). Stymulator nie rejestruje jedynie tych sygnałów, które pojawiają się w okresie jego całkowitej niewrażliwości, tj. w początkowym okresie PVARP nazywanym PVAB (*post ventricular atrial blanking period*). Natomiast detekcja sygnałów w dalszym czasie PVARP powoduje automatycznie uruchomienie algorytmu funkcji *mode-switch*. Tym samym FFRS rejestrowane przez rozrusznik w czasie PVARP (poza okresem PVAB) mogą być mylnie interpretowane jako AF i powodować niepotrzebne uruchomienie funkcji *mode-switch* [105,297]. Włączenie funkcji *mode-switch* przy częstościach rytmu zatokowego przekraczających zaprogramowany rytm podstawowy prowadzi do asynchronicznej pracy przedsionków i komór, co potencjalnie może sprzyjać wyzwoleniu AF. Nieadekwatne włączenia *mode-switch* mogą prowadzić również do nieprawidłowej oceny klinicznej pacjenta, tj. zawyżenia częstości epizodów AF lub do wniosku o nieskuteczności dotychczasowego leczenia tej arytmii. Ponadto, detekcja FFRS może zaburzać działanie innych funkcji stymulatora, np. algorytmów automatycznej kontroli czułości, detekcji wstecznego przewodzenia (komorowo-predsionkowego) lub zapobiegających wystąpieniu tzw. częstoskurczów stymulatorowych.

Występowanie FFRS może być nawet niebezpieczne u pacjentów z dwujamowym ICD, są bowiem doniesienia, że zjawisko to może prowadzić do nieadekwatnego działania ICD i nieuzasadnionego uruchomienia stymulacji antyarytmicznej lub defibrylacji wewnątrzsercowej [21,362]. Opisano także przypadek zahamowania stymulacji u pacjenta z modelem ICD wykorzystującym system automatycznej zmiany czułości (*automatic gain control*) w następstwie detekcji sygnałów przedsionkowych przez elektrodę ICD [63]. Są również doniesienia o zahamowaniu stymulacji i wystąpieniu asystolii u chorych leczonych stymulacją dwukomorową w wyniku wyczuwania aktywności elektrycznej LA przez elektrodę lewokomorową [193,323].

Mamy różne możliwości eliminacji zjawiska FFRS, ale żaden z tych sposobów nie jest doskonały. Jednym z nich jest obniżenie czułości przedsionkowej do wartości, przy której nie stwierdza się już FFRS. Jednak jest to możliwe jedynie przy zachowaniu bezpiecznego marginesu amplitudy fali P w stosunku do amplitudy FFRS. Natomiast przy niezadowolających parametrach sterowania w czasie rytmu zatokowego takie rozwiązanie jest niemożliwe do zastosowania, gdyż wiąże się z ryzykiem zarówno niewyczuwania potencjałów przedsionkowych podczas rytmu zatokowego, jak i AF.

Innym rozwiązaniem w przypadku zjawiska FFRS jest wydłużenie okresu PVAB, jednak może to powodować zaburzenia wyczuwania tachyarytmii nadkomorowych, a zwłaszcza trzepotania przedsionków – w zależności od długości cyklu tej arytmii może dochodzić do zablokowania detekcji co drugiej fali trzepotania (blokowanie detekcji 2:1) i tym samym zahamowania uruchomienia funkcji *mode-switch* [122].

Wydłużenie PVAB, które pogarsza detekcję arytmii przedsionkowych, może być szczególnie niekorzystne u osób z dwujamowym ICD, gdyż może zaburzać różnicowanie AF i tachyarytmii komorowych i prowadzić do nieadekwatnych interwencji ICD.

Jak już wspomniałam, jednym z czynników wpływających na występowanie FFRS jest lokalizacja elektrody przedsionkowej. Tym samym ustalenie takiego położenia elektrody w prawym przedsionku, przy którym ryzyko wystąpienia FFRS byłoby zmniejszone będzie miało istotne znaczenie kliniczne dla bardzo dużej grupy pacjentów leczonych stałą stymulacją serca, w tym także dwukomorową oraz ICD. W większości prac poświęconych problematyce FFRS badano osoby z elektrodą implantowaną w RAA. Nie-

wiele jest doniesień, w których oceniano wpływ lokalizacji elektrody przedsionkowej na FFRS, a do tego znaczną część z nich prezentowano w postaci abstraktów [2,244]. Jak dotąd w żadnej z prac nie oceniano występowania FFRS przy położeniu elektrody prawopredsionkowej w okolicy wiązki Bachmanna i niewiele jest doniesień na temat elektrod implantowanych w okolicy ujścia CS [207,248]. Również nie znalazłam prac, w których zagadnienie to badano u osób leczonych resynchronizującą stymulacją przedsionkową. U tych pacjentów wystąpienie FFRS może powodować zaburzenia funkcji *mode-switch*, ze wszystkimi wymienionymi wcześniej następstwami, a ponadto, w przypadku zastosowania systemu stymulacji wyzwalanej – nieprawidłowe i prawdopodobnie szkodliwe dostymulowanie drugiego przedsionka do potencjałów komorowych wyczuwanych w przedsionku pierwszym.

### **1.7. ZABURZENIA PRZEWODZENIA PRZEDSIONKOWO-KOMOROWEGO U PACJENTÓW LECZONYCH STYMULACJĄ PRZEDSIONKOWĄ**

Pacjenci leczeni resynchronizującą stymulacją przedsionkową stanowią bardzo ilustratywną populację dla oceny ryzyka rozwoju zaburzeń przewodzenia AV u osób z bradyarytmią zatokową. Wystąpienie tych zaburzeń i tym samym konieczność implantacji elektrody komorowej jest jednym z niepowodzeń każdej stymulacji przedsionkowej, zarówno konwencjonalnej (AAI/R), jak i resynchronizującej.

Określenie ryzyka rozwoju poważnych zaburzeń przewodzenia AV u osób leczonych stymulacją przedsionkową ma duże znaczenie praktyczne. Nadal bowiem konwencjonalna stymulacja przedsionkowa jest zbyt rzadko stosowana, także z obawy przed wystąpieniem tych zaburzeń i u przeważającej większości pacjentów z SND, także w naszym kraju implantuje się stymulatory dwujamowe lub, co gorsza – komorowe (VVI/R) [136,285,299]. Lista szkodliwych następstw stymulacji prawej komory jest bardzo długa [189,266,326,328,336] i należy czynić wszelkie starania dla ograniczenia jej stosowania.

Jednym ze sposobów jest promowanie stymulacji przedsionkowej w grupie pacjentów z SND i bradyarytmią zatokową. U tych osób często występują nadkomorowe zaburzenia rytmu i tym samym konieczne jest stosowanie leków antyarytmicznych, co niesie ze sobą ryzyko pogorszenia przewodzenia AV. Na pewno leki te są zalecane także u pacjentów leczonych resynchronizującą stymulacją przedsionkową, u których ten sposób stymulacji stosuje się przede wszystkim dla zapobiegania AF i należy oczekiwać, że jest to grupa chorych, w której takie leczenie antyarytmiczne jest szczególnie intensywne. Stąd duże znaczenie praktyczne uzyskanych wyników, w tym również dla całej populacji chorych leczonych stymulacją przedsionkową.



## 2. CELE PRACY

Niniejsza praca poświęcona jest badaniu znaczenia położenia elektrody prawoprzedsionkowej u pacjentów leczonych wielomiejscową resynchronizującą stymulacją przedsionkową. Odrębnej ocenie poddano zagadnienie występowania poważnych zaburzeń przewodzenia AV u tych osób, w kontekście ogólnej populacji chorych leczonych stymulacją przedsionkową.

W pierwszej części pracy badano i porównano efekty kliniczne oraz bezpieczeństwo dwóch metod wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej różniących się położeniem elektrody w prawym przedsionku. W jednej grupie chorych elektroda prawoprzedsionkowa była umieszczona w RAA (grupa RA), natomiast w drugiej w regionie wiązki Bachmanna (grupa BB). Druga elektroda przedsionkowa u wszystkich pacjentów była umieszczona w okolicy ujścia lub w dalszym odcinku CS.

Celem badań w tej części pracy było także poszukiwanie czynników, które mogą wpływać na skuteczność antyarytmiczną i odległy efekt kliniczny wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej. Informacje te mogą mieć duże znaczenie praktyczne zarówno dla ustalenia precyzyjnych wskazań do takiego leczenia, jak i dalszego rozwoju tego rodzaju stymulacji.

Drugą część pracy poświęcono badaniu efektów hemodynamicznych porównywanych metod wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej na podstawie badania echokardiograficznego, w tym z zastosowaniem techniki doplera tkankowego. Wyniki tych badań mogą być bardzo przydatne dla lepszego poznania hemodynamiki różnych sposobów stymulacji przedsionków, a także zrozumienia mechanizmu potencjalnego wpływu antyarytmicznego stymulacji wielomiejscowej. Należy bowiem oczekiwać, że korzystny pod względem hemodynamicznym sposób stymulacji będzie podtrzymywać jej „efekt elektryczny”, a synchronia mechaniki skurczu będzie zwiększać korzyści uzyskane dzięki poprawie synchronii aktywacji elektrycznej przedsionków.

W trzeciej części pracy badano występowanie niekorzystnego zjawiska detekcji potencjałów komorowych w różnych miejscach w przedsionkach (FFRS): w RAA, w okolicy wiązki Bachmanna oraz w okolicy ujścia i proksymalnym odcinku CS, w tym także w zależności od rodzaju implantowanej elektrody dwubiegunowej. Badanie wpływu lokalizacji elektrody prawoprzedsionkowej na występowanie FFRS u osób leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową ma znaczenie dla zwiększenia efektywności terapii w tej grupie pacjentów. Wyniki tych badań mogą również znaleźć zastosowanie w szerokiej grupie chorych z implantowanym standardowym stymulatorem przedsionkowo-komorowym, w tym z dwujamowym ICD, a także u osób leczonych stymulacją dwukomorową (CRT). Z kolei poznanie występowania FFRS w przypadku elektrod implantowanych w okolicy ujścia CS może być istotne także dla tych pacjentów, u których stosuje się taką stymulację jako metodę jednomiejscowej przedsionkowej stymulacji resynchronizującej.

Czwartą część pracy poświęcono badaniu występowania zaburzeń przewodzenia AV u osób leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową, które są przyczyną implantacji elektrody komorowej. W tej części pracy badano również, jakie są czynniki ryzyka wystąpienia tych zaburzeń. Obserwacje dotyczące występowania u tych pacjentów zaburzeń przewodzenia AV mają duże znaczenie praktyczne, zarówno przy ocenie bezpieczeństwa tej metody leczenia, jak i dla propagowania stosowania w ogóle stymulacji przedsionkowej.

### 3. MATERIAŁ I METODY

Przeprowadzone badania miały charakter retrospektywny i objęto nimi pacjentów leczonych dwoma różnymi metodami wielomejscowej resynchronizującej stymulacji przedsionkowej z różnym położeniem elektrody w prawym przedsionku, u których czas obserwacji wynosił przynajmniej 1 rok.

#### 3.1. KRYTERIA WŁĄCZENIA

Do resynchronizującej stymulacji przedsionkowej byli kwalifikowani pacjenci, którzy spełniali następujące kryteria: 1) występowanie objawowych, udokumentowanych w ekg, nawracających epizodów AF (napadowego lub przetrwałego); 2) wskazania klasy I lub II do wszczęcia stymulatora serca z powodu SND lub bradyarytmii zatokowej powodowanej przez leki antyarytmiczne stosowane w prewencji AF [125]; 3) występowanie zaburzeń przewodzenia śród- i międzyprzedsionkowego: załamek P  $\geq$ 120 ms w standardowym ekg; 4) prawidłowe przewodzenie AV, bez udokumentowanego bloku AV II lub III stopnia.

Pacjenci z elektrodą prawoprzedsionkową w RAA rekrutowali się spośród chorych, u których w okresie od 27.11.1996 roku do 17.12.2005 roku implantowano przedsionkowy układ resynchronizujący w Katedrze i Klinice Kardiologii Akademii Medycznej w Lublinie lub w Klinice Kardiologii i Elektroterapii Serca Akademii Medycznej w Gdańsku. Natomiast u wszystkich pacjentów, u których elektrodę prawoprzedsionkową umieszczono w regionie wiązki Bachmanna zabieg ten wykonano w okresie od 9.03.2003 roku do 30.12.2005 roku w Katedrze i Klinice Kardiologii Akademii Medycznej w Lublinie. Wszyscy pacjenci wyrazili zgodę na wszczęcie resynchronizującego układu przedsionkowego, a ta metoda leczenia została zaakceptowana przez lokalne komisje etyczne.

U każdego pacjenta szczegółowo analizowano dane na temat występowania AF przed wszczęciem rozrusznika. W tym celu zbierano następujące informacje:

1. Czas występowania AF, mierzony od daty wystąpienia pierwszego epizodu AF (jakiegokolwiek typu – napadowego lub przetrwałego) udokumentowanego w ekg oraz występowanie innych, niż AF, arytmii nadkomorowych, ze szczególnym uwzględnieniem AFL.
2. Częstość objawowych epizodów AF w okresie 6 miesięcy przed zabiegiem. Określano ją przy użyciu 4-stopniowej skali nasilenia AF, z uwzględnieniem nieodczuwania arytmii. Jeżeli napady AF występowały rzadziej niż raz w miesiącu określano je jako sporadyczne AF. Występowanie arytmii nie częściej niż raz w tygodniu i nie rzadziej niż raz w miesiącu określano jako częste nawroty AF. Natomiast jeżeli nawroty AF występowały kilka razy w tygodniu określano je jako bardzo częste epizody arytmii.
3. Liczba udokumentowanych w ekg epizodów AF w okresie 3 miesięcy przed wszczęciem rozrusznika
4. Liczba zabiegów kardiowersji AF przeprowadzonych w warunkach szpitalnych w roku poprzedzającym implantację stymulatora, w tym zarówno kardiowersji elektrycznych, jak i farmakologicznych

5. Liczba i czas hospitalizacji z powodu AF, jakie wystąpiły w okresie 2 lat poprzedzających wszczęcie rozrusznika.

Jako hospitalizacje z powodu AF kwalifikowano takie, w których AF było głównym rozpoznaniem lub jedną z przyczyn leczenia szpitalnego, w tym także hospitalizacje z powodu zaostrzenia choroby podstawowej spowodowanego przez arytmie. Odnotowywano pobyty w oddziałach kardiologicznych i internistycznych z następujących powodów:

  - w celu wykonania kardiowersji elektrycznej (w tym po próbie kardiowersji farmakologicznej) lub kardiowersji farmakologicznej
  - występowanie nasilonych objawów arytmii (ból w klatce piersiowej, duszność, pogorszenie tolerancji wysiłku, zawroty głowy, zasłabnięcia) lub nasilenie przez arytmie objawów chorób współistniejących (choroby wieńcowej, niewydolności serca, niewydolności naczyń mózgowych)
  - w celu kontroli rytmu serca (konieczność rozpoczęcia lub modyfikacja leczenia antyarytmicznego)
  - konieczność rozpoczęcia leczenia przeciwkrzepliowego
  - w celu wykonania zabiegu ablacji prądem RF
6. Leczenie farmakologiczne stosowane do czasu wszczęcia rozrusznika, z uwzględnieniem leków antyarytmicznych, digoksyny, leczenia przeciwkrzepliowego, leków przeciwplatek, leków wpływających na aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz statyn. U każdego chorego odnotowywano czy do czasu zabiegu stosowano u niego następujące leki:
  - a) antyarytmiczne (wg klasyfikacji Vaughan-Williamsa):
    - klasy 1: chinidyna, disopiramid, neogilurymal, propafenon i flekainid
    - klasy 2: B-blokery
    - klasy 3: sotalol i amiodaron (ocenianych łącznie oraz każdy z leków oddzielnie)
    - klasy 4: niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych: werapamil i diltiazem
  - b) digoksyna
  - c) przeciwkrzepliwe: acenokumarol
  - d) przeciwplatekowe: aspiryna, tiklopidyna lub klopidoogrel
  - e) z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (*angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI*) lub antagonistów receptorów angiotensyny II (*angiotensin II receptor blockers, ARBs*, sartany)
  - f) statyny
  - g) skojarzone stosowanie leków antyarytmicznych, tj. przyjmowanie przez chorego łącznie 2 lub 3 leków antyarytmicznych, w tym w połączeniu z digoksyną
  - h) liczba wszystkich leków antyarytmicznych różnych klas zalecanych w leczeniu AF do czasu wszczęcia stymulatora. W przypadku leków wymienionych w punkcie c-f odnotowywano ich stosowanie u chorego jeżeli były one przyjmowane stale albo przynajmniej przez 6 miesięcy.
7. Rodzaj arytmii występującej w okresie bezpośrednio przed implantacją stymulatora. Wyróżniano tu pacjentów z nawracającym napadowym AF, u których w czasie zabiegu rejestrowano spontaniczny rytm zatokowy oraz pacjentów z napadowym lub przetrwałym AF, u których w krótkim czasie przed implantacją rozrusznika przywrócono rytm zatokowy (zwykle za pomocą kardiowersji elektrycznej).

8. Występowanie w roku poprzedzającym wszczęcie stymulatora dłuższych epizodów AF, tj. o czasie trwania powyżej 72 godzin i poniżej 30 dni oraz utrzymujących się  $\geq 30$  i  $< 60$  dni.

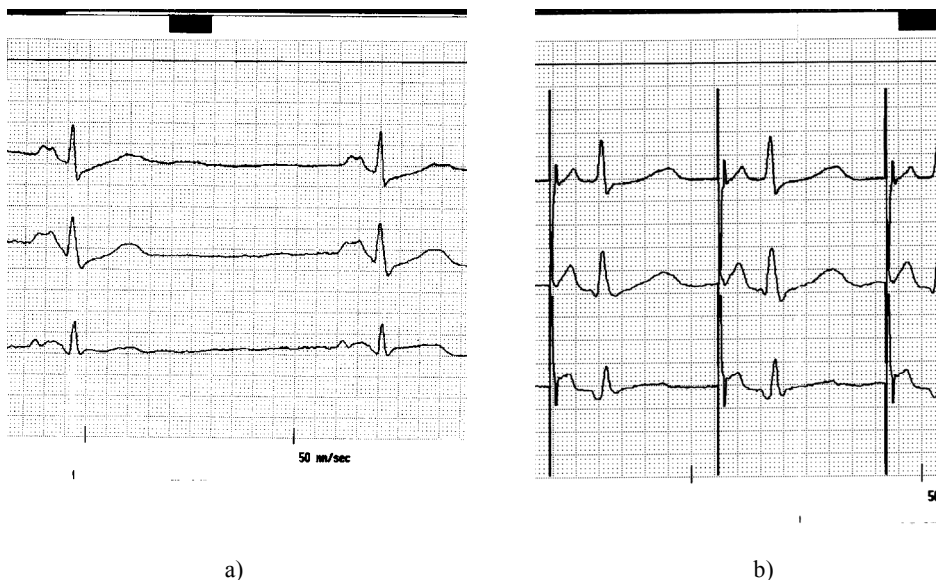
U każdego pacjenta odnotowywano jego wiek w czasie wszczęcia stymulatora serca, rodzaj chorób współistniejących oraz wybrane parametry echokardiograficzne. Określano występowanie choroby strukturalnej serca, tj. kardiomiopatii rozstrzeniowej lub przerostowej, przebytego zawału serca, wrodzonej wady serca lub nabytej wady zastawkowej (także w przypadku wszczętej sztucznej zastawki).

W badaniu echokardiograficznym uwzględniano takie parametry jak wymiar LA oraz frakcja wyrzutowa LV (*left ventricular ejection fraction, LVEF*) i frakcja skracania LV (*left ventricular fractional shortening, LVFS*). Brano pod uwagę wyniki badania echokardiograficznego wykonywanego w okresie 3 miesięcy przed wszczęciem stymulatora oraz okołozabiegowym. Wymiar LA był oceniany jako zmienna ciągła, dichotomiczna ( $\leq 45$  mm vs.  $> 45$  mm oraz jako zmienna kategoriowa w przedziałach:  $< 40$  mm (prawidłowa wielkość), 40–45 mm (łagodne powiększenie), 46–55 mm (znaczne powiększenie) lub  $> 55$  mm (bardzo znaczne powiększenie LA). Frakcja wyrzutowa LV była oceniana jako zmienna ciągła, dichotomiczna ( $< 40\%$  vs.  $\geq 40\%$ ) oraz jako zmienna kategoriowa w przedziałach:  $\geq 50\%$  (prawidłowa funkcja LV), 40–49% (łagodna dysfunkcja), 30–39% (umiarkowana) i  $< 30\%$  (znaczna dysfunkcja LV).

U wszystkich pacjentów przed zabiegiem rejestrowano standardowe 12-odprowadzeniowe EKG, w którym obok czasu trwania załamka P, oceniano występowanie zaburzeń przewodzenia, takich jak blok przedniej lub tylnej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa, RBBB, LBBB lub zaburzeń przewodzenia śródkomorowego (QRS  $\geq 120$  ms o morfologii innej niż RBBB lub LBBB).

### 3.2. IMPLANTACJA UKŁADU STYMULUJĄCEGO

Obie elektrody przedsionkowe implantowano z dostępu poprzez żyłę podobojczykową i położenie weryfikowano na podstawie fluoroskopii. W RAA stosowano elektrody o biernej fiksacji (w tym typu J) oraz elektrody o aktywnej fiksacji. Natomiast w okolicy wiązki Bachmanna implantowano tylko elektrody z aktywną fiksacją. Po wprowadzeniu elektrody do układu żylnego najpierw umieszczano ją w RAA, które stanowiło miejsce referencyjne, zanim przemieszczono ją w kierunku przegrody międzyprzedsionkowej, gdzie docelowym miejscem stymulacji była okolica, w której ta przegroda łączy się ze sklepieniem LA. Położenie elektrody w tym rejonie weryfikowano na podstawie następujących kryteriów: 1) w ocenie fluoroskopowej końcówka elektrody w projekcji PA znajdowała się nieco wyżej, w porównaniu do jej wcześniejszej lokalizacji w RAA, a przy tym możliwie najbardziej w kierunku dogłowym, co oceniano w projekcji LAO; 2) przy prawidłowym położeniu elektrody w okolicy wiązki Bachmanna w projekcji PA obserwowano jedynie niewielkie ruchy jej końcówki w kierunku „górną-dół”, 3) morfologia wystymulowanych załamków P w EKG – w tym regionie w odprowadzeniach kończynowych I, II i III rejestrowano dodatkowo załamki P, które rozpoczynały się natychmiast po impulsie stymulacji, przy tym zwykle były one krótsze od załamków P rejestrowanych w czasie rytmu zatokowego (ryc. 1).



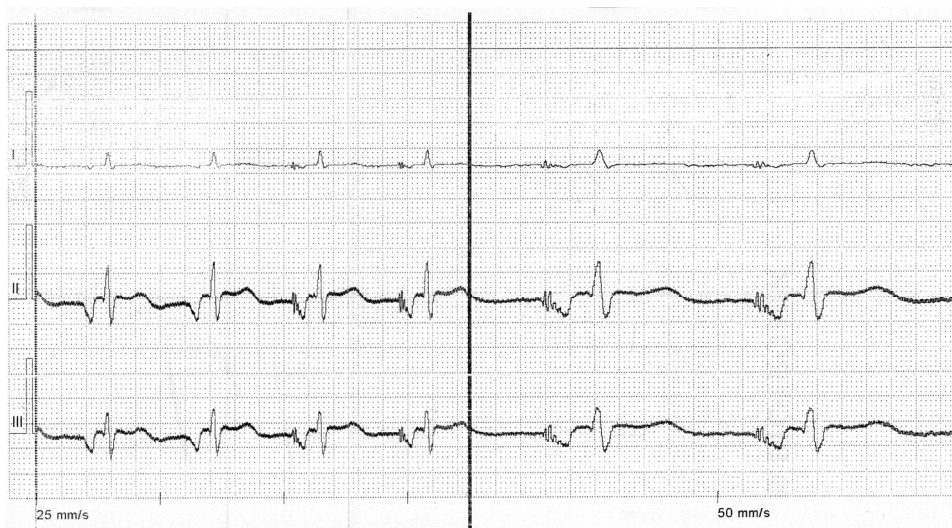
Ryc. 1. Morfologia załamka P w czasie rytmu zatokowego (1a) oraz stymulacji w regionie wiązki Bachmanna (1b). Czas trwania załamka P, odpowiednio: 146 ms i 137 ms (odprowadzenia kończynowe I, II, III; przesuw 50 mm/s).

*Fig. 1. P-wave morphology in I, II, III limb leads during sinus rhythm (fig. 1a: P=146 ms) and pacing at the Bachmann's bundle (BB) region (1b). During the BB pacing peaked P-waves are recorded, starting immediately with the pacing spike (P=137 ms).*

Drugą elektrodę przedsionkową implantowano w regionie CS. Ponieważ stymulacja tej okolicy powoduje wczesną aktywację LA – w niniejszej pracy elektrodę tą nazywano lewoprzedsiomkową. U większości pacjentów preferowanym obszarem stymulacji była okolica ujścia lub proksymalny odcinek CS. Jednak w pierwszych latach stosowania resynchronizującej stymulacji przedsionkowej elektrody te umieszczano w środkowym, a sporadycznie także w dystalnym odcinku CS. Było to podyktowane z jednej strony zachęcającymi doniesieniami na temat stymulacji dwuprzedsiomkowej w tym czasie, a z drugiej względami technicznymi i dostępnością elektrod – do stymulacji CS używano wówczas elektrody o biernej fiksacji, w tym proste elektrody dwubiegunowe lub (częściej) elektrody jedno- lub dwubiegunowe specjalnie skonstruowane do tego celu (V447Y, V375, CXLA65 lub CXLAH, firmy Biotronik). W późniejszych latach stosowano elektrody o aktywnej fiksacji, które implantowano najczęściej w okolicy ujścia CS, bądź w jej początkowym odcinku. Wówczas przed wprowadzeniem elektrody do układu żylnego modelowano ręcznie przewodnik, nadając mu dużą krzywiznę dla odtworzenia łuku bocznej ściany prawego przedsionka, a końcówkę przewodnika zaginano w kształcie małego haczyka o promieniu 1–2 cm. Pod kontrolą radiologiczną elektrodę wprowadzano możliwie jak najdalej w obręb CS, do jej środkowego lub dystalnego odcinka, a następnie powoli wycofywano, jednocześnie przesuwając przewodnik w kierunku końcówki elektrody. Charakterystyczny ruch końcówki elektrody wskazywał, że „wypadła” ona z ujścia CS. Wówczas poprzez delikatne manewry i ruchy elektrodą

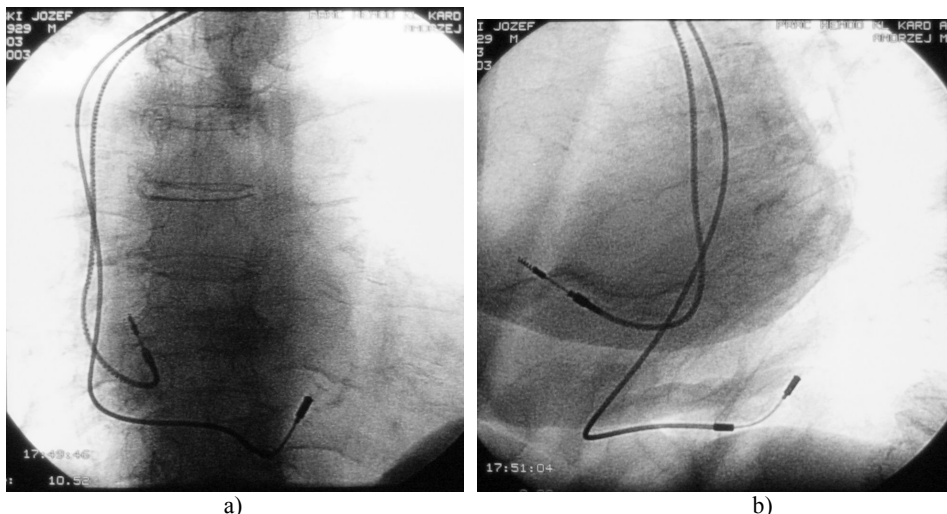
wkręcano ją w tkankę przedsionkową w okolicy ujścia CS lub w początkowym (1–3 cm) odcinku CS. Wkręcenie elektrody w tkankę mięśniową potwierdzało uniesienie odcinka ST następujące zaraz po potencjale przedsionkowym rejestrowym w lokalnym elektrogramie uzyskiwanym przy użyciu analizatora pomiarowego (ERA 300 firmy Biotronik). Przy takim położeniu elektrody w obrazie fluoroskopowym, zwłaszcza w projekcji LAO, obserwuje się charakterystyczny zdecydowany ruch jej końcówki w osi „górną-dół”, a w ekg w czasie stymulacji tej okolicy rejestruje się ujemne załamki P w odprowadzeniach kończynowych (ryc. 2). Przy zastosowaniu wysokiej energii stymulacji (10 V/0,5 ms) weryfikowano czy przy danej lokalizacji elektrody nie dochodzi do niepożądanego stymulacji komór.

Obraz rtg położenia elektrod przedsionkowych w obu ocenianych układach wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej przedstawiono na ryc. 3 i ryc. 4.



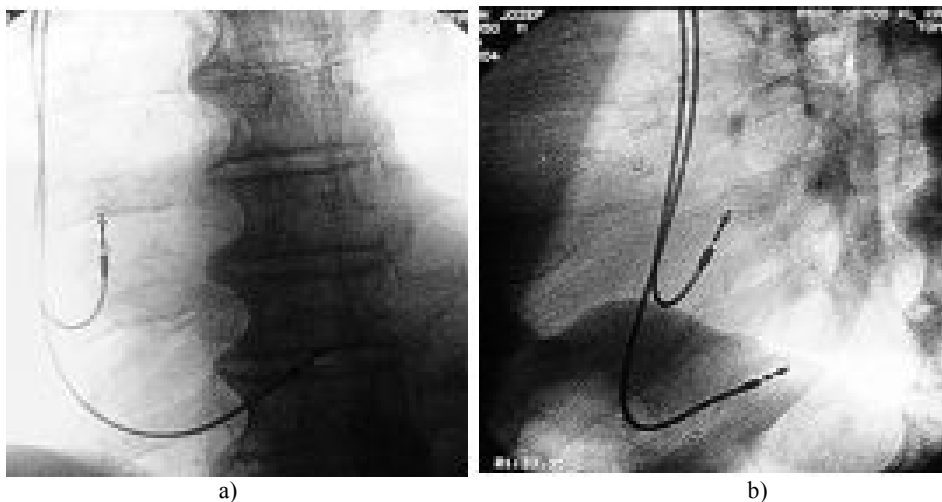
Ryc. 2. Zapis ekg w czasie stymulacji w okolicy ujścia CS (odprowadzenia kończynowe I, II, III; przesuw papieru 25 i 50 mm/s).

*Fig. 2. P-wave morphology in I, II, III limb leads during pacing in the proximity of the CS ostium (paper speed 25 and 50 mm/s).*



Ryc. 3. Rtg klatki piersiowej, projekcja tylno-przednia (3a) i boczna (3b) u pacjenta z grupy RA. Elektrody: w RAA oraz proksymalnym odcinku CS.

*Fig. 3. Frontal (3a) and sagittal (3b) chest x-ray films demonstrating pacing lead positions in the RAA and proximal CS.*



Ryc. 4. Rtg klatki piersiowej, projekcja tylno-przednia (4a) i boczna (4b) u pacjenta z grupy BB. Elektrody: w regionie wiązki Bachmanna oraz okolicy ujścia CS.

*Fig. 4. Frontal (4a) and sagittal (4b) chest x-ray films demonstrating pacing lead positions at the Bachmann's bundle region and CS ostium area.*

Po kontroli parametrów stymulacji i sterowania każdą z elektrod łączono z odpowiednim kanałem standardowego stymulatora dwujamowego, przy tym elektrodę prawoprzedsiolkową łączono z kanałem przedsiolkowym, a elektrodę lewoprzedsiolkową – z kanałem komorowym rozrusznika dwujamowego. Stąd pobudzenia wyzwalane w

kanale komorowym powodowały aktywację LA, a nie prawej komory, jak w przypadku klasycznych układów sekwencyjnych.

Do wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej stosowano takie modele rozruszników, które umożliwiały programowanie możliwie najkrótszego opóźnienia pomiędzy obydwoma stymulowanymi miejscami. Parametr ten w klasycznych układach sekwencyjnych nosi nazwę opóźnienia przedsionkowo-komorowego (*atrio-ventricular delay*, *AV delay*), natomiast w tym wypadku określa ono opóźnienie aktywacji pomiędzy regionami, w których umieszczone zostały obie elektrody przedsionkowe. Dlatego w dalszej części niniejszej pracy będzie ono nazywane opóźnieniem międzyprzedsionkowym (*atrio-atrial delay*, *AA delay*).

Elektrodę RAA lub umieszczoną w okolicy wiązki Bachmanna łączono z kanałem przedsionkowym, a elektrodę w regionie CS – z kanałem komorowym rozrusznika dwujamowego. W zależności od modelu stymulatora ustalano *AA delay* 0 ms lub 15 ms.

W okresie okołozabiegowym wykonywano zapis odprowadzeń kończynowych ekg przy użyciu programatora PMS 1000, EPR 1000 lub ICS 3000 (firmy Biotronik) i w czasie rytmu zatokowego mierzono czas trwania załamka P oraz odstęp PR w II odprowadzeniu, przy prędkości przesuwu papieru 50 mm/s. Ponadto w odprowadzeniach II i III oceniano morfologię załamków P (dwugarbne lub dwufazowe).

Przed wypisem ze szpitala przeprowadzano kontrolę parametrów stymulacji i sterowania. Tryb stymulacji (DDD lub DDDR) i podstawowa częstość stymulacji były ustalane indywidualnie przez lekarza leczącego, podobnie jak zalecenia dotyczące dalszego leczenia farmakologicznego, w tym antyarytmicznego i przeciwnadciężnego.

### **3.3. OBSERWACJA ODLEGLA**

Badania kontrolne przeprowadzano rutynowo 1, 3 i 6 miesięcy po zabiegu, a następnie co pół roku dla oceny działania układu oraz efektów klinicznych takiego leczenia. W czasie każdego badania przeprowadzano kontrolę parametrów stymulacji i sterowania oraz analizowano informacje gromadzone dzięki funkcjom diagnostycznym dostępnym w stosowanych modelach stymulatorów. Program stymulacji oraz leczenie farmakologiczne były ustalane indywidualnie przez lekarza leczącego.

Punktem końcowym obserwacji była ostatnia wizyta kontrolna lub kontakt telefoniczny z pacjentem po co najmniej roku od wszczęcia rozrusznika lub zgon chorego w danym momencie obserwacji (także przed upływem roku).

### **3.4. BADANIE EFEKTÓW KLINICZNYCH I BEZPIECZEŃSTWA WIELOMIEJSCOWEJ STYMULACJI PRZEDSIONKOWEJ W ZALEŻNOŚCI OD LOKALIZACJI ELEKTRODY W PRAWYM PRZEDSIONKU SERCA**

W pracy oceniano i porównywano dwie grupy pacjentów leczonych różnymi metodami wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, różniącymi się położeniem elektrody w prawym przedsionku. Grupę RA stanowili chorzy, u których elektrodę prawoprzedsionkową implantowano w RAA, a grupę BB pacjenci, u których umieszczono ją w



okolicy wiązki Bachmanna. W wszystkich chorych w obu grupach elektrodę lewoprzedsionkową implantowano w okolicy ujścia lub w dalszym odcinku CS.

I. W obu badanych grupach porównywano przeżywalność chorych. Oceniano także występowanie udarów niedokrwiennych mózgu lub przemijających epizodów niedokrwiennych mózgu (*transient ischaemic attack, TIA*) potwierdzonych badaniem neurologicznym i/lub badaniem TK głowy i porównano je pomiędzy grupami.

W celu zidentyfikowania czynników ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu lub TIA po implantacji stymulatora (zakończonego lub niezakończonego zgonem) uwzględniano dane dotyczące wyjściowej charakterystyki chorych (z okresu kwalifikacji do wszczepienia stymulatora serca oraz wypisu ze szpitala po zabiegu) oraz rodzaj stosowanej stymulacji resynchronizującej. W ocenie uwzględniano obecność czynników klinicznych o znanym wpływie zwiększającym ryzyko wystąpienia udaru mózgu u chorych z AF (sercowych, pozasercowych i echokardiograficznych), a ponadto dotychczasowy przebieg AF.

Oceniano wpływ następujących zmiennych:

1) W okresie kwalifikacji do wszczepienia stymulatora serca i przy wypisie chorego ze szpitala po implantacji rozrusznika:

- a) Wiek w dniu implantacji stymulatora
- b) Płeć
- c) Obecność czynników zwiększających ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu:
  - przebyty wcześniej udar niedokrwienny mózgu lub TIA
  - niewydolność serca
  - nadciśnienie tętnicze
  - cukrzyca
  - wada zastawkowa lub sztuczna zastawka serca
  - choroba wieńcowa
- d) Czynniki echokardiograficzne:
  - wymiar LA
  - LVEF

2) W czasie obserwacji po wszczepieniu stymulatora:

- rodzaj wielomiejscowej stymulacji przedsionków: lokalizacja elektrody prawoprzedsionkowej w RAA lub w okolicy wiązki Bachmanna

II. Przy ocenie efektywności antyarytmicznej stymulacji analizowano trzy główne punkty końcowe:

- 1) Czas do wystąpienia pierwszego po implantacji stymulatora objawowego AF, udokumentowanego w ekg, które było powodem zgłoszenia się pacjenta do lekarza
- 2) Zmniejszenie przynajmniej o 1 klasę częstości subiektywnego odczuwania napadów AF, w porównaniu z okresem przed wszczepieniem rozrusznika
- 3) Utrzymanie kontroli rytmu serca, co definiowano jako niewystępowanie utrwalonego AF w czasie ostatniego badania kontrolnego

Ponadto odnotowywano niewystępowanie udokumentowanych lub objawowych napadów AF w całym okresie obserwacji po zabiegu.

W tym celu analizowano dostępną dokumentację medyczną chorego, która obejmowała: kartotekę chorego w poradni kontroli stymulatorów (zawierającą obserwacje i zalecenia lekarskie, wyniki kontroli parametrów stymulacji, wydruki z programatora- w tym danych zgromadzonych dzięki funkcjom holterowskim rozrusznika i zapisy ekg z 3 odprowadzeń kończynowych; ponadto często także 12-odprowadzeniowe badanie ekg) oraz dokumentację medyczną będącą w posiadaniu chorego, w tym karty informacyjne leczenia szpitalnego lub porad w warunkach szpitalnej izby przyjęć, karty leczenia ambulatoryjnego w poradni kardiologicznej oraz zapisy ekg.

Dla udokumentowania występowania AF po implantacji konieczne było zarejestrowanie arytmii w ekg lub przez stymulator. Uwzględniano wszystkie epizody AF zarejestrowane w ekg (12-odprowadzeniowe standardowe ekg, zapis z monitora ekg lub zapis z 3 odprowadzeń kończynowych z programatora do kontroli stymulatorów) oraz AF >30 min w czasie 24-godz. badania ekg metodą Holtera. W przypadku stymulatorów uwzględniano epizody AF trwające >30 min, oceniane na podstawie funkcji holterowskich rozrusznika (takich jak *event counter*, dane na temat pracy stymulatora w trybie *mode-switch*, zapis częstości rytmu przedsionków z ostatnich 24 godzin oraz w postaci histogramu – od czasu ostatniej kontroli).

Na podstawie dokumentacji medycznej każdego chorego w obu grupach oceniano i porównano czas do wystąpienia pierwszego po implantacji stymulatora objawowego AF, który skłonił pacjenta do zgłoszenia się do lekarza. Jeżeli po zgłoszeniu się chorego do lekarza stwierdzano samoistny powrót rytmu zatokowego uznawano wystąpienie AF jeśli zostało ono zarejestrowane przez stymulator, a data i czas jego wystąpienia korelowały z początkiem objawów podawanych przez chorego. Jeżeli analiza danych zarejestrowanych dzięki funkcjom holterowskim stymulatora nie potwierdzała związku z objawowym epizodem AF – wówczas nie uznawano wystąpienia AF.

Migotanie przedsionków uznawano za utrwalone w przypadku nieskutecznej kardiowersji elektrycznej lub farmakologicznej, albo gdy zaniechano jej wykonania, lub jeśli w czasie dwóch ostatnich wizyt kontrolnych, odbytych w odstępie przynajmniej 6 miesięcy, w ekg rejestrowano AF i w międzyczasie nie udokumentowano powrotu rytmu zatokowego.

W czasie ostatniego badania kontrolnego u każdego chorego określano częstość subiektywnego odczuwania arytmii w okresie ostatnich 6 miesięcy przy użyciu, podanej wyżej, 4-stopniowej skali częstości nawrotów AF. Uzyskane wyniki porównano z danymi na ten temat z okresu implantacji stymulatora.

Ponadto, dla oceny efektów klinicznych porównywanych rodzajów stymulacji odnotowywano wszystkie zabiegi kardiowersji z powodu AF, przeprowadzane w warunkach szpitalnych w kolejnych latach po wszczęciu rozrusznika, w tym zarówno kardiowersji elektrycznych, jak i farmakologicznych. Na podstawie dokumentacji medycznej każdego chorego oceniano i porównano w obu grupach czas do przeprowadzenia pierwszej po zabiegu wszczęcia rozrusznika kardiowersji elektrycznej z powodu AF.

W kolejnych latach po zabiegu u każdego pacjenta oceniano również liczbę oraz czas trwania wszystkich hospitalizacji z powodu AF, a uzyskane wyniki porównano pomiędzy badanymi grupami chorych.

Oceniano także leczenie farmakologiczne stosowane w okresie wypisu chorego ze szpitala po zabiegu oraz w czasie ostatniej kontroli, z uwzględnieniem (jak już przedstawiono powyżej) rodzaju leków antyarytmicznych, digoksyny, leczenia przeciwkrzepliwego, leków przeciwplatekcyjnych, leków z grupy inhibitorów ACE lub ARBs i statyn,

a także skojarzonego leczenia antyarytmicznego. Oceniano również stosowanie wymienionych leków lub grup leków w całym okresie obserwacji po zabiegu. Przy tym w przypadku leków przeciwpłytkowych, acenokumarolu, leków z grupy inhibitorów ACE lub ARBs i statyn odnotowywano ich stosowanie jeżeli były one przyjmowane przez chorych stale lub przynajmniej przez 6 miesięcy w okresie obserwacji po zabiegu. Określano także liczbę leków antyarytmicznych różnych klas przyjmowanych w tym okresie przez każdego chorego. Uzyskane wyniki porównano pomiędzy badanymi grupami chorych.

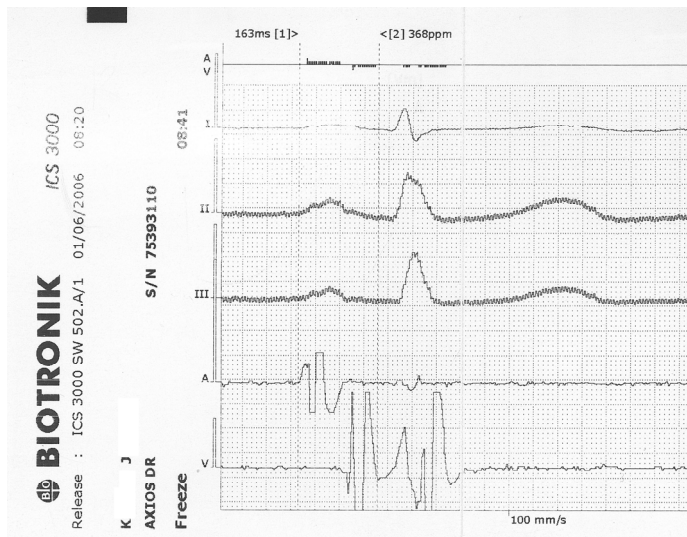
III. W czasie ostatniego badania kontrolnego u wszystkich chorych rejestrowano 12-odprowadzeniowe ekg przy ustalonym programie stymulacji wielomiejskowej.

U każdego pacjenta oceniano także efekty elektrofizjologiczne różnych sposobów stymulacji przedsionków. W tym celu wykonywano zapis odprowadzeń kończynowych ekg przy użyciu programatora ICS 3000 (firmy Biotronik) i w II odprowadzeniu mierzono czas trwania załamka P oraz odstęp PR w czasie rytmu zatokowego oraz czas trwania załamka P i odstęp impuls-R podczas stymulacji RAA, stymulacji w regionie wiązki Bachmanna, okolicy CS oraz w czasie wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej. Pomiaru przeprowadzano przy częstotliwości stymulacji nieco wyższej od spontanicznego rytmu zatokowego, którą programowano na 70/min lub 75/min, przy prędkości przesuwu papieru 100 mm/s. W czasie stymulacji wielomiejskowej ustalano *AA delay* 15 ms.

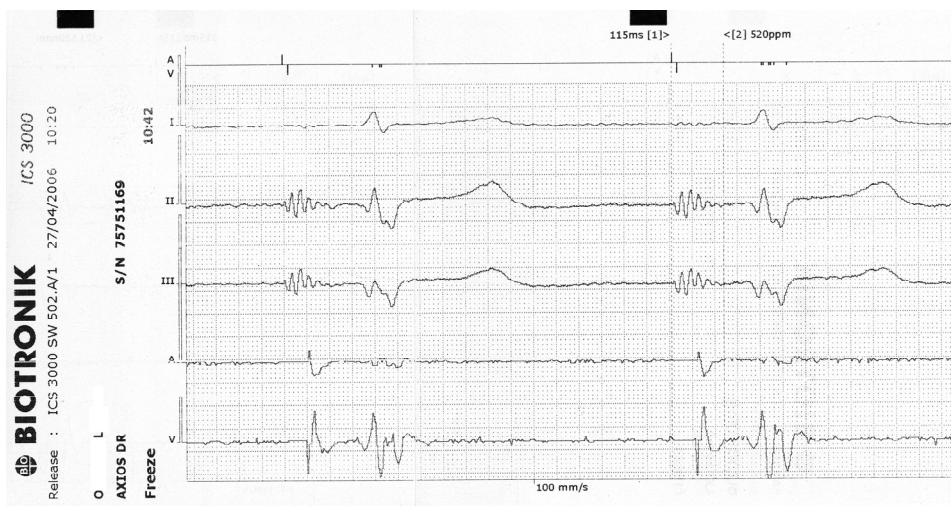
Na podstawie zapisów elektrogramów wewnątrzsercowych rozrusznika (*intracardiac electrogram, IEGM*) określano przewodzenie pomiędzy regionami, w których umieszczone zostały obie elektrody przedsionkowe, co określano mianem czasu przewodzenia międzyelektrodowego (*interelectrode conduction time, IECT*), który można odnosić do czasu przewodzenia w obrębie prawego przedsionka. Pomiaru przeprowadzano podczas rytmu zatokowego oraz w czasie jednomiejskowej stymulacji RAA, stymulacji w okolicy wiązki Bachmanna oraz CS i mierzono czas od początku załamka P lub impulsu stymulacji do początku aktywacji później pobudzanego przedsionka. Mierzono również czas od początku załamka P lub impulsu stymulacji do momentu zupełnego wygaszenia w IEGM sygnału lokalnej aktywacji później pobudzanego przedsionka, co można odnosić do całkowitego czasu aktywacji elektrycznej przedsionków (*atrial activation time, AAT*). AAT mierzono podczas rytmu zatokowego, jednomiejskowej stymulacji RAA, stymulacji w okolicy wiązki Bachmanna CS, a także podczas wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej. Pomiar AAT i IECT przedstawiono na ryc. 5 i ryc. 6.

Na podstawie wyników uzyskanych w obu badanych grupach porównano efekty elektrofizjologiczne jednomiejskowej stymulacji RAA, stymulacji w okolicy wiązki Bachmanna oraz w regionie CS, jak również porównywanych metod wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej.

W obu grupach porównano także czas trwania załamka P oraz odstęp PR podczas rytmu zatokowego w czasie ostatniej kontroli z wynikami pomiaru tych parametrów uzyskanymi w okresie okołozabiegowym po wszczęciu rozrusznika.



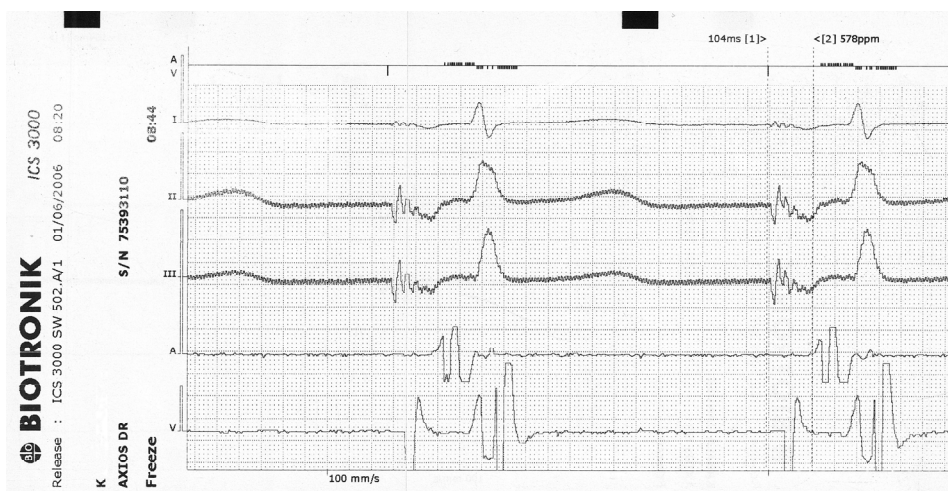
a)



b)

Ryc. 5. Pomiar AAT w czasie rytmu zatokowego (a) i wielomiejscowej stymulacji przedsionków (b). Czas ten mierzono od początku załamka P lub impulsu stymulacji do zakończenia lokalnego sygnału odpowiadającego aktywacji później pobudzanego przedsionka. Na rycinie a) AAT=163 ms, b) AAT=115 ms. Kanał A – elektrogram z elektrody prawoprzedsionkowej; kanał V – elektrogram z elektrody CS (przesuw 100 mm/s).

*Fig. 5. Recordings show AAT measurement during sinus rhythm (a) and multisite atrial pacing (b), calculated as the time interval from the beginning of sinus P-wave or pacing spike to the end of atrial activation. In the figure a) AAT=163 ms, b) AAT=115 ms. Channel A – right atrial intracardiac electrogram; channel V – CS electrogram (paper speed 100 mm/s).*



Ryc. 6. Pomiar IECT w czasie stymulacji CS. Czas ten mierzono od impulsu stymulacji do początku lokalnego sygnału odpowiadającego aktywacji później pobudzanego przedsionka. Na rycinie IECT=104 ms. Kanał A – elektrogram z elektrody prawoprzedsionkowej; kanał V – elektrogram z elektrody CS (przesuw 100 mm/s).

Fig. 6. IECT measurement during CS pacing, calculated as the time interval from the pacing spike to the beginning of signal of later activated atrium. In the figure IECT=104 ms. Channel A – right atrial intracardiac electrogram; channel V – CS electrogram (paper speed 100 mm/s).

IV. Bezpieczeństwo wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej oceniano na podstawie analizy niepowodzeń i powikłań związanych z tym leczeniem, a także liczby i całkowitego czasu hospitalizacji z tego powodu w późniejszym (>30 dni) okresie obserwacji po zabiegu. Uzyskane wyniki porównywano pomiędzy badanymi grupami chorych.

Niepowodzenia i powikłania leczenia stałą stymulacją serca określano jako wczesne, jeśli wystąpiły w okresie  $\leq 30$  dni po zabiegu oraz jako późne, jeśli miały miejsce w czasie dalszej obserwacji, tj. >30 dni po implantacji rozrusznika.

Wśród wczesnych powikłań odnotowywano wystąpienie tamponady, perforacji CS, odmy opłucnowej oraz krwiaka i zmian zapalnych w okolicy łoży stymulatora. Ponadto, w przypadku zarówno wczesnych, jak i późnych powikłań i niepowodzeń, oceniano wystąpienie:

- zmian zapalnych lub odleżyny w okolicy łoży stymulatora, wymagających reoperacji
- infekcyjnego zapalenia wsierdza
- dyslokacji elektrody (z RAA, okolicy wiązki Bachmanna lub CS)
- wzrostu progu stymulacji (*exit block* – nadmierny wzrost progu stymulacji spowodowany zmianą miejscowych warunków i pogorszeniem kontaktu końcówki elektrody z wsierdziem, np. wskutek nadmiernego rozrostu tkanki włóknistej w tym miejscu uniemożliwiającego skuteczną stymulację (w rejonach j.w.)
- zaburzeń przewodzenia AV po zabiegu, które były przyczyną wszczepienia elektrody komorowej i zmiany sposobu stymulacji: blok AV II stopnia typu Wenckebacha lub Mobitz 2, blok AV całkowity (z pominięciem całkowitego

bloku AV w następstwie ablacji łącza AV), występowanie epizodów AF z objawową bradykardią

W przypadku konieczności usunięcia układu stymulującego, a także dyslokacji elektrody, *exit block*, uszkodzenia elektrody, zaburzeń przewodzenia AV czy innych problemów technicznych wymagających reoperacji odnotowywano datę przeprowadzenia takiego zabiegu.

Odnotowywano również wszystkie przypadki utraty efektywnej stymulacji wielomiejscowej, tj. kiedy doszło do utraty stymulacji w jednym lub w obu miejscach, w których w czasie zabiegu implantowano elektrody przedsionkowe. Analizowano tego przyczyny oraz określano, po jakim czasie od zabiegu to nastąpiło.

### **3.4.1. Badanie czynników wpływających na efektywność antyarytmiczną wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej**

W odniesieniu do trzech głównych punktów końcowych (omówionych w rozdziale 3.4), na podstawie których oceniano efektywność antyarytmiczną obu metod wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej badano jaki wpływ wywierały na nie różne czynniki związane z wyjściową charakterystyką chorych oraz dalszym okresem obserwacji po implantacji rozrusznika. Przy tej ocenie uwzględniano czynniki kliniczne (wiek, płeć, czynniki sercowe i przebieg AF przed wszczepieniem rozrusznika), czynniki elektrokardiograficzne, echokardiograficzne oraz związane ze stosowaniem stałej stymulacji serca.

W odniesieniu do analizowanych trzech głównych punktów końcowych oceniano wpływ następujących zmiennych:

- 1) W okresie kwalifikacji do wszczepienia stymulatora serca i przy wypisie chorego ze szpitala po zabiegu:
  - a) Wiek w dniu implantacji stymulatora
  - b) Płeć
  - c) Czynniki sercowe:
    - choroba strukturalna serca (tj. kardiomiopatia, przebyty zawał serca, wada wrodzona lub wada zastawkowa serca, w tym także sztuczna zastawka serca)
    - niewydolność serca
  - d) Dotychczasowy wywiad dotyczący AF:
    - czas występowania AF, mierzony od daty pierwszego epizodu AF udokumentowanego w ekg
    - liczba udokumentowanych w ekg napadów AF w okresie ostatnich 3 miesięcy przed wszczepieniem rozrusznika
    - subiektywne odczuwanie częstości napadów AF przed zabiegiem (klasyfikowane jako sporadyczne, częste lub bardzo częste)
  - e) Czynniki elektrokardiograficzne:
    - czas trwania załamka P podczas rytmu zatokowego w II odprowadzeniu ekg w okresie okołozabiegowym (na podstawie zapisu 3 odprowadzeń kończynowych uzyskanych z programatora, przesuw papieru 50 mm/s)
  - f) Czynniki echokardiograficzne:
    - wymiar LA
    - LVEF

- 2) W czasie obserwacji po wszczęciu stymulatora:
  - rodzaj wielomiejscowej stymulacji przedsionków: lokalizacja elektrody prawopredsionkowej w RAA lub w okolicy wiązki Bachmanna

Ponadto, na podstawie wieloczynnikowej analizy regresji metodą proporcjonalnego hazardu Coxa poszukiwano wartości progowej (podział dichotomiczny) czasu trwania załamka P mierzonego podczas rytmu zatokowego w okresie okołozabiegowym, która wskazywałaby na zwiększone ryzyko wczesnego nawrotu AF po wszczęciu stymulatora oraz ryzyko rozwoju utrwalonego AF.

### **3.5. BADANIE EFEKTÓW HEMODYNAMICZNYCH PORÓWNYWANYCH METOD WIELOMIEJSCOWEJ STYMULACJI PRZEDSIONKOWEJ NA PODSTAWIE BADANIA ECHOKARDIOGRAFICZNEGO**

W czasie badania echokardiograficznego u wszystkich pacjentów stosowano wielomiejscową stymulację przedsionkową o częstości ok. 10 pobudzeń/min powyżej częstości rytmu kardiotopowego i programowano opóźnienie międzyprzedsionkowe (*AA delay*) równe 15 ms. Badanie echokardiograficzne wykonywano przy pomocy aparatu Vivid 7 (firmy GE Healthcare, Horten, Norwegia) przy użyciu głowicy 3,4 MHz o zmiennej częstotliwości z obrazowaniem harmonicznym. Badanie przeprowadzano po 5 min odpoczynku, w pozycji leżącej na lewym boku, w prezentacji jednowymiarowej (M-mode), dwuwymiarowej (2D), techniką doplera pulsacyjnego oraz doplera tkankowego, z jednoczesną rejestracją jednego odprowadzenia ekg. Uzyskane obrazy rejestrowano i zapisywano w postaci cyfrowej, co umożliwiło ich późniejszą analizę *off-line* przy użyciu stacji roboczej do analizy badań echokardiograficznych EchoPac PC 2.0.6 (firmy GE Healthcare, Horten, Norwegia). Oceniano występowanie choroby strukturalnej serca, tj. kardiomiopatii rozstrzeniowej lub przerostowej, przebytego zawału serca lub wady zastawkowej oraz stopień jej zaawansowania. U każdego pacjenta określano wielkość LA, wymiar końcowoskurczowy (LVESD) i końcoworozkurczowy LV (LVEDD), wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej (IVSd), frakcję wyrzutową LV (LVEF) i frakcję skracania LV (LVFS). Przeprowadzano ocenę parametrów doplerowskich uśredniając wyniki 3 pomiarów badanych parametrów.

U każdego chorego wykonywano także zapis odprowadzeń kończynowych ekg: I, II i III przy użyciu programatora ICS 3000, firmy Biotronik (prędkość przesuwu papieru 100 mm/s). W odprowadzeniu II mierzono czas trwania załamka P w czasie spontanicznego rytmu zatokowego oraz w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionków, a także odstęp PR w czasie rytmu zatokowego i odstęp impuls-R w czasie stymulacji.

Uzyskane wyniki porównano w obu badanych grupach pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową z różnym położeniem elektrody w prawym przedsionku: w RAA (grupa RA) lub okolicy wiązki Bachmanna (grupa BB). Z badań wykluczono chorych z zaawansowaną wadą zastawkową, blokiem odnogi pęczka Hisa, istotnym przerostem LV (IVSd >15 mm) lub dysfunkcją LV (LVEF <40%).

Wszystkie pomiary przeprowadzano zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego i Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego [174,175,270]. Wielkość LA, LVESD, LVEDD i IVSd oceniano w projekcji przymostkowej w osi długiej, w prezentacji jed-

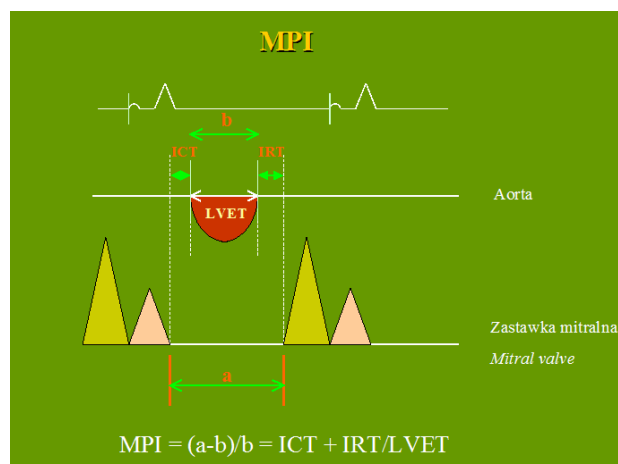
nowymiarowej (M-mode). Wielkość LA wyznaczano na wysokości opuszki aorty w fazie końcowoskurczowej, a IVSd oraz LVEDD i LVESD mierzono w segmencie podstawnym LV, tuż poniżej płatków zastawki mitralnej, odpowiednio: w fazie końcowo-rozkurczowej i końcowoskurczowej.

U każdego chorego oceniano następujące parametry:

- 1) LVFS z wzoru:  $(LVEDD - LVESD)/LVEDD * 100\%$
- 2) LVEF z wzoru Simpsona z projekcji koniuszkowej 4- i 2-jamowej
- 3) Wskaźnik wydolności mięśnia sercowego (*myocardial performance index, MPI*), który określa globalną funkcję skurczową i rozkurczową LV, a który jest opisywany wzorem:  $MPI = (a - b)/b = (ICT + IRT)/LVET$  [327], w którym kolejne skróty oznaczają: a – czas między zakończeniem i początkiem napływu mitralnego w dwóch kolejnych cyklach serca, b – czas wyrzutu krwi z LV przez zastawkę aortalną (LVET), ICT – czas skurczu izowolumetrycznego LV, IRT – czas rozkurczu izowolumetrycznego LV. Poszczególne okresy cyklu serca uwzględniane przy opisie wskaźnika MPI przedstawiono na ryc. 7.
- 4) Rzut serca, oceniany na podstawie pomiaru całki prędkości przepływu w czasie przez zastawkę aortalną (*aortic valve velocity time integral, VTI<sub>Ao</sub>*).
- 5) Czas od impulsu stymulacji do początku wyrzutu krwi przez zastawkę aortalną (PAo) i czas wyrzutu krwi z LV przez zastawkę aortalną (LVET).
- 6) Parametry napływu przez zastawkę mitralną i trójdzielną oceniane techniką doplera pulsacyjnego w projekcji koniuszkowej 4-jamowej, po umieszczeniu w rozkurczu bramki doplerowskiej między płatkami zastawki mitralnej i trójdzielnej, takie jak:  
 $A_m V_{max}$  i  $A_t V_{max}$  – prędkość maksymalna fali przedsionkowej w czasie skurczu lewego i prawego przedsionka  
 $DTA_m$  i  $DTA_t$  – deceleracja fali przedsionkowej napływu mitralnego i trójdzielnego  
 $Adur_m$  i  $Adur_t$  – czas trwania fali przedsionkowej napływu mitralnego i trójdzielnego  
 $DFT_m$  i  $DFT_t$  – czas napływu przez zastawkę mitralną i trójdzielną  
 $\%A_m$  i  $\%A_t$  – udział procentowy fali przedsionkowej w całkowitym czasie napływu mitralnego i trójdzielnego  
 $VTI-A_m$  i  $VTI-A_t$  – całka prędkości przepływu w czasie w fazie skurczu lewego i prawego przedsionka  
 $PA_m$  i  $PA_t$  – czas od impulsu stymulacji do szczytu fali przedsionkowej napływu mitralnego i trójdzielnego, który odzwierciedla opóźnienie elektromechaniczne każdego z przedsionków.

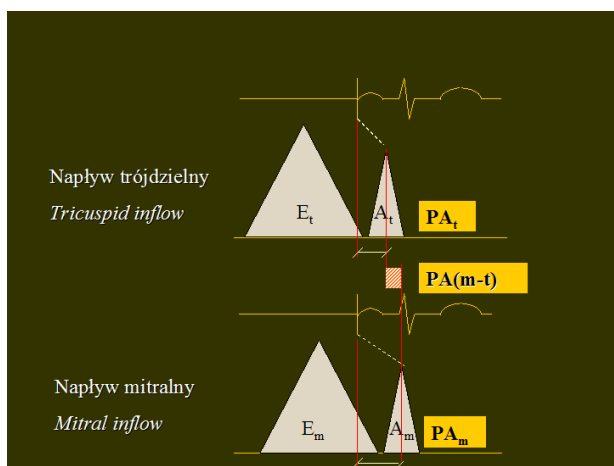
Dla określenia sekwencji skurczu obu przedsionków mierzono różnicę pomiędzy szczytem fali przedsionkowej napływu mitralnego i trójdzielnego:  $PA_m - PA_t = PA(m-t)$  (ryc. 8). Obliczano także wartość bezwzględną tej różnicy dla oceny wzajemnego opóźnienia skurczu przedsionków.





Ryc. 7. Na rycinie pokazano poszczególne okresy cyklu serca uwzględniane we wzorze opisującym wskaźnik wydolności mięśnia sercowego (MPI). Objaśnienia skrótów w tekście.

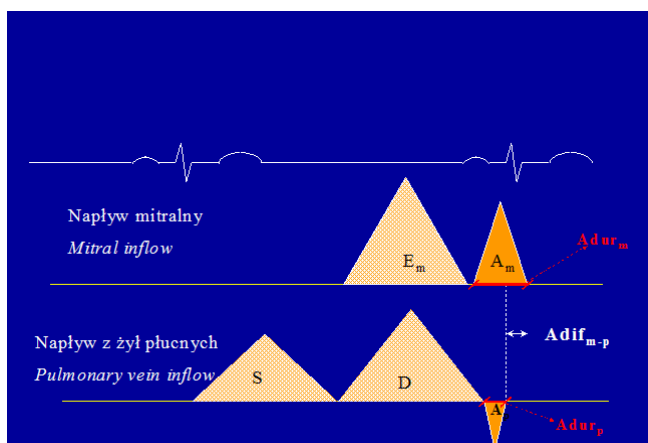
Fig. 7. Assessment of myocardial performance index (MPI). LVET – left ventricular ejection time, ICT – isovolumetric contraction time, IRT – isovolumetric relaxation time.



Ryc. 8. Ocena sekwencji skurczu przedsionków poprzez porównanie napływu przez zastawkę mitralną i trójdzielną. Mierzono czas od impulsu stymulacji do szczytu fali przedsionkowej w napływie mitralnym ( $PA_m$ ) oraz trójdzielnym ( $PA_t$ ), a następnie wyznaczano różnicę tych czasów [ $PA(m-t)$ ]. Wartość dodatnia  $PA(m-t)$  wskazuje na typową (prawy-lewy) sekwencję skurczu przedsionków, ujemna – na jej odwrócenie.  $A_m$  i  $A_t$  – fala przedsionkowa napływu mitralnego i trójdzielnego,  $E_m$  i  $E_t$  – fala wczesnego napływu mitralnego i trójdzielnego.

Fig. 8. Comparison of the tricuspid and mitral valve inflow to assess the interatrial contraction sequence by calculating the time difference between the right and left atrial contraction:  $PA(m-t) = PA_m - PA_t$ . Positive value of  $PA(m-t)$  indicates typical right-to-left atrial contraction sequence, negative value indicates its reversal.  $A_m$  i  $A_t$  – left and right atrial filling wave,  $E_m$  i  $E_t$  – early mitral and tricuspid filling wave.

- 7) Mechaniczne opóźnienie AV w prawym (AV-RV) i lewym sercu (AV-LV). Czas AV-RV mierzono pomiędzy szczytem fali przedsionkowej napływu przez zastawkę trójdzielną i początkiem wyrzutu przez zastawkę tętnicy płucnej. Czas AV-LV mierzono pomiędzy szczytem fali przedsionkowej napływu przez zastawkę mitralną i początkiem wyrzutu przez zastawkę aortalną.
- 8) Parametry przepływu w żyłach płucnych, oceniane w projekcji koniuszkowej 4-jamowej po umieszczeniu bramki doplera pulsacyjnego w obrębie prawej górnej żyły płucnej, około 1 cm od jej ujścia do LA, takie jak:  
 VTI-S – całka prędkości przepływu w czasie w żyłach płucnych w fazie skurczu komór (S)  
 VTI-D – całka prędkości przepływu w czasie w żyłach płucnych w fazie rozkurczu komór (D)  
 $Adur_p$  – czas trwania fali wstecznego przepływu krwi do żyły płucnej podczas skurczu lewego przedsionka.  
 Ponadto określano różnicę czasu trwania fali przedsionkowej napływu mitralnego i przepływu w żyłach płucnych:  $Adur_m - Adur_p = Adif_{m-p}$  (ryc. 9).



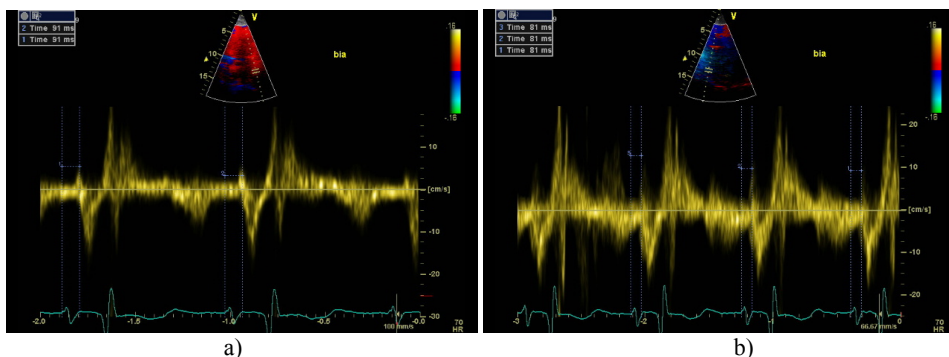
Ryc. 9. Napływ na poziomie zastawki mitralnej oraz żył płucnych w warunkach prawidłowych. Czas trwania fali przedsionkowej na poziomie zastawki mitralnej ( $Adur_m$ ) jest dłuższy od fali wstecznego przepływu w żyłę płucnej podczas skurczu LA ( $Adur_p$ ).  $E_m$  – fala wczesnego napływu mitralnego,  $A_m$  – fala przedsionkowa napływu mitralnego,  $S$  – faza skurczowa przepływu w żyłę płucnej,  $D$  – faza rozkurczowa przepływu w żyłę płucnej,  $A_p$  – przepływ wsteczny w żyłę płucnej podczas skurczu LA.

Fig. 9. Mitral valve and pulmonary veins inflow in normal conditions. Left atrial filling wave duration ( $Adur_m$ ) at the level of mitral valve is longer than atrial wave duration at the level of pulmonary vein ( $Adur_p$ ).  $E_m$  – early mitral filling wave,  $A_m$  – left atrial filling wave,  $S$  – systolic pulmonary wave during ventricular systole,  $D$  – diastolic pulmonary wave during ventricular diastole,  $A_p$  – reverse flow in the pulmonary veins during LA contraction.

9) Parametry tkankowej echokardiografii dopplerowskiej (*tissue Doppler imaging, TDI*).

Badanie wykonywano przy zastosowaniu tkankowego doplera pulsacyjnego głowicą 3,5 MHz, obniżając sygnał spektralny fali dopplerowskiej do limitu Nyquista 15–20 cm/s przy optymalnym wzmocnieniu sygnału. Prędkość przesuwu obrazu ustalono na 50–100 mm/s. Bramkę doplera pulsacyjnego umieszczano w środkowym segmencie każdej z ocenianych ścian przedsionków, tj. bocznej (LLA), przedniej (ALA) i dolnej (ILA) ściany lewego przedsionka i ściany bocznej prawego przedsionka (LRA), natomiast w przypadku przegrody międzyprzedsionkowej (IAS) umieszczano ją tuż powyżej dołu owalnego. Rejestrację przeprowadzano w projekcji 4-jamowej koniuszkowej w celu wizualizacji LRA, IAS i LLA oraz w projekcji koniuszkowej 2-jamowej dla uwidocznienia ALA i ILA. Starano się, aby kierunek wiązki dopplerowskiej skierowany był jak najbardziej równoległe do osi podłużnej rejestrowanej ściany przedsionka.

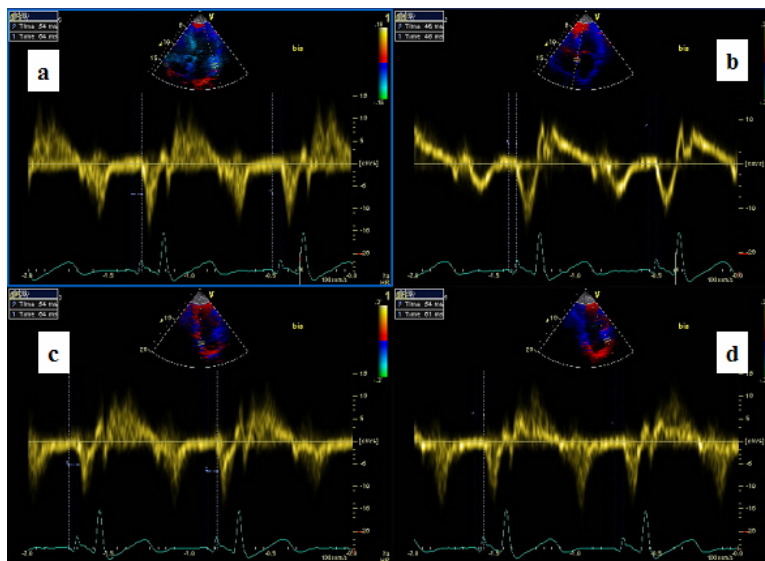
W obrazie uzyskanym techniką TDI widoczna jest charakterystyczna trójfazowa krzywa prędkości miokardialnych [169,274], w której można wyodrębnić jedno wychylenie dodatnie (tj. w kierunku koniuszka serca) oraz dwa ujemne (w kierunku przeciwnym do koniuszka) rejestrowane, odpowiednio: powyżej i poniżej linii podstawowej. Wychylenie dodatnie odpowiada skurczowi komory, natomiast wczesna fala ujemna jest rejestrowana podczas jej rozkurczu, a późna fala ujemna odzwierciedla napełnianie komory w czasie skurczu przedsionka. W każdym badanym segmencie przedsionków mierzono czas od impulsu stymulacji do początku regionalnej fali przedsionkowej, który odzwierciedla opóźnienie elektromechaniczne w tym rejonie. Czas ten wyznaczano w obrębie bocznej (p-LLA), przedniej (p-ALA) i dolnej (p-ILA) ściany lewego przedsionka, przegrody międzyprzedsionkowej (p-IAS) oraz bocznej ściany prawego przedsionka (p-LRA).



Ryc. 10. Badanie techniką TDI, projekcja koniuszkowa 4-jamowa. Ocena synchronii skurczu przedsionków ( $\Delta$ -IAD) w czasie stymulacji wielomiejscowej na podstawie różnicy opóźnienia elektromechanicznego w środkowym segmencie ściany bocznej przedsionków. Mierzono czas od impulsu stymulacji do początku fali przedsionkowej rejestrowanej techniką TDI w obrębie a) bocznej ściany LA (p-LLA) i b) bocznej ściany prawego przedsionka (p-LRA).  $\Delta$ -IAD=10 ms.

Fig. 10. TDI echocardiography, 4-chamber view. Assessment of interatrial contraction synchrony ( $\Delta$ -IAD) during multisite atrial pacing determined as the difference in electromechanical delay in the middle of lateral walls of both atria. Time interval from the pacing spike to the beginning of the atrial wave assessed by TDI was measured a) in the LA lateral wall (p-LLA) and b) right atrial lateral wall (p-LRA). In the figure  $\Delta$ -IAD=10 ms.

Ponadto w obu grupach oceniano sekwencję aktywacji przedsionków, poprzez porównanie średniego czasu opóźnienia elektromechanicznego w badanych regionach przedsionków, oceniano synchronię skurczu obu przedsionków ( $\Delta$ -IAD), a także synchronię skurczu w obrębie lewego ( $\Delta$ -LA) i prawego przedsionka ( $\Delta$ -RA). Synchronię skurczu przedsionków oceniano określając mechaniczne opóźnienie międzyprzedsionkowe na podstawie wartości bezwzględnej różnicy czasów: p-LLA-p-LRA= $\Delta$ -IAD (ryc. 10). Synchronię skurczu w obrębie lewego przedsionka ( $\Delta$ -LA) oceniano na podstawie wartości bezwzględnej największej różnicy zmierzonych czasów: p-LLA, p-ALA, p-ILA i p-IAS (ryc. 11). Synchronię skurczu w obrębie prawego przedsionka określano na podstawie wartości bezwzględnej różnicy czasów: p-LRA-p-IAS= $\Delta$ -RA.



Ryc. 11. Badanie techniką TDI, projekcja koniuszkowa 4-jamowa. Ocena synchronii skurczu w obrębie LA ( $\Delta$ -LA) w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej na podstawie największej różnicy opóźnienia elektromechanicznego w ocenianych środkowych segmentach LA. Mierzono czas od impulsu stymulacji do początku fali przedsionkowej rejestrowanej techniką TDI w obrębie a) bocznej (p-LLA), c) dolnej (p-ILA) i d) przedniej ściany LA (p-ALA) oraz b) przegrody międzyprzedsionkowej (p-IAS)\*.  $\Delta$ -LA=8 ms. \*mierzone tuż powyżej dołu owalnego.

*Fig. 11. TDI echocardiography, 4-chamber view. Assessment of intra-left-atrial contraction synchrony ( $\Delta$ -LA) during multisite atrial pacing determined as the greatest difference in electromechanical delay in middle segments of the LA walls. Time interval from the pacing spike to the beginning of the atrial wave assessed by TDI was measured a) in the lateral (p-LLA), c) inferior (p-ILA), and d) anterior LA (p-ALA), and b) interatrial septum (p-IAS)\*. In the figure  $\Delta$ -LA equals 8 ms. \*measured just above fossa ovalis.*

### **3.6. BADANIE WYSTĘPOWANIA ZJAWISKA *OVERSENSINGU* FALI R W RÓŻNYCH POŁOŻENIACH ELEKTRODY W PRAWYM PRZEDSIONKU ORAZ PRZY LOKALIZACJI ELEKTRODY W OKOLICY UJŚCIA LUB PROKSYMALNYM ODCINKU ZATOKI WIEŃCOWEJ**

W tej części badań porównano warunki sterowania i występowanie FFRS w RAA oraz w okolicy wiązki Bachmanna. Ponieważ u badanych chorych implantowano elektrody powszechnie stosowane do stałej stymulacji serca, różne rodzaje elektrod oceniano pod kątem występowania FFRS, a także możliwości ograniczenia tego zjawiska przy ich zastosowaniu w określonym położeniu. Odrębną analizę warunków sterowania i występowania FFRS przeprowadzono dla lokalizacji elektrody w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku CS, a wyniki porównano z uzyskanymi w RAA i regionie wiązki Bachmanna.

Do badania FFRS kwalifikowano chorych, którzy spełniali następujące kryteria: 1) kardiopowy rytm zatokowy  $>40/\text{min}$ ; 2) standardowe elektrody dwubiegunowe; 3) z wszczepionym stymulatorem dwujamowym typu Logos DS., Actros D, Axios D, Axios DR lub Philos DR, firmy Biotronik; 4) przynajmniej 3 miesiące po zabiegu (tj. w okresie, w którym należy oczekiwać stabilizacji parametrów stymulacji i sterowania).

Grupę badaną stanowiło 139 pacjentów leczonych wielomiejscową resynchronizującą stymulacją przedsionkową, u których elektrodę prawoprzedSIONKOWĄ implantowano w RAA (grupa RA), albo w rejonie wiązki Bachmanna (grupa BB). U wszystkich pacjentów elektroda lewoprzedSIONKOWA była umieszczona w okolicy ujścia CS lub w jej proksymalnym (1–3 cm), albo w dalszym (środkowym lub dystalnym) odcinku CS.

Jak już wspomniano, u badanych pacjentów elektrodę prawoprzedSIONKOWĄ łączono z kanałem przedsionkowym, a elektrodę lewoprzedSIONKOWĄ – z kanałem komorowym rozrusznika dwujamowego. Do stymulacji RAA stosowano ogólnie dostępne elektrody o biernej lub aktywnej fiksacji, a do stymulacji BB – elektrody o aktywnej fiksacji. Do stymulacji CS używano głównie standardowe elektrody o aktywnej fiksacji, jednak niektórzy chorzy mieli implantowane elektrody bierne specjalnie skonstruowane do stymulacji CS (V375BP lub CXLA63BP, Biotronik). Byli to pacjenci, u których układ stymulujący wszczepiono w latach 1999–2003, kiedy ten rodzaj elektrod był dość powszechnie stosowany w układach dwuprzedSIONKOWYCH.

Typy implantowanych elektrod oraz ich charakterystykę przedstawiono w tab. 1 w Aneksie do niniejszej pracy. W zależności od odległości obu biegunów elektrody (końcówki elektrody od jej pierścienia) elektrody stosowane do stymulacji prawoprzedSIONKOWEJ podzielono na 2 rodzaje. Jedna grupa obejmowała elektrody, w których odległość ta wynosi 10 mm (Elox 53BP, Elox P 53BP, Selox SR 53BP, firmy Biotronik), a druga grupa – elektrody, w których dystans pomiędzy obydwojma biegunami wynosi 15 mm (TIJ 53BP, Synox SX 53JBP oraz Polyrox PX 53JBP, Biotronik).

Możliwości programowania czułości różnią się nieco w stosowanych typach rozruszników. W stymulatorze Logos DS. (pierwszy rozrusznik na rynku specjalnie dedykowany wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej) programowanie czułości w kanale prawoprzedSIONKOWYM jest możliwe w zakresie od 0,5 mV do 7,75 mV, w stopniach co 0,25 mV. Natomiast stymulatory Actros D, Axios D/DR i Philos DR są standardowo stosowane do stymulacji sekwencyjnej (przedsionkowo-komorowej). W stymulatorze Actros D programowanie czułości w kanale przedsionkowym (w omawianych układach

– prawoprzedSIONKOWYM) jest możliwe w zakresie od 0,1 mV do 1,5 mV w stopniach co 0,1 mV, a następnie od 1,5 mV do 7,5 mV w stopniach co 0,5 mV. W stymulatorze Axios D/DR oraz Philos DR programowanie czułości w zakresie 0,1 mV–1 mV jest możliwe w stopniach co 0,1 mV, a w zakresie 1 mV–7,5 mV w stopniach co 0,5 mV.

Okres całkowitej niewrażliwości w kanale przedSIONKOWYM po pobudzeniu wystymulowanym lub wyczuwanym w kanale komorowym (PVAB) jest w stymulatorach Logos DS. i Actros D stały i wynosi, odpowiednio: 50 ms i 56 ms. W rozrusznikach Axios D/DR i Philos DR możliwe jest programowanie tego parametru w zakresie 50–200 ms. W czasie prowadzonych badań programowano najkrótszą dostępną wartość PVAB 50 ms.

Wszystkie badania przeprowadzano u chorych w pozycji leżącej przy użyciu programatora ICS 3000 (firmy Biotronik). W czasie rytmu zatokowego, obok oceny parametrów stymulacji (próg i opór stymulacji), badano parametry sterowania w różnych miejscach prawego przedSIONKA. Do tego celu wykorzystano funkcję automatycznego pomiaru amplitudy wewnątrzsercowej fali P, dostępną w wymienionych modelach rozruszników. W czasie tego testu analizowano sygnały filtrowane, a częstość stymulacji programowano na 30/min, co umożliwiło rejestrację spontanicznego rytmu zatokowego. Badanie przeprowadzano przy takiej wartości czułości, która zapewniała dokładną ocenę amplitudy każdej fali P zarejestrowanej w czasie trwania tego testu. Rejestrowano wartość minimalną (Pmin) oraz wartość średnią fali P (Pmean) w kanale prawoprzedSIONKOWYM rozrusznika, w konfiguracji unipolarnej (UP) i bipolarnej (BP).

W czasie automatycznego pomiaru amplitudy fali P oceniano także występowanie oraz amplitudę FFRS w czasie rytmu zatokowego. Do tego celu wykorzystywano tzw. kanał markerów stymulatora (*marker channel*). Wszystkie sygnały, zarówno w kanale przedSIONKOWYM, jak i komorowym stymulatora dwujamowego, zostają przez rozrusznik zakwalifikowane do jednej z trzech kategorii: jako pobudzenia zarejestrowane w okresie refrakcji (Ars lub Vrs), odczuwane poza okresem refrakcji (As lub Vs) lub wystymulowane (Ap lub Vp) i każdej z nich odpowiada w kanale markerów określony znacznik graficzny. Na obecność FFRS wskazywał znacznik w prawoprzedSIONKOWYM kanale markerów odpowiadający sygnałom zarejestrowanym w okresie refrakcji w tym kanale, występujący w okresie depolaryzacji komór, przy braku jakiegokolwiek aktywności elektrycznej przedSIONKÓW w tym czasie (ryc. 12a). Dla oceny występowania FFRS programowano najwyższą dostępną czułość, którą następnie stopniowo zmniejszano aż do wartości, kiedy w kanale markerów nie rejestrowano już znacznika odpowiadającego detekcji potencjałów komorowych. Amplitudę FFRS (FFRSa) szacowano na podstawie najwyższej wartości czułości, przy której nie rejestrowano już FFRS (ryc. 12). Jeżeli nie stwierdzano FFRS podczas pomiaru wykonywanego przy zaprogramowanej maksymalnej czułości dla danego typu rozrusznika, wówczas tę wartość czułości uznawano za amplitudę FFRS (np. 0,1 mV w kanale prawoprzedSIONKOWYM stymulatora Axios D/DR). Występowanie i amplitudę FFRS oceniano zarówno w konfiguracji UP, jak i BP.

Badanie czasu występowania FFRS przeprowadzano przy zaprogramowanej maksymalnej czułości dostępnej w kanale prawoprzedSIONKOWYM w danym modelu rozrusznika. W stymulatorach Logos DS była to wartość 0,5 mV, a w pozostałych modelach stymulatorów wartość 0,1 mV. Programowano taką podstawową częstość stymulacji, która zapewniała uzyskanie kardiotopowego rytmu zatokowego. Badanie przeprowadzano przy jednoczesnej rejestracji elektrogramów wewnątrzsercowych (IEGM), zapisu z kanału markerów oraz odprowadzeń kończynowych (I, II, III) ekg, przy użyciu progra-

matora ICS 3000 (Biotronik). Po zatrzymaniu obrazu IEGM przy prędkości zapisu 100 mm/s przeprowadzano ręczny pomiar początku rejestracji FFRS przy użyciu elektronicznego systemu pomiarowego i kursorów (*calipers*), zapewniającego wysoką dokładność pomiarów (3 ms). Mierzono czas  $R-T_1$ , tj. czas od początku zespołu QRS w II odprowadzeniu ekg do początku rejestracji FFRS, tj. do pierwszego znacznika w kanale markerów odpowiadającego detekcji potencjału komorowego w kanale prawoprzedsionkowym, zarówno w konfiguracji UP jak i BP (ryc. 13).

Ponadto w konfiguracji BP, na podstawie zapisu IEGM rejestrowanego przez elektrodę prawoprzedsionkową przeprowadzano ręczny pomiar amplitudy potencjałów wewnątrzsercowych: przedsionkowej fali A i komorowej fali V (ryc. 14). Pomiarów dokonywano w mm, natomiast przy użyciu automatycznej skali dostępnej dla zapisów IEGM uzyskiwano wartość amplitudy fali A i fali V w mV. Pomiarów amplitudy fali A i V przeprowadzano w trzech kolejnych pobudzeniach rytmu zatokowego, a uzyskane wyniki uśredniano.

Następnie stymulator programowano do trybu DDI o częstotliwości stymulacji nieco powyżej kardiotopowego rytmu zatokowego (70/min lub 75/min). Programowano stymulację BP. Opóźnienie międzyprzedsionkowe (*AA delay*) ustalano na 15 ms. Występowanie FFRS oraz czas  $R-T_1$  podczas stymulacji obu przedsionków oceniano po zaprogramowaniu maksymalnej czułości dostępnej w kanale prawoprzedsionkowym. Amplitudę FFRS oceniano programując stopniowo coraz mniejszą czułość, aż do wartości, przy której w czasie stymulacji przedsionków nie rejestrowano już FFRS. Pomiarów przeprowadzano w konfiguracji czułości UP oraz BP.

U każdego pacjenta badano następujące parametry, które następnie porównano w obu badanych grupach dla obu lokalizacji elektrody w prawym przedsionku:

1. warunki stymulacji (próg i opór stymulacji) oraz sterowania – amplituda fali P: minimalna ( $P_{min}$ ) i średnia ( $P_{mean}$ )
2. występowanie FFRS
3. amplituda FFRS ( $FFRSa$ )
4. początek rejestracji FFRS w kanale prawoprzedsionkowym (czas  $R-T_1$ )
5. margines bezpieczeństwa czułości, oceniany jako stosunek amplitudy fali P do amplitudy FFRS, zarówno dla  $P_{min}$  ( $P_{min}/FFRSa$ ), jak i  $P_{mean}$  ( $P_{mean}/FFRSa$ )
6. występowanie fali V w IEGM prawoprzedsionkowym w konfiguracji BP w czasie rytmu zatokowego i stosunek amplitudy fali A do amplitudy fali V ( $A/V$ ), mierzonych łącznie

Parametry wymienione w punkcie 1–5 oceniano w czasie rytmu zatokowego, zarówno w konfiguracji UP, jak i BP. Parametry wymienione w punkcie 2–5 mierzono także w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, w konfiguracji UP i BP.

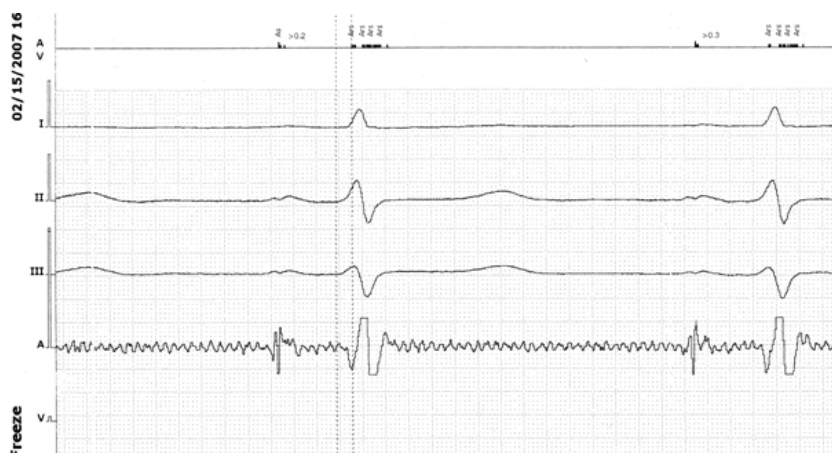
Ponadto wyniki  $P_{min}$ ,  $P_{mean}$ , amplitudę FFRS, czas początku rejestracji FFRS ( $R-T_1$ ),  $P_{min}/FFRSa$ ,  $P_{mean}/FFRSa$  oraz  $A/V$ , uzyskane w konfiguracji BP, porównano w zależności od implantowanej elektrody prawoprzedsionkowej, z uwzględnieniem podziału elektrod na 2 rodzaje. W grupie RA porównano parametry uzyskane w przypadku elektrod z odległością pomiędzy biegunami 10 mm i 15 mm. Oddzielne porównanie przeprowadzono dla elektrod z odległością biegunów 10 mm implantowanych w RAA oraz w okolicy wiązki Bachmanna.



Ryc. 12. Ocena amplitudy sygnałów odpowiadających depolaryzacji komór (FFRSa) rejestrowanych w danym położeniu elektrody prawoprzedsionkowej w czasie automatycznego pomiaru amplitudy fali P. (a) Przy najwyższej zaprogramowanej czułości w konfiguracji BP równej 0,1 mV znacznik Ars w kanale markerów wskazuje na występowanie FFRS; (b) Po zaprogramowaniu czułości 1,5 mV w czasie pomiaru nie stwierdza się FFRS: FFRSa=1,5 mV. A&V – kanał markerów, kanał A – elektrogram z elektrody prawoprzedsionkowej

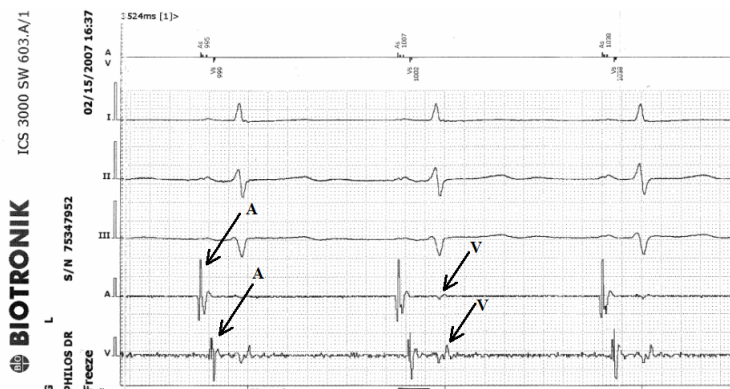
*Fig. 12. (a) At the highest available sensitivity of 0.1 mV with bipolar sensing configuration the far field R-wave sensing (FFRS) after sensed R-wave is present during the automatic P-wave amplitude test, as indicated by the right atrial sense marker (Ars) corresponding to the R-wave. (b) With the atrial sensitivity setting of 1.5 mV FFRS is no longer observed during the test: FFRS amplitude=1.5 mV. A&V – markers channel, channel A – right atrial intracardiac electrogram.*





Ryc. 13. Pomiar czasu występowania FFRS podczas rytmu zatokowego przy maksymalnej czułości 0,1 mV w konfiguracji UP. Mierzono czas od początku zespołu QRS w II odprowadzeniu ekg do początku rejestracji FFRS, tj. do pierwszego znacznika w kanale markerów odpowiadającego detekcji potencjału komorowego w kanale prawoprzedionkowym (przesuw 100 mm/s). A&V – kanał markerów, Ars – znacznik wskazujący na detekcję sygnału w okresie refrakcji w kanale prawoprzedionkowym, kanał A – elektrogram z elektrody prawoprzedionkowej.

*Fig. 13. Far field R-wave sensing timing after sensed R-wave at the highest available sensitivity of 0.1 mV with UP sensitivity. It is measured as the time interval from the beginning of the QRS complex on the surface ECG (II lead) to the first right atrial sense marker coincident with the R-wave (paper speed 100 mm/s). A&V – markers channel, Ars – right atrial refractory sense marker, channel A – right atrial intracardiac electrogram.*



Ryc. 14. Rejestracja elektrogramu wewnątrzsercowego w czasie rytmu zatokowego w konfiguracji BP czułości: kanał A – zapis z elektrody prawoprzedionkowej, kanał V – z elektrody CS. W obu kanałach widoczne potencjały odpowiadające depolaryzacji przedsionka (A) oraz komory (V). Fala V wyraźnie większa w elektrogramie z CS (przesuw 50 mm/s).

*Fig. 14. Intracardiac electrogram recorded during sinus rhythm with BP sensing configuration in the right atrial (channel A) and CS lead position (channel V). In both channels potentials related to atrial (A) and ventricular depolarization (V) are present. V-wave amplitude is notably higher in the CS electrogram (paper speed 50 mm/s).*

Występowanie FFRS analizowano także w odniesieniu do elektrod lewoprzedionkowych, implantowanych w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku CS (1–3 cm od ujścia CS). Grupę badaną stanowiło 107 chorych. U każdego pacjenta badano parametry wymienione w punkcie 1–6. Parametry te oceniano w kanale lewoprzedionkowym (komorowym rozrusznika dwujamowego), a ręczne pomiary amplitudy fali A i fali V przeprowadzano na podstawie zapisów IEGM lewoprzedionkowych.

Możliwości programowania czułości w kanale lewoprzedionkowym stymulatora Logos DS. oraz w stosowanym do tego celu kanale komorowym standardowych rozruszników dwujamowych różnią się nieco w porównaniu do kanału prawoprzedionkowego tych stymulatorów. W rozruszniku Logos DS. dostępny jest zakres czułości od 1 mV do 15,5 mV, w stopniach co 0,5 mV. W stymulatorach Actros D, Axios D/DR i Philos DR możliwe jest programowanie czułości od 0,5 mV do 7,5 mV, w stopniach co 0,5 mV.

Elektrody stosowane do stymulacji CS podzielono na dwa rodzaje, w zależności od odległości końcówki elektrody od jej pierścienia. Jedna grupa obejmowała elektrody, w których odległość ta wynosi 10 mm (Elox 60BP, Elox P 53BP, Selox SR 53BP, firmy Biotronik), a druga grupa elektrody YP 60BP (Biotronik) z odległością 31 mm. Charakterystykę tych elektrod przedstawiono w tab. 1 w Aneksie do niniejszej pracy.

Wyniki badanych parametrów w grupie CS porównano z otrzymanymi w grupie RA i w grupie BB. Ponadto, w grupie CS wyniki  $P_{min}$ ,  $P_{mean}$ , amplitudę FFRS, czas początku rejestracji FFRS ( $R-T_1$ ),  $P_{min}/FFRSa$ ,  $P_{mean}/FFRSa$  oraz A/V, uzyskane w konfiguracji BP, porównano w zależności od rodzaju implantowanej elektrody lewoprzedionkowej. Porównano wyniki badanych parametrów otrzymane przy zastosowaniu do stymulacji CS elektrod z odległością pomiędzy biegunami 10 mm oraz 31 mm.

### **3.7. OCENA RYZYKA WYSTĄPIENIA ZABURZEŃ PRZEWODZENIA PRZEDSIONKOWO-KOMOROWEGO WYMAGAJĄCYCH WSZCZEPIONIA ELEKTRODY KOMOROWEJ U PACJENTÓW LECZONYCH WIELOMIEJSCOWĄ STYMULACJĄ PRZEDSIONKOWĄ**

U pacjentów leczonych obiema metodami wielomiejscowej stymulacji przedionkowej oceniano występowanie zaburzeń przewodzenia AV, które były powodem implantacji elektrody komorowej oraz odnotowywano datę przeprowadzenia takiego zabiegu. W rezultacie wyodrębniono dwie grupy pacjentów: jedną stanowiły osoby, u których z powodu bloku AV II lub III stopnia wszczepiono elektrodę komorową i dokonano zmiany trybu stymulacji (grupa AVB), a drugą grupę stanowili pacjenci, którzy do czasu ostatniej kontroli utrzymali stymulację przedionkową.

W obu grupach oceniano czas obserwacji oraz porównywano:

- 1) wiek chorych w czasie implantacji przedionkowego układu re synchronizującego
- 2) płeć
- 3) rodzaj chorób współistniejących (sercowych i pozasercowych)
- 4) odstęp PR w II odprowadzeniu ekg w czasie rytmu zatokowego w okresie okołozabiegowym (na podstawie zapisu 3 kończynowych odprowadzeń ekg uzyskanych z programatora, przesuw papieru 50 mm/s)

- 5) występowanie bloku AV I stopnia w okresie okołozabiegowym. Blok AV I stopnia definiowano jako wydłużenie odstępu PR w czasie rytmu zatokowego  $>200$  ms, a u osób po 50 r.ż.  $>230$  ms [68].
- 6) występowanie w ekg wykonywanym w okresie zabiegu bloku przedniej (LAH) lub tylnej (LPH) wiązki lewej odnogi pęczka Hisa, RBBB lub LBBB (zarówno całkowity, jak i niepełny), niespecyficznych zaburzeń przewodzenia śródkomorowego (poszerzenie QRS  $\geq 120$  ms inne niż RBBB lub LBBB) oraz bloku dwuwiaźkowego

W poszukiwaniu czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń przewodzenia AV oceniano wpływ takich zmiennych jak: wiek, płeć, obecność choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, choroby strukturalnej serca, odstęp PR oraz występowanie zaburzeń przewodzenia śródkomorowego lub bloku AV I stopnia w okresie implantacji układu przedsionkowego.

W grupie pacjentów, którzy do czasu ostatniej kontroli utrzymali stymulację przedsionkową bez konieczności implantacji elektrody komorowej, w czasie ostatniego badania kontrolnego analizowano także następujące dodatkowe parametry:

- a. wystąpienie nowych zaburzeń przewodzenia śródkomorowego (takich jak wymienione wyżej w punkcie 6), które stwierdzono w ekg w czasie ostatniej kontroli pacjenta, a których nie rejestrowano przed wszczęciem stymulatora
- b. czas trwania odstępu PR w II odprowadzeniu ekg w czasie rytmu zatokowego (na podstawie zapisu 3 kończynowych odprowadzeń ekg uzyskanych z programatora, przesuw papieru 100 mm/s)
- c. występowanie bloku AV I stopnia w czasie rytmu zatokowego
- d. czas trwania odstępu impuls-R w II odprowadzeniu ekg w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej o częstotliwości 70–75/min (na podstawie zapisu 3 kończynowych odprowadzeń ekg uzyskanych z programatora, przesuw papieru 100 mm/s)
- e. występowanie wydłużenia odstępu impuls-R  $\geq 270$  ms
- f. wartość tzw. punktu Wenckebacha. Punkt Wenckebacha definiowano jako najwyższą częstotliwość stymulacji przedsionków, przy której nie występowało już przewodzenie do komór w stosunku 1:1. Wartość ta odnotowywana była jako zmienna ciągła, a także jako zmienna kategoriowa:  $\leq 100/\text{min}$ ,  $\leq 110/\text{min}$  oraz  $\leq 120/\text{min}$

W grupie pacjentów, którzy do czasu ostatniej kontroli utrzymali stymulację przedsionkową porównano odstęp PR mierzony w czasie rytmu zatokowego w okresie okołozabiegowym oraz podczas ostatniego badania kontrolnego.

Ponadto, w tej grupie osób analizowano także stosowanie leków antyarytmicznych i digoksyny, o znanym wpływie na przewodzenie AV (w tym 2 lub 3 leków antyarytmicznych jednocześnie, także w połączeniu z digoksyną). Oceniano przyjmowanie tych leków przez chorych w okresie wypisu ze szpitala po wszczęciu rozrusznika, podczas ostatniej kontroli, a także w całym okresie obserwacji po zabiegu – przy tym w tym wypadku jeśli były one stosowane przynajmniej przez miesiąc.

U tych pacjentów oceniano także wpływ różnych czynników na występowanie w czasie ostatniej kontroli wydłużenia odstępu impuls-R  $\geq 270$  ms oraz obniżenia punktu

Wenckebacha  $\leq 100/\text{min}$ . Analizowano wpływ następujących zmiennych: płeć, wiek, rozpoznanie choroby strukturalnej serca lub choroby wieńcowej w czasie implantacji stymulatora, odstęp PR w czasie rytmu zatokowego w okresie zabiegu oraz podczas ostatniej kontroli, stosowanie w czasie ostatniej kontroli leków antyarytmicznych klasy 1–4, w tym jednocześnie 2 lub 3 takich leków (także w połączeniu z digoksyną) oraz liczba leków antyarytmicznych przyjmowanych w okresie ostatniej kontroli.

### 3.8. METODY STATYSTYCZNE

Dane w tabelach przedstawiono w postaci liczba i odsetek pacjentów ze wskazaną zmienną, średnia $\pm$ odchylenie standardowe lub mediana, jej pierwszy i trzeci kwartył [ $Q_I$  i  $Q_{III}$ ] i zakres wartości zmiennych. Na wykresach zobrazowano wartości średnie wybranych zmiennych wraz z ich błędami standardowymi lub medianę oraz  $Q_I$  i  $Q_{III}$ , histogram wartości, albo przedstawiono modę i 95% przedział wiarygodności wybranych zmiennych. W tym ostatnim przypadku w tabelach poniżej rycin przedstawiłam wyniki analizy statystycznej z podaniem wartości Evid\_NE.

W celu porównywania średnich liczebności, średnich proporcji oraz średnich wartości badanego parametru pomiędzy obiema grupami pacjentów leczonych ocenianymi metodami wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej w rozdziale 4.1, 4.2 i 4.2.1 zastosowano metody bezpośrednie, oparte na tzw. bayesowskim podejściu do analizy statystycznej danych [306]. Metody te są wolne od niektórych niejednoznaczności analizy konwencjonalnej, a co więcej, pozwalają na uzyskanie testów zarówno dla różnic, jak i dla podobieństwa między grupami.

W przypadku porównywania częstości występowania (proporcji) jakiegoś zjawiska pomiędzy dwiema grupami mamy daną liczbę badań oraz liczbę „sukcesów” w każdej z grup. Liczba „sukcesów” jest próbką z rozkładu dwumianowego [306], zaś estymowana częstość występowania „sukcesów” w populacji ma rozkład Beta ( $k+1$ ,  $N-k+1$ ), gdzie  $k$  jest liczbą „sukcesów” w próbie, zaś  $N$  liczebnością próby [202]. W celu porównania częstości zjawiska pomiędzy grupami formułujemy dwie hipotezy:

$H_{NE}$  – każda seria prób pochodzi z innej „populacji” o różnych wartościach  $p_1$  i  $p_2$

$H_{EQ}$  – każda z serii pochodzi z „populacji” o tej samej wartości  $p$

oraz obliczamy wartości prawdopodobieństw  $P_{NE}=P(H_{NE})$  i  $P_{EQ}=P(H_{EQ})$  [202].

Obliczamy także wartość tzw. „stawki” (*odds ratio*)  $Odds_{NE}=P_{NE}/P_{EQ}$ ,  $Odds_{EQ}=P_{EQ}/P_{NE}$ . W celu łatwiejszej interpretacji wyników wyliczamy tzw. ewidencję  $Evid_{NE}=2\log_{10}(Odds_{NE})$ . Ujemna wartość wyniku  $Evid_{NE}$  wskazuje na brak różnic, a wartość dodatnia na różnice w częstości badanego zjawiska pomiędzy grupami. Wynik o wartości 1–2 to znaczące, 2–3: silne, 3–4: bardzo silne wskazanie, a  $>4$  to rozstrzygające (decydujące) wskazanie na brak podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami. Natomiast przy wyniku  $Evid_{NE}$  zawierającym się w przedziale od -1 do 1 nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami (o pewnej tendencji można mówić przy wartościach 0,8 i 0,9 lub -0,8 i -0,9).

W przypadku porównywania średniej liczebności  $K$  danego zjawiska (np. liczby badań przypadających na jednego pacjenta) stosujemy rozkład Poissona i odwrotny do niego rozkład Gamma. Dwie hipotezy mają tym razem postać:

$H_{NE}$  – każda grupa pochodzi z innej populacji o średnich liczbach  $K_1$  i  $K_2$

$H_{EQ}$  – obie grupy pochodzą z populacji o tej samej średniej liczbie  $K$

Dalszy tok postępowania jest identyczny, jak dla porównywania proporcji.

Porównując średnią wartość parametru między grupami korzystamy z rozkładu normalnego i wyznaczamy prawdopodobieństwo hipotez:

H\_NE – każda grupa pochodzi z innej populacji o średnich wartościach M1 i M2

H\_EQ – obie grupy pochodzą z populacji o tej samej średniej wartości M

Wyznaczanie wpływu jednego lub kilku czynników na występowanie zjawiska. Podobnie jak w przypadku porównywania dwóch prób, zmienna wynikowa (zależna) może być liczebnością, częstością lub wartością parametru. Zmienne niezależne (czynniki) mogą być kategoryjne, porządkowe lub interwałowe. Idealnym narzędziem do jednolitego analizowania takich przypadków jest uogólniony model liniowy (*Generalised Linear Model, GLM*) [111].

W celu wyznaczenia optymalnej konfiguracji cech niezależnych (czynników) konwencjonalną procedurę wyznaczania parametrów modelu uzupełniono o ranking modeli. Wagę statystyczną (prawdopodobieństwo) każdego modelu wyznaczono z tzw. bayesowskiego kryterium informacyjnego (*Bayesian Information Criterion, BIC*) [151].

Dla każdej grupy czynników przeprowadzono również selekcję zmiennych (*variable selection*), polegającą na wysumowaniu prawdopodobieństw wszystkich modeli, w których dana zmienna występuje.

W rozdziałach 4.2.2, 4.3, 4.4 oraz 4.5 w celu porównania parametrów echokardiograficznych, elektrokardiograficznych, klinicznych oraz problemów i niepowodzeń związanych z ocenianymi metodami wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, a także parametrów badanych przy ocenie zjawiska FFRS w różnych położeniach elektrod przedsionkowych zastosowano następujące metody i testy statystyczne:

- Test t, stosowany dla zmiennych mierzalnych dla prób niezależnych, po wstępnej ocenie normalności rozkładu danych oraz równości wariancji. W przypadku braku rozkładu normalnego danych lub nierównych wariancji stosowano test U Manna-Whitneya.
- Test t, używany w przypadku zmiennych mierzalnych dla prób powiązanych przy spełnionym założeniu normalności rozkładu dla różnic. W przypadku braku rozkładu normalnego stosowano test kolejności par Wilcozona.
- W ocenie zmiennych mierzalnych z wielu prób niezależnych stosowano jednoczynnikową analizę wariancji. Dla zmiennych nieparametrycznych z wielu prób niepowiązanych stosowano test Kruskala-Wallisa.
- W analizie zmiennych mierzalnych z wielu prób powiązanych stosowano analizę wariancji dla pomiarów powtarzanych. W przypadku zmiennych nieparametrycznych pochodzących z wielu prób stosowano test Friedmana.
- W ocenie zmiennych nieparametrycznych oraz w ocenie wskaźników struktury wykorzystano test Chi-kwadrat.

W analizie ryzyka wystąpienia zgonu, udaru niedokrwiennego mózgu lub TIA, utrwalonego AF, pierwszego objawowego AF, udokumentowanego w ekg, które było powodem zgłoszenia się pacjenta do lekarza, pierwszej kardiowersji elektrycznej AF po zabiegu, powikłań stymulacji oraz bloku AV będącego powodem wszczęcia elektrody komorowej stosowano metodę Kaplana-Meiera. Roczne ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu lub TIA oraz bloku AV liczono jako zapadalność skumulowaną.

W jedno- i wieloczynnikowej analizie wpływu wybranych parametrów klinicznych i elektrokardiograficznych na ryzyko wystąpienia pierwszego objawowego AF po implan-

tacji stymulatora, zarejestrowanego w ekg, które było przyczyną zgłoszenia się chorego do lekarza, wystąpienia udaru mózgu lub TIA, utrwalonego AF oraz bloku AV będącego przyczyną implantacji elektrody komorowej stosowano metodę proporcjonalnego hazardu Coxa. Wyniki przedstawiono jako wskaźniki hazardu (*hazard ratio*) wraz z 95% przedziałami ufności. W jedno- i wieloczynnikowej analizie wpływu wybranych parametrów na zmniejszenie subiektywnej częstości napadów AF przynajmniej o 1 klasę, obniżenie punktu Wenckebacha  $<100/\text{min}$  oraz na wydłużenia odstępu impuls-R  $\geq 270$  ms stosowano metodę regresji logistycznej. Wyniki przedstawiono jako ilorazy szans (*odds ratio*) wraz z 95% przedziałami ufności. Do analizy wieloczynnikowej włączano zmienne, dla których w analizie jednoczynnikowej wykazano istotność  $p < 0,2$ .

Częstość hospitalizacji oraz wykonywania kardiowersji przedstawiano jako współczynnik zapadalności, który obliczano z uwzględnieniem wielokrotnych zdarzeń u pojedynczego pacjenta w przeliczeniu na osobo-rok obserwacji (*incidence density*). Różnice w wartości tych współczynników obliczano przy użyciu testu Chi-kwadrat.

W celu sprawdzenia korelacji między danymi elektro- i echokardiograficznymi wykorzystano współczynnik korelacji na podstawie analizy regresji liniowej.

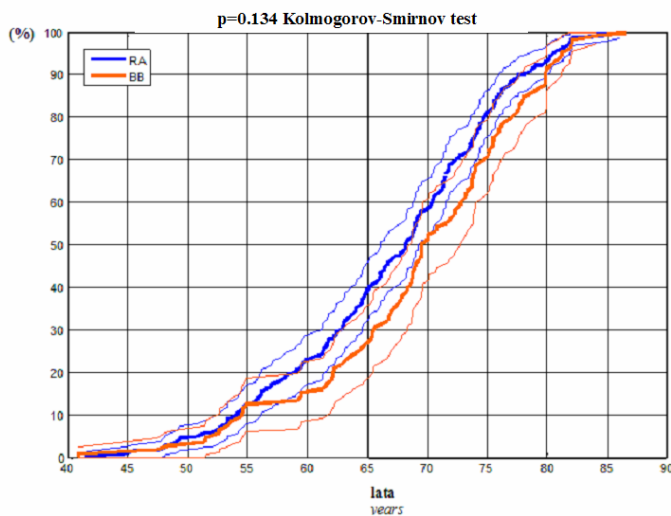
Wartość  $p < 0,05$  przyjęto za istotną statystycznie. W obliczeniach zastosowano program STATA 9.0 (StataCorp 2006). W tworzeniu rycin i wykresów posłużono się programem Statistica wersja 7.1 (StatSoft 2005).

## 4. WYNIKI

### 4.1. CHARAKTERYSTYKA BADANYCH GRUP PACJENTÓW LECZONYCH WIELOMIEJSCOWĄ STYMULACJĄ PRZEDSIONKOWĄ

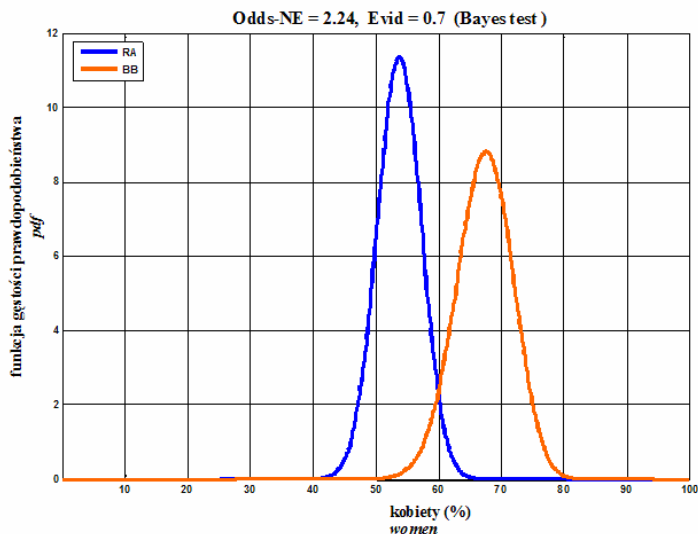
Do wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej zakwalifikowano 304 chorych i u wszystkich z powodzeniem przeprowadzono zabieg.

U 199 pacjentów implantowano układ z elektrodą prawoprzedsionkową w RAA (grupa RA). W tej grupie było 107 kobiet (54%) i 92 mężczyzn (46%), a średni wiek chorych wynosił  $67 \pm 9$  lat (42–87 lat). U 105 osób elektrodę prawoprzedsionkową implantowano w okolicy wiązki Bachmanna (grupa BB). W tej grupie było 71 kobiet (68%) i 34 mężczyzn (32%) w średnim wieku  $69 \pm 9$  lat (41–87 lat). Wiek i płeć chorych w badanych grupach przedstawiono na ryc. 15 i ryc. 16. Nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy odniesieniu do płci (Evid=0,7), natomiast nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupami w wieku chorych ( $p=0,1$ ). W grupie RA 61% pacjentów było w wieku  $\geq 65$  lat, a 20% osób w wieku  $\geq 75$  lat. W grupie BB, odpowiednio: 73% i 30% osób, przy tym nie można tu rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami (Evid, odpowiednio: 0,3 oraz -0,1 w porównaniu do grupy RA).



Ryc. 15. Odsetek chorych (%) poniżej wskazanego wieku na osi X (lata) w czasie implantacji przedsionkowego układu resynchronizującego w porównywanych grupach (N=199 w grupie RA i N=105 w grupie BB).

*Fig 15. Percentage of patients (%) at implantation in both groups below the indicated age (years) shown on the X axis (group RA 199 patients; group BB 105 patients).*



Ryc. 16. Rozkład prawdopodobieństwa dla odsetka kobiet w porównywanych grupach (N=199 w grupie RA i N=105 w grupie BB).

*Fig. 16. The Y axis shows probability density function (pdf) for percentage of women (X axis) in both groups (group RA 199 patients; group BB 105 patients).*

U wszystkich pacjentów w obu grupach elektrodę lewoprzedionkową umieszczono w okolicy ujścia lub w dalszym odcinku CS. Rodzaje elektrod oraz stymulatorów stosowanych w obu grupach przedstawiono w tab. 2 w Aneksie niniejszej pracy.

W grupie RA 48 chorych miało już wcześniej implantowany układ stymulujący, w tym 31 osób układ AAI z elektrodą w RAA, 10 – AAI z elektrodą w CS, a 7 – układ VVI. W grupie BB 9 chorych miało wcześniej wszczepiony układ stymulujący, w tym u 1 pacjenta był to układ AAI z elektrodą w RAA, u 7 – AAI z elektrodą w CS i u 1 chorego – AAI z elektrodą w okolicy wiązki Bachmanna. U wszystkich tych osób implantowano drugą elektrodę przedionkową i dokonano zmiany sposobu stymulacji z powodu uporczywych nawrotów AF, pomimo stosowanego leczenia antyarytmicznego.

Dane demograficzne pacjentów w obu badanych grupach przedstawiono w tab 3. W obu grupach najczęściej rozpoznawano nadciśnienie tętnicze: 67% chorych w grupie RA i 78% w grupie BB. Chorobę strukturalną serca stwierdzano podobnie często: u 52% osób w grupie RA i 45% w grupie BB (Evid=-1,1). Nie obserwowano różnic w występowaniu schorzeń sercowo-naczyniowych, jak również chorób pozasercowych (ryc. 17), z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego, w przypadku którego nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami (Evid=-0,1).



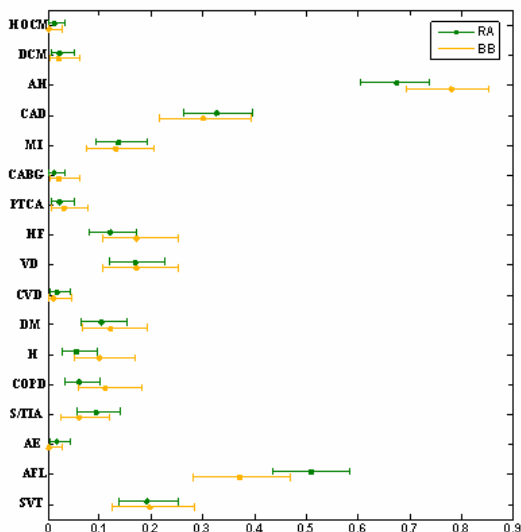
Tab. 3. Charakterystyka kliniczna pacjentów zakwalifikowanych do leczenia wielomejscową stymulacją przedsionkową w obu badanych grupach. Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek pacjentów, albo wartość średnią, odchylenie standardowe i zakres wskazanej zmiennej.

Tab. 3. *Clinical characteristics of patients referred for multisite atrial pacing. Data are presented as the number and percentage of patients, or mean±SD and range of the indicated variable.*

Zmienna / Variable	Grupa RA (N=184)	Grupa BB (N=100)	EvidNE
Choroba strukturalna serca / <i>Structural heart disease</i>	95 (52%)	45 (45%)	-1,1*
Choroba wieńcowa / <i>Coronary artery disease</i>	60 (33%)	30 (30%)	-1,6*
po zawale serca / <i>previous myocardial infarction</i>	25 (14%)	13 (13%)	-1,9*
po CABG / <i>previous CABG</i>	2 (1%)	2 (2%)	-2,6**
po PTCA / <i>previous PTCA</i>	4 (2%)	3 (3%)	-2,5**
Nadciśnienie tętnicze / <i>Arterial hypertension</i>	124 (67%)	78 (78%)	-0,1
Wada zastawkowa serca / <i>Valvular heart disease</i> (także sztuczna zastawka / <i>including artificial valve</i> )	31 (17%)	17 (17%)	-1,8*
Wada wrodzona serca / <i>Congenital heart disease</i>	3 (1,6%)	1 (1%)	-2,8**
Kardiomiopatia przerostowa <i>Hypertrophic cardiomyopathy</i>	2 (1%)	0	-2,8**
Kardiomiopatia rozstrzeniowa <i>Dilatative cardiomyopathy</i>	4 (2%)	2 (2%)	-2,6**
Niewydolność serca klasy ≥II wg NYHA <i>Heart failure ≥ NYHA class</i>	22 (12%)	17 (17%)	-1,3*
klasa wg NYHA (moda i zakres) <i>NYHA class (mode and range)</i>	2 (2–3)	2 (2–3)	
Cukrzyca / <i>Diabetes</i>	19 (10%)	12 (12%)	-1,9*
Niedoczynność tarczycy / <i>Hypothyreosis</i>	10 (5%)	10 (10%)	-1,3*
Przewlekła obturacyjna choroba płuc <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>	11 (6%)	11 (11%)	-1,1*
Współistniejące tachyarytmie przedsionkowe: <i>Concomitant atrial arrhythmias:</i>	(N=173)	(N=97)	
trzępotanie przedsionków / <i>atrial flutter</i>	88 (51%)	36 (37%)	0,4
inne/ <i>other</i>	33 (19%)	19 (20%)	-1,8*
Powikłania AF przed implantacją: <i>AF-related complications before implantation</i>	(N=149)	(N=97)	
przebyty udar mózgu lub TIA <i>previous stroke or TIA</i>	15 (10%)†	5 (5%)†	-1,3*
przebyty obwodowy zator tętniczy <i>previous arterial embolism</i>	4 (3%)	1 (1%)	-2,5**
Wymiar lewego przedsionka (mm) <i>Left atrial diameter</i>	(N=183) 43±6 (31–61)	(N=92) 43±5 (28–56)	0,0
Frakcja wyrzutowa lewej komory (%) <i>Left ventricular ejection fraction</i>	(N=124) 56±9 (24–74)	(N=81) 59±10 (31–86)	0,6
Frakcja skracania lewej komory (%) <i>Left ventricular fractional shortening</i>	(N=98) 29±5 (17–43)	(N=59) 31±7 (18–47)	0,4
Czas trwania załamka P: rytm zatokowy (ms) <i>P duration during sinus rhythm</i>	(N=189) 145±18 (120–190)	(N=100) 145±17 (120–200)	-1,3*

TIA – przemijający epizod niedokrwienny mózgu (*transient ischaemic attack*), CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (*coronary artery by-pass grafting*), PTCA – przezskórna angioplastyka tętnic wieńcowych (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*),

†dwukrotnie u 1 chorego (*two times in 1 patient*); \*znaczące (*substantial*); \*\*silne wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami (*strong indication for the lack of differences between the groups*)

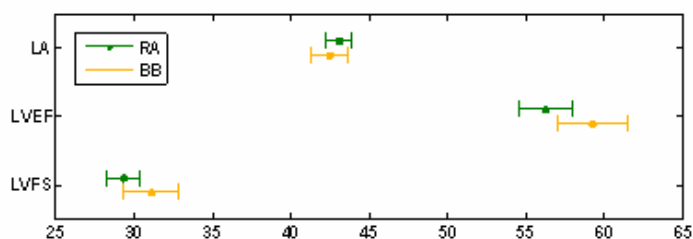


Choroba disease	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
HOCM	0,0144	0,00684	0,0351	0,9649	0,0364	27,5	-2,8	**
DCM	0,0252	0,0264	0,0440	0,9560	0,0461	21,7	-2,6	**
AH	0,673	0,776	0,4509	0,5491	0,821	1,22	-0,1	
CAD	0,327	0,303	0,1364	0,8636	0,158	6,33	-1,6	*
MI	0,138	0,135	0,0958	0,9042	0,106	9,43	-1,9	*
CABG	0,0144	0,0264	0,0463	0,9537	0,0486	20,6	-2,6	**
PTCA	0,0252	0,0362	0,0530	0,9470	0,056	17,9	-2,5	**
HF	0,122	0,174	0,1777	0,8223	0,216	4,63	-1,3	*
VD	0,171	0,174	0,1041	0,8959	0,116	8,6	-1,8	*
CVD	0,0198	0,0166	0,0381	0,9619	0,0396	25,2	-2,8	**
DM	0,106	0,125	0,0974	0,9026	0,108	9,26	-1,9	*
H	0,0576	0,105	0,1821	0,8179	0,223	4,49	-1,3	*
COPD	0,063	0,115	0,2054	0,7946	0,258	3,87	-1,1	*
S/TIA	0,0953	0,0658	0,1126	0,8874	0,127	7,88	-1,7	*
AE	0,0198	0,00684	0,0534	0,9466	0,0564	17,7	-2,4	**
AFL	0,509	0,373	0,6243	0,3757	1,66	0,602	0,4	
SVT	0,193	0,2	0,1115	0,8885	0,126	7,97	-1,8	*

Ryc. 17. Porównanie współistniejących schorzeń w obu grupach pacjentów zakwalifikowanych do wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów ze wskazanym schorzeniem. HOCM – kardiomiopatia przerostowa, DCM – kardiomiopatia rozstrzeniowa, AH – nadciśnienie tętnicze, CAD – choroba wieńcowa, MI – przebyty zawał serca, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe w wywiadzie, PTCA – przeszłorna angioplastyka tętnic wieńcowych w wywiadzie, HF – niewydolność serca, VD – wada zastawki serca (w tym sztuczna zastawka), CVD – wrodzona wada serca, DM – cukrzyca, H – niedoczynność tarczycy, COPD – przewlekła obturacyjna choroba płuc, S – przebyty udar mózgu, AE – przebyty obwodowy zator tętniczy, SVT – inne tachyarytmie nadkomorowe. \*znaczące; \*\*silne wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami.

Fig. 17. Concomitant diseases in patients referred for multisite atrial pacing in both groups. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with the given disease. HOCM – hypertrophic cardiomyopathy, DCM – dilatative cardiomyopathy, AH – arterial hypertension, CAD – coronary artery disease, MI – previous myocardial infarction, CABG – previous coronary artery by-pass grafting; PTCA – previous percutaneous transluminal coronary angioplasty, HF – heart failure, VD – valvular heart disease (including artificial valve), CVD – congenital heart disease, DM – diabetes, H – hypothyreosis, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, S – previous stroke, AE – previous arterial embolism, SVT – other supraventricular arrhythmias. \*substantial; \*\*strong indication for the lack of differences between both groups.

W badaniu echokardiograficznym w obu grupach średnia wartość LVEF i LVFS były prawidłowe, przy tym nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy tych parametrów pomiędzy grupami: Evid, odpowiednio: 0,6 i 0,4 (tab. 3 i ryc. 18). U zdecydowanej większości pacjentów LVEF wynosiła  $\geq 50\%$ , którą odnotowano u 83% osób w grupie RA i u 89% w grupie BB (Evid=-1,2). U osób z obniżoną LVEF w obu grupach najczęściej stwierdzano łagodną (LVEF 40–49%) dysfunkcję LV (Evid=-1,1), zaś znaczną dysfunkcję (LVEF  $<30\%$ ) odnotowano tylko u 1 chorego w grupie RA (tab. 4).



Echokardiografia echocardiography	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE
LA	43,1	42,5	0,4856	0,5144	0,944	1,06	0,0
LVEF	56,2	59,2	0,6779	0,3221	2,1	0,475	0,6
LVFS	29,3	31,1	0,6225	0,3775	1,65	0,607	0,4

Ryc. 18. Porównanie wymiaru LA oraz parametrów określających funkcję skurczową LV w badaniu echokardiograficznym wykonywanym w okresie okołozabiegowym w obu grupach. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla wskazanego parametru.

Fig. 18. Comparison of the LA diameter and LV systolic function determined by echocardiography in the perioperative period in both groups. Data are presented as mode and 95% credible interval for the given parameter.

Tab. 4. Funkcja skurczowa LV w badaniu echokardiograficznym w okresie okołozabiegowym oceniana na podstawie LVEF. Dane podano jako liczbę i odsetek chorych z LVEF w podanym przedziale.

*Tab. 4. The LV systolic function determined by LVEF with echocardiography in the perioperative period. Data presented as the number and percentage of patients with LVEF in the given range.*

Funkcja skurczowa LV <i>LV systolic function</i>	Grupa RA (N=124)	Grupa BB (N=81)	EvidNE
LVEF < 30% znaczna dysfunkcja LV <i>severe LV dysfunction</i>	1 (0,8%)	0	-2,9**
LVEF 30–39% umiarkowana dysfunkcja LV <i>moderate LV dysfunction</i>	5 (4%)	4 (5%)	-2,2**
LVEF 40–49% łagodna dysfunkcja LV <i>mild LV dysfunction</i>	15 (12%)	5 (6%)	-1,1*
LVEF ≥ 50% prawidłowa funkcja LV <i>normal LV function</i>	103 (83%)	72 (89%)	-1,2*
LVEF < 40%	6 (5%)	4 (5%)	-2,2**
LVEF ≥ 40%	118 (95%)	75 (95%)	-2,2**

\*znaczące (*substantial*); \*\*silne wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami (*strong indication for the lack of differences between both groups*).

Tab. 5. Wielkość LA w badaniu echokardiograficznym wykonywanym w okresie okołozabiegowym w porównywanych grupach pacjentów oraz stopień jego powiększenia z uwzględnieniem podanych kategorii. Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek chorych z wymiarem LA w podanym przedziale.

*Tab. 5. The LA diameter and its enlargement according to indicated categories determined by echocardiography in the perioperative period. Data are presented as the number and percentage of patients with indicated LA enlargement.*

Wielkość LA <i>LA diameter</i>	Grupa RA (N=183)	Grupa BB (N=92)	EvidNE
< 40 mm prawidłowa wielkość LA <i>normal LV diameter</i>	64 (35%)	30 (33%)	-1,5*
40–45 mm łagodne powiększenie LA <i>mild LA enlargement</i>	67 (37%)	38 (41%)	-1,3*
46–55 mm znaczne powiększenie LA <i>substantial LA enlargement</i>	44 (24%)	23 (25%)	-1,7*
> 55 mm bardzo znaczne powiększenie LA <i>severe LA enlargement</i>	8 (4%)	1 (1%)	-1,6*
LA ≤ 45 mm	131 (72%)	68 (74%)	-1,6*
LA > 45 mm	52 (28%)	24 (26%)	-1,6*

\*znaczące wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami (*substantial indication for the lack of differences between both groups*).

W obu grupach średni wymiar LA wynosił 43 mm, co wskazywało na jego łagodne powiększenie, przy tym nie można tu rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami (Evid=0,0) (tab. 3 i ryc. 18). Tylko u jednej trzeciej chorych w obu grupach wielkość LA była prawidłowa (Evid=-1,5). W przypadku powiększonego wymiaru LA najczęściej obserwowano jego łagodne (40–45 mm) powiększenie (Evid=-1,3), choć u jednej czwartej pacjentów w obu grupach stwierdzano LA >45 mm (Evid=-1,6). Natomiast znaczne powiększenie LA (>55 mm) obserwowano rzadko, odpowiednio: u 4% chorych w grupie RA i 1% osób w grupie BB (Evid=-1,6) (tab. 5).

W obu grupach, poza AF, rejestrowano także inne, tachyarytmie przedsionkowe (tab. 3 i ryc. 17). Najczęściej było to napadowe AFL, które stwierdzano u 51% chorych w grupie RA i 37% w grupie BB, jednak nie można tu rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami (Evid=0,4). Natomiast nie było różnicy w występowaniu innych arytmii nadkomorowych w obu grupach (napadowy częstokurcz przedsionkowy, napadowy częstokurcz węzłowy), które stwierdzano, odpowiednio: u 19% i 20% osób (Evid=-1,8). Z powodu przedsionkowych zaburzeń rytmu serca u 4 pacjentów w grupie BB przeprowadzono zabieg ablacji prądem RF (AFL – 2 i AF – 2 chorych), natomiast u żadnego chorego w grupie RA nie stosowano takiego leczenia przed wszczepieniem rozrusznika (Evid=-1,8).

W badaniu ekg wykonanym w okresie okołozabiegowym średni czas trwania załamka P w czasie rytmu zatokowego był wydłużony i wynosił 145 ms (tab. 3), przy tym nie różnił się pomiędzy grupami (Evid=-1,3). W grupie BB u większego odsetka chorych rejestrowano załamek P długości 130–140 ms: 35% vs. 21% w grupie RA (Evid=1,2). Natomiast w odniesieniu do pozostałych ocenianych przedziałów długości załamka P nie obserwowano różnic pomiędzy grupami (tab. 6). Znacznie wydłużenie załamka P, tj. >160 ms rejestrowano stosunkowo rzadko: odpowiednio u 14% chorych w grupie RA i 15% w grupie BB (Evid=-1,8). Cechy bloku międzyprzedsionkowego (dwugarbny lub dwufazowy załamek P) stwierdzano u ponad 90% chorych w obu grupach (91% pacjentów w grupie RA i 98% w grupie BB, Evid=0,1).

Tab. 6. Czas trwania załamka P podczas rytmu zatokowego w okresie okołozabiegowym z uwzględnieniem przedziałów jego długości. Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek chorych z długością załamka P we wskazanym przedziale.

Tab. 6. Sinus P duration in the perioperative period. Data are presented as the number and percentage of patients with P duration in the given range.

Załamek P: okres okołozabiegowy <i>Sinus P duration at implantation</i>	Grupa RA (N=189)	Grupa BB (N=100)	EvidNE
120 – 130 ms	52 (28%)	22 (22%)	-1,3*
130 – 140 ms	39 (21%)	35 (35%)	1,2*
140 – 150 ms	35 (19%)	12 (12%)	-1,0*
150 – 160 ms	37 (20%)	16 (15%)	-1,6*
> 160 ms	26 (14%)	15 (15%)	-1,8*

\*znaczące wskazanie na brak różnic, a dla załamka P w przedziale 130–140 ms znaczące wskazanie na różnicę pomiędzy grupami (*substantial indication for the lack of differences, and for P duration of 130–140 ms substantial evidence for the difference between both groups*).

Dane z wywiadu na temat przebiegu AF przed wszczepieniem rozrusznika przedstawiono w tab. 7a,b. Czas występowania AF, mierzony u każdego pacjenta od daty pierwszego epizodu AF udokumentowanego w ekg (jakiegokolwiek typu – napadowego lub przetrwałego) wynosił (mediana) w grupie RA 5,4 lat, a w grupie BB 4,2 lata, przy tym nie można tu rozstrzygnąć podobieństwa, ani różnicy pomiędzy grupami (Evid=0,1).

Tab. 7a. Wywiad dotyczący AF przed wszczepieniem stymulatora w badanych grupach. Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek chorych, albo wartość mediany, 1 i 3 kwartył [Q<sub>I</sub>; Q<sub>III</sub>] i zakres wskazanej zmiennej.

Zmienna	Grupa RA	Grupa BB	EvidNE
Wywiad AF (lata) (mediana, 1 i 3 kwartył oraz zakres)	(N=150) 5,4 [Q <sub>I</sub> 2,5; Q <sub>III</sub> 8,2] (0,6–37)	(N=97) 4,2 [Q <sub>I</sub> 2,4; Q <sub>III</sub> 7,5] (0,4–28)	0,1
AF >72 godz. oraz <60 dni <u>bezsrednio przed zabiegiem</u> , w tym:	(N=175) 19 (11%)	(N=97) 9 (9%)	-1,9*
AF > 72 godz. oraz < 30 dni	9 (5%)	4 (4%)	-2,2**
AF ≥ 30 dni oraz < 60 dni	10 (7%)	5 (5%)	-2,2**
od kiedy? (dni) (mediana, 1 i 3 kwartył i zakres)	41 [Q <sub>I</sub> 6; Q <sub>III</sub> 50] (4–57)	35 [Q <sub>I</sub> 15; Q <sub>III</sub> 38] (7–43)	-0,6
AF ≥ 60 dni od kiedy? (mies.) (mediana, 1 i 3 kwartył i zakres)	9 (5%) 5,5 [Q <sub>I</sub> 3,7; Q <sub>III</sub> 30] (2,6 mies. – 10 lat)	2 (2%) 2 mies. i 7,6 lat †	-1,8*
Występowanie epizodów AF >72 godz. oraz <60 dni <u>w roku przed implantacją</u> w tym:	(N=148) 49 (33%)	(N=97) 35 (36%)	-1,5*
AF > 72 godz. i < 30 dni	41 (28%)	30 (31%)	-1,5*
AF ≥ 30 dni i < 60 dni	22 (15%)	9 (9%)	-1,2*
Liczba epizodów AF w ekg u 1 chorego w okresie 3 miesięcy przed zabiegiem (mediana, 1 i 3 kwartył oraz zakres)	(N=148) 1 [Q <sub>I</sub> 1; Q <sub>III</sub> 2] (0–8)	(N=97) 2 [Q <sub>I</sub> 1; Q <sub>III</sub> 3] (0–8)	5,6****
Leki antyarytmiczne przed zabiegiem (liczba wszystkich leków /1 pacjenta; mediana, 1 i 3 kwartył oraz zakres)	(N=145) 4 [Q <sub>I</sub> 2; Q <sub>III</sub> 5] (0–8)	(N=97) 3 [Q <sub>I</sub> 2; Q <sub>III</sub> 4] (0–8)	1,1*

† dla obu chorych podano odpowiednie wartości

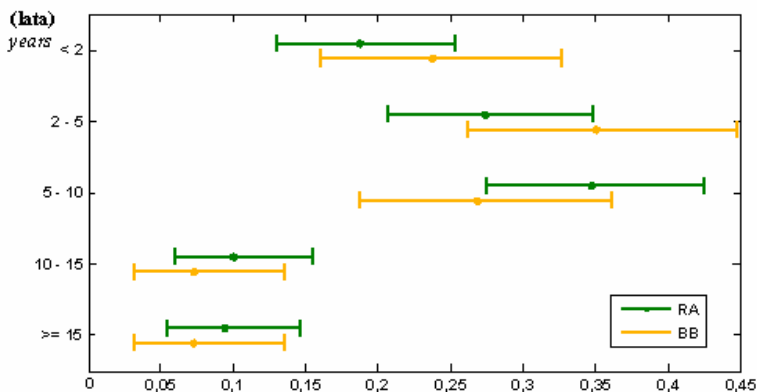
\*dla leków antyarytmicznych znaczące wskazanie na różnicę pomiędzy grupami, w pozostałych przypadkach znaczące wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami; \*\*silne wskazanie na brak różnic; \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę pomiędzy grupami

Tab. 7b. AF history before pacemaker implantation. Data are presented as the number and percentage of patients, or median, 1 and 3 quartile [Q<sub>I</sub>; Q<sub>III</sub>] and range.

Variable	Group RA	Group BB	EvidNE
AF history (years) (median, 1 and 3 quartile, range)	(N=150) 5.4 [Q <sub>I</sub> 2.5; Q <sub>III</sub> 8.2] (0.6–37)	(N=97) 4.2 [Q <sub>I</sub> 2.4; Q <sub>III</sub> 7.5] (0.4–28)	0.1
AF >72 h and <60 days <u>directly before implantation</u> :	(N=175) 19 (11%)	(N=97) 9 (9%)	-1.9*
AF > 72 h and < 30 days	9 (5%)	4 (4%)	-2.2**
AF ≥ 30 days and < 60 days how long? (days) (median, 1 and 3 quartile, range)	10 (7%) 41 [Q <sub>I</sub> 6; Q <sub>III</sub> 50] (4–57)	5 (5%) 35 [Q <sub>I</sub> 15; Q <sub>III</sub> 38] (7–43)	-2.2** -0.6
AF ≥ 60 days how long? (months) (median, 1 and 3 quartile, range)	9 (5%) 5.5 [Q <sub>I</sub> 3.7; Q <sub>III</sub> 30] (2.6 months–10 yrs)	2 (2%) 2 months i 7.6 yrs †	-1.8*
Incidence of AF episodes lasting >72 h and <60 days in <u>the last year before implantation</u>	(N=148) 49 (33%)	(N=97) 35 (36%)	-1.5*
AF > 72 h and < 30 days	41 (28%)	30 (31%)	-1.5*
AF ≥ 30 days and < 60 days	22 (15%)	9 (9%)	-1.2*
Number of all ECG documented AF episodes in the last 3 months before implantation (median, 1 and 3 quartile, range)	(N=148) 1 [Q <sub>I</sub> 1; Q <sub>III</sub> 2] (0–8)	(N=97) 2 [Q <sub>I</sub> 1; Q <sub>III</sub> 3] (0–8)	5.6****
AA administered for AF symptoms until implant (number of drugs per patient; median, 1 and 3 quartile, range)	(N=145) 4 [Q <sub>I</sub> 2; Q <sub>III</sub> 5] (0–8)	(N=97) 3 [Q <sub>I</sub> 2; Q <sub>III</sub> 4] (0–8)	1.1*

† data are presented for both patients, \*substantial indication for the lack of differences between both groups, for antiarrhythmic drugs (AA) substantial evidence for the difference between groups; \*\*strong indication for the lack of differences; \*\*\*\*decisive evidence for the difference between both groups

W obu grupach u wielu osób stwierdzano wieloletni wywiad arytmii, przy tym u 9% chorych w grupie RA i 7% osób w grupie BB występowała ona nawet ≥15 lat (Evid=-1,9). W grupie RA najczęściej AF rejestrowano od 5–10 lat przed zabiegiem (35% chorych), a w grupie BB od 2–5 lat (35% pacjentów). Przy tym w żadnym z ocenianych przedziałów czasu występowania AF nie wykazano różnic pomiędzy grupami albo stwierdzono tendencję do braku różnicy (ryc. 19).



Wywiad AF (lata) AF history (years)	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
< 2	0,189	0,241	0,1726	0,8274	0,209	4,79	-1,3	*
2 – 5	0,275	0,353	0,2542	0,7458	0,341	2,93	-0,9	
5 – 10	0,348	0,271	0,2562	0,7438	0,344	2,9	-0,9	
10 – 15	0,104	0,078	0,1062	0,8938	0,119	8,41	-1,8	*
$\ge 15$	0,0969	0,078	0,0949	0,9051	0,105	9,53	-1,9	*

Ryc. 19. Porównanie czasu występowania AF w wywiadzie przed wszczepieniem rozrusznika w obu grupach. Dane przedstawiono jako: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów ze wskazanym czasem występowania AF. \*znaczące wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami.

Fig. 19. AF symptoms duration before pacemaker implantation in both groups. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with the given AF history duration. \*substantial indication for the lack of differences between both groups.

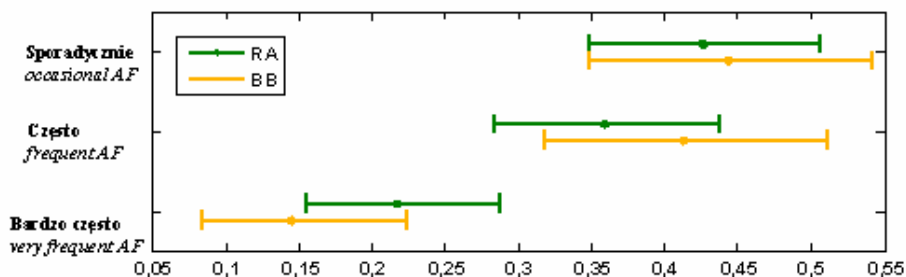
W okresie bezpośrednio przed wszczepieniem stymulatora u 11% chorych w grupie RA i 9% osób w grupie BB (Evid=-1,9) występowało AF o czasie trwania od 72 godz. do 60 dni. Natomiast, odpowiednio: u 5% i 2% pacjentów (Evid=-1,8) AF utrzymywało się przed zabiegiem przez  $\ge 60$  dni (tab. 7). Byli to chorzy, u których podjęto decyzję o przywróceniu rytmu zatokowego i u wszystkich z powodzeniem przeprowadzono kardiowersję elektryczną. Ze względu na rejestrowaną po kardiowersji bradykardię zatokową  $< 40/min$  (u niektórych osób stwierdzaną także we wcześniejszych zapisach ekg), a także dotychczasowy przebieg arytmii, z częstymi nawrotami AF u większości chorych, zostali oni zakwalifikowani do leczenia wielomejskową stymulacją przedsionkową.

Dane na temat występowania w roku poprzedzającym wszczepienie rozrusznika epizodów AF trwających  $> 72$  godz. i  $< 60$  dni przedstawiono w tab. 7, przy tym nie uwzględniano tu takiego AF stwierdzanego bezpośrednio przed zabiegiem. Uzyskane wyniki nie różniły się pomiędzy grupami. Takie przedłużające się epizody arytmii występowały u jednej trzeciej pacjentów w obu grupach (Evid=-1,5). Częściej było to AF, które trwało od 72 godz. do 30 dni, które stwierdzano u 28% chorych w grupie RA



i 31% osób w grupie BB (Evid=-1,5), ale odnotowano także AF utrzymujące się  $\geq 30$  i  $< 60$  dni, odpowiednio: u 15% i 9% pacjentów w obu grupach (Evid=-1,2).

Częstość objawowych napadów AF w okresie 6 miesięcy przed zabiegiem oceniano u 148 chorych w grupie RA i 97 osób w grupie BB, a wyniki przedstawiono na ryc. 20. Wszyscy ci chorzy odczuwali zaburzenia rytmu serca, ale nie stwierdzano istotnych różnic subiektywnej częstości napadów AF pomiędzy grupami. U 36% chorych w grupie RA i u 41% pacjentów w grupie BB występowały one przynajmniej raz w miesiącu (Evid=-1,2), zaś odpowiednio: u 22% i 14% osób kilka razy w tygodniu (Evid=-0,9).



Częstość AF AF frequency	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
Sporadycznie Occasional AF	0,426	0,444	0,1430	0,8570	0,167	5,99	-1,5	*
Często Frequent AF	0,359	0,414	0,1852	0,8148	0,227	4,4	-1,2	*
Bardzo często Very frequent AF	0,219	0,149	0,2505	0,7495	0,334	2,99	-0,9	

Ryc. 20. Porównanie subiektywnego odczuwania częstości napadów AF w obu grupach przed wszczepieniem rozrusznika. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów ze wskazaną częstością napadów AF. \*znaczące wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami.

Fig. 20. Frequency of symptomatic AF recurrences before pacemaker implantation in both groups. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with indicated AF frequency. \*substantial indication for the lack of differences between both groups.

U 148 chorych w grupie RA oraz 97 osób w grupie BB ustalono liczbę udokumentowanych w ekg epizodów AF zarejestrowanych w okresie 3 miesięcy przed wszczepieniem rozrusznika (tab. 7). Nie stwierdzano AF w tym czasie u 31 chorych (21%) w grupie RA i 19 (20%) w grupie BB (Evid=-1,7). W grupie BB liczba nawrotów AF (mediana) była w decydującym stopniu większa: 2 vs. 1 w grupie RA (Evid=5,6). W obu grupach najczęściej stwierdzano 1–2 epizody AF: u 59% chorych w grupie RA i 47% w grupie BB (Evid=-0,2). Z kolei 3–4 epizody AF rejestrowano, odpowiednio: u 16% i 19% osób w obu grupach (Evid=-1,7). Natomiast odsetek chorych z  $\geq 5$  napadami AF w okresie 3 miesięcy przed zabiegiem był znacząco większy w grupie BB: 14%, w porów-

naniu do 4% w grupie RA (Evid=1,4). W obu grupach największa liczba zarejestrowanych napadów AF wynosiła 8.

Wyniki dotyczące zabiegów kardiowersji AF, jakie wykonywano w warunkach szpitalnych w grupie RA i grupie BB w roku poprzedzającym wszczepienie stymulatora przedstawiono w tab. 8 oraz na ryc. 21 i ryc. 22. U ponad 80% pacjentów w roku przed implantacją przeprowadzono przynajmniej jedną kardiowersję elektryczną lub farmakologiczną AF i nie obserwowano tu różnic pomiędzy grupami (Evid=-1,6). Również nie stwierdzono różnic w konieczności wykonywania kardiowersji elektrycznych (Evid=-1,4), ani farmakologicznych AF (Evid=-1,5) (ryc. 21), a każdą z nich przeprowadzono przynajmniej u połowy chorych w obu grupach. W roku poprzedzającym wszczepienie stymulatora u każdego pacjenta wykonano średnio 3 kardiowersje farmakologiczne lub elektryczne AF, przy tym nie można rozstrzygnąć podobieństwa ani różnicy pomiędzy grupami, zarówno w przypadku częstości wszystkich tych zabiegów, jak i częstości każdego rodzaju kardiowersji (ryc. 22). W roku przed wszczepieniem rozrusznika u jednego pacjenta w obu grupach wykonywano średnio 2 kardiowersje elektryczne AF (Evid= 0,0).

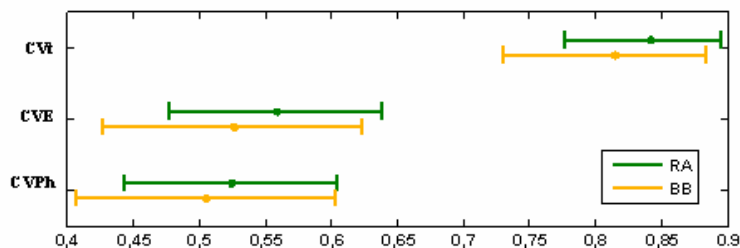
Tab. 8. Leczenie AF przy pomocy kardiowersji: kardiowersje elektryczne (CVE) i farmakologiczne (CVPh) wykonywane w warunkach szpitalnych w obu grupach w roku poprzedzającym implantację stymulatora.

*Tab. 8. In-hospital AF cardioversions in both groups: electrical (CVE) and pharmacological (CVPh) in the last year before implantation.*

Rok przed zabiegiem				
<i>Last year before implantation</i>				
Zmienna <i>Variable</i>		Grupa RA (N=145)	Grupa BB (N=97)	EvidNE
CVE	liczba <i>number</i>	246	185	0,0
	pacjenci† <i>patients†</i>	81	51	-1,4*
	częstość (n/pacjento-rok) <i>incidence density (n/patient-year)</i>	1,70	1,91	0,0
CVPh	liczba <i>number</i>	185	140	-0,3
	pacjenci† <i>patients†</i>	76	49	-1,5*
	częstość (n/pacjento-rok) <i>incidence density (n/patient-year)</i>	1,28	1,44	-0,3
CVt	liczba <i>number</i>	431	325	0,6
	pacjenci† <i>patients†</i>	122	79	-1,6*
	częstość (n/pacjento-rok) <i>incidence density (n/patient-year)</i>	2,97	3,35	0,6

†podano liczbę pacjentów, u których wykonano przynajmniej jedną kardiowersję (*number of patients that had at least one cardioversion*); \*znaczące wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami (*substantial indication for the lack of differences between both groups*).

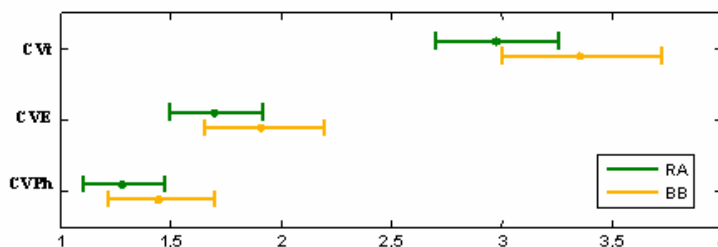
CVt – wszystkie kardiowersje (*all cardioversions*).



Kardiwersje AF AF cardioversions	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
CVt	0,838	0,81	0,1255	0,8745	0,144	6,97	-1,6	*
CVE	0,558	0,525	0,1554	0,8446	0,184	5,44	-1,4	*
CVPh	0,524	0,505	0,1451	0,8549	0,17	5,89	-1,5	*

Ryc. 21. Porównanie konieczności wykonywania kardiwersji elektrycznej (CVE) i farmakologicznej (CVPh) AF w obu grupach w roku przed implantacją rozrusznika. Dane przedstawiono jako moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów, u których przeprowadzono przynajmniej jedną kardiwersję AF danego rodzaju. CVt – wszystkie kardiwersje, \*znaczące wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami.

Fig. 21. The need for electrical (CVE) or pharmacological (CVPh) AF cardioversion in both groups in the last year before implantation. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with the given CV type. CVt – all AF cardioversions. \*substantial indication for the lack of differences between both groups.



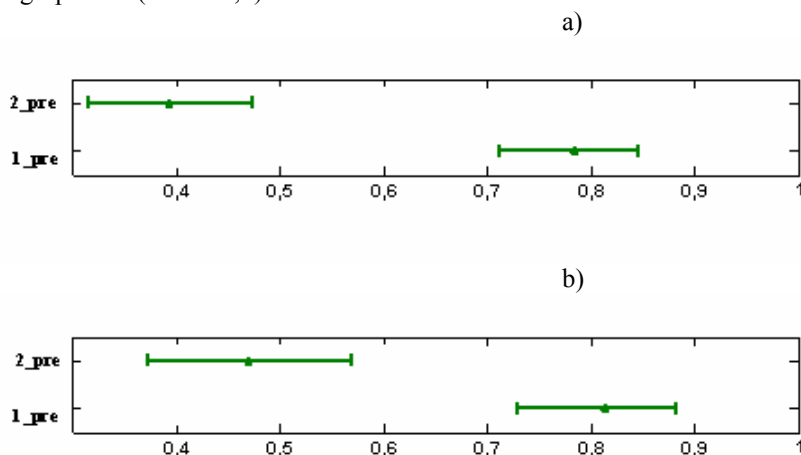
Kardiwersje AF AF cardioversions	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE
CVt	3,64	4,02	0,6874	0,3126	2,2	0,455	0,6
CVE	2,37	2,58	0,4765	0,5235	0,91	1,1	0,0
CVPh	1,95	2,12	0,4130	0,5870	0,704	1,42	-0,3

Ryc. 22. Porównanie częstości kardiwersji elektrycznych (CVE) i farmakologicznych AF (CVPh) wykonywanych u jednego chorego w obu grupach w roku przed implantacją stymulatora. Dane przedstawiono jako moda i 95% przedział wiarygodności dla częstości danego rodzaju kardiwersji. CVt – wszystkie kardiwersje AF.

Fig. 22. Comparison of cardioversion (CV) incidence density in the last year before implantation in both groups. Data are presented as mode and 95% credible interval for incidence density of the given CV type. CVt – all AF cardioversions, CVE – electrical cardioversion, CVPh – pharmacological cardioversion.

Konieczność i czas hospitalizacji z powodu AF w okresie 2 lat poprzedzających wszczęcie rozrusznika oceniano u 143 chorych w grupie RA i 96 osób w grupie BB. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka chorych, którzy w całym okresie 2 lat przed zabiegiem wymagali hospitalizacji z powodu AF (Evid=-1,8), natomiast uzyskane wyniki nie pozwalają na rozstrzygnięcie podobieństwa lub różnicy czasu tych hospitalizacji (Evid=-0,2).

W roku przed wszczęciem stymulatora ponad 75% pacjentów w obu grupach było leczonych szpitalnie z powodu AF. W obu grupach konieczność hospitalizacji z powodu AF była w decydującym stopniu większa w roku bezpośrednio poprzedzającym zabieg, niż w roku wcześniejszym: Evid=18,4 w grupie RA i Evid=9,3 w grupie BB (ryc. 23). Przy tym odsetek chorych, którzy byli leczeni szpitalnie z powodu AF w roku przed zabiegiem zwiększył się o 50% w porównaniu do roku poprzedniego w grupie RA, a o 72% w grupie BB (Evid=-0,2).



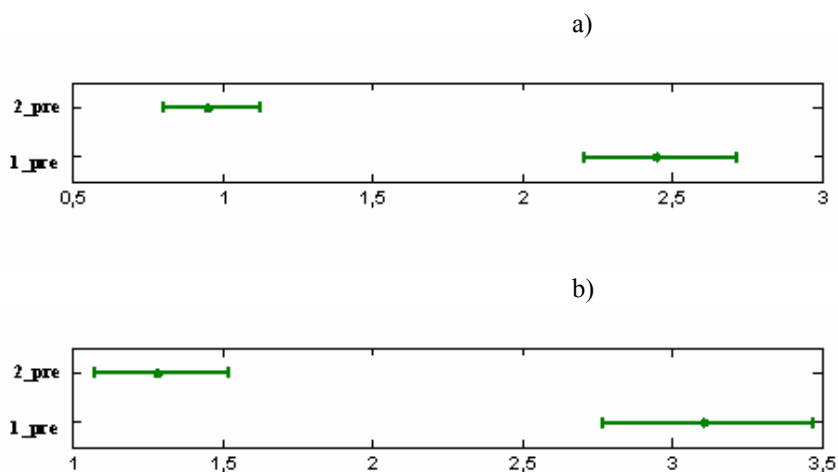
	Rok Year	Rok Year	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
RA	2_pre	1_pre	0,393	0,781	1,0000	0,0000	1,67e+009	6,00E-10	18,4	****
BB	2_pre	1_pre	0,469	0,808	1,0000	0,0000	4,79e+004	2,09e-005	9,3	****

Ryc. 23. Konieczność hospitalizacji z powodu AF w kolejnych 2 latach przed zabiegiem w grupie RA (a) i grupie BB (b). Dane przedstawiono jako moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka chorych, którzy w danym roku wymagali przynajmniej jednej hospitalizacji z powodu AF. 2\_pre – drugi rok przed implantacją, 1\_pre – rok bezpośrednio przed wszczęciem stymulatora, \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę pomiędzy kolejnymi latami w obu grupach.

Fig. 23. The need for AF hospitalization during the last 2 years preceding pacemaker implantation in the RA (a) and BB group (b). Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with at least one AF hospitalization in the given year. 2\_pre – 2<sup>nd</sup> year before implantation, 1\_pre – last year before implantation, \*\*\*\*decisive evidence for the difference between consecutive years in both groups.

Również częstość hospitalizacji była w rozstrzygającym stopniu większa w obu grupach w roku bezpośrednio przed zabiegiem, w porównaniu do roku poprzedniego:

Evid=41,4 w grupie RA i Evid= 31,9 w grupie BB (ryc. 24). Zwiększyła się ona w podobnym stopniu w obu grupach, tj. średnio 2,6 razy w grupie RA i 2,4 razy w grupie BB, w porównaniu do roku poprzedniego (Evid=-12,9).

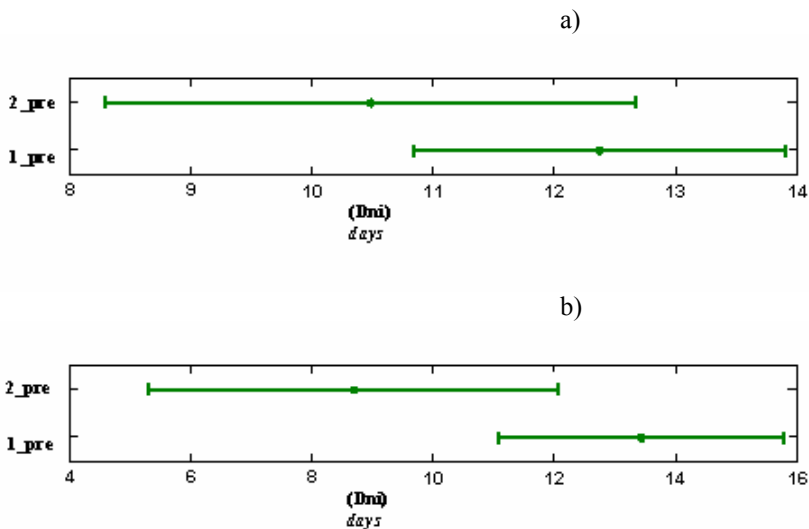


	Rok Year	Rok Year	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
RA	2_pre	1_pre	1,63	3,12	1,0000	0,0000	5,26e+020	1,9e-021	41,4	****
BB	2_pre	1_pre	1,96	3,78	1,0000	0,0000	9,41e+015	1,06e-016	31,9	****

Ryc. 24. Częstość hospitalizacji z powodu AF jednego pacjenta w grupie RA (a) i grupie BB (b) w kolejnych 2 latach przed zabiegiem. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla częstości hospitalizacji w danym roku. 2\_pre – drugi rok przed wszczepieniem stymulatora, 1\_pre – rok bezpośrednio przed implantacją, \*\*\*\* rozstrzygające wskazanie na różnicę pomiędzy kolejnymi latami w obu grupach.

Fig. 24. Incidence density of AF-related hospitalizations during the last 2 years preceding pacemaker implantation in the RA (a) and BB group (b). Data are presented as mode and 95% credible interval for incidence density of hospitalizations in the given year. 2\_pre – 2<sup>nd</sup> year before implantation, 1\_pre – last year before implantation, \*\*\*\*decisive evidence for the difference between consecutive years in both groups.

Czas hospitalizacji z powodu AF w każdym z ocenianych dwóch lat przed zabiegiem wynosił przynajmniej 10,5 dni w grupie RA i 8,7 dni w grupie BB, ale w obu grupach nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy tymi dwoma latami: Evid= 0,7 w grupie RA i Evid= 0,2 w grupie BB (ryc. 25).



	Rok Year	Rok Year	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE
RA	2_pre	1_pre	10,5	12,4	0,5733	0,4267	1,34	0,744	0,2
BB	2_pre	1_pre	8,69	13,4	0,6991	0,3009	2,32	0,43	0,7

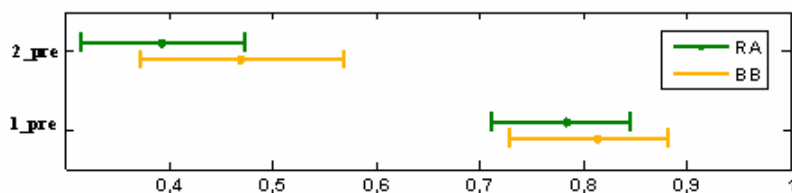
Ryc. 25. Czas hospitalizacji z powodu AF w kolejnych 2 latach przed zabiegiem w grupie RA (a) i grupie BB (b). Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla czasu hospitalizacji w danym roku. 2\_pre – drugi rok przed wszczęciem stymulatora, 1\_pre – rok bezpośrednio przed implantacją.

*Fig. 25. Duration of all AF-related hospitalizations, that occurred during the last 2 years before pacemaker implantation in the RA (a) and BB group (b). Data are presented as mode and 95% credible interval for duration of hospitalizations in the given year. 2\_pre – 2<sup>nd</sup> year before implantation, 1\_pre – last year before implantation.*

Porównanie wyników dotyczących hospitalizacji z powodu AF w okresie dwóch lat przed wszczęciem stymulatora nie wykazało różnic pomiędzy grupami w konieczności takiego leczenia w roku przed zabiegiem (Evid=-1,6) i podobną tendencją stwierdzano w roku wcześniejszym, choć nie była ona istotna statystycznie (Evid=-0,9) (ryc. 26).

Częstość hospitalizacji z powodu AF była w obu kolejnych latach przed zabiegiem większa w grupie BB, zwłaszcza w roku bezpośrednio przed wszczęciem stymulatora (Evid=3,4) (ryc. 27).

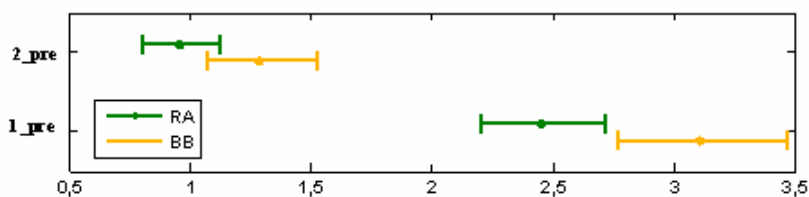
Natomiast w odniesieniu do czasu hospitalizacji w kolejnych dwóch latach przed zabiegiem analiza statystyczna nie daje podstaw do rozstrzygnięcia podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami (Evid=-0,1 i Evid=0,0 dla porównania w kolejnych latach) (ryc. 28).



	Rok Year	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
RA vs. BB	2_pre	0,393	0,469	0,2452	0,7548	0,325	3,08	-0,9	
RA vs. BB	1_pre	0,781	0,808	0,1322	0,8678	0,152	6,57	-1,6	*

Ryc. 26. Porównanie konieczności hospitalizacji z powodu AF w obu grupach w kolejnych 2 latach przed zabiegiem. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów, u których konieczna była hospitalizacja z powodu AF w danym roku. 2\_pre – drugi rok przed wszczepieniem stymulatora, 1\_pre – rok bezpośrednio przed implantacją, \*znaczące wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami.

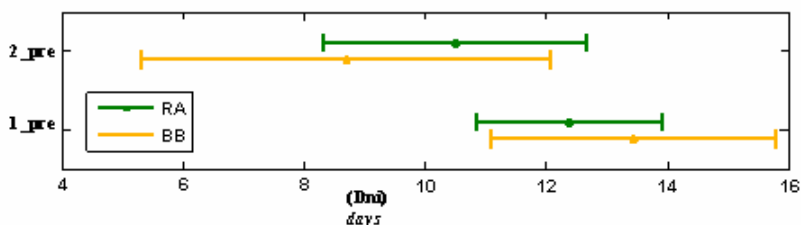
Fig. 26. Comparison of the need for AF hospitalization in both groups during the last 2 years before implantation. Data are presented as mode and 95% credible interval for percentage of patients hospitalized in the given year. 2\_pre – 2<sup>nd</sup> year before implantation, 1\_pre – last year before implantation, \*substantial indication for the lack of differences between the groups.



	Rok Year	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
RA vs. BB	2_pre	1,63	1,96	0,578	0,1422	6,03	0,166	1,5	*
RA vs. BB	1_pre	3,12	3,78	0,9805	0,0195	50,2	0,0199	3,4	***

Ryc. 27. Porównanie częstości hospitalizacji jednego chorego w obu grupach z powodu AF w kolejnych 2 latach przed zabiegiem. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla częstości hospitalizacji w danym roku. 2\_pre – drugi rok przed wszczepieniem stymulatora, 1\_pre – rok bezpośrednio przed implantacją, \*znaczące, \*\*\*bardzo silne wskazanie na różnicę pomiędzy grupami.

Fig. 27. Comparison of incidence density of AF-related hospitalizations between both groups during the last 2 years preceding implantation. Data are presented as mode and 95% credible interval for incidence density of hospitalizations in the given year. 2\_pre – 2<sup>nd</sup> year before implantation, 1\_pre – last year before implantation, \*substantial, \*\*\*very strong evidence for the difference between both groups.



	Rok Year	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE
RA vs. BB	2_pre	10,5	8,69	0,4867	0,5133	0,948	1,05	0,0
RA vs. BB	1_pre	12,4	13,4	0,4617	0,5383	0,858	1,17	-0,1

Ryc. 28. Porównanie czasu hospitalizacji z powodu AF w kolejnych 2 latach przed zabiegiem w obu grupach. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla czasu hospitalizacji w danym roku. 2\_pre – drugi rok przed wszczęciem stymulatora, 1\_pre – rok bezpośrednio przed implantacją.

Fig. 28. Comparison of duration of AF-related hospitalizations between both groups, that occurred during the last 2 years before pacemaker implantation. Data are presented as mode and 95% credible interval for duration of hospitalizations in the given year. 2\_pre – 2<sup>nd</sup> year before implantation, 1\_pre – last year before implantation.

Leczenie farmakologiczne stosowane do czasu wszczęcia rozrusznika analizowano u 145 pacjentów z grupy RA oraz 97 z grupy BB, a wyniki przedstawiono w tab. 9 oraz na ryc. 29. Leki antyarytmiczne stosowano, odpowiednio: u 96% i 93% chorych w obu grupach (Evid=-1,4). Do czasu implantacji stymulatora w leczeniu AF u jednego chorego w obu grupach stosowano średnio przynajmniej 3 różne leki antyarytmiczne, w tym także digoksynę, przy tym znacząco więcej takich leków otrzymywali pacjenci z grupy RA:  $3,7 \pm 1,9$  vs.  $3,2 \pm 1,8$  w grupie BB (Evid=1,1). U niektórych osób w obu grupach stosowano nawet 8 różnych leków antyarytmicznych. Najczęściej zalecano beta-blokery, leki klasy 1 oraz klasy 3, znacznie rzadziej Ca-blokery, a najrzadziej digoksynę. Odsetek chorych, którzy byli leczeni beta-blokerami, Ca-blokerami lub digoksyną nie różnił się w obu grupach, zaś w przypadku leków klasy 1 oraz klasy 3 nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami (Evid, odpowiednio: -0,5 i -0,4), choć nie stwierdzono różnicy w przypadku sotalolu (Evid=-1,5). W obu grupach u ponad 50% chorych stosowano jednocześnie dwa leki antyarytmiczne (w tym w połączeniu z digoksyną), ale nie stwierdzano różnic pomiędzy grupami w przyjmowaniu przez chorych dwóch lub trzech leków antyarytmicznych równocześnie. W grupie BB częściej zalecano ACEI lub sartany (Evid=2,1) oraz statyny (Evid=4,0). Natomiast nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy w stosowaniu leków przeciwplatekcyjnych oraz przeciwkrzepliwych w obu grupach (Evid, odpowiednio: 0,2 i 0,1).

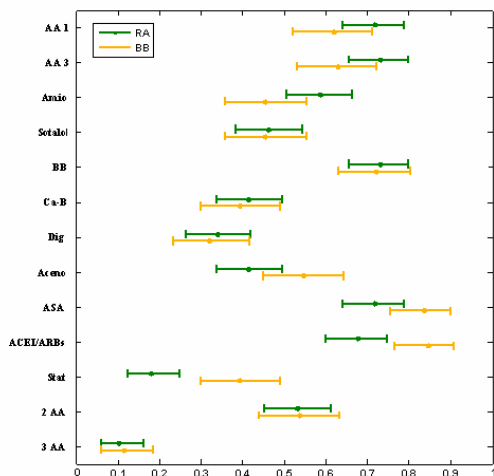


Tab. 9. Leczenie farmakologiczne stosowane u pacjentów w porównywanych grupach do czasu wszczęcia stymulatora. Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek chorych, którzy przyjmowali wymienione leki lub grupy leków.

Tab. 9. *Pharmacotherapy administered in patients from both groups until the pacemaker implantation. Data are presented as the number and percentage of patients who received the given drugs.*

	Grupa RA (N=145)	Grupa BB (N=97)
Leki <i>Drugs</i>	Do czasu zabiegu <i>Treatment until implantation</i>	Do czasu zabiegu <i>Treatment until implantation</i>
Antyarytmiczne <i>Antiarrhythmics</i> :		
Klasy 1 / <i>Class 1</i>	104 (72%)	60 (62%)
Klasy 3 / <i>Class 3</i> :	106 (73%)	61 (63%)
Amiodaron	85 (59%)	44 (45%)
Sotalol	67 (46%)	44 (45%)
Beta-blokery / <i>B-blockers</i>	106 (73%)	70 (72%)
Ca-blokery / <i>Ca-blockers</i>	60 (41%)	38 (39%)
Digoksyna / <i>Digoxin</i>	49 (34%)	31 (32%)
†Acenokumarol / <i>Acenocoumarol</i>	60 (41%)	53 (55%)
†Aspiryna/inne przeciwplateletkowe <i>Aspirin/other antiplatelet drugs</i>	104 (72%)	81 (84%)
†ACEI / ARBs	98 (68%)	82 (85%)
†Statyny / <i>Statins</i>	26 (18%)	38 (39%)
2 leki AA / <i>2 AA drugs</i>	77 (53%)	52 (54%)
3 leki AA / <i>3 AA drugs</i>	15 (10%)	11 (11%)
Ile różnych leków AA/1 pacjenta (mediana, 1 i 3 kwartyl, zakres) <i>Number of AA drugs per patient (median, 1 and 3 quartile, range)</i>	4 [Q <sub>I</sub> 2; Q <sub>III</sub> 5] (0–8)	3 [Q <sub>I</sub> 2; Q <sub>III</sub> 4] (0–8)

Ca-blokery – blokery kanału wapniowego (*calcium receptor blockers*); ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny (*angiotensin converting enzyme inhibitors*); ARBs – antagoniści receptorów angiotensyny II (*angiotensin II receptor blockers*); AA – leki antyarytmiczne (*antiarrhythmic drugs*); †stosowanie wskazanych leków stale lub przynajmniej przez 6 mies. przed wszczęciem stymulatora (*administration of the indicated drugs constantly or for at least 6 months before implantation*).



Leki Drugs	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
AA1	0,715	0,617	0,3555	0,6445	0,552	1,81	-0,5	
AA3	0,729	0,627	0,3812	0,6188	0,616	1,62	-0,4	
Amio	0,585	0,454	0,5554	0,4446	1,25	0,801	0,1	
Sotalol	0,462	0,454	0,1406	0,8594	0,164	6,11	-1,5	*
BB	0,729	0,719	0,1284	0,8716	0,147	6,79	-1,6	*
Ca-B	0,415	0,393	0,1447	0,8553	0,169	5,91	-1,5	*
Dig	0,339	0,322	0,1377	0,8623	0,16	6,26	-1,5	*
†Aceno	0,415	0,546	0,5554	0,4446	1,25	0,801	0,1	
†ASA	0,715	0,83	0,5656	0,4344	1,3	0,768	0,2	
†ACEI/ARBs	0,674	0,841	0,9258	0,0742	12,5	0,0801	2,1	**
†Stat	0,182	0,393	0,9908	0,0092	107	0,00932	4,0	****
2AA	0,531	0,536	0,1401	0,8599	0,163	6,14	-1,5	*
3AA	0,107	0,119	0,0953	0,9047	0,105	9,49	-1,9	*

Ryc. 29. Porównanie leczenia farmakologicznego stosowanego w obu grupach do czasu wszczepienia stymulatora. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów przyjmujących wskazane leki. AA1, AA3 – antyarytmiczne klasy 1 i klasy 3, Amio – amiodaron, BB – beta-blokery, Ca-B – blokery kanału wapniowego; Dig – digoksyna, Aceno – acenokumarol, ASA – aspiryna/ lub inne przeciw płytkowe, ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARBs – antagoniści receptorów angiotensyny II, Stat – statyny, 2AA, 3AA – 2, 3 leki antyarytmiczne jednocześnie, †stosowanie wskazanych leków stale lub przynajmniej przez 6 mies. przed wszczepieniem stymulatora, \*znaczące wskazanie na brak różnic; \*\*silne wskazanie na różnicę; \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę pomiędzy grupami.

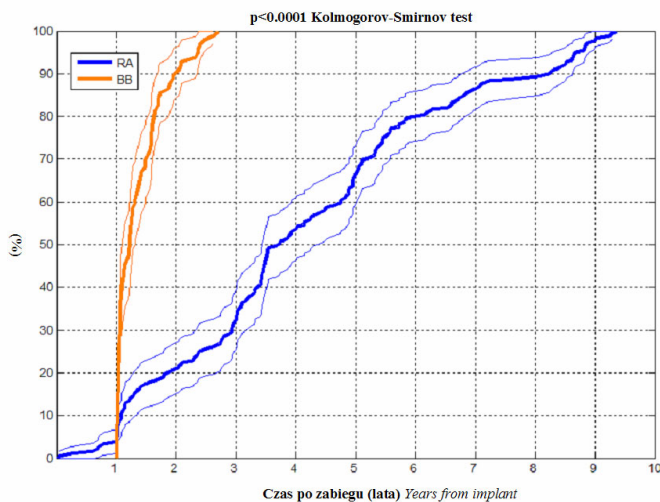
Fig. 29. Comparison of pharmacotherapy applied in patients from both groups until pacemaker implantation. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients in both groups who received the indicated drugs. AA1, AA3 – class 1, class 3 antiarrhythmics, Amio – Amiodarone, BB – beta receptor blockers, Ca-B – calcium receptor blockers, Dig – Digoxin, Aceno – Acenocoumarol, ASA – Aspirin/other antiplatelet drugs, ACEI – angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs – angiotensin II receptor blockers, Stat – statins, 2AA, 3AA – 2, 3

*antiarrhythmics simultaneously. †administration of the indicated drugs constantly or for at least 6 months before implantation, \*substantial indication for the lack of differences; \*\*strong evidence for the difference; \*\*\*\*decisive evidence for the difference between both groups.*

#### 4.2. EFEKTY KLINICZNE I ANTYARYTMICZNE WIELOMIEJSCOWEJ STYMULACJI PRZEDSIONKOWEJ W ZALEŻNOŚCI OD LOKALIZACJI ELEKTRODY W PRAWYM PRZEDSIONKU SERCA

W całej populacji osób leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową okres obserwacji wynosił od 0,04 do 9,4 lat (mediana 2,6 lat [Q<sub>I</sub> 1,2 lat; Q<sub>III</sub> 4,9 lat]). Przeżywalność chorych oceniano u 193 pacjentów w grupie RA i 100 osób w grupie BB. Z analizy wyłączono 6 chorych z grupy RA oraz 5 osób z grupy BB, z którymi utracono kontakt średnio 19 miesięcy po zabiegu, a których dokumentacja leczenia ambulatoryjnego w poradni kardiologicznej była bardzo skąpa i często niekompletna.

Okres obserwacji po wszczępieniu rozrusznika różnił się w porównywanych grupach i był w decydującym stopniu dłuższy w grupie RA (Evid=25,2), w której wynosił od 0,04 do 9,4 lat (mediana 3,7 lat [Q<sub>I</sub> 2,5 lat; Q<sub>III</sub> 5,5 lat]) (ryc. 30). Natomiast w grupie BB wynosił on od 1 do 3,04 lat (mediana 1,2 lat [Q<sub>I</sub> 1 rok; Q<sub>III</sub> 1,6 lat]). U wszystkich pacjentów w obu grupach okres obserwacji trwał przynajmniej 1 rok, z wyjątkiem 4 chorych z grupy RA, którzy zmarli w okresie 0,5 – 8,4 miesięcy po zabiegu.



Ryc. 30. Czas obserwacji po zastosowaniu wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej w porównywanych grupach. Dane przedstawiono jako odsetek pacjentów (%) z okresem obserwacji (lata od implantacji) krótszym od wskazanego.

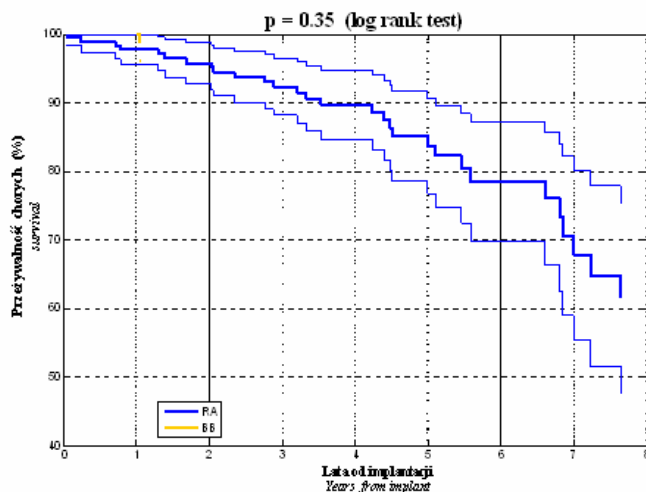
*Fig. 30. Follow-up duration in both groups after multisite atrial pacing insertion. Data are presented as the percentage of patients (%) with the follow-up below the indicated on the X axis (years from implant).*

W okresie obserwacji po zabiegu w grupie RA odnotowano 29 zgonów (tab. 10), w tym 13 zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i 13-pozasercowych, które wystąpiły w okresie 0,5 mies. – 7,7 lat po zabiegu (mediana 3,5 lat [Q<sub>I</sub> 2 lata; Q<sub>III</sub> 5,5 lat]). Jeden nagły zgon wystąpił u pacjenta z chorobą wieńcową i zawałem serca w wywiadzie. W grupie BB odnotowano 1 zgon z przyczyn pozasercowych, który wystąpił po 1,04 roku od zabiegu. Analiza metodą Kaplana-Meiera nie wykazała różnic przeżywalności pomiędzy grupami (p=0,35 log-rank test). Przeżywalność roczna w grupie RA wynosiła 98%, a w grupie BB 100%. W grupie RA przeżywalność 5-letnia wynosiła 83%, a 7-letnia 68% (ryc. 31).

Tab. 10. Przyczyny zgonów, które wystąpiły w okresie obserwacji po wszczepieniu stymulatora w porównywanych grupach.

Tab. 10. Causes of deaths that occurred in patients from both groups during the follow-up period after pacemaker implantation.

Zmienna / Variable	Grupa RA (N=193)	Grupa BB (N=100)
Czas obserwacji (lata): (mediana, 1 i 3 kwartył oraz zakres) <i>Follow-up (years): (median, 1 and 3 quartile, range)</i>	3,7 [Q <sub>I</sub> 2,5; Q <sub>III</sub> 5,5] (0,04 – 9,4)	1,2 [Q <sub>I</sub> 1; Q <sub>III</sub> 1,6] (1 – 3,04)
Czas wystąpienia zgonu po zabiegu (lata): (mediana, 1 i 3 kwartył oraz zakres) <i>Death occurrence (years): (median, 1 and 3 quartile, range)</i>	3,5 [Q <sub>I</sub> 2; Q <sub>III</sub> 5,5] (0,04 – 7,7)	1,04
Przyczyny zgonu / <i>Cause of death:</i>		
– sercowo-naczyniowe / <i>cardiovascular death</i>	13	0
– nagły zgon sercowy / <i>sudden cardiac death</i>	1	0
– zawał serca / <i>myocardial infarction</i>	2	0
– niewydolność serca / <i>heart failure</i>	3	0
– udar mózgu / <i>stroke</i>	7	0
– pozasercowe/ <i>non-cardiac death</i>	13	1
– choroba nowotworowa / <i>neoplasm</i>	8	0
– nieznana / <i>unknown</i>	3	0
Razem / <i>All</i>	29 (15%)	1 (1%)

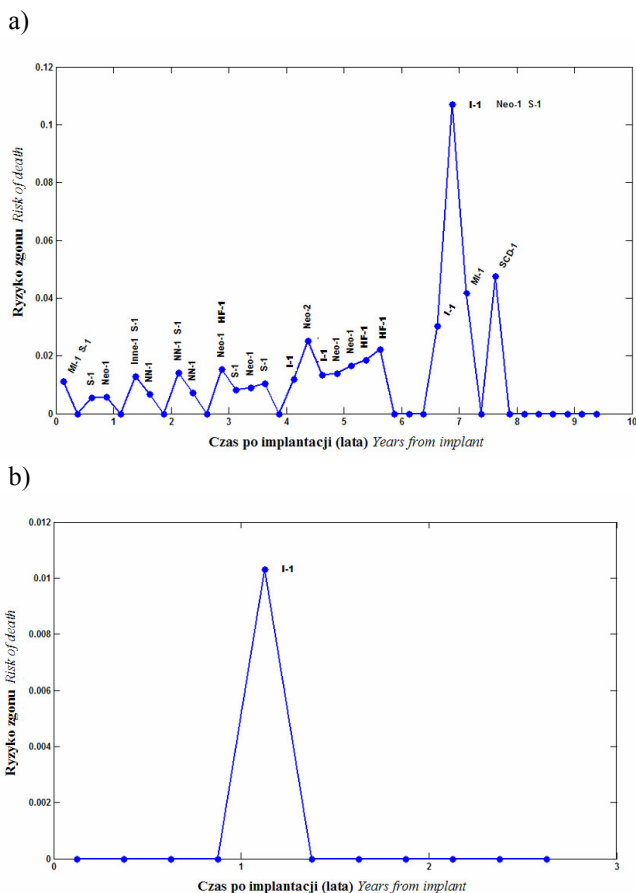


Rok po zabiegu Year after implantation	0	1	2	3	4	5	6	7	8
RA (N)	179	173	142	122	84	60	36	25	20
BB (N)	97	97	10						

Ryc. 31. Krzywe przeżywalności Kaplana-Meiera po wszczepieniu stymulatora w badanych grupach chorych. N – liczba pacjentów w kolejnych latach obserwacji.

Fig. 31. Survival in both groups after pacemaker implantation. The Y axis shows the actuarial survival rate and the X axis shows years after implantation. The number of patients at risk (N) is shown in the table below the X axis.

W obu grupach chorych wyliczono funkcje prawdopodobieństwa zgonu dla całego okresu obserwacji dla wszystkich przyczyn zgonów. W podanych funkcjach prawdopodobieństwa zgonu, w 90-dniowych przedziałach obserwacji, ryzyko zgonu ze wszystkich przyczyn nie różniło się pomiędzy grupami ( $p=0,35$ ), co wykazano na podstawie analizy metodą Kaplana Meiera (ryc. 32). W grupie RA zauważa się wzrost umieralności w siódmym roku po zabiegu, co było spowodowane zwiększoną liczbą zgonów z przyczyn pozasercowych w tym okresie.



Ryc. 32. Rozkład ryzyka zgonu po wszczepieniu stymulatora dla wszystkich przyczyn zgonów w grupie RA (a) i grupie BB (b). Przy wyróżnikach podano liczbę chorych zmarłych z danego powodu w 90-dniowym przedziale czasu. SCD – nagły zgon sercowy, MI – zawał serca, HF – niewydolność serca, S – udaru mózgu, Neo – choroba nowotworowa, I – zgon z innych przyczyn pozasercowych, NN – nieznaną przyczyną zgonu.

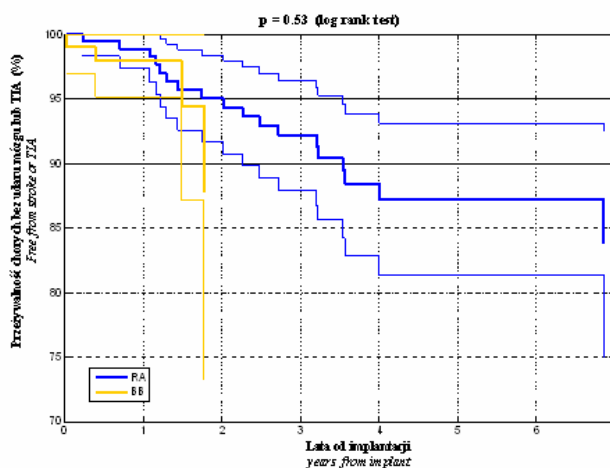
Fig. 32. Risk of death (shown on the Y axis) after pacemaker implantation in the RA (a) and BB group (b). Number of patients who died due to the given reason is shown in 90-days intervals. SCD – sudden cardiac death, MI – myocardial infarction, HF – heart failure, S – stroke, Neo – neoplasm, I – other non-cardiac deaths, NN – unknown cause of death.

Występowanie po zabiegu udarów niedokrwiennych mózgu lub TIA analizowano u 193 chorych w grupie RA oraz 100 osób w grupie BB. W grupie RA wystąpiło 21 takich zdarzeń u 19 pacjentów (9,8%), w okresie 3 mies. – 7 lat po zabiegu (mediana 2,3 lat [ $Q_I$  1,3 lat;  $Q_{III}$  3,4 lat]). U 5 osób wystąpił TIA, a u 14 udaru niedokrwienny mózgu, który u 7 z nich był przyczyną zgonu. W czasie rozpoznania udaru mózgu lub TIA u 5 pacjentów w ekg rejestrowano AF, przy tym u 3 osób było to utrwalone AF, a u 1 chorego w tym czasie arytmie uznano za utrwaloną. U 3 chorych udar mózgu wystąpił podczas

leczenia przeciwkrzepliwego acenokumarolem (w tym u 2 osób z utrwalonym AF), natomiast u 6 chorych nie uzyskano danych na temat stosowania takiego leczenia. U jednego pacjenta z TIA po 12,5 mies. wystąpił udar niedokrwienno mózgu, a u innego chorego kolejny udar po 20 miesiącach (w czasie leczenia acenokumarolem). U 1 pacjenta rok po udarze stwierdzono utrwalone AF.

W grupie BB odnotowano 4 udary niedokrwienne mózgu (4%), które wystąpiły 0,4 mies. – 1,8 lat po zabiegu (mediana 0,9 lat [Q<sub>I</sub> 0,3 lat; Q<sub>III</sub> 1,6 lat]). Nie odnotowano żadnych zgonów z tego powodu. U 1 chorego w czasie rozpoznania udaru w ekg rejestrowano AF. U jednej osoby udar mózgu wystąpił podczas leczenia acenokumarolem, u pozostałych w tym okresie nie stosowano takiego leczenia.

Na ryc. 33 przedstawiono przeżywalność chorych w obu grupach bez udaru mózgu lub TIA, zakończonych, jak i niezakończonych zgonem. Analiza metodą Kaplana-Meiera nie wykazała różnic w występowaniu tych zdarzeń pomiędzy grupami ( $p=0,53$  log-rank test). W okresie 18-mies. obserwacji skumulowana częstość występowania udarów mózgu lub TIA wynosiła 4% w grupie RA i 6% w grupie BB. Po 5 latach w grupie RA przeżywalność chorych bez tych zdarzeń wynosiła 87%, a po 6,8 latach 83,5%.



Rok po zabiegu Year after implant	0	1	2	3	4	5	6	7
RA (N)	179	173	139	116	78	55	34	23
BB (N)	97	95	9					

Ryc. 33. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia po wszczepieniu rozrusznika bez udaru niedokrwienno mózgu lub TIA, zakończonych lub niezakończonych zgonem. N – liczba chorych w kolejnych latach obserwacji.

Fig. 33. Patients free from (fatal or non-fatal) stroke or TIA occurrence: comparison between both groups (Kaplan-Meier curves). The number of patients at risk (N) is shown in the table below the X axis.

Wyniki analizy jednoczynnikowej, w której oceniano wpływ różnych zmiennych na wystąpienie udaru niedokrwienego mózgu lub TIA (zakończonego lub niezakończonego zgonem) przedstawiono w tab. 11. W tej ocenie istotnym czynnikiem ryzyka był jedynie wiek chorych w czasie zabiegu ( $p=0,03$ ). W analizie wieloczynnikowej, w której uwzględniono te zmienne, które w ocenie jednoczynnikowej uzyskały istotność  $p<0,2$  nie wykazano obecności czynników predykcyjnych wystąpienia udaru mózgu lub TIA (tab. 11).

Tab. 11. Wpływ ocenianych zmiennych na ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu lub TIA u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową na podstawie analizy regresji metodą proporcjonalnego hazardu Coxa.

Tab. 11. Predictors of ischaemic stroke or TIA in patients treated with multisite atrial pacing determined by the Cox proportional hazard regression model.

Zmienna / Variable	Analiza jednoczynnikowa <i>Univariate analysis</i>		Analiza wieloczynnikowa <i>Multivariate analysis</i>	
	HR (CI 95%)	p	HR (CI 95%)	p
Rodzaj stymulacji: lokalizacja elektrody w prawym przedsionku <i>Right atrial lead location</i>	1,53 (0,45–5,14)	0,49		
Płeć / Gender	0,43 (0,17–1,04)	0,06	0,53 (0,21–1,32)	0,17
Wiek w czasie zabiegu <i>Age at implantation</i>	1,06 (1,01–1,11)	<b>0,03</b>	1,05 (0,99–1,10)	0,08
Przebyty udar niedokrwieny mózgu lub TIA / <i>Previous stroke or TIA</i>	1,45 (0,34–6,25)	0,62		
Niewydolność serca / <i>Heart failure</i>	0,74 (0,17–3,18)	0,69		
Nadciśnienie tętnicze <i>Arterial hypertension</i>	0,99 (0,42–2,37)	0,99		
Choroba wieńcowa <i>Coronary artery disease</i>	1,35 (0,59–3,13)	0,48		
Cukrzyca / <i>Diabetes</i>	0,51 (0,07–3,81)	0,51		
Wada zastawkowa serca lub sztuczna zastawka <i>Valve disease or artificial valve</i>	0,44 (0,10–1,89)	0,27		
Wymiar LA / <i>LA diameter</i>	1,01 (0,94–1,09)	0,79		
LVEF	1,00 (0,95–1,06)	0,98		

HR – wskaźnik hazardu (*hazard ratio*)

Ponadto przeprowadzono ranking różnych modeli, uwzględniających wszelkie możliwe kombinacje badanych zmiennych. Każdy model uzyskał swoje prawdopodobieństwo (wagę) na podstawie policzonego bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC), co pozwoliło na uszeregowanie tych modeli według ich ważności. Na podstawie tej analizy nie stwierdzono, aby któryś z modeli (zestawienie zmiennych) wyróżniał się spośród pozostałych. Tym samym nie wykazano obecności układu czynników, który w istotny sposób świadczyłby o zwiększonym ryzyku wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu lub TIA u badanych chorych.



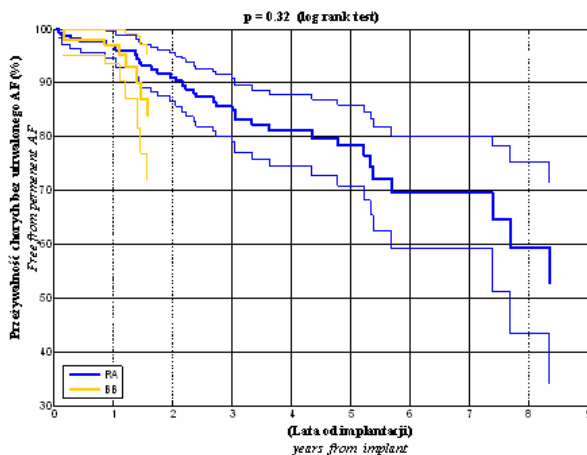
Natomiast po przeprowadzeniu selekcji ocenianych zmiennych wykazano, że trzy spośród nich jakościowo silniej uczestniczyły w badanych modelach (tab. 12). Zmienną wiodącą w tym rankingu była LVEF, dla której sumaryczne prawdopodobieństwo występowania w tych modelach było bliskie 1,0. W przypadku pozostałych czynników sumaryczne prawdopodobieństwo było już niższe i dla wieku chorych wynosiło 0,56, a dla płci – 0,39. Jednak wyróżnia to wskazane zmienne spośród innych i pośrednio wskazuje na ich znaczenie kliniczne. Natomiast dla pozostałych ocenianych czynników ich sumaryczne prawdopodobieństwo występowania w badanych modelach wynosiło <10%.

Tab. 12. Selekcja zmiennych – sumaryczna waga analizowanych czynników w badanych modelach oceniających wpływ różnych układów tych czynników na wystąpienie udaru mózgu lub TIA u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową.

Tab. 12. Variable selection – total weight of factors included in statistical models that determined their influence on the risk of stroke or TIA in patients treated with multisite atrial pacing.

Zmienna / Variable	Sumaryczna waga Total weight
LVEF	1,000
Wiek / Age at implantation	0,560
Płeć / Gender	0,391
Rodzaj stymulacji wielomiejscowej: lokalizacja elektrody w prawym przedsionku / Right atrial lead location	0,094
Wada zastawkowa serca lub sztuczna zastawka Valvular heart disease or artificial valve	0,078
Nadciśnienie tętnicze / Arterial hypertension	0,069
Choroba wieńcowa / Coronary artery disease	0,068
Cukrzyca / Diabetes	0,068
Niewydolność serca / Heart failure	0,066
Wymiar LA / LA diameter	0,064
Przebyty udar niedokrwienny mózgu lub TIA Previous stroke or TIA	0,063

Rozwój utrwalonego AF po wszczepieniu stymulatora badano u 175 chorych w grupie RA i 97 osób w grupie BB. W grupie RA stwierdzono je u 36 chorych (21%), przy tym najdłuższy okres obserwacji dla wystąpienia utrwalonego AF wynosił 8,3 lata, a najkrótszy 0,9 mies. (mediana 2,4 lat [Q<sub>I</sub> 1,4 lata; Q<sub>III</sub> 4,2 lata]). W grupie BB utrwalone AF stwierdzono u 8 chorych (8%) po 2 mies. – 1,6 lat od zabiegu (mediana 1,2 lat [Q<sub>I</sub> 0,7 lat; Q<sub>III</sub> 1,4 lat]). Na ryc. 34 przedstawiono przeżywalność chorych w obu grupach po implantacji rozrusznika bez wystąpienia tej arytmii. Na podstawie analizy metodą Kaplana-Meiera nie wykazano różnic pomiędzy grupami w występowaniu utrwalonego AF (p=0,32 log-rank test). W okresie 18 mies. obserwacji po zabiegu 93% pacjentów w grupie RA i 87% w grupie BB było wolnych od tej arytmii, natomiast po 5 i 7 latach, odpowiednio: 77% i 68,5% chorych w grupie RA.



Rok po zabiegu Year after implant	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
RA (N)	175	165	126	103	68	45	25	16	11	1
BB (N)	97	94	9							

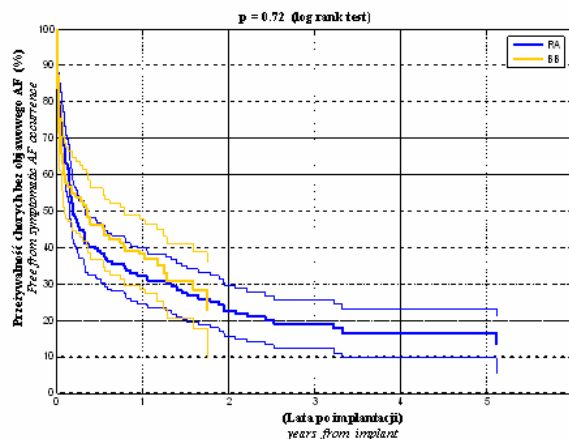
Ryc. 34. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia po implantacji stymulatora w porównywanych grupach bez wystąpienia utrwalonego AF. N – liczba chorych w kolejnych latach obserwacji.

Fig. 34. Patients free from permanent AF (Kaplan-Meier curves): comparison between both groups. The number of patients at risk (N) is shown in the table below the X axis.

Występowanie udokumentowanych lub objawowych napadów AF w całym okresie obserwacji po zabiegu analizowano u 149 osób w grupie RA oraz 97 w grupie BB. Wystąpienie przynajmniej jednego epizodu AF stwierdzono u 120 chorych w grupie RA i 66 osób w grupie BB. Tym samym odsetek chorych bez AF po implantacji stymulatora wynosił 19% w grupie RA i 32% w grupie BB, przy tym nie można tu rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami (Evid=0,4).

Dane na temat czasu wystąpienia pierwszego, udokumentowanego w ekg, objawowego AF po wszczepieniu stymulatora, który był powodem zgłoszenia się pacjenta do lekarza uzyskano u 148 pacjentów w grupie RA i 97 osób w grupie BB. W obu grupach stwierdzano występowanie AF w okresie hospitalizacji po zabiegu, przed wypisem chorego ze szpitala, które przerywano farmakologicznie lub kardiowersją elektryczną. Takie epizody AF odnotowano u 25 pacjentów w grupie RA (17%) i 11 osób (11%) w grupie BB, przy tym nie było różnicy w ich występowaniu pomiędzy grupami (Evid=-1,2). W obu grupach najkrótszy czas do nawrotu AF wynosił 1 dzień. Natomiast najdłuższy czas do pierwszego objawowego AF po wszczepieniu stymulatora wynosił w grupie RA 5,1 lat (mediana 1,8 mies. [Q<sub>I</sub> 0,5 mies.; Q<sub>III</sub> 5,6 mies.]), a w grupie BB 1,8 lat (mediana 0,8 mies [Q<sub>I</sub> 0,2 mies.; Q<sub>III</sub> 4,4 mies.]). Na ryc. 35 przedstawiono przeżycie bez objawowego AF, udokumentowanego w ekg, po wszczepieniu stymulatora w obu grupach. Na podstawie analizy metodą Kaplana-Meiera nie wykazano różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu wystąpienia pierwszego objawowego AF po implantacji (p=0,72

log-rank test). W obu grupach pierwszy napad AF występował najczęściej w okresie pierwszych 4 miesięcy po zabiegu. Odsetek chorych wolnych od AF po 6 mies. wynosił 39% w grupie RA i 46% w grupie BB. Po roku AF odnotowano u 68% pacjentów w grupie RA i 62% w grupie BB, a po 18 mies. obserwacji, odpowiednio: u 73% i 69% chorych. Natomiast po 3 latach w grupie RA nadal wolnych od arytmii pozostawało 19% osób, a po 5 latach – 17% chorych.



Rok po zabiegu Year after implant	0	1	2	3	4	5	6
RA (N)	149	48	27	19	7	5	2
BB (N)	97	37	2				

Ryc. 35. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia po wszczepieniu stymulatora bez wystąpienia objawowego AF, udokumentowanego w ekg, który był przyczyną zgłoszenia się chorego do lekarza. N – liczba pacjentów w kolejnych latach obserwacji.

Fig. 35. Patients free from symptomatic AF, documented on the ECG, that led the patient to contact with the physician (Kaplan-Meier curves): comparison between the groups. The number of patients at risk (N) is shown in the table below the X axis.

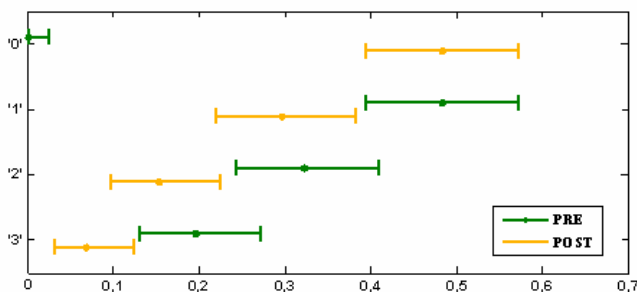
Podczas ostatniego badania kontrolnego u 118 chorych w grupie RA i 89 osób w grupie BB porównano subiektywne odczuwanie częstości napadów AF z danymi na ten temat z okresu przed wszczepieniem stymulatora (tab. 13). W grupie RA (ryc. 36) 48% chorych, a w grupie BB 53% osób w ogóle nie odczuwało AF po implantacji (Evid, odpowiednio: 38,6 i 32,2 vs. okres przed zabiegiem). Ponadto w grupie RA znacząco zmniejszyła się liczba chorych, u których AF występowało sporadycznie, często lub bardzo często (Evid, odpowiednio: 2,1, 2,3 i 1,7). Również w grupie BB (ryc. 37) w decydującym stopniu zmniejszyła się liczba pacjentów z częstymi napadami AF (Evid=6,4), natomiast w przypadku chorych ze sporadycznymi lub bardzo częstymi AF nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy, w porównaniu do okresu przed wszczepieniem rozrusznika (Evid, odpowiednio: 0,5 i -0,2).

Tab. 13. Porównanie częstości objawowych napadów AF przed implantacją stymulatora (PRE) oraz w czasie ostatniego badania kontrolnego (POST) w badanych grupach. Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek chorych z podanym nasileniem częstości odczuwanych napadów AF.

Tab. 13. Symptomatic AF in both groups at the final control (POST) in comparison with the pre-implantation period (PRE). Data are presented as the number and percentage of patients with the given AF frequency.

Częstość napadów AF AF frequency	Grupa RA			Grupa BB		
	PRE (N=118)	POST (N=118)	EvidNE	PRE (N=89)	POST (N=89)	EvidNE
Bez objawowych AF No AF	0	57 (48%)	38,6 ****	0	47 (53%)	32,2 ****
Sporadyczne (<1 /mies.) Occasional AF (<1/month)	57 (48%)	35 (30%)	2,1 **	40 (45%)	26 (29%)	0,5
Częste (od 1/tydz. do 1 /mies.) Frequent AF (1/week-1/month)	38 (32%)	18 (15%)	2,3 **	36 (40%)	11 (12%)	6,4 ****
Bardzo częste (> 1 /tydzień) Very frequent AF (>1/month)	23 (19%)	8 (7%)	1,7 *	13 (15%)	5 (6%)	- 0,2

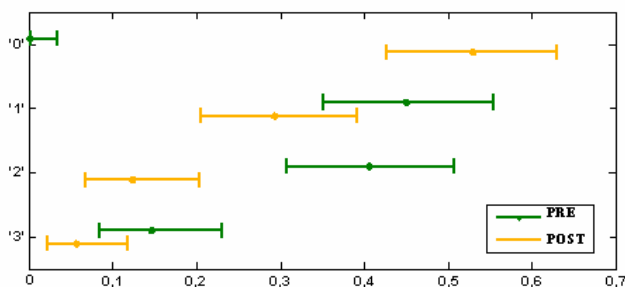
\*znaczące (substantial); \*\*silne (strong); \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę w porównaniu do PRE (decisive evidence for the difference in comparison with PRE).



Częstość AF AF frequency			Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
'0'	PRE	POST	0,00581	0,483	1,0000	0,0000	2,04e+019	4,9e-020	38,6	****
'1'	PRE	POST	0,483	0,299	0,9209	0,0791	11,6	0,0858	2,1	**
'2'	PRE	POST	0,324	0,156	0,9376	0,0624	15	0,0666	2,3	**
'3'	PRE	POST	0,198	0,0726	0,8800	0,1200	7,34	0,136	1,7	*

Ryc. 36. Częstość subiektywnego odczuwania AF po implantacji rozrusznika (POST) w grupie RA w porównaniu do okresu przed zabiegiem (PRE). Dane przedstawiono jako moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów ze wskazaną częstością AF. '0' – bez objawowych AF; '1' – sporadyczne AF; '2' – częste AF; '3' – bardzo częste AF. \*znaczące; \*\*silne; \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę vs. PRE.

Fig. 36. Frequency of symptomatic AF at the final control (POST) in the RA group in comparison with the pre-implantation period (PRE). Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with the given AF frequency. '0' – no symptomatic AF; '1' – occasional AF; '2' – frequent AF; '3' – very frequent AF. \*substantial; \*\*strong; \*\*\*\*decisive evidence for the difference in comparison with PRE.



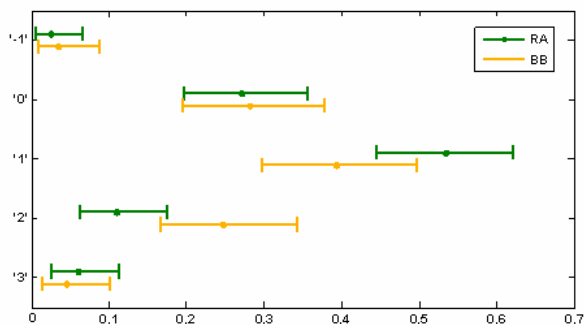
Częstość AF AF frequency		Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
'0'	PRE POST	0,0077	0,28	1,0000	0,0000	1,38e+016	7,22e-017	32,2	****
'1'	PRE POST	0,45	0,295	0,6512	0,3488	1,87	0,536	0,5	
'2'	PRE POST	0,406	0,129	0,9994	0,0006	1,66e+003	0,000603	6,4	****
'3'	PRE POST	0,151	0,0628	0,4389	0,5611	0,782	1,28	-0,2	

Ryc. 37. Częstość subiektywnego odczuwania AF po wszczepieniu stymulatora (POST) w grupie BB w porównaniu do okresu przed zabiegiem (PRE). Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów ze wskazaną częstością napadów AF. '0' – bez objawowych AF; '1' – sporadyczne AF; '2' – częste AF; '3' – bardzo częste AF. \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę vs. PRE.

Fig. 37. Frequency of symptomatic AF at the final control (POST) in the BB group in comparison with the pre-implantation period (PRE). Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with the given AF frequency. '0' – no symptomatic AF; '1' – occasional AF; '2' – frequent AF; '3' – very frequent AF. \*\*\*\*decisive evidence for the difference in comparison with PRE.

Porównanie wyników uzyskanych przed i po wszczepieniu stymulatora wykazało, że u większości chorych po zabiegu uzyskano poprawę, tj. zmniejszenie częstości objawowych napadów AF przynajmniej o 1 klasę. Stwierdzono ją u 83 chorych (70%) pacjentów w grupie RA i 61 (69%) w grupie BB, ale nie wykazano tu różnicy pomiędzy grupami (Evid=-1,5).

W obu grupach porównano, jakie były zmiany w występowaniu objawowych napadów AF po implantacji stymulatora (ryc. 38). W grupie RA 3 chorych, a także 3 pacjentów w grupie BB zgłaszało nasilenie AF po zabiegu (Evid=-2,3). Również nie stwierdzono różnic w odniesieniu do odsetka chorych, którzy nie obserwowali zmian częstości AF po zabiegu, odpowiednio: 27% i 28% osób w obu grupach (Evid=-1,6). Wyniki analizy statystycznej nie dają podstaw do rozstrzygnięcia podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami w przypadku osób, u których po zabiegu stwierdzono zmniejszenie nasilenia arytmii o 1 klasę (Evid=0,2). Natomiast w grupie BB znacząco częściej odnotowano zmniejszenie częstości AF o 2 klasy: u 25% chorych, w porównaniu do 11% osób w grupie RA (Evid=1,1). W czasie ostatniej kontroli 7 chorych z grupy RA oraz 4 z grupy BB, z bardzo częstymi napadami AF przed wszczepieniem rozrusznika, było całkowicie wolnych od arytmii (Evid=-2,1).



Zmiana częstości AF AF frequency change	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
'-1'	0,0308	0,0406	0,0611	0,9389	0,0651	15,4	-2,3	**
'0'	0,274	0,284	0,1363	0,8637	0,158	6,34	-1,6	*
'1'	0,534	0,395	0,5622	0,4378	1,28	0,779	0,2	
'2'	0,115	0,251	0,7846	0,2154	3,64	0,274	1,1	*
'3'	0,0643	0,0517	0,0794	0,9206	0,0862	11,6	-2,1	**

Ryc. 38. Porównanie zmian częstości objawowych napadów AF w obu grupach po implantacji rozrusznika. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów ze wskazaną zmianą częstości napadów AF. '-1' – pogorszenie: nasilenie częstości AF po zabiegu; '0' – bez zmian w porównaniu do okresu przed zabiegiem; '1' – poprawa: zmniejszenie częstości AF o 1 klasę; '2' – poprawa: zmniejszenie częstości AF o 2 klasy; '3' – poprawa: zmniejszenie częstości AF o 3 klasy. \*dla '0' znaczące wskazanie na brak różnic, a dla '2' na różnicę pomiędzy grupami; \*\*silne wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami.

Fig. 38. Comparison of changes in symptomatic AF frequency after implantation between the groups. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with the given change in AF frequency. '-1' – deterioration: increase in AF frequency after pacemaker insertion; '0' – no change in AF frequency in comparison with the pre-implantation period, '1' – improvement: decrease in AF frequency of 1 class; '2' – improvement: decrease in AF frequency of 2 classes; '3' – improvement: decrease in AF frequency of 3 classes. \*substantial indication for the lack of differences for '0', and substantial evidence for the difference for '2'; \*\*strong indication for the lack of differences between both groups.

Wyniki dotyczące niefarmakologicznego leczenia AF po wszczepieniu stymulatora przy pomocy kardiowersji farmakologicznej lub kardiowersji elektrycznej oraz ablacji RF przedstawiono w tab. 14. W grupie RA u większego odsetka pacjentów wykonano przynajmniej jedną kardiowersję elektryczną: 58% chorych vs. 37% w grupie BB (Evid=3,0). Natomiast w odniesieniu do kardiowersji farmakologicznych nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami – przeprowadzono ją, odpowiednio: u 50% i 36% osób w obu grupach (Evid=0,3).

Ablację podłoża AF lub AFL wykonywano stosunkowo rzadko po wszczepieniu rozrusznika i tylko u pacjentów w grupie RA (8% chorych, Evid=1,5). Jeszcze rzadziej konieczne było przeprowadzenie ablacji łącza AV i zabieg taki wykonano jedynie u 5 chorych (3%) w grupie RA (Evid=-1,6). W grupie pacjentów leczonych ablacją RF u 12 osób wykonano ablację cieśni trójdzielnej z powodu napadów AFL. U 9 z nich w póź-

niejszym okresie wystąpiło utrwalone AF i u 4 osób przeprowadzono ablację łącza AV i zmieniono tryb stymulacji na VVIR. U 1 pacjenta wykonano ablację ognisk pobudzeń ektopowych w żyłach płucnych. U innego pacjenta, z powodu napadów AF z szybką czynnością komór przeprowadzono modyfikację łącza AV i zmieniono tryb stymulacji na dwuprzedsionkowo-komorowy. Chory ten utrzymał rytm zatokowy w dalszej obserwacji. W grupie BB u żadnego pacjenta nie stosowano leczenia przy pomocy ablacji RF.

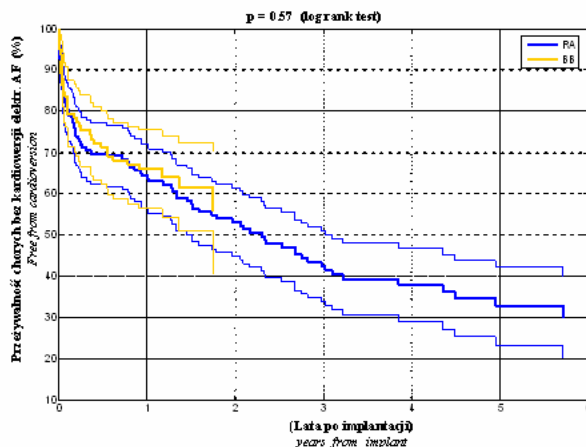
Tab. 14. Leczenie AF przy pomocy kardiowersji i ablacji RF w obu grupach po wszczepieniu stymulatora. Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek pacjentów, u których w warunkach szpitalnych przeprowadzono przynajmniej jedną kardiowersję elektryczną lub farmakologiczną AF albo zabieg ablacji RF.

Tab. 14. AF treatment after pacemaker implantation with in-hospital cardioversion and RF ablation in both groups. Data are presented as the number and percentage of patients in whom at least one procedure was performed.

Zmienna / Variable	Grupa RA	Grupa BB	EvidNE
Kardiowersja elektryczna <i>Electrical cardioversion</i>	(N=149) 87 (58%)	(N=97) 36 (37%)	3,0***
Kardiowersja farmakologiczna <i>Pharmacological cardioversion</i>	(N=146) 73 (50%)	(N=97) 35 (36%)	0,3
Ablacja RF / <i>RF ablation:</i>	(N=173)	(N=97)	
– AFL lub AF / <i>AFL or AF</i>	13 (8%)	0	1,5*
– łącza AV / <i>AV node</i>	5 (3%)	0	-1,6*

\*znaczące wskazanie na różnicę dla ablacji AFL lub AF oraz na brak różnic dla ablacji łącza AV (*substantial evidence for the difference for AFL or AF ablation, and for the lack of differences regarding AV node ablation*); \*\*\*bardzo silne wskazanie na różnicę pomiędzy grupami (*very strong evidence for the difference between both groups*).

Dane na temat czasu wykonania pierwszej po wszczepieniu rozrusznika kardiowersji elektrycznej AF uzyskano u 149 chorych w grupie RA i 97 osób w grupie BB. Najkrótszy czas do przeprowadzenia tego zabiegu w grupie RA wynosił 2 dni, a najdłuższy 5,7 lat (mediana 3,8 mies. [Q<sub>I</sub> 0,6 mies.; Q<sub>III</sub> 1,8 lat]). Natomiast w grupie BB czas ten wynosił, odpowiednio: 3 dni i 1,8 lat (mediana 1,2 mies. [Q<sub>I</sub> 0,5 mies.; Q<sub>III</sub> 5,1 mies.]). Na ryc. 39 przedstawiono przeżycie bez wykonywania kardiowersji elektrycznej AF po wszczepieniu stymulatora w obu grupach. Na podstawie analizy metodą Kaplana-Meiera nie wykazano różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu pierwszej kardiowersji elektrycznej AF po implantacji ( $p=0,57$  log-rank test). W obu grupach pierwszą kardiowersję elektryczną AF przeprowadzano najczęściej w pierwszym roku po zabiegu: u 37% chorych w grupie RA i 35% w grupie BB. Po 18 mies. obserwacji wykonano ją, odpowiednio: u 44% i 38% pacjentów w obu grupach. W grupie RA po 3 latach od zabiegu nadal u 42% chorych nie wykonywano kardiowersji elektrycznej, a po 5 latach u 33% pacjentów.



Rok po zabiegu Year after implant	0	1	2	3	4	5	6
RA (N)	149	95	62	45	25	15	10
BB (N)	97	64	6				

Ryc. 39. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia po wszczepieniu stymulatora w obu grupach bez wykonywania kardiowersji elektrycznej AF. N – liczba pacjentów w kolejnych latach obserwacji.

Fig. 39. Patients free from electrical cardioversion (Kaplan-Meier curves): comparison between both groups. The number of patients at risk (N) is shown in the table below the X axis.

Dane na temat zabiegów kardiowersji wykonywanych w kolejnych latach po wszczepieniu rozrusznika uzyskano u 147 chorych w grupie RA oraz 97 osób w grupie BB (tab. 15). Ze względu na niewielką liczbę pacjentów, u których okres obserwacji wynosił powyżej 9 lat w grupie RA (4 chorych) oraz powyżej 2 lat w grupie BB (8 osób), w analizie pominięto, odpowiednio: dziesiąty i trzeci rok obserwacji w tych grupach.

W grupie RA w pierwszym roku po zabiegu zmniejszył się odsetek pacjentów, u których wykonywano kardiowersję elektryczną AF: 37% vs. 56% w roku przed implantacją (Evid=2,9). Korzyść ta utrzymała się w dalszych latach obserwacji (tab. 16 i ryc. 40), jednak albo nie stwierdzano różnic, albo nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy porównując bezpośrednio następujące po sobie lata w odniesieniu do odsetka tak leczonych pacjentów. W przypadku częstości kardiowersji elektrycznych AF wykonywanych w grupie RA nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy porównując dane uzyskane w roku przed oraz w roku po wszczepieniu rozrusznika (Evid=0,6). Natomiast zmniejszyła się ona w decydującym stopniu w drugim roku po zabiegu, w porównaniu do roku pierwszego (Evid=9,6). Korzyść ta utrzymała się w dalszej obserwacji, jednak albo nie stwierdzano różnicy, albo nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy w częstości tych zabiegów pomiędzy kolejnymi następującymi po sobie latami (tab. 16 i ryc. 41).



Tab.15. Liczba pacjentów we wskazanych latach (N) oraz odsetek chorych w obu grupach, u których w roku poprzedzającym wszczepienie stymulatora oraz w kolejnych latach po zabiegu wykonano przynajmniej jedną kardiwersję AF, elektryczną lub farmakologiczną. \*znaczące wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami.

Tab. 15. The number of patients at risk (N) in given years and percentage of patients in both groups in whom at least one cardioversion was performed, electrical or pharmacological, in the last year before implantation and during consecutive years after pacemaker insertion. \*substantial indication for the lack of differences between both groups.

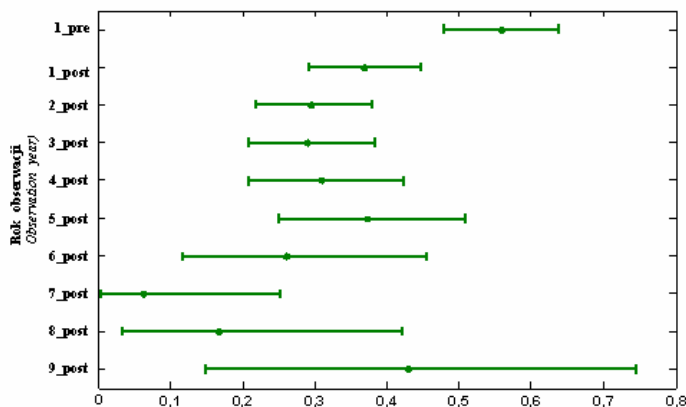
Rok obserwacji <i>Year of follow-up</i>	1	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
	Przed <i>Before</i>	Po wszczepieniu stymulatora / <i>After pacemaker implantation</i>								
RA (N)	145	147	119	100	68	51	23	16	12	7
BB (N)	97	97	34							
	Kardiwersje elektryczne / <i>Electrical cardioversions</i>									
RA (%)	56	37	29	29	31	37	26	6	17	43
BB (%)	53	35	24							
EvidNE RA vs. BB	-1,4*	-1,5*	-1,1*							
	Kardiwersje farmakologiczne / <i>Pharmacological cardioversions</i>									
RA (%)	52	33	20	27	22	27	4	19	17	14
BB (%)	51	33	21							
EvidNE RA vs. BB	-1,5*	-1,6*	-1,4*							
	Wszystkie kardiwersje / <i>All cardioversions</i>									
RA (%)	84	54	42	44	44	47	30	19	33	57
BB (%)	81	51	41							
EvidNE RA vs. BB	-1,6*	-1,4*	-1,2*							

Tab. 16. Leczenie AF przy pomocy kardiowersji w grupie RA w roku poprzedzającym implantację stymulatora oraz w kolejnych latach po zabiegu.

Tab. 16. *In-hospital cardioversions performed in patients from the RA group in the last year before implantation and during the consecutive years after pacemaker insertion.*

Rok obserwacji <i>Year of follow-up</i>		1	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Zmienna / <i>Variable</i>		Przed <i>Before</i>	Po wszczępieniu stymulatora / <i>After implantation</i>								
Liczba pacjentów w danym roku <i>Number of patients at risk</i>		145	147	119	100	68	51	23	16	12	7
CVE	liczba <i>number</i>	246	209	93	76	60	37	9	5	5	3
	częstość (n/pacjento-rok) <i>incidence density (n/patient-year)</i>	1,70	1,42	0,78	0,76	0,88	0,73	0,39	0,31	0,42	0,43
CVPh	liczba <i>number</i>	185	117	66	66	40	29	1	7	3	1
	częstość (n/pacjento-rok) <i>CVPh incidence density (n/patient-year)</i>	1,28	0,80	0,55	0,66	0,59	0,57	0,04	0,44	0,25	0,14
CVt	liczba <i>number</i>	431	326	159	142	100	66	10	12	8	4
	częstość (n/pacjento-rok) <i>incidence density (n/patient-year)</i>	2,97	2,22	1,34	1,42	1,47	1,29	0,43	0,75	0,67	0,57
	pacjenci† <i>patients†</i>	122	79	50	44	30	24	7	3	4	4

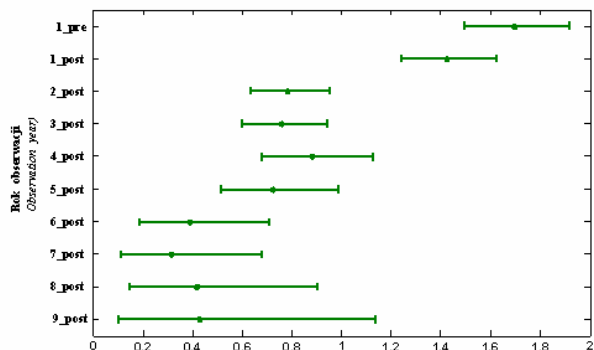
†podano liczbę pacjentów, u których wykonano przynajmniej jedną kardiowersję (*number of patients that had at least one cardioversion*); CVE – kardiowersje elektryczne (*electrical cardioversions*), CVPh – kardiowersje farmakologiczne (*pharmacological cardioversions*), CVt – wszystkie kardiowersje AF (*all AF cardioversions*).



Rok obserwacji	Rok obserwacji	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
Year of follow-up	Year of follow-up								
1_pre	1_post	0,558	0,369	0,9689	0,0311	31,1	0,0321	2,9	**
1_post	2_post	0,369	0,296	0,2404	0,7596	0,317	3,16	-0,9	
2_post	3_post	0,296	0,293	0,1331	0,8669	0,153	6,51	-1,6	*
3_post	4_post	0,293	0,313	0,1558	0,8442	0,185	5,42	-1,4	*
4_post	5_post	0,313	0,376	0,2193	0,7807	0,281	3,6	-1,1	*
5_post	6_post	0,376	0,274	0,3010	0,6990	0,431	2,32	-0,7	
6_post	7_post	0,274	0,0968	0,4828	0,5172	0,934	1,07	0,0	
7_post	8_post	0,0968	0,2	0,2893	0,7107	0,407	2,46	-0,7	
8_post	9_post	0,2	0,44	0,4919	0,5081	0,968	1,03	0,0	

Ryc. 40. Konieczność wykonywania kardiwersji elektrycznej AF w grupie RA w roku przed (pre) i w kolejnych latach po wszczepieniu stymulatora (post). Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów, u których w danym roku wykonano przynajmniej jedną kardiwersję elektryczną AF. \*znaczące; \*\*silne wskazanie na różnicę pomiędzy porównywanymi latami.

Fig. 40. The need for AF electrical cardioversions in the RA group in the last year before implantation (pre) and during consecutive years after pacemaker implantation (post). Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with at least one electrical cardioversion in the given year. \*substantial; \*\*strong evidence for the difference between compared years.



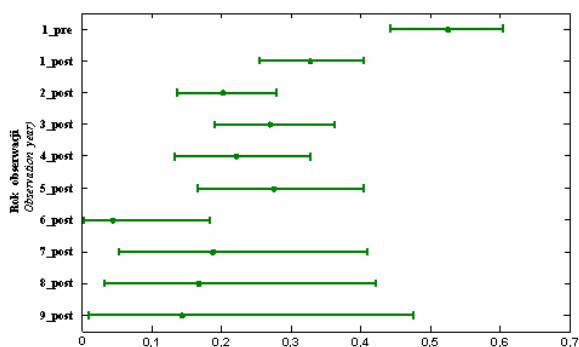
Rok obserwacji Year of follow-up	Rok obserwacji Year of follow-up	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	1_post	0,6820	0,3180	2,14	0,466	0,6	
1_post	2_post	1,0000	0,0000	6,64e+004	1,51e-005	9,6	****
2_post	3_post	0,2329	0,7671	0,304	3,29	-1,0	*
3_post	4_post	0,3424	0,6576	0,521	1,92	-0,5	
4_post	5_post	0,3916	0,6084	0,644	1,55	-0,3	
5_post	6_post	0,6697	0,3303	2,03	0,493	0,6	
6_post	7_post	0,3455	0,6545	0,528	1,89	-0,5	
7_post	8_post	0,3965	0,6035	0,657	1,52	-0,3	
8_post	9_post	0,4456	0,5544	0,804	1,24	-0,1	

Ryc. 41. Częstość kardiowersji elektrycznych AF wykonywanych u jednego pacjenta w grupie RA w roku przed implantacją (pre) oraz w kolejnych latach po wszczępieniu rozrusznika (post). Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla częstości kardiowersji elektrycznych we wskazanym roku. \*znaczące wskazanie na brak różnic; \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę pomiędzy porównywanymi latami.

Fig. 41. Electrical cardioversions incidence density in patients from the RA group in the last year before implantation (pre) and during consecutive years after pacemaker insertion (post). Data are presented as mode and 95% credible interval for incidence density of AF electrical cardioversions in the given year. \*substantial indication for the lack of differences; \*\*\*\*decisive evidence for the difference between compared years.

Wyniki dotyczące kardiowersji farmakologicznych AF w grupie RA są podobne do uzyskanych w przypadku kardiowersji elektrycznych, gdyż w pierwszym roku po zabiegu zmniejszył się odsetek chorych, u których konieczna była kardiowersja farmakologiczna AF w warunkach szpitalnych: 33% vs. 52% w roku przed implantacją (Evid=3,3). Korzyść ta utrzymała się w całym dalszym okresie obserwacji, choć zwykle nie stwierdzano różnicy, albo uzyskane wyniki nie pozwalają na rozstrzygnięcie podobieństwa lub różnicy pomiędzy następującymi po sobie latami w odsetku tak leczonych pacjentów. (tab. 16 i ryc. 42). Natomiast w odniesieniu do częstości tych kardiowersji, w przeciwieństwie do kardiowersji elektrycznych, odnotowano korzyści już w pierwszym roku po wszczępieniu stymulatora (Evid=6,0). Korzyść ta jeszcze zwiększyła się w drugim roku (Evid=1,2) i utrzymała w kolejnych latach obserwacji, przy tym w szóstym roku

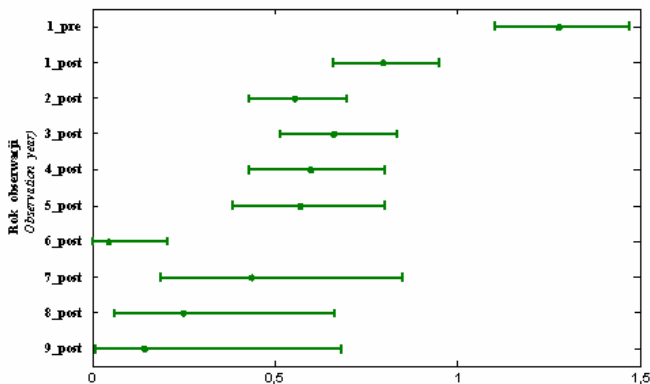
była większa w porównaniu do obu sąsiednich lat (Evid=5,0 vs. piąty rok i Evid=2,1 vs. siódmy rok) (tab. 16 i ryc. 43).



Rok obserwacji Year of follow-up	Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	1_post	0,524	0,328	0,9800	0,0200	49,1	0,0204	3,3	***
1_post	2_post	0,328	0,205	0,6461	0,3539	1,83	0,548	0,5	
2_post	3_post	0,205	0,273	0,2238	0,7762	0,288	3,47	-1,0	*
3_post	4_post	0,273	0,226	0,1777	0,223	0,216	4,63	-1,3	*
4_post	5_post	0,226	0,28	0,1984	0,8016	0,247	4,04	-1,2	*
5_post	6_post	0,28	0,069	0,7866	0,2134	3,69	0,271	1,1	*
6_post	7_post	0,069	0,212	0,3850	0,6150	0,626	1,6	-0,4	
7_post	8_post	0,212	0,2	0,2587	0,7413	0,349	2,87	-0,9	
8_post	9_post	0,2	0,201	0,2874	0,7126	0,403	2,48	-0,7	

Ryc. 42. Konieczność wykonywania kardiwersji farmakologicznej AF w warunkach szpitalnych w grupie RA w roku przed wszczepieniem stymulatora (pre) oraz w kolejnych latach po zabiegu (post). Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów, u których w danym roku wykonano przynajmniej jedną kardiwersję farmakologiczną AF. \*znaczące wskazanie na brak różnic pomiędzy porównywanymi latami i na różnicę pomiędzy 5 i 6 rokiem po zabiegu; \*\*\*bardzo silne wskazanie na różnicę pomiędzy porównywanymi latami.

Fig. 42. The need for in-hospital AF pharmacological cardioversions in the RA group in the last year before implantation (pre) and during consecutive years after pacemaker insertion (post). Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with at least one pharmacological cardioversion in the given year. \*substantial indication for the lack of differences between compared years, and for the difference between the 5<sup>th</sup> and 6<sup>th</sup> year after implantation; \*\*\*very strong evidence for the difference between compared years.



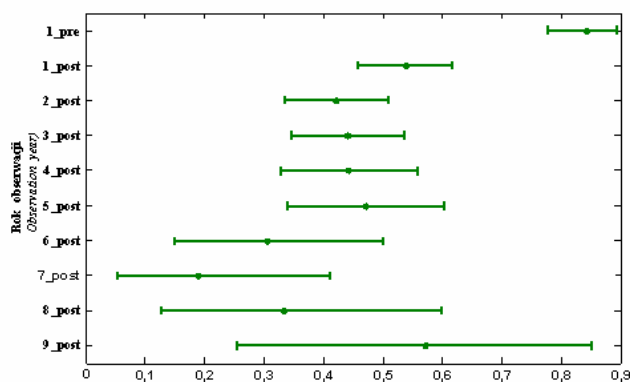
Rok obserwacji Year of follow-up	Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	1_post	1,28	0,8	0,9991	0,0009	1,05e+003	0,00095	6,0	****
1_post	2_post	0,8	0,56	0,8082	0,1918	4,21	0,237	1,2	*
2_post	3_post	0,56	0,667	0,3042	0,6958	0,437	2,29	-0,7	
3_post	4_post	0,667	0,598	0,2679	0,7321	0,366	2,73	-0,8	
4_post	5_post	0,598	0,582	0,2633	0,7367	0,357	2,8	-0,8	
5_post	6_post	0,582	0,073	0,9970	0,0030	330	0,00303	5,0	****
6_post	7_post	0,073	0,479	0,9199	0,0801	11,5	0,0871	2,1	**
7_post	8_post	0,479	0,306	0,4369	0,5631	0,776	1,29	-0,2	
8_post	9_post	0,306	0,24	0,3786	0,6214	0,609	1,64	-0,4	

Ryc. 43. Częstość kardiowersji farmakologicznych AF przeprowadzonych w warunkach szpitalnych u jednego chorego w grupie RA w roku przed wszczepieniem rozrusznika (pre) oraz w kolejnych latach po zabiegu (post). Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla częstości kardiowersji farmakologicznych we wskazanym roku. \*znaczące; \*\*silne; \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę pomiędzy porównywanymi latami.

Fig. 43. Pharmacological cardioversions incidence density in patients from the RA group, performed at hospital in the last year before implantation (pre) and during consecutive years after pacemaker insertion (post). Data are presented as mode and 95% credible interval for incidence density of AF pharmacological cardioversions in the given year. \*substantial; \*\*strong; \*\*\*\*decisive evidence for the difference between compared years.

Biorąc pod uwagę łącznie oba rodzaje kardiowersji AF, w grupie RA w pierwszym roku po wszczepieniu rozrusznika odsetek tak leczonych chorych zmniejszył się o 36% w porównaniu do roku przed zabiegiem (Evid=12,2), a w drugim roku o 50% w porównaniu do pierwszego roku po zabiegu (Evid=0,0) (tab. 15). Korzyść ta utrzymała się w całym dalszym okresie obserwacji, jednak pomiędzy bezpośrednio następującymi po sobie latami albo nie stwierdzano różnicy, albo nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy dla odsetka tak leczonych chorych (ryc. 44). Natomiast w pierwszych dwóch latach po zabiegu obserwowano postępujące zmniejszenie częstości wszystkich kardiowersji AF i w drugim roku w grupie RA średnio wykonano u jednego chorego 1,34

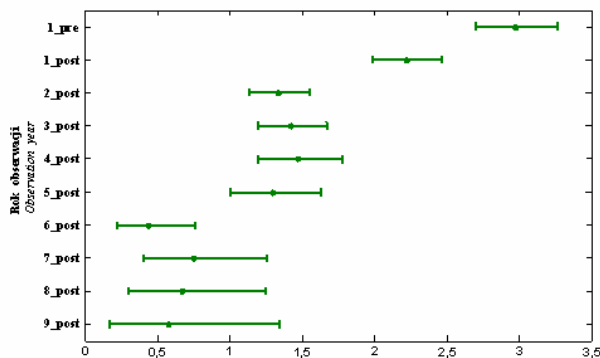
kardiowersje, a więc dwa razy mniej niż w roku przed wszczęciem rozrusznika. Korzyść ta utrzymała się w całym dalszym okresie obserwacji, ponadto w szóstym roku częstość wszystkich kardiowersji była w decydującym stopniu mniejsza w porównaniu do piątego roku (Evid=5,1) (tab. 16 i ryc. 45).



Rok obserwacji	Rok obserwacji	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
Year of follow-up	Year of follow-up								
1_pre	1_post	0,838	0,537	1,0000	0,0000	1,32e+006	7,57e-007	12,2	****
1_post	2_post	0,537	0,421	0,4810	0,5190	0,927	1,08	0,0	
2_post	3_post	0,421	0,441	0,1482	0,8518	0,174	5,75	-1,5	*
3_post	4_post	0,441	0,442	0,1617	0,8383	0,193	5,18	-1,4	*
4_post	5_post	0,442	0,471	0,1926	0,8074	0,239	4,19	-1,2	*
5_post	6_post	0,471	0,315	0,4155	0,5845	0,711	1,41	-0,2	
6_post	7_post	0,315	0,212	0,3122	0,6878	0,454	2,2	-0,6	
7_post	8_post	0,212	0,35	0,3592	0,6408	0,561	1,78	-0,5	
8_post	9_post	0,35	0,56	0,4562	0,5438	0,839	1,19	-0,1	

Ryc. 44. Konieczność wykonywania wszystkich kardiowersji AF (elektrycznych i farmakologicznych) w warunkach szpitalnych w grupie RA w roku przed wszczęciem stymulatora (pre) oraz w kolejnych latach po zabiegu (post). Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów, u których w danym roku wykonano przynajmniej jedną kardiowersję AF. \*znaczące wskazanie na brak różnic; \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę pomiędzy porównywanymi latami.

Fig. 44. The need for all in-hospital AF cardioversions in the RA group in the last year before implantation (pre) and during consecutive years after pacemaker insertion (post). Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with at least one cardioversion in the given year. \*substantial indication for the lack of differences; \*\*\*\*decisive evidence for the difference between compared years.



Rok obserwacji Year of follow-up	Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	1_post	2,98	2,22	0,9993	0,0007	1,46e+003	0,000687	6,3	****
1_post	2_post	2,22	1,34	1,0000	0,0000	7,12e+005	1,41e-006	11,7	****
2_post	3_post	1,34	1,43	0,3148	0,6852	0,459	2,18	-0,6	
3_post	4_post	1,43	1,48	0,3299	0,6701	0,492	2,03	-0,6	
4_post	5_post	1,48	1,31	0,4298	0,5702	0,754	1,33	-0,2	
5_post	6_post	1,31	0,464	0,9973	0,0027	367	0,00272	5,1	****
6_post	7_post	0,464	0,792	0,5862	0,4138	1,42	0,706	0,3	
7_post	8_post	0,792	0,722	0,4563	0,5437	0,839	1,19	-0,1	
8_post	9_post	0,722	0,667	0,4949	0,5051	0,98	1,02	0,0	

Ryc. 45. Częstość wszystkich kardiowersji AF (elektrycznych i farmakologicznych) przeprowadzonych w warunkach szpitalnych u jednego pacjenta w grupie RA w roku przed wszczepieniem rozrusznika (pre) oraz w kolejnych latach po zabiegu (post). Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla częstości kardiowersji we wskazanym roku. \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie różnicę pomiędzy porównywanymi latami.

Fig. 45. All in-hospital AF cardioversions incidence density in patients from the RA group in the last year before implantation (pre) and during consecutive years after pacemaker insertion (post). Data are presented as mode and 95% credible interval for incidence density of every type cardioversions in the given year. \*\*\*\*decisive evidence for the difference between compared years.

W grupie BB, podobnie jak w grupie RA, odsetek chorych, którzy wymagali kardiowersji elektrycznej AF zmniejszył się znacząco w pierwszym roku po wszczepieniu stymulatora: 35% vs. 53% w roku przed zabiegiem (Evid=1,1) (tab. 15). W drugim roku przeprowadzono ją u 24% chorych (Evid=-0,6 vs. pierwszy rok) (ryc. 46). W obu tych latach stwierdzono postępujące zmniejszenie częstości kardiowersji elektrycznych AF, w przeciwnieństwie do grupy RA, w której taką korzyść wykazano dopiero w drugim roku po implantacji (tab. 17 i ryc. 47).

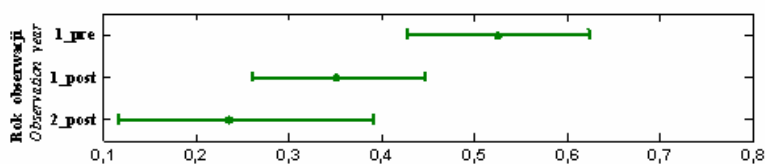


Tab. 17. Leczenie AF przy pomocy kardiowersji w grupie BB w roku poprzedzającym implantację stymulatora oraz w kolejnych latach po zabiegu.

Tab. 17. *In-hospital cardioversions performed in patients from the BB group in the last year before implantation and during consecutive years after pacemaker insertion.*

Rok obserwacji <i>Year of follow-up</i>		1	I	II
Zmienna / <i>Variable</i>		Przed <i>Before</i>	Po implantacji stymulatora <i>After implantation</i>	
Liczba pacjentów w danym roku <i>Number of patients at risk</i>		97	97	34
CVE	liczba <i>number</i>	185	131	23
	częstość (n/pacjento-rok) <i>incidence density (n/patient-year)</i>	1,91	1,35	0,68
CVPh	liczba <i>number</i>	140	61	8
	częstość (n/pacjento-rok) <i>incidence density (n/patient-year)</i>	1,44	0,63	0,24
CVt	liczba <i>number</i>	325	192	31
	częstość (n/pacjento-rok) <i>incidence density (n/patient-year)</i>	3,35	1,88	0,91
	pacjenci† <i>patients†</i>	79	49	14

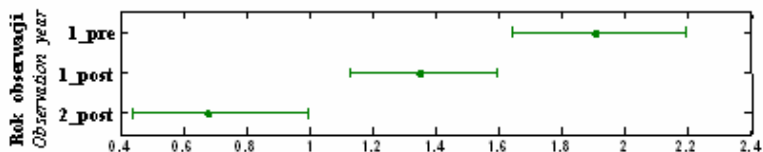
†podano liczbę pacjentów, u których wykonano przynajmniej jedną kardiowersję (*number of patients that had at least one cardioversion*); skróty – jak w tab. 16 (*abbreviations – see tab. 16*).



Rok obserwacji <i>Year of follow-up</i>	Rok obserwacji <i>Year of follow-up</i>	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	1_post	0,525	0,353	0,7818	0,2182	3,58	0,279	1,1	*
1_post	2_post	0,353	0,245	0,3202	0,6798	0,471	2,12	-0,6	

Ryc. 46. Konieczność wykonywania kardiowersji elektrycznej AF w grupie BB w roku przed (pre) i w kolejnych latach po wszczepieniu stymulatora (post). Dane przedstawiono jako moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów, u których w danym roku wykonano przynajmniej jedną kardiowersję elektryczną. \*znaczące wskazanie na różnicę między porównywanymi latami.

Fig. 46. *The need for AF electrical cardioversions in the BB group in the last year before implantation (pre) and during consecutive years after pacemaker insertion (post). Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with at least one electrical cardioversion in the given year. \*substantial evidence for the difference between compared years.*

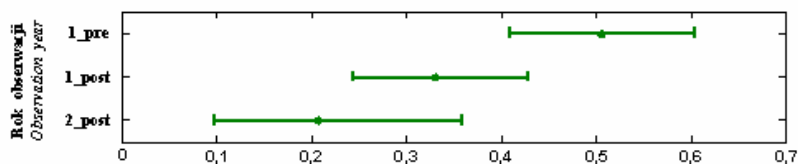


Rok obserwacji Year of follow-up	Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	1_post	2,58	2,03	0,9791	0,0209	46,7	0,0214	3,3	***
1_post	2_post	2,03	1,36	0,9905	0,0095	104	0,00959	4,0	****

Ryc. 47. Częstość kardiowersji elektrycznych AF wykonywanych u jednego pacjenta w grupie BB w roku przed implantacją (pre) oraz w kolejnych latach po wszczepieniu rozrusznika (post). Dane przedstawiono jako moda i 95% przedział wiarygodności dla częstości kardiowersji w danym roku. \*\*silne; \*\*\*bardzo silne wskazanie na różnicę pomiędzy porównywanymi latami

Fig. 47. Electrical cardioversions incidence density in patients from the BB group in the last year before implantation (pre) and during consecutive years after pacemaker insertion (post). Data are presented as mode and 95% credible interval for incidence density of AF electrical cardioversions in the given year. \*\*strong; \*\*\*very strong evidence for the difference between compared years.

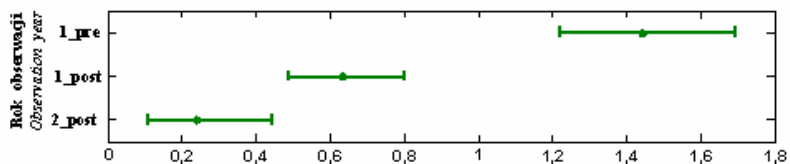
Podobnie jak w grupie RA, w grupie BB w pierwszym roku po wszczepieniu rozrusznika zmniejszył się odsetek chorych, którzy wymagali przeprowadzenia kardiowersji farmakologicznej AF w warunkach szpitalnych: 33% vs. 51% w roku poprzedzającym zabieg (Evid=1,1) (tab. 15). W drugim roku po implantacji dotyczyło to 21% chorych (Evid=-0,5 vs. pierwszy rok) (ryc. 48). Podobnie jak w grupie RA, w obu kolejnych latach po zabiegu w grupie BB obserwowano postępujące zmniejszenie częstości tych kardiowersji (tab. 17 i ryc. 49).



Rok obserwacji Year of follow-up	Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	1_post	0,505	0,332	0,7870	0,2130	3,7	0,271	1,1	*
1_post	2_post	0,332	0,217	0,3502	0,6498	0,539	1,86	-0,5	

Ryc. 48. Konieczność wykonywania kardiowersji farmakologicznej AF w warunkach szpitalnych w grupie BB w roku przed wszczepieniem stymulatora (pre) oraz w kolejnych latach po zabiegu (post). Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów, u których w danym roku wykonano przynajmniej jedną kardiowersję farmakologiczną AF. \*znaczące wskazanie na różnicę pomiędzy porównywanymi latami.

Fig. 48. The need for in-hospital AF pharmacological cardioversions in the BB group in the last year before implantation (pre) and during consecutive years after pacemaker insertion (post). Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with at least one cardioversion in the given year. \*substantial evidence for the difference between compared years.

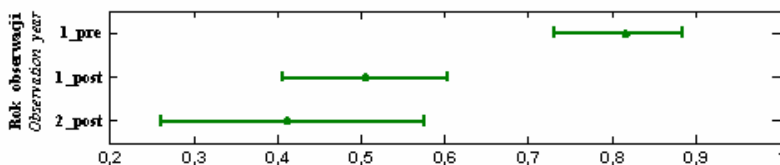


Rok obserwacji Year of follow-up	Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	1_post	1,45	0,636	1,0000	0,0000	2,86e+006	3,5e-007	12,9	****
1_post	2_post	0,636	0,255	0,9547	0,0453	21,1	0,0475	2,6	**

Ryc. 49. Częstość kardiowersji farmakologicznych AF u jednego chorego w grupie BB w roku przed wszczepieniem rozrusznika (pre) oraz w kolejnych latach po zabiegu (post). Dane przedstawiono jako moda i 95% przedział wiarygodności dla częstości kardiowersji we wskazanym roku. \*\*silne; \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę pomiędzy porównywanymi latami.

Fig. 49. Pharmacological AF cardioversions incidence density in patients from the BB group in the last year before implantation (pre) and during consecutive years after pacemaker insertion (post). Data are presented as mode and 95% credible interval for incidence density of cardioversions in the given year. \*\*strong; \*\*\*\*decisive evidence for the difference between compared years.

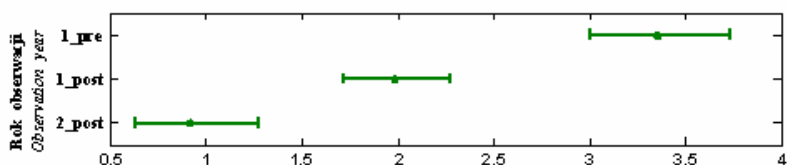
Biorąc pod uwagę łącznie oba rodzaje kardiowersji AF, w grupie BB, podobnie jak w grupie RA, w pierwszym roku po wszczepieniu stymulatora odsetek tak leczonych chorych zmniejszył się o 37% w porównaniu do roku przed zabiegiem (Evid=7,5), a w drugim roku o 49% w porównaniu do pierwszego roku (Evid=-0,8) (tab. 15 i ryc. 50). Z kolei w przypadku częstości wszystkich kardiowersji w grupie BB, podobnie jak w grupie RA, obserwowano postępujące jej zmniejszenie w kolejnych dwóch latach po implantacji. W drugim roku po wszczepieniu stymulatora średnio przeprowadzono u jednego chorego 0,91 kardiowersje AF, a więc ponad trzy razy mniej niż w roku przed zabiegiem oraz dwa razy mniej niż w pierwszym roku po implantacji (tab. 17 i ryc. 51).



Rok obserwacji Year of follow-up	Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	1_post	0,81	0,505	0,9998	0,0002	6,01e+003	0,000166	7,5	****
1_post	2_post	0,505	0,415	0,2722	0,7278	0,374	2,67	-0,8	

Ryc. 50 Konieczność wykonywania wszystkich kardiowersji AF (elektrycznych i farmakologicznych) w grupie BB w roku przed wszczepieniem stymulatora (pre) oraz w kolejnych latach po zabiegu (post). Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów, u których w danym roku wykonano przynajmniej jedną kardiowersję AF. \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę pomiędzy porównywanymi latami.

Fig. 50. The need for all AF cardioversions in the BB group in the last year before implantation (pre) and during consecutive years after pacemaker insertion (post). Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with at least one cardioversion in the given year. \*\*\*\*decisive evidence for the difference between compared years.



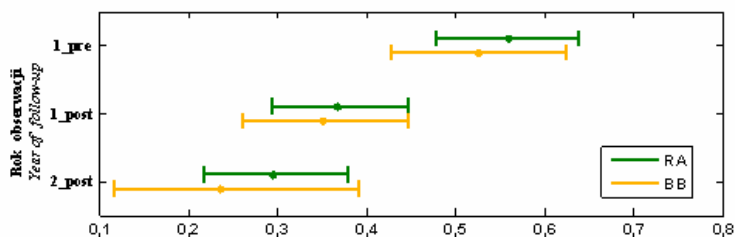
Rok obserwacji Year of follow-up	Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	1_post	3,36	1,99	1,0000	0,0000	1,85e+007	5,39e-008	14,5	****
1_post	2_post	1,99	0,931	0,9999	0,0001	7,62e+003	0,000131	7,7	****

Ryc. 51. Częstość wszystkich kardiowersji AF (elektrycznych i farmakologicznych) przeprowadzonych w warunkach szpitalnych u jednego pacjenta w grupie BB w roku przed wszczepieniem rozrusznika (pre) oraz w kolejnych latach po zabiegu (post). Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla częstości kardiowersji we wskazanym roku. \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie różnicę pomiędzy porównywanymi latami.

Fig. 51. All in-hospital AF cardioversions incidence density in the BB group in the last year before implantation (pre) and during consecutive years after pacemaker insertion (post). Data are presented as mode and 95% credible interval for incidence density of every type cardioversions in the given year. \*\*\*\*decisive evidence for the difference between compared years.

W badanych grupach pacjentów porównano wyniki dotyczące leczenia AF przy pomocy kardiowersji w pierwszych dwóch latach po wszczepieniu rozrusznika. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych, u których w obu tych latach wykonano przynajmniej jedną kardiowersję elektryczną lub farmakologiczną AF (tab. 15, ryc. 52 i ryc. 53). Również zmniejszenie konieczności przeprowadzenia kardiowersji AF w pierwszym roku po implantacji, w porównaniu do roku przed zabiegiem, było podobne w obu grupach. W grupie RA odsetek chorych, u których wykonywano kardiowersję elektryczną AF zmniejszył się o 34% w porównaniu do roku przed wszczepieniem stymulatora oraz o 37% w przypadku kardiowersji farmakologicznych AF. W grupie BB stwierdzono zmniejszenie, odpowiednio: o 34% i 35%.

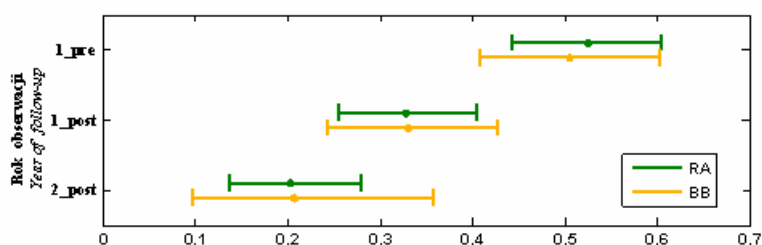
Nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości kardiowersji elektrycznych AF w obu kolejnych latach po implantacji (ryc. 54), jak również częstości kardiowersji farmakologicznych AF w pierwszym roku po zabiegu (ryc. 55). Natomiast w drugim roku po wszczepieniu stymulatora częstość kardiowersji farmakologicznych AF przeprowadzonych u jednego chorego była znacząco mniejsza w grupie BB (Evid=1,6). W obu grupach częstość kardiowersji elektrycznych u jednego chorego była w drugim roku prawie o połowę mniejsza niż w pierwszym roku po zabiegu, natomiast w przypadku kardiowersji farmakologicznych niemal trzykrotnie mniejsza, ale tylko w grupie BB (tab. 16 i tab. 17).



Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	0,558	0,525	0,1554	0,8446	0,184	5,44	-1,4	*
1_post	0,369	0,353	0,1389	0,8611	0,161	6,2	-1,5	*
2_post	0,296	0,245	0,2060	0,7940	0,259	3,85	-1,1	*

Ryc. 52. Porównanie konieczności wykonania kardiowersji elektrycznej AF w badanych grupach w kolejnych dwóch latach po wszczęciu rozrusznika. Dane przedstawiono jako moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów, u których we wskazanym roku wykonano przynajmniej jedną kardiowersję. \*znaczące wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami.

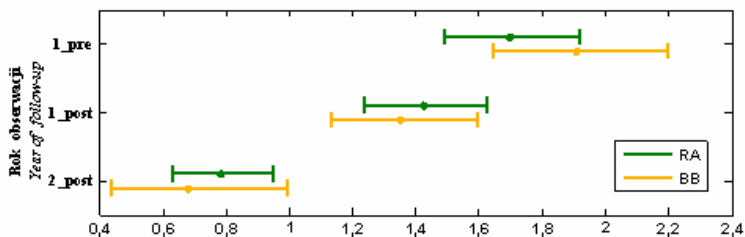
Fig. 52. Comparison of the need for electrical AF cardioversion in both groups during the consecutive two years after pacemaker insertion. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with at least one electrical cardioversion in the given year. \*substantial indication for the lack of differences between both groups.



Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	0,524	0,505	0,1451	0,8549	0,17	5,89	-1,5	*
1_post	0,328	0,332	0,1326	0,8674	0,153	6,54	-1,6	*
2_post	0,205	0,217	0,1622	0,8378	0,194	5,16	-1,4	*

Ryc. 53. Porównanie konieczności wykonania kardiowersji farmakologicznej AF w warunkach szpitalnych w badanych grupach w kolejnych dwóch latach po wszczęciu rozrusznika. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów, u których we wskazanym roku wykonano przynajmniej jedną kardiowersję farmakologiczną AF. \*znaczące wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami.

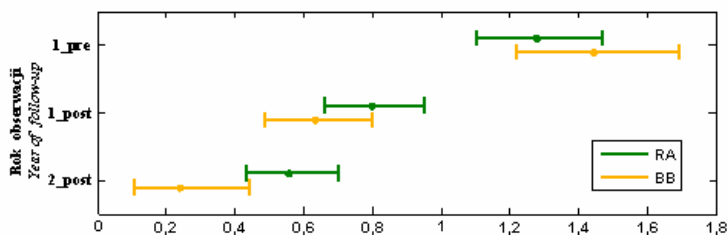
Fig. 53. Comparison of the need for in-hospital pharmacological AF cardioversion between both groups during the consecutive two years after pacemaker insertion. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with at least one cardioversion in the given year. \*substantial indication for the lack of differences between both groups.



Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE
1_pre	1,7	1,91	0,4765	0,5235	0,91	1,1	0,0
1_post	1,43	1,36	0,3000	0,7000	0,429	2,33	-0,7
2_post	0,787	0,696	0,3324	0,6676	0,498	2,01	-0,6

Ryc. 54. Porównanie częstości kardiowersji elektrycznych AF wykonywanych u jednego chorego w badanych grupach w kolejnych dwóch latach po wszczepieniu stymulatora. Dane przedstawiono jako moda i 95% przedział wiarygodności dla częstości kardiowersji we wskazanym roku.

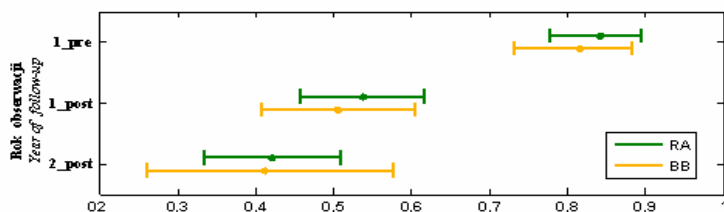
Fig. 54. Comparison of AF electrical cardioversions incidence density between both groups, performed during the consecutive two years after pacemaker insertion. Data are presented as mode and 95% credible interval for incidence density of electrical cardioversions in the given year.



Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	1,28	1,45	0,4130	0,5870	0,704	1,42	-0,3	
1_post	0,8	0,636	0,4592	0,5408	0,849	1,18	-0,1	
2_post	0,56	0,255	0,8708	0,1292	6,74	0,148	1,6	*

Ryc. 55. Porównanie częstości kardiowersji farmakologicznych AF przeprowadzanych w warunkach szpitalnych u jednego chorego w obu grupach w kolejnych dwóch latach po wszczepieniu stymulatora. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla częstości kardiowersji we wskazanym roku. \*znaczące wskazanie różnicę pomiędzy grupami.

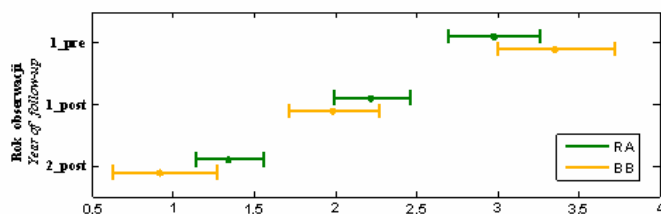
Fig. 55. Comparison of in-hospital AF pharmacological cardioversions incidence density between both groups during the consecutive two years after pacemaker insertion. Data are presented as mode and 95% credible interval for incidence density of pharmacological cardioversions in the given year. \*substantial evidence for the difference between both groups.



Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	0,838	0,81	0,1255	0,8745	0,144	6,97	-1,6	*
1_post	0,537	0,505	0,1548	0,8452	0,183	5,46	-1,4	*
2_post	0,21	0,415	0,1907	0,8093	0,236	4,25	-1,2	*

Ryc. 56. Porównanie konieczności wykonywania wszystkich kardiowersji AF w obu grupach w kolejnych dwóch latach po wszczęciu stymulatora. Dane przedstawiono jako moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów, u których we wskazanym roku wykonano przynajmniej jedną kardiowersję. \*znaczące wskazanie na brak różnic między grupami.

Fig. 56. Comparison of the need for all in-hospital AF cardioversions between both groups during the consecutive two years after pacemaker insertion. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with at least one cardioversion in the given year. \*substantial indication for the lack of differences between both groups.



Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	2,98	3,36	0,6874	0,3126	2,2	0,455	0,6	
1_post	2,22	1,99	0,5092	0,4908	1,04	0,964	0,0	
2_post	1,34	0,931	0,7916	0,2084	3,8	0,263	1,1	*

Ryc. 57. Porównanie częstości wszystkich kardiowersji AF (farmakologicznych oraz elektrycznych) wykonywanych u jednego pacjenta w badanych grupach w kolejnych dwóch latach po wszczęciu stymulatora. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla częstości kardiowersji we wskazanym roku. \*znaczące wskazanie różnicę pomiędzy grupami.

Fig. 57. Comparison of all AF cardioversions incidence density in both groups during the consecutive two years after pacemaker insertion. Data are presented as mode and 95% credible interval for incidence density of all cardioversions in the given year. \*substantial evidence for the difference between the groups.

Porównanie obu rodzajów kardiowersji AF łącznie nie wykazało różnic pomiędzy grupami w odsetku tak leczonych chorych w kolejnych dwóch latach po implantacji (tab. 15 i ryc. 56). Natomiast częstość wszystkich kardiowersji wykonywanych u jednego chorego była w drugim roku po wszczepieniu stymulatora znacząco mniejsza w grupie BB (Evid=1,1) (ryc. 57). Była ona także o połowę mniejsza w tej grupie w porównaniu do roku poprzedniego (tab. 17).

Wybrane parametry programu stymulacji ustalane przy wypisie chorego ze szpitala po zabiegu oraz w czasie dalszej obserwacji analizowano u 176 pacjentów w grupie RA i 97 osób w grupie BB, a wyniki przedstawiono w tab. 18. W okresie wypisu ze szpitala po zabiegu w grupie RA programowano wyższą podstawową częstość stymulacji: średnio 78/min, w porównaniu do średnio 76/min w grupie BB (Evid=1,8). Natomiast w czasie ostatniej kontroli podstawowa częstość stymulacji wynosiła w obu grupach średnio 75/min i stwierdzono tendencję do braku różnicy pomiędzy grupami, ale nieistotną statystycznie (Evid=-0,9). W grupie BB częściej stosowano stymulację z adaptowaną częstością impulsów, zarówno bezpośrednio po zabiegu (Evid=10,0), jak i w całym okresie obserwacji po wszczepieniu rozrusznika (Evid=10,4).

Tab. 18. Wybrane parametry programu stymulacji oceniane przy wypisie ze szpitala po wszczepieniu rozrusznika, w czasie ostatniej kontroli oraz w całym okresie obserwacji po zabiegu w porównywanych grupach.

Tab. 18. Parameters of pacemaker programme at hospital discharge, final control visit and during the follow-up after pacemaker implantation in both groups.

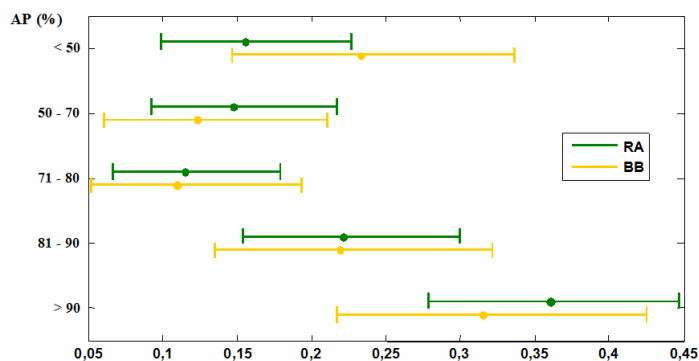
Zmienna / Variable	Grupa RA (N=176)	Grupa BB (N=97)	EvidNE
Podstawowa częstość stymulacji: przy wypisie po zabiegu (min <sup>-1</sup> ) <i>Basic heart rate programmed at discharge after implant (bpm)</i>	78 ± 6† (60 – 92)	76 ± 4 ‡ (65 – 85)	1,8*
Podstawowa częstość stymulacji: ostatnia kontrola (min <sup>-1</sup> ) <i>Basic heart rate at the final control (bpm)</i>	75 ± 6† (60 – 90)	75 ± 4 ‡ (60 – 85)	-0,9
Stosowanie stymulacji z adaptowaną częstością impulsów przy wypisie po zabiegu (liczba/odsetek chorych) <i>Rate-adaptive pacing programmed at discharge after implant (number/percentage of patients)</i>	18 (10%)	36 (37%)	10,0 ****
Stosowanie stymulacji z adaptowaną częstością impulsów w czasie obserwacji po zabiegu (liczba/odsetek chorych) <i>Rate-adaptive pacing during follow-up (number/percentage of patients)</i>	34 (19%)	49 (51%)	10,4 ****
Odsetek stymulacji przedsionków (%) <i>Percentage of atrial pacing (%)</i>	(N=122) 77 ± 23 (5 – 100)	(N=73) 73 ± 24 (12 – 100)	0,0

†Evid=2,1 podstawowa częstość stymulacji przy wypisie vs. ostatnia kontrola w grupie RA i ‡Evid=-0,2 w grupie BB (*basic pacing rate at hospital discharge after implant vs. final control in the RA, and BB group*). \*znaczące (*substantial*); \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę pomiędzy grupami (*decisive evidence for the difference between both groups*).

Odsetek stymulacji przedsionków oceniano u 122 chorych w grupie RA i 73 osób w grupie BB (tab. 18). Wynosił on średnio, odpowiednio: 77% i 73% i nie można tu rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami (Evid=0,0). W obu grupach



określano u ilu chorych odsetek ten wynosił <50%, 50–70%, 71–80%, 81–90% oraz >90%, ale nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami, albo obserwowano tendencję do braku różnic we wskazanych przedziałach (ryc. 58). U 58% osób w grupie RA i 54% w grupie BB odsetek stymulacji przedsionków wynosił >80%, przy tym u jednej trzeciej chorych w obu grupach >90% (Evid=-1,3). Natomiast <50% stymulacji przedsionków stwierdzono, odpowiednio: u 16% i 23% pacjentów w obu grupach (Evid=0,9).

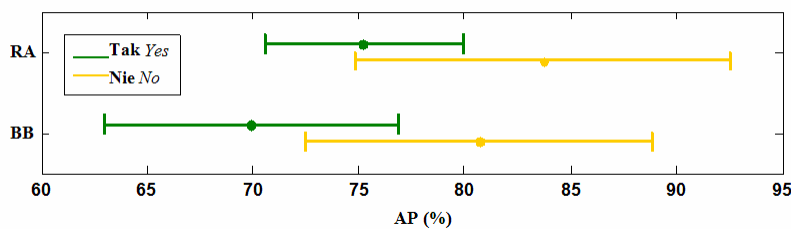


AP (%)	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
< 50	0,159	0,238	0,2600	0,7400	0,351	2,85	-0,9	
50 – 70	0,151	0,13	0,1225	0,8775	0,14	7,17	-1,7	*
71 – 80	0,119	0,117	0,1047	0,8953	0,117	8,55	-1,8	*
81 – 90	0,224	0,224	0,1321	0,8679	0,152	6,57	-1,6	*
> 90	0,362	0,318	0,1755	0,8245	0,213	4,7	-1,3	*

Ryc. 58. Porównanie odsetka stymulacji przedsionków (AP) w podanych przedziałach w badanych grupach. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów ze wskazanym AP. \*znaczące wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami.

Fig. 58. Comparison of percentage of atrial pacing (AP) between both groups. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with AP in the given range. \*substantial indication for the lack of differences between both groups.

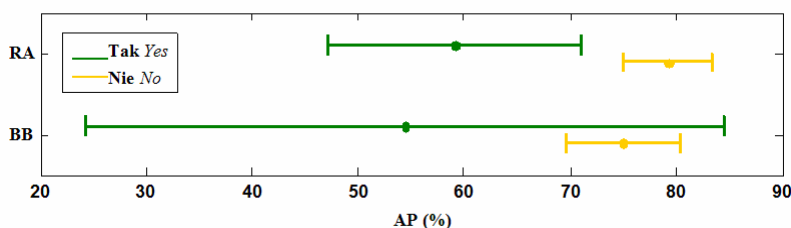
W obu badanych grupach oceniano, jaki był odsetek stymulacji przedsionków u pacjentów, u których po implantacji rozrusznika wystąpiło AF oraz u osób, u których nie stwierdzano tej arytmii po zabiegu – zarówno klinicznie, jak i na podstawie dokumentacji ekg (z uwzględnieniem funkcji holterowskich stymulatorów). W grupie RA porównano wyniki uzyskane u 87 chorych, u których odnotowano przynajmniej jeden napad AF po zabiegu oraz u 25 osób bez nawrotów AF, a grupie BB, odpowiednio: u 50 i 23 takich pacjentów. W obu grupach nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy odsetka stymulacji przedsionków u osób bez AF, w porównaniu do chorych, u których wystąpił przynajmniej jeden napad AF po wszczepieniu stymulatora (ryc. 59). W grupie RA odsetek ten wynosił, odpowiednio: 84±22% vs. 75±22% (Evid=0,4), a grupie BB 81±20% vs. 70±25% (Evid=0,5).



	AF po zabiegu AF after implantation		Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE
RA	Tak Yes	Nie No	75,2	83,7	0,6204	0,3796	1,63	0,612	0,4
BB	Tak Yes	Nie No	69,9	80,7	0,6523	0,3477	1,88	0,533	0,5

Ryc. 59. Odsetek stymulacji przedsionków (AP) w porównywanych grupach u osób bez AF po wszczepieniu stymulatora (Nie) oraz u pacjentów, u których po zabiegu wystąpił przynajmniej jeden napad AF (Tak). Dane przedstawiono jako: moda i 95% przedział wiarygodności dla AP u pacjentów w grupie RA i BB w zależności od wystąpienia lub niewystąpienia AF.

Fig. 59. Percentage of atrial pacing (AP) in the RA and BB group in relation to AF occurrence (Yes) or absence (No) after pacemaker implantation. Data are presented as mode and 95% credible interval for AP in both groups with respect to the presence or absence of AF recurrences.



	Utrwalone AF Permanent AF		Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
RA	Tak Yes	Nie No	59,2	79,3	0,8256	0,1744	4,73	0,211	1,3	*
BB	Tak Yes	Nie No	54,5	75	0,5725	0,4275	1,34	0,747	0,2	

Ryc. 60. Odsetek stymulacji przedsionków (AP) u osób, u których wystąpiło (Tak) utrwalone AF oraz u pacjentów bez utrwalonego AF po wszczepieniu stymulatora (Nie). Dane przedstawiono jako: moda i 95% przedział wiarygodności dla AP u pacjentów w grupie RA i BB w zależności od wystąpienia lub niewystąpienia utrwalonego AF. \*znaczące wskazanie na różnicę w grupie RA.

Fig. 60. Percentage of atrial pacing (AP) in the RA and BB group in relation to permanent AF (Yes) or the absence of permanent AF (No) after pacemaker implantation. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of AP in both groups with respect to the presence or absence of permanent AF. \*substantial evidence for the difference in the RA group.

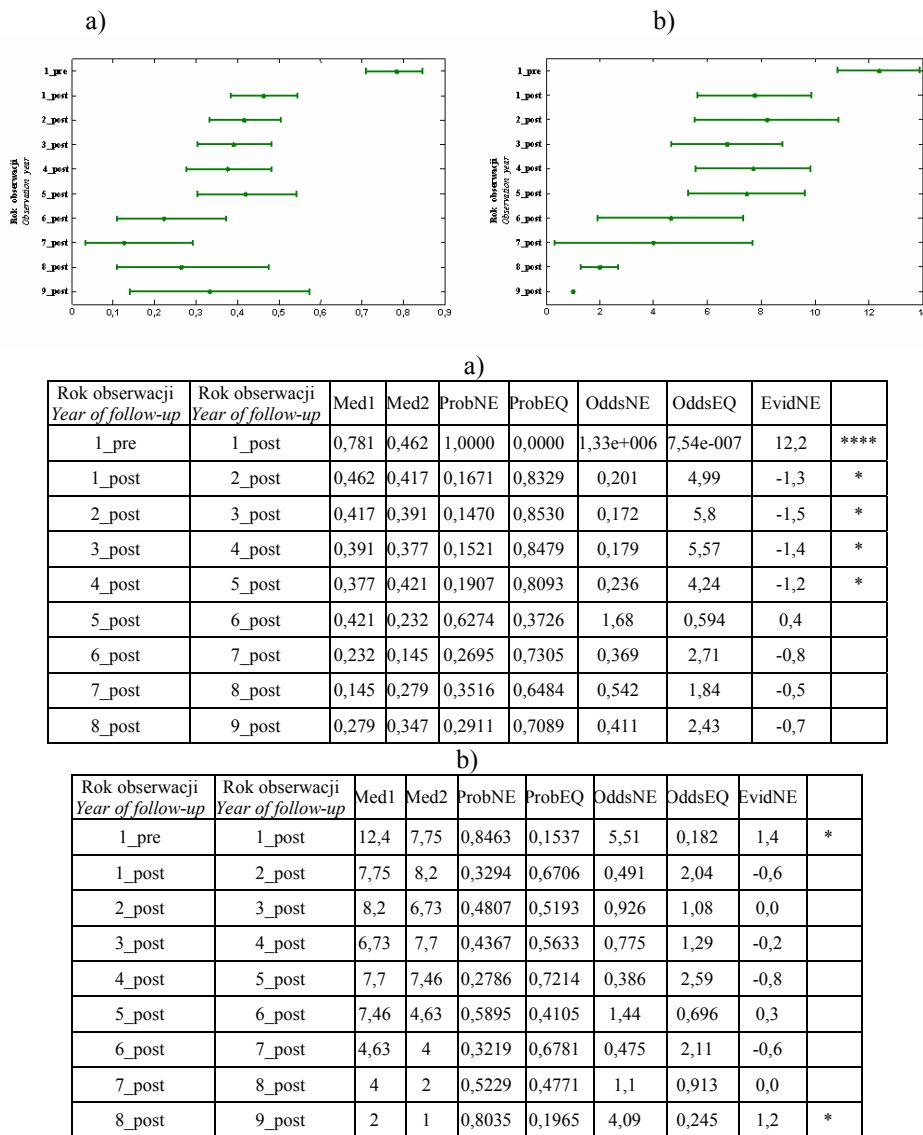
Ponadto w obu grupach oceniano, jaki był odsetek stymulacji przedsionków u chorych, u których po wszczepieniu stymulatora wystąpiło utrwalone AF oraz u osób wolnych od tej arytmii. W grupie RA porównano uzyskane u 12 pacjentów z utrwalonym AF oraz u 100 osób bez utrwalonego AF po zabiegu, a w grupie BB, odpowied-

nio: u 6 i 67 takich pacjentów. W grupie RA odsetek stymulacji przedsionków był znacząco mniejszy u chorych, u których po wszczępieniu stymulatora wystąpiło utrwalone AF, w porównaniu do osób bez takiego AF po zabiegu:  $59\pm 20\%$  vs.  $79\pm 22\%$  (Evid=1,3) (ryc. 60). Natomiast w grupie BB nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy porównując uzyskane wyniki:  $55\pm 34\%$  vs.  $75\pm 22\%$  (Evid=0,2).

Częstość i czas hospitalizacji z powodu AF po wszczępieniu stymulatora analizowano u 145 chorych w grupie RA i 96 osób w grupie BB. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów, u których okres obserwacji wynosił powyżej 9 lat w grupie RA (4 chorych) oraz powyżej 2 lat w grupie BB (8 osób), w analizie pominięto, odpowiednio: dziesiąty i trzeci rok obserwacji.

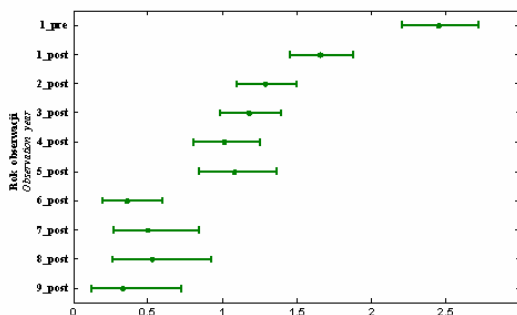
W grupie RA odsetek chorych, którzy wymagali leczenia szpitalnego z powodu AF w pierwszym roku po implantacji stymulatora był mniejszy w porównaniu do roku poprzedzającego zabieg (Evid=12,2), jak i czas hospitalizacji krótszy (Evid=1,4) (ryc. 61). Odsetek chorych leczonych szpitalnie zmniejszył się o 41%, a średni czas hospitalizacji o 38%. Korzyści uzyskane w pierwszym roku po implantacji utrzymały się w dalszej obserwacji. Jednak porównując odsetek chorych leczonych szpitalnie poczynając od drugiego roku po zabiegu nie stwierdzano różnicy pomiędzy następującymi po sobie latami, albo odnotowano tendencję do braku różnicy, albo też nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy. Podobnie w odniesieniu do czasu hospitalizacji z powodu AF – uzyskane wyniki nie pozwalają na rozstrzygnięcie podobieństwa lub różnicy lub wskazują na tendencję do braku różnicy, jednak nieistotną statystycznie (ryc. 61).

Częstość hospitalizacji z powodu AF jednego chorego w grupie RA zmniejszyła się w decydującym stopniu w pierwszym roku po zabiegu (Evid=8,8), średnio 1,5 razy i uległa dalszemu zmniejszeniu w następnym roku (Evid=1,7) (ryc. 62). Korzyść ta utrzymała się w dalszej obserwacji, przy tym częstość hospitalizacji była mniejsza w szóstym roku po zabiegu, w porównaniu do roku piątego (Evid=6,2), natomiast nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy pozostałymi kolejnymi latami.



Ryc. 61. Konieczność leczenia szpitalnego z powodu AF w grupie RA (a) oraz czas hospitalizacji (b) w roku przed zabiegiem (pre) oraz w kolejnych latach po wszczepieniu rozrusznika (post). Dane przedstawiono jako: moda i 95% przedział wiarygodności dla (a) odsetka pacjentów, u których w danym roku konieczna była przynajmniej jedna hospitalizacja z powodu AF oraz (b) czasu hospitalizacji w danym roku. \*znaczące wskazanie na brak różnic w konieczności hospitalizacji oraz na różnicę czasu hospitalizacji; \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę pomiędzy porównywanymi latami.

Fig. 61. The need for AF hospitalization in the RA group (a) and its duration (b) in the last year before implantation (pre) and during consecutive years after pacemaker insertion (post). Data are presented as mode and 95% credible interval for (a) the percentage of patients with at least one hospitalization in the given year, and (b) duration of hospitalizations. \*substantial indication for the lack of differences in the need for AF-related hospitalizations, and for the difference in hospitalization duration; \*\*\*\*decisive evidence for the difference between compared years.



Rok obserwacji Year of follow-up	Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	1_post	2,45	1,66	1,0000	0,0000	2,73e+004	3,66e-005	8,8	****
1_post	2_post	1,66	1,29	0,8880	0,1120	7,93	0,126	1,7	*
2_post	3_post	1,29	1,18	0,3267	0,6733	0,485	2,06	-0,6	
3_post	4_post	1,18	1,02	0,4037	0,5963	0,677	1,48	-0,3	
4_post	5_post	1,02	1,09	0,3199	0,6801	0,47	2,13	-0,6	
5_post	6_post	1,09	0,38	0,9992	0,0008	1,32e+003	0,000759	6,2	****
6_post	7_post	0,38	0,528	0,3787	0,6213	0,609	1,64	-0,4	
7_post	8_post	0,528	0,562	0,3600	0,6400	0,562	1,78	-0,4	
8_post	9_post	0,562	0,378	0,4445	0,5555	0,8	1,25	-0,1	

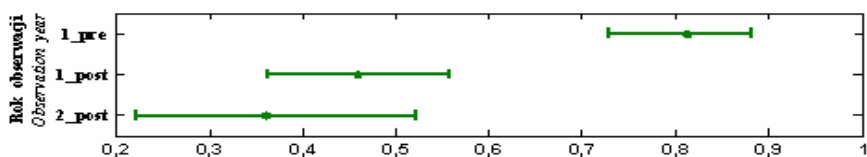
Ryc. 62. Częstość hospitalizacji z powodu AF jednego chorego w grupie RA w roku przed zabiegiem (pre) oraz w kolejnych latach po wszczępieniu rozrusznika (post). Dane przedstawiono jako moda i 95% przedział wiarygodności dla częstości hospitalizacji w danym roku. \*znaczące; \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę pomiędzy porównywanymi latami.

Fig. 62. Incidence density of AF-related hospitalizations in patients from the RA group in the last year before implantation (pre) and during consecutive years after pacemaker insertion (post). Data are presented as mode and 95% credible interval for incidence density of hospitalizations in the given year. \*substantial; \*\*\*\*decisive evidence for the difference between compared years.

W grupie BB, podobnie jak w grupie RA, w pierwszym roku po wszczępieniu rozrusznika, w porównaniu do roku przed zabiegiem, w decydującym stopniu zmniejszył się odsetek chorych leczonych szpitalnie z powodu AF (Evid=9,9) oraz skrócił czas takiego leczenia (Evid=2,1) (ryc. 63). Odnotowano tu zmniejszenie, odpowiednio: o 43% oraz o 54%. Z kolei porównując pierwszy i drugi rok po zabiegu w grupie BB w przypadku odsetka chorych leczonych szpitalnie stwierdzano tendencję do braku różnicy, ale nieistotną statystycznie (Evid=-0,8), zaś w odniesieniu do czasu hospitalizacji nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy (Evid=-0,2) (ryc. 63).

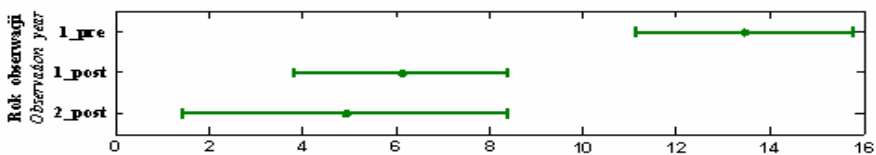
Natomiast częstość hospitalizacji jednego chorego z powodu AF w grupie BB, podobnie jak w grupie RA, zmniejszyła się w decydującym stopniu w pierwszym roku po zabiegu (Evid=20,3), średnio 2 razy i uległa dalszej jeszcze redukcji w drugim roku (Evid=4,5) (ryc. 64).

a)



Rok obserwacji Year of follow-up	Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	1_post	0,808	0,459	1,0000	0,0000	9,73e+004	1,03e-005	9,9	****
1_post	2_post	0,459	0,366	0,2783	0,7217	0,386	2,59	-0,8	

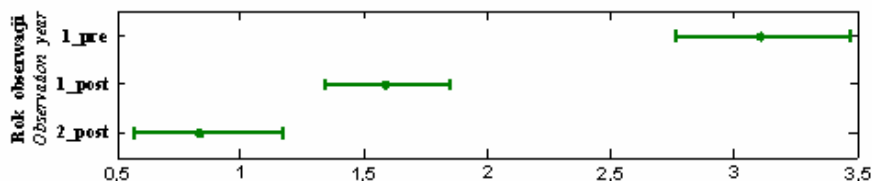
b)



Rok obserwacji Year of follow-up	Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	1_post	13,4	6,11	0,9213	0,0787	11,7	0,0854	2,1	**
1_post	2_post	6,11	4,92	0,4184	0,5816	0,719	1,39	-0,2	

Ryc. 63. Konieczność leczenia szpitalnego z powodu AF w grupie BB (a) oraz czas hospitalizacji (b) w roku przed zabiegiem (pre) oraz w kolejnych latach po wszczępieniu rozrusznika (post). Dane przedstawiono jako moda i 95% przedział wiarygodności dla: (a) odsetka pacjentów, u których w danym roku konieczna była przynajmniej jedna hospitalizacja z powodu AF oraz (b) czasu hospitalizacji w danym roku. \*\*silne; \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę pomiędzy porównywanymi latami.

Fig. 63. The need for AF hospitalization in the BB group (a) and duration of hospitalizations (b) in the last year before implantation (pre) and during consecutive years after pacemaker insertion (post). Data are presented as mode and 95% credible interval for (a) the percentage of patients with at least one hospitalization in the given year, and (b) duration of hospitalizations. \*\*strong; \*\*\*\*decisive evidence for the difference between compared years.



Rok obserwacji Year of follow-up	Rok obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_pre	1_post	3,11	1,59	1,0000	0,0000	1,56e+010	6,4e-011	20,3	****
1_post	2_post	1,59	0,852	0,9944	0,0056	179	0,00559	4,5	****

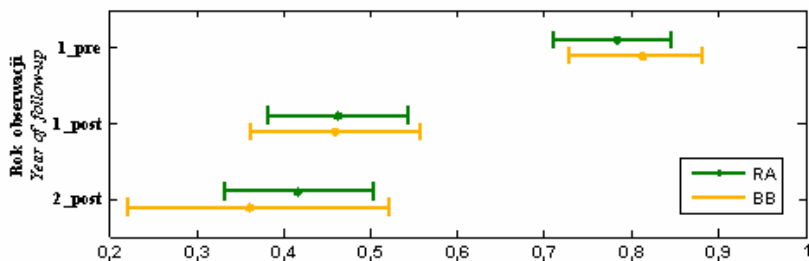
Ryc. 64. Częstość hospitalizacji z powodu AF jednego chorego w grupie BB w roku przed zabiegiem (pre) oraz w kolejnych latach po wszczepieniu rozrusznika (post). Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla częstości hospitalizacji w danym roku. \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę pomiędzy porównywanymi latami.

Fig. 64. Incidence density of AF-related hospitalizations in patients from the BB group in the last year before implantation (pre) and in the consecutive years after pacemaker insertion (post). Data are presented as mode and 95% credible interval for incidence density of hospitalizations in the given year. \*\*\*\*decisive evidence for the difference between compared years.

Wyniki dotyczące hospitalizacji z powodu AF porównano w obu badanych grupach, przy tym ze względu na krótszy średni okres obserwacji w grupie BB takie porównanie przeprowadzono dla pierwszych dwóch lat po zabiegu. Porównując konieczność hospitalizacji z powodu AF w pierwszym i drugim roku po zabiegu nie wykazano różnic pomiędzy grupami (Evid odpowiednio: -1,5 i -1,1) (ryc. 65).

Wyniki porównania czasu hospitalizacji z powodu AF po wszczepieniu rozrusznika nie dają podstaw do rozstrzygnięcia podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami, zarówno w pierwszym (Evid=0,0), jak i drugim roku po implantacji (Evid=0,2) (ryc. 66).

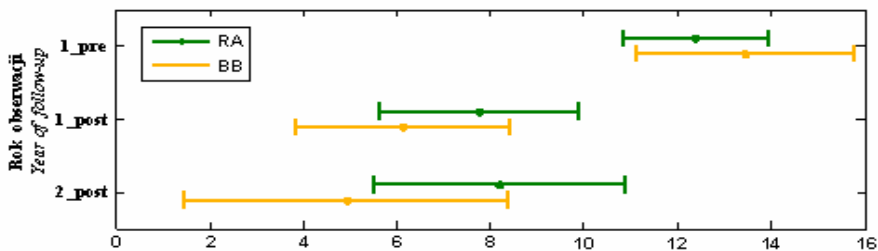
Częstość hospitalizacji jednego chorego z powodu AF była znacząco mniejsza w grupie BB w drugim roku po wszczepieniu rozrusznika (Evid=1,6), natomiast nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami w pierwszym roku po zabiegu (Evid=-0,6) (ryc. 67).



Okres obserwacji	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE
1_post	0,462	0,459	0,1402	0,8598	0,163	6,13	-1,5
2_post	0,417	0,366	0,2109	0,7891	0,267	3,74	-1,1

Ryc. 65. Porównanie konieczności hospitalizacji z powodu AF w badanych grupach w kolejnych dwóch latach po wszczepieniu rozrusznika. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów, u których w danym roku konieczna była przynajmniej jedna hospitalizacja z powodu AF. \*znaczące wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami.

Fig. 65. Comparison of the need for AF hospitalization between both groups in the consecutive two years after pacemaker insertion. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients with at least one hospitalization in the given year. \*substantial indication for the lack of differences between the groups.

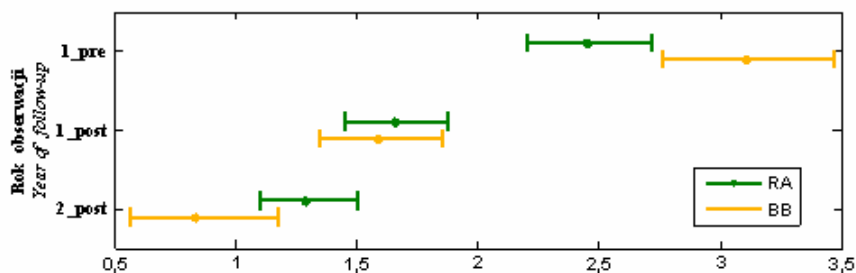


Okres obserwacji	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE
1_post	7,75	6,11	0,5112	0,4888	1,05	0,956	0,0
2_post	8,2	4,92	0,5786	0,4214	1,37	0,728	0,2

Ryc. 66. Porównanie czasu hospitalizacji z powodu AF w badanych grupach w kolejnych dwóch latach po implantacji stymulatora. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla czasu hospitalizacji w danym roku.

Fig. 66. Comparison of duration of AF-related hospitalizations between both groups in the consecutive two years after pacemaker insertion. Data are presented as mode and 95% credible interval for duration of hospitalizations in the given year.





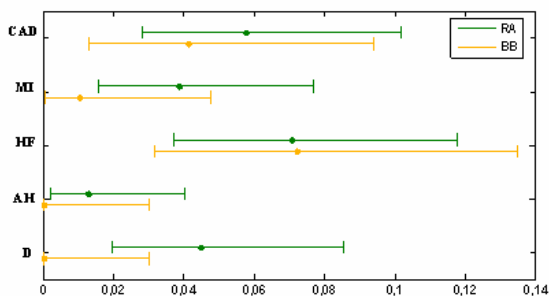
Okres obserwacji Year of follow-up	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
1_post	1,66	1,59	0,3147	0,6853	0,459	2,18	-0,6	
2_post	1,29	0,852	0,8639	0,1361	6,35	0,157	1,6	*

Ryc. 67. Porównanie częstości hospitalizacji z powodu AF jednego chorego w obu grupach w kolejnych dwóch latach po wszczęciu stymulatora. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla częstości hospitalizacji w danym roku. \*znaczące wskazanie na różnicę pomiędzy grupami.

Fig. 67. Comparison of incidence density of AF-related hospitalizations in both groups in the consecutive two years after implantation. Data are presented as mode and 95% credible interval for incidence density of hospitalizations in the given year. \*substantial evidence for the difference between the groups.

Dane na temat rozpoznania nowych schorzeń po implantacji stymulatora uzyskano u 156 osób z grupy RA oraz u 97 pacjentów z grupy BB. W grupie RA odnotowano ich wystąpienie u 24 chorych (15%), a w grupie BB u 6 (6%) pacjentów (Evid=0,1). Nie obserwowano różnic w odniesieniu do poszczególnych rodzajów schorzeń (ryc. 68) z wyjątkiem cukrzycy, gdyż w tym wypadku nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami (Evid=-0,5). W grupie RA u 6% pacjentów wystąpiła choroba wieńcowa, u 1% nadciśnienie tętnicze, a u 4% cukrzyca. W czasie ostatniej kontroli u 21 chorych (13%) stwierdzano objawy niewydolności serca klasy I–III wg NYHA ( $2 \pm 0,5$ ), przy tym u 11 osób niewydolność serca rozwinęła się po wszczęciu rozrusznika. Natomiast u 12 pacjentów, u których rozpoznawano ją przed zabiegiem, w czasie ostatniej kontroli nie stwierdzano objawów niewydolności serca. W grupie RA u 2 osób z rozpoznaną przed zabiegiem chorobą wieńcową w okresie obserwacji po implantacji stymulatora przeprowadzono PTCA, a u 2 innych osób CABG.

W grupie BB u 4% chorych odnotowano rozwój choroby wieńcowej, natomiast nie stwierdzano nowych zachorowań na nadciśnienie tętnicze lub cukrzycę. W czasie ostatniej kontroli u 14% chorych stwierdzano objawy niewydolności serca klasy I–III wg NYHA ( $2 \pm 0,4$ ), przy tym 7 chorych wystąpiła ona po wszczęciu rozrusznika, natomiast u 10 osób odnotowano ustąpienie jej objawów, w porównaniu do okresu przed zabiegiem. U 1 pacjenta w grupie BB przeprowadzono PTCA z powodu nasilenia objawów choroby wieńcowej rozpoznawanej przed implantacją rozrusznika.



Choroba Disease	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
CAD	0,0615	0,0475	0,0755	0,9245	0,0816	12,,2	-2,1	**
MI	0,0424	0,0171	0,1019	0,8981	0,113	8,81	-1,8	*
HF	0,0742	0,078	0,0773	0,9227	0,0838	11,9	-2,1	**
AH	0,017	0,00705	0,0417	0,9583	0,0435	23	-2,7	*
D	0,0487	0,00705	0,3393	0,6607	0,514	1,95	-0,5	

Ryc. 68. Wystąpienie nowych schorzeń w okresie obserwacji po wszczępieniu stymulatora. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka osób, u których po zabiegu odnotowano wystąpienie danej choroby. CAD – choroba wieńcowa, MI – zawał serca, HF – niewydolność serca, AH – nadciśnienie tętnicze, D – cukrzyca. \*znaczące; \*\*silne wskazanie na brak różnic pomiędzy grupami.

Fig. 68. New diseases after pacemaker implantation. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients in whom the given disease was recognized after implantation. CAD – coronary artery disease, MI – myocardial infarction, HF – heart failure, AH – arterial hypertension, D – diabetes. \*substantial; \*\*strong indication for the lack of differences between both groups.

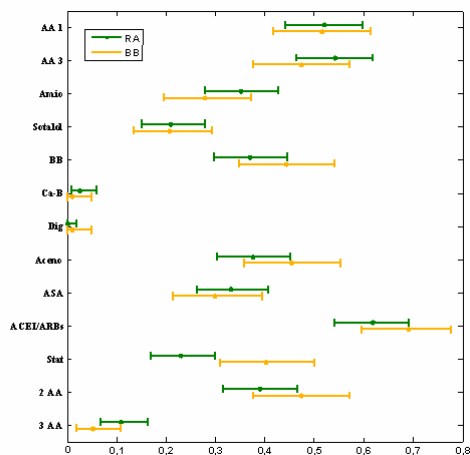
W porównywanych grupach analizowano leczenie farmakologiczne stosowane po wszczępieniu rozrusznika i wyniki na ten temat przedstawiono w tab. 19. Dane na temat leków zalecanych w okresie wypisu ze szpitala po implantacji stymulatora uzyskano u 157 chorych w grupie RA oraz 97 osób w grupie BB (ryc. 69). U 11 chorych w grupie RA (7%) i 8 pacjentów (8%) w grupie BB (Evid=-2,0) bezpośrednio po zabiegu i przy wypisie ze szpitala nie stosowano żadnych leków antyarytmicznych. W okresie wypisu ze szpitala nie stwierdzano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do leków antyarytmicznych klasy 1, klasy 3, beta-blokerów, Ca-blokerów, digoksyny, ACEI lub sartanów i leków przeciwplatek. Obserwowano także tendencję do braku różnic w stosowaniu acenokumarolu w obu grupach (Evid=-0,9). Jedynie statyny zalecano znacząco częściej w grupie BB (Evid=2,0). Najczęściej stosowane w obu grupach były leki klasy 1 oraz klasy 3, rzadziej beta-blokery, niezmiernie rzadko Ca-blokery, a digoksyna tylko u 1 pacjenta w grupie BB. W grupie RA u każdego pacjenta przy wypisie zalecano średnio  $1,6 \pm 0,8$  leki antyarytmiczne, a w grupie BB  $1,5 \pm 0,7$  (Evid=-0,6) (ryc. 70), przy tym przynajmniej jedna trzecia chorych w obu grupach przyjmowała jednocześnie dwa leki antyarytmiczne (Evid=-0,8).

Tab. 19. Leczenie farmakologiczne w badanych grupach pacjentów w okresie wypisu ze szpitala po wszczęciu stymulatora oraz w czasie ostatniej kontroli. Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek chorych, u których stosowano wymienione leki lub grupy leków.

*Tab. 19. Pharmacotherapy administered at hospital discharge after pacemaker implantation and at the final control visit. Data are presented as the number and percentage of patients who received the given drugs.*

Leki / Drugs	Grupa RA		Grupa BB	
	Wypis <i>At discharge</i> (N=157)	Ostatnia kontrola <i>Last control</i> (N=158)	Wypis <i>At discharge</i> (N=97)	Ostatnia kontrola <i>Last control</i> (N=97)
Antyarytmiczne / <i>Antiarrhythmics</i> :				
Klasy 1 / <i>Class 1</i>	81 (52%)	67 (42%)	50 (52%)	54 (56%)
Klasy 3 / <i>Class 3</i> :	85 (54%)	76 (48%)	46 (47%)	39 (40%)
Amiodaron	55 (35%)	36 (23%)	27 (28%)	18 (19%)
Sotalol	33 (21%)	43 (27%)	20 (21%)	24 (25%)
Beta-blokery / <i>B-blockers</i>	58 (37%)	67 (42%)	43 (44%)	43 (44%)
Ca-blokery / <i>Ca-blockers</i>	4 (3%)	14 (9%)	1 (1%)	6 (6%)
Digoksyna / <i>Digoxin</i>	0	12 (8%)	1 (1%)	4 (4%)
Acenokumarol / <i>Acenocoumarol</i>	59 (38%)	90 (57%)	44 (45%)	59 (61%)
Aspiryna/inne przeciwplatetkowe <i>Aspirin/other antiplatelet drugs</i>	52 (33%)	49 (31%)	29 (30%)	29 (30%)
ACEI lub ARBs	97 (62%)	100 (63%)	67 (69%)	77 (79%)
Statyny / <i>Statins</i>	36 (23%)	57 (36%)	39 (40%)	45 (46%)
2 AA	61 (39%)	77 (49%)	46 (47%)	52 (54%)
3 AA	17 (11%)	9 (6%)	5 (5%)	2 (2%)
Ile AA/1 pacjenta (moda i zakres) <i>Number of AA per patient</i> <i>(median, 1 and 3 quartile, range)</i>	1 (0–3)	2 (0–3)	2 (0–3)	2 (0–3)

Objaśnienia skrótów – jak w tab. 9 (*for abbreviations – see tab. 9*)



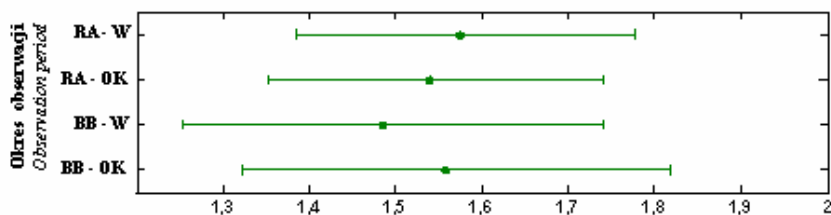
Leki/Drugs	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
AA1	0,519	0,515	0,1385	0,8615	0,161	6,22	-1,5	*
AA3	0,541	0,475	0,2153	0,7847	0,274	3,64	-1,1	*
Amio	0,352	0,281	0,2313	0,7687	0,301	3,32	-1,0	*
Sotalol	0,213	0,21	0,1156	0,8844	0,131	7,65	-1,7	*
BB	0,371	0,444	0,2368	0,7632	0,31	3,22	-1,0	*
Ca-B	0,0295	0,0171	0,0557	0,9443	0,059	16,9	-2,4	**
Dig	0,0044	0,0171	0,0413	0,9587	0,0431	23,2	-2,7	**
Aceno	0,377	0,454	0,2501	0,7499	0,334	3	-0,9	
ASA	0,333	0,302	0,1463	0,8537	0,171	5,84	-1,5	*
ACEI/ARBs	0,617	0,688	0,2332	0,7668	0,304	3,29	-1,0	*
Stat	0,232	0,403	0,9091	0,0909	10	0,1	2,0	**
2AA	0,389	0,475	0,2800	0,7200	0,389	2,57	-0,8	
3AA	0,112	0,0577	0,2268	0,7732	0,293	3,41	-1,0	*

Ryc. 69. Porównanie leczenia farmakologicznego stosowanego w badanych grupach w okresie wypisu ze szpitala po wszczepieniu stimulatora. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów przyjmujących wymienione leki. Objasnienia skrótów – patrz ryc. 29. \*znaczące wskazanie na brak różnic; \*\*silne wskazanie na brak różnic, dla statyn silne wskazanie na różnicę pomiędzy grupami.

Fig. 69. Comparison of pharmacotherapy applied in patients from both groups at hospital discharge after pacemaker implantation. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients in both groups who received the indicated drugs. For abbreviations – see fig. 29. \*substantial indication for the lack of differences; \*\*strong indication for the lack of differences, for statins strong evidence for the difference between both groups.

Leczenie farmakologiczne stosowane w czasie ostatniej kontroli oceniano u 158 osób w grupie RA i 97 chorych w grupie BB (tab. 19). W grupie RA 8 osób (5%), a w grupie BB 4 pacjentów (4%) (Evid=-2,2) nie przyjmowało w tym czasie żadnych leków

antyarytmicznych. W czasie ostatniej kontroli w grupie RA stosowano średnio  $1,5 \pm 0,7$  leki antyarytmiczne u jednego chorego, a w grupie BB  $1,6 \pm 0,6$  (Evid=-0,7). Porównując te wyniki ze średnią liczbą leków antyarytmicznych zaleczanych przy wypisie ze szpitala po implantacji stymulatora obserwowano tendencję do braku różnic w grupie RA, jednak nieistotną statystycznie (Evid=-0,8), natomiast nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy tych wyników w grupie BB (Evid=-0,6) (ryc. 70).

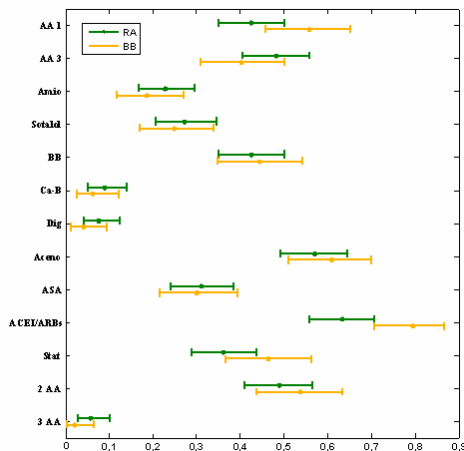


Okres obserwacji	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE
RA - W	2,25	2,22	0,2660	0,7340	0,362	2,76	-0,8
RA - OK	2,25	2,16	0,3176	0,6824	0,465	2,15	-0,6
BB - W	2,25	2,23	0,2893	0,7107	0,407	2,46	-0,7
BB - OK	2,22	2,16	0,2976	0,7024	0,424	2,36	-0,7

Ryc. 70. Porównanie liczby leków antyarytmicznych stosowanych u jednego chorego w badanych grupach przy wypisie ze szpitala po wszczepieniu stymulatora oraz w czasie ostatniej kontroli. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla liczby leków antyarytmicznych we wskazanym okresie. W – okres wypisu po implantacji stymulatora, OK – ostatnia kontrola.

Fig. 70. Comparison of the number of antiarrhythmic drugs administered in one patient from both groups at hospital discharge after pacemaker implantation and at the final control visit. Data are presented as mode and 95% credible interval for the number of antiarrhythmics administered in the given period. W – hospital discharge after pacemaker insertion, OK – final control visit.

W czasie ostatniej kontroli (ryc. 71) nie stwierdzano różnic pomiędzy grupami w przyjmowaniu przez chorych beta-blokerów, Ca-blokerów oraz digoksyny i obserwowano tendencję do braku różnic w stosowaniu leków klasy 3, ale nieistotną statystycznie (Evid=-0,9). Z kolei ACEI lub sartany znacząco częściej przyjmowali pacjenci w grupie BB (Evid=1,5). Natomiast nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami w stosowaniu leków klasy 1 (Evid=0,2). Dwa leki antyarytmiczne jednocześnie przyjmowała blisko połowa chorych w obu grupach (Evid=-1,3). Nie wykazano różnic w przyjmowaniu leków przeciwkrzepiających, ani przeciwplatekcyjnych, natomiast nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami w stosowaniu statyn (Evid=-0,4).



Leki Drugs	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
AA1	0,425	0,556	0,5683	0,4317	1,32	0,76	0,2	
AA3	0,481	0,403	0,2521	0,7479	0,337	2,97	-0,9	
Amio	0,23	0,19	0,1508	0,8492	0,178	5,63	-1,5	*
Sotalol	0,274	0,251	0,1334	0,8666	0,154	6,5	-1,6	*
BB	0,425	0,444	0,1425	0,8575	0,166	6,02	-1,5	*
Ca-B	0,0921	0,0678	0,1009	0,8991	0,112	8,91	-1,8	*
Dig	0,0795	0,0475	0,1198	0,8802	0,136	7,35	-1,7	*
Aceno	0,569	0,607	0,1590	0,8410	0,189	5,29	-1,4	*
ASA	0,312	0,302	0,1304	0,8696	0,15	6,67	-1,6	*
ACEI/ARBs	0,632	0,79	0,8578	0,1422	6,03	0,166	1,5	*
Stat	0,362	0,464	0,3711	0,6289	0,59	1,69	-0,4	
2AA	0,487	0,536	0,1753	0,8247	0,213	4,71	-1,3	*
3AA	0,0607	0,0272	0,1357	0,8643	0,157	6,37	-1,6	*

Ryc. 71. Porównanie leczenia farmakologicznego stosowanego w badanych grupach w czasie ostatniej kontroli po wszyczeniu stymulatora. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów przyjmujących wymienione leki. Objasnienia skrótów – patrz ryc. 29. \*znaczące wskazanie na brak różnic, dla ACEI/ARBs znaczące wskazanie na różnicę pomiędzy grupami.

Fig 71. Comparison of pharmacotherapy administered in patients from both groups at the final control. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients in both groups who received the indicated drugs. For abbreviations – see fig. 29. \*substantial indication for the lack of differences, for ACEI/ARBs substantial evidence for the difference between the groups.

W czasie ostatniego badania kontrolnego u 160 osób w grupie RA i 97 chorych w grupie BB analizowano leczenie farmakologiczne stosowane w całym okresie obserwacji po wszyczeniu stymulatora. Wyniki na ten temat przedstawiono w tab. 20, a wyniki porównania pomiędzy grupami na ryc. 72. W obu grupach 99% chorych przyjmowało

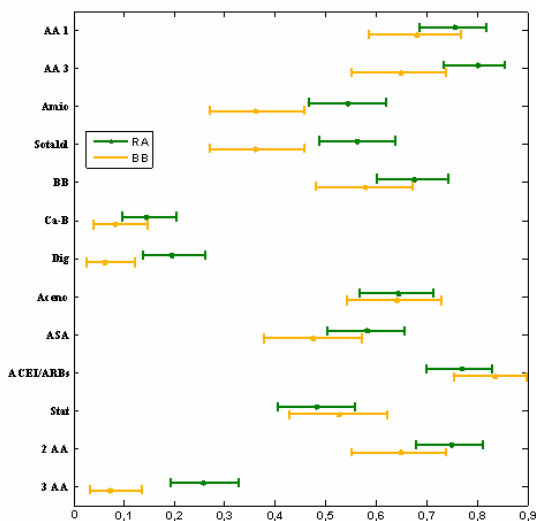
leki antyarytmiczne lub digoksynę, przy tym stwierdzane tu różnice dotyczą leków klasy 3 i digoksyny, natomiast w odniesieniu do innych leków nie wykazano różnic w ich stosowaniu pomiędzy grupami, albo uzyskane wyniki nie pozwalają rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy. W obu grupach w całym okresie obserwacji po zabiegu lekami antyarytmicznymi najczęściej przyjmowanymi przez chorych były leki klasy 1 oraz klasy 3, rzadziej stosowano beta-blokery, a zdecydowanie najrzadziej Ca-blokery i digoksynę. W grupie RA znacząco więcej chorych przyjmowało leki klasy 3 (Evid=1,3), w tym zarówno amiodaron (Evid=1,9), jak i sotalol (Evid=2,6). Ponadto częściej zalecano digoksynę (Evid=2,0). Również leczenie skojarzone trzema lekami antyarytmicznymi jednocześnie stosowano częściej w grupie RA (Evid=4,4). Natomiast średnia liczba wszystkich leków antyarytmicznych stosowanych u jednego chorego w całym okresie obserwacji po zabiegu była w decydującym stopniu mniejsza w grupie BB:  $2,2 \pm 1,1$  vs.  $3,3 \pm 1,6$  w grupie RA (Evid=10,5).

Tab. 20. Leczenie farmakologiczne w badanych grupach pacjentów w okresie wypisu ze szpitala po wszczępieniu stymulatora oraz w całym okresie obserwacji po zabiegu (*follow-up*). Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek chorych, u których stosowano wymienione leki.

Tab. 20. *Pharmacotherapy administered at hospital discharge and during the follow-up after pacemaker insertion. Data are presented as the number and percentage of patients who were treated with the given drugs.*

Leki / Drugs	Grupa RA		Grupa BB	
	Przy wypisie <i>At discharge</i> (N=157)	<i>Follow-up</i> (N=160)	Przy wypisie <i>At discharge</i> (N=97)	<i>Follow-up</i> (N=97)
Antyarytmiczne / <i>Antiarrhythmics</i>				
Klasy 1 / <i>Class 1</i>	81 (52%)	121 (76%)	50 (52%)	66 (68%)
Klasy 3 / <i>Class 3</i> :	85 (54%)	128 (80%)	46 (47%)	63 (65%)
Amiodaron	55 (35%)	87 (54%)	27 (28%)	35 (36%)
Sotalol	33 (21%)	90 (56%)	20 (21%)	35 (36%)
Beta-blokery / <i>B-blockers</i>	58 (37%)	108 (68%)	43 (44%)	56 (58%)
Ca-blokery / <i>Ca-blockers</i>	4 (3%)	23 (14%)	1 (1%)	8 (8%)
Digoksyna / <i>Digoxin</i>	0	31 (19%)	1 (1%)	6 (6%)
†Acenokumarol / <i>Acenocoumarol</i>	59 (38%)	103 (64%)	44 (45%)	62 (64%)
†Aspiryna/inne przeciwplateletkowe <i>Aspirin/other antiplatelet drugs</i>	52 (33%)	93 (58%)	29 (30%)	46 (47%)
†ACEI lub ARBs	97 (62%)	123 (77%)	67 (69%)	81 (84%)
†Statyny / <i>Statins</i>	36 (23%)	77 (48%)	39 (40%)	51 (53%)
2 AA	61 (39%)	119 (75%)	46 (47%)	63 (65%)
3 AA	17 (11%)	41 (26%)	5 (5%)	7 (7%)

†przyjmowanie wskazanych leków stale lub przynajmniej przez 6 mies. w czasie follow-up (*administration of the indicated drugs constantly or for at least 6 months during the follow-up*) Objasnienia skrótów – jak w tab. 9 (*for abbreviations – see tab. 9*)



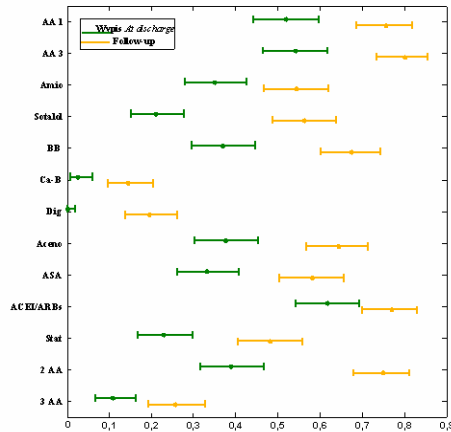
Leki Drugs	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
AA1	0,754	0,678	0,2548	0,7452	0,342	2,92	-0,9	
AA3	0,798	0,647	0,8243	0,1757	4,69	0,213	1,3	*
Amio	0,543	0,363	0,9016	0,0984	9,17	0,109	1,9	*
Sotalol	0,562	0,363	0,9562	0,0438	21,9	0,0458	2,6	**
BB	0,674	0,576	0,3469	0,6531	0,531	1,88	-0,5	
Ca-B	0,147	0,0882	0,2266	0,7734	0,293	3,41	-1,0	*
Dig	0,196	0,0678	0,9097	0,0903	10,1	0,0993	2,0	**
†Aceno	0,643	0,637	0,1333	0,8667	0,154	6,5	-1,6	*
†ASA	0,581	0,475	0,3885	0,6115	0,635	1,57	-0,3	
†ACEI/ARBs	0,767	0,83	0,2214	0,7786	0,284	3,52	-1,0	*
†Stat	0,481	0,525	0,1685	0,8315	0,203	4,94	-1,3	*
2AA	0,746	0,647	0,3763	0,6237	0,603	1,66	-0,4	
3AA	0,258	0,078	0,9944	0,0056	177	0,00564	4,4	****

Ryc. 72. Porównanie leczenia farmakologicznego stosowanego w badanych grupach w całym okresie obserwacji po wszczepieniu rozrusznika. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów przyjmujących wymienione leki. Objaśnienia skrótów – patrz ryc. 29. †przyjmowanie wskazanych leków stale lub przynajmniej przez 6 mies.; \*znaczące wskazanie na brak różnic; dla leków antyarytmicznych klasy 3 i amiodaronu znaczące wskazanie na różnicę; \*\*silne; \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę pomiędzy grupami.

Fig. 72. Comparison of pharmacotherapy in both groups during the follow-up period after pacemaker implantation. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients in both groups who received the given drugs. For abbreviations – see fig. 29. †administration of the indicated drugs constantly or for at least 6 months during the follow-up, \*substantial indication for the lack of differences, for class 3 antiarrhythmics and amiodarone substantial evidence for the difference; \*\*strong; \*\*\*\*decisive evidence for the difference between the groups.



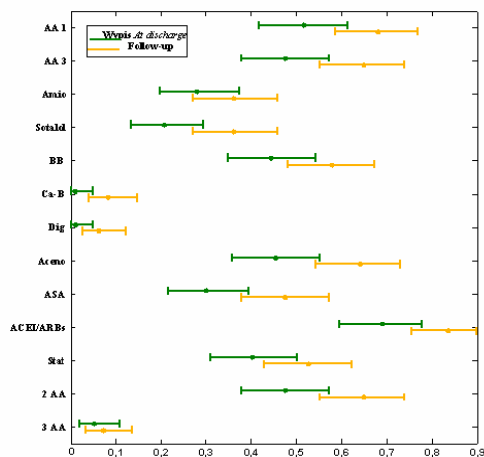
W grupie RA, w porównaniu do leczenia w okresie wypisu ze szpitala po wszczęciu rozrusznika, istotnie zmieniano i modyfikowano leczenie farmakologiczne stosowane w czasie dalszej obserwacji i dotyczyło to wszystkich ocenianych leków i grup leków (tab. 20 i ryc. 73). W decydującym stopniu wzrosło stosowanie digoksyny oraz wszystkich leków antyarytmicznych, a także zwiększył się odsetek chorych przyjmujących jednocześnie dwa lub trzy takie leki. Ponadto częściej stosowano statyny, acenokumarol, leki przeciwplatekcyjne, a także ACEI lub sartany.



Leki Drugs	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
AA1	0,519	0,754	0,9995	0,0005	2,13e+003	0,000468	6,6	****
AA3	0,541	0,798	1,0000	0,0000	2,48e+004	4,03e-005	8,7	****
Amio	0,352	0,543	0,9824	0,0176	55,9	0,0179	3,4	***
Sotalol	0,213	0,562	1,0000	0,0000	2,12e+008	4,71e-009	16,6	****
BB	0,371	0,674	1,0000	0,0000	4,45e+005	2,25e-006	11,2	****
Ca-B	0,0295	0,147	0,9929	0,0071	140	0,00714	4,2	****
Dig	0,00438	0,196	1,0000	0,0000	9,88e+007	1,01e-008	15,9	****
†Aceno	0,377	0,643	0,9999	0,0001	1,31e+004	7,62e-005	8,2	****
†ASA	0,333	0,581	0,9997	0,0003	3,16e+003	0,000317	6,9	****
†ACEI/ARBs	0,617	0,767	0,8998	0,1002	8,98	0,111	1,9	*
†Stat	0,232	0,481	0,9999	0,0001	8,59e+003	0,000116	7,8	****
2AA	0,389	0,746	1,0000	0,0000	2,32e+008	4,3e-009	16,7	****
3AA	0,112	0,258	0,9744	0,0256	38	0,0263	3,1	***

Ryc. 73. Leczenie farmakologiczne stosowane w grupie RA w całym okresie obserwacji po wszczęciu rozrusznika (follow-up), w porównaniu do zalecanego przy wypisie ze szpitala po zabiegu. Dane przedstawiono jako: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów przyjmujących wymienione leki we wskazanym okresie. Objaśnienia skrótów – jak na ryc. 29. †przyjmowanie wskazanych leków stale lub przynajmniej przez 6 mies. w czasie follow-up, \*znaczące; \*\*\*bardzo silne; \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę.

Fig. 73. Pharmacotherapy in the RA group in the follow-up period after pacemaker insertion in comparison with the treatment administered at hospital discharge after implantation. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients who received the given drugs. For abbreviations – see fig. 29. †administration of the indicated drugs constantly or for at least 6 months during the follow-up, \*substantial; \*\*\*very strong; \*\*\*\*decisive evidence for the difference.



Leki Drugs	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
AA1	0,515	0,678	0,7277	0,2723	2,67	0,374	0,8	
AA3	0,475	0,647	0,7818	0,2182	3,58	0,279	1,1	*
Amio	0,281	0,363	0,2601	0,7399	0,352	2,84	-0,9	
Sotalol	0,21	0,363	0,7329	0,2671	2,74	0,364	0,8	
BB	0,444	0,576	0,5009	0,4991	1	0,996	0,0	
Ca-B	0,0171	0,0882	0,5627	0,4373	1,29	0,777	0,2	
Dig	0,0171	0,0678	0,2804	0,7196	0,39	2,57	-0,8	
†Aceno	0,454	0,637	0,8352	0,1648	5,07	0,197	1,4	*
†ASA	0,302	0,475	0,7979	0,2021	3,95	0,253	1,1	*
†ACEI/ARBs	0,688	0,83	0,7087	0,2913	2,43	0,411	0,7	
†Stat	0,403	0,525	0,4382	0,5618	0,78	1,28	-0,2	
2AA	0,475	0,647	0,7818	0,2182	3,58	0,279	1,1	*
3AA	0,0577	0,078	0,0932	0,9068	0,103	9,72	-1,9	*

Ryc. 74. Leczenie farmakologiczne stosowane w grupie BB w całym okresie obserwacji po wszczęciu rozrusznika (follow-up), w porównaniu do zalecanego przy wypisie ze szpitala po zabiegu. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla odsetka pacjentów przyjmujących wymienione leki we wskazanym okresie. Objasnienia skrótów – patrz ryc. 29. †przyjmowanie wskazanych leków stale lub przynajmniej przez 6 mies. w czasie follow-up, \*znaczące wskazanie na różnicę, w przypadku stosowania jednocześnie 3 leków antiarytmicznych znaczące wskazanie na brak różnicy.

Fig. 74. Pharmacotherapy in the BB group in the follow-up period after pacemaker insertion in comparison with the treatment administered at hospital discharge after implantation. Data are presented as mode and 95% credible interval for the percentage of patients who received the given drugs. For abbreviations – see fig. 29. †administration of the indicated drugs constantly or for at least 6 months during the follow-up, \*substantial evidence for the difference, for the use of 3 antiarrhythmics simultaneously substantial indication for the lack of differences.

W grupie BB w całym okresie obserwacji po zabiegu, w porównaniu do okresu wypisu ze szpitala po wszczęciu rozrusznika, zwiększył się odsetek chorych przyjmujących leki klasy 3, acenokumarol, leki przeciwplatekcyjne, a także dwa leki antyarytmiczne jednocześnie (tab. 20 i ryc. 74). Obserwowano tendencję do częstszego przyjmowania leków klasy 1 (Evid=0,8), a także do braku różnicy w przypadku digoksyny (Evid=-0,8), natomiast w odniesieniu do pozostałych ocenianych leków i grup leków nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy w ich stosowaniu w porównywanych okresach.

W obu grupach analizowano efekty elektrofizjologiczne różnych sposobów stymulacji przedsionków. Czas trwania załamka P w czasie rytmu zatokowego podczas ostatniej kontroli oceniano u 109 chorych w grupie RA oraz 87 osób w grupie BB. Czas trwania załamka P był wydłużony, ale nie można tu rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami:  $144 \pm 16$  ms (120–200) w grupie RA i  $141 \pm 15$  ms (120–203) w grupie BB (Evid=0,0). Najczęściej rejestrowano załamek P o długości 130–140 ms (u 35% w grupie RA i 31% w grupie BB), ale nie stwierdzano różnic pomiędzy grupami porównując poszczególne oceniane przedziały długości załamka P (tab. 21). W czasie ostatniego badania kontrolnego u 105 chorych w grupie RA rejestrowano dwugarbny lub dwufazowy załamek P (5 nowych przypadków w porównaniu do okresu przed implantacją), który stwierdzano także u 84 osób w grupie BB.

Tab. 21. Czas trwania załamka P w czasie rytmu zatokowego podczas ostatniej kontroli pacjentów w porównywanych grupach. Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek osób z długością załamka P we wskazanym przedziale.

Tab. 21. *Sinus P duration at the final control. Data are presented as the number and percentage of patients with P duration in the given range.*

Załamek P – ostatnia kontrola <i>Sinus P duration at final control</i>	Grupa RA (N=109)	Grupa BB (N=87)	EvidNE
120 – 130 ms	19 (17%)	20 (23%)	-1,2*
130 – 140 ms	39 (36%)	27 (31%)	-1,3*
140 – 150 ms	16 (15%)	18 (21%)	-1,2*
150 – 160 ms	21 (19%)	16 (18%)	-1,7*
> 160 ms	14 (13%)	6 (7%)	-1,1*

\*znaczące wskazanie na brak różnic między grupami (*substantial indication for the lack of differences between the groups*)

U 100 chorych w grupie RA i 86 pacjentów w grupie BB podczas ostatniej kontroli analizowano zmiany długości załamka P oraz odstępu PR w czasie rytmu zatokowego w porównaniu do wartości uzyskanych w okresie okołozabiegowym (tab. 22). Zarówno w grupie RA, jak i grupie BB czas trwania załamka P był wydłużony i wynosił średnio przynajmniej 141 ms, ale w obu grupach nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy jego długości w porównywanych okresach. Jednak, w porównaniu do wartości rejestrowanych w okresie okołozabiegowym, czas trwania załamka P wydłużył się o  $0,72 \pm 7$  ms w grupie RA, zaś skrócił o  $1,8 \pm 5$  ms w grupie BB i zmiany te były znacząco większe w grupie BB (Evid=1,0).

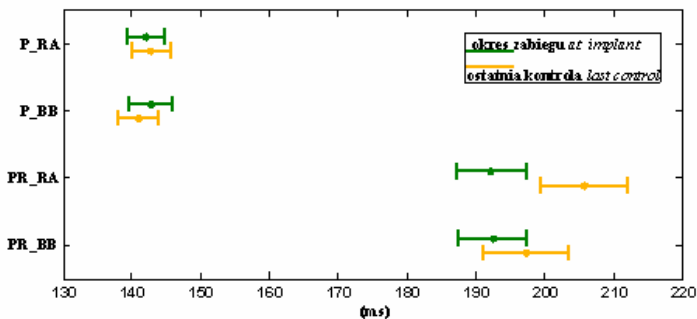
Natomiast w przypadku odstępu PR w grupie RA stwierdzono jego wydłużenie w czasie ostatniej kontroli do średnio 206 ms, w porównaniu do średnio 192 ms w okresie zabiegu (Evid=1,3) (ryc. 75).

Tab. 22. Czas trwania załamka P i odstępu PR (PR) w czasie rytmu zatokowego oceniane w okresie okołozabiegowym oraz podczas ostatniej kontroli w obu grupach.

Tab. 22. Duration of P and PR interval (PR) during sinus rhythm in both groups measured at implant and the final control.

	Rytm zatokowy – okres zabiegu <i>Sinus rhythm: at implant</i>		Rytm zatokowy – ostatnia kontrola <i>Sinus rhythm: final control</i>	
	Załamek P (ms) <i>P (ms)</i>	PR (ms)	Załamek P (ms) <i>P (ms)</i>	PR (ms)
Grupa RA (N=100)	142 ± 14† (120–190)	192 ± 26‡ (140–260)	143 ± 14§ (120–200)	206 ± 32# (140–280)
Grupa BB (N=86)	143 ± 14† (120–200)	192 ± 24‡ (133–260)	141 ± 14§ (120–203)	197 ± 29# (145–274)

† Evid= -0,5; ‡ Evid = - 1,1\*; § Evid = 0,0; # Evid= 0,4



P/PR	Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
RA: załamek P zabieg vs. ost. kontrola <i>RA: P at implant vs. last control</i>	142	143	0,3628	0,6372	0,569	1,76	-0,4	
BB: załamek P zabieg vs. ost. kontrola <i>BB: P at implant vs. last control</i>	143	141	0,4709	0,5291	0,89	1,12	-0,1	
RA: PR zabieg vs. ost. kontrola <i>RA: PR at implant vs. last control</i>	192	206	0,8255	0,1745	4,73	0,211	1,3	*
BB: PR zabieg vs. ost. kontrola <i>BB: PR at implant vs. last control</i>	192	197	0,5440	0,4560	1,19	0,838	0,1	

Ryc. 75. Porównanie czasu trwania załamka P (P) i odstępu PR (PR) w czasie rytmu zatokowego, które mierzono w okresie okołozabiegowym oraz podczas ostatniej kontroli pacjentów w obu grupach. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla danego parametru. \*znaczące wskazanie na różnicę w porównywanym okresie.

Fig. 75. Comparison of P and PR interval (PR) duration during sinus rhythm measured at implantation and final control in both groups. Data are presented as mode and 95% credible interval for the given parameter. \*substantial evidence for the difference between compared periods.

W tab. 23 oraz na ryc. 76 przedstawiono wyniki pomiaru czasu trwania załamka P i odstępu PR w czasie rytmu zatokowego oraz pomiarów długości załamka P i odstępu impuls-R podczas stymulacji RAA, stymulacji w regionie wiązki Bachmanna, stymulacji CS, a także w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, które przeprowadzono w czasie ostatniej kontroli u 81 chorych w grupie RA i 78 osób w grupie BB.

Tab. 23. Czas trwania załamka P, odstępu PR (PR) oraz odstępu impuls-R podczas rytmu zatokowego oraz w czasie stymulacji różnych miejsc w przedsionkach, oceniane w czasie ostatniego badania kontrolnego w porównywanych grupach pacjentów.

Tab. 23. *P duration, PR and pacing spike-R (impuls-R) interval measured at the final control during sinus rhythm and atrial pacing in both groups.*

Pacjenci <i>Patients</i>	Parametr <i>Parameter</i>	Rytm zatokowy <i>Sinus rhythm</i>	Stymulacja RAA / Bach <i>RAA / Bach pacing</i>	Stymulacja CS <i>CS pacing</i>	Stymulacja wielomiejscowa <i>Multisite atrial pacing (RAA +CS Bach + CS)</i>
RA (N=81)	P (ms)	141 ± 13 (120–175)	162 ± 20 (120–210)	148 ± 24 (103–210)	123 ± 14 (94–164)
	PR / impuls-R (ms)	202 ± 32 (135–280)	234 ± 41 (129–337)	211 ± 42 (133–316)	212 ± 40 (144–305)
BB (N=78)	P (ms)	141 ± 14 (120–203)	139 ± 18 (101–171)	144 ± 17 (108–189)	117 ± 13 (88–159)
	PR / impuls-R (ms)	197 ± 30 (145–274)	206 ± 37 (131–290)	204 ± 37 (130–296)	196 ± 35 (127–276)

Bach – okolica wiązki Bachmanna (*Bachmann's bundle region*)

Porównanie czasu trwania załamka P w czasie rytmu zatokowego wykazało tendencję do braku różnicy pomiędzy grupami, ale niezamienną statystycznie (Evid=-0,9). Natomiast w przypadku długości odstępu PR w czasie rytmu zatokowego nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami (Evid=0,0).

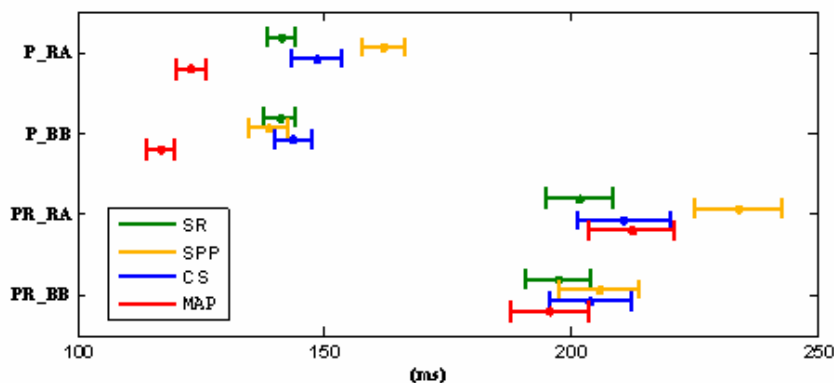
W grupie RA stymulacja RAA powodowała istotne wydłużenie długości załamka P (Evid=6,1) i odstępu impuls-R (Evid=3,2), w porównaniu do parametrów uzyskanych w czasie rytmu zatokowego. Jedynie u 6 chorych (7%) stwierdzano skrócenie załamka P w czasie stymulacji RAA, w porównaniu do wartości rejestrowanych w czasie rytmu zatokowego. W czasie stymulacji wielomiejscowej (z RAA i CS) stwierdzano skrócenie załamka P: 123±14 ms vs. 141±13 ms w czasie rytmu zatokowego (Evid=6,9). Skrócenie załamka P w czasie stymulacji wielomiejscowej stwierdzono u 75 chorych (93%). Natomiast nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy porównując odstęp impuls-R w czasie tej stymulacji i odstęp PR w czasie rytmu zatokowego (Evid=0,4).

W grupie BB w czasie stymulacji okolicy wiązki Bachmanna nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy długości załamka P (Evid=0,0) oraz odstępu impuls-R (Evid=0,3) w porównaniu do rytmu zatokowego. Natomiast skrócenie załamka P w czasie stymulacji w tym regionie, w porównaniu do wartości rejestrowanych w czasie rytmu zatokowego, stwierdzono u 40 osób (51%), a więc w decydującym stopniu częściej, niż w czasie stymulacji RAA (Evid=15,6). W czasie stosowania stymulacji wielo-

miejscowej w tej grupie chorych (region wiązki Bachmanna i CS) załamek P był w decydującym stopniu krótszy:  $117 \pm 13$  ms w porównaniu do rytmu zatokowego:  $141 \pm 14$  ms (Evid=11,0). Natomiast nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy dla odstępu impuls-R i PR (Evid=-0,5). Skrócenie załamka P w czasie stymulacji wielomiejscowej stwierdzono u 75 (96%) chorych i nie odnotowano tu różnicy w porównaniu do grupy RA (Evid=-1,6).

Porównanie długości załamka P oraz odstępu impuls-R w czasie stymulacji wielomiejscowej w obu grupach wykazało, że były one znacząco krótsze w grupie BB (Evid=1,0 w obu przypadkach). Ponadto skrócenie załamka P w porównaniu do rytmu zatokowego, uzyskane przy zastosowaniu wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, było średnio o 33% większe w grupie BB niż w grupie RA (24 ms vs. 18 ms).

W czasie stymulacji CS w grupie RA obserwowano tendencję do wydłużenia długości załamka P w porównaniu do rytmu zatokowego, ale nieistotną statystycznie (Evid=0,8). U 31 chorych (38%) w grupie RA stwierdzono skrócenie załamka P, w porównaniu do wartości rejestrowanych w czasie rytmu zatokowego. Natomiast w porównaniu do stymulacji RAA długość załamka P (Evid=1,7) oraz odstępu impuls-R (Evid=1,5) były znacząco krótsze w czasie stymulacji CS. Z kolei w grupie BB nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy czasu trwania załamka P lub odstępu impuls-R w czasie stymulacji CS, porównując wartości tych parametrów z uzyskanymi w czasie rytmu zatokowego lub podczas stymulacji w okolicy wiązki Bachmanna (ryc. 76). Skrócenie załamka P w czasie stymulacji CS stwierdzono u 28 chorych (36%) w grupie BB i nie wykazano tu różnicy w porównaniu do grupy RA (Evid=-1,4).



Ryc. 76. Czas trwania załamka P (P), odstępu PR oraz impuls-R (PR) podczas rytmu zatokowego oraz stymulacji różnych miejsc w przedsionkach, oceniane w czasie ostatniej kontroli pacjentów w obu grupach. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla danego parametru. SR – rytm zatokowy; SPP – stymulacja prawego przedsionka; CS – stymulacja CS, MAP – wielomiejscowa stymulacja przedsionkowa. \*znaczące; \*\*\*bardzo silne; \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę.

Fig. 76. Comparison of P duration, PR and pacing spike-R interval (PR) measured during sinus rhythm and atrial pacing at the final control in both groups. Data are presented as mode and 95% credible interval for the given parameter. SR – sinus rhythm; SPP – right atrial pacing; CS – CS pacing, MAP – multisite atrial pacing. \*substantial; \*\*\*very strong; \*\*\*\*decisive evidence for the difference.

Med1		Med2		ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE		
Czas trwania załamka P (P) / P duration										
RA	SR	SPP	141	162	0,9991	0,0009	1,16e+003	0,00086	6,1	****
RA	SR	CS	141	148	0,7214	0,2786	2,59	0,386	0,8	
RA	SR	MAP	141	123	0,9997	0,0003	3,07e+003	0,000326	6,9	****
RA	SPP	CS	162	148	0,8862	0,1138	7,79	0,128	1,7	*
RA	SPP	MAP	162	123	1,0000	0,0000	1,06e+007	9,45e-008	14,0	****
RA	CS	MAP	148	123	0,9996	0,0004	2,74e+003	0,000364	6,8	****
BB	SR	SPP	141	139	0,4997	0,5003	0,999	1	0,0	
BB	SR	CS	141	144	0,5150	0,4850	1,06	0,942	0,0	
BB	SR	MAP	141	117	1,0000	0,0000	3,19e+005	3,13e-006	11,0	****
BB	SPP	CS	139	144	0,6366	0,3634	1,75	0,571	0,4	
BB	SPP	MAP	139	117	0,9998	0,0002	4,56e+003	0,000219	7,3	****
BB	CS	MAP	144	117	1,0000	0,0000	4,22e+005	2,37e-006	11,2	****
Odstęp PR w czasie rytmu zatokowego oraz impuls-R w czasie stymulacji (PR) PR and pacing spike-R interval (PR)										
RA	SR	SPP	202	234	0,9778	0,0222	44,1	0,0227	3,2	***
RA	SR	CS	202	211	0,5942	0,4058	1,46	0,683	0,3	
RA	SR	MAP	202	212	0,6379	0,3621	1,76	0,568	0,4	
RA	SPP	CS	234	211	0,8496	0,1504	5,65	0,177	1,5	*
RA	SPP	MAP	234	212	0,8344	0,1656	5,04	0,198	1,4	*
RA	CS	MAP	211	212	0,3154	0,6846	0,461	2,17	-0,6	
BB	SR	SPP	197	206	0,5949	0,4051	1,47	0,681	0,3	
BB	SR	CS	197	204	0,5415	0,4585	1,18	0,847	0,1	
BB	SR	MAP	197	196	0,3588	0,6412	0,56	1,79	-0,5	
BB	SPP	CS	206	204	0,3477	0,6523	0,533	1,88	-0,5	
BB	SPP	SRE	206	196	0,6243	0,3757	1,66	0,602	0,4	
BB	CS_	SRE	204	196	0,5768	0,4232	1,36	0,734	0,2	

Czas przewodzenia międzyelektrodowego (IECT) podczas rytmu zatokowego oraz w czasie stymulacji RAA, stymulacji w regionie wiązki Bachmanna oraz CS analizowano u 77 chorych w grupie RA oraz u 78 osób w grupie BB. Wyniki tych pomiarów przedstawiono w tab. 24 oraz na ryc. 77. Podczas rytmu zatokowego u niektórych chorych stwierdzano wydłużenie IECT nawet do 181 ms w grupie RA oraz do 157 ms w grupie BB, ale nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy czasu IECT pomiędzy grupami (Evid=0,3). W grupie RA stwierdzono wydłużenie IECT w czasie stymulacji RAA (Evid=4,7), średnio o 23% w porównaniu do rytmu zatokowego, a także jego wydłużenie podczas stymulacji CS (Evid=5,5), średnio o 27%. Natomiast skrócenie IACT, w porównaniu do wartości rejestrowanych w czasie rytmu zatokowego, stwierdzano u 4 chorych (5%) w czasie stymulacji RAA oraz u 8 osób (10%) w czasie stymulacji CS.

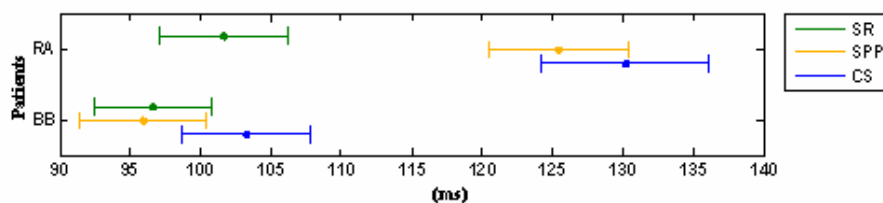
W grupie BB, zarówno w czasie stymulacji w regionie Bachmanna, jak i w okolicy CS, nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnic IECT w porównaniu do wartości stwierdzanych w czasie rytmu zatokowego. Natomiast w grupie BB w decydującym

stopniu częściej stwierdzano skrócenie IECT w porównaniu do wartości rejestrowanych w czasie rytmu zatokowego, niż w grupie RA. Skrócenie IECT odnotowano u 41 chorych (53%) podczas stymulacji w regionie wiązki Bachmanna (Evid=18,5 vs. grupa RA) oraz u 29 osób (37%) podczas stymulacji CS (Evid=5,2 vs. grupa RA).

Tab. 24. Czas IECT podczas rytmu zatokowego oraz stymulacji różnych miejsc w przedsionkach.  
Tab. 24. IECT measured during sinus rhythm and atrial pacing.

Pacjenci <i>Patients</i>	IECT		
	Rytm zatokowy <i>Sinus rhythm</i> (ms)	Stymulacja RAA / Bach <i>RAA / Bach pacing</i> (ms)	Stymulacja CS <i>CS pacing</i> (ms)
Grupa RA (N=77)	102 ± 20 (62–181)	125 ± 22 (58–185)	130 ± 26 (76–188)
Grupa BB (N=78)	97 ± 19 (61–157)	96 ± 20 (54–153)	103 ± 21 (63–156)

Bach – okolica wiązki Bachmanna (*Bachmann's bundle region*)



IECT			Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
RA	SR	SPP	102	125	0,9960	0,0040	250	0,004	4,7	****
RA	SR	CS	102	130	0,9983	0,0017	603	0,00166	5,5	****
RA	SPP	CS	125	130	0,5425	0,4575	1,19	0,843	0,1	
BB	SR	SPP	96,6	95,9	0,3221	0,6779	0,475	2,1	-0,6	
BB	SR	CS	96,6	103	0,6724	0,3276	2,05	0,487	0,6	
BB	SPP	CS	95,9	103	0,6923	0,3077	2,25	0,444	0,7	

Ryc. 77. Czas IECT mierzony podczas rytmu zatokowego oraz jednomiejscowej stymulacji przedsionków. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla IECT. Objasnienia skrótów – patrz ryc. 76. \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę.

Fig. 77. IECT measured during sinus rhythm and single-site atrial pacing. Data are presented as mode and 95% credible interval of IECT. For abbreviations – see fig. 76. \*\*\*\*decisive evidence for the difference.

Całkowity czas aktywacji przedsionków (AAT) badano u 48 osób z grupy RA oraz 71 chorych z grupy BB (tab. 25 i ryc. 78). W grupie RA stwierdzono wydłużenie AAT w czasie stymulacji RAA (Evid=2,8) oraz w czasie stymulacji CS (Evid=4,3), w porówna-



niu do wartości rejestrowanych podczas rytmu zatokowego. Skrócenie AAT odnotowano u 4 chorych (8%) w czasie stymulacji RAA i u 4 osób (8%) podczas stymulacji CS.

W grupie BB obserwowano tendencję do wydłużenia AAT w czasie stymulacji CS w porównaniu do rytmu zatokowego, ale była ona nieistotna statystycznie (Evid=0,8). Natomiast nie można rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy AAT w czasie stymulacji okolicy wiązki Bachmanna w porównaniu do rytmu zatokowego (Evid=-0,4). W grupie BB, w decydującym stopniu częściej niż w grupie RA, stwierdzano skrócenie AAT. Czas AAT skrócił się u 40 osób (56%) w czasie stymulacji okolicy wiązki Bachmanna (Evid=12,1 vs. stymulacja RAA) oraz u 25 chorych (35%) podczas stymulacji CS (Evid=3,7 vs. grupa RA).

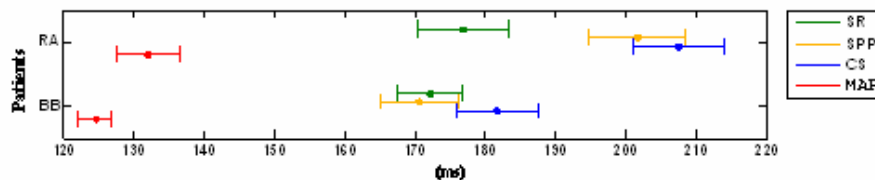
U wszystkich chorych w obu grupach stwierdzono skrócenie AAT w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionków w porównaniu do rytmu zatokowego. W obu grupach AAT był w decydującym stopniu krótszy w czasie tej stymulacji, w porównaniu do rytmu zatokowego oraz badanych rodzajów jednomiejscowej stymulacji przedsionków. Czas AAT był znacząco krótszy w grupie BB (Evid=1,1), ale w porównaniu do rytmu zatokowego uległ on podobnemu skróceniu w obu grupach: o 25% w grupie RA oraz o 27% w grupie BB.

Tab. 25. Czas AAT mierzony podczas rytmu zatokowego oraz stymulacji różnych miejsc w przedsionkach.

Tab. 25. AAT measured during sinus rhythm and atrial pacing.

Pacjenci <i>Patients</i>	AAT			
	Rytm zatokowy <i>Sinus rhythm</i> (ms)	Stymulacja RAA/Bach <i>RAA/Bach pacing</i> (ms)	Stymulacja CS <i>CS pacing</i> (ms)	Stymulacja wielomiejscowa <i>Multisite atrial pacing</i> RAA + CS Bach + CS (ms)
Grupa RA (N=48)	177 ± 22 (129–245)	202 ± 24 (135–254)	207 ± 22 (165–250)	132 ± 16 (104–181)
Grupa BB (N=71)	172 ± 20 (135–250)	171 ± 24 (129–235)	182 ± 25 (135–254)	125 ± 10 (100–146)

Bach – okolica wiązki Bachmanna (*Bachmann's bundle region*)



AAT			Med1	Med2	ProbNE	ProbEQ	OddsNE	OddsEQ	EvidNE	
RA	SR	SPP	177	202	0,9618	0,0382	25,2	0,0397	2,8	**
RA	SR	CS	177	207	0,9932	0,0068	145	0,00688	4,3	****
RA	SR	MAP	177	132	1,0000	0,0000	7,92e+005	1,26e-006	11,7	****
RA	SPP	CS	202	207	0,5381	0,4619	1,17	0,858	0,1	
RA	SPP	MAP	202	132	1,0000	0,0000	4,5e+008	2,22e-009	17,3	****
RA	CS	MAP	207	132	1,0000	0,0000	5,19e+011	1,93e-012	23,4	****
BB	SR	SPP	172	171	0,3865	0,6135	0,63	1,59	-0,4	
BB	SR	CS	172	182	0,7270	0,2730	2,66	0,376	0,8	
BB	SR	MAP	172	125	1,0000	0,0000	6,64e+008	1,51e-009	17,6	****
BB	SPP	CS	171	182	0,7542	0,2458	3,07	0,326	0,9	
BB	SPP	MAP	171	125	1,0000	0,0000	1,84e+013	5,42e-014	26,5	****
BB	CS	MAP	182	125	1,0000	0,0000	2,00E+08	5,00E-09	16,6	****

Ryc. 78. Czas AAT mierzony podczas rytmu zatokowego oraz stymulacji różnych miejsc w przedsiionkach. Dane przedstawiono w postaci: moda i 95% przedział wiarygodności dla AAT. Objasnienia skrótów – patrz ryc. 76. \*\*silne; \*\*\*\*rozstrzygające wskazanie na różnicę.

Fig. 78. AAT measured during sinus rhythm and atrial pacing. Data are presented as mode and 95% credible interval for AAT. For abbreviations – see fig. 76. \*\*strong; \*\*\*\*decisive evidence for the difference.

#### 4.2.1. Czynniki wpływające na efektywność antyarytmiczną wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej

Efektywność antyarytmiczną wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej określano na podstawie oceny trzech głównych punktów końcowych:

- czasu do wystąpienia pierwszego po implantacji stymulatora objawowego AF, udokumentowanego w ekg, które było powodem zgłoszenia się chorego do lekarza
- zmniejszenia przynajmniej o 1 klasę częstości subiektywnego odczuwania napadów AF, w porównaniu do okresu przed zabiegiem oraz
- rozwoju utrwalonego AF po wszczępieniu rozrusznika.

W odniesieniu do ocenianych punktów końcowych badano, jaki wpływ wywierały na nie różne czynniki kliniczne (wiek, płeć, czynniki sercowe i przebieg AF przed wszczępieniem stymulatora), czynniki elektrokardiograficzne, echokardiograficzne oraz

rodzaj stymulacji wielomiejscowej, tj. lokalizacja elektrody w prawym przedsionku (w RAA lub w okolicy wiązki Bachmanna).

W tab. 26 przedstawiono wyniki analizy jednoczynnikowej dotyczące wpływu ocenianych zmiennych na czas wystąpienia pierwszego po wszczepieniu rozrusznika objawowego AF, zarejestrowanego w ekg, które było przyczyną zgłoszenia się chorego do lekarza. Czynnikiem, które istotnie zwiększały ryzyko AF był czas występowania AF przed implantacją ( $p < 0,0001$ ), LVEF ( $p = 0,0008$ ), liczba udokumentowanych napadów AF w okresie 3 miesięcy przed zabiegiem ( $p = 0,002$ ), subiektywna częstość napadów AF przed zabiegiem ( $p = 0,002$ ), czas trwania załamka P w czasie rytmu zatokowego w okresie zabiegu ( $p = 0,01$ ) oraz wiek chorego ( $p = 0,01$ ). W przypadku choroby strukturalnej serca stwierdzono efekt na granicy znamienności ( $p = 0,05$ ). W analizie wieloczynnikowej uwzględniono te zmienne, dla których w ocenie jednoczynnikowej uzyskano istotność  $p < 0,2$ . Wykazała ona, że na czas wystąpienia pierwszego objawowego AF po wszczepieniu rozrusznika istotnie wpływał wywiad AF, LVEF i liczba napadów AF zarejestrowanych w ekg w okresie 3 miesięcy przed zabiegiem (tab. 26). Tym samym krótszy czas występowania AF, wyższa LVEF i mniej napadów AF w okresie 3 miesięcy przed zabiegiem zmniejszały ryzyko nawrotu AF po implantacji. Obserwowano tendencję do większego ryzyka przy dłuższym czasie trwania załamka P w okresie zabiegu, ale nie była ona znamienna ( $p = 0,07$ ). Natomiast wiek chorego i subiektywna częstość napadów AF, które były istotne w analizie jednoczynnikowej, nie wywierały wpływu w ocenie wieloczynnikowej. W żadnej z analiz nie wykazano znaczenia rodzaju wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej i tym samym położenia elektrody prawopredsionkowej w odniesieniu do czasu wystąpienia pierwszego objawowego AF, udokumentowanego w ekg, po wszczepieniu rozrusznika.

Po przeprowadzeniu rankingu wg BIC (bayesowskiego kryterium informacyjnego) różnych modeli, które uwzględniały wszystkie możliwe kombinacje badanych czynników nie stwierdzono, aby któryś z nich się wyróżniał. Tym samym nie wykazano obecności układu czynników, który w istotny sposób świadczyłby o zwiększonym ryzyku wystąpienia pierwszego objawowego AF, udokumentowanego w ekg, po implantacji stymulatora. Jednak po przeprowadzeniu selekcji badanych zmiennych stwierdzono, że cztery z nich uczestniczyły znacząco częściej w badanych modelach (tab. 27). Tymi czynnikami były: LVEF oraz czas trwania załamka P podczas rytmu zatokowego w okresie zabiegu (sumaryczne prawdopodobieństwo występowania w badanych modelach bliskie 1,0), czas występowania AF w wywiadzie (0,88) oraz liczba napadów AF zarejestrowanych w ekg w okresie 3 miesięcy przed zabiegiem (0,57). Wyróżnia to wskazane zmienne spośród innych i pośrednio wskazuje na ich znaczenia kliniczne. Zarazem są to te same zmienne, które w analizie wieloczynnikowej były niezależnymi predyktorami nawrotu AF po zabiegu, poza czasem trwania załamka P, dla którego wykazano tendencję, ale nieistotną statystycznie ( $p = 0,07$ ). Natomiast dla pozostałych ocenianych czynników sumaryczne prawdopodobieństwo ich występowania w badanych modelach wynosiło poniżej 0,25, w tym dla lokalizacji elektrody w prawym przedsionku 0,07.

Tab. 26. Wpływ ocenianych czynników na czas do wystąpienia pierwszego objawowego AF po wszczęciu stymulatora, udokumentowanego w ekg, po zastosowaniu wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, na podstawie analizy regresji metodą proporcjonalnego hazardu Coxa.

*Tab. 26. Predictors of first symptomatic AF recurrence, documented on the ECG, after multisite atrial pacing insertion, evaluated by the Cox proportional hazard regression model.*

Zmienna / Variable	Analiza jednoczynnikowa <i>Univariate analysis</i>		Analiza wieloczynnikowa <i>Multivariate analysis</i>	
	HR (CI 95%)	p	HR (CI 95%)	p
Rodzaj stymulacji: lokalizacja elektrody w prawym przedsionku <i>Right atrial lead location</i>	0,94 (0,70–1,28)	0,71		
Płeć / Gender	1,19 (0,89–1,59)	0,24		
Wiek w czasie zabiegu <i>Age at implantation</i>	0,98 (0,97–1,00)	<b>0,01</b>	0,99 (0,98–1,01)	0,41
Choroba strukturalna serca <i>Structural heart disease</i>	1,33 (1,00–1,77)	0,05	0,97 (0,67–1,39)	0,85
Niewydolność serca / <i>Heart failure</i>	1,13 (0,73–1,73)	0,58		
Subiektywna częstość napadów AF przed zabiegiem <i>Symptomatic AF frequency before implantation</i>	1,35 (1,12–1,63)	<b>0,002</b>	1,12 (0,88–1,44)	0,36
Czas występowania AF w wywiadzie <i>AF symptoms duration</i>	1,05 (1,02–1,07)	<b>&lt;0,0001</b>	1,05 (1,02–1,08)	<b>0,002</b>
Liczba epizodów AF w ekg w czasie 3 miesięcy przed zabiegiem <i>Number of AF episodes on the ECG during 3 months preceding implant</i>	1,15 (1,05–1,25)	<b>0,002</b>	1,11 (1,01–1,23)	<b>0,03</b>
Załamek P w okresie zabiegu <i>Sinus P duration at implantation</i>	1,01 (1,00–1,02)	<b>0,01</b>	1,01 (1,00–1,02)	0,07
Wymiar LA / <i>LA diameter</i>	1,01 (0,98–1,03)	0,68		
LVEF	0,97 (0,96–0,99)	<b>0,0008</b>	0,98 (0,96–0,99)	<b>0,006</b>

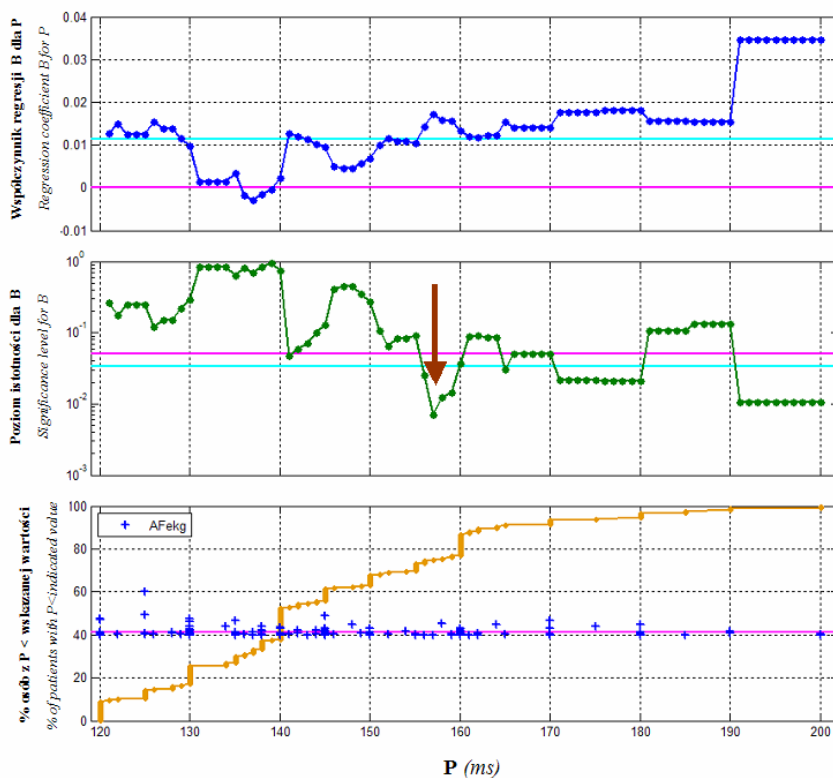
HR – wskaźnik hazardu (*hazard ratio*)

Tab. 27. Selekcja zmiennych – sumaryczna waga analizowanych czynników w badanych modelach oceniających wpływ różnych układów tych czynników na czas do wystąpienia pierwszego objawowego AF, udokumentowanego w ekg, po zastosowaniu wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej.

*Tab. 27. Variable selection - total weight of factors included in statistical models that determined their influence on the risk of first symptomatic AF episode occurrence, documented on the ECG, after multisite atrial pacing insertion.*

Zmienna / Variable	Sumaryczna waga Total weight
LVEF	1,000
Załamek P w okresie zabiegu / Sinus P duration at implantation	1,000
Czas występowania AF w wywiadzie / AF symptoms duration	0,877
Liczba epizodów AF w ekg w czasie 3 miesięcy przed zabiegiem Number of AF episodes on the ECG during 3 months preceding implant	0,573
Subiektywna częstość napadów AF przed zabiegiem Symptomatic AF frequency before implantation	0,246
Wiek w czasie zabiegu / Age at implantation	0,141
Niewydolność serca / Heart failure	0,109
Wymiar LA / LA diameter	0,087
Rodzaj stymulacji: lokalizacja elektrody w prawym przedsionku Right atrial lead location	0,065
Płeć / Gender	0,063
Choroba strukturalna serca / Structural heart disease	0,062

W odniesieniu do czasu trwania załamka P mierzonego w czasie rytmu zatokowego w okresie okołozabiegowym wyznaczono wartość progową, która odznaczała się największą istotnością w wieloczynnikowej analizie regresji metodą proporcjonalnego hazardu Coxa i dzieliła badanych pacjentów na dwie najbardziej zróżnicowane grupy pod względem ryzyka wystąpienia AF po wszczępieniu stymulatora. Taką wartością progową było 157 ms i u pacjentów, u których załamek P wynosił  $\geq 157$  ms wiązało się to z większym ryzykiem wystąpienia udokumentowanego w ekg, objawowego AF po zabiegu, w porównaniu do chorych z załamkiem P  $<157$  ms (ryc. 79).



Ryc. 79. Wyznaczenie wartości progowej czasu trwania załamka P (P) podczas rytmu zatokowego w okresie okołozabiegowym, który wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego AF, udokumentowanego w ekg, po zastosowaniu wielomejskowej stymulacji przedsionkowej.  
 Fig. 79. Threshold of the sinus P duration (P) at implantation that determined an increased risk of symptomatic AF recurrence, documented on the ECG, after multisite atrial pacing insertion.

W odniesieniu do kolejnego ocenianego punktu końcowego, tj. zmniejszenia przynajmniej o 1 klasę częstości subiektywnego odczuwania napadów AF po wszczęciu stymulatora – wyniki analizy jednoczynnikowej dotyczące wpływu badanych zmiennych przedstawiono w tab. 28. Jedynym istotnym czynnikiem był tu czas występowania AF w wywiadzie ( $p=0,02$ ). Również w analizie wieloczynnikowej, która obejmowała zmienne z poziomem istotności  $p < 0,2$  w ocenie jednoczynnikowej, wywiad AF był jedynym niezależnym predyktorem zmniejszenia częstości odczuwania nawrotów AF przynajmniej o 1 klasę po implantacji rozrusznika i sprzyjał temu krótszy czas występowania arytmii (tab. 28). Natomiast w żadnej z analiz nie wykazano znaczenia rodzaju wielomejskowej stymulacji przedsionkowej i tym samym położenia elektrody prawopredsionkowej w odniesieniu do zmniejszenia subiektywnej częstości AF po zabiegu.

Tab. 28. Wpływ ocenianych czynników na zmniejszenie przynajmniej o 1 klasę częstości subiektywnego odczuwania AF u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową na podstawie analizy regresji metodą uogólnionego modelu liniowego (rozkład prawdopodobieństwa dwumianowy, funkcja łącząca logit).

Tab. 28. *Predictors of the one class decrease in the symptomatic AF frequency after multisite atrial pacing insertion, evaluated by Generalized Linear Model-GLM (binomial probability distribution, logit link function).*

Zmienna / Variable	Analiza jednoczynnikowa <i>Univariate analysis</i>		Analiza wieloczynnikowa <i>Multivariate analysis</i>	
	Odds ratio (CI 95%)	p	Odds ratio (CI 95%)	p
Rodzaj stymulacji: lokalizacja elektrody w prawym przedsionku <i>Right atrial lead location</i>	0,92 (0,51–1,67)	0,78		
Płeć / Gender	1,79 (0,97–3,32)	0,06	1,85 (0,98–3,48)	0,06
Wiek w czasie zabiegu <i>Age at implantation</i>	1,01 (0,98–1,05)	0,39		
Choroba strukturalna serca <i>Structural heart disease</i>	1,69 (0,91–3,14)	0,1	1,68 (0,89–3,15)	0,11
Niewydolność serca / <i>Heart failure</i>	1,76 (0,63–4,95)	0,28		
Czas występowania AF w wywiadzie <i>AF symptoms duration</i>	0,94 (0,89–0,99)	<b>0,02</b>	0,94 (0,89–0,99)	<b>0,02</b>
Liczba epizodów AF w ekg w czasie 3 miesięcy przed zabiegiem <i>Number of AF episodes on the ECG during 3 months preceding implant</i>	0,97 (0,81–1,15)	0,72		
Załamek P w okresie zabiegu <i>Sinus P duration at implantation</i>	0,99 (0,98–1,02)	0,67		
Wymiar LA / <i>LA diameter</i>	1,02 (0,96–1,07)	0,60		
LVEF	0,98 (0,95–1,02)	0,29		

*Odds ratio* – iloraz szans

Na podstawie przeprowadzonego wg BIC rankingu różnych modeli, które uwzględniły wszystkie możliwe kombinacje badanych czynników nie stwierdzono, aby któryś z tych modeli się wyróżniał. Zatem nie wykazano obecności układu czynników, który w istotny sposób przewidywał zmniejszenie przynajmniej o 1 klasę subiektywnego odczuwania AF po wszczępieniu stymulatora. Zarazem jednak selekcja badanych zmiennych wykazała, że dwie z nich z nich uczestniczyły znacząco częściej w badanych modelach (tab. 29). W przypadku LVEF summaryczne prawdopodobieństwo jej występowania w badanych modelach było bliskie 1,0, a w przypadku czasu wywiadu AF wynosiło ono 0,55. Natomiast w odniesieniu do rodzaju wielomiejscowej stymulacji przedsionków prawdopodobieństwo to wynosiło 0,07.

Tab. 29. Selekcja zmiennych – sumaryczna waga analizowanych czynników w badanych modelach oceniających wpływ różnych układów tych czynników na zmniejszenie częstości subiektywnego odczuwania napadów AF przynajmniej o 1 klasę u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową.

Tab. 29. Variable selection - total weight of factors included in statistical models that determined their influence on the one class decrease in frequency of symptomatic AF recurrences after multisite atrial pacing insertion.

Zmienna / Variable	Sumaryczna waga Total weight
LVEF	1,000
Czas występowania AF w wywiadzie / AF symptoms duration	0,550
Niewydolność serca / Heart failure	0,252
Choroba strukturalna serca / Structural heart disease	0,195
Załamka P w okresie zabiegu / Sinus P duration at implantation	0,130
Płeć / Gender	0,121
Wiek w czasie zabiegu / Age at implantation	0,116
Wymiar LA / LA diameter	0,079
Rodzaj stymulacji: lokalizacja elektrody w prawym przedsionku Right atrial lead location	0,067
Liczba epizodów AF w ekg w czasie 3 miesięcy przed zabiegiem Number of AF episodes on the ECG during 3 months preceding implant	0,066

W odniesieniu do trzeciego z ocenianych głównych punktów końcowych – rozwoju utrwalonego AF po wszczepieniu rozrusznika, w tab. 30 przedstawiono wyniki analizy jednoczynnikowej, w której oceniano wpływ różnych zmiennych na jego wystąpienie. Czynniki, które wiązały się z ryzykiem rozwoju utrwalonego AF po implantacji był czas trwania załamka P w czasie rytmu zatokowego w okresie zabiegu ( $p=0,001$ ), LVEF ( $p=0,007$ ), czas występowania AF w wywiadzie ( $p=0,02$ ), liczba udokumentowanych napadów AF w okresie 3 miesięcy przed zabiegiem ( $p=0,02$ ), obecność choroby strukturalnej serca ( $p=0,04$ ) lub niewydolności serca ( $p=0,047$ ). W przypadku subiektywnej częstości AF przed zabiegiem uzyskano wynik na granicy znamienności ( $p=0,058$ ). Po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej, do której włączano zmienne z  $p<0,2$  w ocenie jednoczynnikowej, wskazała ona na trzy niezależne czynniki zwiększające ryzyko rozwoju utrwalonego AF: czas trwania załamka P w czasie rytmu zatokowego w okresie zabiegu, czas występowania AF w wywiadzie i rozpoznanie choroby strukturalnej serca (tab. 30). Natomiast LVEF, niewydolność serca i liczba napadów AF w ekg w okresie 3 miesięcy przed zabiegiem, które były istotne na podstawie wyników analizy jednoczynnikowej, nie wpływały na ryzyko rozwoju utrwalonego AF w ocenie wieloczynnikowej. Tym samym czynnikami predykcyjnymi utrzymania kontroli rytmu serca, definiowanej jako nieobecność utrwalonego AF, były: krótszy czas trwania załamka P w czasie rytmu zatokowego w okresie implantacji stymulatora, krótszy wywiad AF i brak choroby strukturalnej serca. W największym stopniu, bo blisko 4-krotnie, ryzyko to było mniejsze u osób bez choroby strukturalnej serca. Natomiast w żadnej z analiz nie wykazano wpływu rodzaju wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej i tym samym położenia elektrody prawoprzedSIONKOWEJ na występowanie utrwalonego AF po wszczepieniu stymulatora.



Tab. 30. Wpływ ocenianych czynników na ryzyko wystąpienia utrwalonego AF u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową na podstawie analizy regresji metodą proporcjonalnego hazardu Coxa.

*Tab. 30. Predictors of permanent AF development after multisite atrial pacing insertion evaluated by the Cox proportional hazard regression model.*

Zmienna / Variable	Analiza jednoczynnikowa <i>Univariate analysis</i>		Analiza wieloczynnikowa <i>Multivariate analysis</i>	
	HR (CI 95%)	p	HR (CI 95%)	p
Rodzaj stymulacji: lokalizacja elektrody w prawym przedsionku <i>Right atrial lead location</i>	1,62 (0,68–3,90)	0,28		
Płeć / Gender	0,88 (0,49–1,60)	0,67		
Wiek w czasie zabiegu <i>Age at implantation</i>	0,98 (0,95–1,01)	0,27		
Choroba strukturalna serca <i>Structural heart disease</i>	1,92 (1,02–3,60)	<b>0,04</b>	3,82 (1,30–11,2)	<b>0,01</b>
Niewydolność serca / <i>Heart failure</i>	2,21 (1,01–4,82)	<b>0,047</b>	0,89 (0,32–2,48)	0,82
Subiektywna częstość napadów AF przed zabiegiem <i>Symptomatic AF frequency before implantation</i>	1,47 (0,99–2,20)	0,058	1,49 (0,86–2,60)	0,16
Czas występowania AF w wywiadzie <i>AF symptoms duration</i>	1,05 (1,01–1,09)	<b>0,02</b>	1,12 (1,05–1,20)	<b>0,001</b>
Liczba epizodów AF w ekg w czasie 3 miesięcy przed zabiegiem <i>Number of AF episodes on the ECG during 3 months preceding implant</i>	1,26 (1,04–1,52)	<b>0,02</b>	1,22 (0,96–1,55)	0,10
Załamek P w okresie zabiegu <i>Sinus P duration at implantation</i>	1,03 (1,01–1,04)	<b>0,001</b>	1,04 (1,02–1,06)	<b>0,0003</b>
Wymiar LA / <i>LA diameter</i>	1,03 (0,97–1,09)	0,31		
LVEF	0,95 (0,91–0,99)	<b>0,007</b>	0,97 (0,93–1,01)	0,12

HR – wskaźnik hazardu (*hazard ratio*)

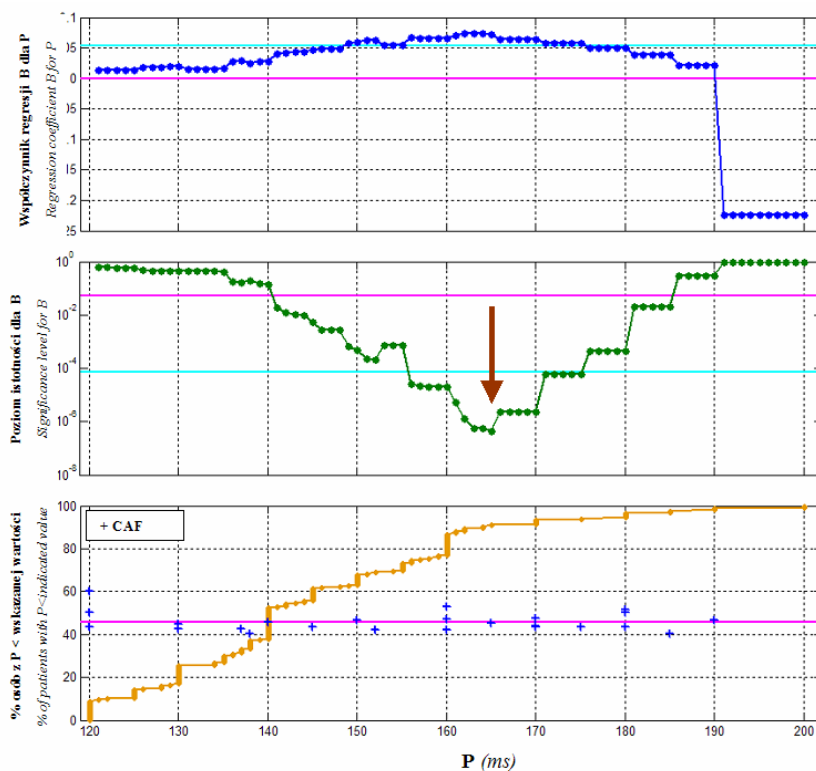
Po przeprowadzeniu rankingu wg BIC różnych modeli uwzględniających wszystkie możliwe kombinacje badanych czynników nie stwierdzono, aby któryś z tych modeli wyróżniał się z pozostałych. Tym samym nie wykazano obecności układu czynników, który w istotny sposób świadczyłby o zwiększonym ryzyku wystąpienia utrwalonego AF po wszczepieniu rozrusznika. Natomiast po przeprowadzeniu selekcji badanych czynników wykazała ona, że cztery spośród nich uczestniczyły znacząco częściej w badanych modelach (tab. 31). Tymi czynnikami była LVEF, czas trwania załamka P w ekg w czasie rytmu zatokowego w okresie zabiegu, wywiad AF oraz obecność choroby strukturalnej serca, dla których sumaryczne prawdopodobieństwo występowania w badanych modelach wynosiło  $\geq 0,77$ . Oprócz LVEF pozostałe wyżej wymienione zmienne były niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju utrwalonego AF w analizie wieloczynnikowej. Natomiast w odniesieniu do położenia elektrody prawoprzedsionkowej, a więc rodzaju stymulacji wielomiejscowej, jej sumaryczne prawdopodobieństwo występowania w ocenianych modelach wynosiło 0,15.

Tab. 31. Selekcja zmiennych – sumaryczna waga analizowanych czynników w badanych modelach oceniających wpływ różnych układów tych czynników na rozwój utrwalonego AF u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową.

*Tab. 31. Variable selection – total weight of factors included in statistical models that determined their influence on the risk of permanent AF development after multisite atrial pacing insertion.*

Zmienna / Variable	Sumaryczna waga Total weight
LVEF	1,000
Załamek P w okresie zabiegu / Sinus P duration at implantation	0,999
Czas występowania AF w wywiadzie / AF symptoms duration	0,908
Choroba strukturalna serca / Structural heart disease	0,765
Wiek w czasie zabiegu / Age at implantation	0,337
Liczba epizodów AF w ekg w czasie 3 miesięcy przed zabiegiem Number of AF episodes on the ECG during 3 months preceding implant	0,319
Subiektywna częstość napadów AF przed zabiegiem Symptomatic AF frequency before implantation	0,220
Rodzaj stymulacji: lokalizacja elektrody w prawym przedsionku Right atrial lead location	0,153
Wymiar LA / LA diameter	0,109
Płeć / Gender	0,092
Niewydolność serca / Heart failure	0,068

W odniesieniu do ryzyka rozwoju utrwalonego AF wyznaczono wartość progową dla czasu trwania załamka P mierzonego w czasie rytmu zatokowego w okresie okołozabiegowym, która odznaczała się największą istotnością w wieloczynnikowej analizie regresji metodą proporcjonalnego hazardu Coxa i dzieliła badanych pacjentów na dwie najbardziej zróżnicowane grupy. Wartość  $\geq 165$  ms wiązała się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju utrwalonego AF, w porównaniu do chorych, u których czas trwania załamka P wynosił  $< 165$  ms (ryc. 80).



Ryc. 80. Wyznaczenie wartości progowej czasu trwania załamka P (P) podczas rytmu zatokowego w okresie okołozabiegowym, który wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia utrwalonego AF (CAF) u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową.

Fig. 80. Threshold of the sinus P duration (P) at implantation that determined an increased risk of permanent atrial fibrillation (CAF) development in patients with multisite atrial pacing.

#### 4.2.2. Problemy i niepowodzenia wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej w zależności od lokalizacji elektrody w prawym przedsionku serca

Powikłania i niepowodzenia wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej analizowano u 276 chorych, u których elektrodę prawopredsionkową umieszczono w RAA (grupa RA), albo w okolicy wiązki Bachmanna (grupa BB). U wszystkich tych pacjentów elektrodę lewopredsionkową (CS) implantowano w okolicy ujścia lub w proksymalnym (1-3 cm) odcinku zatoki wieńcowej, albo umieszczono ją w dalszym (środkowym lub dystalnym) jej odcinku. Powikłania związane z elektrodą prawopredsionkową odnotowano u 23 chorych (8,3%), a z elektrodą lewopredsionkową u 27 (9,8%) pacjentów ( $p=0,5$ ).

W grupie RA oceniano 179 osób (122 mężczyzn i 57 kobiet). U 85% pacjentów w RAA stosowano elektrody z bierną fiksacją (typu „P” u 76%), a u 15% elektrody z aktywną fiksacją. W zatoce wieńcowej u 55% chorych implantowano elektrody z bierną, a u 45% z aktywną fiksacją, przy tym od października 2001 roku elektrody z aktywną

fiksacją zastosowano u 84% chorych zakwalifikowanych do tej metody leczenia. Zabiegi wszczepienia układu przedsionkowego przeprowadzane były w tej grupie przez kilku różnych lekarzy.

W grupie BB oceniano 97 pacjentów (42 mężczyzn i 45 kobiet). U tych osób w okolicy wiązki Bachmanna implantowano tylko elektrody z aktywną fiksacją, natomiast w regionie CS zastosowano takie elektrody u 90 chorych (93%), a u pozostałych pacjentów były to elektrody z bierną fiksacją. W tej grupie wszystkie zabiegi były wykonywane przez jednego operatora.

Czas obserwacji w grupie RA wynosił od 0,04 do 9 lat (mediana 3,7 lat) i był dłuższy niż w grupie BB: 1–2,7 lat (mediana 1,2 lat;  $p < 0,0001$ ). W tym okresie odnotowano 29 zgonów w grupie RA i 1 zgon w grupie BB, ale żaden nie był związany ze stosowaniem stałej stymulacji serca.

Powikłania i niepowodzenia stymulacji, jakie stwierdzono w obu grupach pacjentów w całym okresie obserwacji po zabiegu przedstawiono w tab. 32. W tej części pracy przedstawiono jedynie ogólne dane na temat występowania zaburzeń przewodzenia AV po wszczepieniu stymulatora, które były powodem implantacji elektrody komorowej, gdyż zagadnienie to analizowano szczegółowo w rozdziale 4.5 i 5.4 niniejszej pracy.

W grupie RA wystąpiły łącznie 74 powikłania, które stwierdzono u 49 chorych (27%). U 18 pacjentów (10%) były one związane z elektrodą prawopredsionkową, a u 25 osób (14%) z elektrodą CS ( $p=0,2$ ). W grupie BB odnotowano łącznie 15 powikłań, które wystąpiły u 14 (14%) pacjentów. U 5 chorych (5%) dotyczyły one elektrody prawopredsionkowej, a u 2 osób (2%) elektrody CS ( $p=0,3$ ).

Tab. 32. Wszystkie niepowodzenia i powikłania, jakie wystąpiły w obu grupach w całym okresie obserwacji po zabiegu. Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek pacjentów z wymienionym powikłaniem.

Tab. 32. All complications that occurred in both groups during the follow-up period. Data are presented as the number and percentage of patients with the given complication.

Powikłania po zabiegu <i>Complications after implant</i>	Grupa RA (n=179)	Grupa BB (n=97)	p
Czas obserwacji (lata) / <i>Follow-up (years)</i> (mediana, 1 i 3 kwartył oraz zakres) ( <i>median, 1 and 3 quartile, range</i> )	3,7 [Q <sub>I</sub> 2,4; Q <sub>III</sub> 5,5] (0,04 – 9,4)	1,2 [Q <sub>I</sub> 1 Q <sub>III</sub> 1,6] (1 – 2,7)	< <b>0,0001</b>
Krwiak łoży stymulatora / <i>Wound hematoma</i>	0	3 (3%)	<b>0,02</b>
Odma opłucnowa / <i>Pneumothorax</i>	4 (2%)	3 (3%)	0,6
Odleżyna łoży stymulatora <i>Pacemaker pocket skin erosion</i>	5 (3%)	1 (1%)	0,3
Infekcyjne zapalenie wsierdzia <i>Infective endocarditis</i>	3 (2%)	0	0,2
Dyslokacja elektrody prawoprzedSIONKOWEJ <i>Right atrial lead dislodgement</i>	5 (3%)	2 (2%)	0,6
Dyslokacja elektrody CS <i>CS lead dyslodgement</i>	9 (5%)	0	<b>0,03</b>
Exit block elektrody prawoprzedSIONKOWEJ <i>Right atrial lead exit block</i>	8 (4,5%)	2 (2%)	0,3
Exit block elektrody CS <i>CS lead exit block</i>	9 (5%)	2 (2%)	0,2
Uszkodzenie osłonki elektrody prawoprzedSIONKOWEJ <i>Right atrial lead insulation defekt</i>	5 (3%)	1 (1%)	0,3
Uszkodzenie osłonki elektrody CS <i>CS lead insulation defekt</i>	5 (3%)	0	0,08
Blok AV II lub III stopnia <i>2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> degree AV block</i>	19 (11%)	1 (1%)	<b>0,005</b>
Zaburzenia sterowania elektrody CS <i>Sensing failure of the CS lead</i>	2 (1%)	0	0,3
Zakrzepica żyły podobojczykowej <i>Subclavian vein thrombosis</i>	2 (1%)	0	0,3
Pacjenci z powikłaniami <i>Patients with complications</i>	49 (27%)	14 (14%)	<b>0,01</b>
Reoperacja / <i>Reoperation</i>	42 (23%)	7 (7%)	< <b>0,001</b>
Powikłania związane z elektrodą prawoprzedSIONKOWĄ <i>Right atrial lead-related complications</i>	18 (10%)	5 (5%)	0,2
Powikłania związane z elektrodą CS <i>CS lead-related complications</i>	25 (14%)	2 (2%)	<b>0,02</b>

Tab. 33. Powikłania wczesne (w okresie  $\leq 30$  dni po zabiegu) w obu grupach. Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek pacjentów z wymienionym powikłaniem.

Tab. 33. Early complications (within 30 days after implantation) in both groups. Data are presented as the number and percentage of patients with the given complication.

Powikłania wczesne <i>Early complications</i>	Grupa RA (n=179)	Grupa BB (n=97)	p
Infekcja łoży stymulatora/IZW <i>Pacemaker pocket infection/IZW</i>	0	0	
Krwiak stymulatora / <i>Wound hematoma</i>	0	3 (3%)	<b>0,02</b>
Odma opłucnowa / <i>Pneumothorax</i>	4 (2%)	3 (3%)	0,6
Dyslokacja elektrody prawoprzedsionkowej <i>Right atrial lead dislodgement</i>	1 (0,6%)	2 (2%)	0,1
<i>Exit block</i> elektrody prawoprzedsionkowej <i>Right atrial lead exit block</i>	0	2 (2%)	0,06
Dyslokacja elektrody CS / <i>CS lead dislodgement</i>	4 (2%)	0	0,2
<i>Exit block</i> elektrody CS / <i>CS lead exit block</i>	2 (1%)	0	0,3
Blok AV całkowity / <i>3<sup>rd</sup> degree AV block</i>	1 (0,6%)	1 (1%)	0,7
Reoperacja / <i>Reoperation</i>	8 (4%)	5 (5%)	0,7

IZW – infekcyjne zapalenie wsierdzia (*infective endocarditis*).

### Implantacja przedsionkowego układu resynchronizującego

U wszystkich pacjentów w obu grupach z powodzeniem przeprowadzono zabieg, umieszczając obie elektrody przedsionkowe w wybranych miejscach w sercu. Nie odnotowano żadnych powikłań w czasie zabiegu.

#### Wczesny okres pooperacyjny (30 dni po zabiegu)

Powikłania i niepowodzenia stymulacji, jakie stwierdzono w tym okresie przedstawiono w tab. 33. W grupie RA powikłania odnotowano u 12 chorych (7%) i u 8 z nich konieczne było leczenie zabiegowe. W grupie BB powikłania wystąpiły u 11 pacjentów (11%) i w 5 przypadkach w celu ich wyeliminowania konieczna była reoperacja. Odsetek chorych, u których wystąpiły powikłania nie różnił się pomiędzy grupami ( $p=0,3$ ), jak również odsetek pacjentów, u których z tego powodu konieczna była reoperacja ( $p=0,5$ ).

Wszyscy chorzy, u których w wyniku zabiegu wystąpiła odma opłucnowa lub krwiak w okolicy łoży stymulatora byli z powodzeniem leczeni zachowawczo. W obu grupach nie stwierdzono żadnych wczesnych powikłań infekcyjnych

Problemy związane z elektrodą prawoprzedsionkową odnotowano u 1 chorego w grupie RA oraz u 4 w grupie BB (0,6% vs. 4%,  $p=0,04$ ) i u wszystkich konieczna była reoperacja. W grupie RA było to przemieszczenie elektrody (SX 53J BP, firmy Biotronik), które wystąpiło 3 dni po zabiegu. Dyslokację elektrody prawoprzedsionkowej stwierdzono też u 2 osób z grupy BB, odpowiednio: 1 i 7 dni po zabiegu (elektrody: BP i Elox P 53BP, Biotronik). U wszystkich przeprowadzono skutecznie zabieg repozycji elektrody. Ponadto u 2 chorych w grupie BB obserwowano nadmierny wzrost progu stymulacji (*exit block*), bez widocznego przemieszczenia elektrody w rtg klatki piersiowej (odpowiednio: 2 i 7 dni po zabiegu) i u obu z powodzeniem wykonano jej repozycję.

Powikłania związane z elektrodą CS wystąpiły u 6 chorych (3%) w grupie RA i u wszystkich w celu ich wyeliminowania konieczne było leczenie chirurgiczne, natomiast nie odnotowano ich w grupie BB. Dyslokację elektrody stwierdzono u 4 pacjentów, po

2–6 dniach od zabiegu, natomiast *exit block* u 2 chorych, odpowiednio: 5 i 28 dni po zabiegu. Dyslokacja elektrody CS dotyczyła w 2 przypadkach elektrod o biernej fiksacji (V375 BP i CXLA63 BP, Biotronik), a u 2 chorych elektrod o aktywnej fiksacji (Elox P 53BP i YP 60BP, Biotronik)

U 1 pacjenta z grupy BB i 1 chorego w grupie RA wystąpił objawowy napadowy blok AV III stopnia, odpowiednio: 8 dni i 29 dni po zabiegu. U obu implantowano elektrodę komorową i zmieniono sposób stymulacji na dwuprzedsionkowo-komorowy.

#### Obserwacja odległa

Liczba powikłań w tym okresie była znamienne większa w grupie RA ( $p < 0,0001$ ) i odnotowane je u większego odsetka osób (26% vs. 4% w grupie BB,  $p < 0,0001$ ). Z tego powodu w grupie RA więcej pacjentów wymagało reoperacji (23% vs. 2% chorych w grupie BB,  $p < 0,0001$ ).

W grupie RA u 46 chorych stwierdzono 62 powikłania, które w 57 przypadkach wymagały interwencji chirurgicznej i takie leczenie zastosowano u 41 chorych. W grupie BB wystąpiły 4 powikłania u 4 chorych i w 2 przypadkach konieczna była reoperacja. Powikłania i niepowodzenia stymulacji, jakie stwierdzono w obu grupach w okresie  $> 30$  dni po zabiegu przedstawiono w tab. 34. W tab. 35 podano czas wystąpienia niektórych powikłań po implantacji rozrusznika.

Tab. 34. Powikłania późne (w okresie  $> 30$  dni po zabiegu) w obu grupach. Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek pacjentów z wymienionym powikłaniem.

Tab. 34. Late complications ( $> 30$  days after implantation) in both groups. Data are presented as the number and percentage of patients with the given complication.

Powikłania późne <i>Late complications</i>	Grupa RA (n=179)	Grupa BB (n=97)	P
Odleżyna łoża stymulatora <i>Pacemaker pocket skin erosion</i>	5 (3%)	1 (1%)	0,3
Infekcyjne zapalenie wsierdzia / <i>Infective endocarditis</i>	3 (2%)	0	0,2
Dyslokacja elektrody prawoprzedsionkowej <i>Right atrial lead dislodgement</i>	4 (2%)	0	0,2
Dyslokacja elektrody CS / <i>CS lead dislodgement</i>	5 (3%)	0	0,08
<i>Exit block</i> elektrody prawoprzedsionkowej <i>Right atrial lead exit block</i>	8 (5%)	0	<b>0,03</b>
<i>Exit block</i> elektrody CS / <i>CS lead exit block</i>	7 (4%)	2 (2%)	0,4
Uszkodzenie osłonki elektrody prawoprzedsionkowej <i>Right atrial lead insulation defect</i>	5 (3%)	1 (1%)	0,3
Uszkodzenie osłonki elektrody CS <i>CS lead insulation defect</i>	5 (3%)	0	0,08
Blok AV II stopnia / <i>2<sup>nd</sup> degree AV block</i>	18 (10%)	0	<b>0,001</b>
Zaburzenia sterowania elektrody CS <i>Sensing failure of the CS lead</i>	2 (1%)	0	0,3s
Zakrzepica żyły podobojczykowej <i>Subclavian vein thrombosis</i>	2 (1%)	0	0,3
Reoperacja / <i>Reoperation</i>	41 (23%)	2 (2%)	<b>&lt;0,0001</b>

Tab. 35. Czas wystąpienia po zabiegu niektórych późnych niepowodzeń i powikłań w obu grupach. Wyniki przedstawiono jako wartość mediany i zakres.

Tab. 35. *Time of occurrence of some complications after multisite atrial pacing insertion in both groups. Data are presented as median and range.*

Powikłanie / <i>Complication</i>	Grupa RA (n=179)	Grupa BB (n=97)
Dyslokacja elektrody prawoprzedstonkowej (mies.) <i>Right atrial lead dislodgement (months)</i>	3,5 (1,6–8,2)	0
Dyslokacja elektrody CS (mies.) <i>CS lead dislodgement (months)</i>	3,8 (1,2–21)	0
Exit block elektrody prawoprzedstonkowej (mies.) <i>Right atrial lead exit block (months)</i>	2,8 (1,7–60)	0
Exit block elektrody CS (mies.) <i>CS lead exit block (months)</i>	25,6 (1,6–92)	2 chorych, po 2 i 7 mies. <i>2 patients, after 2 and 7 months</i>
Uszkodzenie osłonki elektrody prawoprzedstonkowej (lata) / <i>Right atrial lead defect (years)</i>	3,7 (0,3–7)	1 chory, po 4 mies. <i>1 patient, after 1 month</i>
Uszkodzenie osłonki elektrody CS (lata) <i>CS lead defect (years)</i>	4,3 (1,1–6)	0

Powikłania infekcyjne, które były przyczyną reoperacji, wystąpiły podobnie często w obu grupach (4,5% chorych w grupie RA i 1% w grupie BB,  $p=0,1$ ). U 3 osób z grupy RA rozpoznano infekcyjne zapalenie wsierdza i z tego powodu u 2 usunięto układ stymulujący, odpowiednio: po 1 i 9 latach. U 1 chorego z grupy BB i u 5 osób z grupy RA stwierdzono odległą w okolicy łoża stymulatora. U wszystkich zastosowano leczenie chirurgiczne, przy tym u pacjenta z grupy BB i u 3 osób z grupy RA usunięto układ stymulujący (odpowiednio: po 1,7; 1,8; 4,6 i 4,8 latach).

Problemy związane z elektrodą prawoprzedstonkową stwierdzano u 1 (1%) chorego z grupy BB i u 17 pacjentów (9%) z grupy RA ( $p=0,01$ ). Z kolei problemy dotyczące elektrody CS wystąpiły, odpowiednio: u 2 (2%) i 19 (11%) chorych ( $p=0,008$ ).

U żadnego pacjenta z grupy BB nie odnotowano dyslokacji elektrody w okresie >30 dni po zabiegu, co wystąpiło u 9 chorych w grupie RA. U 4 osób dotyczyło to elektrody prawoprzedstonkowej, przy tym we wszystkich przypadkach były to elektrody o biernej fiksacji typu J (Biotronik: SX 53JBP – 3, PX 53JBP – 1 chory). Natomiast u 5 pacjentów w tej grupie doszło do przemieszczenia elektrody CS i we wszystkich przypadkach były to elektrody o biernej fiksacji (Biotronik: TIR 60BP – 1, V332 BP – 1, CXLA63 BP – 3 chorych). U wszystkich chorych przeprowadzono skutecznie zabieg repozycji elektrody.

Exit block odnotowano u 2 pacjentów z grupy BB w odniesieniu do elektrody CS oraz u 15 chorych z grupy RA, w której u 7 osób dotyczył on elektrody CS, a u 8 elektrody prawoprzedstonkowej. U 11 chorych z grupy RA przeprowadzono z powodzeniem zabieg repozycji elektrody.

Uszkodzenie osłonki elektrody prawoprzedstonkowej stwierdzono u 1 pacjenta z grupy BB oraz u 5 chorych z grupy RA, w której ponadto u 5 innych osób stwierdzono takie powikłanie w przypadku elektrody CS. U wszystkich chorych przeprowadzono zabieg naprawczy, ale u 1 pacjenta z grupy RA zakończył się on niepowodzeniem.



W grupie RA u 18 chorych wystąpiły zaburzenia przewodzenia typu bloku AV II stopnia (Wenckebach lub Mobitz 2), które były powodem implantacji elektrody komorowej. W grupie RA u 2 chorych przeprowadzono zabieg rewizji układu z powodu zaburzeń sterowania elektrody CS (odpowiednio: po 3,6 i 5,3 latach). U 2 innych pacjentów stwierdzono objawową zakrzepicę żyły podobojczykowej po stronie wszczepionego rozrusznika, którą z powodzeniem leczono zachowawczo.

Chorzy z grupy RA byli częściej leczeni szpitalnie z powodu powikłań i niepowodzeń stymulacji w późniejszym (> 30 dni) okresie po zabiegu (23% vs. 2% osób w grupie BB,  $p < 0,0001$ ), ale średni czas hospitalizacji nie różnił się w obu grupach. W grupie RA u 42 chorych odnotowano łącznie 57 hospitalizacji, a 10 osób było hospitalizowanych dwa razy. Natomiast w grupie BB z powodu powikłań lub niepowodzeń stymulacji odnotowano 2 hospitalizacje u 2 chorych. Średni czas tych hospitalizacji wynosił  $12 \pm 6$  dni (8 – 16) w grupie BB i  $14 \pm 9$  dni (4 – 44) w grupie RA ( $p = 0,9$ ).

Wystąpienie powikłań spowodowało utratę efektywnej wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej u 3 chorych (3%) z grupy BB oraz u 8 osób (5%) z grupy RA ( $p = 0,3$ ), przy tym analiza metodą Kaplana-Meiera nie wykazała różnic pomiędzy grupami w czasie ich wystąpienia ( $p = 0,12$ , log rank test). Powikłania te przedstawiono w tab. 36. W obu grupach u podobnego odsetka chorych usunięto elektrody i stymulator z powodu powikłań infekcyjnych. U tych pacjentów po pewnym czasie wszczepiono nowy układ i zastosowano jednomiejscową stymulację prawego przedsionka.

Tab. 36. Przyczyny utraty wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej (MAP) w obu grupach. Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek pacjentów z wymienionym powikłaniem.

Tab. 36. *Multisite atrial pacing (MAP) failure in both groups. Data are presented as the number and percentage of patients who failed to maintain MAP due to the given reason.*

Przyczyna utraty MAP <i>Reason of MAP failure</i>	Grupa RA (n=179)	Grupa BB (n=97)	p
Usunięcie układu z powodów infekcyjnych <i>Complete system removal due to infective complications</i>	3 (2%)	1 (1%)	0,5
Exit block elektrody prawoprzedsi- onkowej <i>Right atrial lead exit block</i>	1 (0,6%)	0	0,4
Exit block elektrody CS <i>CS lead exit block</i>	3 (2%)	2 (2%)	1,0
Uszkodzenie osłonki elektrody prawo- przedsionkowej <i>Right atrial lead defect</i>	1 (0,6%)	0	0,4
Razem / <i>All</i>	8 (5%)	3 (3%)	0,4
Czas utraty MAP (lata) (mediana, 1 i 3 kwartył oraz zakres) <i>MAP failure (years)</i> (median, 1 and 3 quartile, range)	3,5 [Q <sub>I</sub> 1,6; Q <sub>III</sub> 6,2] (3 mies. – 9 lat) (3 months – 9 years)	0,6 [Q <sub>I</sub> 0,3; Q <sub>III</sub> 1,2] (2 mies. – 1,7 lat) (2 months – 1.7 years)	0,12*

\*log-rank test

### 4.3. EFEKTY HEMODYNAMICZNE PORÓWNYWANYCH METOD WIELOMIEJSCOWEJ STYMULACJI PRZEDSIONKOWEJ

Badanie echokardiograficzne, w czasie którego analizowano efekty hemodynamiczne porównywanych metod wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej przeprowadzono u 28 pacjentów z grupy RA i 29 osób z grupy BB. Czas stosowania wielomiejscowej stymulacji przedsionków był znamienne dłuższy w grupie RA:  $2,8 \pm 1,3$  lat vs.  $1,3 \pm 0,5$  lat w grupie BB ( $p < 0,001$ ). Chorzy ci nie różnili się istotnie pod względem wieku, płci, rodzaju współistniejących schorzeń, ani stosowanego leczenia farmakologicznego (tab. 37 i 38). Chorobę organiczną serca stwierdzano u 14% chorych w grupie RA i 17% w grupie BB ( $p=0,7$ ), w tym przeżyty zawał serca, odpowiednio: u 2 i 2 pacjentów oraz łagodne zwężenie zastawki aortalnej, odpowiednio: u 2 i 3 osób w obu grupach. Średni wymiar LVESD, LVEDD oraz średnia LVFS i LVEF były prawidłowe, natomiast średni wymiar LA wskazywał na graniczną wielkość LA, przy tym wymienione parametry nie różniły się pomiędzy grupami. Czas trwania załamka P podczas rytmu zatokowego był istotnie wydłużony w obu grupach, ale nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupami w nasileniu zaburzeń przewodzenia w przedsionkach.

Częstość stymulacji, przy której przeprowadzano pomiary nie różniła się pomiędzy grupami. W obu grupach czas trwania załamka P skrócił się znamienne w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionków ( $p < 0,001$  vs. rytm zatokowy), ale nie wykazano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do długości załamka P oraz odstępu impuls-R w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionków. Również stopień skrócenia załamka P w czasie stymulacji w porównaniu do rytmu zatokowego nie różnił się w obu grupach:  $22 \pm 14$  ms w grupie RA i  $22 \pm 12$  ms w grupie BB ( $p=0,8$ ).

Tab. 37. Leczenie farmakologiczne stosowane w okresie przeprowadzania badania echokardiograficznego.

Tab. 37. *Pharmacotherapy administered at the time of the echocardiographic examination.*

Leki / Drugs	Grupa RA (N=28)	Grupa BB (N=29)	p
Leki antyarytmiczne / <i>Antiarrhythmics:</i>	28	28	0,5
Klasy 1 / <i>Class 1</i>	12	15	0,6
Beta-blokery / <i>B-blockers</i>	7	5	0,5
Klasy 3 / <i>Class 3:</i>	8	6	0,6
Amiodaron	3	2	0,7
Sotalol	5	4	1
Ca-blokery / <i>Ca-blockers</i>	1	1	0,4
Digoksyna / <i>Digoxin</i>	0	1	
Inne / <i>Other:</i>			
ACEI / ARBs	20	24	0,3
Statyny / <i>Statins</i>	10	13	0,5

Objaśnienia skrótów – jak w tab. 9 (*for abbreviations – see tab. 9*).

Tab. 38. Charakterystyka kliniczna pacjentów, u których badano efekty hemodynamiczne porównywanych metod wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej. Dane przedstawiono jako: liczba i odsetek pacjentów, albo średnia $\pm$ SD i zakres wskazanej zmiennej.

Tab. 38. *Clinical characteristics of patients in whom hemodynamic effects of the two methods of multisite atrial pacing were compared. Data are presented as the number and percentage of patients, or mean $\pm$ SD and range of the indicated variable.*

Zmienna / Variable	Grupa RA (N=28)	Grupa BB (N=29)	p
Wiek (lata) / Age (years)	66 $\pm$ 9 (44–79)	68 $\pm$ 8 (51–78)	0,4
Płeć: kobiety/mężczyźni Gender: women/men	14/14	19/10	0,2
Choroba strukturalna serca Structural heart disease	4 (14%)	5 (17%)	0,8
Choroba wieńcowa Coronary artery disease	7 (25%)	6 (21%)	0,7
Przebyty zawał serca / Previous MI	2	2	
Nadciśnienie tętnicze Arterial hypertension	24 (86%)	24 (83%)	0,8
Wada zastawkowa serca Valvular heart disease	2 (7%)	3 (10%)	0,7
Niewydolność serca klasy II wg NYHA II NYHA class heart failure	1 (4%)	1 (3%)	0,8
Cukrzyca / Diabetes	5 (18%)	6 (21%)	0,8
Przewlekła obturacyjna choroba płuc Chronic obstructive pulmonary disease	1 (4%)	1 (3%)	0,8
Czas obserwacji (lata) / Follow-up (yrs)	2,8 $\pm$ 1,3 (1,0–4,6)	1,3 $\pm$ 0,5 (1,0–2,7)	<b>&lt;0,001</b>
LA (mm)	40 $\pm$ 6 (27–50)	41 $\pm$ 6 (29–54)	0,9
LVESD (mm)	31 $\pm$ 5 (20–41)	31 $\pm$ 7 (18–50)	0,9
LVEDD (mm)	47 $\pm$ 6 (36–57)	49 $\pm$ 6 (38–62)	0,4
LVFS (%)	35 $\pm$ 8 (20–50)	37 $\pm$ 9 (20–60)	0,4
LVEF (%)	61 $\pm$ 8 (46–72)	62 $\pm$ 7 (43–78)	0,9
†P-SR (ms)	145 $\pm$ 15* (120–180)	140 $\pm$ 15* (120–169)	0,2
†P-BI (ms)	123 $\pm$ 14* (101–160)	118 $\pm$ 2* (95–150)	0,1
PR (ms)	196 $\pm$ 27 (140–268)	192 $\pm$ 32 (145–255)	0,6
Impuls-R (ms)	203 $\pm$ 30 (144–253)	191 $\pm$ 34 (130–272)	0,1
HR (min <sup>-1</sup> )	71 $\pm$ 3 (70–80)	70 $\pm$ 1 (70–75)	0,3

†w okresie badania echokardiograficznego (at time of echocardiography)

\*p<0,001 P-SR vs. P-BI w obu grupach (p<0.001 P-SR vs. P-BI in both groups).

LVESD, LVEDD – wymiar końcowoskurczowy i końcoworozkurczowy LV (LV end-systolic and end-diastolic diameter), P-SR – długość załamka P podczas rytmu zatokowego (sinus P duration), P-BI – długość załamka P podczas wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej (P duration during multisite atrial pacing), PR – odstęp PR podczas rytmu zatokowego (PR interval during sinus rhythm), Impuls-R – odstęp impuls-R w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej (pacing spike-R interval during multisite atrial pacing), HR – częstość stymulacji (heart rate); MI – myocardial infarction.

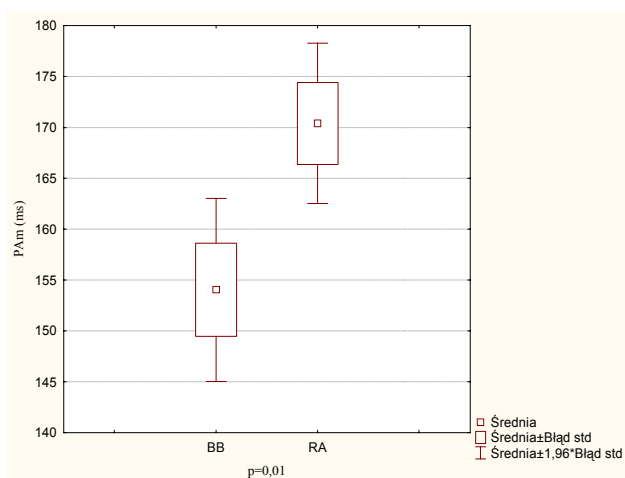
### Globalna funkcja serca

Rzut serca i wskaźnik MPI nie różniły się pomiędzy grupami. U pacjentów z grupy RA  $VTI_{Ao}$  wynosił  $30,2 \pm 6,8$  cm (20,3–45,9), a w grupie BB  $29,9 \pm 5,9$  cm (21,2–41,3) ( $p=0,9$ ). Wskaźnik MPI wynosił, odpowiednio:  $42 \pm 13$  (16–71) i  $48 \pm 12$  (26–65) ( $p=0,07$ ).

Nie stwierdzono także różnicy czasu PAo pomiędzy grupami, który wynosił  $299 \pm 36$  ms (223–364) w grupie RA i  $289 \pm 46$  ms (205–378) w grupie BB ( $p=0,4$ ), ani czasu LVET, odpowiednio:  $305 \pm 27$  ms (265–364) i  $302 \pm 20$  ms (274–350) ( $p=0,7$ ).

### Funkcja lewego przedsionka

U pacjentów z grupy BB skurcz LA następował wcześniej niż w grupie RA, na co wskazywał znamienne krótszy czas  $PA_m$ , który wynosił, odpowiednio:  $154 \pm 24$  ms i  $170 \pm 21$  ms, ( $p=0,01$ ) (ryc. 81). Pomimo to czas trwania fali przedsionkowej ( $A_{dur,m}$ ) nie różnił się pomiędzy grupami, jak również nie stwierdzono, aby rodzaj wielomiejscowej stymulacji przedsionków wpływał na inne parametry określające funkcję LA, takie jak  $\%A_m$ ,  $VTI-A_m$ ,  $A_m V_{max}$  czy  $DTA_m$  (tab. 39).



Ryc. 81 Czas mierzony od impulsu stymulacji do szczytu fali przedsionkowej napływu mitralnego ( $PA_m$ ) w porównywanych grupach pacjentów.

*Fig. 81. Time interval between the pacing spike and the peak of left atrial filling wave ( $PA_m$ ) in both groups.*

Tab. 39. Parametry określające funkcję LA w badaniu echokardiograficznym metodą doplera u pacjentów leczonych porównywanymi metodami wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej.

Tab. 39. Doppler flow indices of the LA function in patients from the compared groups.

Zmienna / Variable	Grupa RA (N=28)	Grupa BB (N=29)	p
A <sub>m</sub> Vmax (m/s)	0,71 ± 0,18 (0,35–1,02)	0,69 ± 0,19 (0,37–1,16)	0,7
DTA <sub>m</sub> (m/s <sup>2</sup> )	7,2 ± 3 (3,1–14,7)	7,3 ± 3 (3,6–15,5)	0,9
Adur <sub>m</sub> (ms)	167 ± 22 (129–210)	163 ± 22 (124–210)	0,5
DFT <sub>m</sub> (ms)	416 ± 52 (292–525)	407 ± 37 (326–485)	0,8
%A <sub>m</sub> (%)	41 ± 8 (28–55)	41 ± 7 (28–57)	0,9
VTI-A <sub>m</sub> (cm)	8,3 ± 2,5 (4–16,2)	8,0 ± 1,9 (4–11,9)	0,6
PA <sub>m</sub> (ms)	170 ± 21 (131–205)	154 ± 24 (103–205)	<b>0,01</b>

A<sub>m</sub> Vmax – prędkość maksymalna fali przedsionkowej w czasie skurczu LA (*peak velocity of the LA filling wave*), DTA<sub>m</sub> – deceleracja fali przedsionkowej napływu mitralnego (*deceleration time of the LA filling wave*), Adur<sub>m</sub> – czas trwania fali przedsionkowej napływu mitralnego (*duration of the LA filling wave*), DFT<sub>m</sub> – czas napływu przez zastawkę mitralną (*mitral inflow duration*), %A<sub>m</sub> – udział procentowy fali przedsionkowej w całkowitym czasie napływu mitralnego (*percent LA filling*), VTI-A<sub>m</sub> – całka prędkości przepływu w czasie w fazie skurczu LA (*velocity time integral of the LA filling wave*), PA<sub>m</sub> – czas od impulsu stymulacji do szczytu fali przedsionkowej napływu mitralnego (*time interval from the pacing spike to the peak of LA filling wave*).

### Funkcja prawego przedsionka.

Nie stwierdzono istotnych różnic badanych parametrów oceniających funkcję prawego przedsionka pomiędzy porównywanymi rodzajami wielomiejscowej stymulacji przedsionków (tab. 40).

Tab. 40. Funkcja prawego przedsionka w badaniu echokardiograficznym metodą doplera u pacjentów leczonych porównywanymi metodami wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej.

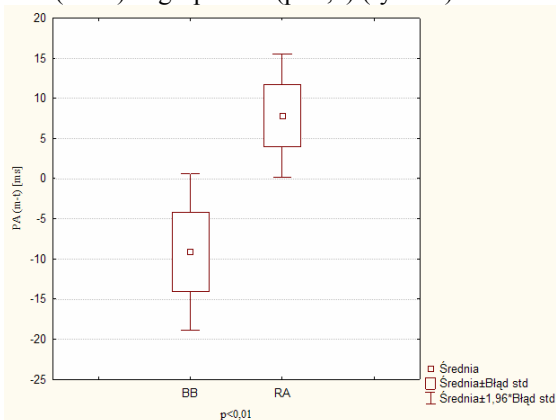
Tab. 40. Doppler flow indices of right atrial function in patients from the compared groups.

Zmienna / Variable	Grupa RA (N=28)	Grupa BB (N=29)	p
A <sub>t</sub> Vmax (m/s)	0,41 ± 0,09 (0,24–0,60)	0,43 ± 0,10 (0,27–0,70)	0,3
DTA <sub>t</sub> (m/s <sup>2</sup> )	3,5 ± 1 (1,9–6,5)	3,6 ± 1 (1,8–5,4)	0,8
Adur <sub>t</sub> (ms)	178 ± 28 (126–234)	184 ± 26 (135–238)	0,5
DFT <sub>t</sub> (ms)	448 ± 45 (354–531)	451 ± 40 (373–524)	0,8
%A <sub>t</sub> (%)	40 ± 8 (27–53)	41 ± 6 (28–53)	0,8
VTI-A <sub>t</sub> (cm)	5,5 ± 1,4 (2,9–8,5)	6,0 ± 1,8 (3–11,1)	0,2
PA <sub>t</sub> (ms)	163 ± 22 (126–211)	164 ± 27 (108–231)	0,97

A<sub>t</sub> Vmax – prędkość maksymalna fali przedsionkowej w czasie skurczu prawego przedsionka (*peak velocity of the right atrial filling wave*), DTA<sub>t</sub> – deceleracja fali przedsionkowej napływu przez zastawkę trójdzielną (*deceleration time of the right atrial filling wave*), Adur<sub>t</sub> – czas trwania fali przedsionkowej napływu trójdzielnego (*duration of the right atrial filling wave*), DFT<sub>t</sub> – czas napływu przez zastawkę trójdzielną (*inflow duration*), %A<sub>t</sub> – udział procentowy fali przedsionkowej w całkowitym czasie napływu trójdzielnego (*percent right atrial filling*), VTI-A<sub>t</sub> – całka prędkości przepływu w czasie w fazie skurczu prawego przedsionka (*velocity time integral of the right atrial filling wave*), PA<sub>t</sub> – czas od impulsu stymulacji do szczytu fali przedsionkowej napływu trójdzielnego (*time interval from the pacing spike to the peak of the right atrial filling wave*).

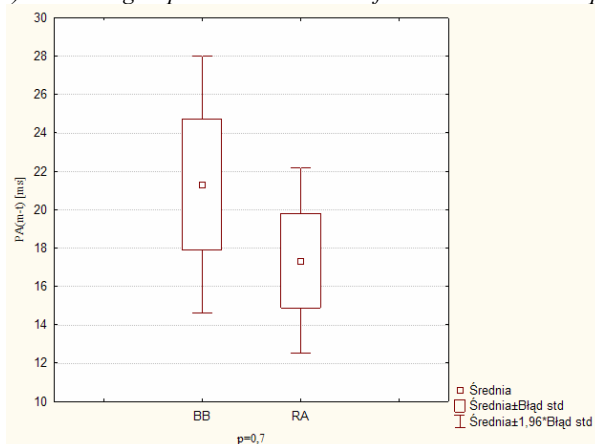
### Sekwencja skurczu przedsionków

W grupie BB, w wyniku wcześniejszej aktywacji LA stwierdzono odwrócenie prawidłowej (prawy-lewy przedsionek) sekwencji skurczu przedsionków. Wskazuje na to ujemny średni wynik PA(m-t) w grupie BB:  $-9 \pm 27$  ms ( $-59$ – $68$ ) vs.  $8 \pm 20$  ms ( $-33$ – $49$ ) w grupie RA ( $p < 0,01$ ) (ryc. 82). Odwrócenie sekwencji skurczu przedsionków stwierdzano u 10 chorych w grupie RA (36%) i 22 (76%) w grupie BB ( $p = 0,004$ ). Nie stwierdzono różnicy wartości bezwzględnych średnich PA(m-t) pomiędzy grupami:  $17 \pm 13$  ms (0–9) w grupie RA i  $21 \pm 18$  ms (0–68) w grupie BB ( $p = 0,7$ ) (ryc. 83).



Ryc. 82. Różnica czasu mierzonego od impulsu stymulacji do szczytu fali przedsionkowej napływu mitralnego i trójdzielnego [PA(m-t)] w porównywanych grupach chorych. Ujemny średni wynik w grupie BB wskazuje na odwrócenie sekwencji skurczu przedsionków.

Fig. 82. Time difference between pacing spike and the peak of the left atrial filling wave and between pacing spike and the peak of the right atrial filling wave in both groups [PA(m-t)]. Negative mean value of PA(m-t) in the BB group indicates reversal of atrial contraction sequence.



Ryc. 83. Na rycinie pokazano wartości bezwzględne czasu PA(m-t) w porównywanych grupach chorych, mierzonego jako różnica czasu od impulsu stymulacji do szczytu fali przedsionkowej napływu mitralnego i trójdzielnego.

Fig. 83. Absolute value of PA(m-t) in both groups, that was measured as the time difference between the pacing spike and the peak of the left atrial filling wave and between the pacing spike and the peak of the right atrial filling wave.

### Przepływ w żyłach płucnych

Wiarygodną wizualizację przepływu w żyłach płucnych uzyskano u 26 pacjentów z grupy RA (93%) i 25 osób z grupy BB (86%). Wyniki pomiarów ocenianych parametrów przedstawiono w tab. 41. Nie stwierdzono, aby rodzaj wielomiejscowej stymulacji przedsionków wpływał na VTI-S, VTI-D lub S/D,  $Adur_m$ ,  $Adur_p$ , czy różnicę tych czasów ( $Adif_{m-p}$ ). Natomiast u 4 (15%) pacjentów z grupy RA i 3 (12%) chorych z grupy BB ( $p=0,7$ ) stwierdzono dłuższy czas trwania fali wstecznego przepływu krwi do żyły płucnej podczas skurczu lewego przedsionka ( $Adur_p$ ) w porównaniu do czasu trwania fali przedsionkowej napływu mitralnego ( $Adur_m$ ). Wskazuje na to ujemny wynik różnicy tych czasów ( $Adif_{m-p}$ ) uzyskany u tych pacjentów. W grupie RA wydłużenie  $Adur_p$  względem  $Adur_m$  wynosiło u kolejnych chorych (wartości bezwzględne): 2, 6, 9 i 68 ms, a w grupie BB 1, 17 i 23 ms. W grupie RA u 1 z tych pacjentów stwierdzano odwrócenie sekwencji skurczu przedsionków, a  $Adif_{m-p}$  wynosił u niego 6 ms. Odwrócenie sekwencji skurczu stwierdzono także u 2 spośród 3 wymienionych chorych z grupy BB, u których  $Adif_{m-p}$  wynosił, odpowiednio: 17 ms i 23 ms.

Tab. 41. Parametry przepływu w żyłach płucnych w badaniu echokardiograficznym metodą dopłera u pacjentów leczonych porównywanymi metodami wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej.

Tab. 41. *Doppler flow indices of the pulmonary vein inflow in patients from the compared groups.*

Zmienna Variable	Grupa RA (N=26)	Grupa BB (N=25)	p
VTI-S (cm)	19 ± 5 (10,3–29,1)	17 ± 4 (9,5–23,5)	0,2
VTI-D (cm)	10 ± 3 (3,1–16,8)	8 ± 3 (3,4–16,4)	0,1
S/D	2,3 ± 1 (0,8–5,4)	2,5 ± 1 (0,7–4,9)	0,4
$Adur_p$ (ms)	140 ± 24 (105–214)	143 ± 19 (107–176)	0,3
$Adur_m$ (ms)	167 ± 22 (129–210)	163 ± 22 (124–210)	0,5
$Adif_{m-p}$ (ms)	27 ± 36 (-68–100)	21 ± 24 (-23–76)	0,5

VTI-S, VTI-D – całka prędkości przepływu w czasie w żyłach płucnych w fazie skurczu (S) i rozkurczu (D) komór (*velocity time integral of the systolic (S) and diastolic (D) pulmonary wave during ventricular systole and diastole*),  $Adur_p$  – czas trwania fali wstecznego przepływu w żyłę płucnej podczas skurczu LA (*duration of atrial wave at the level of pulmonary veins during LA systole*),  $Adur_m$  – czas trwania fali przedsionkowej napływu mitralnego (*duration of the left atrial filling wave at the level of the mitral valve*),  $Adif_{m-p}$  – różnica czasu trwania fali przedsionkowej na poziomie zastawki mitralnej i napływu z żył płucnych (*difference in atrial filling wave at the level of the mitral valve and pulmonary veins*)

### Mechaniczne opóźnienie AV

Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w czasie mechanicznego opóźnienia AV zarówno dla prawego ( $p=0,2$ ), jak i lewego serca ( $p=0,9$ ) (tab. 42).

Tab. 42. Mechaniczne opóźnienie przedsionkowo-komorowe w prawym (AV-RV) i lewym sercu (AV-LV) u pacjentów leczonych porównywanymi metodami wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej.

Tab. 42. Mechanical right (AV-RV) and left (AV-LV) atrio-ventricular delay determined in patients from compared groups with multisite atrial pacing.

Zmienna Variable	Grupa RA (N=26)	Grupa BB (N=29)	p
AV-RV (ms)	122,4 ± 25 (77–163)	136,6 ± 29 (96–174)	0,2
AV-LV (ms)	136,7 ± 39 (77–224)	128,1 ± 32 (51–204)	0,9

### Synchronia skurczu przedsionków oceniana na podstawie echokardiografii tkankowej

Nie stwierdzono różnicy pomiędzy porównywanymi rodzajami stymulacji w odniesieniu do czasu p-LLA, określającego opóźnienie elektromechaniczne w obrębie bocznej ściany LA (p=0,9). Natomiast w pozostałych ocenianych rejonach obu przedsionków czas mierzony od impulsu stymulacji do początku skurczu w danym segmencie był znacznie krótszy w grupie BB, w porównaniu do grupy RA. Stwierdzano to zarówno w obrębie przedniej (p=0,01) i dolnej ściany LA (p<0,01), jak i przegrody międzyprzedsionkowej (p<0,01) oraz bocznej ściany prawego przedsionka (p=0,04) (tab. 43).

W grupie BB stwierdzono znacznie większą synchronię skurczu w obrębie lewego przedsionka ( $\Delta$ -LA) w porównaniu do grupy RA (p=0,001). Stwierdzono także tendencję do lepszej synchronii skurczu obu przedsionków ( $\Delta$ -IAD), ale nie była ona statystycznie (p=0,08) (tab. 44 i ryc. 84).

Oceniając sekwencję aktywacji przedsionków w grupie BB nie wykazano różnic w opóźnieniach elektromechanicznych pomiędzy badanymi rejonami (p=0,66) (ryc. 85). Natomiast w grupie RA stwierdzono tendencję do wcześniejszej aktywacji LLA, w porównaniu do pozostałych ocenianych segmentów, ale nie była ona znamienna (p=0,056) (ryc. 86).

Tab. 43. Opóźnienie elektromechaniczne w różnych rejonach przedsionków u pacjentów leczonych porównywanymi metodami wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, oceniane na podstawie doplera tkankowego (TDI).

Tab. 43. Electromechanical delay in different atrial walls in patients treated with compared methods of multisite atrial pacing, assessed by tissue Doppler echocardiography (TDI).

Zmienna / Variable	Grupa RA (N=28)	Grupa BB (N=29)	p
p-LLA (ms)	61 ± 19 (29–113)	60 ± 21 (11–101)	0,9
p-ALA (ms)	74 ± 18 (30–106)	61 ± 18 (0–89)	<b>0,01</b>
p-ILA (ms)	74 ± 17 (40–103)	60 ± 17 (23–86)	<b>&lt;0,01</b>
p-IAS (ms)	71 ± 20 (34–120)	55 ± 17 (23–91)	<b>&lt;0,01</b>
p-LRA (ms)	73 ± 20 (40–114)	61 ± 21 (0–92)	<b>0,04</b>

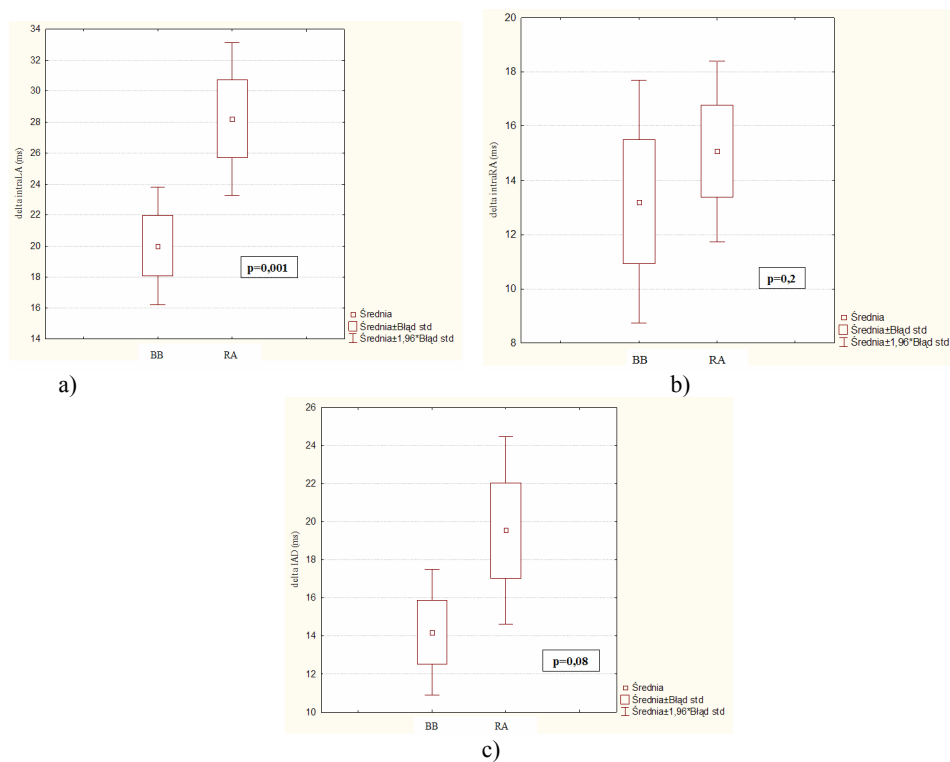
p-LLA, p-ALA, p-ILA, p-IAS, p-LRA – czas mierzony od impulsu stymulacji do początku fali przedsionkowej rejestrowanej techniką TDI w obrębie, odpowiednio: bocznej, przedniej i dolnej ściany LA, przegrody międzyprzedsionkowej i bocznej ściany prawego przedsionka (*the interval between the pacing spike and the beginning of the atrial wave assessed by TDI in the lateral, anterior and inferior LA, interatrial septum and the lateral right atrium, respectively*).



Tab. 44. Synchronia skurczu obu przedsionków ( $\Delta$ -IAD) oraz w obrębie lewego ( $\Delta$ -LA) i prawego przedsionka ( $\Delta$ -RA) w porównywanych grupach pacjentów, oceniane na podstawie doplera tkanekowego.

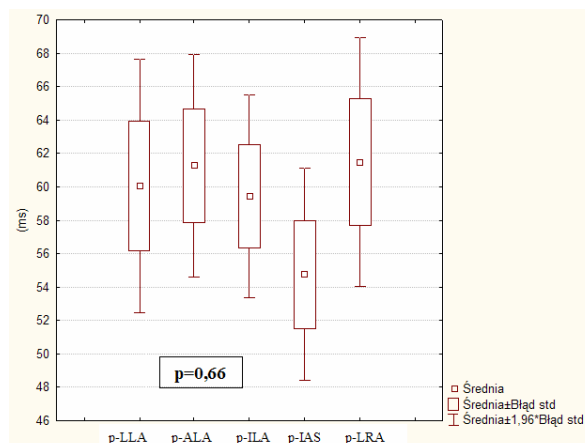
Tab. 44. Interatrial ( $\Delta$ -IAD), intra-left-atrial ( $\Delta$ -LA) and intra-right-atrial ( $\Delta$ -RA) contraction synchrony assessed by tissue Doppler echocardiography in compared groups with multisite atrial pacing.

Zmienna / Variable	Grupa RA (N=28)	Grupa BB (N=29)	p
$\Delta$ -IAD (ms)	20 $\pm$ 13 (2–48)	14 $\pm$ 9 (0–33)	0,08
$\Delta$ -LA (ms)	28 $\pm$ 13 (6–57)	20 $\pm$ 10 (5–58)	<b>0,001</b>
$\Delta$ -RA (ms)	15 $\pm$ 9 (2–34)	13 $\pm$ 12 (0–49)	0,2



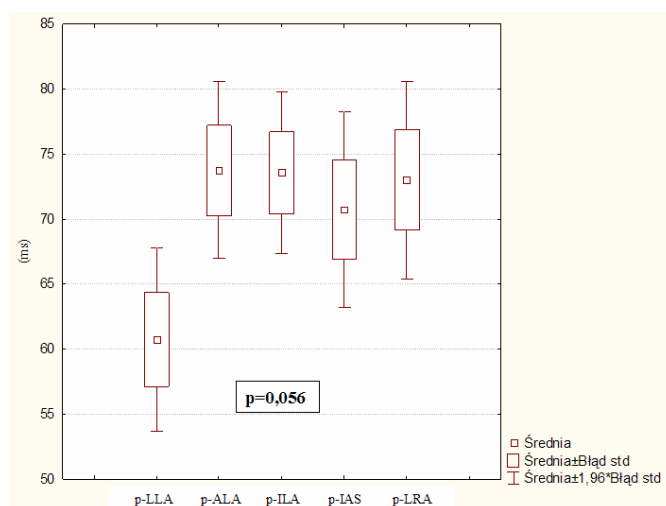
Ryc. 84. Porównanie synchronii skurczu w badanych grupach chorych: (a) synchronia skurczu w obrębie LA (delta intraLA), (b) synchronia skurczu w obrębie prawego przedsionka (delta intra-RA), (c) synchronia skurczu obu przedsionków (delta IAD).

Fig. 84. Comparison of atrial contraction synchrony between both groups of patients with multisite atrial pacing: a) intra-left-atrial (delta intraLA), a) intra-right-atrial (delta intraRA), and c) interatrial contraction synchrony (delta IAD).



Ryc. 85. Sekwencja aktywacji przedsionków w grupie BB, określana na podstawie średniego opóźnienia elektromechanicznego w badanych regionach, ocenianego techniką doplera tkankowego. Objaśnienia skrótów jak w tab. 43.

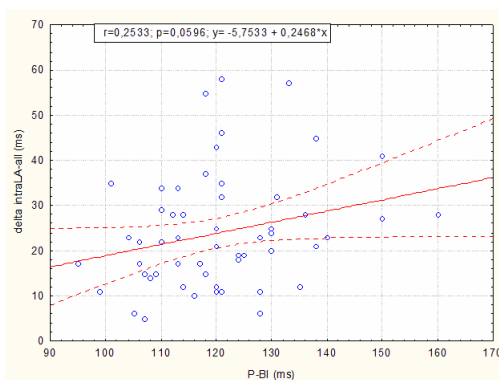
Fig. 85. Atrial activation sequence in patients from the BB group determined by the mean electro-mechanical delay assessed in different atrial walls by tissue Doppler echocardiography. For abbreviations – see tab. 43.



Ryc. 86. Sekwencja aktywacji przedsionków w grupie RA, określana na podstawie średniego opóźnienia elektromechanicznego w badanych regionach, ocenianego techniką doplera tkankowego. Objaśnienia skrótów jak w tab. 43.

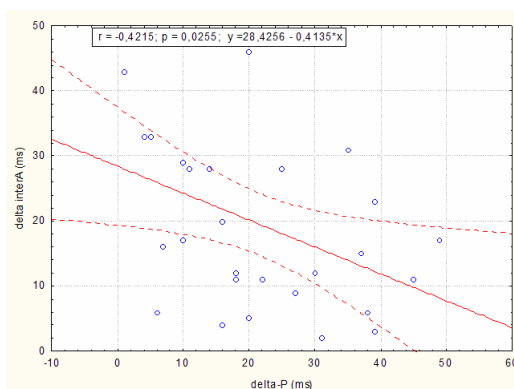
Fig. 86. Atrial activation sequence in patients from the RA group determined by the mean electro-mechanical delay assessed in different atrial walls by tissue Doppler echocardiography. For abbreviations – see tab. 43.

W całej badanej populacji pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową (n=57) stwierdzono korelację pomiędzy długością załamka P w czasie stymulacji i synchronią skurczu w obrębie LA, choć uzyskany wynik był na granicy znamienności statystycznej:  $r=0,3$  ( $p=0,0596$ ) (ryc. 87). Tym samym im krótszy był czas trwania załamka P w czasie stymulacji tym lepsza była koordynacja skurczu LA. Ponadto w grupie RA wykazano korelację pomiędzy stopniem skrócenia załamka P w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej w porównaniu do rytmu zatokowego i synchronią skurczu obu przedsionków:  $r=-0,4$  ( $p=0,03$ ) (ryc. 88). Im większe skrócenie załamka P powodowała stymulacja przedsionkowa tym lepsza była synchronia skurczu obu przedsionków.



Ryc. 87. Korelacja pomiędzy długością załamka P w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej (P-BI) i synchronią skurczu w obrębie LA w całej badanej populacji pacjentów (delta intraLA-all).

*Fig. 87. Correlation between P duration during multisite atrial pacing (P-BI) and intra-left-atrial contraction synchrony in all studied patients (delta intraLA-all).*



Ryc. 88. Korelacja pomiędzy skróceniem załamka P w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej w porównaniu do rytmu zatokowego (delta-P) i synchronią skurczu obu przedsionków (delta interA) w grupie RA.

*Fig. 88. RA group: correlation between P duration shortening during multisite atrial pacing when compared to sinus rhythm (delta-P) and the interatrial contraction synchrony (delta interA).*

#### 4.4. WYSTĘPOWANIE *OVERSENSINGU* FALI R W BADANYCH POŁOŻENIACH ELEKTRODY PRAWOPRZEDSIONKOWEJ ORAZ W OKOLICY UJŚCIA I PROKSYMALNYM ODCINKU ZATOKI WIEŃCOWEJ

Występowanie i charakterystykę FFRS oceniano u 70 pacjentów (36 kobiet i 34 mężczyzn, wieku  $70 \pm 10$  lat) z elektrodą prawoprzedSIONKOWĄ implantowaną w RAA, oraz u 69 osób (36 kobiet i 33 mężczyzn, wiek  $70 \pm 9$  lat) z elektrodą prawoprzedSIONKOWĄ implantowaną w regionie wiązki Bachmanna. W tej części pracy skrót BB używany jest dla lokalizacji elektrody przedSIONKOWEJ w okolicy wiązki Bachmanna.

Typy elektrod prawoprzedSIONKOWYCH oraz stymulatorów stosowanych u badanych pacjentów przedstawiono w tab. 45. Parametry stymulacji i sterowania mierzone w czasie kiedy przeprowadzono badanie FFRS przedstawiono w tab. 46. Próg stymulacji BP był wyższy w BB, a opór stymulacji, zarówno w konfiguracji UP, jak i BP, niższy niż w RAA. Wynikało to głównie ze stosowania różnych typów elektrod w porównywanych miejscach w przedSIONKACH. Próg stymulacji w konfiguracji UP oraz parametry sterowania ( $P_{min}$  i  $P_{mean}$ ) nie różniły się pomiędzy RAA i BB.

Ponadto u 107 chorych (61 kobiet i 46 mężczyzn, wiek  $70 \pm 9$  lat) badano występowanie FFRS w odniesieniu do elektrod lewoprzedSIONKOWYCH implantowanych w regionie CS. U tych pacjentów w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku CS u 58 osób implantowano elektrodę Elox P 53BP, u 5 – Elox 60BP, u 22 – Selox SR 53BP, a u 17 chorych – YP 60BP. Wśród tych pacjentów 79 osób miało wszczepiony stymulator Axios D lub Axios DR, 16 – Philos DR, 12 – Logos DS., a elektroda prawoprzedSIONKOWA była umieszczona w RAA, albo w BB. Dane na temat parametrów stymulacji i sterowania w regionie CS przedstawiono i omówiono w dalszej części tego rozdziału.

Tab. 45. Typy elektrod i stymulatorów implantowanych u pacjentów, u których badano występowanie FFRS w zależności od lokalizacji elektrody prawoprzedSIONKOWEJ w RAA lub okolicy wiązki Bachmanna (BB).

Tab. 45. Leads and pacemaker models implanted in patients in whom far field R-wave sensing (FFRS) was assessed in the RAA or Bachmann's bundle region (BB).

Elektroda / Stymulator <i>Lead / Pacemaker</i>	RAA (N=70)	BB (N=69)
Elektroda prawoprzedSIONKOWA <i>Right atrial lead:</i>		
Elox 53BP, Elox P 53BP	10	46
Selox SR 53BP	4	23
TIJ 53BP	4	0
Synox SX 53JBP	42	0
Polyrox PX 53JBP	9	0
Retrox RX 53JBP	1	0
Stymulator / <i>Pacemaker:</i>		
Axios D, Axios DR	40	54
Philos DR	4	13
Logos DS.	25	2
Actros D	1	0

Tab. 46. Parametry stymulacji i sterowania mierzone w czasie badania, podczas którego oceniano występowanie FFRS w zależności od lokalizacji elektrody prawoprzedstonkowej.

Tab. 46. *Atrial pacing and sensing characteristics at the compared right atrial lead sites at the time of follow-up when FFRS measurements were performed.*

Polaryzacja <i>Polarity</i>	Zmienna <i>Variable</i>	RAA (N=70)	BB (N=69)	p
UP	Próg stymulacji (V) <i>Pacing threshold</i>	0,8 ± 0,5 (0,3–2,8)	0,9 ± 0,5 (0,3–2,2)	0,2
	Opór stymulacji (Ω) <i>Pacing impedance</i>	671 ± 246 (279–1153)	435 ± 133 (220–982)	<0,001
	Pmin (mV)	2,7 ± 1,5 (0,6–6,6)*	2,7 ± 1,7 (0,3–11,7)*	0,8
	Pmean (mV)	3,1 ± 1,7 (0,7–7,0)*	3,2 ± 1,9 (0,4–2,2)*	0,8
BP	Próg stymulacji (V) <i>Pacing threshold</i>	0,9 ± 0,5 (0,3–3,0)	1,1 ± 0,6 (0,4–2,6)	0,02
	Opór stymulacji (Ω) <i>Pacing impedance</i>	710 ± 274 (305–1274)	533 ± 154 (274–1070)	<0,001
	Pmin (mV)	2,7 ± 1,5 (0,6–6,4)*	3,0 ± 1,6 (0,5–10,3)*	0,2
	Pmean (mV)	3,2 ± 1,7 (0,8–7,2)*	3,5 ± 1,8 (0,5–10,8)*	0,3

\*p<0,001 Pmin vs. Pmean UP i BP (*Pmin vs. Pmean UP and BP*)

Pmin – minimalna (*minimal*), Pmean – średnia amplituda fali P w czasie rytmu zatokowego (*mean amplitude of sensed P-wave*), UP – konfiguracja jednobiegunowa (*unipolar*), BP – konfiguracja dwubiegunowa (*bipolar*)

#### 4.4.1. Wyniki w zależności od lokalizacji elektrody prawoprzedstonkowej

##### Rytm zatokowy

Przy zaprogramowanej najwyższej czułości UP w kanale prawoprzedstonkowym nie rejestrowano FFRS u 16% pacjentów z elektrodą w RAA, natomiast był on obecny u wszystkich chorych z elektrodą w BB (p<0,0001) (tab. 47). Podobnie wyniki uzyskano przy czułości UP równej 0,5 mV (p=0,002) (tab. 48). W konfiguracji BP czułości odsetek pacjentów, u których nie rejestrowano FFRS zwiększył się istotnie w obu grupach (p<0,01) (tab. 47). Nie stwierdzono przy tym różnic przy zaprogramowanej maksymalnej czułości BP, natomiast przy czułości BP równej 0,5 mV odsetek chorych bez FFRS był większy u pacjentów z elektrodą w BB (p=0,01) (tab. 47 i tab. 48).

Wyniki pomiaru amplitudy FFRS oraz czasu występowania FFRS (R-T<sub>1</sub>) przedstawiono w tab. 49. Amplituda FFRS w konfiguracji UP nie różniła się pomiędzy RAA i BB. Po zmianie konfiguracji czułości na BP w obu położeniach elektrody prawoprzedstonkowej obserwowano znamienne zmniejszenie amplitudy FFRS (p<0,0001), przy tym była ona istotnie mniejsza w BB: 0,2±0,1 mV vs. 0,4±0,3 mV; p<0,0001 (ryc. 89).

Czas wystąpienia FFRS był krótszy w konfiguracji czułości UP w porównaniu do BP (p<0,0001) w obu położeniach elektrody prawoprzedstonkowej, natomiast nie stwierdzono różnic czasu R-T<sub>1</sub> pomiędzy RAA i BB. Przy czułości UP w RAA u 2 chorych i w BB u 1 pacjenta uzyskano ujemne wartości czasu R-T<sub>1</sub>, tzn. FFRS był rejestrowany wcześniej w kanale prawoprzedstonkowym rozrusznika niż zespół QRS w ekg.

Wyniki porównania amplitudy fali P do amplitudy FFRS przedstawiono w tab. 50. W obu położeniach elektrody prawoprzedstonkowej Pmean/FFRSa i Pmin/FFRSa był

większy w konfiguracji BP, niż w konfiguracji UP ( $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono różnic tych wskaźników pomiędzy RAA i BB w konfiguracji UP, ale po zaprogramowaniu czułości BP były one większe w BB ( $p < 0,0001$ ).

Analizę zapisów IEGM z kanału prawoprzedśionkowego w czasie rytmu zatokowego w konfiguracji BP przeprowadzono u 65 pacjentów z elektrodą prawoprzedśionkową w RAA oraz u 68 chorych z elektrodą w BB. Odsetek pacjentów, u których nie rejestrowano fali V był większy przy lokalizacji elektrody w RAA ( $p < 0,001$ ) (tab. 47). Wyniki pomiaru amplitudy fali A i fali V oraz wskaźnika A/V przedstawiono w tab. 51. Amplituda fali V była większa w RAA ( $p < 0,001$ ), natomiast amplituda fali A i wskaźnik A/V były większe w BB (odpowiednio:  $p = 0,001$  i  $p = 0,004$ ).

Tab. 47. Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono FFRS w ocenianych położeniach elektrod przedśionkowych przy zaprogramowanej największej dostępnej czułości oraz odsetek pacjentów, u których nie rejestrowano fali V w IEGM.

Tab. 47. Percentage of patients in whom FFRS was not observed at the given atrial lead sites at the maximal available sensitivity, and the percentage of patients with no V-wave on the IEGM.

Polaryzacja <i>Polarity</i>	Pomiar <i>Measurement</i>	RAA (N=70)	BB (N=69)	CS (N=107)	p
UP	Rytm zatokowy <i>Sinus rhythm</i>	16%*	0%*	1%	<0,001
BP		66%†	70%†	15%	<0,001
UP	MAP	13%§	1%§	1%	0,001
BP		57%**	72%**	14%	<0,001
BP	Rytm zatokowy <i>Sinus rhythm</i> IEGM	28%# (N=65)	4%# (N=68)	1% (N=105)	<0,001

\* $p < 0,0001$ ; † $p = 0,4$ ; § $p < 0,01$ ; # $p < 0,001$ ; \*\* $p = 0,04$

MAP – wielomiejskowa stymulacja przedśionkowa (*multisite atrial pacing*).

Tab. 48. Odsetek pacjentów, u których nie rejestrowano FFRS w badanych położeniach elektrody prawoprzedśionkowej przy zaprogramowanej czułości równej 0,5 mV.

Tab. 48. Percentage of patients in whom FFRS was not observed at the compared right atrial lead sites at the programmed sensitivity of 0.5 mV.

Polaryzacja <i>Polarity</i>	Pomiar <i>Measurement</i>	RAA (N=70)	BB (N=69)	p
UP	Rytm zatokowy <i>Sinus rhythm</i>	16%	1%	0,002
BP		89%	99%	0,01
UP	MAP	13%	3%	0,03
BP		91%	97%	0,1

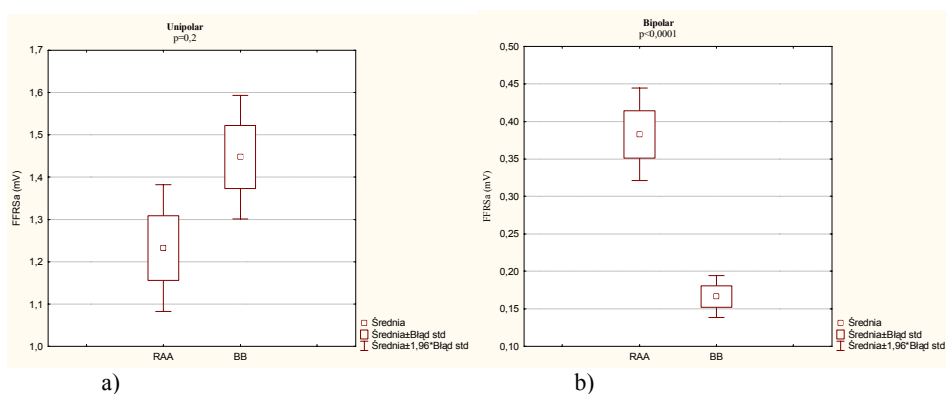
Tab. 49. Charakterystyka FFRS w badanych położeniach elektrody prawoprzedzionkowej.  
 Tab. 49. FFRS characteristics at the compared right atrial lead sites.

Polaryzacja <i>Polarity</i>	Pomiar <i>Measurement</i>	Zmienna <i>Variable</i>	RAA (N=70)	BB (N=69)	p
UP	SR	FFRSa (mV)	1,2±0,6 (0,5–3,5)*	1,4±0,6 (0,4–3,0)*	0,2
		R-T <sub>1</sub> (ms)	36±20 (-12–94)†	30±18 (-10–81)†	0,1
BP	SR	FFRSa (mV)	0,4±0,3 (0,1–1,4)*	0,2±0,1 (0,1–0,6)*	<0,0001
		R-T <sub>1</sub> (ms)	68±21 (26–112)†	65±28 (24–135)†	0,7
UP	MAP	FFRSa (mV)	1,3±0,7 (0,5–4,0)*	1,4±0,6 (0,1–3,0)*	0,1
		R-T <sub>1</sub> (ms)	37±18 (-3–86)†	32±16 (-24–82)†	0,2
BP	MAP	FFRSa (mV)	0,4±0,2 (0,1–1,1)*	0,2±0,1 (0,1–0,6)*	<0,0001
		R-T <sub>1</sub> (ms)	71±17 (32–103)†	65±23 (27–112)†	0,3

\*p<0,0001 FFRSa UP vs. FFRSa BP w czasie SR oraz MAP (*during SR and MAP*)

†p<0,0001 R-T<sub>1</sub> UP vs. R-T<sub>1</sub> BP w czasie SR oraz MAP (*during SR and MAP*)

SR – rytm zatokowy (*sinus rhythm*), FFRSa – amplituda FFRS (*FFRS amplitude*), R-T<sub>1</sub> – czas wystąpienia FFRS (*FFRS timing*)



Ryc. 89. FFRSa w czasie rytmu zatokowego w zależności od położenia elektrody prawoprzedzionkowej. (a) Nie stwierdzono istotnych różnic w konfiguracji UP (unipolar) czułości, natomiast (b) w konfiguracji BP (bipolar) FFRSa była znacząco mniejsza w okolicy wiązki Bachmanna (BB), w porównaniu do RAA.

Fig. 89. FFRSa during sinus rhythm at the compared right atrial lead sites. (a) There were no differences in FFRSa with unipolar sensing configuration, but (a) with bipolar sensing FFRSa was significantly lower at the Bachmann's bundle region (BB) comparing with RAA.

Tab. 50. Stosunek amplitudy fali P do FFRSa oceniane dla badanych lokalizacji elektrody prawoprzedsionkowej. Wyniki przedstawiono jako wartość mediany oraz zakres.

Tab. 50. The ratio between the P-wave amplitude and the estimated FFRSa at the compared right atrial lead sites. Data are presented as the median and range.

Polaryzacja <i>Polarity</i>	Pomiar <i>Measurement</i>	Zmienna <i>Variable</i>	RAA (N=70)	BB (N=69)	P
UP	SR	Pmin/FFRSa	2,0 (0,4–9)*	1,7 (0,2–8)*	0,2 0,2
		Pmean/FFRSa	2,4 (0,6–11) †	2,1 (0,2–8) †	
BP	SR	Pmin/FFRSa	7,7 (1–3)*	21,5 (5–74)*	<0,0001 <0,0001
		Pmean/FFRSa	10,2 (1–72) †	26,0 (5–95) †	
UP	MAP	Pmin/FFRSa	2,0 (0,4–7)*	1,8 (0,2–37)*	0,5 0,5
		Pmean/FFRSa	2,4 (0,6–8) †	2,2 (0,2–39) †	
BP	MAP	Pmin/FFRSa	7,6 (0,9–63)*	21,0 (5–56)*	<0,0001 <0,0001
		Pmean/FFRSa	9,7 (1–72) †	26,0 (5–71) †	

\*p<0,0001 Pmin/FFRSa UP vs. Pmin/FFRSa BP w czasie SR oraz MAP (during SR and MAP)

†p<0,0001 Pmean/FFRSa UP vs. Pmean/FFRSa BP w czasie SR oraz MAP (during SR and MAP)

Tab. 51. Amplituda fali przedsionkowej (A) i fali komorowej (V) w IEGM w badanych położeniach elektrody prawoprzedsionkowej. Pomiar przeprowadzono w konfiguracji BP czułości. Wskaźnik A/V przedstawiono jako wartość mediany oraz zakres.

Tab. 51. Atrial (A) and ventricular (V) intracardiac signals' amplitude at the right atrial lead sites measured on the IEGM with BP sensitivity. The A/V ratio is presented as median and range.

Zmienna <i>Variable</i>	RAA (N=65)	BB (N=68)	p
A (mV)	3,6 ± 2,5 (0,3–9)	4,9 ± 2,5 (0,5–14)	<b>0,001</b>
V (mV)	0,3 ± 0,4 (0,06–1,8)	0,2 ± 0,1 (0,04–1)	<b>&lt;0,001</b>
A/V	22,5 (1–93)	40,0 (3–175)	<b>0,004</b>

### Wielomiejscowa stymulacja przedsionkowa

W obu położeniach elektrody prawoprzedsionkowej wyniki uzyskane podczas wielomiejscowej stymulacji przedsionków były podobne do otrzymanych w czasie rytmu zatokowego. W konfiguracji UP znamienne rzadziej stwierdzano FFRS w RAA, zarówno po zaprogramowaniu maksymalnej czułości, jak i czułości równej 0,5 mV (tab. 47 i tab. 48). W obu lokalizacjach elektrody prawoprzedsionkowej zmiana polaryzacji na BP wiązała się z rzadszym występowaniem FFRS (p<0,01). W odróżnieniu do rytmu zatokowego przy czułości BP równej 0,5 mV odsetek chorych bez FFRS nie różnił się pomiędzy RAA i BB (tab. 48), natomiast przy zastosowaniu najwyższej czułości był większy u osób z elektrodą w BB (p=0,04) (tab. 47).

Wyniki pomiaru amplitudy FFRS w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej przedstawiono w tab. 49. Tak jak w czasie rytmu zatokowego, amplituda FFRS w

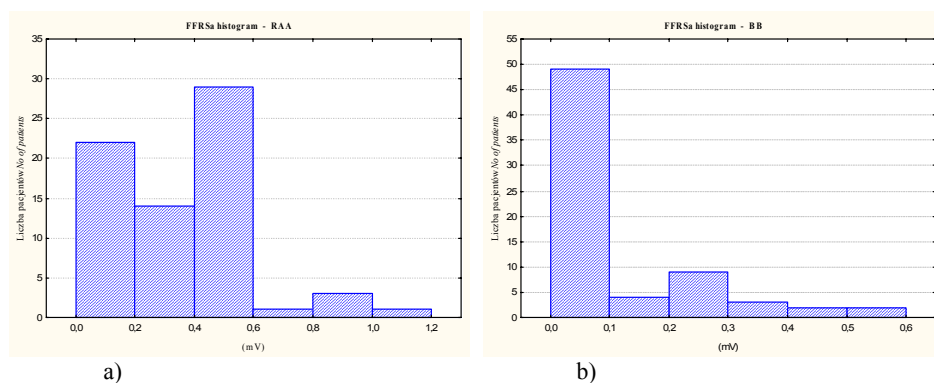


czasie stymulacji nie różniła się pomiędzy RAA i BB przy czułości UP i stwierdzono znamienne jej zmniejszenie po zmianie konfiguracji na BP. Średnia wartość amplitudy FFRS przy czułości BP była mniejsza w BB ( $0,2 \pm 0,1$  vs.  $0,4 \pm 0,2$ ;  $p < 0,0001$ ), przy tym FFRSa w okolicy wiązki Bachmanna wynosiła najczęściej 0,1 mV, zaś w RAA najczęściej rejestrowano FFRS o amplitudzie 0,4–0,6 mV (ryc. 90).

Wyniki pomiaru czasu wystąpienia FFRS podczas wielomejskowej stymulacji przedsionkowej przedstawiono w tab. 49. Przy czułości UP w RAA u 1 chorego i w BB u 1 pacjenta uzyskano ujemne wartości czasu R-T<sub>1</sub> (FFRS był rejestrowany wcześniej w kanale prawoprzedsiomkowym rozrusznika niż zespół QRS w ekg). Tak jak podczas rytmu zatokowego, w czasie stymulacji R-T<sub>1</sub> był krótszy w konfiguracji czułości UP w porównaniu do BP ( $p < 0,0001$ ) w obu położeniach elektrody prawoprzedsiomkowej, natomiast nie stwierdzono różnic czasu R-T<sub>1</sub> pomiędzy RAA i BB. U 70% pacjentów z elektrodą w RAA i 53% osób z elektrodą w BB, u których w czasie stymulacji przedsionków w konfiguracji czułości BP stwierdzano FFRS, że czas R-T<sub>1</sub>  $\geq 60$  ms (ryc. 91).

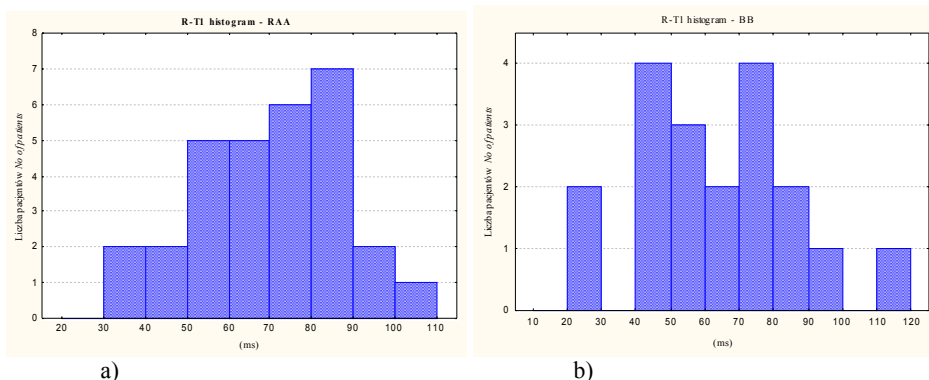
W tab. 50 przedstawiono wyniki porównania amplitudy fali P w czasie rytmu zatokowego do amplitudy FFRS mierzonej podczas wielomejskowej stymulacji przedsionkowej w obu polaryzacjach czułości. Podobnie jak podczas rytmu zatokowego, w czasie stymulacji w obu położeniach elektrody prawoprzedsiomkowej wskaźnik P<sub>mean</sub>/FFRSa i P<sub>min</sub>/FFRSa przy czułości BP był większy niż w konfiguracji UP ( $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono różnic pomiędzy RAA i BB w konfiguracji UP, ale po zmianie czułości na BP oba wskaźniki były większe w BB ( $p < 0,0001$ ) (ryc. 92).

W tab. 52 przedstawiono jaki był margines bezpieczeństwa czułości BP w czasie wielomejskowej stymulacji przedsionkowej w porównywanych lokalizacjach elektrody, oceniany na podstawie wskaźnika P<sub>mean</sub>/FFRSa i P<sub>min</sub>/FFRSa. U 13% chorych z elektrodą w RAA wskaźnik P<sub>min</sub>/FFRSa wynosił  $< 2$ , natomiast wynosił on  $\geq 5$  u 99% pacjentów z elektrodą w BB.

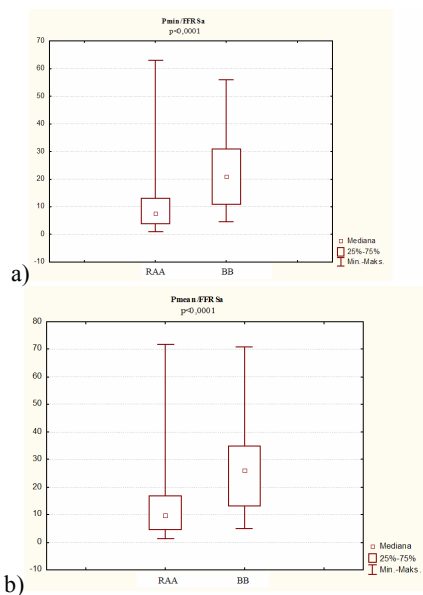


Ryc. 90. FFRSa w konfiguracji BP w czasie wielomejskowej stymulacji przedsionkowej a) w RAA i b) w okolicy wiązki Bachmanna (BB).

Fig. 90. FFRSa histogram with BP sensitivity setting during multisite atrial pacing a) in the RAA, and b) at the Bachmann's bundle area.



Ryc. 91. Czas wystąpienia FFRS ( $R-T_1$ ) przy największej czułości w konfiguracji BP podczas wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej a) w RAA i b) w okolicy wiązki Bachmanna (BB).  
 Fig. 91. FFRS timing ( $R-T_1$ ) histogram at the highest BP sensitivity setting during multisite atrial pacing a) in the RAA, and b) at the Bachmann's bundle area.



Ryc. 92. Margines bezpieczeństwa czułości w konfiguracji BP w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionków w badanych położeniach elektrody prawoprzedsionkowej, mierzony jako stosunek a) Pmin oraz b) Pmean i FFRSa w czasie stymulacji przedsionków.  
 Fig. 92. Sensing safety margin assessed with BP sensitivity at the compared right atrial lead sites during multisite atrial pacing. It was determined as the ratio of a) the Pmin, and b) the Pmean versus FFRSa during atrial pacing.

Tab. 52. Margines bezpieczeństwa czułości w konfiguracji BP w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionków w badanych położeniach elektrod przedsionkowych, oceniany dla Pmin oraz Pmean. Wyniki przedstawiono jako odsetek osób z podanym marginesem bezpieczeństwa czułości.

*Tab. 52. Sensing safety margin during multisite atrial pacing at the compared atrial lead sites, shown as categorical variable. It was determined for Pmin and Pmean with BP sensing configuration. Data are presented as the percentage of patients with the given sensing safety margin level.*

Margines bezpieczeństwa czułości <i>Sensing safety margin</i>	RAA (N=70)		BB (N=69)		CS (N=107)	
	Pmin	Pmean	Pmin	Pmean	Pmin	Pmean
< 2	13%	6%	0%	0%	52%	46%
≥ 3	83%	90%	1%	0%	35%	40%
≥ 5	66%	74%	99%	100%	20%	22%

#### 4.4.2. Wyniki w zależności od rodzaju dwubiegunowej elektrody implantowanej w uszku prawego przedsionka

Badania przeprowadzono przy zastosowaniu konfiguracji BP czułości. W RAA u 14 chorych implantowano elektrody z dystansem 10 mm, a u 55 osób elektrody z odległością 15 mm pomiędzy biegunami Dane na temat elektrod przedsionkowych przedstawiono w tab. 1 w Aneksie do pracy oraz w tab. 45.

Przy zaprogramowanej najwyższej czułości przy użyciu elektrod z odległością biegunów 10 mm u 29% pacjentów nie stwierdzano FFRS, zarówno w czasie rytmu zatokowego, jak i podczas wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej. Odsetek chorych bez FFRS był większy w przypadku elektrod z dystansem biegunów 15 mm, zarówno w czasie rytmu zatokowego (76%;  $p < 0,01$ ), jak i podczas stymulacji przedsionków (65%;  $p = 0,02$ ). Natomiast przy czułości równej 0,5 mV nie stwierdzano różnic w odsetku chorych bez FFRS: 95% vs. 79%, odpowiednio: w przypadku elektrod z odległością biegunów 10 mm i 15 mm ( $p = 0,2$ ). Analiza IEGM wykazała obecność fali V u wszystkich pacjentów z elektrodami z dystansem biegunów 10 mm oraz u 66% osób, spośród ocenianych 50 chorych, u których implantowano elektrody z odległością biegunów 15 mm ( $p < 0,01$ ).

W tab. 53 przedstawiono wyniki pomiaru amplitudy fali P, amplitudy FFRS oraz czasu R-T<sub>1</sub> uzyskane w RAA w zależności od rodzaju implantowanej elektrody dwubiegunowej. Przy użyciu obu rodzajów elektrod średnie wartości Pmin oraz Pmean nie różniły się. Nie obserwowano także różnic amplitudy FFRS, ani czasu R-T<sub>1</sub>, zarówno w czasie rytmu zatokowego, jak i podczas wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej.

Wyniki porównania amplitudy fali P do amplitudy FFRS oraz fali A do fali V w zależności od rodzaju dwubiegunowej elektrody implantowanej w RAA przedstawiono w tab. 54. Zarówno w czasie rytmu zatokowego, jak i podczas wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej wskaźniki Pmin/FFRSa, Pmean/FFRSa i A/V nie różniły się pomiędzy porównywanymi rodzajami elektrod implantowanymi w RAA.

Dane na temat marginesu bezpieczeństwa czułości BP w RAA w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej przy zastosowaniu porównywanych rodzajów elektrod przedstawiono w tab. 55. Odsetek chorych, u których wskaźnik Pmin/FFRSa lub Pmean/FFRSa w RAA wynosił: <2, ≥3 lub ≥5 nie różnił się przy użyciu obu rodzajów elektrod.

Tab. 53. Amplituda fali P oraz charakterystyka FFRS w zależności od rodzaju dwubiegunowej elektrody implantowanej w RAA. Pomiar przeprowadzono przy czułości BP.

Tab. 53. *P-wave amplitude and FFRS characteristics in the RAA with the use of different type bipolar leads. All measurements performed with BP sensing configuration.*

Pomiar <i>Measurement</i>	Zmienna <i>Variable</i>	Odl. biegunów 10 mm <i>10 mm tip-to-ring spacing (N=14)</i>	Odl. biegunów 15 mm <i>15 mm tip-to-ring spacing (N=55)</i>	p
SR	Pmin (mV)	2,6 ± 1,0 (1,0–4,9)	2,7 ± 1,6 (0,6–6,4)	0,9
	Pmean (mV)	3,2 ± 1,4 (1,2–5,8)	3,2 ± 1,8 (0,8–7,2)	0,99
SR	FFRSa (mV)	0,5 ± 0,4 (0,1–1,4)*	0,4 ± 0,2 (0,1–1,0) <sup>#</sup>	0,7
	R-T <sub>1</sub> (ms)	69 ± 22 (26–97) <sup>†</sup>	63 ± 18 (42–101) <sup>^</sup>	0,5
MAP	FFRSa (mV)	0,4 ± 0,3 (0,1–1,0)*	0,4 ± 0,2 (0,1–1,1) <sup>#</sup>	0,4
	R-T <sub>1</sub> (ms)	71 ± 17 (47–96) <sup>†</sup>	70 ± 18 (32–103) <sup>^</sup>	0,9

\*p=0,08, <sup>#</sup>p=0,2 FFRSa SR vs. MAP (*FFRSa SR vs. MAP*); <sup>†</sup>p=0,7

<sup>^</sup>p=0,9 R-T<sub>1</sub> SR vs. MAP (*R-T<sub>1</sub> SR vs. MAP*)

Tab. 54. Stosunek amplitudy fali P do FFRSa oraz fali A do fali V w IEGM w zależności od rodzaju elektrody implantowanej w RAA. Pomiar przeprowadzono w konfiguracji BP czułości. Wyniki przedstawiono jako wartość mediany oraz zakres.

Tab. 54. *The ratio between P-wave amplitude and FFRSa, and between A-wave and V-wave amplitude on the IEGM in the RAA with the use of different type bipolar leads. All measurements performed with BP sensing configuration. Data are presented as median and range*

Pomiar <i>Measurement</i>	Zmienna <i>Variable</i>	Odl. biegunów 10 mm <i>10 mm tip-to-ring spacing (N=14)</i>	Odl. biegunów 15 mm <i>15 mm tip-to-ring spacing (N=55)</i>	p
SR	Pmin/FFRSa	10,5 (1–31)	7,0 (1–63)	0,6
	Pmean/FFRSa	12,0 (1–34)	9,0 (1–72)	0,6
MAP	Pmin/FFRSa	10,5 (2–31)	6,8 (1–63)	0,4
	Pmean/FFRSa	12,0 (2–34)	8,6 (1–72)	0,4
SR (IEGM)	A/V	19,9 (1–93)	21,7 (2–90) (N=50)	0,9

Tab. 55. Margines bezpieczeństwa czułości w konfiguracji BP w RAA w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej w zależności od rodzaju implantowanej elektrody. Wyniki przedstawiono jako odsetek pacjentów z podanym marginesem bezpieczeństwa czułości, ocenianym dla Pmin oraz Pmean.

Tab. 55. *Sensing safety margin in the RAA during multisite atrial pacing with the use of different type bipolar leads, determined for Pmin and Pmean with BP sensitivity. Data are presented as the percentage of patients with the given sensing safety margin, shown as categorical variable.*

Margines bezpieczeństwa czułości <i>Sensing safety margin</i>	Odległość biegunów 10 mm <i>10 mm tip-to-ring spacing</i> (N=14)		Odległość biegunów 15 mm <i>15 mm tip-to-ring spacing</i> (N=55)		p
	Pmin	Pmean	Pmin	Pmean	
< 2	14%*	14% <sup>†</sup>	13%*	5% <sup>†</sup>	0,9* 0,2 <sup>†</sup>
≥ 3	86%*	86% <sup>†</sup>	82%*	91% <sup>†</sup>	0,7* 0,6 <sup>†</sup>
≥ 5	79%*	79% <sup>†</sup>	60%*	73% <sup>†</sup>	0,2* 0,7 <sup>†</sup>

#### 4.4.3. Wyniki w zależności od lokalizacji elektrody prawopredsionkowej przy zastosowaniu elektrod dwubiegunowych z odległością 10 mm pomiędzy biegunami

Badania przeprowadzono przy zastosowaniu konfiguracji BP czułości. Porównano dwie grupy pacjentów, u których implantowano takiego samego rodzaju elektrody w RAA oraz w okolicy wiązki Bachmanna. U wszystkich chorych były to elektrody dwubiegunowe z aktywną fiksacją i odległością 10 mm pomiędzy obydwoma biegunami: Elox 53BP, Elox P 53BP lub Selox SR 53BP, firmy Biotronik. Analizowano parametry uzyskane w RAA u 14 pacjentów oraz w BB u 69 osób.

Przy największej zaprogramowanej czułości w czasie rytmu zatokowego nie stwierdzano FFRS w RAA u 29% chorych oraz w BB u 70% pacjentów ( $p < 0,01$ ), a w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, odpowiednio: u 29% i 72% osób ( $p < 0,01$ ). Podobnie przy czułości równej 0,5 mV znamienne rzadziej rejestrowano FFRS w BB: w czasie rytmu zatokowego nie stwierdzano go u 99% chorych, w porównaniu do 79% osób w RAA ( $p < 0,01$ ), a w czasie stymulacji przedsionków, odpowiednio: u 97% i 79% pacjentów ( $p = 0,01$ ). Analiza IEGM wykazała obecność fali V u wszystkich pacjentów w RAA oraz u 94%, spośród ocenianych 68 osób w BB ( $p = 0,5$ ).

Wyniki pomiaru amplitudy fali P, amplitudy FFRS i czasu R-T<sub>1</sub> przedstawiono w tab. 56. Średnia wartość Pmin oraz Pmean oraz czasu R-T<sub>1</sub> nie różniły się pomiędzy RAA i BB, natomiast amplituda FFRS, zarówno w czasie rytmu zatokowego, jak i podczas wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej była znamienne mniejsza w BB ( $p < 0,001$ ). Porównanie amplitudy fali P do amplitudy FFRS wykazało znamienne większe wartości w BB ( $p < 0,01$ ). Również wskaźnik A/V był istotnie większy w BB, w porównaniu do RAA (tab. 57).

Margines bezpieczeństwa czułości BP w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, oceniany na podstawie wskaźnika Pmin/FFRSa był  $\geq 5$  u 99% pacjentów w BB, w porównaniu do 79% chorych w RAA ( $p = 0,001$ ), u których ponadto u 14% osób wynosił on  $< 2$  (tab. 52 i tab. 55).

Tab. 56. Amplituda fali P oraz charakterystyka FFRS w badanych lokalizacjach elektrody prawoprzedsionkowej przy zastosowaniu elektrod z odległością 10 mm pomiędzy pierścieniem i końcówką elektrody. Pomiar przeprowadzono w konfiguracji BP czułości.

Tab. 56. *P-wave amplitude and FFRS characteristics at the right atrial lead sites with the use of bipolar leads with 10 mm ring-to-tip spacing. All measurements performed with BP sensitivity.*

Pomiar <i>Measurement</i>	Zmienna <i>Variable</i>	RAA (N=14)	BB (N=69)	p
SR	Pmin (mV)	2,6 ± 1,0 (1,0–4,9)	3,0 ± 1,6 (0,5–10,3)	0,7
	Pmean (mV)	3,2 ± 0,4 (1,2–5,8)	3,5 ± 1,8 (0,5–10,8)	0,7
SR	FFRSa (mV)	0,5 ± 0,4 (0,1–1,4)*	0,2 ± 0,1 (0,1–0,6) <sup>†</sup>	<0,001
	R-T <sub>1</sub> (ms)	69 ± 22 (26–97) #	65 ± 28 (24–135) <sup>^</sup>	0,3
MAP	FFRSa (mV)	0,4 ± 0,3 (0,1–1,0)*	0,2 ± 0,1 (0,1–0,6) <sup>†</sup>	<0,001
	R-T <sub>1</sub> (ms)	71 ± 17 (47–96) <sup>#</sup>	65 ± 23 (27–112) <sup>^</sup>	0,5

\*p=0,08, <sup>†</sup>p=0,96, #p=0,7, <sup>^</sup>p=0,2

Tab. 57. Stosunek amplitudy fali P do FFRSa oraz fali A do fali V w IEGM w badanych lokalizacjach elektrody prawoprzedsionkowej przy zastosowaniu elektrod z odległością 10 mm pomiędzy pierścieniem i końcówką elektrody. Pomiar przeprowadzono w konfiguracji BP czułości. Wyniki przedstawiono jako wartość mediany oraz zakres.

Tab. 57. *The ratio between P-wave amplitude and FFRSa, and between A- and V-wave amplitude on the IEGM at the right atrial lead sites with the use of 10 mm ring-to-tip spacing bipolar leads. All measurements performed with BB sensitivity. Data are presented as the median and range.*

Pomiar <i>Measurement</i>	Zmienna <i>Variable</i>	RAA (N=14)	BB (N=69)	p
SR	Pmin/FFRSa	10,5 (1–31)	21,5 (5–74)	<b>0,002</b>
	Pmean/FFRSa	12,0 (1–34)	26,0 (5–95)	<b>0,002</b>
MAP	Pmin/FFRSa	10,5 (2–31)	21,0 (5–56)	<b>0,003</b>
	Pmean/FFRSa	12,0 (2–34)	26,0 (5–71)	<b>0,003</b>
SR (IEGM)	A/V	19,9 (1–93)	40,0 (3–175) (N=68)	<b>0,008</b>

#### 4.4.4. Wyniki uzyskane w okolicy ujścia i w proksymalnym odcinku zatoki wieńcowej w porównaniu do badanych lokalizacji elektrody prawoprzedsionkowej

W tab. 58 przedstawiono dane na temat parametrów stymulacji i sterowania w ocenianych lokalizacjach elektrod przedsionkowych. U wszystkich pacjentów zapewniały one skuteczną stymulację w tych rejonach. Różnice stwierdzane w odniesieniu do niektórych parametrów wynikały ze stosowania różnych typów elektrod u badanych chorych.

Dane na temat odsetka pacjentów, u których przy zastosowaniu maksymalnej czułości nie stwierdzano FFRS w ocenianych położeniach elektrod przedsionkowych przedstawiono w tab. 47. W przypadku elektrod implantowanych w obszarze CS, zarówno w czasie

rytmu zatokowego jak i podczas wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, zniżej częściej stwierdzano FFRS w konfiguracji czułości BP, w porównaniu do obu lokalizacji elektrod prawoprzedstawionych ( $p < 0,0001$  vs. RAA i  $p < 0,0001$  vs. BB). Przy czułości BP równej 0,5 mV odsetek chorych w grupie CS, u których nie stwierdzano FFRS w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej wynosił 14% i był istotnie mniejszy niż w RAA i BB ( $p < 0,0001$  vs. RAA i  $p < 0,0001$  vs. BB). Przy czułości BP równej 1 mV, 2 mV i 3 mV nie rejestrowano FFRS w CS odpowiednio: u 47%, 82% i 93% chorych.

Wyniki pomiarów amplitudy FFRS oraz czasu wystąpienia FFRS w ocenianych położeniach elektrod przedsionkowych w czasie rytmu zatokowego oraz podczas wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej przedstawiono w tab. 59. W obu konfiguracjach czułości amplituda FFRS była zniżej większa w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku CS, w porównaniu do RAA oraz okolicy wiązki Bachmanna ( $p < 0,0001$ ) (ryc. 93). Podobnie jak w RAA i BB, także w CS amplituda FFRS i czas R-T<sub>1</sub> oceniane w czasie rytmu zatokowego oraz podczas wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej nie różniły się przy zastosowaniu tej samej konfiguracji czułości. Również w CS, w obu warunkach pomiaru, amplituda FFRS była większa (ryc. 94), a czas R-T<sub>1</sub> krótszy przy zastosowaniu czułości UP, w porównaniu do BP ( $p < 0,0001$ ). Amplituda FFRS w czasie stymulacji obu przedsionków, oceniana przy maksymalnej czułości w konfiguracji BP, wynosiła w regionie CS najczęściej od 0,6 mV do 1,5 mV (ryc. 95).

Czas wystąpienia FFRS nie różnił się w CS w porównaniu do obu lokalizacji elektrod prawoprzedstawionych, przy tym w CS średni czas R-T<sub>1</sub> mierzony podczas wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej wynosił  $>65$  ms. U 54% pacjentów rejestrowano R-T<sub>1</sub> od 50 ms do 100 ms, a u 13% osób  $>100$  ms (ryc. 96). Przy czułości UP w czasie rytmu zatokowego u 3 chorych uzyskano ujemne wartości czasu R-T<sub>1</sub>, a w czasie stymulacji przedsionków u 2 chorych (FFRS był rejestrowany wcześniej w kanale lewoprzedstawionym rozrusznika niż zespół QRS w ekg).

Również w CS, zarówno w czasie rytmu zatokowego, jak i podczas stymulacji przedsionków, margines bezpieczeństwa czułości był zniżej mniejszy przy czułości UP, w porównaniu do BP ( $p < 0,0001$ ). W przypadku elektrod implantowanych w regionie CS margines ten był zniżej mniejszy w porównaniu do RAA ( $p < 0,0001$ ) oraz okolicy wiązki Bachmanna ( $p < 0,0001$ ), zarówno w konfiguracji UP, jak i BP (tab. 60, ryc. 97 i ryc. 98). W IEGM średnia amplituda fali V rejestrowanej w kanale lewoprzedstawionym była większa w porównaniu uzyskanych w IEGM prawoprzedstawionym, zarówno w RAA, jak w BB ( $p < 0,0001$ ). Wskaźnik A/V był najniższy w grupie CS ( $p < 0,001$ ). Wyniki tych pomiarów przedstawiono w tab. 61.

Ocena marginesu bezpieczeństwa czułości BP w regionie CS w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej wykazała, że w porównaniu do obu lokalizacji elektrod prawoprzedstawionych wskaźnik P<sub>min</sub>/FFRSa częściej wynosił  $<2$  ( $p < 0,0001$ ), natomiast rzadziej ( $p < 0,0001$ ) wynosił on  $\geq 3$  oraz  $\geq 5$  (tab. 52).

Tab. 58. Parametry stymulacji i sterowania w różnych położeniach elektrod przedsionkowych mierzone w czasie badania, podczas którego oceniano występowanie FFRS. Wyniki Pmin i Pmean przedstawiono jako wartość mediany oraz zakres.

Tab. 58. Atrial pacing and sensing characteristics at the compared atrial lead sites at the time of follow-up when FFRS measurements were performed. For Pmin and P mean data are presented as median and range.

Polaryzacja Polarity	Zmienna Variable	RAA (N=70)	BB (N=69)	CS (N=107)	p
UP	Próg stymulacji (V)	0,8 ± 0,5 (0,3–2,8)	0,9 ± 0,5 (0,3–2,2)	1,2 ± 0,9 (0,3–5,2)	<0,001
	Opór stymulacji (Ω)	671 ± 246 (279–1153)	435 ± 133 (220–982)	477 ± 143 (262–160)	<0,001
	Pmin (mV)	2,4 (0,6–6,6)	2,3 (0,3–1,7)	1,8 (0,2–14,8)	0,03
	Pmean (mV)	2,8 (0,7–7,0)	2,7 (0,4–12,2)	2,4 (0,3–16,0)	0,05
BP	Próg stymulacji (V)	0,9 ± 0,5 (0,3–3,0)	1,1 ± 0,6 (0,4–2,6)	1,3 ± 0,9 (0,3–5,6)	<0,001
	Opór stymulacji (Ω)	710 ± 274 (305–1274)	533 ± 154 (274–1070)	549 ± 133 (333–1131)	<0,001
	Pmin (mV)	2,5 (0,6–6,4)	2,7 (0,5–10,3)	2,6 (0,5–16,0)	0,4
	Pmean (mV)	3,0 (0,8–7,2)	3,2 (0,5–10,8)	3,0 (0,6–19,1)	0,5

Tab. 59. Charakterystyka FFRS w różnych położeniach elektrod przedsionkowych.

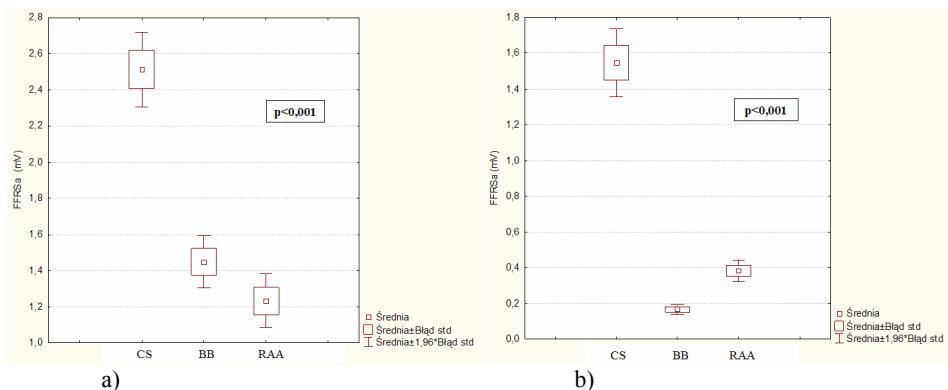
Tab. 59. FFRS characteristics at the compared atrial lead sites.

Polaryzacja Polarity	Pomiar Measurement	Zmienna Variable	RAA (N=70)	BB (N=69)	CS (N=107)	p
UP	SR	FFRSa (mV)	1,2 ± 0,6* (0,5–3,5)	1,4 ± 0,6* (0,4–3,0)	2,5 ± 1,1* (1,0–7,5)	<0,001
		R-T <sub>1</sub> (ms)	36 ± 20 <sup>†</sup> (-12–94)	30 ± 18 (-10–81)	34 ± 23 <sup>†</sup> (-28–104)	0,2
BP	SR	FFRSa (mV)	0,4 ± 0,3* (0,1–1,4)	0,2 ± 0,1* (0,1–0,6)	1,5 ± 1,0* (0,5–6,5)	<0,001
		R-T <sub>1</sub> (ms)	68 ± 21 <sup>†</sup> (26–112)	65 ± 28 (24–135)	66 ± 31 <sup>†</sup> (9–163)	0,1
UP	MAP	FFRSa (mV)	1,3 ± 0,7* (0,5–4,0)	1,4 ± 0,6* (0,1–3,0)	2,5 ± 1,0* (1,0–7,5)	<0,001
		R-T <sub>1</sub> (ms)	37 ± 18 <sup>†</sup> (-3–86)	32 ± 16 (-24–82)	35 ± 19 <sup>†</sup> (-20–84)	0,3
BP	MAP	FFRSa (mV)	0,4 ± 0,2* (0,1–1,1)	0,2 ± 0,1* (0,1–0,6)	1,6 ± 1,0* (0,5–6,5)	<0,001
		R-T <sub>1</sub> (ms)	71 ± 17 <sup>†</sup> (32–103)	65 ± 23 (27–112)	67 ± 29 <sup>†</sup> (9–127)	<0,01

\*p<0,0001 FFRSa UP vs. FFRSa BP w czasie SR i MAP (during SR and MAP)

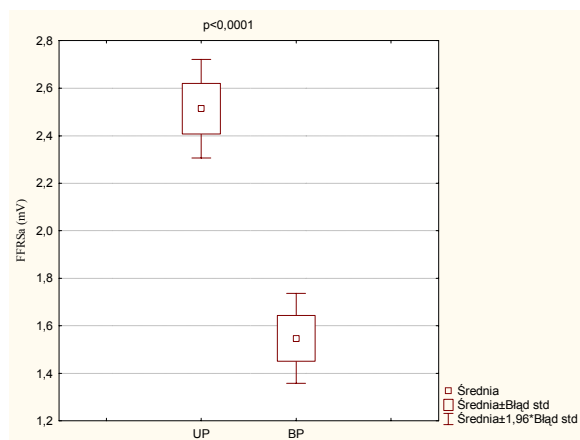
<sup>†</sup>p<0,0001 R-T<sub>1</sub> UP vs. R-T<sub>1</sub> BP w czasie SR i MAP (during SR and MAP)





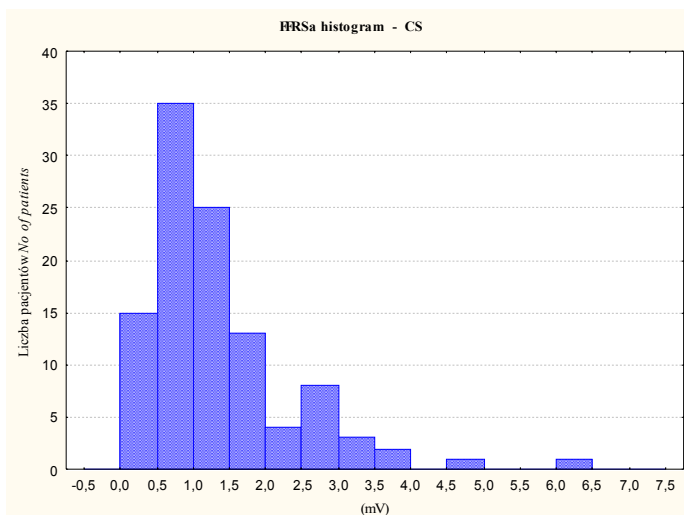
Ryc. 93. FFRSa w czasie rytmu zatokowego w zależności od położenia elektrody przedsionkowej. W obu konfiguracjach czułości (a) UP i (b) BP FFRSa była znacznie większa w CS, w porównaniu do okolicy wiązki Bachmanna (BB) oraz RAA.

Fig. 93. FFRSa during sinus rhythm at the compared atrial lead sites. With both sensitivity configurations (a) UP and b) BP the FFRSa was significantly higher in the CS region comparing with the Bachmann's bundle region (BB) and RAA.



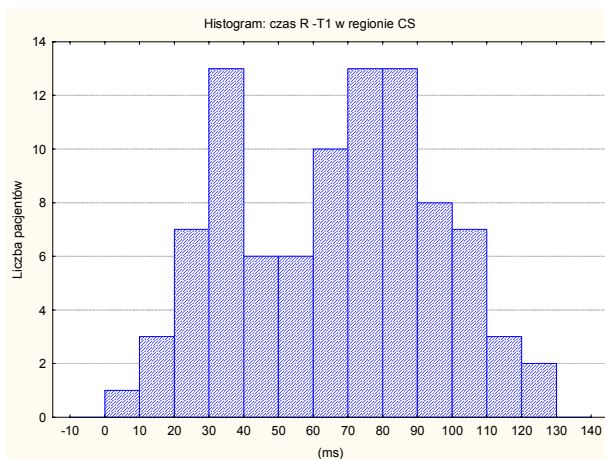
Ryc. 94. FFRSa w czasie rytmu zatokowego w regionie CS w zależności od polaryzacji czułości. W konfiguracji BP FFRSa była znacznie mniejsza niż w UP.

Fig. 94. FFRSa assessed during sinus rhythm in the CS area in relation to the sensitivity configuration. With BP sensing FFRSa was significantly lower than with UP sensing.



Ryc. 95. FFRSa w regionie CS w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej przy zaprogramowanej czułości w konfiguracji BP.

*Fig. 95. FFRSa histogram in the CS during multisite atrial pacing with BP sensitivity.*



Ryc. 96. Czas wystąpienia FFRS ( $R-T_1$ ) w regionie CS w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej przy zaprogramowanej największej czułości w konfiguracji BP.

*Fig. 96. FFRS timing ( $R-T_1$ ) histogram in the CS during multisite atrial pacing at the highest BP sensitivity.*

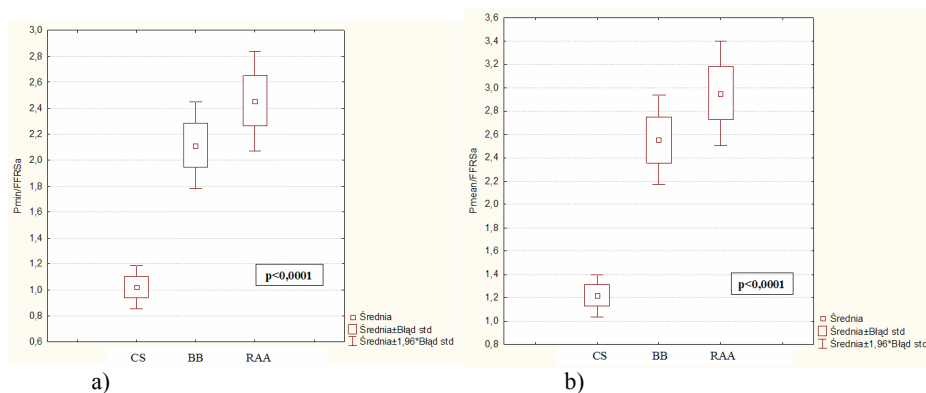
Tab. 60. Stosunek amplitudy fali P do FFRSa w różnych położeniach elektrod przedsionkowych. Dane przedstawiono w postaci: mediana i zakres.

Tab. 60. The ratio between P-wave amplitude and the estimated FFRSa at the compared atrial lead sites. Data are presented as median and range.

Polaryzacja <i>Polarity</i>	Pomiar <i>Measurement</i>	Zmienna <i>Variable</i>	RAA (N=70)	BB (N=69)	CS (N=107)	p
UP	SR	Pmin/FFRSa	2,0 (0,4–9)*	1,7 (0,2–8)*	0,8 (0,1–6)*	<0,0001
		Pmean/FFRSa	2,4 (0,6–11)†	2,1 (0,2–8)†	1,0 (0,2–6)†	<0,0001
BP	SR	Pmin/FFRSa	7,7 (1–63)*	21,5 (5–74)*	1,8 (0,3–16)*	<0,0001
		Pmean/FFRSa	10,2 (1–72)†	26,0 (5–95)†	2,4 (0,3–19)†	<0,0001
UP	MAP	Pmin/FFRSa	2,0 (0,4–7)*	1,8 (0,2–37)*	0,8 (0,1–5)*	<0,0001
		Pmean/FFRSa	2,4 (0,6–8)†	2,2 (0,2–39)†	1,0 (0,2–5)†	<0,0001
BP	MAP	Pmin/FFRSa	7,6 (0,9–63)*	21,0 (5–56)*	1,7 (0,3–16)*	<0,0001
		Pmean/FFRSa	9,7 (1–72)†	26,0 (5–71)†	2,2 (0,3–19)†	<0,0001

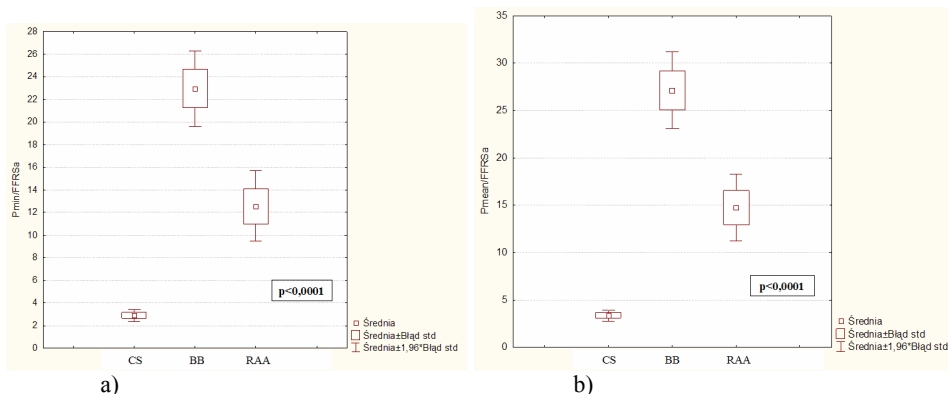
\*p<0,0001 Pmin/FFRSa UP vs. Pmin/FFRSa BP w czasie SR oraz MAP (*during SR and MAP*)

†p<0,0001 Pmean/FFRSa UP vs. Pmean/FFRSa BP w czasie SR oraz MAP (*during SR and MAP*)



Ryc. 97. Margines bezpieczeństwa czułości w konfiguracji UP w czasie rytmu zatokowego w ocenianych położeniach elektrod przedsionkowych, określany w odniesieniu do a) minimalnej (Pmin/FFRSa) oraz b) średniej (Pmean/FFRSa) amplitudy fali P.

Fig. 97. Sensing safety margin assessed during sinus rhythm at the compared atrial lead sites in relation to a) the minimal (Pmin/FFRSa), and b) the mean P-wave amplitude (Pmean/FFRSa). All measurements performed with UP sensing configuration.



Ryc. 98. Margines bezpieczeństwa czułości w konfiguracji BP w czasie rytmu zatokowego w ocenianych położeniach elektrod przedsionkowych, określany w odniesieniu do a) minimalnej ( $P_{min}/FFRSa$ ) oraz b) średniej ( $P_{mean}/FFRSa$ ) amplitudy fali P.

Fig. 98. Sensing safety margin assessed during sinus rhythm at the compared atrial lead sites in relation to a) the minimal ( $P_{min}/FFRSa$ ), and b) the mean sensed P-wave amplitude ( $P_{mean}/FFRSa$ ). All measurements performed with BP sensing configuration.

Tab. 61. Amplituda fali A i fali fala V w IEGM w czasie rytmu zatokowego przy czułości BP w różnych położeniach elektrod przedsionkowych. Wskaźnik A/V przedstawiono jako wartość mediany oraz zakres.

Tab. 61. Atrial (A) and ventricular (V) intracardiac signals' amplitude at the compared atrial lead sites, measured on the IEGM with BP sensitivity. The A/V ratio is presented as median and range.

Zmienna Variable	RAA (N=65)	BB (N=68)	CS (N=105)	p
A (mV)	3,6 ± 2,5 <sup>†</sup> (0,3–9)	4,9 ± 2,5 (0,5–14)	5,4 ± 3,6 <sup>†</sup> (0,4–15)	<0,01
V (mV)	0,3 ± 0,4* (0,06–1,8)	0,2 ± 0,1* (0,04–1)	1,7 ± 1,2* (0,3–8)	<0,001
A/V	22,5 (1–93)*	40,0 (3–175)*	2,9 (0,2–20)*	<0,001

\* $p < 0,0001$  CS vs. RAA i CS vs. BB ( $p < 0,0001$  CS vs. RAA and CS vs. BB); <sup>†</sup> $p = 0,001$  CS vs. RAA

#### 4.4.5. Wyniki w zależności od rodzaju dwubiegunowej elektrody implantowanej w regionie zatoki wieńcowej

Badania przeprowadzono przy zastosowaniu konfiguracji BP czułości. W CS u 90 pacjentów implantowano elektrody z dystansem 10 mm, a u 17 osób elektrodę z odległością 31 mm pomiędzy biegunami.

Przy zastosowaniu maksymalnej czułości u przeważającej większości pacjentów rejestrowano FFRS i nie stwierdzano różnic w jego występowaniu przy użyciu obu rodzajów elektrod. W czasie rytmu zatokowego FFRS rejestrowano u 84% chorych z elektrodami z dystansem biegunów 10 mm oraz u 88% osób z drugim typem elektrody ( $p = 0,5$ ). W czasie wielomiejskowej stymulacji przedsionkowej FFRS występował, odpowiednio:

u 83% i 100% chorych ( $p=0,06$ ). Natomiast fałę V w IEGM lewoprzedsionkowym rejestrowano, odpowiednio: u 99% i 100% pacjentów ( $p=0,9$ ).

W czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej i przy czułości równej 0,5 mV rejestrowano FFRS u wszystkich pacjentów z elektrodą z odległością 31 mm pomiędzy biegunami, natomiast nie stwierdzano go u 15% osób z elektrodami z mniejszą odległością biegunów ( $p=0,09$ ). Odsetek chorych, u których nie rejestrowano FFRS w czasie stymulacji przedsionków przy czułości równej 1 mV był większy w przypadku elektrod z odległością biegunów 10 mm (51% vs. 24%,  $p=0,04$ ). Natomiast przy czułości równej 2 mV nie różnił się on przy użyciu obu rodzajów elektrod (84% i 71%,  $p=0,2$ ).

Nie stwierdzono istotnych różnic  $P_{min}$  i  $P_{mean}$  przy użyciu obu rodzajów elektrod. Amplituda FFRS w czasie rytmu zatokowego i czas wystąpienia FFRS nie różniły się, natomiast amplituda FFRS podczas wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej była mniejsza w przypadku elektrod z dystansem 10 mm ( $p=0,02$ ) (tab. 62). Przy zastosowaniu tych elektrod uzyskano też zmiennie większy margines bezpieczeństwa czułości (tab. 63). Również wskaźnik A/V, oceniany na podstawie zapisów IEGM lewoprzedsionkowych, był większy przy zastosowaniu elektrod z odległością 10 mm pomiędzy biegunami ( $p<0,001$ ).

Porównanie marginesu bezpieczeństwa czułości BP w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej wykazało, że przy zastosowaniu elektrod z mniejszą odległością biegunów wskaźnik  $P_{min}/FFRSa$  rzadziej wynosił  $<2$ , natomiast zwiększało to odsetek pacjentów, u których wskaźnik ten wynosił  $\geq 3$  i pozwalało uzyskać margines  $\geq 5$ , jakiego nie stwierdzano w przypadku elektrody z odległością biegunów 31 mm (tab. 64).

Tab. 62. Charakterystyka FFRS w zależności od rodzaju dwubiegunowej elektrody implantowanej w regionie CS. Pomiary przeprowadzono w konfiguracji BP czułości.  $P_{min}$  i  $P_{mean}$  przedstawiono jako wartość mediany oraz zakres.

Tab. 62. FFRS characteristics in the CS area with the use of different type bipolar leads. All measurements performed with BP sensitivity.  $P_{min}$  and  $P_{mean}$  presented as median and range.

Pomiar Measurement	Zmienna Variable	Odl. biegunów 10 mm 10 mm tip- to ring spacing (N=90)	Odl. biegunów 31 mm 31 mm tip- to ring spacing (N=17)	p
SR	$P_{min}$ (mV)	2,6 (0,5–16,0)	2,0 (0,7–6,6)	0,1
	$P_{mean}$ (mV)	3,2 (0,6–19,1)	2,6 (0,8–7,5)	0,09
SR	FFRSa (mV)	1,5 ± 1 (0,5–6,5)*	1,5 (1,0–3,5) <sup>†</sup>	0,1
	R-T <sub>1</sub> (ms)	68 ± 32 (9–163) <sup>#</sup>	56 ± 24 (13–91) <sup>^</sup>	0,2
MAP	FFRSa (mV)	1,5 ± 1 (0,5–6,5)*	1,9 ± 0,9 (1,0–4,0) <sup>†</sup>	<b>0,02</b>
	R-T <sub>1</sub> (ms)	70 ± 28 (17–127) <sup>#</sup>	54 ± 27 (9–105) <sup>^</sup>	0,05

\* $p=0,6$ , <sup>†</sup> $p=0,2$  FFRSa SR vs. FFRSa MAP; <sup>#</sup> $p=0,2$ , <sup>^</sup> $p=0,9$  R-T<sub>1</sub> SR vs. R-T<sub>1</sub> MAP

Tab. 63. Stosunek amplitudy fali P do FFRSa oraz fali A do fali V w IEGM w zależności od rodzaju dwubiegunowej elektrody implantowanej w regionie CS. Pomiarzy przeprowadzono w konfiguracji BP czułości. Wyniki przedstawiono jako wartość mediany oraz zakres.

Tab. 63. The ratio between P-wave amplitude and the estimated FFRSa, and between A-wave and V-wave amplitude on the IEGM in the CS area with the use of different type bipolar leads. All measurements performed with BP sensitivity. Data are presented as median and range.

Pomiar Measurement	Zmienna Variable	Odl. biegunów 10 mm 10 mm tip-to ring spacing (N=90)	Odl. biegunów 31 mm 31 mm tip-to ring spacing (N=17)	p
SR	Pmin/FFRSa	2,1 (0,3–16)	1,3 (0,5–3)	<b>0,02</b>
	Pmean/FFRSa	2,6 (0,3–19)	1,5 (0,6–4)	<b>0,02</b>
MAP	Pmin/FFRSa	2,1 (0,3–16)	1,2 (0,5–3)	<b>&lt;0,01</b>
	Pmean/FFRSa	2,6 (0,3–19)	1,5 (0,5–4)	<b>&lt;0,01</b>
SR (IEGM)	A/V	3,4 (0,3–20) (N=89)	1,1 (0,2–4) (N=16)	<b>&lt;0,001</b>

Tab. 64. Margines bezpieczeństwa czułości w konfiguracji BP w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej w zależności od rodzaju dwubiegunowej elektrody implantowanej w regionie CS. Wyniki przedstawiono jako odsetek pacjentów z podanym marginesem bezpieczeństwa czułości, ocenianym dla Pmin i Pmean.

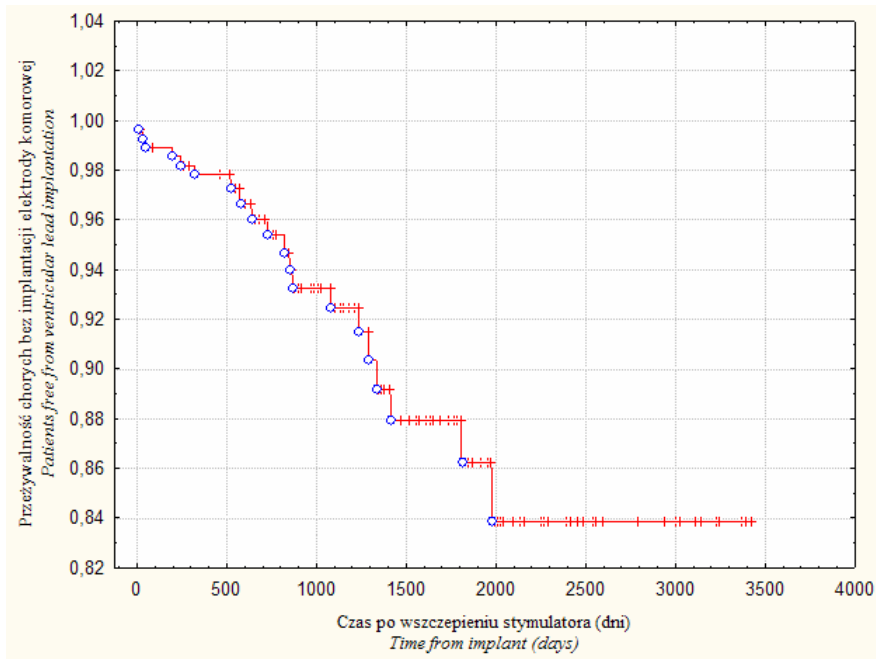
Tab. 64. Sensing safety margin during multisite atrial pacing in the CS with the use of different type bipolar leads. It was determined for Pmin and Pmean with BP sensitivity. Data are presented as the percentage of patients with the given sensing safety margin, shown as categorical variable.

Margines bezpieczeństwa czułości Sensing safety margin	Odl. biegunów 10 mm 10 mm tip-to ring spacing (N=90)		Odl. biegunów 31 mm 31 mm tip-to ring spacing (N=17)		p
	Pmin	Pmean	Pmin	Pmean	
< 2	47%*	42% <sup>†</sup>	82%*	65% <sup>†</sup>	<b>0,009*</b> <b>0,08<sup>†</sup></b>
≥ 3	40%*	46% <sup>†</sup>	6%*	12% <sup>†</sup>	<b>0,008*</b> <b>0,01<sup>†</sup></b>
≥ 5	22%*	26% <sup>†</sup>	0%*	0% <sup>†</sup>	<b>0,03*</b> <b>0,02<sup>†</sup></b>

#### 4.5. ZABURZENIA PRZEWODZENIA PRZEDSIONKOWO-KOMOROWEGO U PACJENTÓW LECZONYCH WIELOMIEJSCOWĄ STYMULACJĄ PRZEDSIONKOWĄ

Występowanie zaburzeń przewodzenia AV u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową, które były przyczyną implantacji elektrody komorowej analizowano u 276 chorych z okresem obserwacji od 0,04 - 9,4 lat (mediana 2,4 lat). Z oceny wyłączono te osoby, u których wystąpienie bloku AV było wynikiem przeprowadzonego zabiegu ablacji łącza AV.

U 20 pacjentów (7,2%) wszczepiono elektrodę komorową z powodu bloku AV II lub III stopnia (grupa AVB) i ryzyko wynosiło 2,5% rocznie. Występowanie bloku AV w badanej populacji przedstawiono na ryc. 99. Najkrótszy czas do wystąpienia bloku AV po implantacji układu przedsionkowego wynosił 8 dni, a najdłuższy 5,4 lat (mediana 2,1 lat [Q<sub>I</sub> 0,6; Q<sub>III</sub> 3,4 lat]). Dane na temat przewodzenia AV oraz śródkomorowego u tych chorych w okresie wszczepienia przedsionkowego układu resynchronizującego oraz w czasie ostatniej kontroli przedstawiono w tab. 65. Czas obserwacji w grupie AVB wyniósł od 1,7 do 9 lat (mediana 7,8 lat [Q<sub>I</sub> 4,7; Q<sub>III</sub> 8,7 lat]).



Ryc. 99. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia po zastosowaniu wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej bez konieczności wszczepienia elektrody komorowej z powodu wystąpienia bloku AV II lub III stopnia (N=276).

Fig. 99. Patients free from ventricular lead implantation due to grade 2 to 3 AV block development (Kaplan-Meier curve) after multisite atrial pacing insertion (N=276).

Tab. 65. Dane na temat przewodzenia AV i śródkomorowego (IV) u pacjentów, u których po zastosowaniu wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej (MAP) implantowano elektrodę komorową z powodu wystąpienia bloku AV (AVB).

Tab. 65. *Atrioventricular and interventricular (IV) conduction in patients requiring ventricular lead implantation due to the AV block (AVB) after multisite atrial pacing (MAP) insertion.*

Lp No	Implantacja układu MAP MAP insertion				Wystąpienie AVB AVB occurrence		Ostatnia kontrola Final control			
	Płeć Gender	Wiek Age	PR (ms)	IV	Po zabiegu (lata) After MAP (years)	AVB	PR (ms)	IV	FU (lata) (years)	
1	K	70	240		2,0	1			6,9	CAF
2	K	71	196	LAH	3,9	1	206	LAH	9,0	
3	M	69	202		1,4	1	260		5,0	
4	M	60	195		1,8	2	*		8,7	
5	M	51	240	sRBBB	0,08	3	250	sRBBB	9,0	
6	M	56	160	LAH	3,7	1		LAH	7,2	CAF
7	M	49	164		5,4	1			8,8	CAF
8	M	59	170		3,4	1	*	LBBB	8,8	
9	K	56	200		3,5	1	244		8,4	
10	M	66	160		0,7	2			8,6	CAF
11	M	64	215		2,3	1			8,3	I
12	K	65	210		0,9	2	216		8,6	
13	M	68	190		2,3	2			8,5	3**
14	K	61	200		3,0	1	240		5,7	
15	M	73	180		5,0	1	250		5,1	
16	M	61	260		0,5	2			3,9	CAF
17	M	69	*		2,4	1	*		3,9	
18	M	64	220	LAH	0,1	1	255	LAH	2,0	
19	M	73	220	LAH	0,4	2	224	LAH	1,9	
20	K	81	230		0,02	3	250		1,7	

FU – czas obserwacji (*follow-up duration*), PR – odstęp PR w czasie rytmu zatokowego (*PR interval during sinus rhythm*), sRBBB – niepełny RBBB (*incomplete RBBB*); 1 – AVB typu Wenckebacha (*AVB Wenckebach type*); 2 – AVB typu Mobitz 2 (*AVB Mobitz 2 type*); 3 – AVB całkowity (*complete AVB*); CAF – utrwalone AF (*permanent AF*).

\*rytm węzłowy (*nodal rhythm*); \*\*AVB całkowity po ablacji łącza AV (*complete AVB due to AV node ablation*)

Przed implantacją układu przedsionkowego u 4 osób z grupy AVB w ekg rejestrowano LAH. U 3 innych chorych rejestrowano blok AV I stopnia, a u jednego z nich także niepełny RBBB, natomiast u żadnego pacjenta nie stwierdzano bloku AV wyższego stopnia.

W czasie dalszej obserwacji u 2 chorych wystąpiły objawy przedomdleniowe, a w ekg metodą Holtera rejestrowano napadowy blok AV III stopnia. W tym okresie u 1 pacjenta stosowano leczenie amiodaronem i werapamilem, a u drugiego sotalol i propafenon. U jednego z nich przed wszczepieniem układu przedsionkowego stwierdzano niepełny RBBB. W czasie zabiegu wszczepienia elektrody komorowej u 1 chorego obie elektrody przedsionkowe, przy użyciu łącznika typu Y, połączono z kanałem przedsionkowym standardowego stymulatora dwujamowego (tzw. split-DDD), a elektrodę komorową połączono z kanałem komorowym. Natomiast u drugiego pacjenta wykorzy-



stano rozrusznik Stratos LA (firmy Biotronik), który posiada trzy niezależne kanały: dwa przedsionkowe i jeden komorowy. W czasie ostatniej kontroli u obu tych chorych w ekg rejestrowano rytm zatokowy przewodzony z blokiem AV I stopnia.

U 6 osób przyczyną implantacji elektrody komorowej był napadowy blok AV drugiego stopnia typu Mobitz 2, który rejestrowano w ekg metodą Holtera w godzinach nocnych u wszystkich chorych, a u jednego nich także w ciągu dnia. U 3 pacjentów występowały ponadto napady AF, w czasie których stwierdzano bradykardię  $<40/\text{min}$  lub paazy  $\geq 3$  sek w okresie dziennej aktywności. U jednego z tych chorych przed implantacją układu przedsionkowego w ekg rejestrowano LAH. W czasie reoperacji u 4 osób zastosowano układ split-DDD, a u 2 wszczepiono rozrusznik Stratos LA. W dalszej obserwacji u 2 pacjentów wystąpiło utrwalone AF, odpowiednio: 2 i 7,7 lat po wszczępieniu elektrody komorowej.

U 12 pacjentów elektrodę komorową implantowano z powodu przemijającego bloku AV drugiego stopnia typu Wenckebacha, który rejestrowano w ekg metodą Holtera u wszystkich osób w godzinach nocnych, a u 2 także w ciągu dnia. U 3 chorych występowały ponadto napady AF przebiegające z objawową bradykardią, a u 2 innych osób w czasie kontroli rozrusznika punkt Wenckebacha wynosił  $<100/\text{min}$ . U 3 chorych przed implantacją układu przedsionkowego rejestrowano LAH. W czasie reoperacji u 8 osób zastosowano układ split-DDD, a u 4 wszczepiono stymulator Stratos LA. W dalszej obserwacji u 3 chorych wystąpiło utrwalone AF, u jednego po 5 mies., a u obu pozostałych pacjentów po 2 latach.

Ponadto u 1 chorego w grupie AVB 2 lata po wszczępieniu elektrody komorowej przeprowadzono zabieg ablacji łącza AV; chory ten utrzymał rytm zatokowy w czasie dalszej obserwacji.

Dane uzyskane u chorych z grupy AVB porównano z grupą 256 osób, którzy do czasu ostatniej kontroli utrzymali stymulację przedsionkową bez konieczności wszczępienia elektrody komorowej z powodu bloku AV (Grupa A). Charakterystykę kliniczną porównywanych grup przedstawiono w tab. 66.

Czas obserwacji pacjentów, którzy utrzymali stymulację przedsionkową wynosił od 0,5 mies. do 9,4 lat (mediana 2,3 lat [ $Q_I$  1,2;  $Q_{III}$  4,2 lat]). U 39 chorych po wszczępieniu rozrusznika wystąpiło utrwalone AF, ale żadnego z nich nie było konieczne wszczępienie elektrody komorowej z powodu istotnej bradykardii w przebiegu tej arytmii. W grupie A, w porównaniu do grupy AVB, było mniej mężczyzn ( $p=0,02$ ) i częściej rozpoznawano nadciśnienie tętnicze ( $p=0,006$ ), natomiast rzadziej, choć nieznamienne, chorobę wieńcową ( $p=0,06$ ). Natomiast nie stwierdzano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wieku chorych w czasie zabiegu, występowania choroby strukturalnej serca, niewydolności serca lub schorzeń pozasercowych (tab. 66).

Tab. 66. Charakterystyka kliniczna pacjentów, u których oceniano wystąpienie bloku AV (AVB) będącego przyczyną wszczepienia elektrody komorowej. Dane dotyczą okresu implantacji układu przedsionkowego. Wyniki przedstawiono jako: liczba i odsetek chorych, albo średnia $\pm$ SD lub mediana i zakres wskazanej zmiennej.

*Tab. 66. Characteristics of patients in whom the occurrence of AV block (AVB) requiring ventricular lead implantation was assessed. Data are presented as the number and percentage of patients, mean $\pm$ SD, or the median and range of the given variable at the time of atrial pacing insertion.*

Zmienna / Variable	Grupa A (N=256)	Grupa AVB (N=20)	p
Wiek w czasie zabiegu (lata) <i>Age at implant (years)</i>	68 $\pm$ 9 (41–87)	64 $\pm$ 8 (49–81)	0,1
Płeć / Gender: Mężczyźni / Men	108 (42%)	14 (70%)	<b>0,02</b>
Choroba strukturalna serca <i>Structural heart disease</i>	(N=251) 77 (31%)	(N=20) 7 (35%)	0,7
Choroba wieńcowa / Coronary artery disease	76 (30%)	10 (50%)	0,06
Nadciśnienie tętnicze / Arterial hypertension	186 (74%)	9 (45%)	<b>0,006</b>
Niewydolność serca klasy $\geq$ II wg NYHA <i>Heart failure <math>\geq</math> II NYHA class</i> klasa wg NYHA (mediana i zakres) <i>NYHA class (median and range)</i>	35 (14%)  2 (2–3)	2 (10%)  2 (2–3)	0,6
Cukrzyca / Diabetes	29 (12%)	1 (5%)	0,3
Niedoczynność tarczycy / Hypothyreosis	19 (8%)	1 (5%)	0,6
Przewlekła obturacyjna choroba płuc <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>	18 (7%)	2 (10%)	0,6

Grupa A – pacjenci, którzy utrzymali stymulację przedsionkową (*patients maintained with atrial pacing*), Grupa AVB – pacjenci z elektrodą komorową z powodu AVB (*patients requiring ventricular lead implantation due to the AVB*).

W tab. 67 przedstawiono wybrane parametry elektrokardiograficzne, które oceniano w okresie wszczepienia przedsionkowego układu resynchronizującego. Odsetek chorych, u których rejestrowano zaburzenia przewodzenia śródkomorowego nie różnił się pomiędzy grupami: 25% w grupie AVB vs. 16% osób w grupie A ( $p=0,3$ ). U pacjentów w grupie AVB częściej rejestrowano LAH ( $p=0,04$ ), natomiast nie stwierdzano u nich LBBB, RBBB, niespecyficznego bloku śródkomorowego, ani bloku dwuwiązkowego, które występowały u chorych w grupie A. Średni odstęp PR w czasie rytmu zatokowego nie różnił się pomiędzy grupami, podobnie jak odsetek chorych, u których stwierdzano blok AV I stopnia.

Tab. 67. Charakterystyka elektrokardiograficzna pacjentów, u których badano wystąpienie bloku AV (AVB) będącego przyczyną wszczęcia elektrody komorowej. Wyniki przedstawiono jako liczbę i odsetek chorych z podaną zmienną ocenianą w okresie implantacji układu przedsionkowego.

*Tab. 67. Electrocardiographic characteristics of patients in whom the occurrence of AV block (AVB) requiring ventricular lead implantation was assessed. Data are presented as the number and percentage of patients with the given variable assessed at the time of atrial pacing insertion.*

Zmienna / Variable	Grupa A (N=256)	Grupa AVB (N=20)	p
LBBB	2 (0,8%)	0	0,7
RBBB	6 (2%)	0	0,5
sRBBB	13 (5%)	1 (5%)	1,0
LAH	18 (7%)	4 (20%)	<b>0,04</b>
IVB	1 (0,4%)	0	0,8
LAH + sRBBB	1 (0,4%)	0	0,8
Razem / Total	41 (16%)	5 (25%)	0,3
PR (ms) (mediana, 1 i 3 kwartyl, zakres) (median, 1 and 3 quartile, range)	(N=251) 190 [Q <sub>I</sub> 180; Q <sub>III</sub> 211] (133–260)	(N=19)* 200 [Q <sub>I</sub> 185; Q <sub>III</sub> 220] (160–260)	0,2
AVB I stopnia 1 <sup>st</sup> degree AVB	26 (10%)	3 (16%)	0,4

\*rytm węzłowy u 1 chorego (*nodal rhythm in 1 patient*); IVB – niespecyficzny blok śródkomorowy (*nonspecific intraventricular conduction disturbances*), inne skróty – jak w tab. 65 (*for abbreviations – see tab. 65*).

W czasie ostatniego badania kontrolnego u 7 osób w grupie AVB rejestrowano rytm zatokowy przewodzony z blokiem AV I stopnia, u 1 chorego rytm zatokowy przewodzony z blokiem AV typu Wenckebacha, a u innego blok AV całkowity, ale był to pacjent u którego przeprowadzono zabieg ablacji łącza AV (tab. 65). U 3 chorych stwierdzano rytm zatokowy prawidłowo przewodzony przez łącze AV, a u 3 osób rytm węzłowy. U 5 chorych z utrwalonym AF rejestrowano prawidłową częstość rytmu komór. U 6 osób (30%) obserwowano zaburzenia przewodzenia śródkomorowego, w tym u 5 takie same, jak przed wszczęciem rozrusznika. U 1 chorego wystąpił LBBB, poza tym nie obserwowano innych nowych zaburzeń przewodzenia śródkomorowego.

Na podstawie jedno- i wieloczynnikowej analizy regresji metodą proporcjonalnego hazardu Coxa przeprowadzono ocenę wpływu różnych badanych zmiennych na wystąpienie bloku AV II lub III stopnia po wszczęciu stymulatora. Ze względu na to, że w okresie implantacji rozrusznika u żadnego pacjenta w grupie AVB nie stwierdzano LBBB, RBBB, niespecyficznego bloku śródkomorowego, ani bloku dwuwiązkowego nie włączano tych zmiennych do analizy. Analiza jednoczynnikowa wykazała istotny związek wystąpienia bloku AV wyższego stopnia z nadciśnieniem tętniczym ( $p=0,04$ ) oraz tendencję, choć nieznamienią, w przypadku choroby wieńcowej ( $p=0,055$ ), płci męskiej ( $p=0,06$ ) lub obecności LAH ( $p=0,066$ ) (tab. 68). Po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej, do której włączano zmienne z  $p<0,2$  w ocenie jednoczynnikowej, wykazała ona, że niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia bloku AV wyższego stopnia było rozpoznanie choroby wieńcowej, natomiast ryzyko to było mniejsze u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Obserwowano tendencję do częstszego

rozwoju bloku AV II lub III stopnia u osób z LAH w ekg w okresie zabiegu (HR 2,77), ale nie była ona znamienna statystycznie ( $p=0,085$ ).

Tab. 68. Wpływ ocenianych czynników na ryzyko wystąpienia bloku AV (AVB) II lub III stopnia u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową na podstawie analizy regresji metodą proporcjonalnego hazardu Coxa.

Tab. 68. Predictors of grade 2 to 3 atrioventricular block (AVB) development after multisite atrial pacing insertion evaluated by the Cox proportional hazard regression model.

Zmienna / Variable	Analiza jednoczynnikowa Univariate analysis		Analiza wieloczynnikowa Multivariate analysis	
	HR (CI 95%)	p	HR (CI 95%)	p
Płeć / Gender	2,49 (0,96–6,50)	0,06	1,78 (0,65–4,83)	0,26
Wiek w czasie zabiegu (lata) Age at implantation (years)	0,98 (0,94–1,03)	0,50		
Choroba strukturalna serca Structural heart disease	1,07 (0,43–2,68)	0,89		
Nadciśnienie tętnicze Arterial hypertension	0,40 (0,16–0,96)	<b>0,04</b>	0,33 (0,13–0,85)	<b>0,02</b>
Choroba wieńcowa Coronary artery disease	2,36 (0,98–5,68)	0,055	2,90 (1,16–7,34)	<b>0,02</b>
PR w okresie zabiegu (ms) PR at implant (ms)	1,01 (1,00–1,03)	0,13	1,01 (0,99–1,03)	0,31
AVB I stopnia w okresie zabiegu 1 <sup>st</sup> degree AVB at implant	1,80 (0,52–6,18)	0,35		
LAH w okresie zabiegu LAH at implant	2,80 (0,93–8,35)	0,066	2,77 (0,87–8,84)	0,085

HR – wskaźnik hazardu (*hazard ratio*), PR – odstęp PR w czasie rytmu zatokowego (*PR interval during sinus rhythm*).

W tab. 69, 70 i 71 przedstawiono wyniki uzyskane w czasie ostatniej kontroli u pacjentów, którzy nie wymagali reoperacji z powodu bloku AV. Na podstawie analizy zapisów ekg nie stwierdzono istotnej różnicy w występowaniu zaburzeń przewodzenia śródkomorowego u tych osób w porównaniu do okresu wszczepienia rozrusznika, rejestrowanych odpowiednio: u 22% i 16% osób ( $p=0,09$ ). Dane na ten temat przedstawiono w tab. 69. U 1 chorego stwierdzono progresję niepełnego RBBB do RBBB całkowitego, a także nowe przypadki: LAH – 5, RBBB – 1, LBBB – 1, bloku dwuwiązkowego – 1 oraz wystąpienie niespecyficznego zaburzenia przewodzenia śródkomorowego u 4 chorych. Tym samym progresję lub rozwój nowych zaburzeń przewodzenia śródkomorowego obserwowano podobnie często w tej grupie pacjentów: 13 chorych (5%), jak u w grupie AVB: 1 pacjent (5%).

U 184 pacjentów, którzy utrzymali stymulację przedsionkową analizowano zmiany odstępu PR w czasie rytmu zatokowego w obserwacji długoterminowej (tab. 69). Podczas ostatniego badania kontrolnego, które przeprowadzono w okresie od 1 roku do 8,5 lat po wszczepieniu stymulatora (mediana 1,6 lat [Q<sub>I</sub> 1,1; Q<sub>III</sub> 3,5 lat]) średni odstęp PR był dłuższy od rejestrowanego w okresie okołozabiegowym ( $p<0,0001$ ). Również istotnie zwiększyła się liczba chorych, u których stwierdzano blok AV I stopnia (18% vs. 7% przed zabiegiem,  $p=0,0002$ ). U 4 osób rejestrowano wydłużenie PR  $\geq 270$  ms.

Tab. 69. Charakterystyka elektrokardiograficzna pacjentów, którzy nie wymagali wszczęcia elektrody komorowej z powodu wystąpienia zaburzeń przewodzenia AV (AVB). Dane przedstawiono jako: liczba i odsetek chorych z podaną zmienną.

*Tab. 69. Electrocardiographic characteristics of patients who maintained multisite atrial pacing without subsequent ventricular lead implantation due to AV block (AVB) development. Data are presented as the number and percentage of patients with the given variable.*

Zmienna / Variable	Okres zabiegu At implantation (N=256)	Ostatnia kontrola Final control (N=245)	p
LBbB	2 (0,8%)	3 (1%)	0,8
RBbB	6 (2%)	8 (3%)	0,5
sRBbB	13 (5%)	12 (5%)	1,0
LAH	18 (7%)	23 (9%)	0,4
IVB	1 (0,4%)	5 (2%)	<b>0,01</b>
LAH + sRBbB	1 (0,4%)	2 (0,8%)	0,6
Razem / Total	41 (16%)	53 (22%)	0,09
PR (ms) (mediana, 1 i 3 kwartyl, zakres) (median, 1 and 3 quartile, range)	(N=184) 190 [Q <sub>I</sub> 180; Q <sub>III</sub> 201] (133–260)	(N=184) 200 [Q <sub>I</sub> 180; Q <sub>III</sub> 221] (135–280)	<b>&lt;0,0001</b>
AVB I stopnia 1 <sup>st</sup> degree AVB	13 (7%)	33 (18%)	<b>0,0002</b>
PR ≥ 270 ms	0	4 (1,6%)	<b>0,04</b>

Objaśnienia skrótów – jak w tab. 65 i 67 (For abbreviations – see tab. 65 and 67).

Ponadto u 156 chorych w czasie ostatniej kontroli oceniano także punkt Wenckebacha oraz odstęp impuls-R w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionków (tab. 70). Badanie to przeprowadzono w okresie od 1 roku do 8,5 lat po wszczęciu stymulatora (mediana 1,5 lat [Q<sub>I</sub> 1,1; Q<sub>III</sub> 3,5 lat]). Punkt Wenckebacha wynosił od 92/min do 185/min (mediana 137/min). U 39 chorych stwierdzano wartość <120/min, w tym u 8 osób <100/min. Podczas ostatniej kontroli średni odstęp PR w czasie rytmu zatokowego był dłuższy w porównaniu do rejestrowanego w okresie okołozabiegowym ( $p < 0,0001$ ) i istotnie zwiększyła się liczba osób, u których stwierdzano blok AV I stopnia (16% vs. 6% przed zabiegiem,  $p = 0,005$ ). W czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionków średni odstęp impuls-R nie różnił się w porównaniu do odstępu PR mierzonego podczas rytmu zatokowego ( $p = 0,06$ ), natomiast u 7% chorych rejestrowano jego wydłużenie  $\geq 270$  ms. U ocenianych pacjentów odnotowano wprawdzie wystąpienie nowych zaburzeń przewodzenia śródkomorowego (głównie LAH), ale odsetek chorych, u których je stwierdzano nie różnił się istotnie w porównaniu do okresu wszczęcia rozrusznika (19% vs. 15%,  $p = 0,4$ ).

Tab. 70. Punkt Wenckebacha (PW) i inne parametry elektrokardiograficzne u pacjentów, którzy nie wymagali wszczęcia elektrody komorowej z powodu wystąpienia zaburzeń przewodzenia AV (AVB). Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek pacjentów z podaną zmienną.

*Tab. 70. Wenckebach point (PW) and other parameters in patients who maintained multisite atrial pacing without subsequent ventricular lead implantation due to AV block (AVB) development. Data are presented as the number and percentage of patients with the given variable.*

Zmienna / Variable	Okres zabiegu At implantation (N=156)	Ostatnia kontrola Final control (N=156)	p
LBBB	1 (0,6%)	1 (0,6%)	1,0
RBBB	3 (2%)	3 (2%)	1,0
sRBBB	9 (6%)	9 (6%)	1,0
LAH	8 (5%)	12 (8%)	0,3
IVB	1 (0,6%)	3 (2%)	0,3
LAH + sRBBB	1 (0,6%)	2 (1%)	0,7
<b>Razem: Total</b>	23 (15%)	30 (19%)	0,4
ORS (ms) (mediana, 1 i 3 kwartył, zakres) (median, 1 and 3 quartile, range)		89 [Q <sub>I</sub> 83; Q <sub>III</sub> 98] (65–168)	
PR (ms) (mediana, 1 i 3 kwartył, zakres) (median, 1 and 3 quartile, range)	190 [Q <sub>I</sub> 179; Q <sub>III</sub> 200] (133–260)	197 [Q <sub>I</sub> 175; Q <sub>III</sub> 218] (135–280)	<b>&lt;0,0001</b>
blok AV I stopnia 1 <sup>st</sup> degree AVB	10 (6%)	25 (16%)	<b>0,005</b>
PR ≥ 270 ms	0	4 (3%)	<b>0,03</b>
<u>MAP:</u> Impuls-R (ms) (mediana, 1 i 3 kwartył, zakres) (median, 1 and 3 quartile, range)		200 [Q <sub>I</sub> 175; Q <sub>III</sub> 226] (127–305)	
AVB I stopnia 1 <sup>st</sup> degree AVB		37 (24%)	
Impuls-R ≥ 270 ms		11 (7%)	
PW (/min) (bpm)		137 [Q <sub>I</sub> 119; Q <sub>III</sub> 155] (92–185)	
PW < 100/min (bpm)		8 (5%)	
PW 100–119/min (bpm)		31 (20%)	
PW ≥ 120/min (bpm)		117 (75%)	
AA (Średnia±SD, moda i zakres) (mean±SD, mode, range)	1,5 ± 0,8 2 (0–3)	1,6 ± 0,6 2 (0–3)	<b>0,04</b>

Objaśnienia skrótów – jak w tab. 65 i 67 (For abbreviations – see tab. 65 and 67).

W tej samej grupie 156 chorych analizowano stosowanie leków o potencjalnym wpływie na przewodzenie AV, tj. leków antyarytmicznych i digoksyny (tab. 71). Porównanie leczenia zalecanego przy wypisie ze szpitala po wszczęciu stymulatora oraz w czasie ostatniej kontroli wykazało, że takie leki stosowano, odpowiednio: u 141 (90%) i 148 (95%) pacjentów, przy tym średnia liczba leków antyarytmicznych przyjmowanych przez chorych była większa w czasie ostatniej kontroli (tab. 70). Natomiast odsetek pacjentów, u których stosowano jednocześnie 2 lub 3 takie leki nie różnił się istotnie.

Podsumowując cały okres obserwacji po wszczęciu stymulatora stwierdzono, że u 154 chorych (99%) zalecano digoksynę i/lub leki antyarytmiczne. Najczęściej (moda) stosowano 2 różne leki antyarytmiczne, choć niektóre osoby, w wyniku częstych zmian leczenia, przyjmowały nawet 8 różnych leków. Ponadto, u 105 chorych (67%) stosowa-

no okresowo dwa, a u 15 osób (10%) nawet trzy takie leki jednocześnie. Najczęściej zalecano leki antyarytmiczne klasy 1, klasy 3 oraz beta-blokery (odpowiednio: u 69%, 69% i 60% chorych).

Tab. 71. Stosowanie leków antyarytmicznych (AA) i digoksyny (Dig) u pacjentów, którzy nie wymagali implantacji elektrody komorowej z powodu wystąpienia zaburzeń przewodzenia AV. Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek pacjentów, którzy przyjmowali AA lub Dig: w okresie wypisu ze szpitala po wszczęciu stymulatora, w czasie ostatniej kontroli oraz (przynajmniej przez miesiąc) w całym okresie obserwacji po zabiegu (N=156).

Tab. 71. Administration of antiarrhythmic drugs (AA) and Digoxin (Dig) in patients who maintained multisite atrial pacing without subsequent ventricular lead implantation due to AV block development. Data are presented as the number and percentage of patients treated with AA or Dig at the time of hospital discharge, at the final control, and (for at least 1 month) during the follow-up (N=156).

Leki / Drugs	Po zabiegu At hospital discharge (1)	Ostatnia kontrola Final control (2)	p 1 vs. 2	Cały okres obserwacji po zabiegu Follow-up
Pacjenci otrzymujący AA lub Dig <i>Patients treated with AA or Dig</i>	141 (90%)	148 (95%)	0,1	154 (99%)
Klasa 1 / <i>Class 1</i>	73 (47%)	87 (56%)	0,1	107 (69%)
Beta-blokery / <i>B-blockers</i>	71 (46%)	66 (42%)	0,5	94 (60%)
Klasa 3 / <i>Class 3</i>	73 (47%)	74 (47%)	1,0	107 (69%)
Amiodaron	44 (28%)	31 (20%)	0,4	61 (39%)
Sotalol	31 (20%)	46 (29%)	0,08	69 (44%)
Ca-blokery / <i>Ca-blockers*</i>	2 (1,3 %)	9 (6%)	<b>0,003</b>	15 (10%)
Digoksyna / <i>Digoxin</i>	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	1,0	8 (5%)
2 AA	73 (47%)	90 (58%)	0,06	105 (67%)
3 AA	7 (5%)	4 (3%)	0,4	15 (10%)

\*Ca-blokery: werapamil lub diltiazem (*Ca-blockers: verapamil or diltiazem*)

W badanej grupie 156 chorych oceniano wpływ różnych czynników na występowanie w czasie ostatniej kontroli wydłużenia odstępu impuls-R  $\geq 270$  ms oraz obniżenia punktu Wenckebacha  $\leq 100$ /min. Na wydłużenie odstępu impuls-R  $\geq 270$  ms na podstawie analizy jednoczynnikowej istotnie wpływał czas trwania odstępu PR w czasie ostatniej kontroli ( $p < 0,0001$ ), odstęp PR w okresie zabiegu ( $p = 0,001$ ) i stosowanie w czasie ostatniej kontroli leków antyarytmicznych klasy 3 ( $p = 0,02$ ) (tab. 72). Natomiast analiza wieloczynnikowa, która uwzględniała zmienne z  $p < 0,2$  w ocenie jednoczynnikowej, wykazała, że niezależnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko wydłużenia odstępu impuls-R  $\geq 270$  ms był czas trwania odstępu PR w czasie ostatniej kontroli, występowanie choroby strukturalnej serca oraz stosowanie leków antyarytmicznych klasy 3 (tab. 72).

Tab. 72. Wpływ ocenianych czynników na występowanie w czasie ostatniej kontroli wydłużenia odstępu impuls-R  $\geq 270$  ms podczas wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej na podstawie analizy regresji logistycznej.

Tab. 72. Predictors of the increase in the pacing spike-R interval  $\geq 270$  ms during multisite atrial pacing at the final control evaluated by the logistic regression analysis.

Zmienna / Variable	Analiza jednoczynnikowa Univariate analysis		Analiza wieloczynnikowa Multivariate analysis	
	Odds ratio (CI 95%)	p	Odds ratio (CI 95%)	p
Płeć / Gender	0,72 (0,20–2,58)	0,62		
Wiek w czasie zabiegu (lata) Age at implant (years)	1,03 (0,96–1,10)	0,45		
Choroba strukturalna serca Structural heart disease	2,83 (0,81–9,86)	0,10	11,7 (1,44–95,03)	<b>0,02</b>
Choroba wieńcowa Coronary artery disease	0,49 (0,10–2,38)	0,38		
PR w okresie zabiegu (ms) PR at implant (ms)	1,04 (1,02–1,07)	<b>0,001</b>	0,99 (0,95–1,03)	0,66
PR w czasie ostatniej kontroli (ms) PR at final control (ms)	1,06 (1,03–1,09)	<b>&lt;0,0001</b>	1,08 (1,03–1,13)	<b>0,001</b>
Farmakoterapia: ostatnia kontrola Pharmacotherapy at final control				
AA klasy 1 / AA class 1	0,95 (0,28–3,25)	0,93		
Beta-blokery / B-blockers	0,49 (0,12–1,91)	0,30		
AA klasy 3 / AA class 3	12,7 (1,58–101,47)	<b>0,02</b>	10,8 (1,05–111,23)	<b>0,046</b>
Ca-blokery / Ca-blockers	1,71 (0,19–15,08)	0,63		
Liczba AA / No of AA	2,06 (0,70–6,03)	0,19	0,54 (0,08–3,48)	0,52
2 AA	2,05 (0,52–8,04)	0,30		
3 AA	4,73 (0,45–49,74)	0,19	14,2 (0,02–12705,5)	0,44

Odds ratio – iloraz szans; PR – odstęp PR w czasie rytmu zatokowego (PR interval during sinus); AA – leki antyarytmiczne (antiarrhythmic drugs).

Istotnym czynnikiem wpływającym na obniżenie punktu Wenkebacha  $< 100$ /min, na podstawie analizy jednoczynnikowej, był jedynie czas trwania odstępu PR w okresie zabiegu ( $p=0,02$ ) (tab. 73). Nie analizowano tu wpływu stosowania niedihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego, takich jak werapamil czy diltiazem, gdyż żaden z pacjentów z punktem Wenkebacha  $< 100$ /min nie przyjmował tych leków.

Natomiast analiza wieloczynnikowa, do której włączano zmienne z  $p < 0,2$  w ocenie jednoczynnikowej, wskazała na płeć żeńską, jako niezależny czynnik ryzyka obniżenia punktu Wenkebacha  $< 100$ /min ( $p=0,03$ ), co wynikało z faktu, że stwierdzono go tylko u 1 mężczyzny. Odnotowano także wpływ stosowania jednocześnie 3 leków antyarytmicznych oraz liczby leków antyarytmicznych przyjmowanych w czasie ostatniej kontroli, ale nie był on znamieny statystycznie (tab. 73).



Tab. 73. Wpływ ocenianych czynników na występowanie w czasie ostatniej kontroli obniżenia punktu Wenckebacha <100/min na podstawie analizy regresji logistycznej.

Tab. 73. Predictors of reduction in Wenckebach point <100 bpm at the final control evaluated by the logistic regression analysis.

Zmienna / Variable	Analiza jednoczynnikowa <i>Univariate analysis</i>		Analiza wieloczynnikowa <i>Multivariate analysis</i>	
	Odds ratio (CI 95%)	p	Odds ratio (CI 95%)	p
Płeć / Gender	0,17 (0,02–1,43)	0,10	0,05 (0,003–0,80)	<b>0,03</b>
Wiek w czasie zabiegu (lata) <i>Age at implant (years)</i>	1,04 (0,96–1,13)	0,33		
Choroba strukturalna serca <i>Structural heart disease</i>	1,04 (0,20–5,37)	0,97		
Choroba wieńcowa <i>Coronary artery disease</i>	0,76 (0,15–3,93)	0,75		
PR w okresie zabiegu (ms) <i>PR at implant (ms)</i>	1,03 (1,01–1,06)	<b>0,02</b>	1,03 (0,99–1,08)	0,18
PR w czasie ostatniej kontroli (ms) <i>PR at final control (ms)</i>	1,01 (0,99–1,04)	0,18	1,00 (0,96–1,04)	0,90
Farmakoterapia: ostatnia kontrola <i>Pharmacotherapy at final control</i>				
AA klasy 1 / <i>AA class 1</i>	0,46 (0,11–1,98)	0,30		
Beta-blokery / <i>B-blockers</i>	0,81 (0,19–3,51)	0,78		
AA klasy 3 / <i>AA class 3</i>	1,91 (0,44–8,28)	0,39		
Liczba AA / <i>No of AA</i>	2,03 (0,82–5,04)	0,13	2,77 (0,78–9,84)	0,12
2 AA	0,72 (0,17–2,99)	0,65		
3 AA	6,9 (0,63–75,11)	0,11	11,7 (0,57–241,54)	0,11

Odds ratio – iloraz szans; PR – odstęp PR w czasie rytmu zatokowego (*PR interval during sinus*); AA – leki antyarytmiczne (*antiarrhythmic drugs*).

## 5. OMÓWIENIE WYNIKÓW

### 5.1. EFEKTY KLINICZNE WIELOMIEJSCOWEJ STYMULACJI PRZEDSIONKOWEJ W ZALEŻNOŚCI OD LOKALIZACJI ELEKTRODY W PRAWYM PRZEDSIONKU SERCA ORAZ CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA EFEKTYWNOŚĆ ANTYARYTMICZNĄ TEGO RODZAJU STYMULACJI

Wielomiejscowa stymulacja przedsionkowa jest jedną z metod resynchronizującej stymulacji przedsionkowej, której celem jest uzyskanie jak największej synchronii aktywacji elektrycznej przedsionków. W niniejszej pracy przedstawiono największą, z dotąd opisanych w piśmiennictwie populacji tak leczonych pacjentów i zarazem z najdłuższym okresem obserwacji. W pracy oceniono i porównano dwa rodzaje takiej stymulacji różniące się położeniem elektrody w prawym przedsionku serca: całkowicie nowatorską metodę, w której elektrodę prawoprzedsionkową umieszczono w okolicy wiązki Bachmanna (grupa BB) oraz stymulację ze standardową lokalizacją elektrody w RAA (grupa RA). Drugą elektrodę u wszystkich chorych w obu grupach implantowano w regionie CS.

Założenia tej nowej metody opierają się na wynikach dotychczasowych badań, w których oceniano różne rodzaje stymulacji u pacjentów z AF [7,21,55,65,67,98,173,250,277,305], a także na wynikach badań eksperymentalnych i prac, w których analizowano efekty elektrofizjologiczne stymulacji różnych miejsc w przedsionkach, w tym także u pacjentów z AF [39,44,76,77,89,241,255,262,322,351]. Zostały one szczegółowo omówione we wstępie niniejszej pracy (rozdział 1.3 i 1.4). Badania te wskazują na znaczenie zaburzeń przewodzenia śród- i międzyprzedsionkowego w wyzwalaniu i podtrzymywaniu AF, oraz że takim krytycznym obszarem jest trójkąt Kocha i okolica ujścia CS, a także region wiązki Bachmanna. Stąd założenie nowej metody stymulacji, że pre-ekscytacja dwóch miejsc o kluczowym znaczeniu dla AF, a zarazem dla przewodzenia międzyprzedsionkowego, takich jak okolica wiązki Bachmanna i ujścia CS, może zwiększyć skuteczność antyarytmiczną stymulacji wielomiejscowej, poprzez bardziej efektywną eliminację wpływu zaburzeń przewodzenia w przedsionkach oraz poprawę synchronii ich aktywacji.

Potwierdzeniem słuszności przyjętych założeń są wyniki niniejszej pracy dotyczące czasowych parametrów aktywacji przedsionków. Obie metody wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej powodowały znamienne skrócenie czasu trwania załamka P w porównaniu do rytmu zatokowego, ale było ono o 33% większe u pacjentów z elektrodą w okolicy wiązki Bachmanna, niż w grupie z elektrodą w RAA. W efekcie również odstęp impuls-R w czasie stymulacji wielomiejscowej był istotnie krótszy w grupie BB, co w tym wypadku jest wynikiem poprawy synchronii aktywacji elektrycznej w obrębie przedsionków.

Znaczenie czasu trwania załamka P, jako wyznacznika zaburzeń przewodzenia w przedsionkach, podkreślano w wielu pracach [13,19,180,341]. Jego wydłużenie może wskazywać na zwiększone ryzyko tachyarytmii przedsionkowych w różnych grupach chorych, w tym u pacjentów z idiopatycznym AF [19,83,85,112], nadciśnieniem tętniczym [84], w okresie pooperacyjnym [46], a także u chorych z SND [75,78,194,304]. Kristensen i wsp. [168] w grupie 109 pacjentów z SND obserwowali, że AF występowało częściej po implantacji układu AAI lub DDD u osób z załamkiem P >120 ms

( $p=0,06$ ). W niniejszej pracy zwraca uwagę, że w obu porównywanych grupach czas trwania załamka P w okresie wszczęcia stymulatora był znacznie wydłużony i wynosił średnio 145 ms. Tym samym byli to pacjenci z nasilonymi zaburzeniami przewodzenia w przedsionkach, a tym samym ze znacznym ryzykiem wystąpienia AF.

Wyniki prezentowanej pracy potwierdzają obserwacje innych autorów, że miejsce stymulacji istotnie wpływa na czas globalnej aktywacji elektrycznej przedsionków. Podczas jednomiejscowej stymulacji RAA stwierdzono znamienne wydłużenie średniej długości załamka P i odstępu impuls-R, w porównaniu do rytmu zatokowego, co może wskazywać na nasilenie lokalnych zaburzeń przewodzenia i co opisywano także w innych pracach [21,80,81,95,168]. Natomiast w czasie stymulacji okolicy wiązki Bachmanna u 51% chorych odnotowano skrócenie załamka P. W obu porównywanych grupach stymulacja CS powodowała skrócenie załamka P u podobnego odsetka chorych (odpowiednio: 38% i 36% osób w grupie RA i grupie BB), stąd wydaje się, że większe skrócenie załamka P w czasie stymulacji wielomiejscowej w grupie BB jest głównie wynikiem preekscytacji okolicy wiązki Bachmanna.

Korzystny wpływ stymulacji w tym regionie na synchronię aktywacji elektrycznej przedsionków pośrednio potwierdzają także wyniki pomiarów czasu międzyelektrodowego (IECT) oraz czasu aktywacji przedsionków (AAT). Oba te parametry uzyskano w sposób nieinwazyjny na podstawie zapisów potencjałów wewnątrzsercowych z końcówek elektrod umieszczonych w sercu. Czas IECT można odnosić do przewodzenia w obrębie prawego przedsionka, a AAT do całkowitego czasu przewodzenia w obrębie przedsionków. O wyborze takiej metodyki zadecydowała całkowita nieinwazyjność oraz powtarzalność przeprowadzanych pomiarów (końcówki i pierścienie elektrod nie zmieniają swojego położenia). Jednak trzeba podkreślić, że parametry te należy odnosić jedynie z przybliżeniem do przewodzenia śród- i międzyprzedsionkowego, czy czasu globalnej aktywacji elektrycznej przedsionków. Pomiaru rzeczywiste są bowiem możliwe w czasie inwazyjnego badania elektrofizjologicznego, po umieszczeniu elektrod mapujących m. in. w okolicy pęczka Hisa oraz w dystalnej CS [149,317].

Jednak nawet taka pośrednia ocena na podstawie IECT i AAT wskazuje, że jednomiejscowa stymulacja zwłaszcza w regionie wiązki Bachmanna, ale również i CS może korzystnie wpływać na zmniejszenie zaburzeń przewodzenia w przedsionkach. W czasie stymulacji okolicy wiązki Bachmanna u 53% chorych stwierdzono skrócenie IECT, a u 56% osób skrócenie AAT, w porównaniu do rytmu zatokowego. Podczas stymulacji CS skrócenie IECT obserwowano u 10% chorych w grupie RA oraz u 37% w grupie BB, a skrócenie AAT, odpowiednio: u 8% i 35% osób. Natomiast znamienne wydłużenie średniej długości IECT i AAT stwierdzane podczas stymulacji RAA stanowi kolejny, pośredni dowód, że może ona nasilać zaburzenia przewodzenia w przedsionkach. Największe skrócenie AAT rejestrowano w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, zarówno w porównaniu do rytmu zatokowego, jak i badanych rodzajów stymulacji jednomiejscowej. Przy tym uzyskane korzyści były podobne: uzyskano skrócenie AAT o 25% w grupie RA i o 27% w grupie BB w porównaniu do rytmu zatokowego. Jak już wspomniałam, pomiary IECT i AAT należy uznawać za pośrednie wykładniki przewodzenia w przedsionkach. Dla uzyskania szczegółowych danych na temat efektów elektrofizjologicznych różnych metod stymulacji przedsionków konieczne byłoby przeprowadzenie inwazyjnego badania elektrofizjologicznego.

Również ocena czasu trwania załamka P, odzwierciedlającego czas globalnej aktywacji elektrycznej przedsionków, ma pewne słabe strony. W licznych pracach wskazy-

wano na jego skrócenie w czasie stymulacji dwuprzedSIONkowej lub dwumiejscowej prawego przedSIONka [64,65,103,178,190,263,264], jak również stymulacji pojedynczych, tzw. alternatywnych miejsc w przedSIONkach [21,207], czemu towarzyszyły korzyści kliniczne w postaci zmniejszenia częstości napadów AF lub występowania utrwalonego AF. Brakuje jednak badań, w których oceniano czy stopień redukcji załamka P w czasie stymulacji koreluje z uzyskanym efektem antyarytmicznym. Co więcej, pomimo skrócenia załamka P podczas dwumiejscowej stymulacji prawego przedSIONka nie zapobiegało to wyzwoleniu AF w czasie badania elektrofizjologicznego [263]. Natomiast wyniki badań eksperymentalnych przeprowadzonych u psów z atypowym AFL wskazują na występowanie lokalnych zaburzeń przewodzenia w przedSIONkach pomimo stosunkowo krótkiego czasu trwania załamka P [295]. Ocena na podstawie powierzchniowego ekg nie pozwala zatem na wyciąganie kategoriycznych wniosków zarówno na temat czasu całkowitej aktywacji przedSIONków, jak i jej przebiegu.

Tak więc należy uznać załamek P za bardzo przydatny marker wskazujący na zwiększone ryzyko AF, choć z zastrzeżeniem, że stopień tego ryzyka jest trudny do oszacowania na podstawie samej tylko długości załamka P. Również skrócenie załamka P w czasie stymulacji przedSIONków może wskazywać na korzystne zmniejszenie zaburzeń przewodzenia w przedSIONkach i tym samym zmniejszenie ryzyka AF, jednak stopień tej korzyści jest trudny do przewidzenia. Wystąpienie AF może mieć bowiem różny patomechanizm, a obecność zaburzeń przewodzenia w przedSIONkach to zaledwie jeden z czynników, które mogą inicjować i podtrzymywać tę arytmie.

Na pewno jednak znamienne skrócenie czasu trwania załamka P, jakie stwierdzono w czasie wielomiejscowej stymulacji przedSIONkowej wskazuje na korzystny wpływ takiej stymulacji na potencjalny substrat AF, jaki stanowią zaburzenia przewodzenia w przedSIONkach. Tym samym przy kwalifikacji chorych do leczenia resynchronizującą stymulacją przedSIONkową należy uwzględniać występowanie zaburzeń przewodzenia w przedSIONkach, gdyż u takich pacjentów można oczekiwać efektu antyarytmicznego takiej stymulacji. Dlatego wydłużenie załamka P  $\geq 120$  ms w ekg stanowiło jedno z kryteriów kwalifikacji chorych do wielomiejscowej stymulacji przedSIONków w niniejszej pracy. Zarazem zwraca uwagę, że było ono pomijane przez wielu autorów, a głównym czynnikiem decydującym o zastosowaniu tej metody leczenia była uporczywość arytmii, określana na podstawie subiektywnej częstości napadów AF [176,185,203,221,223,289]. Jest to jedną z przyczyn dużej niejednorodności badanych populacji chorych leczonych resynchronizującą stymulacją przedSIONkową, a tym samym różnych wyników i wniosków z tych badań. Natomiast w pracach, w których uwzględniano wydłużenie załamka P  $\geq 120$  ms, a tym samym występowanie zaburzeń przewodzenia śród- i międzyprzedsIONkowego, wskazywano na korzystne wyniki takiego leczenia [64,178,207].

Poza obecnością zaburzeń przewodzenia w przedSIONkach pacjenci oceniani w niniejszej pracy stanowili dość typową populację osób leczonych stałą stymulacją serca. Nie stwierdzono przy tym różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do wieku chorych, występowania schorzeń sercowych i pozasercowych, wymiaru LA czy LVEF. Byli to pacjenci w wieku średnio 67 lat w grupie RA i 69 lat w grupie BB, u których najczęściej rozpoznawano nadciśnienie tętnicze (odpowiednio: 67% i 78% chorych w obu grupach), natomiast stosunkowo rzadko niewydolność serca (12% i 17% chorych) i na ogół były to osoby z prawidłową funkcją skurczową LV (średnia LVEF  $>55\%$ ). Natomiast w obu grupach stwierdzano łagodne powiększenie LA (wymiar LA średnio 43 mm), choć bardzo znaczne powiększenie LA ( $>55$  mm) stwierdzano rzadko

(4% i 1% chorych). Na łagodne powiększenie LA u pacjentów z AF wskazywali także inni autorzy, zarówno u osób leczonych stymulacją konwencjonalną [299], jak i różnymi metodami przedsionkowej stymulacji resynchronizującej [21,203,223].

W niniejszej pracy zwrócono szczególną uwagę na przebieg AF do czasu wszczepienia stymulatora, ale nie stwierdzono tu istotnych różnic pomiędzy grupami. Zarazem trzeba podkreślić, że na tle dostępnego piśmiennictwa prezentowaną pracę wyróżnia bardzo szczegółowa ocena przebiegu i nasilenia AF u badanych chorych, z uwzględnieniem zapisów ekg, a także wykonywania kardiowersji AF oraz konieczności hospitalizacji z powodu AF.

Czas występowania AF wynosił (mediana) 5,4 lat w grupie RA i 4,2 lat w grupie BB, przy tym Scarbossa i wsp. [299] wskazywali, że u osób, u których wywiad arytmii wynosił >5 lat wiązało się to z dwukrotnie większym ryzykiem rozwoju utrwalonej postaci AF. U odpowiednio: 22% i 14% pacjentów w obu grupach objawowe napady AF występowały kilka razy w tygodniu, u 36% i 41% przynajmniej raz w miesiącu, a u pozostałych osób sporadycznie, tj. rzadziej niż raz w miesiącu. Częstość objawowych nawrotów arytmii była nieco mniejsza u badanych chorych niż u osób zakwalifikowanych do leczenia wielomiejscową stymulacją przedsionkową w badaniu DAPPAF [289], w którym 34% pacjentów odczuwało napady AF przynajmniej raz dziennie, 37% co najmniej raz w tygodniu, a sporadyczne AF występowało u 29% chorych. Z kolei w innej grupie leczonej stymulacją wielomiejscową u 85% chorych napady AF występowały przed zabiegiem przynajmniej raz w miesiącu [223].

Trzeba jednak podkreślić, że zarówno w DAPPAF, jak i w wielu innych badaniach, w których analizowano efekty różnych metod przedsionkowej stymulacji resynchronizującej, przy ocenie nasilenia arytmii przed wszczepieniem stymulatora opierano się jedynie na subiektywnym jej odczuwaniu przez chorych i nie wymagano udokumentowania AF w zapisach ekg [21,185,203,223]. Natomiast w niniejszej pracy, w celu obiektywizacji częstości napadów arytmii zgłaszanych przez chorych, oceniano liczbę epizodów AF zarejestrowanych ekg w okresie 3 miesięcy przed wszczepieniem rozrusznika. U 80% chorych w obu grupach stwierdzono przynajmniej jeden epizod AF, przy tym najczęściej rejestrowano w tym czasie 1-2 napady AF (odpowiednio: 59% i 47% chorych w grupie RA i BB). Częstość napadów AF była większa w grupie BB (mediana 2 vs. 1 w grupie RA), jak również odsetek osób, u których stwierdzano  $\geq 5$  napadów AF (14% vs. 4% chorych w grupie RA). Zwraca uwagę, że u jednej trzeciej chorych w obu grupach w roku poprzedzającym wszczepienie rozrusznika występowały przedłużające się epizody AF trwające ponad 72 godziny. Bezpośrednio przed implantacją stymulatora u 19 osób w grupie RA i 9 w grupie BB występowało AF o czasie trwania >72 godz., a odpowiednio: u 9 i 2 pacjentów nawet  $\geq 60$  dni przed przywróceniem rytmu zatokowego. Dla porównania, w badaniu DAPPAF [289] u 30 chorych stwierdzano AF utrzymujące się >72 godz. przed zabiegiem, a przetrwałe AF >30 dni – u 6 pacjentów.

Na uporczywość nawrotów AF w obu grupach wskazuje ponadto leczenie antyarytmiczne, jakie stosowano do czasu wszczepienia stymulatora. Było ono bardziej intensywne w grupie RA, w której w prewencji AF u każdego chorego stosowano (mediana) 4 różne leki antyarytmiczne, zaś w grupie BB – 3 takie leki. Ponadto, odpowiednio: u 53% i 54% chorych w obu grupach stosowano jednocześnie dwa, a u 10% i 11% – trzy leki antyarytmiczne. Dla porównania, w innych badaniach u pacjentów kwalifikowanych do wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej wykazano nieskuteczność średnio 2,4 [178], 2,5 [203], 2,7 [64], czy 2,8 [185] leków antyarytmicznych w zapobieganiu AF.

Ponadto, na nasilenie arytmii wskazuje także częste wykonywanie kardiowersji AF oraz częste hospitalizacje z powodu AF, przy tym nie stwierdzono tu istotnych różnic pomiędzy grupami. Tylko w okresie jednego roku bezpośrednio przed wszczęciem stymulatora u ponad 80% chorych w obu grupach wykonywano w warunkach szpitalnych przynajmniej jedną kardiowersję elektryczną lub farmakologiczną AF. U każdego pacjenta przeprowadzono średnio 3 takie zabiegi, w tym 2 kardiowersje elektryczne. W roku poprzedzającym implantację ponad 75% chorych w obu grupach było leczonych szpitalnie z powodu AF, średnio przez przynajmniej 12 dni, przy tym średnia liczba hospitalizacji jednego pacjenta z powodu AF była istotnie większa w grupie BB (średnio 3,1 vs. 2,45 w grupie RA). Wyniki te dodatkowo podkreślają uporczywość nawrotów AF w badanych grupach pacjentów i to na przestrzeni stosunkowo krótkiego okresu czasu: jednego roku przed zabiegiem. Również Delfaut i wsp. [82] wskazywali, że w roku przed wszczęciem stymulatora u 77% chorych przeprowadzono kardiowersję elektryczną AF. Natomiast Misier i wsp. [223] podawali, że kardiowersję AF (najczęściej elektryczną) wykonywano u 56% chorych zakwalifikowanych do wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, choć dane te dotyczą całego okresu obserwacji do czasu wszczęcia rozrusznika. Podobnie Madan i Saksena [203] wskazywali, że do czasu implantacji takiego stymulatora kardiowersję elektryczną przeprowadzano u 42% pacjentów.

Zastosowanie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej przyniosło wymierne korzyści kliniczne w obu badanych grupach chorych, choć trzeba zaznaczyć, że okres obserwacji po zabiegu był dłuższy w grupie RA, niż w grupie BB. W obu grupach odnotowano znamienne zmniejszenie częstości subiektywnego odczuwania napadów AF, konieczności leczenia AF przy pomocy kardiowersji oraz hospitalizacji z powodu AF. W czasie ostatniego badania kontrolnego u 70% chorych w grupie RA i 69% w grupie BB stwierdzono zmniejszenie częstości objawowych napadów AF przynajmniej o jedną klasę, w porównaniu do okresu przed zabiegiem. Natomiast, odpowiednio: 48% i 53% chorych podawało, że w ogóle nie odczuwa AF.

W obu grupach zarówno odsetek chorych, u których w warunkach szpitalnych wykonywano kardiowersję AF (elektryczną, jak i farmakologiczną), zmniejszył się już w pierwszym roku po implantacji, jak również średnia liczba tych zabiegów przeprowadzanych u jednego chorego. Korzyść ta utrzymała się w czasie dalszej obserwacji, co u niektórych osób w grupie RA stwierdzano na przestrzeni 9 lat po wszczęciu rozrusznika. Liczba wszystkich kardiowersji, jakie przeprowadzono na przykład w drugim roku po zabiegu u jednego pacjenta w grupie RA wynosiła średnio 1,3, a w grupie BB średnio 0,9 (w przypadku kardiowersji elektrycznych, odpowiednio: 0,8 i 0,7). W grupie RA u 42% chorych po 3 latach od zabiegu nie było konieczne wykonywanie kardiowersji elektrycznej AF, a po 5 latach u 33% osób.

W literaturze niewiele jest prac, w których podawano dane na temat konieczności takiej dodatkowej terapii AF u osób leczonych resynchronizującą stymulacją przedsionkową [74,82,190,223]. Najbardziej wyczerpujące informacje na ten temat znalazłam w pracy Madana i Sakseny [203]. Oceniano w niej wyniki hybrydowego leczenia AF, z zastosowaniem dwumiejscowej stymulacji prawego przedsionka u 113 osób ze wskazaniami do stałej stymulacji serca, z  $\geq 2$  objawowymi napadami AF w okresie 90 dni przed zabiegiem, u których  $\geq 2$  leki antyarytmiczne były nieskuteczne w zapobieganiu AF. Po 3 latach 90% pacjentów utrzymało rytm zatokowy, przy tym 78 chorych w ogóle nie odczuwało nawrotów AF, a u 26 częstość tych napadów istotnie się zmniejszyła. Jednak u

30% pacjentów po wszczepieniu stymulatora wykonywano kardiowersję elektryczną AF (średnio 2 takie zabiegi u 1 chorego), przy tym konieczność przeprowadzania tych zabiegów zwiększała się z czasem: skumulowane prawdopodobieństwo wykonania kardiowersji elektrycznej AF wynosiło 25% w pierwszym roku po zabiegu, w trzecim roku – 35%, a w piątym – 45%, co zdaniem autorów wskazywało na bardzo dobry wynik leczenia AF. Dla porównania, w niniejszej pracy w drugim roku po wszczepieniu stymulatora przynajmniej jedną kardiowersję elektryczną AF wykonywano u 29% chorych w grupie RA i 24% w grupie BB, natomiast w trzecim i piątym roku, odpowiednio: u 29% i 37% osób w grupie RA.

W obu grupach po wszczepieniu rozrusznika odnotowano także wymierne korzyści w postaci zmniejszenia konieczności leczenia szpitalnego z powodu AF. Trzeba przy tym podkreślić, że dotąd nie analizowano tego zagadnienia u osób leczonych przedśionkową stymulacją resynchronizującą. A takie dane wydają się szczególnie istotne, zwłaszcza związane z tym koszty. Wiadomo bowiem, że pacjenci z AF stanowią największą grupę wśród osób hospitalizowanych z powodu zaburzeń rytmu [41,158,311], a leczenie szpitalne tych chorych pociąga za sobą znaczne nakłady finansowe [61,177,276]. W obu badanych grupach już w pierwszym roku po implantacji stymulatora stwierdzono znamienne zmniejszenie odsetka pacjentów leczonych szpitalnie z powodu AF, w porównaniu do roku przed zabiegiem, a także średniego czasu takiego leczenia oraz średniej liczby hospitalizacji jednego chorego z powodu AF. Korzyść ta utrzymała się w dalszej obserwacji, w tym w grupie RA nawet na przestrzeni 9 lat od czasu zabiegu.

Dodatkowo trzeba podkreślić, że u niewielkiej liczby pacjentów (i tylko w grupie RA) stosowano dodatkowe leczenie AF przy pomocy ablacji RF, a ponadto jedynie u 5 chorych konieczna była ablacja łącza AV. W cytowanej już pracy Madana i Sakseny [203], wprawdzie u żadnego z chorych nie wykonywano ablacji łącza AV, ale u 32% osób przeprowadzono inne zabiegi tego typu (ablacja cieśni trójdzielnej lub liniowa w obrębie prawego przedsionka).

Zwraca także uwagę, że przeżywalność pacjentów była większa w porównaniu do stwierdzanej w ogólnej populacji chorych z AF. Wiadomo przy tym, że śmiertelność wśród pacjentów z AF jest około 2-krotnie większa niż u osób z rytmem zatokowym [166]. W niniejszej pracy w obserwacji odległej odnotowano zgon 10% chorych, a większość z nich nastąpiła z przyczyn pozasercowych. Dla porównania, w badaniu Framingham na przestrzeni 3 lat zmarło 25% osób z AF w wieku 55–75 lat i odsetek ten wzrastał do 50% w grupie powyżej 75 roku życia [27]. Tym samym wyniki niniejszej pracy potencjalnie wskazują, że uzyskane korzyści antyarytmiczne przekładają się także na zmniejszenie ryzyka zgonu u tak leczonych chorych. Nie wykazano przy tym różnic w przeżywalności chorych w obu badanych grupach.

Również pomimo iż wyjściowa charakterystyka chorych w obu grupach wskazywała na bardzo uporczywy przebieg AF (częste nawroty arytmii, przedłużające się epizody przetrwałego AF, częste kardiowersje) oraz pomimo częstego występowania nadciśnienia tętniczego w obu grupach zwraca uwagę, że ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu lub TIA było niewielkie po zastosowaniu wielomiejscowej stymulacji przedsionków. Przy tym ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych jest podobne w przypadku napadowego, jak i przetrwałego AF [132]. I chociaż strategia kliniczna przywracania rytmu zatokowego opiera się na założeniu, że do powstania skrzepliny w LA konieczne jest aby arytmia utrzymywała się przez około 48 godz., jednak w przeprzeży-

kowych badaniach echokardiokardiograficznych materiał zatorowy stwierdzano jeszcze wcześniej [206,314].

W niniejszej pracy w okresie 18-mies. obserwacji po zabiegu skumulowana częstość występowania udarów niedokrwiennych mózgu lub TIA (zakończonych, jak i niezakończonych zgonem) wynosiła 4% w grupie RA i 6% w grupie BB. Po 5 latach w grupie RA przeżywalność chorych bez tych zdarzeń wynosiła 87%, a po prawie 7 latach – 83,5%. W grupie RA udar mózgu lub TIA odnotowano u 2,4% chorych rocznie, a w grupie BB u 2,9% i wyniki te są bardzo korzystne na tle ogólnej populacji pacjentów z AF.

Częstość udarów niedokrwiennych u chorych z niezastawkowym AF wynosi 3-8% rocznie, w zależności od towarzyszących czynników ryzyka i jest ona 2-7 razy wyższa niż u osób bez AF [361]. Przekracza ona 7% jeżeli dołączyć epizody TIA i klinicznie nieme udary rozpoznawane przypadkowo na podstawie TK lub MRI [129]. Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu jest szczególnie wysokie u osób z reumatycznymi wadami zastawkowymi. W badaniu Framingham było ono 17 razy większe u tych chorych w porównaniu z grupą kontrolną [360], a 5 razy większe w porównaniu z pacjentami z AF z innych przyczyn, niż choroba reumatyczna [361].

W populacji pacjentów z SND leczonych stałą stymulacją serca występowanie AF wiąże się z częstszym występowaniem udarów niedokrwiennych mózgu [7,299]. W badaniu MOST [124], w grupie 2010 chorych z SND randomizowanych do stymulacji DDDR lub VVIR, w czasie średnio 33 mies. obserwacji udar mózgu odnotowano, odpowiednio: u 4% i 4,9% chorych, przy tym istotnym czynnikiem ryzyka było stwierdzenie AF po wszczępieniu rozrusznika (HR 1,68, 95% CI 1,02–2,76; p=0,04). Podobnie w pracy Kristensena i wsp. [167] udary mózgu częściej stwierdzano u osób z AF, a w czasie średnio 2,9-letniej obserwacji odnotowano je u 8% chorych z SND leczonych stymulacją AAIR lub DDDR. W grupie 80 chorych z SND obserwowanych przez Mattioli i wsp. [212] udar mózgu lub powikłania zatorowe wystąpiły aż u 19% chorych, ale w tym badaniu u wszystkich pacjentów po 2 latach wykonywano TK głowy, co pozwoliło na rozpoznanie udaru u osób bezobjawowych. Ponadto, oprócz AAI i DDD stosowano tu także stymulację VVI, a wiadomo, że towarzyszy jej umiarkowany wzrost ryzyka wystąpienia tych powikłań [134].

Wśród czynników ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów z niezastawkowym AF wymienia się przebyty incydent zakrzepowo-zatorowy, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, podeszły wiek  $\geq 75$  lat i cukrzycę [110,131,344]. Znacznym ryzykiem są obarczeni chorzy ze stenozą mitralną lub wszczępioną sztuczną zastawką serca, natomiast mniejsze ryzyko, przy tym gorzej udokumentowane, dotyczy kobiet, osób w wieku 65–74 lat oraz pacjentów z chorobą wieńcową lub nadczynnością tarczycy [109]. Natomiast w odniesieniu do wymiaru LA dotychczasowe badania przynoszą sprzeczne wyniki. Obok prac, w których wskazywano na zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z powiększonym LA [228,354], szereg badań wskazuje na brak takiego związku [15,40,58,245,260].

W niniejszej pracy pacjenci w wieku  $\geq 75$  lat stanowili 20% osób w grupie RA i 30% w grupie BB, a nadciśnienie tętnicze występowało, odpowiednio: u 67% i 78% chorych. Wadę zastawkową serca (w tym sztuczną zastawkę), niewydolność serca i cukrzycę stwierdzano stosunkowo rzadko, jak również przebyty przed wszczępieniem rozrusznika udar mózgu, TIA lub zator obwodowy i nie wykazano tu różnic pomiędzy grupami. Tym samym, poza nadciśnieniem tętniczym, stosunkowo nieczęsto stwierdza-



no, wymienione wyżej, czynniki wysokiego lub umiarkowanego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF.

Wydaje się, że właśnie taka charakterystyka kliniczna osób leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową powodowała, że nie wykazano obecności czynników predycyjnych wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu lub TIA u tych pacjentów. Wprawdzie analiza jednoczynnikowa oraz selekcja ocenianych zmiennych na podstawie ich udziału w badanych modelach różnych układów tych zmiennych wskazywała na znaczenie płci żeńskiej, wieku chorych i LVEF, jednak nie potwierdził tego wynik analizy wieloczynnikowej. Również pomimo powiększenia LA, jakie stwierdzano u większości chorych w obu grupach, nie wykazano wpływu wymiaru LA na występowanie udaru niedokrwiennego mózgu lub TIA.

Zarazem u dość dużego odsetka pacjentów w obu grupach stosowano leczenie przeciwkrzepliwe acenokumarem (69% chorych w grupie RA i 70% w grupie BB). Wiadomo, że stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych pod kontrolą INR u osób z AF jest bardzo skutecznym sposobem zapobiegania udarom niedokrwiennym mózgu i u tak leczonych chorych ryzyko względne zmniejsza się o 61% w porównaniu z *placebo* [130]. Leki te są jednak zbyt rzadko zalecane u pacjentów z AF, zarówno leczonych, jak i nieleczonych stymulacją serca [10,192,229,353]. W badaniu duńskim, w którym porównywano stymulację AAI i VVI u chorych z SND warfarynę stosowano u 32% osób z AF [7,9], w badaniu CTOPP u 38% [55], a w grupie obserwowanej przez Kristensena i wsp. [167] – u 40% chorych z AF.

I wreszcie trzeba podkreślić, że w czasie 18 mies. obserwacji 93% chorych w grupie RA i 87% w grupie BB utrzymało rytm zatokowy. W grupie RA rytm zatokowy stwierdzano u 77% osób po 5 latach i 68,5% po 7 latach. Mogło to być dodatkowym czynnikiem zabezpieczającym przed wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Zarazem wyniki te są bardzo korzystne, jeśli porówna się je z uzyskanymi u osób z tzw. stymulacją fizjologiczną: AAI i DDD. Odsetek tak leczonych chorych z SND, u których dochodzi do rozwoju utrwalonego AF jest większy niż u pacjentów obserwowanych w niniejszej pracy. W badaniu MOST utrwalone AF odnotowano u 15,2% chorych po średnio 33 mies. stosowania stymulacji DDDR [173]. W grupie 425 pacjentów z SND leczonych stymulacją AAI lub DDD utrwalone AF stwierdzano po 3 latach u 21%, a po 5 latach u 33,3% chorych [277]. Natomiast w pracy Mattioli i wsp. [213] arytmie tę stwierdzano po roku u 12%, po 3 latach u 33%, a po 5 latach u blisko 45% pacjentów z SND z układem AAI lub DDD.

Jednak pomimo wymiernych korzyści klinicznych, jakie stwierdzono po zastosowaniu resynchronizującej stymulacji przedsionkowej, w pracy nie wykazano znaczących różnic pomiędzy badanymi grupami chorych, a tym samym pomiędzy porównywanymi rodzajami stymulacji wielomiejscowej. Wprawdzie w grupie BB częściej stwierdzano zmniejszenie częstości napadów AF o 2 klasy, jednak poza tym zmiany subiektywnego odczuwania nawrotów AF po implantacji były podobne w obu grupach. Odsetek chorych, u których w porównywanych latach wykonywano kardiowersję elektryczną lub farmakologiczną AF nie różnił się w obu grupach, a jedynie w drugim roku po zabiegu średnia liczba wszystkich kardiowersji była mniejsza w grupie BB, w wyniku istotnego zmniejszenia częstości kardiowersji farmakologicznych. Również czas wykonywania pierwszej po wszczepieniu rozrusznika kardiowersji elektrycznej AF nie różnił się pomiędzy grupami. W odniesieniu do hospitalizacji z powodu AF odsetek chorych, u których konieczne było takie leczenie, częstość oraz średni czas hospitalizacji z powodu AF

nie różniły się pomiędzy grupami w porównywanych latach i jedynie w drugim roku po zabiegu częstość hospitalizacji była istotnie mniejsza w grupie BB.

Nie stwierdzono także różnic w wynikach trzech głównych punktów końcowych, na podstawie których oceniano efektywność antyarytmiczną porównywanych metod stymulacji. Nie wykazano różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu wystąpienia pierwszego po implantacji stymulatora objawowego AF, udokumentowanego w ekg, które było przyczyną zgłoszenia się pacjenta do lekarza. Również odsetek chorych, u których po wszczępieniu rozrusznika uzyskano zmniejszenie przynajmniej o jedną klasę częstości objawowych napadów AF nie różnił się pomiędzy grupami. Nie wykazano także różnicy w występowaniu utrwalonego AF po implantacji stymulatora w badanych grupach chorych.

Jednak w odniesieniu do dwóch punktów końcowych, tj. zmian subiektywnego odczuwania AF oraz rozwoju utrwalonego AF, trzeba podkreślić, że okres obserwacji w porównywanych grupach różnił się istotnie. Wynosił on (mediana) 3,7 lat w grupie RA i 1,2 lat w grupie BB, a najdłuższy okres obserwacji, odpowiednio: 9,4 i 3,04 lata. Wprawdzie analizę przeprowadzono metodą Kaplana-Meiera, a tym samym z uwzględnieniem różnic okresu obserwacji w obu grupach, mógł on jednak być zbyt krótki w grupie BB dla wykazania różnic pomiędzy badanymi metodami stymulacji. Takie spostrzeżenie nasuwa się także przy porównaniu odsetka chorych w obu grupach, u których po wszczępieniu stymulatora nie stwierdzono udokumentowanych lub objawowych epizodów AF. Odsetek chorych bez AF po zabiegu był większy w grupie BB i wynosił 32%, w porównaniu do 19% w grupie RA, choć analiza statystyczna nie pozwala tu rozstrzygnąć podobieństwa lub różnicy pomiędzy grupami. Prawdopodobnie po dłuższej obserwacji chorych w grupie BB uzyskano by inne wyniki i jednoznaczny wynik analizy statystycznej.

Zarazem jednak założeniem prezentowanej pracy było, aby punkt końcowy obserwacji stanowiła ostatnia wizyta kontrolna chorego po co najmniej roku od wszczępienia rozrusznika. I to założenie wyróżnia niniejszą pracę na tle innych badań, w których oceniano efekty resynchronizującej stymulacji przedsionkowej, ale na przestrzeni znacznie krótszego okresu czasu. W randomizowanych badaniach na ten temat taką stymulację stosowano przez 6 miesięcy [223,289], 3 miesiące [74,103,176,182,201,207,221], a nawet jeszcze krócej, bo tylko przez 1 miesiąc [185]. Dłuższy okres obserwacji:  $34 \pm 5$  mies. podawał Daubert i wsp. [65] w swojej pionierskiej pracy na temat zastosowania stymulacji dwuprzedionkowej u pacjentów z nasilonymi zaburzeniami przewodzenia międzyprzedsionkowego, a także D'Allonnes i wsp. [64]: średnio 33 mies. (6–109 mies.). W innych badaniach na ten temat okres obserwacji wynosił średnio  $30 \pm 23$  mies. (1–81 mies.) [203] lub  $18 \pm 15$  mies. (3–30 mies.) [178]. Przy tym w badaniu Leclercq i wsp. [178], podobnie jak w niniejszej pracy, różnił się on w porównywanych grupach i wynosił  $12 \pm 6$  mies. u osób leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionków vs.  $21 \pm 18$  mies. u chorych z jednomiejscową stymulacją RAA ( $p < 0,01$ ). Z kolei w randomizowanym badaniu, w którym oceniano efekty jednomiejscowej stymulacji RAA lub okolicy wiązki Bachmanna okres obserwacji w obu grupach wynosił, odpowiednio:  $11,8 \pm 8$  mies. i  $12,6 \pm 7,4$  mies. [21]. Tym samym raz jeszcze trzeba podkreślić, że na tle wymienionych badań, pomimo różnicy czasu obserwacji w porównywanych grupach chorych, niniejszą pracę zdecydowanie wyróżnia dłuższy okres stosowania obu metod wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej.

Poza różnym czasem obserwacji, co przedstawiłam powyżej, dotychczasowe badania na temat resynchronizującej stymulacji przedsionkowej cechuje bardzo duża niejednorodność dotycząca także wielu innych zagadnień. Jeśli ograniczyć się do samej tylko stymulacji wielomiejscowej, to stosowano tu dwie metody: stymulację dwuprzedionkową [64,65,171,182,201,221,237] lub dwumiejscową stymulację prawego przedsionka [74,103,176,178,185,203,223,289]. W pierwszej metodzie, wprowadzonej przez J.C. Dauberta, elektrody umieszczano w RAA i w dalszym odcinku CS, a w drugiej, autorstwa S. Sakseny – w RAA i okolicy ujścia CS.

Kolejna różnica to charakter tych badań. Wiele z nich to badania randomizowane i prospektywne, w których porównywano stymulację wielomiejscową z jednomiejscową (RAA) lub niestosowaniem stymulacji, ale jak już wspomniałam, zwraca w nich uwagę krótki okres obserwacji chorych [74,103,176,182,185,201,221,223,289]. Z drugiej strony mamy też badania, których wyniki podsumowano po dłuższym czasie, ale o charakterze obserwacyjnym, w tym często retrospektywne [64,65,171,178,203].

W badaniach na temat wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej zwracają także uwagę różnice w liczebności ocenianych grup chorych. Na tym tle prezentowana praca wyróżnia się w sposób szczególny, gdyż do takiego leczenia zakwalifikowano 305 pacjentów, w tym w mniejszej liczebnie grupie BB – 105 osób. Natomiast największe, jak dotąd, populacje badanych osób to 118 pacjentów [289], 113 [203], 86 [64], 72 [74], czy 65 chorych [171]. Inni autorzy obserwowali już znacznie mniejsze grupy obejmujące 43 [201,221], 30 [178], 28 [65], 22 [176], 18–20 [182,185,221], a nawet tylko 12 [237] czy 9 pacjentów [103].

Niejednorodność cytowanych badań wynika także z tego, że stosowano w nich różne kryteria kwalifikacji do wielomiejscowej stymulacji przedsionków, w wyniku czego oceniano ją w bardzo różnych grupach chorych. U wszystkich pacjentów miała ona na celu zapobieganie AF, ale byli to chorzy, którzy tak jak w niniejszej pracy, mieli ponadto wskazania do stałej stymulacji serca [74,171,178,203,289]. Z kolei inni autorzy stosowali stymulację wielomiejscową jedynie w celu prewencji AF [64,65,182,185], a w jeszcze innych badaniach rozpoznanie SND lub bloku AV, a tym samym obecność konwencjonalnych wskazań do stałej stymulacji serca stanowiła wręcz kryterium wykluczające zastosowanie takiego leczenia [176,221,223]. W większości badań, jak już wspomniałam, występowanie zaburzeń przewodzenia w przedsionkach było zupełnie pomijane przy kwalifikacji do stymulacji wielomiejscowej. Są jednak prace, w których zwracano na to uwagę i podobnie jak w obu prezentowanych grupach chorych, warunkiem jej zastosowania było wydłużenie czasu trwania załamka P  $\geq 120$  ms [64,65,171,178].

Bardzo ważną różnicą pomiędzy prezentowaną pracą i niemal wszystkimi cytowanymi badaniami jest to, że w obu ocenianych grupach stosowano tylko wielomiejscową stymulację przedsionków. Natomiast w innych badaniach resynchronizująca stymulacja przedsionkowa była stosowana w połączeniu ze stymulacją komorową, zarówno w układach dwuprzedionkowych, jak i w czasie dwumiejscowej stymulacji prawego przedsionka. U wszystkich pacjentów obie elektrody przedsionkowe łączono przy użyciu rozgałęźnika typu Y z kanałem przedsionkowym rozrusznika dwujamowego, a do kanału komorowego podłączano elektrodę implantowaną w RVA. Nie można zatem wykluczyć, że na efekty stymulacji przedsionkowej w istotnym stopniu wpływała stymulacja RVA, o której wiadomo, że powoduje szereg niekorzystnych następstw, w tym rozwój niedomykalności zastawki mitralnej z następowym wzrostem naprężenia ścian LA oraz zmianę przebiegu aktywacji LV, co w efekcie prowadzi do dysfunkcji LV i wzmożonej

aktywacji układu współczulnego oraz neurohormonalnej. Ostatecznie stymulacja RVA wiąże się ze zwiększonym ryzykiem AF, co z kolei może wpływać na efekt stosowanej resynchronizującej stymulacji przedsionkowej. Takie rozumowanie znajduje potwierdzenie w wynikach badania DAPPAF dotyczących zmian analizowanych parametrów echokardiograficznych w zależności od sposobu stymulacji przedsionków [265]. W czasie stymulacji RAA stwierdzono pogorszenie funkcji skurczowej LV i powiększenie LA, czego nie obserwowano po zastosowaniu dwumiejscowej stymulacji prawego przedsionka, a która powodowała istotną poprawę funkcji skurczowej LA (wzrost prędkości fali przedsionkowej i jej udziału w napełnianiu LV). Wyniki badania DAPPAF wskazują na ochronny wpływ, jaki może wywierać resynchronizująca stymulacja przedsionkowa u pacjentów leczonych stymulacją komorową, a z drugiej strony mogą potwierdzać przypuszczenie, że na jej efekt antyarytmiczny może wpływać jednoczesne stosowanie stymulacji RVA. Natomiast w prezentowanej pracy u wszystkich chorych stosowano tylko wielomiejscową stymulację przedsionków, stąd uzyskane wyniki są jednoznacznie związane tylko z tą metodą leczenia, co wyróżnia pracę na tle innych badań na ten temat.

Kontynuując zagadnienie niejednorodności dotychczasowych badań poświęconych wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej trzeba również podkreślić, że stosowano w nich różne metody oceny skuteczności antyarytmicznej takiego leczenia. W jednych opierano się na częstości objawowych napadów AF podawanej przez chorych [171,221], w innych brano także pod uwagę występowanie AF w ekg [64,65,176], co było wręcz wymagane w badaniu DAPPAF [289]. Jeszcze inne metody oceny opierały się na różnych funkcjach diagnostycznych stymulatorów, na podstawie których analizowano występowanie szybkich (>175-180/min) rytmów przedsionkowych, liczbę przełączeń stymulatora do trybu *mode-switch* lub całkowity czas występowania AF (*AF burden*) w danym okresie obserwacji [74,176,182,185,223,289]. Są też prace, w których oceniano czas do pierwszego nawrotu AF, w tym tylko objawowego [103,289] lub każdego AF zarejestrowanego przez stymulator przy użyciu jego funkcji diagnostycznych [176,201]. W niektórych pracach analizowano również progresję AF do utrwalonej postaci [178,203,221,289].

Każde z wymienionych kryteriów, jakie stosowano w cytowanych badaniach, ma także swoje słabe strony. Poleganie jedynie na objawach może nie być w pełni miarodajne dla rzeczywistej oceny występowania AF, gdyż wiadomo, że arytmia ta może przebiegać bezobjawowo [145,274,296]. Z drugiej jednak strony, mając na uwadze jakość życia chorych i konieczność dodatkowego leczenia (kardiowersje, hospitalizacje), to właśnie objawowe AF ma największe znaczenie z klinicznego punktu widzenia. Tym samym duże znaczenie praktyczne ma ocena zmian subiektywnego odczuwania AF po zastosowaniu stymulacji, jak również progresji do utrwalonego AF, gdyż ta postać arytmii może zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych [310]. Natomiast przy ocenie czasu do wystąpienia pierwszego napadu AF po wszczęciu stymulatora należy mieć na uwadze, że nie przewiduje on nasilenia kolejnych ewentualnych nawrotów arytmii, a tym samym dalszych wyników leczenia [218]. Słowem, pomimo wczesnego nawrotu AF można uzyskać istotne zmniejszenie częstości napadów AF w obserwacji długoterminowej [82].

W niniejszej pracy dla oceny efektywności antyarytmicznej porównywanych metod stymulacji stosowałam takie trzy kryteria, które według mnie są istotne właśnie z praktycznego, klinicznego punktu widzenia. Natomiast funkcje holterowskie stymulatorów

traktowałam jako ważne, ale dodatkowe narzędzie badawcze. Koniecznie trzeba tu podkreślić, że w pierwszych latach stosowania wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej rozruszniki dwujamowe, jakie wówczas używano do tego celu, miały dość ograniczone możliwości i w porównaniu do obecnych stymulatorów były wyposażone w bardzo niewiele funkcji diagnostycznych, do tego bardzo prostych. Dlatego u większości chorych niemożliwa była ocena takich parametrów jak np. *AF burden* lub częstość uruchomienia funkcji *mode-switch*, gdyż brakowało danych na ten temat z okresu, kiedy nie dysponowano jeszcze stymulatorami pozwalającymi na taką ocenę.

Jak już wspomniałam, w pracy nie wykazano różnic pomiędzy porównywanymi metodami stymulacji w odniesieniu do analizowanych trzech głównych punktów końcowych, jednak uzyskane wyniki wydają się interesujące na tle innych prac, w których oceniano efekty wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, ze względu dłuższy okres obserwacji, a także dużą liczebność obu badanych grup chorych.

Podobnie jak to obserwowali inni autorzy [64,65,178,203,221], w obu grupach leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową znamiennie zmniejszyła się częstość napadów AF. Mirza i wsp. [221] wskazywali, że 37% pacjentów było wolnych od objawów AF w czasie stosowania stymulacji dwuprzedionkowej, choć okres obserwacji był tu stosunkowo krótki – 3 miesiące. Natomiast D’Allonnes i wsp. [64] donosili, że w czasie średnio 33 miesięcy leczenia stymulacją dwuprzedionkową u 33% chorych nie stwierdzono udokumentowanych nawrotów AF. Odsetek ten był nawet wyższy w grupie opisanej przez Leclercq’a i wsp. [178] leczonej dwumiejscową stymulacją prawego przedsionka, gdyż w czasie  $12 \pm 6$  mies. u 67% pacjentów nie zarejestrowano w ekg żadnego napadu AF. W niniejszej pracy u 19% chorych w grupie RA i 32% w grupie BB w ogóle nie stwierdzano AF po wszczępieniu rozrusznika, w tym także bezobjawowego AF, co potwierdziła analiza histogramów i innych danych uzyskanych dzięki funkcjom holterowskim rozruszników. Ponadto, odpowiednio: u 70% i 69% osób w obu grupach częstość napadów AF zmniejszyła się przynajmniej o jedną klasę, a 48% i 53% pacjentów nie odczuwało napadów AF.

Przy tym wskazane w niniejszej pracy kryterium zmniejszenia przynajmniej o jedną klasę częstości subiektywnego odczuwania napadów AF zastosowano po raz pierwszy dla oceny efektywności antyarytmicznej stymulacji. W pracy wykazano ponadto, że niezależnym czynnikiem predykcyjnym uzyskania tak ocenianej poprawy po implantacji rozrusznika był czas występowania arytmii przed zabiegiem i sprzyjał temu krótszy wywiad AF. Natomiast nie stwierdzono, aby wywierała na to wpływ metoda stymulacji wielomiejscowej przedsionków, tj. lokalizacja elektrody prawoprzedionkowej.

Czas do pierwszego udokumentowanego w ekg, objawowego napadu AF po wszczępieniu rozrusznika, który był przyczyną zgłoszenia się chorego do lekarza nie różnił się istotnie pomiędzy grupami i wynosił (mediana) 1,8 mies. w grupie RA i 0,8 mies. w grupie BB. W obu grupach taki epizod AF stwierdzano najczęściej w okresie pierwszych 4 miesięcy po zabiegu (choć odnotowano jego wystąpienie dopiero po 5 latach od implantacji stymulatora). Wyniki te są zgodne z obserwacjami Orlova i wsp. [247], choć badali oni pacjentów leczonych konwencjonalną stymulacją DDD, w tym z bezobjawowym u większości chorych AF, które stwierdzano na podstawie funkcji holterowskich rozruszników. Natomiast u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową czas do pierwszego objawowego AF po zabiegu wynosił średnio  $74 \pm 26$  dni w doniesieniu Friedmana i wsp. [103],  $50 \pm 35$  dni w grupie obserwowanej przez Lau i wsp. [176] lub  $62 \pm 24$  dni w badaniu SYNBIAPACE [201]). Trzeba tu podkreślić, że w

niniejszej pracy uwzględniano także AF w okresie hospitalizacji po wszczęciu rozrusznika, które przerywano kardiowersją farmakologiczną lub elektryczną. Takie napady AF występowały u niektórych chorych w obu grupach już w drugiej dobie po zabiegu. Prawdopodobnie gdyby ograniczyć się do oceny AF tylko po wypisie ze szpitala uzyskane wyniki nie różniłyby się od podawanych w cytowanych wyżej pracach.

Po 6 miesiącach stymulacji odsetek chorych bez udokumentowanych, objawowych napadów AF wynosił 39% w grupie RA i 46% w grupie BB i był niższy niż w badaniu DAPPAF, w którym wskazywano, że w tym czasie 72% osób było wolnych od takich nawrotów AF [289]. Jednak w badaniu tym nie uwzględniano wczesnych nawrotów AF jeszcze w okresie pooperacyjnym, co mogło wpływać na uzyskane wyniki. Natomiast trzeba podkreślić, że w niniejszej pracy w grupie RA po 3 latach 19% osób nadal było wolnych od objawów arytmii, a po 5 latach – 17%, co wskazuje, że możliwe jest uzyskanie nawet takich długoterminowych korzyści.

Ocena rozwoju utrwalonego AF po wszczęciu stymulatora wykazała, że wystąpiło ono u 21% osób w grupie RA i 8% w grupie BB. Jednak po 18 mies. odpowiednio: 93% i 87% pacjentów było wolnych od tej arytmii, a w grupie RA po 5 i 7 latach – 77% i 68,5% chorych. Wynik taki należy uznać za bardzo dobry, biorąc pod uwagę charakterystykę kliniczną tych pacjentów w odniesieniu do AF, o czym już wcześniej wspominałam.

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone w niewyselekcjonowanych grupach chorych z napadowym AF wskazują, że u 34–65% osób dochodzi do utrwalenia się tej arytmii w okresie od 2 do 5 lat [113,286,364]. Ryzyko to jest nawet większe z pacjentów z objawowym AF opornym na farmakoterapię kwalifikowanych do ablacji łącza AV, u których u 43% chorych stwierdza się utrwalone AF na przestrzeni 1 roku [117].

Wiadomo również, że AF jest niejako wpisane w przebieg SND i nawet jeśli nie stwierdza się jej przed wszczęciem stymulatora, arytmia ta może wystąpić w czasie dalszej obserwacji, w tym także jej progresja do utrwalonego AF [55,173,213,284,299,309]. W grupie 110 osób z SND leczonych stałą stymulacją AAI, DDD lub VVI, u których nie stwierdzano AF przed zabiegiem, po roku obserwacji u 15% chorych stwierdzono utrwalone AF, a po 5 latach odsetek ten zwiększył się do 31% [213].

Występowanie AF przed wszczęciem stymulatora istotnie zwiększa ryzyko nawrotu arytmii po zabiegu [7,97,127,167,209,247,303,309], a także dwukrotnie ryzyko rozwoju utrwalonego AF [138,299]). Sgarbossa i wsp. [299], na podstawie retrospektywnej oceny 507 pacjentów z SND leczonych standardową stymulacją serca (DDD/R – 74%, VVI/R – 22% i AAI/R – 4%), po roku obserwacji utrwalone AF stwierdzali u 7%, po 5 latach – u 16%, a po 10 latach – u 28% chorych. Oczywiście można powiedzieć, że na te wyniki mogło wpływać stosowanie stymulacji VVI, o której wiadomo, że istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia AF, w tym także utrwalonego, u pacjentów z SND [7,55,134,173,309]. Jednak nawet kiedy u osób z SND stosowano tylko uznawaną za fizjologiczną stymulację DDD, w badaniu MOST u 15,2% chorych po średnio 33 mies. odnotowano utrwalone AF [173]. W innej grupie, leczonej stymulacją AAI lub DDD, utrwalone AF rozwinęło się po 5 latach u 33% chorych [277].

Zastosowanie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, jak wskazują prezentowane wyniki, może zmniejszać ryzyko rozwoju utrwalonego AF. I tu raz jeszcze trzeba podkreślić, że brakuje badań na ten temat z dłuższym okresem obserwacji, stąd istotne znaczenie mają wyniki niniejszej pracy, w której w grupie RA wynosił on (mediana) 3,7 lat, a u niektórych osób nawet ponad 9 lat. W dostępnym piśmiennictwie jest zaledwie

kilka prac z dłuższym okresem obserwacji chorych, choć zwraca w nich uwagę stosunkowo niewielką liczbą badanych osób. W doniesieniu D'Allonnes i wsp. [64] utrwalone AF wystąpiło u 31 spośród 86 chorych (36%) po średnio 26 mies. leczenia stymulacją dwuprzedsiolkową. W grupie 113 pacjentów, których opisali Madan i Saksena [203] 94,6% osób utrzymało rytm zatokowy w czasie średnio 30 mies., ale trzeba podkreślić, że oprócz dwumiejscowej stymulacji prawego przedsionka u 32% chorych wykonywano także zabiegi ablacji RF (ablację cieśni trójdzielnej lub linie ablacyjne w obrębie prawego przedsionka). Natomiast wśród 30 chorych leczonych dwumiejscową stymulacją prawego przedsionka, obserwowanych przez Leclercq'a i wsp. [178], w czasie  $12 \pm 6$  mies. utrwalone AF odnotowano tylko u 1 chorego. Wyniki niniejszej pracy potwierdzają obserwacje wymienionych autorów, a dodatkowo wskazują na długotrwałe korzyści, jakie przynosi zastosowanie wielomiejscowej stymulacji przedsionków w kontekście zapobiegania rozwojowi utrwalonego AF.

W pracy analizowano wpływ różnych czynników na efektywność antyarytmiczną wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, ocenianą na podstawie wymienionych trzech głównych punktów końcowych. Przy tym w literaturze zwraca uwagę, że poza badaniem DAPPAF [289] brakuje prac, w których analizowano wpływ różnych czynników na ryzyko nawrotu AF u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową. Ponadto zupełnie brakuje prac, w których badano je w kontekście rozwoju utrwalonego AF w tej grupie chorych. Dane na temat występowania AF po wszczepieniu rozrusznika dotyczą jedynie pacjentów leczonych konwencjonalną stymulacją serca, jedno- lub dwujamową [55,167,173,277,299,309]. To wyróżnia prezentowaną pracę, w której szczegółowo analizowano te zagadnienia.

Już wcześniej wspomniałam, że niezależnym czynnikiem, który wpływał na zmniejszenie częstości subiektywnego odczuwania napadów AF przynajmniej o jedną klasę po wszczepieniu rozrusznika był czas występowania arytmii i sprzyjał temu krótszy wywiad AF. W odniesieniu do występowania utrwalonego AF u osób leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową wykazano, że czynnikami, które istotnie zwiększały ryzyko rozwoju tej arytmii był dłuższy wywiad AF, obecność choroby strukturalnej serca, a także dłuższy czas trwania załamka P w czasie rytmu zatokowego w okresie implantacji stymulatora. Na podstawie przeprowadzonej selekcji ocenianych czynników i ich udziału w badanych modelach uwzględniających wszystkie możliwe ich kombinacje stwierdzono, że potencjalne znaczenie kliniczne ma także LVEF, choć nie wykazano tego w analizie wieloczynnikowej metodą Coxa. Natomiast nie stwierdzono, aby na występowanie utrwalonego AF wpływał rodzaj stymulacji wielomiejscowej, a więc położenie elektrody prawoprsionkowej.

Z kolei w przypadku pierwszego udokumentowanego w ekg, objawowego AF po implantacji wykazano, że ryzyko jego wystąpienia było większe u osób z dłuższym wywiadem AF, większą liczbą napadów AF w okresie 3 miesięcy przed zabiegiem, niższą LVEF oraz obserwowano tendencję, choć niezamienną ( $p=0,07$ ), w przypadku dłuższego czasu trwania załamka P w czasie rytmu zatokowego w okresie zabiegu. Nie stwierdzono natomiast, aby wywierał tu wpływ rodzaj stymulacji przedsionków, tj. położenie elektrody prawoprsionkowej.

Czas do pierwszego nawrotu AF jest kryterium często stosowanym w badaniach farmakologicznych dla porównania skuteczności leków antyarytmicznych w prewencji AF. Uwzględniano go również przy ocenie efektywności wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej [82,103,176,201], ale jedynie w badaniu DAPPAF [289] badano wpływ

różnych czynników na czas wystąpienia pierwszego napadu AF po implantacji. I dopiero taka analiza pozwoliła na wyodrębnienie podgrupy chorych, którzy odnieśli korzyści ze stymulacji wielomiejscowej. W badaniu DAPPAF znamienne wydłużenie czasu do pierwszego objawowego AF po zastosowaniu takiej stymulacji stwierdzono jedynie w podgrupie chorych, którzy otrzymywali leki antyarytmiczne klasy 1 lub 3 i u których przed zabiegiem AF występowało nie częściej niż raz w tygodniu. Natomiast u osób z częstszymi napadami AF i u chorych, którzy nie przyjmowali wymienionych leków nie stwierdzano różnic, w porównaniu do samej tylko stymulacji RAA lub niestosowania stymulacji w ogóle.

Ważne jest przy tym wczesne skuteczne przerywanie napadów AF, co ma znaczenie dla każdej metody zapobiegania tej arytmii. Wykazano, że wczesne wykonanie kardiowersji elektrycznej zapobiega dysfunkcji mechanicznej przedsionków [338], zmniejsza wielkość przedsionków [337] i wydłuża czas do następnego AF [329,337]. Wiadomo bowiem, że częste i przedłużające się epizody AF powodują zmiany właściwości elektrofizjologicznych, w tym skrócenie refrakcji przedsionków oraz zaburzenia adaptacji refrakcji do częstości rytmu serca, co w efekcie sprzyja podtrzymywaniu arytmii, a także jej progresji do utrwalonego AF [197,355]. Skuteczne przerywanie nawrotów AF jest zatem niezbędne, aby umożliwić uzyskanie poprawy dzięki zastosowaniu stymulacji [82,203]. Potwierdzają to wyniki niniejszej pracy, gdyż pomimo, że w obu grupach pierwszy udokumentowany objawowy epizod AF stwierdzano najczęściej już w okresie pierwszych 4 miesięcy po zabiegu, w czasie dalszej obserwacji odnotowano istotne zmniejszenie częstości subiektywnego odczuwania AF, a także konieczności wykonywania kardiowersji oraz konieczności hospitalizacji z powodu AF, przy tym na przestrzeni dość długiego okresu obserwacji.

W dotychczasowych badaniach, w których oceniano chorych z napadowym AF, w tym także leczonych konwencjonalną stymulacją serca wskazywano, że czynnikiem sprzyjającym nawrotom arytmii jest dysfunkcja LV [100,273] i obecność choroby strukturalnej serca [91,268,319]. Ryzyko nawrotu AF zwiększa się wraz z wiekiem [91,100,268], a także w przypadku powiększenia LA [91,96,100,155,219,268,340] występowania choroby wieńcowej [91,268], niewydolności serca [100] lub nadciśnienia tętniczego [309]. Stambler i wsp. [309] wykazali, że występowanie AF w okresie 3 tygodni przed wszczęciem rozrusznika dwukrotnie zwiększało ryzyko nawrotu AF po zabiegu, natomiast wywiad arytmii >5 lat dwukrotnie zwiększał ryzyko rozwoju utrwalonego AF po implantacji stymulatora [299]. Podeszły wiek [157,216,299], obecność choroby organicznej serca, jak kardiomiopatia, umiarkowana lub ciężka stenoza zastawki aortalnej czy niedomykalność zastawki mitralnej to czynniki sprzyjające progresji do utrwalonego AF [157]. Ryzyko rozwoju utrwalonego AF jest również większe u osób z powiększonym wymiarem LA [157,256].

W niniejszej pracy, że zarówno w odniesieniu do pierwszego udokumentowanego w ekg, objawowego AF po wszczęciu stymulatora, jak i rozwoju utrwalonego AF, istotny wpływ miał czas występowania AF przed wszczęciem rozrusznika oraz nasilenie zaburzeń przewodzenia w przedsionkach. Znaczenie miała także obecność choroby strukturalnej serca lub dysfunkcji LV. Natomiast, podobnie jak inni autorzy [273,299] nie wykazano wpływu wieku chorych, niewydolności serca, ani wielkości LA, choć u większości chorych w obu grupach stwierdzano jego powiększenie (tj. wymiar LA  $\geq 40$  mm). W pracach, w których wskazywano, że powiększenie LA wiąże się z AF wykazano, że ryzyko nawrotu AF zwiększa się już przy wymiarze LA  $\geq 40$  mm [163], choć w



innych obserwowano to dopiero w przypadku jego powiększenia  $>60$  mm [91]. Natomiast ryzyko wystąpienia utrwalonego AF podwaja się przy wymiarze 40–45 mm i zwiększa się 2,7 razy u osób z LA  $>45$  mm [157].

W prezentowanej pracy nie badano zmian wymiaru LA w okresie stosowania wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, jednak w czasie długoterminowej obserwacji, pomimo nawrotów AF, u przeważającej większości chorych utrzymano rytm zatokowy. Są przy tym prace, w których wskazywano, że występowanie jedynie napadowego AF nie powoduje istotnych zmian wielkości LA w czasie 20 mies. obserwacji [346], a nawet dłuższej – 4 lat [256]. Być może stymulacja wielomiejscowa hamuje rozwój remodelingu strukturalnego przedsionków u pacjentów z AF, jednak wymaga to potwierdzenia na podstawie oceny zmian wielkości LA po zastosowaniu takiej stymulacji.

Bardzo ważnym wnioskiem prezentowanej pracy jest wykazanie, że na efektywność antyarytmiczną stymulacji wielomiejscowej wpływa nasilenie zaburzeń przewodzenia w przedsionkach. Im bardziej wydłużony był załamek P w czasie rytmu zatokowego w okresie zabiegu tym większe było ryzyko wystąpienia utrwalonego AF, jak również, choć nieznacznie ( $p=0,07$ ), pierwszego nawrotu objawowego AF po wszczepieniu stymulatora.

Na znaczenie zaburzeń przewodzenia w przedsionkach dla występowania AF wskazywali liczni autorzy [13,19,46,75,78,83,84,85,112,168,180,194,304,341], natomiast brakuje prac, w których zagadnienie to analizowano w kontekście efektów leczenia wielomiejscową stymulacją przedsionkową. Jedynie D’Allonnes i wsp. [64] wskazywali, że korzyści ze stymulacji dwuprzedSIONKOWEJ odnotowano jedynie u tych chorych, u których w okresie zabiegu załamek P wynosił  $\leq 160$  ms. Natomiast wydłużenie załamka P  $>160$  ms było jedynym czynnikiem, który w analizie wieloczynnikowej przewidywał wystąpienie utrwalonego AF (z czułością 87%, przy ujemnej wartości predykcyjnej równej 85%). Wyniki te są zgodne z uzyskanymi w niniejszej pracy, w której wykazano, że ryzyko wystąpienia utrwalonego AF było większe u osób, u których w okresie zabiegu stwierdzano wydłużenie załamka P  $\geq 165$  ms, w porównaniu do osób, u których wynosił on  $<165$  ms. Ponadto, ryzyko wystąpienia pierwszego ocenianego objawowego AF po wszczepieniu stymulatora było większe u pacjentów z załamkiem P  $\geq 157$  ms, w porównaniu do osób, u których wynosił on  $<157$  ms.

Obserwacje te mają istotne znaczenie praktyczne, mogą bowiem wskazywać na „kres możliwości” stymulacji wielomiejscowej u pacjentów z AF i zaburzeniami przewodzenia w przedsionkach. Z jednej strony może to być pomocne przy kwalifikacji do tej metody leczenia, a z drugiej wskazywać na chorych, u których konieczne może być zastosowanie dodatkowego leczenia AF, np. przy pomocy ablacji RF. Tym samym u osób z bardzo zaawansowanymi zaburzeniami przewodzenia śród- i międzyprzedsionkowego, na co wskazuje w niniejszej pracy wydłużenie załamka P  $\geq 165$  ms, skuteczność wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej może być zmniejszona i dlatego należy u nich wnikliwie monitorować przebieg AF po zabiegu, gdyż w celu utrzymania rytmu zatokowego konieczne może być przeprowadzenie ablacji RF. Z kolei u pacjentów z załamkiem P  $\geq 157$  ms wskazane jest intensywne leczenie antyarytmiczne po zabiegu, z uwagi na zwiększone ryzyko nawrotu AF.

Skuteczność wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej może być także mniejsza u osób z długim wywiadem AF przed wszczepieniem rozrusznika. Wskazują na to wyniki oceny wszystkich trzech punktów końcowych, na podstawie których analizowano efektywność antyarytmiczną stymulacji. Natomiast u osób z krótszym wywiadem ary-

mii, pomimo występowania zaburzeń przewodzenia w przedsionkach prawdopodobnie zmiany innych parametrów elektrofizjologicznych przedsionków powodowane przez nawroty AF są mniej nasilone, co zwiększa skuteczność takiego leczenia [197,205, 337,355].

Mechanizm potencjalnego działania antyarytmicznego wielomejscowej stymulacji przedsionkowej polega na zmniejszeniu wpływu zaburzeń przewodzenia w przedsionkach na wyzwolenie i podtrzymywanie AF. Oprócz tego obejmuje on supresję dodatkowych pobudzeń przedsionkowych (tzw. triggerów AF), a także eliminowanie bradykardii oraz zmian rytmu serca o sekwencji 'krótki-długi', które w wyniku zwiększenia dyspersji refrakcji w przedsionkach mogą sprzyjać AF. Przy tym przeciwdziałanie bradykardii i ektopii przedsionkowej to potencjalny mechanizm wpływu antyarytmicznego każdej stymulacji przedsionkowej, nie tylko resynchronizującej.

Tym samym zwiększenie odsetka stymulacji przedsionków powinno potęgować jej wpływ antyarytmiczny. Wskazywano na to w niektórych pracach [42,167,176,289], przy tym zwraca uwagę, że takie korzyści przynosiło już zwiększenie udziału stymulacji  $\geq 50\%$ , w porównaniu do  $< 50\%$  [142]. Dla zwiększenia efektu antyarytmicznego stymulacji w badaniach tych ustalano taki program rozrusznika, który zapewniał jak największy odsetek stymulacji przedsionków [203,289]. W tym celu stosowano również stymulację z adaptowaną częstością impulsów (*rate-responsive*), a także szereg algorytmów typu *overdrive*, które miały zapobiegać nagłym zwolnieniom akcji serca po przedsionkowych pobudzeniach przedwczesnych, po zaprzestaniu wysiłku czy ustąpieniu AF. Zastosowanie tych algorytmów powodowało istotny wzrost odsetka stymulacji przedsionkowej, ale w odniesieniu do efektu antyarytmicznego i zapobiegania AF uzyskiwano sprzeczne wyniki [30,42,74,108,176,179,252,254,269,293]. Niewątpliwie wynikało to z różnic dotyczących populacji badanych chorych, ocenianych punktów końcowych, a także metodologii tych badań: stosowania pojedynczego vs. kilka algorytmów typu *overdrive* jednocześnie [42,74,293]. Ponadto ważnym ograniczeniem tych badań jest to, że nie podawano w nich, jaki był odsetek stymulacji komorowej podczas stosowania tych algorytmów. Nie można bowiem wykluczyć, że proarytmiczny wpływ jednoczesnej stymulacji RVA zmniejszał korzyści, jakie mogło przynieść zwiększenie odsetka stymulacji przedsionkowej. Są bowiem prace, w których wykazano większą efektywność wspomnianych algorytmów u chorych z zachowanym przewodzeniem AV i tym samym mniejszym odsetkiem stymulacji RVA [30].

W niniejszej pracy u pacjentów leczonych wielomejscową stymulacją przedsionkową stosowano stymulację *rate-responsive*, przy tym częściej w grupie BB. Natomiast nie stosowano algorytmów typu *overdrive*, gdyż poza rozrusznikami Philos DR nie były one dostępne w implantowanych modelach stymulatorów. Zarówno podstawowa częstość stymulacji, jaką programowano w obu grupach, jak i odsetek stymulacji przedsionków nie różniły się od podawanych przez innych autorów [167,203,289]. W grupie RA odsetek stymulacji przedsionków wynosił średnio 77% i nie różnił się istotnie w porównaniu do grupy BB – 73%. Zarazem w obu grupach obserwowano, że odsetek stymulacji przedsionków był większy u chorych, u których po wszczępieniu stymulatora nie stwierdzano AF, w porównaniu do osób, u których wystąpił przynajmniej jeden napad AF, choć nie uzyskano znamienności statystycznej dla tych różnic. Natomiast w grupie RA u pacjentów, u których wystąpiło utrwalone AF odsetek stymulacji przedsionków był znamienne mniejszy w porównaniu do osób bez utrwalonego AF po zabiegu. Stwierdzono to również w grupie BB, ale różnica nie była tu istotna statystycznie.

Uzyskane wyniki potwierdzają obserwacje niektórych autorów, że zwiększenie odsetka stymulacji przedsionkowej może być korzystne u chorych z AF, w tym wypadku leczonych stymulacją wielomiejscową. Zarazem trzeba raz jeszcze podkreślić, że u pacjentów ocenianych w niniejszej pracy nie stosowano stymulacji RVA. Natomiast w grupie obserwowanej przez De Simone i wsp. [74], którzy badali efekty zastosowania jednego z algorytmów typu *overdrive* u osób leczonych dwumiejscową stymulacją prawego przedsionka, implantowano także elektrodę komorową. Zastosowanie tego algorytmu znamienne zwiększyło udział stymulacji przedsionków, średnio z 79% do 92%, ale nie obserwowano tu istotnego efektu antyarytmicznego, ocenianego na podstawie częstości uruchamiania funkcji *mode-switch*. Jednak zwraca uwagę, że przy włączonym algorytmie odsetek stymulacji komorowej był wysoki i wynosił średnio 62%. Mogło to wpływać na uzyskane wyniki, gdyż w badaniu MOST [321] wskazywano na liniowy wzrost ryzyka wystąpienia AF u pacjentów z SND wraz ze wzrostem odsetka stymulacji RVA.

Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że przydatność algorytmów typu *overdrive* w zapobieganiu AF u osób z bradykardią leczonych konwencjonalną stymulacją dwujamową jest umiarkowana. Natomiast ważne byłoby poznanie, jakie są efekty zastosowania ich po wyeliminowaniu niepożądanego stymulacji RVA. Interesujące byłoby również ustalenie znaczenia tych algorytmów u pacjentów leczonych podobnie jak w prezentowanej pracy – wielomiejscową stymulacją przedsionkową przy użyciu stymulatorów DDD. Nie było to dotąd oceniane, a wydaje się, że uzyskane dzięki temu zwiększenie odsetka stymulacji przedsionkowej mogłoby przynieść wymierne korzyści u tych chorych.

Istotnym elementem terapii chorych z AF i wskazaniemi do stałej stymulacji serca jest także stosowanie dodatkowych metod leczenia AF. Szybkie przerywanie arytmii, poprzez kardiwersję: farmakologiczną lub elektryczną zapobiega wystąpieniu niekorzystnego remodelingu parametrów elektrofizjologicznych przedsionków [355] oraz ich właściwości mechanicznych [205,337], który może sprzyjać podtrzymywaniu lub nawrotom AF. Największe znaczenie dla przeciwdziałania temu remodelingowi ma oczywiście utrzymanie rytmu zatokowego i tu podstawową metodą leczenia chorych z AF jest stosowanie leków antyarytmicznych. Wykazano bowiem, że jeżeli u pacjentów z przetrwałym AF po przywróceniu rytmu zatokowego nie zalecano leczenia antyarytmicznego odsetek chorych, u których w okresie 4 lat nie stwierdzano nawrotu arytmii wynosił mniej niż 10% [343].

Wybór leku antyarytmicznego dla zapobiegania nawrotom AF zależy od szeregu czynników. Przede wszystkim należy tu brać pod uwagę bezpieczeństwo chorego, w tym ryzyko wystąpienia proarytmii lub objawów ubocznych leków, rodzaj podstawowej choroby serca, jak również okoliczności występowania AF [267]. Wiadomo, że pewne leki mogą być bardziej skuteczne w określonych schorzeniach, natomiast w innych powinno się ich unikać, ze względu na zwiększone ryzyko proarytmii. Jeżeli leczenie jednym lekiem antyarytmicznym jest nieskuteczne można zastosować leczenie skojarzone. Ponadto w prewencji AF skuteczne mogą być także inne grupy leków, które nie są typowymi lekami antyarytmicznymi [233]. Stwierdzono, że inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II (sartany) zmniejszają częstość występowania AF, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca [133,232], dysfunkcją LV [133,232] lub z nadciśnieniem tętniczym [232,347]. Korzyści przynosić może także stosowanie antagonistów

aldosteronu, które hamują przebudowę i włóknienie przedsionków [220,301], a także statyn, z ich działaniem plejotropowym i efektem przeciwzapalnym [128,196].

Powyższe stwierdzenia dotyczą całej populacji chorych z AF, w tym także osób leczonych stałą stymulacją serca, zarówno konwencjonalną, jak i resynchronizującą. Po wszczęciu rozrusznika u pacjentów z AF zazwyczaj stosowane są leki antyarytmiczne, stąd efekt antyarytmiczny jest tak naprawdę wynikiem takiego leczenia skojarzonego, gdyż rzadko zdecydowano się na całkowite odstawienie tych leków [21]. Ocena wpływu leczenia farmakologicznego na przebieg AF u pacjentów leczonych stałą stymulacją serca jest zagadnieniem bardzo trudnym i złożonym [366]. Dowodem na to jest brak prac, w których dokładnie to analizowano, jak również badań, w których porównywano różne strategie takiego leczenia. W większości prac, w których oceniano efektywność antyarytmiczną różnych metod resynchronizującej stymulacji przedsionkowej wybór leków antyarytmicznych pozostawiano do decyzji lekarza leczącego, zarówno zaraz po wszczęciu rozrusznika, jak i w dalszej obserwacji. Zazwyczaj podawane są dość ogólne dane na ten temat, gdyż nie monitorowano tu częstości zmian takiego leczenia, w tym także dawek leków, czy stosowania leczenia skojarzonego. W innych pracach natomiast kontynuowano leczenie stosowane przed zabiegiem i zalecano jego niezmiennianie, ale było to możliwe jedynie w badaniach randomizowanych, ze stosunkowo krótkim okresem obserwacji: 1, 3 lub 6 miesięcy [185,221,289].

W niniejszej pracy szczegółowo oceniano leczenie stosowane w okresie wypisu chorego ze szpitala po wszczęciu stymulatora oraz w czasie ostatniej kontroli, z uwzględnieniem leków antyarytmicznych, inhibitorów ACE i sartanów, statyn, leków przeciwplatekcyjnych i acenokumarolu. Ponadto oceniano czy leki te były stosowane w okresie obserwacji do czasu zabiegu oraz po wszczęciu rozrusznika.

Zwraca uwagę, że do czasu implantacji stymulatora w obu grupach stosowano intensywne leczenie antyarytmiczne i leki takie otrzymywało 96% pacjentów w grupie RA i 93% w grupie BB. W okresie wypisu ze szpitala po zabiegu stosowano je, odpowiednio: u 93% i 92% chorych, a w czasie ostatniej kontroli u 95% i 96% osób. Przy tym nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do rodzaju stosowanych leków antyarytmicznych.

Również inni autorzy podawali, że u przeważającej większości pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową stosowano leki antyarytmiczne. W badaniu DAPPAF [289] otrzymywało je 88% chorych i podkreślano tu korzyści, jakie u tych osób przynoszą leki klasy 1 i 3, które przyjmowało 82% badanych osób. Leki antyarytmiczne otrzymywało także 93% chorych obserwowanych przez Madana i Saksenę [203], a u 78% osób stosowano leki klasy 3.

W niniejszej pracy leczenie farmakologiczne po wszczęciu rozrusznika było ustalane przez lekarza przeprowadzającego kolejne kontrole u danego chorego. W obu grupach najczęściej stosowano leki klasy 1 i klasy 3. W całym okresie obserwacji po zabiegu leki te były zalecane, odpowiednio: u 76% i 80% pacjentów w grupie RA oraz 68% i 65% osób w grupie BB. Wynika to na pewno z udokumentowanej skuteczności tych leków w ogólnej populacji chorych z AF [109,217]. Również u znacznego odsetka chorych stosowano beta-blokery: 68% chorych w grupie RA i 58% w grupie BB. Natomiast wiadomo, że digoksyna lub niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (werapamil i diltiazem) są mało skuteczne w utrzymywaniu rytmu zatokowego [109]. Stąd również w obu badanych grupach chorych były one najrzadziej zalecane.

Natomiast w żadnej z dostępnych prac nie znalazłam informacji na temat stosowania leczenia skojarzonego u pacjentów z resynchronizującą stymulacją przedsionkową. Prawdopodobnie pomijano to przy prezentacji wyników tych prac, gdyż w praktyce dołączanie drugiego leku antyarytmicznego jest częstym postępowaniem w przypadku nieskuteczności monoterapii. W niniejszej pracy u 75% chorych w grupie RA i 65% w grupie BB po zabiegu stosowano stale lub okresowo dwa leki antyarytmiczne jednocześnie, zaś odpowiednio: u 26% i 7% chorych nawet 3 takie leki (w tym w połączeniu z digoksyną).

W niektórych pracach wskazywano na konieczność modyfikacji leczenia antyarytmicznego u 30% chorych z wielomiejscową stymulacją przedsionkową [203], choć nie precyzowano czy polegało to tylko na zmianie dawek czy też zmianie rodzaju zalecanych leków. W prezentowanej pracy dane na temat częstości stosowania poszczególnych rodzajów leków w całym okresie obserwacji po zabiegu wskazują, że były one często zmieniane. W porównaniu do okresu wypisu ze szpitala w grupie RA istotnie zwiększył się odsetek chorych przyjmujących leki antyarytmiczne wszystkich ocenianych klas, w tym także dwa lub trzy takie leki jednocześnie. W grupie BB dotyczyło to leków klasy 3 oraz stosowania jednocześnie dwóch leków antyarytmicznych. Na te wyniki niewątpliwie wpływa fakt, że okres obserwacji był istotnie dłuższy w grupie RA, co „sprzyjało” częstszym modyfikacjom terapii u tych pacjentów. Przy tym wykazanie istotnych zmian takiego leczenia w obu grupach chorych było powodem dla czego w analizie wpływu różnych czynników na efektywność antyarytmiczną wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej nie uwzględniono leków antyarytmicznych.

W obu badanych grupach zwraca również uwagę, że wielu pacjentów przyjmowało leki hamujące aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz statyny. Do czasu wszczęcia stymulatora inhibitory ACE lub sartany były stosowane u 68% osób w grupie RA i 85% w grupie BB, a statyny, odpowiednio: u 18% i 39% chorych. Częstsze przyjmowanie tych leków przez pacjentów w grupie BB wynika z faktu, że stosowaną u nich metodę stymulacji wdrożono w 2003 roku, a więc w okresie kiedy wartość tych leków została już bardzo dobrze udokumentowana, a obowiązujące standardy zalecały je w wielu różnych jednostkach chorobowych. Natomiast w grupie RA pierwsze zabiegi przeprowadzono w latach 1996–1997, a do tego czasu leki te nie były tak powszechnie stosowane, jak obecnie.

W okresie wypisu ze szpitala po zabiegu w grupie BB częściej stosowano statyny, a w czasie ostatniej kontroli – inhibitory ACE lub sartany. Jednak w całym okresie obserwacji po wszczęciu rozrusznika odsetek chorych w grupie RA przyjmujących te leki zwiększył się istotnie i w efekcie nie stwierdzano tu różnic pomiędzy grupami. Inhibitory ACE lub sartany stosowano u 77% pacjentów w grupie RA i 84% w grupie BB, a statyny, odpowiednio: u 48% i 53% osób. Przy tym w dostępnym piśmiennictwie nie znalazłam prac, w których analizowano stosowanie leków hamujących aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron lub statyn u pacjentów leczonych stałą stymulacją serca w kontekście ich potencjalnego wpływu antyarytmicznego. W żadnym, jak dotąd, badaniu na temat elektrostymulacji serca nie poruszano tego zagadnienia, a wydaje się, że pacjenci z AF leczeni stymulacją serca to kolejna grupa chorych, która potencjalnie może odnosić korzyści z przyjmowania tych leków.

Stosowanie leków antyarytmicznych niemal u wszystkich badanych pacjentów po wszczęciu rozrusznika oraz zmiany takiego leczenia wskazują, że korzyści jakie uzyskano w obu grupach są wynikiem terapii skojarzonej: wielomiejscową stymulacją

przedsionkową i lekami antyarytmicznymi. Dodatkowe korzyści mogło również przynieść przyjmowanie przez stosunkowo dużą liczbę chorych inhibitorów ACE lub sartanów oraz statyn, które sumowały się z uzyskanymi dzięki stymulacji oraz lekiem *stricte* antyarytmicznym. Z drugiej strony prawie u wszystkich pacjentów leki antyarytmiczne były intensywnie stosowane jeszcze przed implantacją. Tym samym korzyści kliniczne i antyarytmiczne stwierdzone w obu grupach po wszczęciu stymulatora są przede wszystkim wynikiem zastosowania wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej. Natomiast ocena wpływu samej tylko stymulacji byłaby możliwa jedynie w przypadku zaplanowania prospektywnego badania, w którym albo całkowicie zaniechano by podawania leków antyarytmicznych, albo ustalono strategię takiego leczenia, która szczegółowo uwzględniałaby jego zmiany i modyfikacje. Należałoby także przeprowadzić randomizację do stosowania innych, wymienionych wyżej, rodzajów leków o potencjalnym wpływie antyarytmicznym.

Wyniki prezentowanej pracy wskazują na istotne korzyści kliniczne, jakie przynosi wielomiejscowa stymulacja przedsionkowa u pacjentów z AF, zaburzeniami przewodzenia w przedsionkach i wskazaniem do stałej stymulacji serca w połączeniu z ogólnie przyjętym stosowaniem leków antyarytmicznych. Jednak nie wykazano, aby zmiana położenia elektrody w prawym przedsionku i umieszczenie jej w okolicy wiązki Bachmanna, w porównaniu do typowej lokalizacji w RAA zwiększała efektywność antyarytmiczną tej metody leczenia. Pomimo większej synchronii aktywacji elektrycznej przedsionków uzyskanej w grupie BB nie towarzyszyły temu dodatkowe korzyści antyarytmiczne.

Przy porównaniu obu metod stymulacji nie stosowano randomizacji, jednak przyjęto jednolite kryteria kwalifikacji do takiego leczenia. Trzeba podkreślić, że charakterystyka kliniczna badanych chorych, w tym dotycząca wywiadu AF przed wszczęciem rozrusznika, nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. Pomimo różnego okresu obserwacji w obu grupach przyjęte założenie, że efekty antyarytmiczne stymulacji oceniano tylko u tych pacjentów, u których stosowano ją przynajmniej przez jeden rok, pozwala na wyciąganie wniosków na temat długoterminowych efektów takiego leczenia w obu grupach. Tym samym wnioski uzyskane na podstawie wyników niniejszej pracy mogą mieć duże znaczenie praktyczne dla dużej populacji chorych, jaką wśród osób kwalifikowanych do stałej stymulacji serca stanowią pacjenci z AF.

### **5.1.1. Problemy i niepowodzenia wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej w zależności od lokalizacji elektrody w prawym przedsionku serca**

Dynamiczny rozwój elektrostymulacji serca w ostatnich dekadach przyniósł szereg udoskonień technicznych, które przyczyniły się do zmniejszenia ryzyka powikłań dzięki zmniejszeniu wymiarów stymulatorów, udoskonaleniu techniki implantacji, poprawie jakości i wytrzymałości elektrod, a także wprowadzeniu elektrod z aktywną fiksacją.

Zarazem jednak większość wszczepianych obecnie układów stanowią rozruszniki dwujamowe, a implantacja dwóch elektrod może przedłużać czas zabiegu i w dalszej obserwacji zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań, w porównaniu do układów jednojamowych. Ponadto rozszerzanie wskazań do stymulacji serca powoduje, że obecnie elektrody implantowane są w innych miejscach, niż RAA, gdzie dotąd standardowo umieszczano elektrody przedsionkowe, czy RVA – dla elektrod komorowych.

U pacjentów leczonych komorową stymulacją resynchronizującą (*cardiac resynchronization therapy, CRT*) elektrodę do stymulacji LV wprowadza się przezżylnie z dostępu poprzez CS i umieszcza w jednej z uchodzących do niej żył. Zatoka wieńcowa jest również miejscem gdzie implantuje się elektrodę lewoprzedsionkową u pacjentów leczonych przedsionkową stymulacją resynchronizującą. W nowej metodzie wielomiejscowej stymulacji przedsionków, ocenianej w niniejszej pracy, obie elektrody są umieszczane w niekonwencjonalnych miejscach w sercu: w CS i w okolicy wiązki Bachmanna. Tym samym zarówno stosowanie więcej niż jednej elektrody, jak również niestandardowe ich lokalizacje mogą potencjalnie zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań u tak leczonych chorych.

W niniejszej pracy badano największą, z opisanych dotąd w piśmiennictwie populacji pacjentów leczonych resynchronizującą stymulacją przedsionków, w tym z zastosowaniem dwóch elektrod przedsionkowych. Ponadto okres obserwacji tych chorych był stosunkowo długi, stąd wyniki i wnioski na temat tej metody leczenia mogą mieć duże znaczenie praktyczne, także w odniesieniu do związanych z nią powikłań i niepowodzeń.

U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej z powodzeniem przeprowadzono zabieg i nie odnotowano żadnych powikłań w czasie implantacji, ani żadnych groźnych powikłań związanych z tym zabiegiem. U osób leczonych konwencjonalną stymulacją serca powikłania w czasie zabiegu stwierdzano niekiedy nawet u 4–5% chorych [331], w tym tamponadę serca w 0,6–1,2% przypadków [120,160,259,333]. Jednak wśród osób badanych w niniejszej pracy, pomimo częstego umieszczania elektrod w niestandardowych miejscach w sercu, u żadnego pacjenta nie doszło do perforacji serca, ani dużych naczyń żylnych lub tętniczych.

Natomiast w czasie dalszej obserwacji stosunkowo często stwierdzano problemy i niepowodzenia związane z tą metodą leczenia, choć trzeba podkreślić, że nie były one przyczyną zgonu żadnego z chorych. Powikłania te występowały znamiennej częściej w grupie RA, w której w związku z tym również częściej przeprowadzano reoperację. Odnotowano je u 27% chorych i 23% osób z tego powodu wymagało leczenia zabiegowego, przy tym wystąpiły one głównie w późniejszym (>30 dni) okresie po wszczęciu stymulatora. Natomiast w grupie BB stwierdzono je u 14% pacjentów, głównie we wczesnym okresie pooperacyjnym (≤30 dni) i u 7% konieczna była reoperacja. Z powodu częstszych powikłań chorzy w grupie RA byli częściej leczeni szpitalnie w późniejszym okresie po zabiegu (>30 dni), ale średni czas hospitalizacji nie różnił się w obu grupach. Dla porównania, w badaniu duńskim, w którym oceniano pacjentów z SND leczonych stymulacją jednojamową, w okresie średnio 5,5 lat z powodu powikłań konieczna była reoperacja u 12% osób z układem VVI oraz u 19% pacjentów ze stymulatorem AAI [7]. W innym badaniu dotyczyło to również 19% chorych leczonych stymulacją AAI oraz 17% osób ze stymulacją DDD [209].

Doniesienia w literaturze na temat powikłań stałej stymulacji serca dotyczą przede wszystkim osób leczonych konwencjonalną stymulacją jednojamową i przedsionkowo-komorową. Wraz z wprowadzeniem CRT pod koniec lat 90. zaczęły się również pojawiać prace na temat niepowodzeń i tej metody leczenia. Natomiast zwraca uwagę niewielka liczba prac, w których poruszano to zagadnienie w odniesieniu do przedsionkowej stymulacji resynchronizującej, przy tym zwracano w nich uwagę głównie na problem dyslokacji elektrod z CS, natomiast nie oceniano innych powikłań, które towarzyszą, niestety, stosowaniu każdej stymulacji serca. Prezentowana praca jest pierwszą, w

której tak szczegółowo badano to zagadnienie, ale wobec skąpych danych z literatury utrudnia to porównanie z wynikami innych autorów.

W grupie BB, w której zastosowano nowatorską metodę wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, częstość problemów i niepowodzeń była podobna do stwierdzanej w ogólnej populacji pacjentów leczonych konwencjonalną stymulacją serca. Wskazują na to obserwacje Kiviniemi i wsp. [160] dotyczące dużej grupy osób z układem jedno- lub dwujamowym (446 pacjentów), w której w czasie 27 miesięcy powikłania wystąpiły u 14% chorych, a 11,2% osób wymagało reoperacji.

Natomiast zwraca uwagę znacznie częstsze występowanie powikłań w grupie RA. Wydaje się, że złożyło się na to kilka przyczyn. Ten rodzaj wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej w ośrodku lubelskim wprowadzono w 1996 roku, a w ośrodku gdańskim w 1999 roku. Natomiast stymulację okolicy wiązki Bachmanna zaczęto stosować od 2003 roku. Tym samym wyniki uzyskane w grupie RA odzwierciedlają „krzywą uczenia się” i nabierania doświadczenia w stosowaniu tej metody leczenia, przede wszystkim w odniesieniu do elektrod implantowanych w CS. Na ten aspekt zwracano uwagę także w pracach na temat CRT i w jednej z nich tylko w okresie 30 dni po zabiegu powikłania odnotowano u 27% chorych, które w 52% przypadków wymagały reoperacji [188]. Trzeba też zaznaczyć, że grupie RA zabiegi przeprowadzane były przez kilku różnych operatorów, a w grupie BB tylko przez jednego lekarza, co również mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. Ponadto w grupie RA częściej wykonywano zabiegi implantacji elektrody komorowej z powodu zaburzeń przewodzenia AV: 11% chorych vs. 1% w grupie BB ( $p=0,005$ ). Jednak okres obserwacji był tu znamienne dłuższy i wynosił (mediana) 3,7 lat vs. 1,2 lat w grupie BB ( $p<0,0001$ ). To również powodowało, że liczba wszystkich niepowodzeń i powikłań była tu większa niż w grupie BB, w tym także zaburzeń przewodzenia AV. Zagadnienie rozwoju zaburzeń przewodzenia AV po implantacji stymulatora przedsionkowego u osób z bradyarytmią zatokową analizowane jest szczegółowo w rozdziale 5.4 tej pracy.

Stosunkowo duża liczba niepowodzeń w grupie RA była związana z elektrodą CS (25 chorych). Przy tym trzeba podkreślić, że u 55% pacjentów do stymulacji CS zastosowano elektrody o biernej fiksacji, co praktykowano zwłaszcza w pierwszych latach stosowania tej metody leczenia. Początkowo były to proste elektrody dwubiegunowe używane rutynowo do konwencjonalnej stymulacji serca, a później elektrody specjalnie skonstruowane do stymulacji CS, o wydłużonym proksymalnym odcinku, co miało ułatwiać ich fiksację w dystalnej CS i zmniejszać ryzyko przemieszczenia. Jednak mimo to istotnym problemem były dyslokacje tych elektrod do prawej komory albo niewielkie przemieszczenia, niezauważalne w rtg, co mogło jednak powodować nadmierny wzrost progu stymulacji (*exit block*) i konieczność reoperacji. Na istotne ryzyko dyslokacji przy użyciu w CS elektrod o biernej fiksacji wskazywali także inni autorzy [66,184,248]. Natomiast w późniejszych latach w grupie RA coraz częściej stosowano elektrody z aktywną fiksacją, które implantowano w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku CS. Umożliwiło to ograniczenie liczby dyslokacji elektrod lewoprzedsiionkowych i ostatecznie wyeliminowało to powikłanie w grupie BB, w której u 93% chorych zastosowano tego typu elektrody. Zagadnienie to będzie jeszcze szerzej omawiane w dalszej części tego rozdziału.

Generalnie wśród powikłań stałej stymulacji serca wyróżnia się powikłania wczesne i odległe. Przy tym wczesny okres po zabiegu jest różnie określany przez różnych autorów. W niniejszej pracy, podobnie jak w badaniu MOST [93], obejmował on pierwszych



30 dni po implantacji stymulatora. W innych opracowaniach okres ten definiowano jako pierwsze 2 tygodnie [160], 6 tygodni [45,258], a nawet pierwsze 2 [3] lub 3 miesiące po zabiegu [90].

Powikłania wczesne wystąpiły podobnie często w obu grupach (7% chorych w grupie RA i 11% w grupie BB,  $p=0,3$ ), jednak nieco częściej niż na przykład w badaniu MOST [93], w którym odnotowano je u 4,8% pacjentów leczonych konwencjonalną stymulacją DDD. Natomiast w innych opracowaniach częstość wczesnych powikłań u chorych ze standardowym układem dwujamowym była podobna jak w obu badanych grupach leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową. W cytowanym już badaniu Kiviniemi i wsp. [160] tylko w okresie 2 tygodni po implantacji układu DDD odnotowano je u 10,4% osób, a Chauchan i wsp. [45] stwierdzili je u 8,7% chorych z układem DDD w okresie 6 tygodni.

Do wczesnych powikłań stymulacji należy odma płucnowa. Wystąpiła ona u 2,5% badanych pacjentów i u wszystkich była z powodzeniem leczona zachowawczo. W obserwacji innych autorów powikłanie to stwierdzano u 1,0–2,0% chorych leczonych konwencjonalną stymulacją serca [3,93,134,160,191], a więc podobnie często jak w niniejszej pracy. Również wystąpienie po zabiegu krwiaka w okolicy łoża stymulatora stwierdzono u podobnego odsetka chorych (1%), jak w innych badaniach (0,1–1,1% osób) [3,45,134,160]. Także w tym przypadku u żadnego z pacjentów nie było konieczne leczenie chirurgiczne.

Wśród niepowodzeń stymulacji serca ważne miejsce zajmuje problem dyslokacji elektrod. Dotyczy to częściej elektrod przedsionkowych, umieszczanych standardowo w RAA, niż elektrod komorowych implantowanych w RVA. W badaniu MOST [93] w okresie 30 dni po zabiegu przemieszczenie elektrody przedsionkowej stwierdzono u 1,7% chorych, w porównaniu do 0,7% osób z dyslokacją elektrody komorowej. Wiadomo przy tym, że może to wystąpić także w późniejszym czasie po implantacji. W dotychczasowych badaniach wskazywano na dyslokacje elektrod z RAA u 1,6–8% osób [3,7,120,160,199,333], a więc w obserwacji niektórych autorów nawet częściej niż u pacjentów z grupy RA (3% chorych). Zwraca przy tym uwagę, że u większości chorych w grupie RA do przemieszczenia elektrody z RAA doszło w późniejszym (>30 dni) okresie po zabiegu (u 1 pacjenta nawet po ponad 8 latach). W każdym przypadku dotyczyło to elektrod o biernej fiksacji typu „J”, które implantowano w RAA u 76% chorych. Wyniki te są dość zaskakujące, gdyż na przykład w dużym badaniu amerykańskim: 558 elektrod typu „J” (5524 BP, firmy Medtronic) [121] odnotowano jedynie 0,9% powikłań (głównie dyslokacji), które wystąpiły we wczesnym okresie po zabiegu, zaś w dalszej obserwacji (średnio 17,5 mies., a u niektórych osób nawet 69 miesięcy) nie stwierdzano już żadnych problemów. Z kolei Luria i wsp. [199] podczas ponad 5-letniej obserwacji wskazywali, że odsetek niepowodzeń był podobny przy użyciu elektrod typu „J” (Medtronic 4568) i elektrod o aktywnej fiksacji, jednak dyslokacje stwierdzano jedynie w tym drugim przypadku. Jednak w obu tych badaniach stosowano inne elektrody niż w prezentowanej pracy i tym można tłumaczyć te różnice.

Natomiast w grupie BB, pomimo niestandardowej lokalizacji elektrody prawopredsionkowej w okolicy wiązki Bachmanna, częstość dyslokacji (2% chorych) nie różniła się istotnie w porównaniu do grupy RA (3%). Występowały one we wczesnym okresie po zabiegu, natomiast nie stwierdzono ich w dalszej obserwacji. Zwraca przy tym uwagę, że dyslokacje elektrod były tu rzadsze niż to obserwowano w niektórych badaniach w odniesieniu do RAA [7,121,160,199]. Jednak u wszystkich chorych w re-

gionie wiązki Bachmanna stosowano elektrody z aktywną fiksacją, co implikują warunki anatomiczne w tej okolicy.

Poza dyslokacjami również częstość innych powikłań związanych z elektrodą prawoprzedSIONKOWĄ, jak *exit block* czy uszkodzenie osłonki elektrody, nie różniła się pomiędzy grupami. Uzyskane wyniki wskazują tym samym, że umieszczenie elektrody przedSIONKOWEJ w regionie wiązki Bachmanna nie zwiększa ryzyka powikłań, w porównaniu do standardowej lokalizacji w RAA. Wykazano to przede wszystkim we wczesnym okresie po zabiegu, ale także i w czasie dłuższej obserwacji, gdyż w obu grupach okres stosowania stymulacji wielomiejskowej wynosił przynajmniej jeden rok. Przy interpretacji tych wyników należy jednak mieć na uwadze różnice całkowitego okresu obserwacji w obu grupach. Ponadto, zarówno w RAA, okolicy wiązki Bachmanna, jak i w CS stosowano różne rodzaje elektrod, a w grupie RA zabiegi wykonywane były przez kilku różnych operatorów.

W innych badaniach także wskazywano, że umieszczenie elektrody na przegrodzie międzyprzedSIONKOWEJ jest zabiegiem bezpiecznym. W grupie 63 chorych z elektrodą implantowaną w rejonie wiązki Bachmanna i obserwowanych przez średnio  $12,6 \pm 7,4$  miesięcy Bailin i wsp. [21] odnotowali tylko jedno niepowodzenie, jakim był *exit block* po 6 tygodniach od zabiegu. Z kolei Manolis i wsp. [207] w grupie 29 pacjentów, u których elektrodę umieszczono w okolicy otworu owalnego stwierdzili jedynie dwa powikłania w okresie 9 miesięcy (dyslokacja – 1 i *exit block* – 1 chory).

Specyfiką wielomiejskowej stymulacji przedSIONKÓW jest stosowanie elektrod lewoprzedSIONKOWYCH. Oprócz takich układów elektrody w CS umieszcza się także u chorych z jednomiejskową stymulacją tej okolicy stosowaną jako metoda przedSIONKOWEJ stymulacji resynchronizującej [250]. Należy także pamiętać, że z dostępu poprzez CS wprowadzane są elektrody do stymulacji LV u pacjentów leczonych przy pomocy CRT, choć są one umieszczane dalej, w jednym z dopływów żylnych CS.

W niniejszej pracy powikłania związane z elektrodą CS występowały podobnie często w obu badanych grupach, jak w przypadku elektrod prawoprzedSIONKOWYCH. Przy tym dyslokacje elektrod CS stwierdzano tylko w grupie RA, natomiast w grupie BB u żadnego chorego nie odnotowano tego powikłania. Tu po raz kolejny trzeba podkreślić, że nową metodę stymulacji przedSIONKÓW wprowadzono w oparciu o doświadczenie ze stosowaniem stymulacji wielomiejskowej w grupie RA. Znajduje to odzwierciedlenie właśnie w wynikach dotyczących elektrod lewoprzedSIONKOWYCH. Jak już wspomniałam, u żadnego chorego z grupy BB nie odnotowano dyslokacji elektrody CS, a powikłania z nią związane stwierdzono jedynie u 2% osób. Dla porównania: w grupie RA przemieszczenie elektrody CS wystąpiło u 5% chorych, a wszystkie powikłania dotyczące tej elektrody (łącznie z dyslokacjami) – u 14% pacjentów.

Istotny wpływ na ograniczenie liczby dyslokacji elektrod lewoprzedSIONKOWYCH miało także to, że z upływem czasu u coraz większej liczby pacjentów stosowano elektrody o aktywnej fiksacji, które implantowano w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku CS. Badania Ludinghausena i wsp. [198] oraz Chauvina i wsp. [47] wskazują, że zatoka wieńcowa jest pokryta warstwą włókien mięśni poprzecznie prążkowanych, oddzielonych od mięśniówki LA przez cienkie pasmo tkanki tłuszczowej, w której przebiegają mostki mięśniowe łączące CS z tylną ścianą LA. Warstwa tych włókien wykazuje ciągłość z tkanką mięśniową prawego przedSIONKA w okolicy ujścia CS, skąd biegną one wzdłuż ścian CS na odcinku 25–51 mm. Grubość tej warstwy wynosi 0,3–2,5 mm i jest największa w okolicy ujścia CS. Anatomia zatoki wieńcowej umożliwia zatem za-

stosowanie elektrod o aktywnej fiksacji w rejonie ujścia i jej proksymalnym odcinku, co zmniejsza ryzyko dyslokacji w porównaniu do elektrod o biernej fiksacji, nawet przy ich lokalizacji w dalszym odcinku CS. Na takie korzyści techniczne wskazywali Levy i wsp. [183] oraz Ouali i wsp. [248]. W niniejszej pracy przedstawiono największą jak dotąd grupę pacjentów, u których zastosowano takie rozwiązanie. Dyslokację elektrody CS o aktywnej fiksacji odnotowano tylko u 2 osób, podczas gdy u pozostałych chorych z tym powikłaniem dotyczyło to elektrod o biernej fiksacji. Wyniki te potwierdzają, że u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową należy zalecać umieszczenie elektrod o aktywnej fiksacji w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku CS. Jest to bezpieczne i istotnie zmniejsza ryzyko dyslokacji. Dodatkowo, w przypadku konieczności usunięcia elektrody CS ułatwia to przeprowadzenie takiego zabiegu.

Wyniki uzyskane w obu badanych grupach pacjentów w odniesieniu do elektrod CS są bardzo korzystne jeśli porówna się je z wynikami leczenia przy pomocy CRT. Wprawdzie, jak już wspomniałam, w układach CRT nie stosuje się stymulacji w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku CS, gdyż elektroda wprowadzana jest „głębiej”, do jednej z żył serca uchodzących do CS, jednak ryzyko dyslokacji elektrody w obu przypadkach jest podobne. Wyniki uzyskane u chorych badanych w niniejszej pracy są lepsze niż u pacjentów leczonych przy pomocy CRT, u których przemieszczenie elektrody LV stwierdzano u 6–13% osób [1,43,215,227].

W dotychczasowych pracach wskazywano, że dyslokacja elektrody CS jest najczęstszym niepowodzeniem wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, choć w różnych badaniach stwierdzano je u różnego odsetka chorych. Przy użyciu elektrody specjalnie skonstruowanej do stymulacji CS (2188, firmy Medtronic) wystąpiło ono u 3–42% chorych [66,79,184,221,222]. Jednak jest to elektroda o biernej fiksacji, co sprzyjało dyslokacji, zwłaszcza przy umieszczeniu jej w proksymalnym odcinku CS, w porównaniu do lokalizacji w środkowej lub dystalnej CS [66]. Przemieszczenie elektrody CS stwierdzano zwykle w pierwszych dniach po zabiegu, ale może ono wystąpić w okresie późniejszym [66,79,203], co potwierdzają wyniki niniejszej pracy, przy tym „późne” dyslokacje stwierdzano tu zwykle po 3 miesiącach (u 1 chorego nawet po 21 miesiącach).

W literaturze są również takie prace, w których wskazywano na stosunkowo rzadkie występowanie tego powikłania, ale stosowano tu elektrody z aktywną fiksacją. W badaniu DAPPAF [289] w czasie  $12,1 \pm 6,9$  mies. obserwacji dyslokacje elektrod przedsionkowych stwierdzono u 1,7% chorych, przy tym częstość tego powikłania była podobna w przypadku elektrod implantowanych w okolicy ujścia CS, jak i w RAA. Również w innych badaniach wskazywano na podobną częstość dyslokacji elektrod prawo- i lewo-predsionkowych [203]. Są także i takie doniesienia, w których u żadnego chorego nie doszło do przemieszczenia elektrody CS [82,223], choć stwierdzono to w przypadku elektrody implantowanej w RAA [223].

Wśród innych powikłań związanych ze stosowaniem każdego rodzaju stymulacji serca należy wymienić zakrzepicę żylną na przebiegu elektrody, ale choć występuje ona stosunkowo często – na ogół przebiega bezobjawowo. Na podstawie wenografii rozpoznawano ją u 30–79% pacjentów [307,315], ale jedynie u 0,2–5% osób towarzyszyły temu objawy kliniczne [160,261,307,315]. W niniejszej pracy w całej populacji leczonej wielomiejscową stymulacją przedsionkową objawową zakrzepicę żyły pachowej po stronie wszczepionego stymulatora odnotowano u 2 chorych (0,7%) i u obu była ona z powodzeniem leczona zachowawczo.

Natomiast istotnym problemem związanym ze stosowaniem stałej stymulacji serca są powikłania infekcyjne. Zgodnie z podziałem zaproponowanym przez Choo i wsp. [51] wyróżnia się trzy rodzaje takich powikłań: 1) miejscowy obrzęk zapalny i tworzenie się ropnia w okolicy łoża rozrusznika, 2) odleżynę w okolicy łoża stymulatora, oraz 3) gorączkę u pacjenta z rozrusznikiem serca i dodatnimi posiewami krwi, u którego nie stwierdza się innego ogniska zakażenia. U osób leczonych konwencjonalną stymulacją serca powikłania infekcyjne występują w 0,2–19% przypadków [52,93,134,160], przy tym uważa się, że gdy częstość ich przekracza 7–8% konieczna jest wnikliwa kontrola zarówno aseptyki na sali operacyjnej, jak i sposobu przeprowadzania tych zabiegów [335]. Zwracano również uwagę, że ryzyko tych powikłań jest większe w przypadku układów dwujamowych [90,134,160], prawdopodobnie z powodu dłuższego czasu trwania tych zabiegów, w porównaniu do implantacji układów jednojamowych.

W prezentowanej pracy nie oceniano czasu zabiegu, ale należy założyć, że był on dłuższy niż w przypadku układów jednojamowych, gdyż implantowano tu dwie elektrody, które ponadto często umieszczano w niestandardowych miejscach w sercu (okolica wiązki Bachmanna lub CS). W pracy odnotowano wszystkie powikłania infekcyjne, które były powodem reoperacji. W całej badanej populacji wystąpiły one u 3,3% osób i nie obserwowano tu różnic pomiędzy grupami. Wszystkie te powikłania stwierdzono w późniejszym okresie po zabiegu (>30 dni), przy tym u 67% chorych z tego powodu usunięto układ stymulujący. W doniesieniach na temat wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej powikłania infekcyjne, które były przyczyną usunięcia całego układu również stwierdzano w późniejszym okresie po implantacji i wystąpiły one u 0,9–3% chorych [66,203].

Przedstawione w niniejszej pracy wyniki obserwacji dużej grupy pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową wskazują, że wprawdzie problemy i niepowodzenia związane ze stosowaniem tej metody leczenia stwierdzano stosunkowo często, ale nie były one groźne i w większości przypadków możliwe było ich wyeliminowanie. Powikłania te występowały przede wszystkim w grupie RA, co wynikało głównie z nabierania doświadczenia w stosowaniu tego rodzaju stymulacji, a także z dłuższego okresu obserwacji tych pacjentów. Natomiast dzięki przeprowadzonym reoperacjom i zabiegom naprawczym odsetek chorych, u których doszło do utraty efektywnej stymulacji obu przedsionków był niewielki, przy tym nie różnił się w porównywanych grupach chorych. W czasie długoterminowej obserwacji 96% wszystkich pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową miało prawidłowo funkcjonujący układ stymulujący. Ryzyko wystąpienia powikłań istotnie zmniejszyło zastosowanie elektrod o aktywnej fiksacji do stymulacji CS, na co wskazują wyniki uzyskane w grupie BB. Trzeba także podkreślić, że kiedy poszczególne rodzaje powikłań analizowano na tle ogólnej populacji chorych leczonych konwencjonalną stymulacją serca – częstość ich nie różniła się, a niekiedy była nawet niższa u badanych pacjentów z wielomiejscową stymulacją przedsionkową.

### **5.1.2. Wnioski z badania efektów klinicznych i bezpieczeństwa wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej w zależności od lokalizacji elektrody w prawym przedsionku serca**

1. Wielomiejscowa stymulacja przedsionkowa w połączeniu z lekami antyarytmicznymi zapewnia długoterminową kontrolę rytmu zatokowego u pacjentów z bradyarytmią zatokową, napadowym AF i zaburzeniami przewodzenia w przedsionkach.
2. Wielomiejscowa stymulacja przedsionkowa przynosi korzyści kliniczne w postaci zmniejszenia konieczności leczenia AF przy pomocy kardiowersji elektrycznej lub farmakologicznej oraz zmniejszenia konieczności hospitalizacji z powodu AF.
3. Czynnikiem wpływającymi na efektywność antyarytmiczną wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej są: dotychczasowy przebieg AF, czynniki kliniczne oraz nasilenie zaburzeń przewodzenia w przedsionkach. Krótszy wywiad AF, mniejsza liczba napadów AF zarejestrowanych w okresie 3 miesięcy przed wszczęciem stymulatora, brak choroby strukturalnej serca, wyższa frakcja wyrzutowa lewej komory oraz krótszy czas trwania załamka P w czasie rytmu zatokowego zwiększają efektywność tego rodzaju stymulacji w leczeniu AF.
4. Wydłużenie czasu trwania załamka P w czasie rytmu zatokowego  $\geq 157$  ms zwiększa ryzyko wystąpienia objawowego AF, udokumentowanego w ekg, po zastosowaniu wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, natomiast jego wydłużenie  $\geq 165$  ms wiąże się z ryzykiem rozwoju utrwalonego AF.
5. Implantacja elektrody w okolicy wiązki Bachmanna nie wpływa ani na efektywność antyarytmiczną wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, ani na uzyskane korzyści kliniczne, w porównaniu do typowej lokalizacji elektrody w uszku prawego przedsionka.
6. Implantacja elektrody w okolicy wiązki Bachmanna nie zwiększa ryzyka wystąpienia powikłań w porównaniu do standardowej lokalizacji elektrody w uszku prawego przedsionka.
7. Powikłania związane z elektrodą lewopredsionkową implantowaną w okolicy ujścia lub w dalszym odcinku zatoki wieńcowej występują podobnie często, jak w przypadku elektrod prawopredsionkowych umieszczonych w uszku prawego przedsionka, albo w okolicy wiązki Bachmanna.
8. U pacjentów leczonych resynchronizującą stymulacją przedsionkową w celu ograniczenia ryzyka dyslokacji elektrod lewopredsionkowych należy stosować elektrody o aktywnej fiksacji i umieszczać je w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku zatoki wieńcowej.

### **5.2. EFEKTY HEMODYNAMICZNE WIELOMIEJSCOWEJ STYMULACJI PRZEDSIONKOWEJ W ZALEŻNOŚCI OD LOKALIZACJI ELEKTRODY W PRAWYM PRZEDSIONKU SERCA**

W dotychczasowych badaniach wskazywano, że zastosowanie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej przynosi wymierne klinicznie korzyści antyarytmiczne u pacjentów z AF. Wykazano je również w niniejszej pracy w obu badanych grupach

chorych, u których zastosowano taką stymulację z różną lokalizacją elektrody prawopreedsionkowej, która była umieszczona w RAA, albo w okolicy wiązki Bachmanna (rozdział 4.2 i 5.1).

Uważa się, że mechanizm wpływu antyarytmicznego wielomiejscowej stymulacji preedsionkowej jest wynikiem zmian przebiegu aktywacji elektrycznej i parametrów elektrofizjologicznych preedsionków, jakie powoduje obecność dwóch frontów pobudzenia, co zmniejsza wpływ zaburzeń przewodzenia w preedsionkach na wyzwolenie i podtrzymywanie AF. Zarazem jednak miejsce stymulacji może oddziaływać także na hemodynamikę skurczu serca i przez to powodować zmiany parametrów elektrofizjologicznych preedsionków. Wiadomo bowiem, że wzrost ciśnienia w preedsionkach lub naprężenia ich ścian może sprzyjać wyzwoleniu AF [31,161]. U pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją preedsionkową w wyniku stymulacji w regionie CS dochodzi do wcześniejszej aktywacji LA. Może to powodować zmiany sekwencji skurczu LA i LV i potencjalnie wpływać na zmiany ciśnienia w obrębie LA oraz napięcie jego ścian. Poznanie wpływu hemodynamicznego stymulacji wielomiejscowej ma zatem znaczenie w kontekście jej efektu antyarytmicznego. Ponadto, w niniejszej pracy istotna była również ocena czy zmiana położenia elektrody prawopreedsionkowej i umieszczenie jej w regionie wiązki Bachmanna, która miała na celu uzyskanie większej synchronii aktywacji elektrycznej preedsionków, powoduje zmiany parametrów hemodynamicznych, w porównaniu do standardowej lokalizacji elektrody w RAA.

Dotychczasowe prace, w których badano wpływ położenia elektrody preedsionkowej na hemodynamikę skurczu serca opierają się w głównej mierze na ocenie echokardiograficznej porównywanych „na ostro” efektów stymulacji różnych miejsc w preedsionkach. Stosowano w tym celu głównie konwencjonalną echokardiografię dopplerowską i na podstawie pomiaru różnych parametrów oceniano m.in. globalną funkcję skurczową LV i rzut serca, napełnianie obu komór, funkcję preedsionków oraz synchronię skurczu preedsionków i komór. W ostatnich latach pojawiły się także prace, w których dla oceny hemodynamiki wykorzystano doplera tkankowego (*tissue Doppler imaging, TDI*) [368] z oceną regionalnego odkształcenia ścian preedsionków (*strain Doppler imaging, SDI*) [211], a także przezprzełykowe badanie echokardiograficzne [313,324]. Natomiast niewiele jest prac, w których przy badaniu efektów stymulacji różnych miejsc w preedsionkach stosowano inne techniki, jak np. oznaczanie stężenia peptydów natriuretycznych [184] lub pomiar parametrów hemodynamicznych metodami inwazyjnymi [86,87]. Świadczy to o dużej przydatności echokardiografii w ocenie hemodynamiki u pacjentów leczonych stałą stymulacją serca, przy tym zaletą tego badania jest także jego dostępność, nieinwazyjność, a także niskie koszty. W kontekście zagadnień omawianych w niniejszej pracy interesujące jest również doniesienie Cozmy i wsp. [62], którzy wskazywali na przydatność echokardiografii w ocenie nasilenia zaburzeń przewodzenia w preedsionkach. Wykazano w nim, że czas przewodzenia międzypreedsionkowego, oceniany na podstawie porównania profilu napływu mitralnego i trójdzielnego, korelował z czasem przewodzenia międzypreedsionkowego, który mierzono w czasie badania elektrofizjologicznego pomiędzy HRA i dystalną CS.

W dotychczasowych pracach wskazywano, że miejsce stymulacji preedsionków może mieć istotny wpływ hemodynamiczny. Van Campen i wsp. [342], którzy badali pacjentów z konwencjonalnym rozrusznikiem DDD obserwowali, że prędkość maksymalna fali preedsionkowej napływu mitralnego oraz rzut serca były znamienne większe w czasie stymulacji RAA, niż gdy elektrodę preedsionkową umieszczono na bocznej

ścianie prawego przedsionka. Bardzo interesująca jest praca Zilbermana i wsp. [368], którzy badali efekty stymulacji różnych miejsc w przedsionkach u zdrowych młodych osób (średni wiek 16 lat), a tym samym z prawidłową nie tylko skurczową, ale również rozkurczową funkcją LV. Oceniano tu następstwa stymulacji HRA, okolicy wiązki Bachmanna, RAA oraz dystalnej CS i wykazano, że w każdym przypadku pogarszała ona parametry napływu mitralnego, w porównaniu do rytmu zatokowego, powodując obniżenie frakcji wyrzutowej LA oraz wskaźnika E/A (fali biernego/czynnego napływu mitralnego). Towarzyszył temu także niekorzystny wzrost wskaźnika MPI, który odzwierciedla globalną funkcję skurczową i rozkurczową LV. Wykazano także, że stymulacja HRA lub w regionie wiązki Bachmanna jest bardziej korzystna niż stymulacja RAA lub CS, gdyż powoduje mniejsze pogorszenie parametrów napływu mitralnego i MPI. Na tej podstawie autorzy pracy uważają, że u młodych pacjentów korzystne jest umieszczenie elektrody przedsionkowej możliwie najbliżej węzła zatokowego.

Praca Zilbermana i wsp. [368] potwierdza przy tym wcześniejsze obserwacje innych autorów, którzy wskazywali na potencjalnie niekorzystne następstwa stymulacji CS [69,70,71,72,159,186,187] mimo, że w porównaniu ze stymulacją RAA nie powodowała ona istotnych zmian rzutu serca, ciśnienia zaklinowania, amplitudy fali przedsionkowej czy całki prędkości przepływu w czasie przez zastawkę mitralną (*mitral flow time velocity integral*, MVTI) [71,72,86,87]. Jednak stwierdzono, że stymulacja CS prowadzi do odwrócenia typowej (prawy-lewy) sekwencji skurczu przedsionków i tym samym sytuacji, w której skurcz lewego przedsionka następuje wcześniej niż prawego [69,70,71,72,159,186,187]. Powodowało to zmniejszenie udziału prawego przedsionka w napełnianiu prawej komory, a także wydłużenie czasu trwania fali wstecznego przepływu krwi w żyłach płucnych podczas skurczu LA, w porównaniu do fali przedsionkowej napływu mitralnego.

W przypadku wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej zwraca uwagę, że poza dwoma pracami [71,184] wyniki dotychczasowych badań wskazują na towarzyszące jej korzyści hemodynamiczne i istotną przewagę w porównaniu do stymulacji jednomiejscowej [86,159,210,211,265,324]. W czasie stymulacji dwuprzedionkowej stwierdzano znamienne większą pojemność minutową w porównaniu do stymulacji RAA lub CS, a także niższe ciśnienie zaklinowania, wzrost MVTI i amplitudy fali przedsionkowej [86,87,210]. Zwracają tu uwagę staranne zaplanowane badania Doi i wsp. [86,87], w których obok oceny echokardiograficznej przeprowadzono także inwazyjne pomiary rzutu minutowego i ciśnienia zaklinowania. Interesujące są również badania Takagi i wsp. [324], którzy przy pomocy echokardiografii przezprzełykowej oceniali wpływ stymulacji różnych miejsc w przedsionkach na funkcję LA po kardiowersji elektrycznej przetrwałego AF. Autorzy wykazali, że zarówno prędkość fali przedsionkowej napływu mitralnego, jak i prędkość przepływu krwi w uszku LA były największe w czasie stymulacji dwuprzedionkowej, w porównaniu do stymulacji RAA, a także rytmu zatokowego. Również Stockburger i wsp. [313], którzy na podstawie badania przezprzełykowego oceniali przepływ w uszku LA, żyłach płucnych oraz napływ przez zastawkę mitralną wykazali, że maksymalna i średnia prędkość opróżniania uszka LA były znamienne większe w czasie dwumiejscowej stymulacji prawego przedsionka, w porównaniu do rytmu zatokowego. Wyniki obu cytowanych wyżej badań wskazują tym samym, że wielomiejscowa stymulacja przedsionkowa może wywierać dodatkowy ochronny wpływ i zapobiegać powstawaniu skrzeplin w obrębie LA, a tym samym powikłaniom zatorowym.

Zarazem we wszystkich doniesieniach na ten temat podkreślano, że stymulacja wielomiejscowa powodowała największą synchronię aktywacji elektrycznej przedsionków, gdyż czas trwania załamka P był tu znamienne krótszy w porównaniu do rytmu zatokowego, jak i ocenianych rodzajów stymulacji jednomiejscowej [71,86,87,210,211,313,324]. W tym kontekście interesujące są badania Doi i wsp. [87], którzy obok pomiarów hemodynamicznych przeprowadzali także programowaną stymulację przedsionków z RAA z zastosowaniem jednego impulsu dodatkowego (S1S2). W czasie tej stymulacji mierzono przewodzenie wystymulowanych pobudzeń dodatkowych do dystalnej CS (A1A2) i wyznaczano maksymalne opóźnienie przewodzenia tych pobudzeń, które definiowano jako największą zarejestrowaną różnicę czasów A1A2 i S1S2. Wykazano, że tak oceniane maksymalne opóźnienie przewodzenia międzyprzedsionkowego korelowało istotnie z poprawą parametrów hemodynamicznych, jaką stwierdzono w czasie stymulacji dwuprzedsionkowej w porównaniu do stymulacji RAA lub CS. Podobną, choć słabszą korelację wykazano także w odniesieniu do czasu trwania załamka P mierzonego podczas rytmu zatokowego. Wyniki tych badań wskazują, że im bardziej nasilone są zaburzenia przewodzenia w przedsionkach tym większych korzyści hemodynamicznych można oczekiwać w czasie stymulacji wielomiejscowej. A tym samym, w mechanizmie dodatniego sprzężenia zwrotnego, korzystny wpływ hemodynamiczny będzie podtrzymywać efekt „elektryczny” takiej stymulacji.

Jak już wspomniałam, dotychczasowe prace na temat aspektów hemodynamicznych stymulacji różnych miejsc w przedsionkach opierają się na badaniach porównawczych przeprowadzanych „na ostro”. Natomiast w piśmiennictwie brakuje prac, w których oceniano efekty długoterminowe wielomiejscowej stymulacji przedsionków. Dlatego na uwagę zasługuje publikacja, w której przedstawiono wyniki stosowania średnio przez około 10 miesięcy dwumiejscowej stymulacji prawego przedsionka [265]. Opisani tu pacjenci stanowili podgrupę chorych zakwalifikowanych do randomizowanego badania DAPPAF [98,289], w którym wykazano korzyści antyarytmiczne dwumiejscowej stymulacji prawego przedsionka, w porównaniu do stymulacji RAA lub niestosowania w ogóle stymulacji, u pacjentów z napadami AF występującymi nie częściej niż raz w tygodniu i leczonych lekami antyarytmicznymi klasy 1 lub 3. Spośród 118 chorych włączonych do tego badania u 36 pacjentów przeprowadzono szczegółowe badanie echokardiograficzne przed oraz po zakończeniu okresu stosowania stymulacji RAA, a u 39 osób – przed i po leczeniu stymulacją wielomiejscową. Zarazem wszyscy pacjenci w tym badaniu mieli implantowaną elektrodę komorową i w obu grupach ocenianych echokardiograficznie zwraca uwagę wysoki odsetek stymulacji komorowej, średnio, odpowiednio: 94% i 88% ( $p=ns$ ). Wykazano, że stosowaniu stymulacji RAA towarzyszyło powiększenie wymiarów LV i obniżenie LVEF, a także obniżenie frakcji wyrzutowej prawego przedsionka i skrócenie czasu deceleracji fali przedsionkowej napływu mitralnego ( $p<0,05$ ). Obserwowano także powiększenie LA i zmniejszenie jego udziału w całkowitym napływie mitralnym ( $p<0,1$ ). Natomiast u osób, u których stosowano wielomiejscową stymulację przedsionków nie stwierdzono istotnych zmian wymiarów ani funkcji LV i wykazano poprawę czynności LA: wzrost amplitudy i wydłużenie czasu deceleracji fali przedsionkowej oraz wzrost jej udziału w spektrum napływu mitralnego. Wyniki tego badania należy odnosić do znanych i szeroko opisanych w literaturze niekorzystnych następstw długotrwałej stymulacji RVA [189,266,326,328,336]. Wskazują one, że zastosowanie dwumiejscowej stymulacji prawego przedsionka wywiera ochronny wpływ na funkcję LV i LA u osób z AF i implantowanym układem DDD. Natomiast



umieszczenie u takich pacjentów elektrody przedsionkowej w RAA może sprzyjać jej pogorszeniu.

Mechanizmu korzystnego wpływu hemodynamicznego wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej można upatrywać w tym, że powoduje ona istotnie przyspieszenie aktywacji LA, co może mieć znaczenie u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia międzyprzedsionkowego, gdyż wpływa na poprawę synchronii skurczu w lewym sercu i w efekcie – na poprawę napełniania LV. Na przyspieszenie skurczu LA w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionków, w porównaniu ze stymulacją RAA, wskazuje znamienne skrócenie opóźnienia elektromechanicznego LA, mierzonego od impulsu stymulacji do początku lub szczytu fali przedsionkowej napływu mitralnego [71,86,87,184]. Efekt ten był przy tym większy niż w czasie stymulacji CS, choć różnica ta nie była znamienne statystycznie [71,86,87]. Stymulacja wielomiejscowa powoduje także przyspieszenie aktywacji prawego przedsionka, natomiast w czasie stymulacji CS czas mierzony od impulsu stymulacji do początku lub szczytu fali przedsionkowej napływu trójdzielnego był znamienne wydłużony, co zmniejszało udział prawego przedsionka w napełnianiu RV [71,72,186,187].

Wiadomo, że zaburzenia przewodzenia międzyprzedsionkowego mogą powodować istotne pogorszenie udziału LA w napełnianiu LV, co w profilu napływu mitralnego daje obraz „obcięcia” fali przedsionkowej [67]. W rezultacie efektywne opóźnienie przedsionkowo-komorowe dla lewego serca jest krótkie, a sytuację dodatkowo może pogarszać to, że u osób z konwencjonalną stymulacją DDD programowane w stymulatorze opóźnienie przedsionkowo-komorowe (*AV delay*) dotyczy prawego serca [49,50]. Programując krótkie wartości *AV delay* można istotnie ograniczyć udział LA w napełnianiu LV u osób ze znacznymi zaburzeniami przewodzenia międzyprzedsionkowego. Natomiast preekscytacja LA, uzyskana dzięki stymulacji w regionie CS, powoduje poprawę wzajemnej synchronii skurczu LA i LV w wyniku wydłużenia efektywnego opóźnienia przedsionkowo-komorowego w lewym sercu [48,359].

Zarazem zarówno miejsce stymulacji przedsionków może wpływać na wzajemną koordynację skurczu LA i LV, jak i zaprogramowany *AV delay* w stymulatorze DDD może wywierać wpływ na funkcję mechaniczną LA. Ilustracją tej zależności są wyniki badania Ho i wsp. [137], którzy wykazali, że u osób z układem DDD, u których stosowano dwumiejscową stymulację prawego przedsionka funkcja LA była optymalna (największa amplituda fali przedsionkowej i jej udział w napływie mitralnym) przy krótszych *AV delay*. Natomiast w czasie stosowania stymulacji RAA efekt taki uzyskiwano po zaprogramowaniu dłuższego *AV delay*.

Przedstawione powyżej zależności tłumaczą dłaczego, jak już wspomniałam, w dwóch pracach nie wykazano istotnego wpływu wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej na rzut serca, w porównaniu ze stymulacją RAA i CS [71,184]. Otóż u badanych tu pacjentów nie stosowano stymulacji komorowej, a tym samym niemożliwe było ustalenie stałego opóźnienia przedsionkowo-komorowego dla uwidocznienia wpływu hemodynamicznego zmiany miejsca stymulacji przedsionków. W rezultacie w czasie stymulacji wielomiejscowej uzyskano wprawdzie preekscytację LA, ale zarazem także przyspieszenie aktywacji LV, przez co nie zmieniała się sekwencja skurczu LA i LV. Natomiast wszystkie badania, które przeprowadzono stosując u chorych także stymulację komorową z zaprogramowanym stałym *AV delay* wykazały niezbitcie korzyści hemodynamiczne wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej [86,87,210,265,313]. Można by również rozważać czy stopień zaburzeń przewodzenia w przedsionkach u pacjentów badanych w

obu cytowanych wyżej pracach nie był zbyt mały dla wykazania korzyści stymulacji wielomiejscowej. Słowem, zmiany sekwencji skurczu w lewym sercu mogły być na tyle niewielkie, że nie powodowały zmian rzutu serca. Dodatkowo istotne jest również i to, że zarówno w pracy Dąbrowskiej-Kugackiej [71], jak i Levy'ego i wsp. [184] badane osoby miały prawidłową funkcję skurczową LV i u żadnej nie stwierdzano niewydolności serca. A jak wykazano u pacjentów z konwencjonalną stymulacją DDD – u osób bez niewydolności serca większe znaczenie hemodynamiczne mają zmiany opóźnienia przedsionkowo-komorowego w prawym sercu, niż zmiany sekwencji skurczu LA i LV [48].

W prezentowanej pracy opisano największą, jak dotąd, grupę pacjentów, u których przy pomocy badania echokardiograficznego przeprowadzono szczegółową ocenę parametrów hemodynamicznych, napływu przedsionkowo-komorowego, sekwencji i synchronii skurczu przedsionków w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej. Dotychczasowe badania na ten temat obejmowały znacznie mniejsze grupy, które liczyły 6–8 [159,184,210,211], 12–14 [69,70,71,186,187,313], 20–29 [72,86,87,324], a najwyżej 39 osób [265].

Zgodnie z założeniami niniejszej pracy porównano w niej efekty hemodynamiczne dwóch metod wielomiejscowej stymulacji przedsionków różniących się położeniem elektrody prawoprsionkowej. Obie grupy chorych nie różniły się pod względem wieku, płci, rodzaju schorzeń współistniejących, ani stosowanego leczenia farmakologicznego, a jedynie czas stosowania stymulacji był znamienne dłuższy w grupie RA. Stanowili oni typową populację pacjentów leczonych stałą stymulacją serca, w której najczęściej rozpoznawano nadciśnienie tętnicze, a funkcja i wymiary LV były na ogół prawidłowe. Zwraca natomiast uwagę znaczne nasilenie zaburzeń przewodzenia w przedsionkach, gdyż średni czas trwania załamka P podczas rytmu zatokowego wynosił w obu grupach  $\geq 140$  ms. Zastosowanie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej spowodowało znamienne poprawę synchronii aktywacji elektrycznej przedsionków i skrócenie załamka P, na co wskazywali także inni autorzy [71,86,87,210,211,313,324]. Przy tym stopień uzyskanej korzyści nie różnił się pomiędzy grupami.

W niniejszej pracy nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi metodami stymulacji w parametrach napływu przedsionkowo-komorowego, poza krótszym średnim czasem do szczytu fali przedsionkowej napływu mitralnego, jaki rejestrowano u pacjentów z elektrodą prawoprsionkową implantowaną w okolicy wiązki Bachmana. W efekcie, w wyniku wcześniejszej aktywacji LA, w tej grupie stwierdzono odwrócenie typowej (prawy-lewej) sekwencji skurczu przedsionków. Trzeba jednak podkreślić, że stopień wzajemnego opóźnienia skurczu przedsionków nie różnił się pomiędzy grupami. Nie różnił się on także istotnie od podawanego przez Kindermanna i wsp. [159] w grupie chorych leczonych stymulacją dwuprsionkową z elektrodą w RAA.

W warunkach prawidłowych istnieje pewna fizjologiczna „asynchronia” skurczu obu przedsionków, a mianowicie początek skurczu prawego przedsionka następuje zazwyczaj wcześniej niż lewego [22,159,271,274,348]. Jak wykazano u osób ze zdrowym sercem, porównując fale przedsionkowe napływu przez zastawkę mitralną i trójdzielną przy użyciu dopлера pulsacyjnego, wzajemne opóźnienie skurczu przedsionków wynosi średnio 10–17 ms [22,159,271]. Wiele cennych informacji na ten temat wnosi praca Barletty i wsp. [22], którzy przy pomocy echokardiografii badali sekwencję skurczu przedsionków w grupie 66 zdrowych osób. Autorzy wykazali, że opóźnienie elektromechaniczne LA, mierzone od początku załamka P do początku fali przedsionkowej na-

plywu mitralnego, wynosiło średnio  $68,5 \pm 2$  ms (20–104 ms), a opóźnienie elektromechaniczne prawego przedsionka, oceniane analogicznie dla napływu trójdzielnego:  $51,4 \pm 2,2$  ms (20–100 ms). Na podstawie różnicy czasów zmierzonych dla lewego i prawego przedsionka wyliczono wzajemne opóźnienie ich skurczu, które wynosiło  $17,7 \pm 2,8$  ms (-40–60 ms). Zwraca przy tym uwagę, że u niektórych zdrowych osób stwierdzano odwróconą: lewo-prawą sekwencję skurczu przedsionków, na co wskazuje ujemny wynik różnicy badanych czasów.

Sekwencję skurczu obu przedsionków w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej oceniali, jak dotąd, jedynie dwa zespoły badaczy, przy tym u badanych przez nich pacjentów elektroda prawoprzedSIONKOWA była implantowana w RAA. Zwraca uwagę, że autorzy ci uzyskali sprzeczne wyniki. Kindermann i wsp. [159] w grupie 6 chorych nie wykazali, aby stymulacja dwuprzedSIONKOWA wpływała na sekwencję skurczu przedsionków. Natomiast na jej odwrócenie wskazywały wyniki uzyskane przez Dąbrowską-Kugacką i wsp. [71]. W niniejszej pracy odwrócenie sekwencji skurczu przedsionków stwierdzano przy obu ocenianych lokalizacjach elektrody w prawym przedsionku, ale występowało ono dwukrotnie częściej w grupie BB, w której uzyskano podobny stopień preekscytacji LA, jak u pacjentów opisanych w cytowanym powyżej badaniu, na co wskazuje średni czas opóźnienia elektromechanicznego LA.

Zarazem uzyskanie większej preekscytacji LA u chorych w grupie BB jest zgodne z założeniami teoretycznymi tej metody stymulacji, która zakłada „podwójną” resynchronizację elektryczną LA i jego wcześniejszą aktywację w wyniku zarówno stymulacji w regionie CS, jak i okolicy wiązki Bachmanna. Wiadomo bowiem, że wiązka Bachmanna jest najszybciej przewodzącym mięśniowym szlakiem międzyprzedsionkowym [20].

Zwraca przy tym uwagę, że pomimo odwrócenia sekwencji skurczu przedsionków nie wpływało to na globalną funkcję serca – rzut serca i wskaźnik MPI nie różniły się w porównywanych grupach. Również w badaniach Dąbrowskiej-Kugackiej i wsp. [71] nie wykazano, aby wpływało ono na rzut serca, który nie różnił się istotnie w porównaniu do stymulacji RAA, a zwłaszcza stymulacji CS, w czasie której stwierdzano największe zaburzenia sekwencji skurczu przedsionków.

W prezentowanej pracy na brak znaczenia hemodynamicznego odwrócenia sekwencji skurczu przedsionków wskazują także wyniki porównania czasu trwania fali przedsionkowej napływu mitralnego ( $Adur_m$ ) i przepływu w żyłach płucnych ( $Adur_p$ ). W warunkach prawidłowych podczas skurczu LA zawsze dochodzi do niewielkiego zwrotnego przepływu krwi w żyłach płucnych, kiedy ciśnienie w LA przewyższa ciśnienie w żyłach płucnych. Stopień tego przepływu zwrotnego (a tym samym  $Adur_p$ ) zależy od ciśnienia panującego w LA przed rozpoczęciem jego skurczu oraz, dodatkowo, od ciśnienia generowanego w czasie skurczu LA. W badaniach Appletona i wsp. [12] wykazano, że wydłużenie  $Adur_p \geq 20$  ms w stosunku do  $Adur_m$  może wskazywać na podwyższone ciśnienie końcoworozkurczowe w LV ( $>15$  mmHg).

W niniejszej pracy wydłużenie  $Adur_p$  względem  $Adur_m$  odnotowano u 15% chorych w grupie RA i 12% w grupie BB (a więc znamienne rzadziej niż odwrócenie sekwencji skurczu przedsionków – odpowiednio: u 36% i 76% osób). Istotne wydłużenie ( $\geq 20$  ms) rejestrowano jedynie u 1 pacjenta w obu grupach. Co więcej, tylko u 1 spośród 4 osób w grupie RA z wydłużeniem  $Adur_p$  w stosunku do  $Adur_m$  stwierdzano jednocześnie odwrócenie sekwencji skurczu przedsionków. W grupie BB dotyczyło to 2 spośród 3 takich pacjentów. Uzyskane wyniki wskazują, że wcześniejsza aktywacja LA i zmiana

sekwencji skurczu przedsionków nie powoduje wzrostu ciśnienia w LA, a tym samym nie wywiera istotnego wpływu hemodynamicznego.

Szczególnie interesujące wydają się wyniki niniejszej pracy dotyczące synchronii skurczu przedsionków, którą analizowano przy pomocy tkankowej echokardiografii dopplerowskiej. Technika ta umożliwia dokładną ocenę czasu trwania poszczególnych faz lokalnego ruchu skurczowego i rozkurczowego miokardium w kilku rejonach jednocześnie i w ostatnich latach rośnie liczba badań, w których stosowano ją do oceny funkcji przedsionków [140,249,302,350]. Jak dotąd jednak tylko w jednej pracy wykorzystano ją dla porównania „na ostro” efektów stymulacji dwuprzedsiolkowej i RAA [211]. U 6 pacjentów autorzy analizowali krzywe regionalnego odkształcenia (*strain Doppler imaging*) rejestrowane w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej oraz ściany bocznej prawego i lewego przedsionka i porównywali je w czasie obu rodzajów stymulacji. Mierzono tu czas od impulsu stymulacji do szczytu krzywej *strain*, a więc momentu maksymalnego skurczu w badanym segmencie oraz czas do charakterystycznego załamania krzywej *strain*, które wskazuje na początek skurczu w tym rejonie. W czasie stymulacji RAA we wszystkich ocenianych segmentach stwierdzano znaczne różnice czasowe początku skurczu oraz maksymalnego skurczowego odkształcenia. Ponadto powodowała ona istotne opóźnienie skurczu przegrody międzyprzedsionkowej i bocznej ściany LA, w porównaniu do bocznej ściany prawego przedsionka. Natomiast zastosowanie stymulacji dwuprzedsiolkowej korygowało te opóźnienia i powodowało niemal jednoczesny skurcz w ocenianych obszarach. Wyniki tego badania wskazują zarazem, że wielomiejscowa stymulacja przedsionkowa w pełni zasługuje na miano resynchronizującej, gdyż poprawia nie tylko elektryczną, ale również mechaniczną synchronię skurczu przedsionków.

W niniejszej pracy do oceny synchronii skurczu przedsionków u pacjentów leczonych porównywanymi metodami wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej wykorzystano technikę tkankowego doplera pulsacyjnego, która obrazuje prędkość lokalnego ruchu skurczowego w osi długiej w badanym segmencie miokardium. Podobnie jak Matsumoto i wsp. [211] mierzono czas do początku skurczu w obrębie ściany bocznej obu przedsionków i przegrody międzyprzedsionkowej, ale dodatkowo także w obrębie przedniej i dolnej ściany LA. Umożliwiło to ocenę nie tylko nie tylko wzajemnego opóźnienia skurczu obu przedsionków, ale także synchronii skurczu w obrębie prawego i lewego przedsionka. Takie badania przeprowadzono po raz pierwszy u pacjentów leczonych stałą stymulacją serca, nie tylko wielomiejscową.

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że początek skurczu bocznej ściany prawego przedsionka występował w podobnym czasie w obu badanych grupach pacjentów. Natomiast umieszczenie elektrody w okolicy wiązki Bachmanna powodowało znamienne przyspieszenie skurczu w pozostałych ocenianych obszarach. W efekcie w tej grupie chorych uzyskano znamienne większą synchronię skurczu w obrębie LA, jak również obserwowano tendencję do lepszej koordynacji skurczu obu przedsionków.

Synchronię skurczu prawego i lewego przedsionka u zdrowych osób przy użyciu techniki TDI oceniali także inni badacze [249,274], z tym że bramkę pulsacyjnego doplera tkankowego umieszczali na poziomie pierścienia zastawki mitralnej i trójdzielnej. Rein i wsp. [274] wykazali, że wzajemne opóźnienie skurczu przedsionków wynosiło  $22 \pm 15$  ms, a więcej podobnie jak w niniejszej pracy w grupie RA. Natomiast w grupie BB było ono nawet mniejsze ( $14 \pm 9$  ms).

Wyniki uzyskane przy pomocy doplera tkankowego potwierdzają założenia teoretyczne badanej nowej metody wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej wskazując,

że przynosi ona bardziej efektywną resynchronizację na poziomie mechaniki skurczu przedsionków. Jest to wynikiem pobudzenia LA z dwóch miejsc, ale trzeba również podkreślić, że stymulacja okolicy wiązki Bachmanna zapewnia w znacznym obszarze LA prawidłowy kierunek szerzenia się pobudzenia, tj. od góry do dołu, podczas gdy w czasie stymulacji CS jest on odwrócony.

W grupie BB stwierdzono także większą synchronię skurczu w obrębie prawego przedsionka, choć różnica ta nie była znamienna statystycznie. Obserwacja ta wydaje się istotna w kontekście pracy Wanga i wsp. [348], którzy badali sekwencję skurczu przedsionków w czasie stymulacji RAA oceniając w prezentacji M-mode ruch pierścienia zastawki mitralnej i trójdzielnej odpowiadający skurczowi przedsionków oraz ruch pierścienia włóknistego odpowiadający skurczowi przegrody międzyprzedsionkowej. Autorzy zwrócili uwagę, że poza opóźnieniem początku skurczu LA stymulacja RAA powodowała istotną asynchronię skurczu w obrębie prawego przedsionka. Jest to wynikiem zupełnie zmienionej sekwencji jego aktywacji przy takim położeniu elektrody. Stymulacja RAA powoduje najpierw skurcz przedniej ściany prawego przedsionka, skąd pobudzenie szerzy się na ścianę boczną, dalej ścianę tylną, przegrodę międzyprzedsionkową i wreszcie do LA. Różnica początku skurczu poszczególnych ścian prawego przedsionka wynosiła średnio 20 ms. Jest to wynikiem „pomijania” przy takim położeniu elektrody udziału grzebienia granicznego, który jest głównym szlakiem preferencyjnego przewodzenia mięśniowego w obrębie prawego przedsionka.

Prezentowana praca stanowi rozszerzenie i uzupełnienie badań Matsumoto i wsp. [211], którzy wskazywali, że poprawa synchronii aktywacji elektrycznej uzyskana dzięki stymulacji wielomiejscowej idzie w parze z poprawą synchronii mechaniki skurczu przedsionków. Wyniki niniejszej pracy potwierdzają te obserwacje, gdyż w całej badanej populacji pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową wykazano korelację, że im krótszy był wystymulowany załamek P tym większa była synchronia skurczu w obrębie LA ( $r=0,3$   $p=0,0596$ ). W grupie RA wykazano także korelację, że im większe skrócenie załamka P powodowała ta stymulacja tym większa była koordynacja skurczu obu przedsionków ( $r=-0,4$   $p=0,03$ ).

Natomiast na podstawie parametrów oceniających globalną funkcję LV nie wykazano przewagi którejkolwiek z badanych metod wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej. Wskaźnik MPI, czas LVET i przede wszystkim rzut serca nie różniły się w badanych grupach pacjentów. Wydaje się, że złożyło się na to kilka przyczyn. Oba rodzaje stymulacji wywierały podobny wpływ na zaburzenia przewodzenia w przedsionkach oraz czas początku aktywacji komór. Tu chciałabym raz jeszcze nawiązać do badań Doi i wsp. [87], którzy wykazali że poprawa parametrów hemodynamicznych uzyskana po zastosowaniu stymulacji dwuprzedsionkowej korelowała istotnie ze stopniem zaburzeń przewodzenia w przedsionkach. Zaburzenia przewodzenia śród- i międzyprzedsionkowego stwierdzano u wszystkich pacjentów badanych w niniejszej pracy, jednak nie było tu różnicy pomiędzy grupami. Również czas trwania wystymulowanego załamka P nie różnił się w obu badanych grupach chorych i podczas stymulacji uzyskano podobny stopień poprawy synchronii aktywacji elektrycznej. Tym samym zaburzenia przewodzenia w przedsionkach prawdopodobnie wywierały podobny wpływ na wzajemną sekwencję skurczu LA i LV. Ponadto, oba rodzaje stymulacji w podobnym stopniu wpływały na początek aktywacji LV, na co pośrednio wskazuje średni odstęp impuls-R, który nie różnił się w obu grupach. W rezultacie również mechaniczne opóźnienie przedsionko-

wo-komorowe nie różniło się pomiędzy grupami, co wykazano zarówno w odniesieniu do lewego, jak i prawego serca.

### 5.2.1. Wnioski z badania efektów hemodynamicznych wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej w zależności od lokalizacji elektrody w prawym przedsionku serca

1. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono, że u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionków umieszczenie elektrody prawoprzedsionkowej w okolicy wiązki Bachmanna powoduje wcześniejszą aktywację lewego przedsionka, a zarazem odwrócenie typowej (prawo-lewej) sekwencji skurczu przedsionków, jednak nie ma ono znaczenia hemodynamicznego.
2. Na podstawie echokardiografii techniką doplera tkankowego wykazano, że umieszczenie elektrody prawoprzedsionkowej w regionie wiązki Bachmanna, zamiast standardowej lokalizacji w uszku prawego przedsionka, zapewnia większą synchronię skurczu w obrębie lewego przedsionka w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, jak również obserwowano tendencję do większej synchronii skurczu obu przedsionków.
3. Na podstawie badania echokardiograficznego stwierdzono, że lokalizacja elektrody prawoprzedsionkowej w uszku prawego przedsionka lub w okolicy wiązki Bachmanna u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową nie ma wpływu na globalną hemodynamikę skurczu serca.

### 5.3. WYSTĘPOWANIE *OVERSENSINGU* FALI R W BADANYCH POŁOŻENIACH ELEKTRODY PRAWOPRZEDSIONKOWEJ ORAZ W OKOLICY UJŚCIA LUB PROKSYMALNYM ODCINKU ZATOKI WIĘNCOWEJ

Detekcja potencjałów odpowiadających depolaryzacji komórek przez elektrodę przedsionkową (FFRS) jest znana od dawna i klasyczne opisy tego zjawiska dotyczą stymulatorów typu AAI/AAIR [33], w których może ono powodować *undersensing* fali P lub nieprawidłowe zwolnienie częstości stymulacji. Obecność FFRS stwierdza się w większości stosowanych obecnie stymulatorów dwujamowych po zaprogramowaniu najwyższej czułości w kanale przedsionkowym [36,57,106]. Obok progu czułości również jej polaryzacja wpływa na występowanie FFRS, przy tym konfiguracja BP sprzyja ograniczeniu tego zjawiska w porównaniu do UP. We wczesnych badaniach na ten temat przy zastosowaniu elektrod jednobiegunowych FFRS stwierdzano u jednej trzeciej pacjentów przy czułości 0,7 mV, natomiast jej zmniejszenie istotnie ograniczało jego występowanie – przy czułości 2 mV FFRS rejestrowano jedynie u 2% pacjentów [34]. Jednak nawet przy zastosowaniu elektrod dwubiegunowych u większości chorych może być obecny FFRS. W badaniach Brandta i wsp. [36] przy najwyższej czułości BP w kanale przedsionkowym (0,1 mV) FFRS stwierdzono u wszystkich chorych w czasie wystymulowanych pobudzeń komorowych i u 92% osób w czasie pobudzeń własnych lub zsumowanych. Z kolei Cools i wsp. [57] stwierdzali FFRS u 71% osób w czasie pobudzeń własnych oraz u 90% pacjentów w czasie wystymulowanych pobudzeń komorowych. Am-

plituda niefiltrowanych sygnałów odpowiadających FFRS może wynosić do 3 mV, co stwierdzano podczas pomiarów przeprowadzanych w czasie implantacji rozrusznika [126,162]). Natomiast w pomiarach wykonywanych po zabiegu rejestrowano FFRS o średniej amplitudzie 0,9–1,6 mV w przypadku elektrod jednobiegunowych oraz 0,3–0,6 mV przy użyciu elektrod dwubiegunowych [36,37].

W przypadku stosowanych obecnie rozruszników dwujamowych zaburzenia stymulacji wynikające z FFRS są bardzo rzadko spotykane, gdyż każde pobudzenie komorowe, zarówno kardiotopowe, jak i wystymulowane uruchamia automatycznie PVARP i PVAB, a więc okres refrakcji oraz okres braku reakcji stymulatora na jakiegokolwiek sygnały w kanale przedsionkowym. Tym samym występowanie częstoskurczów stymulatorowych indukowanych przez FFRS to już kazuistyka [33,298]. Natomiast wyczuwanie aktywności elektrycznej komór w kanale przedsionkowym może prowadzić do uruchomienia funkcji *mode-switch*, która jest dostępna w większości stosowanych obecnie rozruszników dwujamowych. Sprzyja temu programowanie wysokiej czułości w kanale przedsionkowym (<1 mV, a zwłaszcza <0,5 mV), co z kolei jest niezbedne dla prawidłowego działania algorytmu *mode-switch* w wypadku wystąpienia arytmii przedsionkowej. Występowanie FFRS po każdym pobudzeniu komorowym powoduje uruchomienie funkcji *mode-switch* i automatyczne przełączenie stymulatora do trybu VDI lub DDI, w którym rytm komór przestaje być sterowany czynnością przedsionków. Prowadzi to do niekorzystnej asynchronicznej czynności przedsionków i komór oraz związanych z tym objawów klinicznych [214]. Fitts i wsp. [99] stwierdzali nieadekwatne uruchomienie *mode-switch* u 12-32% pacjentów, głównie w wyniku FFRS lub detekcji końcowej fazy potencjału fali P (*near-field oversensing*).

Programowanie czułości w kanale przedsionkowym ma szczególne znaczenie u pacjentów z tachyarytmiami nadkomorowymi i to nie tylko ze względu na algorytm *mode-switch*, ale również dla prawidłowego działania dostępnych w stymulatorach funkcji diagnostycznych, stosowanych do oceny występowania AF i innych arytmii przedsionkowych. Fitts i wsp. [99] stwierdzili, że 11% rytmów zostało błędnie zakwalifikowanych przez rozrusznik jako tachyarytmia nadkomorowa w wyniku FFRS i zjawiska *near-field oversensing*. Może to prowadzić do mylnej oceny klinicznej pacjenta: zawyżania częstości napadów arytmii, a także pochopnego wniosku o nieskuteczności stosowanej terapii antyarytmicznej.

Natomiast w przypadku nowoczesnych ICD z możliwością terapii antyarytmicznej w kanale przedsionkowym FFRS może prowadzić do nieadekwatnego uruchomienia stymulacji antyarytmicznej i w efekcie wyzwolenia AF [362]. Ponadto, u pacjentów z dwujamowym ICD lub z CRT-ICD FFRS mogą również wpływać na działanie algorytmów różnicowania tachyarytmii nadkomorowych i komorowych i być przyczyną nieadekwatnych interwencji ICD w wyniku „mylnego” uznania szybkiego rytmu komór w przebiegu AF za częstoskurcz komorowy.

Obecność FFRS może ponadto wpływać na działanie innych funkcji rozruszników dwujamowych, które opierają się na sygnałach rejestrowanych w kanale przedsionkowym. FFRS może powodować zaburzenia automatycznej kontroli czułości w kanale przedsionkowym, detekcji pobudzeń przewodzonych wstecznie do przedsionków oraz algorytmów zapobiegających wystąpieniu tzw. częstoskurczów stymulatorowych. Wprawdzie sygnały wewnątrzsercowe w przypadku wstecznego przewodzenia, komorowo-predsionkowego, są rejestrowane później w kanale przedsionkowym niż FFRS,

jednak może to się zmieniać, w zależności od właściwości przewodzenia u danego pacjenta, a także wpływu autonomicznego układu nerwowego [36].

Programowanie czułości jest niezwykle istotne u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową przy użyciu rozruszników dwujamowych. Występowanie FFRS u tych chorych może powodować wszystkie opisane powyżej nieprawidłowości i zaburzenia działania algorytmu *mode-switch* oraz innych funkcji rozruszników, zwłaszcza diagnostycznych. U tych pacjentów często stosuje się tzw. stymulację wyzwalaną, tj. stymulacja lewego przedsionka jest wyzwalana rytmem prawego przedsionka (rozsuszniki Logos DS, Stratos LA, stymulatory DDD) lub stymulacja prawego przedsionka wyzwalana jest rytmem lewego przedsionka (Stratos LA, stymulatory DDD). W przypadku FFRS sygnały te mogą powodować nieprawidłowe i prawdopodobnie szkodliwe dostymulowanie drugiego przedsionka. Natomiast jeżeli dla wyeliminowania FFRS zostanie zaprogramowana zbyt niska czułość, może to powodować zaburzenia detekcji arytmii przedsionkowych, zahamowanie funkcji *mode-switch* oraz niepożądane i niekorzystne dostymulowywanie drugiego przedsionka do potencjałów tachyarytmii przedsionka pierwszego.

Tym samym eliminacja FFRS ma istotne znaczenie dla prawidłowego działania wszystkich rozruszników dwujamowych, zarówno w klasycznych układach przedsionkowo-komorowych (także ICD), jak i przy wykorzystaniu tych stymulatorów do wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej.

### 5.3.1. Znaczenie lokalizacji elektrody prawopredsionkowej

W niniejszej pracy u żadnego z badanych pacjentów nie stosowano stymulacji komorowej. To różni tych pacjentów od populacji chorych, u których oceniano występowanie FFRS w dotychczasowych badaniach, którzy mieli wszczepiony klasyczny układ dwujamowy: przedsionkowo-komorowy. Tym samym wyniki i wnioski prezentowane w niniejszej pracy dotyczą FFRS w czasie rytmu zatokowego oraz podczas stymulacji obu przedsionków, natomiast z przyczyn wyżej wymienionych, niemożliwa była ocena FFRS w czasie stymulacji komorowej. Niniejsza praca jest przy tym pierwszą, w której FFRS badano u osób leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową.

W pracy oceniano stosunek amplitudy fali P do amplitudy FFRS, który wyznaczano zarówno dla średniej ( $P_{mean}$ ), jak i dla najmniejszej ( $P_{min}$ ) zmierzonej amplitudy fali P. Uwzględnienie wartości  $P_{min}$  pozwala na uzyskanie dokładniejszych danych na temat rzeczywistego marginesu bezpieczeństwa amplitudy fali P w stosunku do amplitudy FFRS przy zaprogramowanej czułości. Takie podejście zastosowano po raz pierwszy przy badaniu FFRS, gdyż w dotychczasowych pracach ograniczano się jedynie do pomiarów  $P_{mean}$  [57,236].

Przy ocenie amplitudy FFRS zastosowano inne kryteria niż we wcześniejszych badaniach [36,106], w których za amplitudę FFRS przyjmowano największą czułość (najmniejszy próg czułości), przy której stwierdzano jeszcze FFRS. W niniejszej pracy amplitudę FFRS definiowano jako najwyższą wartość czułości, przy której nie rejestrowano już FFRS i podobne kryteria stosowali także niektórzy inni autorzy [57,236]. Wydają się one bardziej rygorystyczne od wcześniej wymienionych, dając pewność, że przy danej czułości problem FFRS już nie występuje.



Dodatkowo, dla oceny występowania FFRS w konfiguracji BP wykorzystano zapisy wewnątrzsercowe (IEGM) z obu przedsionków, w których może być rejestrowana fala V odpowiadająca depolaryzacji komór. Zastosowanie takich warunków pomiaru wnosi dodatkowe informacje na temat występowania FFRS, a porównanie amplitudy wewnątrzsercowej fali A (przedsionkowej) i fali V – pośrednio pozwala na ocenę bezpieczeństwa zaprogramowanej czułości.

W obu badanych położeniach elektrody prawoprzedsionkowej wyniki pomiarów amplitudy FFRS, czasu wystąpienia FFRS i stosunku amplitudy fali P do amplitudy FFRS w czasie rytmu zatokowego nie różniły się od uzyskanych w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej w obu konfiguracjach czułości: UP i BP. Jest to zgodne z oczekiwaniami, gdyż u wszystkich badanych osób w obu warunkach pomiaru aktywacja komór była spontaniczna. Podobnie jak w innych pracach na ten temat, FFRS rejestrowano znacznie częściej w konfiguracji UP, niż w BP [37,56,57,126], a czas do początku rejestracji FFRS był krótszy w konfiguracji UP, niż BP [57]. W obu położeniach elektrody prawoprzedsionkowej zaprogramowanie czułości BP powodowało znamienne zmniejszenie amplitudy FFRS, co obserwowali także inni autorzy [57,126], a także zwiększenie marginesu bezpieczeństwa  $P_{mean}$  oraz  $P_{min}$  w stosunku do amplitudy FFRS. Średnie wartości amplitudy FFRS w konfiguracji BP były podobne do rejestrowanych przez innych autorów [36,57,126,257], choć należy mieć na uwadze, wspomniane wyżej, pewne różnice w metodologii tych pomiarów.

Przy pomiarach czasu wystąpienia FFRS zwracało uwagę, że u kilku pacjentów  $R-T_1$  miał wartość ujemną, tzn. FFRS był rejestrowany wcześniej w kanale prawoprzedsionkowym rozrusznika, niż zespół QRS w ekg. Takie wyniki uzyskano u 2 chorych w RAA i 1 pacjenta w BB i jedynie przy czułości UP. Natomiast nie stwierdzano tego po zaprogramowaniu czułości BP. Takie „ujemne” wyniki uzyskiwali także inni autorzy u pacjentów z typowym układem sekwencyjnym [36,37,99], u których w czasie rytmu zatokowego detekcja pobudzeń komorowych w kanale przedsionkowym następowała wcześniej niż w kanale komorowym rozrusznika. Stwierdzano to zarówno przy czułości UP [57], ale również i BP [36,57]. Uważa się, że w tych przypadkach aktywacja komór rozpoczyna się w obszarze bliższym podstawy serca niż koniuszka, a poza polaryzacją czułości znaczenie ma prawdopodobnie także konstrukcja samej elektrody.

W większości dotychczasowych badań nad występowaniem FFRS oceniano pacjentów z elektrodą przedsionkową implantowaną w RAA. Jak dotąd niewiele jest doniesień, w których analizowano wpływ lokalizacji elektrody przedsionkowej na FFRS [2,106,244,330]. Na tle tych badań niniejszą pracę dodatkowo wyróżnia stosunkowo duża grupa badanych pacjentów. Jedynie Brouwer i wsp. [37] analizowali FFRS u większej liczby osób, ale badania przeprowadzali w czasie zabiegu implantacji stymulatora.

Dane w literaturze na temat znaczenia położenia elektrody przedsionkowej i jej wpływu na występowanie FFRS są rozbieżne. Są doniesienia, w których wskazywano, że przy umieszczeniu elektrody na bocznej ścianie prawego przedsionka amplituda FFRS była mniejsza niż w RAA [150,244]. Z kolei Timmis i wsp. [330] podkreślali zalety lokalizacji elektrody w HRA, a zwłaszcza w RAA. Stwierdzano tu znamienne wyższe amplitudy fali P, w porównaniu do dolnej części prawego przedsionka i większy, choć niezamiennie, stosunek amplitudy fali P i FFRS. Podobnie Brouwer i wsp. [37] podkreślali, że w RAA i HRA, obok wysokiej amplitudy fali P, rejestrowane są FFRS o niskiej amplitudzie. Natomiast w piśmiennictwie zwraca uwagę zupełny brak danych na

temat FFRS w przypadku elektrod implantowanych w okolicy wiązki Bachmanna i prezentowana praca jest pierwszą, w której oceniano to zagadnienie.

W czasie stymulacji obu przedsionków przy czułości BP równej 0,5 mV odsetek chorych bez FFRS był podobnie wysoki w obu położeniach elektrody prawopredsionkowej. Jednak przy zaprogramowanej najwyższej czułości BP znamienne rzadziej rejestrowano FFRS w regionie wiązki Bachmanna. Trzeba przy tym podkreślić, że polaryzacja BP jest obecnie powszechnie stosowana w elektrostymulacji serca, stąd wyniki uzyskane w tej konfiguracji czułości mają istotne znaczenie praktyczne. Zwraca zatem uwagę, że przy czułości BP amplituda FFRS była istotnie mniejsza w okolicy wiązki Bachmanna, a stosunek amplitudy fali P (zarówno  $P_{mean}$ , jaki i  $P_{min}$ ) do amplitudy FFRS większy, w porównaniu do RAA. W czasie stymulacji przedsionków amplituda FFRS najczęściej wynosiła 0,4–0,6 mV w RAA, natomiast w okolicy wiązki Bachmanna jedynie 0,1 mV. Zatem w regionie wiązki Bachmanna bezpieczniejsze jest programowanie wysokich wartości czułości ( $\leq 0,5$  mV) niezbędnych dla prawidłowej detekcji arytmii przedsionkowych i działania funkcji *mode-switch*. Dodatkowo, przy tej lokalizacji elektrody zyskuje się duży margines bezpieczeństwa czułości. U 99% pacjentów z elektrodą prawopredsionkową implantowaną w regionie wiązki Bachmanna wskaźnik  $P_{min}/FFRSa$  wynosił  $\geq 5$ , w porównaniu do 66% chorych ze stymulacją RAA. Przy tym w tej drugiej grupie u 13% osób wynosił on  $< 2$ .

Analiza IEGM w konfiguracji BP wykazała ponadto, że potencjały wewnątrzsercowe odpowiadające depolaryzacji komórek były znacznie częściej rejestrowane w obu położeniach elektrod prawopredsionkowych, niż to obserwowano podczas automatycznego pomiaru amplitudy fali P. Obecność fali V stwierdzano u 72% pacjentów z elektrodą w RAA oraz u 96% osób z elektrodą w okolicy wiązki Bachmanna. Jednak amplituda wewnątrzsercowej fali A była większa, a fali V mniejsza przy tej drugiej lokalizacji elektrody, co powodowało, że uzyskano tu istotnie większy wskaźnik A/V. To pośrednio wskazuje, że pomimo, iż potencjały komorowe w IEGM częściej rejestrowano w okolicy wiązki Bachmanna, margines bezpieczeństwa czułości jest większy przy takim położeniu elektrody.

Wyniki niniejszej pracy wskazują, że przy powszechnym obecnie stosowaniu elektrod dwubiegunowych do stałej stymulacji serca możliwe jest uzyskanie dodatkowych korzyści implantując elektrodę w okolicy wiązki Bachmanna, zamiast w klasycznym położeniu, za jakie uważane jest uszko prawego przedsionka. Bez wątpienia umieszczenie elektrody przedsionkowej w RAA jest łatwiejsze technicznie i trudno byłoby rekomendować stymulację w rejonie wiązki Bachmanna u wszystkich pacjentów kwalifikowanych do stałej stymulacji serca. Jednak w przypadku wystąpienia zaburzeń działania stymulatora lub ICD spowodowanych przez FFRS i niemożliwych do wyeliminowania poprzez jego przeprogramowanie – zalecanym rozwiązaniem powinna być implantacja nowej elektrody przedsionkowej właśnie w okolicy wiązki Bachmanna. Wydaje się również, że taką lokalizację elektrody przedsionkowej należy rozważyć u pacjentów z napadowym AF, u których planuje się wszczępienie stymulatora, gdyż ryzyko zaburzeń powodowanych przez FFRS jest wówczas najmniejsze.

Uzyskane wyniki wskazujące na lepsze warunki sterowania w tym rejonie są również istotne dla pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową przy użyciu rozruszników dwujamowych. Także u tych chorych umieszczenie elektrody w okolicy wiązki Bachmanna, zamiast w RAA, pozwoli uniknąć zaburzeń pracy stymulatora powodowanych przez FFRS, zwłaszcza w odniesieniu do funkcji *mode-switch*, która

ma bardzo duże znaczenie dla monitorowania skuteczności tej metody leczenia. Dla tej grupy chorych istotne znaczenie mają również wyniki dotyczące początku rejestracji FFRS w czasie stymulacji obu przedsionków. Czas wystąpienia FFRS nie różnił się w badanych położeniach elektrody prawoprzedSIONKOWEJ, jednak zwraca uwagę, że średni czas  $R-T_1$  wynosił  $\geq 65$  ms. Wprawdzie rzadko przekraczał on wartość 100 ms, jednak u 70% osób z elektrodą w RAA i 53% pacjentów z elektrodą w okolicy wiązki Bachmanna czas  $R-T_1$  wynosił  $\geq 60$  ms. Wyniki te wskazują, że u chorych leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową przy użyciu rozruszników dwujamowych korzystne jest programowanie okresu PVAB o długości przynajmniej 100 ms, a więc dłuższego, niż stosowana zazwyczaj standardowo wartość 50 ms w stymulatorach Axios D/DR i Philos DR, firmy Biotronik.

Wyniki uzyskane w tej części badań wskazują, że okolica wiązki Bachmanna prezentuje optymalne warunki sterowania przy zastosowaniu czułości BP i istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zaburzeń powodowanych przez FFRS. Wnioski te mają duże znaczenie praktyczne nie tylko w grupie chorych leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową, ale także dla pacjentów ze stymulatorem sekwencyjnym, dwujamowym ICD lub CRT-ICD.

### 5.3.2. Znaczenie rodzaju dwubiegunowej elektrody prawoprzedSIONKOWEJ

Jednym z czynników, które mogą wpływać na występowanie FFRS jest budowa i polaryzacja elektrod stosowanych do stymulacji przedsionkowej. Jak już wspomniałam, zastosowanie elektrod dwubiegunowych w istotnym stopniu sprzyja eliminacji FFRS, na co wskazywano w dotychczasowych badaniach [37,56,57,126] i co potwierdzono także w niniejszej pracy.

W przypadku elektrod dwubiegunowych na FFRS może wpływać odległość pomiędzy biegunami elektrody, tj. odległość końcówki elektrody od jej pierścienia. Wskazywano, że zwiększenie tego dystansu wiąże się z częstszym występowaniem FFRS oraz większą amplitudą tych sygnałów [2,36,107]. Z kolei Flammang i wsp. [101] oraz Nash i wsp. [236] obserwowali, że zmniejszenie odległości pomiędzy biegunami elektrody przedsionkowej ogranicza FFRS, a także korzystnie zwiększa stosunek amplitudy fali P do amplitudy FFRS. Tym samym budowa elektrody może być istotnym czynnikiem wpływającym na FFRS, ale należy pamiętać, że zawsze potrzebny tu będzie pewien kompromis, pomiędzy potrzebą eliminacji FFRS a koniecznością zapewnienia prawidłowej detekcji potencjałów przedsionkowych w czasie rytmu zatokowego i AF, a także optymalnych właściwości mechanicznych elektrody.

W literaturze niewiele jest doniesień, w których szczegółowo analizowano występowanie FFRS w zależności od rodzaju implantowanej elektrody przedsionkowej, a zupełnie brakuje takich danych w przypadku elektrod umieszczanych w okolicy wiązki Bachmanna. Stąd wyniki niniejszej pracy stanowią cenne uzupełnienie tego zagadnienia.

W prezentowanej pracy w badaniach nad wpływem rodzaju elektrody prawoprzedSIONKOWEJ na FFRS oceniano elektrody o biernej fiksacji z odległością obu biegunów 15 mm oraz elektrody o aktywnej fiksacji z dystansem 10 mm. Elektrody pierwszego rodzaju implantowane były jedynie w RAA, natomiast drugiego rodzaju – w obu badanych położeniach w prawym przedsionku.

W RAA występowanie FFRS, jak również obecność fali V w IEGM stwierdzano częściej w przypadku elektrod z mniejszą odległością biegunów. Natomiast tak jak Cools i wsp. [57], którzy oceniali podobne typy elektrod, nie stwierdzono różnic amplitudy FFRS i czasu jego wystąpienia przy zastosowaniu w RAA elektrod z dystansem biegunów 10 mm lub 15 mm. Margines bezpieczeństwa czułości przy ich użyciu również nie różnił się i u podobnego odsetka chorych wynosił  $\geq 3$  oraz  $\geq 5$ .

W niniejszej pracy wykazano zatem, że zastosowanie w RAA elektrod z mniejszą odległością biegunów nie przynosi żadnych korzyści, co jest zgodne z wynikami Coolsa i wsp. [57]. Natomiast Nash i wsp. [236], którzy oceniali 66 osób z implantowanymi, głównie w RAA, elektrodami przedsiolkowymi z odległością biegunów 10 mm (Crystalline, firmy Vitatron) podkreślali wysoki odsetek pacjentów (82%), u których nie rejestrowali FFRS. Jednak wynikało to z zastosowanych tu warunków pomiaru: FFRS oceniano przy czułości 0,25 mV, gdyż taka była najwyższa wartość czułości dostępna w stymulatorach u tych chorych. W prezentowanej pracy występowanie FFRS u większości pacjentów analizowano przy czułości 0,1 mV, co zwiększa detekcję FFRS i tym samym tłumaczy częstsze jego występowanie u badanych chorych.

W niniejszej pracy porównywano również wyniki dotyczące FFRS uzyskane przy użyciu tego samego rodzaju elektrod z odległością biegunów 10 mm implantowanych w RAA oraz w okolicy wiązki Bachmanna. Analiza IEGM nie wykazała wprawdzie różnic w występowaniu fali V w ocenianych położeniach tych elektrod, jednak nawet przy maksymalnej czułości BP zamiennie rzadziej stwierdzano FFRS w okolicy wiązki Bachmanna. Również amplituda FFRS była tu istotnie mniejsza, a margines bezpieczeństwa czułości większy, niż w przypadku tego samego rodzaju elektrod implantowanych w RAA.

Tym samym nawet przy zastosowaniu tego samego rodzaju elektrod z mniejszą odległością biegunów (10 mm) uzyskane wyniki nadal faworyzują okolicę wiązki Bachmanna jako obszar, który prezentuje optymalne warunki sterowania i zmniejsza ryzyko wystąpienia FFRS i związanych z tym zaburzeń.

### **5.3.3. *Oversensing* fali R w przypadku elektrod implantowanych w okolicy ujścia i proksymalnym odcinku zatoki wieńcowej, w porównaniu do badanych lokalizacji elektrody prawopredsiolkowej**

Detekcja potencjałów komorowych przez elektrodę implantowaną w regionie CS może powodować takie same zaburzenia, jakie opisano w przypadku elektrod przedsiolkowych umieszczonych standardowo w RAA. Jednak w praktyce problem ten dotyczy niewielkiej liczby pacjentów z klasycznym układem sekwencyjnym, gdyż stymulacja tej okolicy jest bardzo rzadko stosowana, na ogół jedynie wtedy gdy występują trudności w implantacji elektrody w typowym położeniu.

Występowanie FFRS w przypadku elektrod implantowanych w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku CS ma natomiast istotne znaczenie dla pacjentów leczonych resynchronizującą stymulacją przedsiolkową, u których zastosowano tryb stymulacji wyzwalanej „z lewa na prawo”, tzn. taki, w którym czynność elektryczna lewego przedsiolka wyzwała stymulację przedsiolka prawego. Wówczas wystąpienie FFRS, poza opisanymi wcześniej zaburzeniami funkcji stymulatora, może powodować niepotrzebne dostymulowanie prawego przedsiolka do potencjałów FFRS, o potencjalnym wpływie

proarytmicznym. Problem ten dotyczy pacjentów, u których do resynchronizacji przedsionkowej stosuje się tryb AAT (przy użyciu łącznika typu Y w celu połączenia obu elektrod przedsionkowych), chorych ze stymulatorem DDD, u których „odwrócono” połączenia elektrod (tzn. elektroda CS w kanale przedsionkowym, a elektroda prawopredsionkowa w kanale komorowym rozrusznika), ale przede wszystkim pacjentów ze stymulatorem Stratos LA (firmy Biotronik). Rozrusznik ten to obecnie jedyny dostępny na rynku model dedykowany wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej. Dla zwiększenia efektywności tej metody leczenia zastosowano w nim właśnie tryb stymulacji wyzwalanej, zarówno z „prawa na lewo”, jak i „z lewa na prawo”. Tym samym występowanie FFRS w przypadku elektrod implantowanych w obszarze CS, stosowanych do stymulacji LA, może istotnie wpływać na różne funkcje tych stymulatorów.

Dane w literaturze na temat FFRS w odniesieniu do elektrod umieszczonych w regionie CS są bardzo skąpe [207,248] i niniejsza praca jest pierwszą, w której tak szczegółowo analizowano to zagadnienie. Uzyskane wyniki wskazują, że FFRS stwierdza się znacznie częściej przy takiej lokalizacji elektrody. Nawet po zaprogramowaniu czułości BP, która we wszystkich badanych położeniach elektrod przedsionkowych ograniczała występowanie FFRS w porównaniu do konfiguracji UP, odsetek pacjentów, u których nie obserwowano FFRS był najmniejszy w CS. Również w IEGM fałą V rejestrowano częściej w przypadku elektrod implantowanych w regionie CS. Zwraca uwagę, że odsetek chorych, u których nie rejestrowano FFRS w czasie stymulacji przedsionków przy czułości BP równej 0,5 mV był mniejszy w CS w porównaniu do RAA oraz okolicy wiązki Bachmanna (odpowiednio: 14%, 91% i 97%) i dopiero zmniejszenie czułości do 3 mV pozwoliło na wyeliminowanie FFRS w CS u 93% pacjentów. Ponadto amplituda FFRS w konfiguracji BP była ponad trzykrotnie większa w CS niż w RAA. W porównaniu do okolicy wiązki Bachmanna różnica ta była jeszcze większa. Znajduje to jednak wytłumaczenie przy odniesieniu się do prawa Kirchoffa, które mówi, że wielkość potencjału elektrycznego w danym miejscu jest odwrotnie proporcjonalna do odległości od źródła energii, stąd w miarę oddalania się od tego źródła amplituda potencjału maleje [73]. Warunki anatomiczne serca i położenie zatoki wieńcowej blisko lewej komory powodują, że FFRS stwierdza się częściej, a amplituda FFRS jest większa w przypadku elektrod implantowanych w regionie CS.

Zwraca również uwagę niski margines bezpieczeństwa czułości przy lokalizacji elektrody w CS. W czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, nawet przy zastosowaniu konfiguracji BP oraz bardziej łagodnego kryterium  $P_{mean}/FFRS_a$  – mediana tego wskaźnika wynosiła w CS jedynie 2,2, w porównaniu do 9,7 w RAA i aż 26 w okolicy wiązki Bachmanna. Uzyskane wyniki wskazują na potencjalnie duże ryzyko występowania zaburzeń funkcji stymulatora powodowanych przez FFRS w przypadku elektrod implantowanych w regionie CS.

Ponadto w regionie CS czas  $R-T_1$  w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej przy konfiguracji czułości BP wynosił najczęściej od 50 do 100 ms, choć u niektórych osób nawet powyżej 125 ms. Wskazuje to na konieczność indywidualnego programowania PVAB w odniesieniu do elektrod implantowanych w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku CS.

Wyniki niniejszej pracy wskazują na korzyści z zastosowania w CS elektrod dwubiegunowych z mniejszą odległością pomiędzy ich biegunami. Prezentowana praca jest przy tym pierwszą, w której przeprowadzono badanie FFRS w okolicy CS w zależności od rodzaju implantowanej elektrody. W odróżnieniu od RAA, gdzie nie stwierdzono

korzyści z zastosowania elektrod z odległością 10 mm pomiędzy biegunami, wyniki uzyskane w regionie CS wyraźnie faworyzują ten rodzaj elektrod. Wprawdzie nie wpłynęło to na częstość występowania FFRS i rejestracji fali V w IEGM lewoprzedsiolkowym, jednak przy ich użyciu amplituda FFRS w czasie stymulacji przedsionków była mniejsza i pozwoliło to na istotne zwiększenie marginesu bezpieczeństwa czułości. Dodatkowo zwiększył się odsetek chorych, u których margines ten wynosił  $\geq 3$ . Nadal jednak wyniki dotyczące amplitudy FFRS i marginesu bezpieczeństwa czułości były tu gorsze niż w obu lokalizacjach elektrod prawoprzedsiolkowych, co wynika, jak już wspominałam, z warunków anatomicznych i położenia CS blisko lewej komory.

#### 5.3.4. Sposoby eliminacji *oversensingu* fali R i znaczenie uzyskanych wyników

W celu wyeliminowania występowania FFRS możemy sięgnąć po różne metody, choć większość z nich ma jednak pewne ograniczenia.

Podstawowe znaczenie ma stosowanie elektrod dwubiegunowych, gdyż konfiguracja BP, jak wykazano także w niniejszej pracy, zmniejsza zarówno występowanie, jak i amplitudę FFRS oraz zwiększa margines bezpieczeństwa zaprogramowanej czułości. Ale takie zalecenie jest już od dawna stosowane w praktyce, wobec powszechnego obecnie używania elektrod dwubiegunowych w elektrostymulacji serca.

W czasie zabiegu implantacji rozrusznika należy sprawdzać, czy w danym położeniu elektrody w przedsionku nie występuje FFRS, a jeśli tak jest – zmienić lokalizację elektrody. Przy tym należy mieć na uwadze, że wyniki pomiarów śródoperacyjnych nie pozwalają przewidzieć występowania FFRS w przyszłości i pomimo uzyskanych wysokich wartości amplitudy fali P mogą pojawić się po zabiegu zaburzenia spowodowane przez FFRS [34]. Oczywiście takie zalecenie nie znajduje zastosowania w przypadku elektrod implantowanych w CS, gdyż w tym położeniu, z uwagi na sąsiedztwo lewej komory, niemal zawsze należy się spodziewać FFRS.

Bardzo istotne jest wnikliwe programowanie czułości przedsionkowej. Powinna ona zapewniać prawidłowe wyczuwanie nie tylko pobudzeń zatokowych, ale również pobudzeń pozazatokowych (często o mniejszej amplitudzie) oraz fali migotania lub trzepotania przedsionków, a przy tym nie powodować FFRS. Wyniki niniejszej pracy wskazują, że przy standardowym położeniu elektrody w RAA oraz konfiguracji BP margines bezpieczeństwa czułości u większości pacjentów jest wysoki. Ale nie u wszystkich chorych możliwe jest obniżenie czułości i programowanie takich jej wartości, przy których nie rejestruje się FFRS, a zarazem zachowana jest prawidłowa detekcja kardiotopowych sygnałów przedsionkowych. W niniejszej pracy wykazano bowiem, że u 13% pacjentów margines bezpieczeństwa czułości w czasie stymulacji przedsionków wynosił dla  $P_{min} < 2$ . Natomiast umieszczenie elektrody w okolicy wiązki Bachmanna zapewniało wysoki margines bezpieczeństwa czułości – u 99% chorych wynosił on  $\geq 5$  w stosunku do  $P_{min}$ . Tym samym lokalizacja elektrody w regionie wiązki Bachmanna może istotnie zmniejszać ryzyko zaburzeń związanych z FFRS. Takie rozwiązanie należy zastosować u wszystkich pacjentów, u których pomimo przeprogramowania urządzenia nie udaje się wyeliminować zaburzeń pracy stymulatora lub ICD powodowanych przez FFRS. Również u chorych, u których w czasie zabiegu wszczepienia rozrusznika w dostępnych położeniach elektrody w prawym przedsionku rejestruje się FFRS należy zalecać umieszczenie jej w okolicy wiązki Bachmanna. Niska amplituda FFRS w tym rejonie

pozwała bezpiecznie programować wysokie wartości czułości ( $\leq 0,5$  mV) niezbędne do prawidłowego działania *mode-switch* i innych funkcji diagnostycznych rozrusznika i jest to kolejny powód, dlaczego u chorych z napadami AF kwalifikowanych do wszczepienia stymulatora lub ICD należy rozważyć umieszczenie elektrody przedsionkowej w okolicy wiązki Bachmanna.

W przypadku elektrod implantowanych w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku CS margines bezpieczeństwa czułości, z uwagi na bliskie położenie lewej komory, jest niski. W niniejszej pracy u 52% chorych wynosił on  $< 2$  w odniesieniu do Pmin. Przy tej lokalizacji elektrody margines ten może być wprawdzie równie wysoki, jak w okolicy wiązki Bachmanna, ale dotyczy to niewielkiego odsetka chorych i jedynie przy zastosowaniu elektrod, w których odległość obu biegunów wynosi 10 mm. Generalnie ujmując, w tym położeniu elektrody przedsionkowej możliwości eliminacji FFRS poprzez zmniejszenie czułości w stymulatorze są bardzo ograniczone, gdyż niesie to ze sobą duże ryzyko zaburzeń detekcji, co jest nie do zaakceptowania w populacji pacjentów, u których taka stymulacja stosowana jest w celach antyarytmicznych. Tym samym zwłaszcza w przypadku elektrod lewopredsionkowych konieczne jest poszukiwanie innych sposobów eliminacji FFRS.

Takim rozwiązaniem jest wydłużenie okresu PVAB. Wskazywano, że u osób z klasycznym stymulatorem sekwencyjnym (Axios D, Biotronik) wydłużenie PVAB do 150 ms u większości eliminowało FFRS przy czułości 0,5 mV [36]. Jednak wydłużenie PVAB wiąże się to z ryzykiem gorszego wyczuwania tachyarytmii nadkomorowych [122]. Dlatego zawsze należy mieć na uwadze, że wprawdzie takie postępowanie zwiększa specyficzność funkcji *mode-switch*, jednak kosztem pogorszenia czułości detekcji arytmii. Ma to jeszcze dodatkowe znaczenie u pacjentów z dwujamowym ICD, u których pogorszenie wyczuwania AF w przypadku długiego PVAB może powodować zaburzenia różnicowania arytmii nadkomorowych i komorowych. I wówczas, jeżeli AF przebiega z szybką czynnością rytmu komór, ICD może mylnie uznać to za częstoskurcz komorowy i uruchomić nieadekwatnie terapię antyarytmiczną.

Natomiast w przypadku resynchronizującej stymulacji przedsionkowej zwraca uwagę, że w literaturze brakuje danych na temat programowania PVAB u osób, u których do tego celu zastosowano stymulator dwujamowy. Prezentowana praca jest pierwszą, w której analizowano to zagadnienie. Uzyskane wyniki wskazują, że w tej grupie chorych korzystne jest wydłużenie PVAB w stosunku do standardowej wartości 50 ms stosowanej w rozrusznikach Axios D/DR i Philos DR, firmy Biotronik. W obu położeniach elektrody prawopredsionkowej czas rejestracji FFRS w czasie stymulacji przedsionków w konfiguracji BP czułości wynosił średnio  $\geq 65$  ms, a u zdecydowanej większości pacjentów od 50 ms do 90 ms. Stąd należy rekomendować wartość 100 ms, która nie powinna pogarszać detekcji AF. A już na pewno jest ona „bezpieczna” w przypadku elektrod implantowanych w okolicy wiązki Bachmanna gdzie, jak wykazano w niniejszej pracy, warunki sterowania pozwalają na programowanie wysokiej czułości przedsionkowej. W regionie CS czas rejestracji FFRS u większości pacjentów wynosił od 50 do 100 ms, ale u 13%  $> 100$  ms (u niektórych osób nawet  $> 125$  ms). Wydłużenie PVAB wydaje się zatem cennym rozwiązaniem w przypadku elektrod implantowanych w regionie CS, zwłaszcza wobec ograniczonych możliwości programowania czułości przy takim położeniu elektrody, o czym już wcześniej wspomniałam. U osób, u których stosuje się stymulację wyzwalaną (stymulatory Stratos LA, firmy Biotronik) zapobiegać to będzie

niekorzystnemu dostymulowywaniu prawego przedsionka do potencjałów FFRS, przy tym należy tu rekomendować dłuższy PVAB, optymalnie o długości 150 ms.

Obok stosowania elektrod dwubiegunowych również zmniejszenie odległości ich biegunów pozwala ograniczyć FFRS [101,236]. W niniejszej pracy wykazano to w odniesieniu do elektrod z odległością 10 mm pomiędzy biegunami implantowanych w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku CS, natomiast nie stwierdzono korzyści przy użyciu takich elektrod w RAA. Z drugiej strony możliwe było przypuszczenie, że korzystne warunki sterowania, jakie wykazano w niniejszej pracy w okolicy wiązki Bachmanna mogły wynikać z tego, że u wszystkich pacjentów implantowano tam elektrody z odległością 10 mm pomiędzy biegunami. Jednak przy porównaniu wyników uzyskanych w RAA oraz w okolicy wiązki Bachmanna przy użyciu takich samych elektrod ta druga lokalizacja utrzymała swoją uprzywilejowaną pozycję: rzadziej rejestrowano tu FFRS, potencjały te miały mniejszą amplitudę i uzyskano znamienne większy margines bezpieczeństwa czułości.

Czynnikiem, który może wpływać na występowanie FFRS jest także system filtracji i wzmacniania sygnałów stosowany w danym modelu stymulatora. W tym kontekście interesujące są prace, w których wykazano, że w przypadku FFRS szybkość narastania tych potencjałów (tzw. *slew-rate*) była istotnie mniejsza, niż potencjałów przedsionkowych w czasie rytmu zatokowego [37,126,330]. Zastosowanie w rozrusznikach algorytmu umożliwiającego różnicowanie sygnałów wewnątrzsercowych na podstawie *slew-rate* może być bardzo przydatne dla prawidłowego rozpoznawania FFRS. Należy oczekiwać, że dalszy rozwój technologiczny przyniesie nowe rozwiązania pomocne w eliminacji FFRS i ryzyka związanych z tym zaburzeń.

### **Ograniczenia prezentowanego badania *oversensingu* fali R**

Jak wspominałam, u badanych pacjentów niemożliwa była ocena występowania FFRS podczas stymulacji komór. Przy tym w badaniach przeprowadzonych u osób leczonych klasyczną stymulacją przedsionkowo-komorową wykazano, że amplituda FFRS była znamienne większa podczas stymulacji komorowej, a czas wystąpienia dłuższy, niż w czasie rytmu zatokowego [57]. Stąd wyniki i wnioski niniejszej pracy dotyczące amplitudy i czasu wystąpienia FFRS odnoszą się do warunków pomiarów stosowanych w pracy, tj. rytmu zatokowego oraz wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej.

Wszystkie pomiary przeprowadzono u chorych w pozycji leżącej, stąd rodzi się pytanie jaka jest charakterystyka FFRS w czasie zwykłej aktywności pacjentów. W cytowanej już pracy Coolsa [57], u chorych z typowym układem sekwencyjnym nie stwierdzano istotnych różnic amplitudy FFRS i czasu ich wystąpienia, kiedy porównywano wyniki uzyskane w pozycji leżącej, w pozycji siedzącej oraz w czasie testu wysiłkowego. Stanowi to przesłankę, aby uzyskane w pracy wyniki odnosić również do innych warunków, choć wymagałoby to potwierdzenia w odrębnych badaniach.

Interesująca byłaby ocena występowania zaburzeń funkcji stymulatora powodowanych przez FFRS, ale nie było to przedmiotem zaplanowanych badań. Tym niemniej wyniki niniejszej pracy stanowią cenne uzupełnienie w wypadku planowania takich badań.

Wspominałam, że istotnym czynnikiem wpływającym na detekcję FFRS jest system filtrowania i wzmacniania sygnałów wewnątrzsercowych stosowany w danym modelu stymulatora. Rozruszniki implantowane u pacjentów badanych w niniejszej pracy różnią się w tym względzie, jednak pomocne tu było zastosowanie jednolitego kryterium oceny marginesu bezpieczeństwa czułości, mierzonego stosunkiem amplitudy fali P i amplitu-



dy FFRS. Należy mieć jednak na uwadze, że uzyskane wyniki odnoszą się przede wszystkim do stymulatorów Logos DS., Axios D/DR i Philos DR (Biotronik), stosowanych u badanych pacjentów i nie można ich ekstrapolować na inne rozruszniki, które mogą mieć zupełnie inną charakterystykę kanału czułości.

### **5.3.5. Wnioski z badania zjawiska *oversensingu* fali R w różnych położeniach elektrody w prawym przedsionku oraz przy lokalizacji elektrody w okolicy ujścia lub proksymalnym odcinku zatoki wieńcowej**

1. Przy obecnie powszechnie stosowanej dwubiegunowej konfiguracji czułości okolica wiązki Bachmanna prezentuje najlepsze warunki sterowania dla ograniczenia ryzyka wystąpienia zaburzeń powodowanych przez detekcję potencjałów komorowych w przedsionku (FFRS).
2. Ryzyko wystąpienia zaburzeń pracy stymulatora powodowanych przez FFRS jest największe w przypadku elektrod implantowanych w regionie zatoki wieńcowej.
3. Zastosowanie elektrod dwubiegunowych, w których odległość końcówki i pierścienia elektrody wynosi 10 mm może zmniejszyć ryzyko zaburzeń powodowanych przez FFRS w przypadku elektrod implantowanych w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku zatoki wieńcowej, natomiast nie wpływa na FFRS przy lokalizacji elektrody w uszku prawego przedsionka.
4. Na podstawie badania czasu występowania FFRS wykazano, że u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową przy pomocy rozruszników dwujamowych należy zalecać programowanie PVAB o długości 100 ms, a w przypadku stosowania stymulacji wyzwalanej – PVAB 150 ms.
5. U wszystkich pacjentów kwalifikowanych do leczenia stałą stymulacją serca lub ICD, u których występują napady AF należy rozważyć implantację elektrody przedsionkowej w okolicy wiązki Bachmanna w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zaburzeń powodowanych przez FFRS.

### **5.4. ZABURZENIA PRZEWODZENIA PRZEDSIONKOWO-KOMOROWEGO WYMAGAJĄCE WSZCZEPIENIA ELEKTRODY KOMOROWEJ U PACJENTÓW LECZONYCH WIELOMIEJSCOWĄ STYMULACJĄ PRZEDSIONKOWĄ**

Stymulacja przedsionkowa jest ciągle „niedocenianym” sposobem leczenia, co wykazują raporty na temat stosowania różnych sposobów stymulacji w różnych krajach [292]. W krajach wysoko uprzemysłowionych, jak na przykład w Stanach Zjednoczonych, Belgii czy Francji, stymulatory AAI/R stanowią <1% wszystkich wszczepianych stymulatorów [225]. Więcej takich rozruszników implantuje się na Litwie (24%) lub w krajach skandynawskich (Dania 9%, Finlandia 8%). W Polsce w 2005 roku rozruszniki AAI/R stanowiły 12% wszystkich implantacji, co mimo wszystko wydaje się zbyt mało, zwłaszcza wobec nadal wysokiego odsetka wszczepianych stymulatorów VVI – 48% [246].

Rozwój stymulacji dwujamowej i uznanie jej za fizjologiczną spowodowały, że całkowicie zdominowała ona leczenie pacjentów z SND. Dodatkowo SND często postrzegana jest jako postępujące schorzenie całego układu bodźco-przewodzącego, ze zwiększonym ryzykiem występowania zaburzeń przewodzenia AV [23]. Stąd stymulacja dwujamowa niejako na zapas ma zabezpieczać pacjentów z SND przed następstwami rozwoju bloku AV. Innym argumentem za stosowaniem stymulacji DDD jest zespół stymulatorowy, który wprawdzie występuje rzadko, ale może towarzyszyć stymulacji AAIR (*AAIR pacemaker syndrome*). Jest on wynikiem nadmiernego wydłużenia odstępu impuls-R w czasie wzrostu częstości stymulacji narzucanej przez sensor, które powoduje że załamki P rejestruje się tuż za poprzedzającymi je zespołami QRS, czemu w efekcie mogą towarzyszyć takie same objawy, jak w przypadku obecności wstecznego przewodzenia, komorowo-przedsionkowego [200]. I wreszcie są obawy, że pacjenci z SND, u których w przyszłości wystąpi utrwalone AF mogą wymagać zmiany sposobu stymulacji z powodu bradykardii w przebiegu tej arytmii.

Jednak wyniki zarówno badań obserwacyjnych, jak i randomizowanych badań klinicznych wskazują, że blok AV II lub III stopnia występuje stosunkowo rzadko u pacjentów leczonych stymulacją przedsionkową. Zaburzenia przewodzenia AV stwierdza się u 3,3–3,6% chorych [6,280], a ryzyko wynosi <1% rocznie [28,143,152,164,165,280,283]. Oczywiście są i takie prace, w których donoszono o częstszym ich występowaniu. Sutton i Kenny [318] w czasie 3-letniej obserwacji stwierdzali je u 8,4% chorych (ryzyko roczne 2,8%), a Brandt i wsp. [35] u 8,5% osób w okresie 5 lat (1,8% rocznie). Jednak w pracy Suttona [318] wynikało to głównie z zastosowanych kryteriów oceny - obok bloku AV II lub III stopnia autorzy odnotowywali także wystąpienie bloku odnogi pęczka Hisa, wydłużenia PR >240 ms oraz obniżenia punktu Wenckebacha <120/min. Natomiast w grupie Brandta i wsp. [35] u znacznej liczby chorych w czasie implantacji układu przedsionkowego stwierdzano blok odnogi pęczka Hisa lub blok dwuwiązkowy, co mogło wpływać na uzyskane wyniki.

Trzeba również podkreślić, że zaburzenia przewodzenia AV stwierdzane u pacjentów ze stymulatorem AAI często są bezobjawowe [8,138,209,283], a ponadto mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leków wpływających na przewodzenie AV [32,291]. Również w przypadku rozwoju utrwalonego AF rzadko konieczne jest wszczęcie elektrody komorowej z powodu istotnej bradykardii w przebiegu tej arytmii [6,209]. Stąd wydaje się, że obawy przed wystąpieniem bloku AV u pacjentów z SND leczonych stymulacją przedsionkową są nazbyt przesadzone.

Co więcej, w ostatnich latach lawinowo rośnie liczba prac, w których przedstawiono niekorzystne następstwa stymulacji RVA. Długotrwała „niepotrzebna” stymulacja RVA niesie ze sobą ryzyko wystąpienia AF (także utrwalonego) lub niewydolności serca [118,167,239,321,356]. Dysynchronia mechaniczna skurczu komór, jaką powoduje stymulacja RVA nawet przy zachowaniu sekwencji skurczu przedsionków i komór, może powodować rozwój niedomykalności zastawki mitralnej, co prowadzi do powiększenia LA i jego remodelingu, a w efekcie predysponuje do wystąpienia AF [118,167,239,321]. Ponadto, zwłaszcza u osób z wyjściowo upośledzoną funkcją skurczową LV, dysynchronia mechaniczna powodowana przez stymulację RVA może prowadzić do zaburzeń hemodynamicznych i remodelingu w obrębie komór, a ostatecznie do rozwoju zastoinowej niewydolności serca [119,240,321,356].

U osób z wszczepionym rozrusznikiem dwujamowym istnieje możliwość ograniczenia niepotrzebnej stymulacji RVA, np. poprzez wydłużenie opóźnienia przedsionko-

wo-komorowego (*AV delay*) lub zastosowanie specjalnych algorytmów, których celem jest promowanie u danego chorego własnego przewodzenia AV [294]. Jednak pomimo wydłużenia *AV delay* do 220 ms odsetek stymulacji RVA był wysoki i wyniósł 80% [299]. Jego wydłużenie do 300 ms nie wyeliminowało stymulacji RVA, choć zmniejszyło ten odsetek do około 20% [238].

Stymulacja przedsionkowa zapewnia prawidłową sekwencję depolaryzacji komórek i jest jedynym, jak dotąd, sposobem stymulacji, który pozwala całkowicie uniknąć niekorzystnych następstw stymulacji RVA. Również koszty leczenia przy pomocy rozruszników jednojamowych są nieporównywalnie niższe, niż w przypadku stymulatorów dwujamowych [23,292]. Jednak pomimo tych zalet stymulacja przedsionkowa, jak już wspomniałam, jest stosunkowo rzadko stosowana, głównie z obawy przed wystąpieniem zaburzeń przewodzenia AV wymagających wszczęcia elektrody komorowej. Tym samym prace, w których oceniane jest ryzyko rozwoju tych zaburzeń mają duże znaczenie praktyczne dla wyboru optymalnego sposobu leczenia chorych z SND.

W niniejszej pracy analizowano występowanie zaburzeń przewodzenia AV w jednej z największych, z dotąd opisanych, grup chorych leczonych stymulacją przedsionkową, przy tym ze stosunkowo długim okresem obserwacji. Fakt, że byli to pacjenci, u których implantowano dwie elektrody przedsionkowe nie wpływa na ryzyko wystąpienia bloku AV w obserwacji odległej, stąd uzyskane wyniki można ekstrapolować na całą populację chorych z bradyarytmią zatokową leczonych konwencjonalną stymulacją przedsionkową (AAI/R). Zbadanie tego zagadnienia wydawało się interesujące również z tego powodu, że w tej grupie pacjentów w prewencji AF intensywnie stosowano leki antyarytmiczne. Tym samym ryzyko rozwoju bloku AV oceniano w warunkach „szczególnego narażenia”, jakim było przyjmowanie przez chorych leków wpływających na przewodzenie AV.

W populacji 276 pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową u 20 osób (7,2%) wszczepiono elektrodę komorową z powodu wystąpienia bloku AV II lub III stopnia. Częstość tego niepowodzenia stymulacji przedsionkowej – 2,5% rocznie była nieco wyższa od podawanej przez innych autorów: 1,1% [209], 1,8–1,9% [138,167] czy 2% rocznie [281]. Jednak trzeba podkreślić, że w niniejszej pracy, podobnie jak w badaniach innych autorów [138], obecność bloku odnogi pęczka Hisa lub bloku AV I stopnia nie dyskwalifikowały chorych z leczenia stymulacją przedsionkową. Przy tym stosowano tu bardziej rygorystyczne kryterium bloku AV I stopnia niż inni autorzy i rozpoznawano go w przypadku wydłużenia odstępu PR w czasie rytmu zatokowego >200 ms (>230 ms u osób po 50 r.ż.) [68]. Tym samym, w przeciwieństwie do innych badań [8,167,209], prezentowane wyniki dotyczą niewyselekcjonowanej grupy chorych. Natomiast Andersen i wsp. [8] oraz Kristensen i wsp. [167] do stymulacji przedsionkowej kwalifikowali nie tylko pacjentów bez udokumentowanego bloku AV II lub III stopnia, ale dodatkowym kryterium był także odstęp PR <220 ms (<260 ms u osób w wieku >70 lat), punkt Wenckebacha  $\geq 100$ /min oraz niewystępowanie LBBB lub bloku dwuwiązkowego [8] czy jakiegokolwiek bloku odnogi pęczka Hisa [167]. Również Masumoto i wsp. [204] uznawali LBBB lub blok dwuwiązkowy za przeciwwskazanie do stymulacji AAI/R, choć nie stanowiło go rozpoznanie bloku AV I stopnia, definiowane go tu jako wydłużenie odstępu PR >220 ms.

W badanej grupie chorych pomimo, że zabieg wszczęcia elektrody komorowej przeprowadzono nieco częściej niż to podawali inni autorzy zwraca uwagę, że najczęstszą manifestacją zaburzeń przewodzenia AV był blok AV II stopnia typu Wenckebacha,

przy tym u większości chorych przemijający i bezobjawowy. Decyzja o zmianie trybu stymulacji wynikała z konieczności kontynuowania leczenia antyarytmicznego. Blok AV III stopnia odnotowano tylko u 2 pacjentów i miał on charakter napadowy. Jest to zgodne z doniesieniami innych autorów, którzy również stosunkowo rzadko stwierdzali całkowity blok AV u osób z SND leczonych stymulacją AAI [8,94,138,165, 209, 291]. W grupie obserwowanej przez Böhma i wsp. [32] u 3 spośród 60 chorych rejestrowano przemijający blok AV III stopnia, który ustąpił po zmniejszeniu dawek stosowanych leków antyarytmicznych. W ramieniu AAI badania duńskiego wśród 110 pacjentów odnotowano 1 przypadek całkowitego bloku AV [8], podobnie jak w grupie 41 chorych, opisanych przez Elshota i wsp. [94], leczonych stymulacją przedsionkową średnio przez 12 lat.

Obok rzadkiego występowania bloku AV III stopnia zwraca także uwagę, że w czasie dalszej obserwacji chorych, u których implantowano elektrodę komorową nie stwierdzono progresji zaburzeń przewodzenia. Wśród 15 pacjentów, którzy w czasie ostatniego badania kontrolnego utrzymali rytm zatokowy, jedynie u 8 osób w ekg rejestrowano zaburzenia przewodzenia AV, przy tym u 7 był to blok AV I stopnia, a tylko u 1 chorego stały blok AV typu Wenckebacha. Również u 5 pacjentów z utrwalonym AF w tej grupie nie rejestrowano bradykardii w czasie ostatniej kontroli i tylko u 1 chorego odnotowano wystąpienie zaburzeń przewodzenia śródkomorowego. Wyniki te wskazują, że niemal u wszystkich pacjentów z SND leczonych stymulacją przedsionkową stwierdzone zaburzenia przewodzenia AV mają łagodny przebieg i charakter głównie napadowy.

Wśród czynników zwiększających ryzyko rozwoju bloku AV wyższego stopnia istotny wpływ miało występowanie choroby wieńcowej. Z kolei w grupie z blokiem AV znamienne rzadziej rozpoznawano nadciśnienie tętnicze, jednak ten „ochronny” wpływ nadciśnienia jest tu trudny do wytłumaczenia. Natomiast nie wykazano, aby występowanie LAH w okresie wszczepienia rozrusznika zwiększało ryzyko rozwoju bloku AV wyższego stopnia u pacjentów z SND i jest to zgodne z doniesieniami innych autorów [8,35,138,334]. Przy tym wskazywali oni na znaczenie LBBB [35,334], RBBB [8] lub bloku dwuwiązkowego [35,138], jako czynników ryzyka wystąpienia bloku AV wyższego stopnia. W przypadku RBBB doniesienia są jednak sprzeczne, gdyż są także obserwacje, w których nie wykazano aby miał on znaczenie prognostyczne [209,334]. Natomiast w niniejszej pracy nie można ocenić wpływu LBBB, RBBB lub bloku dwuwiązkowego, gdyż w okresie wszczepienia rozrusznika nie występowały one u żadnego z chorych, u których później wystąpił blok AV. Ogranicza możliwości oceny wpływu tych czynników na rozwój bloku AV wyższego stopnia w badanej populacji pacjentów.

W pracy nie wykazano, aby czas trwania odstępu PR w okresie implantacji stymulatora lub występowanie w tym czasie bloku AV I stopnia wpływały na rozwój zaburzeń przewodzenia AV w dalszej obserwacji. Przy tym dane w piśmiennictwie na temat znaczenia rokowniczego odstępu PR są rozbieżne. Tripp i wsp. [334] w grupie 117 chorych leczonych stymulacją AAI/R wykazali, że PR >200 ms w czasie zabiegu był niezależnym czynnikiem ryzyka wszczepienia elektrody komorowej w czasie dalszej obserwacji (HR, 7,8; 95% CI, 2,2–20,1; p=0,0007). Natomiast inni autorzy nie potwierdzili znaczenia tego parametru w przewidywaniu rozwoju bloku AV wyższego stopnia [8,35,209].

W niniejszej pracy nie analizowano wartości punktu Wenckebacha, oznaczanego w czasie implantacji stymulatora, w kontekście występowania zaburzeń przewodzenia AV, gdyż większość prac na ten temat wskazuje na brak znaczenia prognostycznego tego parametru. Do stymulacji AAI kwalifikowano chorych, u których punkt Wenckeba-

cha wynosił  $>120/\text{min}$  [35,164,282] lub  $>130/\text{min}$  [32,143,154], choć wynikało to głównie z przyjętego zwyczaju, niż udokumentowanej wartości przyjętego kryterium. Z kolei Andersen i wsp. [8] stosowali bardziej liberalne kryterium  $\geq 100/\text{min}$ , ale nie wykazali jego przydatności rokowniczej, natomiast zwracali uwagę na dużą zmienność tego parametru w czasie kolejnych kontroli, co stwierdzali u 40% pacjentów. Podobnie Rosenquist i wsp. [283] na podstawie meta-analizy wyników 15 prac nie wykazali związku pomiędzy wartością punktu Wenckebacha w przedziale 110–150/min a rozwojem zaburzeń przewodzenia AV. Jedynie w badaniach Masumoto i wsp. [209] punkt Wenckebacha  $<120/\text{min}$  w czasie implantacji układu AAI/R był jedynym niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju bloku AV II lub III stopnia w czasie dalszej obserwacji po zabiegu.

W niniejszej pracy przedstawiono także wyniki uzyskane na podstawie długoterminowej obserwacji tych chorych, którzy nie wymagali wszczęcia elektrody komorowej z powodu wystąpienia bloku AV. Stanowią one cenne uzupełnienie analizowanego zagadnienia. Także u tych pacjentów stwierdzono niewielką progresję zaburzeń przewodzenia AV oraz śródkomorowego. Ponadto, w czasie ostatniego badania kontrolnego odnotowano wprawdzie istotny wzrost odsetka osób, u których w ekg rejestrowano blok AV I stopnia, jednak wydłużenie  $\geq 270$  ms odstępu PR w czasie rytmu zatokowego lub odstępu impuls-R podczas wielomejskowej stymulacji przedsionkowej stwierdzano rzadko i dotyczyło to jedynie, odpowiednio: 3% i 7% chorych. Również obniżenie punktu Wenckebacha  $<100/\text{min}$  stwierdzono tylko u 5% chorych. Przy tym u żadnego chorego z wskazanym wydłużeniem odstępu PR lub impuls-R lub z punktem Wenckebacha  $<100/\text{min}$  nie towarzyszyły temu żadne objawy kliniczne.

Zwraca przy tym uwagę, że w czasie ostatniej kontroli, kiedy oceniano te parametry, 95% badanych pacjentów przyjmowało leki antyarytmiczne, w tym 58% chorych dwa, a 3% – trzy takie leki jednocześnie. Jednak pomimo intensywnego leczenia antyarytmicznego nie powodowało ono znaczących zaburzeń przewodzenia AV, choć w przypadku leków klasy 3 wykazano, że ich stosowanie istotnie zwiększało ryzyko wydłużenia odstępu impuls-R  $\geq 270$  ms. Innym czynnikiem ryzyka było tu ponadto rozpoznanie choroby strukturalnej serca. Natomiast Andersen i wsp. [8], w okresie średnio 5,5-letniej obserwacji pacjentów z SND leczonych stymulacją AAI nie stwierdzali istotnych zmian przewodzenia AV, ocenianego na podstawie pomiaru odstępu PR w czasie rytmu zatokowego oraz odstępu impuls-R podczas stymulacji przedsionkowej z częstotnością 100/min i 120/min. Jednak przyczyną tych rozbieżności jest to, że niemal wszyscy chorzy w niniejszej pracy przyjmowali leki wpływające na przewodzenie AV, podczas gdy w grupie obserwowanej przez Andersena stosowano je znacznie rzadziej: bezpośrednio po implantacji stymulatora u 29%, a w czasie ostatniej kontroli u 42% chorych.

W prezentowanej pracy oceniano występowanie wydłużenia odstępu PR i impuls-R  $\geq 270$  ms gdyż są doniesienia, że nasilenie bloku AV I stopnia może mieć znaczenie hemodynamiczne, a tym samym wpływ na ostateczny wybór sposobu stymulacji u chorych z SND. Vardas i wsp. [345] wykazali, że u pacjentów u których odstęp impuls-R wynosił  $\leq 220$  ms pojemność minutowa w spoczynku była wyższa w czasie stymulacji AAI niż DDD. Natomiast Iliev i wsp. [139] obserwowali, że u osób z prawidłową funkcją skurczową LV takim hemodynamicznym punktem odcięcia była wartość 270 ms. U pacjentów, u których odstęp impuls-R wynosił  $<270$  ms rzut serca, oceniany w badaniu echokardiograficznym na podstawie pomiaru zintegrowanej prędkości przepływu przez zastawkę aortalną, był wyższy w czasie stymulacji AAI. Natomiast w przypadku bar-

dziej nasilonego bloku AV I stopnia ( $\geq 270$  ms) uzyskano większą korzyść hemodynamiczną podczas stymulacji DDD z zaprogramowanym optymalnym *AV delay*.

W prezentowanej pracy nie oceniano znaczenia hemodynamicznego wydłużenia odstępu impuls-R  $\geq 270$  ms. Przy tym trzeba raz jeszcze podkreślić, że podobnie jak punkt Wenckebacha  $< 100/\text{min}$  stwierdzano je stosunkowo rzadko, zwłaszcza jeżeli uwzględni się leczenie antyarytmiczne, jakie stosowano w czasie przeprowadzania pomiarów tych parametrów, jak i w całym okresie obserwacji po wszczęciu stymulatora, w którym leki antyarytmiczne zalecano u 99% pacjentów. Jednak pomimo intensywnego leczenia antyarytmicznego nie wpłynęło ono na rozwój zaburzeń przewodzenia AV wyższego stopnia. Ponadto, pomimo częstszego występowania bloku AV I stopnia w czasie ostatniej kontroli, w porównaniu do okresu zabiegu, u niewielkiej liczby chorych mógł on mieć znaczenie hemodynamiczne.

Istotnym uzupełnieniem powyższych obserwacji jest ponadto fakt, że u żadnego z pacjentów leczonych stymulacją przedsionkową, u których wystąpiło utrwalone AF nie było konieczne wszczęcie elektrody komorowej z powodu bradykardii, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [6,209].

Wyniki niniejszej pracy, uzyskane na podstawie długoterminowej obserwacji dużej grupy chorych, stanowią istotny argument za stosowaniem stymulacji przedsionkowej u chorych z bradyarytmią zatokową. Wprawdzie żaden z ocenianych parametrów elektrokardiograficznych nie okazał się przydatny w prognozowaniu rozwoju zaburzeń przewodzenia AV u tych pacjentów, ale wykazano, że ryzyko wystąpienia bloku AV II lub III stopnia jest stosunkowo niewielkie, nawet w przypadku intensywnego stosowania leków antyarytmicznych. Uzyskane wyniki powinny zachęcać do szerokiego stosowania stymulacji przedsionkowej u pacjentów z bradyarytmią zatokową i wskazaniami do leczenia stałą stymulacją serca.

#### **5.4.1. Wnioski z badania występowania zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego wymagających wszczęcia elektrody komorowej u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową**

1. Stymulacja przedsionkowa jest bezpieczną metodą leczenia pacjentów z bradyarytmią zatokową i napadowym AF, gdyż ryzyko rozwoju bloku AV II lub III stopnia u tych chorych jest niewielkie, pomimo intensywnego stosowania leków antyarytmicznych.
2. Występowanie bloku AV I stopnia lub LAH u pacjentów z bradyarytmią zatokową w okresie implantacji układu przedsionkowego nie zwiększa ryzyka rozwoju bloku AV II lub III stopnia w czasie długoterminowej obserwacji, natomiast na podstawie uzyskanych wyników nie można ocenić, jaki jest wpływ LBBB, RBBB lub bloku dwuwiązkowego.

## 6. WNIOSKI OGÓLNE WYNIKAJĄCE Z PRACY

1. Wielomiejscowa stymulacja przedsionkowa w połączeniu z lekami antyarytmicznymi zapewnia długoterminową kontrolę rytmu zatokowego u pacjentów z bradyarytmią zatokową, napadowym AF i zaburzeniami przewodzenia w przedsionkach.
2. Wielomiejscowa stymulacja przedsionkowa przynosi korzyści kliniczne w postaci zmniejszenia konieczności leczenia AF przy pomocy kardiowersji elektrycznej lub farmakologicznej oraz zmniejszenia konieczności hospitalizacji z powodu AF.
3. Czynnikiem wpływającymi na efektywność antyarytmiczną wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej są: dotychczasowy przebieg AF, czynniki kliniczne oraz nasilenie zaburzeń przewodzenia w przedsionkach. Krótszy wywiad AF, mniejsza liczba napadów AF zarejestrowanych w okresie 3 miesięcy przed wszczęciem stymulatora, brak choroby strukturalnej serca, wyższa frakcja wyrzutowa lewej komory oraz krótszy czas trwania załamka P w czasie rytmu zatokowego zwiększają efektywność tego rodzaju stymulacji w leczeniu AF.
4. Implantacja elektrody w okolicy wiązki Bachmanna nie wpływa ani na efektywność antyarytmiczną wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, ani na uzyskane korzyści kliniczne, w porównaniu do typowej lokalizacji elektrody w uszku prawego przedsionka.
5. Na podstawie badania echokardiograficznego wykazano, że umieszczenie elektrody prawopredsionkowej w regionie wiązki Bachmanna, zamiast standardowej lokalizacji w uszku prawego przedsionka, zapewnia większą synchronię skurczu w obrębie lewego przedsionka w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, jak również obserwowano tendencję do większej synchronii skurczu obu przedsionków, jednak nie wpływa na globalną hemodynamikę skurczu serca.
6. Implantacja elektrody w okolicy wiązki Bachmanna nie zwiększa ryzyka wystąpienia powikłań w porównaniu do standardowej lokalizacji w uszku prawego przedsionka. W celu ograniczenia ryzyka dyslokacji elektrod lewopredsionkowych u pacjentów leczonych resynchronizującą stymulacją przedsionkową należy stosować elektrody o aktywnej fiksacji i umieszczać je w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku zatoki wieńcowej.
7. Przy obecnie powszechnie stosowanej dwubiegunowej konfiguracji czułości okolica wiązki Bachmanna prezentuje najlepsze warunki sterowania dla ograniczenia ryzyka wystąpienia zaburzeń powodowanych przez detekcję potencjałów komorowych w przedsionku (FFRS). Ryzyko to jest największe w przypadku elektrod implantowanych w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku zatoki wieńcowej.
8. Stymulacja przedsionkowa jest bezpieczną metodą leczenia pacjentów z bradyarytmią zatokową i napadowym AF, gdyż ryzyko rozwoju bloku AV II lub III stopnia u tych chorych jest niewielkie, pomimo intensywnego stosowania leków antyarytmicznych.

## 7. STRESZCZENIE

Stymulacja przedsionkowa była przedmiotem zainteresowań wielu badaczy z uwagi na jej potencjalny wpływ antyarytmiczny. Może ona zapobiegać występowaniu migotania przedsionków (AF) między innymi poprzez oddziaływanie na substrat tej arytmii, jakim jest tkanka przedsionków, poprzez korzystną modyfikację właściwości elektrofizjologicznych w rejonie krytycznym dla AF z powodu lokalnych zaburzeń przewodzenia. Wykazano bowiem, że zaburzenia przewodzenia śród- i międzyprzedsionkowego są istotnym czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu i podtrzymywaniu AF oraz trzepotania przedsionków. To spowodowało, że zwrócono uwagę na znaczenie miejsca stymulacji w przedsionkach. Wskazywano przy tym, że stymulacja górnej części albo uszka prawego przedsionka (RAA) – gdzie rutynowo umieszcza się elektrody przedsionkowe może powodować szereg niekorzystnych następstw elektrofizjologicznych. Natomiast potencjalnie korzystna może być stymulacja w regionie zatoki wieńcowej (CS) oraz w okolicy wiązki Bachmanna. Są to obszary preferencyjnego przewodzenia pomiędzy przedsionkami, a w badaniach inwazyjnych wykazano, że mogą one odgrywać istotną rolę u osób z AF ze względu na stwierdzaną tu dłuższą efektywną refrakcję oraz wydłużenie przewodzenia pobudzeń dodatkowych generowanych zarówno z prawego, jak i lewego przedsionka. Natomiast stymulacja (i tym samym preekscytacja) tych regionów zapobiegała wyzwoleniu AF.

Efektom tych badań jest koncepcja resynchronizującej stymulacji przedsionkowej jako metody niefarmakologicznego leczenia AF. Celem takiej stymulacji jest zapewnienie synchronicznej aktywacji elektrycznej przedsionków i zapobieganie AF poprzez eliminację wpływu zaburzeń przewodzenia śród- i międzyprzedsionkowego na wyzwolenie i podtrzymywanie tej arytmii. Metodą takiej stymulacji jest wielomiejscowa stymulacja przedsionkowa i w takich układach jedna elektroda jest umieszczana w RAA, natomiast druga w okolicy ujścia lub w dalszym odcinku CS. Stymulacja dwóch odległych miejsc w przedsionkach tworzy niejako *by-pass* elektryczny względem obszaru, w którym w wyniku lokalnej dyspersji refrakcji i/lub anizotropii przewodzenia występują warunki do powstawania zaburzeń rytmu w mechanizmie *reentry*, w tym AF.

Nadal jednak nie wiemy, jaka konfiguracja umiejscowienia elektrod u pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową jest najkorzystniejsza, uwzględniając zwłaszcza rodzaj współistniejących chorób, a także nasilenie zaburzeń przewodzenia w przedsionkach. Można przypuszczać i takie było założenie ocenianej w pracy nowej metody takiej stymulacji, że umieszczenie elektrody w okolicy wiązki Bachmanna, zamiast w RAA, w połączeniu ze stymulacją w regionie CS może zwiększyć korzyści ze stosowania resynchronizującej stymulacji przedsionkowej.

Celem niniejszej pracy było badanie znaczenia położenia elektrody prawoprzedsionkowej u pacjentów leczonych wielomiejscową resynchronizującą stymulacją przedsionkową. W jednej grupie chorych elektroda ta była umieszczona standardowo w RAA (grupa RA), natomiast w drugiej grupie implantowano ją w regionie wiązki Bachmanna (grupa BB). Druga elektroda przedsionkowa u wszystkich pacjentów była umieszczona w okolicy ujścia lub w dalszym odcinku CS. Odrębnej ocenie poddano zagadnienie występowania zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV) u tych pacjentów, które analizowano w kontekście ogólnej populacji chorych leczonych stymulacją przedsionkową.



U wszystkich pacjentów zastosowano jednolite kryteria kwalifikacji do wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, które obejmowały: 1) występowanie objawowych, udokumentowanych w ekg, nawracających epizodów AF (napadowego lub przetrwałego); 2) wskazania do wszczęcia stymulatora serca z powodu choroby węzła zatokowego lub bradyarytmii zatokowej powodowanej przez leki antyarytmiczne stosowane w prewencji AF, 3) występowanie zaburzeń przewodzenia w przedsionkach, na co wskazywało wydłużenie załamka P  $\geq 120$  ms w standardowym ekg oraz 4) prawidłowe przewodzenie AV, bez udokumentowanego bloku AV II lub III stopnia.

Do wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej zakwalifikowano 304 pacjentów i u wszystkich z powodzeniem przeprowadzono zabieg. U 199 osób elektrodę prawopredsionkową implantowano w RAA, a u 105 pacjentów w okolicy wiązki Bachmanna. Elektrodę umieszczoną w RAA lub w okolicy wiązki Bachmanna łączono z kanałem przedsionkowym, a elektrodę implantowaną w regionie CS – z kanałem komorowym rozrusznika dwujamowego. Okres obserwacji po zabiegu był dłuższy w grupie RA, niż w grupie BB i wynosił (mediana) 3,7 lat vs. 1,2 lat (najdłuższy okres obserwacji, odpowiednio: 9,4 i 3,04 lat). Zwraca uwagę, że jest to największa z dotąd opisanych populacji chorych leczonych przedsionkową stymulacją resynchronizującą. Również pomimo różnicy czasu obserwacji w porównywanych grupach, okres stosowania obu metod wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej jest najdłuższy z dotąd podawanych w piśmiennictwie.

#### **Niniejsza praca analizuje cztery zasadnicze zagadnienia:**

**I. W pierwszej części pracy** badano i porównano efekty antyarytmiczne i kliniczne dwóch metod wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej różniących się położeniem elektrody w prawym przedsionku. Analizowano i porównano powikłania i niepowodzenia towarzyszące tej metodzie leczenia. Celem badań w tej części pracy było także poszukiwanie czynników, które mogą wpływać na skuteczność antyarytmiczną i odległy efekt kliniczny wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej. Ponadto, w czasie ostatniego badania kontrolnego oceniano efekty elektrofizjologiczne różnych sposobów stymulacji przedsionków, na podstawie zapisu odprowadzeń kończynowych ekg oraz elektrogramów wewnątrzsercowych (IEGM) uzyskanych przy użyciu programatora ICS 3000 (firmy Biotronik).

Badanie miało charakter retrospektywny, przy tym przy ocenie efektów antyarytmicznych i klinicznych porównywanych metod stymulacji przyjęto założenie, że okres obserwacji po zabiegu wynosił przynajmniej jeden rok. Dla udokumentowania występowania AF po wszczęciu rozrusznika konieczne było zarejestrowanie arytmii w ekg lub przez stymulator, w tym w przypadku 24-godz. badania ekg metodą Holtera oraz funkcji diagnostycznych rozrusznika uwzględniano epizody AF trwające  $>30$  min.

U wszystkich pacjentów szczegółowo analizowano dane z wywiadu na temat AF oraz jego leczenie przed wszczęciem rozrusznika. Częstość objawowych napadów AF oceniano przy użyciu 4-stopniowej skali, z uwzględnieniem nieodczuwania arytmii. Jeżeli napady AF występowały rzadziej niż raz w miesiącu określano to jako sporadyczne AF. Występowanie arytmii nie częściej niż raz w tygodniu i nie rzadziej niż raz w miesiącu uznawano za częste nawroty AF. Natomiast za bardzo częste napady AF uznawano występowanie nawrotów arytmii kilka razy w tygodniu.

Po wszczęciu stymulatora w obu badanych grupach porównano przeżywalność chorych oraz występowanie udarów niedokrwiennych mózgu lub TIA. Przy ocenie efek-

tów klinicznych stymulacji uwzględniono wszystkie zabiegi kardiowersji AF (elektrycznych i farmakologicznych) przeprowadzone u każdego pacjenta w warunkach szpitalnych w kolejnych latach po wszczepieniu rozrusznika oraz liczbę i czas trwania wszystkich hospitalizacji z powodu AF. W czasie ostatniego badania kontrolnego u każdego pacjenta określano częstość subiektywnego odczuwania napadów AF. Oceniono także leczenie farmakologiczne stosowane po wszczepieniu rozrusznika.

Przy ocenie efektywności antyarytmicznej stymulacji analizowano trzy główne punkty końcowe: 1) czas do wystąpienia pierwszego po wszczepieniu stymulatora objawowego AF, udokumentowanego w ekg, które było powodem zgłoszenia się pacjenta do lekarza, 2) zmniejszenie przynajmniej o 1 klasę częstości subiektywnego odczuwania napadów AF w porównaniu z okresem przed zabiegiem oraz 3) utrzymanie kontroli rytmu serca, co definiowano jako niewystępowanie utrwalonego AF w czasie ostatniego badania kontrolnego. W odniesieniu do badanych głównych punktów końcowych oceniono wpływ takich czynników, jak wiek, płeć, występowanie choroby strukturalnej serca lub niewydolności serca, frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF), wymiar lewego przedsionka (LA), przebieg AF przed wszczepieniem rozrusznika, czas trwania załamka P w okresie implantacji oraz stosowana metoda stymulacji, tj. lokalizacja elektrody prawopredsionkowej w RAA lub w okolicy wiązki Bachmanna.

Na podstawie uzyskanych wyników nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w wieku chorych, występowaniu schorzeń sercowych i pozasercowych oraz LVEF. Byli to pacjenci w wieku (średnio) 67 lat w grupie RA i 69 lat w grupie BB, na ogół z prawidłową funkcją skurczową LV (średnia LVEF >55%), u których najczęściej rozpoznawano nadciśnienie tętnicze, natomiast stosunkowo rzadko niewydolność serca. W obu grupach występowało łagodne powiększenie LA (wymiar LA średnio 43 mm) oraz nasilone zaburzenia przewodzenia w przedsionkach (załamek P w okresie zabiegu średnio 145 ms), ale nie było tu różnic pomiędzy grupami. Również przebieg AF do czasu zabiegu nie różnił się w obu grupach, przy tym trzeba podkreślić, że szereg czynników wskazywało na istotne ryzyko nawrotów arytmii oraz progresji do utrwalonego AF. Czas występowania AF przez implantacją wynosił (mediana) 5,4 lat w grupie RA i 4,2 lat w grupie BB. U odpowiednio: 22% i 14% chorych objawowe napady AF występowały kilka razy w tygodniu, co najmniej raz w miesiącu u 36% i 41% osób, a w okresie 3 miesięcy przed zabiegiem u 80% pacjentów w ekg zarejestrowano przynajmniej jeden napad AF. W roku bezpośrednio przed zabiegiem u ponad 80% chorych w obu grupach wykonano w warunkach szpitalnych przynajmniej jedną kardiowersję elektryczną lub farmakologiczną AF i ponad 75% chorych było leczonych szpitalnie z powodu AF, ale nie stwierdzono tu istotnych różnic pomiędzy grupami. U ponad 90% pacjentów w obu grupach przed zabiegiem stosowano leki antyarytmiczne.

Zastosowanie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej przyniosło wymierne korzyści kliniczne w obu grupach. Przy tym leczenie antyarytmiczne w okresie wypisu ze szpitala po zabiegu oraz w czasie ostatniej kontroli nie różniło się istotnie pomiędzy grupami i najczęściej stosowano leki antyarytmiczne klasy 1 i klasy 3. W całym okresie obserwacji po zabiegu 99% pacjentów w obu grupach przyjmowało leki antyarytmiczne.

W czasie 18 mies. obserwacji 93% chorych w grupie RA i 87% w grupie BB utrzymało rytm zatokowy. W grupie RA po 5 latach rytm zatokowy rejestrowano u 77%, a po 7 latach u 68,5% osób. Zwraca także uwagę, że udar mózgu lub TIA wystąpił w grupie RA u 2,4% chorych rocznie, a w grupie BB u 2,9% i wyniki te są bardzo korzystne na tle ogólnej populacji pacjentów z AF. W obu grupach stwierdzono znamienne

zmniejszenie częstości subiektywnego odczuwania AF, konieczności leczenia AF przy pomocy kardiowersji oraz hospitalizacji z powodu AF. W czasie ostatniego badania kontrolnego u 70% chorych w grupie RA i 69% w grupie BB częstość objawowych napadów AF była mniejsza przynajmniej o 1 klasę w porównaniu do okresu przed zabiegiem, przy tym, odpowiednio: 48% i 53% osób w ogóle nie odczuwało AF. W obu grupach już w pierwszym roku po wszczepieniu rozrusznika znamienne zmniejszył się odsetek chorych, u których w warunkach szpitalnych wykonywano kardiowersję AF (zarówno elektryczną, jak i farmakologiczną), jak również średnia liczba tych zabiegów przeprowadzonych u jednego chorego. Istotnie zmniejszył się też odsetek pacjentów leczonych szpitalnie z powodu AF, średni czas takiego leczenia oraz średnia liczba hospitalizacji jednego chorego z powodu AF. Przy tym korzyści te utrzymały się w dalszej obserwacji, co w grupie RA stwierdzano na przestrzeni 9 lat po wszczepieniu rozrusznika.

Badanie efektów elektrofizjologicznych różnych sposobów stymulacji przedsionków na podstawie zapisów ekg oraz IEGM przeprowadzono u 81 chorych w grupie RA i 78 osób w grupie BB. Badania te potwierdziły, że jednomiejscowa stymulacja RAA może nasilać zaburzenia przewodzenia w przedsionkach. Potwierdzają one również słuszność przyjętych założeń, że umieszczenie elektrody prawoprzedSIONKOWEJ w okolicy wiązki Bachmanna powoduje większą synchronię aktywacji elektrycznej przedsionków. Obie metody stymulacji wielomiejscowej powodowały znamienne skrócenie załamka P w porównaniu do rytmu zatokowego, ale było ono o 33% większe u pacjentów z elektrodą w okolicy wiązki Bachmanna. Czas trwania załamka P w czasie stymulacji wielomiejscowej był tu istotnie krótszy w porównaniu do chorych z elektrodą w RAA:  $117 \pm 13$  ms vs.  $123 \pm 14$  ms ( $p < 0,01$ ).

Jednak pomimo większej synchronii aktywacji elektrycznej w grupie BB nie stwierdzono istotnych różnic efektów klinicznych ani antyarytmicznych pomiędzy obiema metodami stymulacji wielomiejscowej. W okresie obserwacji po zabiegu zmarło 30 chorych i nie było różnic w przeżywalności pomiędzy grupami. Nie było też różnic w występowaniu udarów niedokrwiennych mózgu lub TIA, a analiza wieloczynnikowa nie wykazała tu znaczenia lokalizacji elektrody prawoprzedSIONKOWEJ. Porównując efekty kliniczne obu metod stymulacji – poza większym odsetkiem chorych w grupie BB, u których częstość napadów AF zmniejszyła się o 2 klasy, zmiany subiektywnego odczuwania AF nie różniły się istotnie w obu grupach. W obu porównywanych latach po implantacji nie stwierdzono też znaczących różnic pomiędzy grupami w leczeniu AF przy pomocy kardiowersji, ani w odniesieniu do hospitalizacji z powodu AF.

Również wyniki badania trzech głównych punktów końcowych, na podstawie których oceniano efektywność antyarytmiczną stymulacji nie wykazały, aby wpływała na nią lokalizacja elektrody w prawym przedsionku. Natomiast niezależnym czynnikiem, który wpływał na zmniejszenie przynajmniej o 1 klasę subiektywnego odczuwania częstości napadów AF po wszczepieniu rozrusznika był czas występowania arytmii i sprzyjał temu krótszy wywiad AF. W odniesieniu do utrwalonego AF w analizie wieloczynnikowej wykazano, że ryzyko rozwoju tej arytmii było zwiększone u pacjentów z dłuższym wywiadem AF, chorobą strukturalną serca lub dłuższym załamkiem P w okresie zabiegu. W przypadku czasu do wystąpienia pierwszego, udokumentowanego w ekg, objawowego AF po implantacji stymulatora wykazano, że ryzyko było tu większe u osób z dłuższym wywiadem AF, większą liczbą napadów AF w okresie 3 miesięcy przed zabiegiem, niższą LVEF oraz obserwowano tendencję ( $p = 0,07$ ) w przypadku dłuższego

czasu trwania załamka P w okresie zabiegu. Stwierdzono także, że w całej populacji pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową ryzyko wystąpienia utrwalonego AF było większe u osób, u których w okresie zabiegu stwierdzano wydłużenie załamka P  $\geq 165$  ms, w porównaniu do osób, u których wynosił on  $< 165$  ms. Ponadto, ryzyko wystąpienia pierwszego ocenianego objawowego AF po wszczepieniu stymulatora było większe u pacjentów z załamkiem P  $\geq 157$  ms, w porównaniu do osób, u których wynosił on  $< 157$  ms.

W obu grupach stwierdzono, że odsetek stymulacji przedsionków był większy u chorych, u których po wszczepieniu stymulatora nie występowało AF, w porównaniu do osób, u których odnotowano przynajmniej jeden napad AF, choć nie uzyskano znamienności statystycznej dla tych różnic. Natomiast w grupie RA u pacjentów, u których wystąpiło utrwalone AF odsetek stymulacji przedsionków był znamienne mniejszy w porównaniu do osób bez utrwalonego AF. Stwierdzono to również w grupie BB, ale różnica nie była tu istotna statystycznie. Wyniki te wskazują, że zwiększenie odsetka stymulacji przedsionków może być korzystne u chorych leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową, stąd przydatne może być zastosowanie u tych osób algorytmów stymulacji typu *overdrive*.

Powikłania i niepowodzenia stymulacji analizowano u 276 pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową. Nie odnotowano żadnych powikłań w czasie zabiegu, ani żadnych, które były przyczyną zgonu chorego podczas dalszej obserwacji. Problemy związane z elektrodą prawopredsionkową stwierdzono u 8,3%, a z elektrodą lewopredsionkową u 9,8% pacjentów. Powikłania wystąpiły u 27% osób w grupie RA i 23% chorych wymagało leczenia zabiegowego, przy tym odnotowano je głównie w późniejszym ( $> 30$  dni) okresie po wszczepieniu stymulatora. Natomiast w grupie BB stwierdzono je u 14% pacjentów, głównie we wczesnym okresie po zabiegu ( $\leq 30$  dni) i u 7% konieczna była reoperacja. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do problemów związanych z elektrodą prawopredsionkową (10% osób w grupie RA i 5% w grupie BB), ani powikłań infekcyjnych będących przyczyną reoperacji (4,5% i 1% chorych). Większa liczba powikłań w grupie RA wynikała z dłuższego okresu obserwacji tych pacjentów. Ponadto u 5% chorych doszło tu do dyslokacji elektrody CS, czego nie stwierdzano w grupie BB. Przy tym w grupie BB u 93% pacjentów zastosowano elektrody z aktywną fiksacją, które implantowano w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku CS i takie rozwiązanie zmniejszyło ryzyko dyslokacji elektrody (w grupie RA zastosowano je u 45% osób). W czasie długoterminowej obserwacji 96% wszystkich pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową ma prawidłowo funkcjonujący układ stymulujący.

**II. Drugą część pracy** poświęcono badaniu efektów hemodynamicznych porównywanych metod wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej na podstawie badania echokardiograficznego. Przy pomocy aparatu Vivid 7 (firmy GE) przeprowadzono badanie echokardiograficzne w prezentacji M-mode, 2D, techniką doplera pulsacyjnego oraz doplera tkankowego w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionków z opóźnieniem międzyprzedsionkowym 15 ms. U badanych pacjentów oceniono wielkość jam serca, LVEF, czas wyrzutu krwi przez zastawkę aortalną (LVET), wskaźnik wydolności mięśnia sercowego (MPI), rzut serca (na podstawie pomiaru całki prędkości przepływu w czasie przez zastawkę aortalną), mechaniczne opóźnienie AV w prawym i lewym sercu, parametry napływu przez zastawkę mitralną i trójdzielną oraz przepływu w żyłach płuc-

nych. Przy ocenie opóźnień i sekwencji skurczu obu przedsionków mierzono różnicę pomiędzy szczytem fali przedsionkowej napływu mitralnego i trójdzielnego. Wynik dodatni tej różnicy wskazuje na typową (prawy-lewy) sekwencję skurczu przedsionków, wynik ujemny – na jej odwrócenie. Przy zastosowaniu tkankowego dopлера pulsacyjnego mierzono czas od impulsu stymulacji do początku regionalnej fali przedsionkowej, który odzwierciedla opóźnienie elektromechaniczne w badanym obszarze. Czas ten wyznaczano w obrębie bocznej, przedniej i dolnej ściany LA, przegrody międzyprzedsionkowej oraz bocznej ściany prawego przedsionka. Na tej podstawie oceniono synchronię skurczu obu przedsionków oraz synchronię skurczu w obrębie prawego i lewego przedsionka.

Badanie echokardiograficzne wykonano u 28 pacjentów z grupy RA i 29 osób z grupy BB. Jest to największa, jak dotąd, populacja pacjentów, u których przy pomocy echokardiografii przeprowadzono szczegółową ocenę parametrów hemodynamicznych, napływu przedsionkowo-komorowego, sekwencji i synchronii skurczu przedsionków w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej.

Obie grupy nie różniły się pod względem wieku, płci, rodzaju schorzeń współistniejących, ani leczenia farmakologicznego. Nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach przepływu w żyłach płucnych, ani napływu przedsionkowo-komorowego, poza krótszym średnim czasem do szczytu fali przedsionkowej napływu mitralnego w grupie BB. Wskazywało to na wcześniejszą aktywację LA u tych pacjentów. Ponadto, przy użyciu dopлера tkankowego wykazano, że z wyjątkiem bocznej ściany prawego przedsionka, umieszczenie elektrody w okolicy wiązki Bachmanna powodowało znamienne przyspieszenie skurczu w pozostałych ścianach przedsionków. W efekcie w grupie BB obserwowano znamienne większą synchronię skurczu w obrębie LA ( $p=0,001$ ) oraz tendencję do lepszej koordynacji skurczu obu przedsionków ( $p=0,08$ ). Wyniki te potwierdzają słuszność założeń teoretycznych badanej nowej metody stymulacji wielomiejscowej, która zakłada „podwójną” resynchronizację elektryczną LA i jego wcześniejszą aktywację w wyniku stymulacji w regionie CS oraz okolicy wiązki Bachmanna. Jednak nie wykazano, aby lokalizacja elektrody prawoprzedsionkowej wywierała wpływ na globalną hemodynamikę skurczu serca: czas LVET, wskaźnik MPI oraz rzut serca nie różniły się w porównywanych grupach.

W wyniku wcześniejszej aktywacji LA w grupie BB stwierdzono odwrócenie typowej (prawy-lewej) sekwencji skurczu przedsionków. Występowało to również w grupie RA, ale dwukrotnie rzadziej. Jednak stopień wzajemnego opóźnienia skurczu przedsionków nie różnił się pomiędzy grupami, a wyniki porównania czasu trwania fali przedsionkowej napływu mitralnego i przepływu w żyłach płucnych wykazały, że zmiana sekwencji skurczu nie powodowała wzrostu ciśnienia w LA. Wskaźnik MPI i rzut serca nie różniły się pomiędzy grupami. Nie stwierdzono zatem, aby odwrócenie sekwencji skurczu przedsionków powodowane przez umieszczenie elektrody prawoprzedsionkowej w okolicy wiązki Bachmanna miało znaczenie hemodynamiczne.

W pracy wykazano również, że poprawa synchronii aktywacji elektrycznej uzyskana dzięki stymulacji wielomiejscowej idzie w parze z poprawą synchronii mechaniki skurczu przedsionków. W całej badanej populacji stwierdzono bowiem korelację, że im krótszy był wystymulowany załamek P tym większa była synchronia skurczu w obrębie LA ( $r=0,3$ ,  $p=0,0596$ ). W grupie RA wykazano także korelację, że im większe skrócenie załamka P powodowała stymulacja tym większa była koordynacja skurczu obu przedsionków ( $r=-0,4$ ,  $p=0,03$ ).

**III. W trzeciej części pracy** badano występowanie niekorzystnego zjawiska detekcji potencjałów komorowych (FFRS) przy różnej lokalizacji elektrody przedsionkowej: w RAA, regionie wiązki Bachmanna oraz w okolicy ujścia i proksymalnym odcinku CS. Badanie to przeprowadzono także w zależności od rodzaju implantowanej elektrody dwubiegunowej, tj. odległości końcówki elektrody od jej pierścienia. Do badania FFRS kwalifikowano chorych, którzy spełniali następujące kryteria: 1) kardiopatowy rytm zatokowy  $>40/\text{min}$ ; 2) standardowe elektrody dwubiegunowe; 3) stymulator dwujamowy typu Logos DS., Actros D, Axios D/DR lub Philos DR, firmy Biotronik; 4) przynajmniej 3 miesiące po zabiegu. Badania przeprowadzono u chorych w pozycji leżącej, przy użyciu programatora ICS 3000 (firmy Biotronik), w konfiguracji czułości jedno- (UP) i dwubiegunowej (BP), w czasie rytmu zatokowego oraz podczas wielomiejscowej stymulacji przedsionków – po zaprogramowaniu stymulatora do trybu DDI 70–75/min z opóźnieniem międzyprzedsionkowym 15 ms i PVAB 50 ms.

W danym położeniu elektrody przedsionkowej oceniono warunki stymulacji i sterowania – amplituda fali P: minimalna ( $P_{\text{min}}$ ) i średnia ( $P_{\text{mean}}$ ). Występowanie FFRS oceniano w kanale markerów stymulatora przy najwyższej dostępnej czułości, którą następnie stopniowo zmniejszono aż do wartości, kiedy nie rejestrowano już znacznika odpowiadającego detekcji potencjałów komorowych. Amplitudę FFRS (FFRSa) szacowano na podstawie najwyższej wartości czułości, przy której nie rejestrowano już FFRS. Czas występowania FFRS (R-T1) mierzono przy najwyższej dostępnej czułości od początku zespołu QRS w ekg do pierwszego znacznika w kanale markerów odpowiadającego FFRS. Na podstawie stosunku amplitudy fali P do amplitudy FFRS określono margines bezpieczeństwa czułości, który oceniano dla  $P_{\text{min}}$  ( $P_{\text{min}}/\text{FFRSa}$ ) oraz  $P_{\text{mean}}$  ( $P_{\text{mean}}/\text{FFRSa}$ ). Ponadto, na podstawie zapisu IEGM w czasie rytmu zatokowego w danym położeniu elektrody przedsionkowej, przy czułości BP, przeprowadzono ręczny pomiar amplitudy potencjałów wewnątrzsercowych: przedsionkowej fali A i komorowej fali V i określano stosunek tych amplitud ( $A/V$ ).

Występowanie i charakterystykę FFRS badano u 139 pacjentów, w tym w RAA u 70, w regionie wiązki Bachmanna u 69, a w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku CS u 107 osób. Niniejsza praca jest pierwszą, w której zagadnienie to oceniano w odniesieniu do elektrod umieszczonych w okolicy wiązki Bachmanna. Ponadto liczebność badanej grupy jest znacznie większa niż w innych doniesieniach na ten temat.

We wszystkich badanych położeniach elektrod wyniki pomiarów FFRSa, R-T1 i stosunku amplitudy fali P do FFRSa w czasie rytmu zatokowego nie różniły się istotnie od uzyskanych w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej, zarówno przy czułości UP, jak i BP. Jest to zgodne z oczekiwaniami, gdyż w obu warunkach pomiaru aktywacja komór była spontaniczna. We wszystkich położeniach elektrod FFRS rejestrowano istotnie częściej przy czułości UP, a R-T1 był krótszy, w porównaniu do czułości BP, która powodowała także znamienne zmniejszenie FFRSa oraz zwiększenie marginesu bezpieczeństwa  $P_{\text{mean}}$  oraz  $P_{\text{min}}$  względem FFRSa.

Uzyskane wyniki wskazują, że przy powszechnie obecnie stosowanej czułości BP region wiązki Bachmanna prezentuje najlepsze warunki sterowania dla ograniczenia ryzyka wystąpienia zaburzeń powodowanych przez FFRS. Ma to istotne znaczenie praktyczne nie tylko u chorych leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową, ale także dla pacjentów ze stymulatorem sekwencyjnym, z dwujamowym ICD oraz CRT-D, u których występują napady AF i należy u nich rekomendować taką lokalizację elektrody przedsionkowej. W regionie wiązki Bachmanna FFRS rejestrowano znamienne rza-

dziej przy najwyższej czułości BP w porównaniu do RAA, FFRSa była istotnie mniejsza, a stosunek amplitudy fali P do FFRSa większy. Podczas wielomiejscowej stymulacji przedsionków FFRSa wynosiła tu najczęściej jedynie 0,1 mV, natomiast w RAA 0,4–0,6 mV. Uzyskano tu także wysoki margines bezpieczeństwa czułości: u 99% osób wskaźnik  $P_{min}/FFRSa$  wynosił  $\geq 5$ , w porównaniu do 66% chorych z elektrodą w RAA, u których u 13% wynosił  $< 2$ . W regionie wiązki Bachmanna amplituda fali A w IEGM była większa, a fali V mniejsza niż w RAA i uzyskano istotnie większy wskaźnik A/V. To pośrednio wskazuje, że margines bezpieczeństwa czułości jest większy przy takiej lokalizacji elektrody. Przy tym nawet przy użyciu elektrod z mniejszą odległością biegunów (10 mm), co może ograniczać FFRS, wykazano przewagę okolicy wiązki Bachmanna. Przy maksymalnej czułości BP FFRS stwierdzano tu znamienne rzadziej, FFRSa była istotnie mniejsza, a margines bezpieczeństwa czułości większy, niż w RAA. Natomiast przy badaniu FFRS nie wykazano, aby zastosowanie w RAA elektrod z odległością biegunów 10 mm przynosiło tu korzyści w porównaniu do elektrod z dystansem 15 mm.

W pracy wykazano, że ryzyko wystąpienia zaburzeń pracy stymulatora powodowanych przez FFRS jest największe w przypadku elektrod implantowanych w okolicy ujścia lub proksymalnym odcinku CS. Nawet przy czułości BP odsetek pacjentów, u których stwierdzano FFRS był największy w CS i również w IEGM falę V rejestrowano najczęściej przy tej lokalizacji elektrody. W czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej przy czułości BP równej 0,5 mV odsetek chorych, u których nie rejestrowano FFRS był istotnie mniejszy w CS w porównaniu do RAA oraz okolicy wiązki Bachmanna (odpowiednio: 14%, 91% i 97%). Przy czułości BP FFRSa była ponad 3-krotnie większa w CS niż w RAA, a ponad 7-krotnie większa w porównaniu do okolicy wiązki Bachmanna. Również margines bezpieczeństwa czułości był najniższy przy lokalizacji elektrody w CS. W czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej nawet przy zastosowaniu czułości BP oraz bardziej łagodnego kryterium  $P_{mean}/FFRSa$  – wskaźnik ten wynosił (mediana) w CS jedynie 2,2, w porównaniu do 9,7 w RAA i aż 26 w okolicy wiązki Bachmanna ( $p < 0,0001$ ). Przy tym w regionie CS wykazano korzyści z zastosowania elektrod dwubiegunowych z mniejszą odległością biegunów – 10 mm. Dzięki temu w czasie stymulacji przedsionków FFRSa była istotnie mniejsza i uzyskano większy margines bezpieczeństwa czułości BP, w porównaniu do elektrod z dystansem 31 mm. Dodatkowo zwiększył się odsetek chorych, u których margines ten wynosił  $\geq 3$ . Stąd w okolicy ujścia lub w proksymalnym odcinku CS należy rekomendować stosowanie elektrod dwubiegunowych z mniejszą odległością biegunów.

Badanie czasu rejestracji FFRS w ocenianych położeniach elektrod wykazało, że u chorych leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową przy użyciu rozruszników dwujamowych ryzyko wystąpienia zaburzeń pracy stymulatora powodowanych przez FFRS można zmniejszyć poprzez wydłużenie okresu PVAB w stymulatorze. U tych chorych należy rekomendować programowanie PVAB o długości 100 ms, a w przypadku stosowania stymulacji wyzwalanej – PVAB długości 150 ms.

**IV. Czwartą część pracy poświęcono badaniu występowania zaburzeń przewodzenia AV u osób leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową, które były przyczyną implantacji elektrody komorowej. Wyodrębniono dwie grupy pacjentów: jedną stanowiły osoby, u których z powodu bloku AV II lub III stopnia wszczepiono elektrodę komorową i dokonano zmiany trybu stymulacji (grupa AVB), a druga – pacjenci, którzy**

do czasu ostatniej kontroli utrzymali stymulację przedsionkową. Ponadto, w tej drugiej grupie osób badano występowanie nowych zaburzeń przewodzenia śródkomorowego oraz oceniano w czasie ostatniej kontroli przewodzenie AV, w tym w czasie stymulacji przedsionków. Badano wartość punktu Wenckebacha i wpływ różnych czynników na jego obniżenie  $\leq 100/\text{min}$ , a także na występowanie w czasie stymulacji wydłużenia odstępu impuls-R  $\geq 270$  ms, które potencjalnie może mieć znaczenie hemodynamiczne.

W pracy analizowano występowanie zaburzeń przewodzenia AV w jednej z największych, z dotąd opisanych, grup chorych leczonych stymulacją przedsionkową, przy tym ze stosunkowo długim okresem obserwacji. Fakt, że byli to pacjenci, u których implantowano dwie elektrody przedsionkowe nie wpływa na ryzyko wystąpienia bloku AV w obserwacji odległej, stąd uzyskane wyniki można ekstrapolować na całą populację chorych z bradyarytmią zatokową leczonych konwencjonalną stymulacją przedsionkową

Wśród 276 osób leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową u 20 pacjentów wszczepiono elektrodę komorową z powodu bloku AV II lub III stopnia (grupa AVB) – ryzyko roczne 2,5%. Powodem zmiany trybu stymulacji u większości chorych był blok AV typu Wenckebacha, najczęściej bezobjawowy, a tylko u 2 osób napadowy blok AV całkowity. W czasie ostatniej kontroli w grupie AVB nie stwierdzono progresji zaburzeń przewodzenia AV, ani śródkomorowego. Stwierdzono, że obecność bloku AV I stopnia lub LAH w okresie implantacji układu przedsionkowego nie zwiększa ryzyka rozwoju bloku AV II lub III stopnia w czasie długoterminowej obserwacji, natomiast nie można ocenić wpływu LBBB, RBBB lub bloku dwuwiązkowego, gdyż w okresie zabiegu nie występowały one u żadnego chorego w grupie AVB.

Istotnym uzupełnieniem analizowanego zagadnienia są wyniki długoterminowej obserwacji (mediana 2,3 lat) pacjentów, którzy nie wymagali wszczęcia elektrody komorowej z powodu wystąpienia bloku AV. Wprawdzie w czasie ostatniego badania kontrolnego istotnie zwiększył się odsetek osób, u których w ekg rejestrowano blok AV I stopnia, jednak wydłużenie odstępu impuls-R  $\geq 270$  ms podczas wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej stwierdzono jedynie u 7% chorych, na co wpływało występowanie choroby strukturalnej serca lub stosowanie leków antyarytmicznych klasy 3. Również obniżenie punktu Wenckebacha  $\leq 100/\text{min}$  odnotowano tylko u 5% chorych. W tym czasie 95% osób przyjmowało leki antyarytmiczne lub digoksynę, w tym 58% chorych dwa, a 3% – trzy takie leki jednocześnie.

Wyniki niniejszej pracy, uzyskane na podstawie długoterminowej obserwacji dużej grupy pacjentów stanowią istotny argument za stosowaniem stymulacji przedsionkowej u osób z bradyarytmią zatokową i napadowym AF. Jest ona bezpieczną metodą leczenia, gdyż ryzyko rozwoju bloku AV II lub III stopnia u tych chorych jest niewielkie, pomimo intensywnego stosowania leków antyarytmicznych.



## 8. SUMMARY

It has been reported that atrial pacing can prevent atrial fibrillation (AF) by targeting its substrate, as abnormal atrial conduction promoting reentry is an important factor in AF development and/or maintenance. The choice of atrial pacing site(s) may thus play a crucial role in AF prevention. Pacing at the right atrial appendage (RAA), that had been conventional lead position for atrial pacing, may cause unfavourable changes in atrial electrophysiological properties. More recently it has been shown that pacing at the coronary sinus (CS) ostium or Bachmann's bundle area is more successful in AF prevention in comparison to RAA pacing. It was reported from invasive studies that AF patients had prolonged effective refractory periods in the Bachmann's bundle area and CS ostium, greater dispersion of refractoriness and increased conduction times when premature atrial impulses were applied. Moreover, pacing at these regions prevented AF initiation by single premature beats originating from the right or left atrium. These observations led to the concept of atrial resynchronization pacing, as a method of nonpharmacological AF treatment. It aims at pre-excitation of the abnormal substrate – the area where conduction block occurs, as a result of local differences in refractory periods or anisotropy. Pre-excitation at this region provides more synchronous atrial electrical activation. Thus, multisite atrial pacing was introduced as a method aimed to prevent atrial arrhythmias. It incorporates simultaneous pacing at the RAA and the left atrium from the CS ostium or distal CS, and acts as an electrical by-pass that compensates for anatomic and functional sites of conduction delay.

However, the issue of choice of the optimal site(s) of preventive atrial pacing remains unresolved. One may assume that electrical resynchronization of the atria by pacing at two specific sites: the Bachmann's bundle area and CS ostium, that are critical for AF initiation, can prevent its recurrence. Thus, in patients with multisite atrial pacing placement of the right atrial lead at the Bachmann's bundle region, instead of the standard RAA position would improve clinical outcome. Following this hypothesis a novel pacing modality was introduced and it was evaluated in this study.

The present study aimed to explore the significance of the right atrial lead location in patients treated with multisite atrial pacing. In patients from the RA group it was conventionally implanted in the RAA, and in the BB group the lead was placed at the Bachmann's bundle area. The left atrial lead in all patients was implanted in the CS ostium area or distal CS. An additional aim of the study was to assess the incidence of atrioventricular (AV) conduction disturbances after multisite atrial pacing insertion, and it was analyzed in relation to all population of patients treated with atrial pacing.

Patients were referred for multisite atrial pacing if they met the following criteria: 1) symptomatic documented recurrent AF (paroxysmal or persistent); 2) with a class I or II indications for pacing due to sinus node dysfunction or drug-induced sinus bradycardia; 3) patients with signs of advanced intra- and interatrial conduction delay: the sinus P-wave duration  $\geq 120$  ms on the surface ECG; 4) no evidence of II or III degree AV block.

Using these criteria 304 patients were qualified and in all multisite atrial pacing system was successfully implanted. In 199 patients the right atrial lead was placed in the RAA and in 105 patients it was located in the Bachmann's bundle region. This lead was connected to the atrial port and the CS lead to the ventricular port of standard dual chamber pacemaker. The follow-up was longer in the RA group: (median) 3.7 vs. 1.2 years in the BB group (the longest follow-up of 9.4 and 3.04 years, respectively). How-

ever, it should be emphasised that the population of patients with multisite atrial pacing in the present study is the biggest of ever described in the literature. Moreover, despite the difference in the follow-up duration between both groups, the observation period after multisite atrial pacing insertion is the longest of ever reported.

**The four main issues were reported on and analyzed in the present study:**

**I. In the first part of the study** antiarrhythmic efficacy and clinical effects of both methods of multisite atrial pacing were compared, as well as their problems and complications. Factors that may affect antiarrhythmic efficacy of multisite atrial pacing were evaluated. At the final control visit electrophysiological effects of pacing at various atrial sites were evaluated on the ECG recordings and intracardiac electrograms (IEGM) with the use of ICS 3000 programmer (Biotronik).

This was a retrospective study, and to assess antiarrhythmic efficacy and clinical effects of both methods of multisite atrial pacing only patients with at least 1 year of follow-up completed were included. To document AF after pacemaker implantation all ECG recorded AF episodes, and those lasting >30 min on Holter monitoring or in pacemaker data-logs were taken into account. In each patient data regarding AF history and its treatment before implantation were collected. Symptomatic AF paroxysms were qualified as: no AF, occasional AF – if they were reported <1 per month; frequent AF – if they occurred within the range of 1 episode per week to 1 episode per month, and very frequent – if patients reported >1 AF episode per week. During the follow-up survival and ischemic stroke or TIA events were evaluated and compared in both groups. To assess clinical effects of both methods of multisite atrial pacing all pharmacological and electrical cardioversions, and hospitalizations due to AF were noted in each patient in the consecutive years after implantation. At the final visit the frequency of symptomatic AF recurrences was assessed and compared with the data regarding the pre-implantation period. Pharmacotherapy administered after pacemaker insertion was evaluated.

Antiarrhythmic efficacy of multisite atrial pacing was assessed based on the three main end-points: 1) time to the first symptomatic AF episode documented on the ECG that led the patient to contact with the physician; 2) a decrease of at least 1 class in symptomatic AF recurrences, comparing to the pre-implantation period; and 3) successful rhythm control, defined as the absence of permanent AF at the end of follow-up. With respect to these main end-points the influence of following factors was evaluated: age, gender, presence of structural heart disease or heart failure, left ventricular ejection fraction (LVEF), left atrial (LA) diameter, AF history before implantation, sinus P-wave duration at implantation and the method of multisite atrial pacing: right atrial lead position in the RAA or at the Bachmann's bundle area.

Results from the present study show that there were no significant differences between the groups regarding age, cardiac and non-cardiac diseases and LVEF. These were patients in the mean age of 67 years in the RA group, and 69 years in the BB group, with arterial hypertension as the most common disease, infrequent heart failure, and the majority with normal LV function (mean LVEF>55%). In both groups mild LA enlargement was noted (mean LA 43 mm), and advanced interatrial conduction delay was present (mean P-wave at implantation 145 mm), but there were no differences in these parameters between the groups. There were also no differences regarding AF history before implantation between both groups. However, it should be emphasised that several factors indicated an increased risk of AF recurrences or its progression to permanent AF.

The AF symptoms duration was of (median) 5.4 years in the RA group and 4.2 years in the BB group. In 22% and 14% of patients from both groups AF occurred several times a week, and 36% and 41% of patients, respectively, reported at least one AF episode a month. Antiarrhythmic drugs were administered to over 90% of patients from both groups. Within the last 3 months before implantation 80% of patients from both groups had at least one ECG documented AF episode. Over 80% of patients required at least one in-hospital AF cardioversion, pharmacological or direct-current, in the last year before implantation, and over 75% of patients were hospitalized due to AF, however no differences were noted between the groups.

Multisite atrial pacing resulted in relevant clinical improvement in both groups. There were no significant differences between the groups in antiarrhythmic treatment at hospital discharge, as well as at the final control visit, and mainly class 1 or 3 antiarrhythmic drugs were prescribed after implantation. During the follow-up period 99% of patients from both groups received antiarrhythmic agents. During 18 months of follow-up 93% of RA patients and 87% of BB patients maintained in sinus rhythm. In the RA group 77% of patients were in sinus rhythm after 5 years, and 68.5% after 7 years of pacing. The incidence of ischemic stroke events or TIA was 2.4% per year in the RA group and 2.9% in the BB group, and with respect to general AF population this should be regarded very beneficial. In both groups significant alleviation of AF symptoms with multisite atrial pacing was observed, and the need for cardioversions and AF-related hospitalizations was reduced. At the final control 70% of RA and 69% of BB patients reported symptomatic improvement of at least 1 class and, respectively, 48% and 53% of patients from both groups became free of any AF-related symptoms. The need for in-hospital cardioversions, both pharmacological and direct-current, was significantly reduced during the first year of pacing, in comparison with data from the year preceding pacemaker implantation, and a significant decrease in number of cardioversions was noted. Additionally, the rate of hospital admissions due to AF decreased during the first year of follow-up, and a significant decrease in hospitalization duration was noted. This beneficial effects persisted during the follow-up, and in the RA group up to year 9 after multisite atrial pacing insertion.

In 81 patients from the RA group and 78 from the BB group electrophysiological effects of atrial pacing were evaluated with the use of ECG and IEGM recordings. An increase in interatrial conduction delay during single-site RAA pacing was noted. Other results support the hypothesis that pacing at the Bachmann's bundle area, instead of RAA, in patients with multisite atrial pacing improves electrical resynchronization of the atria. In both groups P-wave duration was significantly shorter during multisite atrial pacing than during sinus rhythm. However, the decrease in the P-wave was of 33% higher in patients from the BB group, and P-wave duration during multisite atrial pacing was significantly shorter:  $117 \pm 13$  ms vs.  $123 \pm 14$  ms in the RA group ( $p < 0.01$ ).

Despite greater improvement in atrial electrical resynchronization in the BB patients there were no significant differences in clinical and antiarrhythmic effects obtained with multisite atrial pacing in both groups. Thirty patients died during the follow-up period and the survival did not differ between the groups. There were also no differences in the incidence of stroke or TIA events, and multivariate analysis revealed that right atrial lead position had no influence on their occurrence. Despite higher percentage of patients with the decrease in AF symptoms of 2 classes in the BB group there were no other significant differences in AF-related symptoms in the groups. Moreover, in the compared years

after implantation there were no significant differences regarding in-hospital cardioversions, as well as AF-related hospitalization between both groups.

Results of the three main end-points used to assess the antiarrhythmic efficacy of multisite atrial pacing also revealed no differences between the groups. In multivariate analysis the only independent predictor of at least 1 class AF symptomatic alleviation after multisite pacing insertion was AF symptoms duration before implantation. Thus, shorter AF history resulted in greater symptomatic improvement. With respect to permanent AF, multivariate analysis revealed that the risk of its development after multisite pacing insertion was higher in patients with longer AF symptoms duration before implantation, in patients with structural heart disease or prolonged sinus P-wave duration at implantation. And with respect to the time to first symptomatic and ECG documented AF episode after multisite atrial pacing insertion, the predictors of its occurrence were longer AF history, higher number of ECG documented AF episodes within 3 months before implantation, lower LVEF, and ( $p=0,07$ ) prolonged sinus P-wave duration at implantation. In all population treated with multisite atrial pacing the risk of permanent AF development during the follow-up was increased in patients with the sinus P-wave duration at implantation of  $\geq 165$  ms, in comparison to patients with P-wave of  $< 165$  ms. Moreover, the risk of the first symptomatic and ECG documented AF episode after multisite atrial pacing insertion was increased in patients with the sinus P-wave duration at implantation of  $\geq 157$  ms, comparing to patients with P-wave of  $< 157$  ms.

In both groups the percentage of atrial pacing was higher in patients in whom there was no evidence of AF after implantation, comparing to patients with at least one AF episode, but the difference was not statistically significant. In the RA group the percentage of atrial pacing was significantly lower in patients who developed permanent AF, when compared to those with no permanent AF after pacemaker insertion. Similar results were obtained in the BB group, however with no statistical significance. These results indicate that an increase in the percentage of atrial pacing may be beneficial in patients treated with multisite atrial pacing. Thus, implementation of overdrive pacing algorithms in these patients may lead to further antiarrhythmic benefits.

Pacing-related complications were assessed in 276 patients. There were no procedural complications, nor any that led to patients' death during the follow-up. Right atrial lead-related problems were noted in 8.3% of patients, and CS lead-related problems in 9.8%. Complications occurred in 27% of RA patients, mainly  $> 30$  days after implantation, and 23% underwent surgical revision. In the BB group mainly early complications (within 30 days after implantation) were noted in 14% of patients, and 7% required reoperation. There were no significant differences between the groups regarding the right atrial lead-related problems (10% of RA vs. 5% of BB patients), nor infective complications requiring surgical revision (4.5% and 1% of patients). Higher number of complications in the RA group resulted from longer follow-up duration. Moreover, in 5% of RA patients the CS lead dyslodgement occurred, that was not noted in any patient from the BB group. In 93% of BB patients an active fixation lead was implanted in the CS orifice or proximal CS, and it significantly decreased the risk of the CS lead dyslocation (in the RA group it was implemented in 45% of patients). During the long-term follow-up 96% of patients maintained successful multisite atrial pacing.

**II. In the second part of the present study** hemodynamic effects of compared methods of multisite atrial pacing were evaluated by means of echocardiography. For all

patients transthoracic echocardiography was performed with M-mode, 2-dimensional, pulsed-wave Doppler and tissue Doppler imaging (Vivid 7, GE) during multisite atrial pacing with interatrial delay of 15 ms. In all patients the following measurements were performed: LV volumes and diameters, LA diameter, LVEF, LV ejection time (LVET), myocardial performance index (MPI), cardiac output – calculated from the aortic flow velocity integral, mechanical AV delay in the right and left heart, parameters of right and left ventricular inflows, as well as pulmonary vein inflow. Interatrial contraction delay was calculated as the time difference between the peak of the atrial filling waves at the mitral and tricuspid valves. Positive value of this difference indicates typical right-to-left atrial contraction sequence, negative value indicates its reversal. By recording with the pulsed-wave tissue Doppler the time interval from the pacing spike to the beginning of the atrial wave was measured, that reflects the electromechanical delay in the given atrial region. It was measured in the lateral, inferior and anterior LA, septal atrium, and lateral right atrium, thus allowing assessment of synchrony of the right and left atrial contraction, as well as intra-left-atrial and intra-right atrial contraction synchrony.

Echocardiographic examination was performed in 28 patients from the RA group and in 29 patients from the BB group. This population in the present study is the biggest of ever described, in whom hemodynamic effects, right and left ventricular inflows, atrial contraction synchrony and sequence during multisite atrial pacing were evaluated.

Both groups of patients did not differ with respect to age, gender, cardiac diseases and pharmacological treatment. There were no significant differences in parameters assessing the pulmonary veins inflow, nor the right and left ventricular inflow, despite the mean time interval to the peak of the atrial filling wave at the mitral valve, that was shorter in the BB group. It indicated earlier LA activation in these patients. Moreover, the pulsed-wave tissue Doppler examination revealed that with the right atrial lead placed at the Bachmann's bundle area the contraction in all, but right lateral, atrial walls occurred earlier, comparing to patients with the RAA lead site. As a result, the intra-left-atrial contraction synchrony was much better in the BB group ( $p < 0.001$ ), as well as the synchrony of the right and left atrial contraction ( $p = 0.08$ ). These results support the assumption of the novel method of multisite atrial pacing that aimed at "double" electrical resynchronization of LA: from the Bachmann's bundle and the CS orifice. However, the right atrial lead location had no influence on global cardiac performance, as there were no differences in LVET, MPI nor cardiac output between both groups.

Earlier LA activation in the BB patients reversed the usual right-to-left atrial contraction sequence. It was observed also in patients from the RA group, but occurred two times less frequently when compared with the BB group. However, the absolute mean value of interatrial contraction delay did not differ in both groups. Moreover, when the duration of atrial wave at the level of the mitral valve and pulmonary veins was compared, it revealed that the reversal of atrial contraction sequence did not increase LA pressure. There were also no differences regarding MPI and cardiac output between both groups. These results indicate, that the reversal of the usual right-to-left atrial contraction sequence caused by the right atrial lead placement in the Bachmann's bundle area had no impact on cardiac hemodynamics in patients treated with multisite atrial pacing.

The study showed, that improvement in synchrony of atrial electrical activation obtained with multisite atrial pacing was accompanied by improvement in synchrony of atrial mechanical contraction. In all examined patients correlation was found between the P-wave duration during multisite atrial pacing and the intra-left-atrial contraction syn-

chrony ( $r=0.3$ ,  $p=0.0596$ ). In the RA group there was significant correlation between the P-wave shortening during multisite atrial pacing when compared to sinus rhythm and the synchrony of the right and left atrial contraction ( $r=-0.4$ ,  $p=0.03$ ).

**III. Third part of the present study** aimed to assess the importance of atrial lead implantation site in relation to the incidence of unfavourable sensing of ventricular depolarization by the atrial lead, that is called far field R-wave sensing (FFRS). It was evaluated in the RAA, Bachmann's bundle area, and the CS ostium or proximal CS. Effects of the use of bipolar leads with different tip-to-ring spacing were also evaluated.

Patients were qualified for FFRS examination if they met the following criteria: 1) spontaneous sinus rhythm  $>40$  bpm, 2) with bipolar leads, 3) with Logos DS., Actros D, Axios D/DR or Philos DR (Biotronik) dual chamber pacemakers; and 4) at least 3 months after implantation. All measurements were performed in patients supine with simultaneous recording of the IEGM, marker channel and ECG by means of pacemaker programmer (Biotronik ICS 3000), with unipolar (UP) and bipolar (BP) sensing configuration, during sinus rhythm and multisite atrial pacing – after programming to the DDI mode with basic rate of 70–75 bpm, interatrial delay of 15 ms and PVAB of 50 ms.

In all atrial sites pacing (pacing threshold and impedance) and sensing conditions were evaluated – the minimal ( $P_{min}$ ) and the mean ( $P_{mean}$ ) sensed P-wave amplitude was established. The FFRS incidence was assessed with the highest available sensitivity, and it was indicated by the presence of the sense marker coincident with the R-wave, that was recorded on the marker channel. The FFRS timing (R-T1) was determined as the interval between the beginning of the QRS complex on the surface ECG and the first FFRS marker. Then the sensitivity was gradually decreased step by step, until no FFRS was seen (as indicated by the absence of a sense marker coincident with the R-wave). The FFRS amplitude (FFRSa) was defined as the highest sensitivity at which no FFRS occurred. To establish the sensing safety margin the ratio between  $P_{min}$  and the estimated FFRSa, as well as between  $P_{mean}$  and FFRSa was determined for each patient. In all atrial sites intracardiac signals were recorded on the IEGM during sinus rhythm with BP sensing configuration. The amplitude of atrial (A) and ventricular (V) signals was measured manually and A/V ratio was calculated.

The FFRS rate and characteristics was evaluated in 139 patients: in the RAA in 70, at the Bachmann's bundle region in 69, and in the CS ostium or proximal CS area in 107 patients. The present study is the first that reports on the prevalence and characteristics of FFRS at the Bachmann's bundle region. Moreover, the group of 139 patients outnumbers other studies.

In all atrial sites there were no significant differences in FFRSa, R-T1,  $P_{min}/FFRSa$  and  $P_{mean}/FFRSa$  measured in sinus rhythm and during multisite atrial pacing, both with UP and BP sensitivity. It was expected, as ventricular activation was spontaneous in both conditions. In all atrial sites FFRS occurred more frequently and started earlier with UP compared with BP sensing. BP sensitivity resulted also in lower FFRSa, and increased the mean sensing safety margin determined for  $P_{min}$  and  $P_{mean}$  amplitude.

Results from the present study indicate that with BP sensing configuration, that is nowadays widely used in cardiac pacing, Bachmann's bundle area features optimal conditions for signal sensing, and with such atrial lead position oversensing of R-wave may be prevented. This is of importance not only for patients treated with multisite atrial pacing, but also for AF patients referred for standard dual chamber pacing, ICD and

CRT-D. It allows programming of short PVAB, that would increase the sensitivity of atrial arrhythmia detection, as well as improve their discrimination from ventricular tachyarrhythmias in patients with dual chamber ICD.

At the highest BP sensitivity more patients were free from FFRS, FFRSa was lower and the ratio between the P-wave amplitude and FFRSa was higher at the Bachmann's bundle area, comparing to RAA. During multisite atrial pacing predominantly FFRSa of 0.1 mV were measured at the Bachmann's bundle region, and mainly 0.4–0.6 mV in the RAA position. Comparing with the RAA, the mean BP sensing safety margin at the Bachmann's bundle area was increased more than twice in relation to the Pmean, and nearly three times for the Pmin amplitude. In 99% of these patients this margin was  $\geq 5$  when determined for the Pmin amplitude, in comparison to 66% of patients at the RAA, where it was  $< 2$  in 13% of patients. The amplitude of A-wave on the IEGM was higher, and V-wave lower, that resulted in lower A/V ratio at the Bachmann's bundle region, comparing to RAA. It indirectly indicates the higher sensing safety margin at the former atrial lead site. Even with the use of optimized bipolar leads design with reduced interelectrode distance (10 mm), that was reported to reject FFRS, the results from the present study still favour the Bachmann's bundle region. At the maximal BP sensitivity the incidence of FFRS was significantly lower at the the Bachmann's bundle area compared to the RAA. FFRSa was more than twice lower, and the sensing safety margin at least twice increased at this site. Whereas using leads with shorter interelectrode spacing of 10 mm in the RAA was not beneficial in terms of FFRS incidence and characteristics, comparing to leads with a tip-to-ring distance of 15 mm.

The present study showed that the risk of FFRS-related disturbances is the highest with atrial leads implanted in the CS ostium area or proximal CS. Even with the use of BP sensitivity, that was clearly superior in rejecting FFRS compared with UP configuration in all examined atrial sites, the incidence of FFRS was the most frequent in CS. Ventricular signals on the IEGM were also recorded most frequently in the CS. At BP sensitivity of 0.5 mV, that is commonly used in modern dual chamber devices, the percentage of patients free from FFRS was the lowest at this site, when compared to RAA and Bachmann's bundle area (14%, 91%, 97%, respectively). The mean FFRSa was over 3 times higher in the CS when compared to RAA, and over 7 times comparing to the Bachmann's bundle area. The sensing safety margin was the lowest in CS. When determined as the Pmean/FFRS it was (median) only of 2.2 in the CS, in comparison to 9.7 in RAA and 26 in the Bachmann's bundle site. However, the use of leads with 10 mm interelectrode spacing in the CS was beneficial in terms of FFRS characteristics, comparing to leads with tip-to-ring distance of 31 mm. It resulted in lower FFRSa and higher BP sensing safety margin during multisite atrial pacing, with greater number of patients in whom this margin was  $\geq 3$ . Thus, in the CS ostium area or proximal CS the use of leads with 10 mm tip-to-ring distance should be recommended.

Data on FFRS timing obtained in the present study indicate, that in patients treated with multisite atrial pacing with the use of dual chamber pacemaker the FFRS-related consequences can be avoided with longer PVAB time programming. The PVAB of 100 ms should be recommended, and in patients with triggered (right-to-left and left-to-right) multisite atrial pacing – PVAB of 150 ms.

**IV. In the last part of the present study** the incidence of AV conduction disturbances, that required ventricular lead implantation after multisite atrial pacing insertion

was evaluated. All studied population with multisite atrial pacing was divided into the two groups: the AVB group consisted of patients in whom ventricular lead was implanted due to 2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> degree AV block occurrence, and the remaining patients who maintained atrial pacing at the final control comprised the control group. The influence of clinical and electrocardiographic factors on AV block occurrence was determined. Moreover, in patients who maintained multisite atrial pacing the prevalence of newly recognized intracardiac conduction disturbances was assessed, and AV conduction, also during atrial pacing, was examined at the final control visit. In these patients the Wenckebach point was determined, and the impact of clinical and electrocardiographic factors on its reduction  $\leq 100$  bpm was evaluated. The influence of these factors on the prolongation of the pacing spike-R interval  $\geq 270$  ms during multisite atrial pacing, that may have potential hemodynamic consequences, was also assessed.

The studied population was one of the biggest and with the long-term follow-up among other studies that analyzed the incidence of AV block requiring a change in pacing mode in patients treated with atrial pacing. The fact that all patients were implanted with two atrial leads had no influence on the risk of AV block occurrence, thus the results and conclusions from the present study can be addressed to all population of patients referred for atrial pacing, both conventional and multisite.

Among 276 patients treated with multisite atrial pacing in 20 patients ventricular lead was implanted due to 2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> degree AV block occurrence, and the annual risk was 2.5%. In the majority of patients it was due to asymptomatic AV block Wenckebach type, and only in 2 patients the intermittent 3<sup>rd</sup> degree AV block was documented. At the final control there was no evidence of progression in AV conduction disturbances, nor in intracardiac conduction disturbances in patients from the AVB group. The presence of 1<sup>st</sup> degree AV block or left anterior hemiblock (LAH) at time of atrial pacing insertion did not increase the risk of higher-degree AV block development during the long-term follow-up. However, the influence of LBBB, RBBB or bifascicular block cannot be determined in the present study, as no one patient from the AVB group presented with them at the time of multisite atrial pacing insertion.

Additional important data were obtained during the long-term (median 2.3 years) observation of patients who maintained atrial pacing at the final control without the need for a change in pacing mode due to the occurrence of AV block. The incidence of 1<sup>st</sup> degree AV block at the last control was higher in these patients when compared with the time of implantation. However, the prolongation of the pacing spike-R interval  $\geq 270$  ms during multisite atrial pacing was observed only in 7% of patients, and it was influenced by the presence of structural heart disease or administration of class 3 antiarrhythmic drugs. Also reduction in the Wenckebach point  $\leq 100$  bpm was infrequent, and found only in 5% of patients. At the time of final control in 95% of these patients antiarrhythmic drugs or digoxin were administered, 58% received 2, and 3% of patients – received 3 of these drugs simultaneously.

The results from the present study, obtained after long-term observation of a numerous population of patients indicate that atrial pacing should be widely used in patients with sinus node dysfunction and AF referred for permanent cardiac pacing. Atrial pacing is safe, and the risk of 2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> AV block occurrence requiring a change in pacing mode is low, even with the intensive use of antiarrhythmic drugs.



## 9. PIŚMIENICTWO

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-1853.
2. Adler SW, Bron ML, Nelson LK, Mehra R. Interelectrode spacing and right atrial location, both influence far-field ventricular electrogram amplitude. *PACE* 1999; 22: 876 (abstrakt).
3. Aggarwal RK, Connelly DT, Ray SG, Ball J, Charles RG. Early complications of permanent pacemaker implantation: no difference between dual and single chamber systems. *Br Heart J* 1995; 73(6): 571-575.
4. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischaemic stroke. *Chest* 2001; 119: 300S-320S.
5. Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen SJ. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. W: DP Zipes, J Jalife (red.): *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. NY: Grune & Stratton; 1985: 265-275.
6. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet* 1994 ; 344:1523-1528.
7. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, Pedersen AK. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus-syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210-1216.
8. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, Thuesen L, Vesterlund T, Pedersen AK, Mortensen PT. Atrio-ventricular conduction during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome. *Circulation* 1998; 98: 1315-1321.
9. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Pedersen AK, Mortensen PT, Vesterlund T. Arterial thromboembolism in patients with sick sinus syndrome: prediction from pacing mode, atrial fibrillation, and echocardiographic findings. *Heart* 1999; 81: 412-418.
10. Antani MR, Beyth RJ, Covinsky KE, Anderson PA, Miller DG, Cebul RD, Quinn LM, Landefeld CS. Failure to prescribe warfarin to patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 713-720.
11. Apiyasawat S, Thomas AJ, Spodick DH. Interatrial block during exercise tolerance tests as an additional parameter for the diagnosis of ischemic heart disease. *J Electrocardiol* 2005; 38 (4 Suppl): 150-153.
12. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 7: 1972-1982.
13. Ariyarahaj V, Asad N, Tandar A, Spodick DH. Interatrial block. Pandemic prevalence, significance, and diagnosis. *Chest* 2005; 128: 970-975.
14. Ariyarahaj V, Apiyasawat S, Spodick DH. Optimal P-wave duration for bedside diagnosis of interatrial block. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006; 11: 259-262.
15. Aronow WS, Gutstein H, Hsieh FY. Risk factors for thromboembolic stroke in elderly patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 366-367.
16. Asad N, Spodick DH. Prevalence of interatrial block in a general hospital population. *Am J Cardiol* 2003; 91: 609-610.
17. Ascione R, Caputo M, Calori G, Lloyd CT, Underwood MJ, Angelini GD. Predictors of atrial fibrillation after conventional and beating heart coronary surgery. *Circulation* 2000; 102: 1530-1535.
18. Attuel P, Pellerin D, Mugica J, Coumel P. DDD pacing: an effective treatment modality for recurrent atrial arrhythmias. *PACE* 1988; 11: 1647-1654.
19. Aytemir K, Aytemir K, Özer N, Atalar E, Sade E, Aksöyök S, Övünc K, Oto A, Özmen K, Kes S. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 2000; 23: 1109-1112
20. Bachmann G. The inter-auricular time interval. *Am Physiol* 1916; 41: 309-320.
21. Bailin SJ, Adler S, Giudici M. Prevention of chronic atrial fibrillation by pacing in the region of Bachmann's bundle: Results of a multicenter randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 912-917.
22. Barletta G, Del Bene R, Fantini F. The normal sequence of right and left atrial contraction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001; 6(3):222-228.
23. Barold SS. Permanent single chamber atrial pacing is obsolete. *PACE* 2001; 24(3): 271-275.
24. Bayés de Luna A. Electrocardiographic alterations due to atrial pathology. W: A. Bayes de Luna (red.): *Clinical electrocardiography: a textbook*. Nowy Jork, Futura Company, 1998: 69.

25. Becker R, Klinkott R, Bauer A, Senges JC, Schreiner KD, Voss F, Kuebler W, Schoels W. Multisite pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: potential mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(7): 1939-1946.
26. Belham MR, Gill J, Gammage MD, Holt PM. The electromechanical effects of pacing at different sites within the right atrium. *Europace* 2002; 4(4): 431-437.
27. Benjamin E, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel W, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98 : 946-952.
28. Bernstein SB, Van Natta BE, Ellestad MH. Experiences with atrial pacing. *Am J Cardiol* 1988; 61: 113-116.
29. Betts TR, Allen S, Roberts PR, Morgan JM. Inappropriate shock therapy in a heart failure defibrillator. *PACE* 2001; 24: 238-240.
30. Blanc JJ, De Roy L, Mansourati J, Poezevara Y, Marcon JL, Schoels W, Hidden-Lucet F, Barnay C; PIPAF Investigators. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace* 2004; 6(5): 371-379.
31. Bode F, Katchman A, Woosley RL, Franz MR. Gadolinium decreases stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101(18): 2200-2205.
32. Böhm A, Pinter A, Szekely A, Preda I. Clinical observations with long-term atrial pacing. *PACE* 1998; 1: 246-249.
33. Brandt J, Fähraeus T, Schüller H. Far-field QRS complex sensing via the atrial pacemaker lead. I. Mechanism, consequences, differential diagnosis and countermeasures in AAI and VDD/DDD pacing. *PACE* 1988; 11: 1432-1438.
34. Brandt J, Fähraeus T, Schüller H. Far-field QRS complex sensing via the atrial pacemaker lead. II. Prevalence, clinical significance and possibility of intraoperative prediction in DDD pacing. *PACE* 1988; 11: 1540-1544.
35. Brandt J, Anderson H, Fähraeus T, Schuller J. Natural history of sinus node disease treated with atrial pacing in 213 patients: implications for selection of stimulation mode. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 633-639.
36. Worzewski W. Far-field QRS complex sensing: prevalence and timing with bipolar atrial leads. *PACE* 2000; 23: 315-320.
37. Brouwer J, Nagelkerke D, Den Heijer P, Ruiters JH, Mulder H, Begemann MJS, Lie KI. Analysis of atrial sensed far-field ventricular signals: a reassessment. *PACE* 1997; 20 [Pt. 1]: 916-922.
38. Brunner M E, Brunner M, Olschewski M, Geibel A, Bode C, Zehender M. Long-term survival after pacemaker implantation. Prognostic importance of gender and baseline patient characteristics. *Eur Heart J* 2004; 25(1): 88-95.
39. Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, Josephson ME. Atrial conduction: effects of extrastimuli with and without atrial dysrhythmias. *Am J Cardiol* 1984; 54: 755-761.
40. Cabin HS, Clubb KS, Hall C, Perlmutter RA, Feinstein AR. Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1112-1116.
41. Camm AJ. Epidemiology and mechanism of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol* 1996; 78: 3-11.
42. Carlson M, Ip J, Messenger J, Beau S, Kalbfleisch S, Gervais P, Cameron DA, Duran A, Val-Mejias J, Mackall J, Gold M; Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT) Investigators. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 627-633.
43. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-880.
44. Centurion OA, Isomoto F, Fukatani M, Shimizu A, Konoe A, Tanigawa M, Kaibara M, Sakamoto R, Hano O, Hirata T. Relationship between atrial conduction defects and fractionated atrial endocardial electrograms in patients with sick sinus syndrome. *PACE* 1993; 16: 2022-2033.
45. Chauhan A, Grace AA, Newell SA, Stone DL, Shapiro LM, Schofield PM, Petch MC. Early complications after dual chamber versus single chamber pacemaker implantation. *PACE* 1994; 17(11 Pt 2): 2012-2015.
46. Chang CM, Lee SH, Lu MJ, Lin CH, Chao HH, Cheng JJ, Kuan P, Hung CR. The role of P wave in prediction of atrial fibrillation after coronary artery surgery. *Int J Cardiol* 1999; 68(3): 303-308.
47. Chauvin M, Shah DC, Haissaguerre M, Marcellin L, Brechenmacher C. The anatomic basis of connections between the coronary sinus musculature and the left atrium in humans. *Circulation* 2000; 101(6): 647-652.

48. Chevalier S, Basta M, Leitch JW. The importance of the left atrioventricular interval during atrioventricular sequential pacing. *PACE* 1997; 20[Pt.I]: 2958-2966.
49. Chirife R. Proposal of a method for automatic optimization of left heart atrioventricular interval applicable to DDD pacemakers. *PACE* 1995, 18(1 Pt1): 49-56.
50. Chirife R. Left heart function during right heart pacing. *PACE* 1995; 17(9): 1451-1455.
51. Choo MH, Holmes DR Jr, Gersh BJ, Maloney JD, Merideth J, Pluth JR, Trusty J. Permanent pacemaker infections: characterization and management. *Am J Cardiol* 1981; 48(3): 559-564.
52. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 2000; 133(8): 604-608.
53. Cohen J, Scherf D. Complete interatrial and intra-atrial block (atrial dissociation). *Am Heart J* 1995; 70: 24-34.
54. Conolly SJ, Kerr C, Gent M, Yusuf S. Dual-chamber versus ventricular pacing. Critical appraisal of current data. *Circulation* 1996; 94: 578-583.
55. Conolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusef S, Gilis AM, Sami MH, Talajic M, Tang AS, Klein GJ, Lau C, Newman DM, for the CTOPP Investigators. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2000; 342: 1385-1391.
56. Cools F, Van Twembeke W, Hemelhof H, Backers J. Feasibility of using atrial sensitivities below 0,5 mV in DDD(R) pacemaker with mode switching algorithm. *Prog Biomed Res* 1999; 4: 303-306.
57. Cools FJC, Van Twembeke RRC, Backers J, Verpooten GA. Stability of far field R wave signals in different conditions. *Europace* 2003; 5: 175-183.
58. Corbalan R, Arriagada D, Braun S, Tapia J, Huete I, Kramer A, Chavez A. Risk factors for systemic embolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 1992; 124: 149-153.
59. Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, Cocina EG, Gomez-Sanchez MA, Tamargo L. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation: slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol* 1983; 51: 122-128.
60. Coumel P, Friocourt P, Mugica J, Attuel P, Leclercq JF. Long-term prevention of vagal atrial arrhythmias by atrial pacing at 90/minute: experience with 6 cases. *PACE* 1983; 6: 552-560.
61. Coyne KS, Paramore C, Grandy S, Mercader M, Reynolds M, Zimetbaum P. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health* 2006; 9: 348-356.
62. Cozma D, Kalifa J, Pescariu S, Lighezan D, Stiubei M, Luca CT, Deharo JC, Djiane P, Dragulescu SI. Can simple Doppler measurements estimate interatrial conduction time? *PACE* 2003; 1 Pt 2: 436-439.
63. Curwin JH, Roelke M, Ruskin JN. Inhibition of bradycardia pacing caused by Far-Field atrial sensing in a third generation cardioverter defibrillator with an automatic gain feature. *PACE* 1996; 19: 124-126.
64. D'Allonnes GR, Pavin D, Leclercq C, Ecke JE, Jauvert G, Mabo P, Daubert JC. Long-term effects of biatrial synchronous pacing to prevent drug-refractory atrial tachyarrhythmia: a nine-year experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1081-91.
65. Daubert C, Gras D, Beder V, Leclercq C, Mabo P. Permanent atrial resynchronization by synchronous biatrial pacing in the preventive treatment of atrial flutter associated with high degree interatrial block. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87: 1535-1546.
66. Daubert C, Leclercq C, Le Breton H, Gras D, Pavin D, Pouvreau Y, Van Verooij P, Bakels N, Mabo P. Permanent left atrial pacing with a specifically designed coronary sinus lead. *PACE* 1997; 20(11): 2755-2764.
67. Daubert JC, Pavin D, Jauvert G, Mabo P. Intra- and interatrial conduction delay: implications for cardiac pacing. *PACE* 2004; 27: 507-525.
68. Dąbrowska B, Dąbrowski A. Podręcznik elektrokardiografii. Wyd. Lekarskie PZWL 1999: 58.
69. Dąbrowska-Kugacka A, Lewicka-Nowak E, Kutarski A, Świątecka G: Wpływ różnych rodzajów stymulacji przedsionkowej na stopień opóźnienia międzyprzedsionkowego. *Folia Cardiologica* 2001; tom 8, streszczenia (abstrakt).
70. Dąbrowska-Kugacka A, Lewicka-Nowak E, Kutarski A, Świątecka G: Interatrial mechanical delay during different atrial pacing modes. *Kardiologia Pol* 2001, tom 55, suppl. (abstrakt).
71. Dąbrowska-Kugacka A, Lewicka-Nowak E, Kutarski A, Zagożdżon P, Świątecka G. Hemodynamic effects of alternative atrial pacing sites in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 2003; 26[Pt. II]: 278-283.
72. Dąbrowska-Kugacka A, Lewicka-Nowak E, Kutarski A, Ruciński P, Raczak G: Hemodynamic effects of different atrial pacing sites in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2007; vol. 9, suppl. 3: iii4 (abstrakt).
73. de Bakker JMT, Hauer RNW, Simmers TA. Activation mapping, unipolar versus bipolar recording. W: Zipes DP, Jalife J (Eds). *Cardiac electrophysiology – from cell to bedside* 2<sup>nd</sup> edition. Filadelfia: WB Saunders Company, 1995: 1068-1078.

74. De Simone A, Sanatore G, Donnici G, Turco P, Romano E, Gazzola C, Stabile G. Dynamic and Dual-Site Atrial Pacing in the Prevention of Atrial Fibrillation: The STimolazione Atrial Dinamica Multisito (STADIM) Study. *PACE* 2007; 30: S71-S74.
75. De Sisti A, Attuel P, Manot S, Fiorello P, Halimi F, Leclercq JF. Electrophysiological determinants of atrial fibrillation in sinus node dysfunction despite atrial pacing. *Europace* 2000; 2: 304-311.
76. De Sisti A, Leclercq JF, Fiorello P, Manot S, Halimi F, Leclercq JF. Electrophysiologic characteristic of the atrium in sinus node dysfunction: atrial refractoriness and conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 30-33.
77. De Sisti A, Attuel P, Manot S, Fiorello P, Halimi F, Leclercq JF. Electrophysiological characteristic of the atrium in sinus node dysfunction with and without postpacing atrial fibrillation. *PACE* 2000; 23: 303-308.
78. De Sisti A, Leclercq JF, Stiubei M, Fiorello P, Halimi F, Attuel P. P wave duration and morphology predict atrial fibrillation recurrence in patients with sinus node dysfunction and atrial-based pacemaker. *PACE* 2002; 25: 1546-1554.
79. De Voogt WG, Van Mechelen R, Van Den Bos A, Scheffer M, Van Hemel NM, Koistinen J. A technique of lead insertion for low atrial septal pacing. *PACE* 2005; 28(7): 639-646.
80. De Voogt WG, Van Mechelen R, Scheffer M, Van Miltenburg van Zijl, Elhendy AA. Electrocardiographic characteristics in low atrial septum pacing. *J Electrocardiol* 2005; 38: 166-170.
81. De Voogt WG, Van Mechelen R, Van den Bos AA, Scheffer M, Van Hemel NM, Levine PA. Electrical characteristics of low atrial septum pacing compared with right atrial appendage pacing. *Europace* 2005; 7: 60-66.
82. Delfaut P, Saksena S, Prakash A, Krol RB. Long-term outcome of patients with drug-refractory atrial flutter and fibrillation after single- and dual-site right atrial pacing for arrhythmia prevention. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1900-1908.
83. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, Gialafos JE, Toutouzas PK. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; 135(5 Pt 1): 733-738.
84. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Chrisos D, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Lazaki E, Gialafos JE. Detection of hypertensive patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by computer-assisted P wave analysis. *J Hypertens* 1999; 17(10): 1463-1470.
85. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Papanikolaou V, Poralis K, Gialafos JE. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *PACE* 2000; 23: 352-358.
86. Doi A, Takagi M, Toda I, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Acute haemodynamic benefits of bi-atrial atrioventricular sequential pacing: comparison with single atrial atrioventricular sequential pacing. *Heart* 2004; 4: 411-418.
87. Doi A, Takagi M, Toda I, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Acute hemodynamic benefits of bi-atrial atrioventricular sequential pacing with the optimal atrioventricular delay. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(2): 320-326.
88. Duytschaever M, Danse P, Eijsbouts P, Alessie M. Is there an optimal pacing site to prevent atrial fibrillation? An experimental study in chronically instrumented goat. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 1264-1271.
89. Duytschaever M, Firsovaite V, Colpaert R, Alessie M, Tavernier R. Limited benefit of septal pre-excitation in pace prevention of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 269-277.
90. Eberhardt F, Bode F, Bonnemeier H, Boguschewski F, Schlei M, Peters W, Wiegand UK. Long term complications in single and dual chamber pacing are influenced by surgical experience and patient morbidity. *Heart* 2005; 91(4): 500-506.
91. Eckhard A, Ammer R, Lehmann G, Pütter K, Ayers GM, Pasquantonio J, Schömig A. Patient characteristics and underlying heart disease as predictors of recurrent atrial fibrillation after internal and external cardioversion in patients treated with oral sotalol. *Am Heart J* 1997; 134: 419-425.
92. Ellenbogen KA, Kapudia K, Walsh M, Mohanty PK. Increase in plasma atrial natriuretic factor during ventriculoatrial pacing. *Am J Cardiol* 1989; 64: 236-237.
93. Ellenbogen KA, Hellkamp AS, Wilkoff BL, Camunas JL, Love JC, Hadjis TA, Lee KL, Lamas GA. Complications arising after implantation of DDD pacemakers: the MOST experience. *Am J Cardiol* 2003; 92(6): 740-741.
94. Elshout SR, el Gamal MI, Tielen KH, van Gelder BM. Incidence of atrioventricular block and chronic atrial flutter/fibrillation after implantation of atrial pacemakers; follow-up of more than ten years. *Int J Cardiol* 1993; 3: 303-308.

95. Endoh Y, Nakamura A, Suzuki T, Mizuno M, Takara A, Ota Y, Kasanuki H. Clinical significance of prolonged P wave width after right atrial appendage pacing in sick sinus syndrome. *Circ J* 2003; 67: 485-489.
96. Ewy GA, Ulfers L, Hager WD, Rosenfeld AR, Roeske WR, Goldman S. Response of atrial fibrillation to therapy: role of etiology and left atrial diameter. *J Electrocardiol* 1980; 13:119-123.
97. Feuer JM, Shandling AH, Messenger JC. Influence of cardiac pacing mode on the long-term development of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1376-1379.
98. Fitts SM, Hill MRS, Mehra R, Friedman P, Hammill S, Kay GN, Prakash A, Webb C, Saksena S, for the DAPPAF Phase I Investigators. Design and implementation of the dual site atrial pacing to prevent atrial fibrillation (DAPPAF) clinical trial. *J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2: 139-144.
99. Fitts SM, Hill MRS, Mehra R, Gillis AM, for the PA Clinical Trial Investigator. High rate atrial tachyarrhythmia detections in implantable pulse generators: low incidence of false-positive detections. *PACE* 2000; 23: 1080-1086.
100. Flaker GC, Fletcher KA, Rothbart RM, Halperin JL, Hart RG. Clinical and echocardiographic features of intermittent atrial fibrillation that predict recurrent atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Am J Cardiol* 1995; 76: 355-358.
101. D, Renirie L, Begemann M, Van Krieken F. Amplitude and direction of atrial depolarisation using a multipolar floating catheter: principles for single lead VDD pacing. *PACE* 1991; 14: 1040-1048.
102. Franz MR, Moore H, Zabel M, Fletcher RD. Action potential alternans and slow conduction provoked by overdrive pacing in the "substrate" area in atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1994;458 (abstrakt).
103. Friedmann PA, Hill MRS, Hayes DL, Stanton MS. A randomized prospective study of dual site atrial pacing for the prevention of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 2, Suppl. A: 177A (abstrakt).
104. Frisella ME, Spodick DH. Confirmation of the prevalence and importance of a 12-lead investigation for diagnosis of interatrial block. *Am J Cardiol* 2005; 96: 696-697.
105. Fröhlig G, Kindermann M, Heisel A, Lawall P, Berg M, Schwaab B., Schieffer H. Mode switch without atrial tachyarrhythmias. *PACE* 1996; 19: 592 (abstrakt).
106. Fröhlig G, Helwani Z, Husch O, Berg M, Schieffer A. Bipolar ventricular far-field signals in the atrium. *PACE* 1999; 22: 1604-1613.
107. Fröhlig G, Berg M, Kusch O, Kindermann M, Schwaab B, Schieffer H. Bipolar ventricular far field sensing in the atrium: any impact of lead position (septum versus free wall) or tip to ring spacing (10 versus 30 mm)? *PACE* 1999; 22: 876 (abstrakt).
108. Funck RC, Adamec R, Lurje L, Capucci A, Ritter P, Shekan D, Slegers LC, Tavernier R, Ishikawa T; PROVE Study Group. Prevention by Overdriving. Atrial overdriving is beneficial in patients with atrial arrhythmias: first results of the PROVE Study. *PACE* 2000; 23: 1891-1893.
109. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society *Circulation* 2006; 114: 700-732.
110. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285 (22): 2864-2870.
111. Gelfand A, Ghosh M. Generalized linear models: A Bayesian view. W: Generalized linear models: a Bayesian perspective. (Ed.) Dey DK. Marcel Dekker Inc. Nowy Jork, Bazylea 2000: 3-21.
112. Gialafos EJ. P wave dispersion: A valuable electrocardiographic marker for the prediction of paroxysmal lone atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1999; 4: 39-45.
113. Gianfranchi L, Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N. Progression of permanent atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation and dual-chamber pacemaker implantation in patients with paroxysmal atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998; 8: 351-354.
114. Gilligan DM, Fuller IA, Clemons HF, Shepard RK, Dan D, Wood MA, Ellenbogen KA. The acute effects of biatrial pacing on atrial depolarization and repolarization. *PACE* 2000; 23(7):1113-1120.

115. Gillis AM, Wyse DG, Conolly SJ, Dubuc M, Philippon F, Yee R, Lacombe P, Rose MS, Kerr CD. Atrial pacing periblation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 2553-2558.
116. Gillis AM. Atrial pacing to prevent atrial fibrillation. *Cardiol Clinics* 2000; 18: 25-36.
117. Gillis AM, Connolly SJ, Lacombe P, Philippon F, Dubuc M, Kerr CR, Yee R, Rose MS, Newman D, Kavanagh KM, Gardner MJ, Kus T, Wyse DG. Randomized crossover comparison of DDDR versus VDD pacing after atrioventricular junction ablation for prevention of atrial fibrillation. The atrial pacing peri-ablation for paroxysmal atrial fibrillation PA (3) study investigators. *Circulation* 2000; 102: 736-741.
118. Gillis AM. Clinical trials of pacing for maintenance of sinus rhythm. *J Interv Card Electrophysiol* 2004; 10 (suppl. 1): 55-62.
119. Gillis AM, Chung MK. Pacing the right ventricle: to pace or not to pace? *Heart Rhythm* 2005; 2: 201-206.
120. Glikson M, von Feldt LK, Suman VJ, Hayes DL. Clinical surveillance of an active fixation, bipolar, polyurethane insulated pacing lead, Part I: The atrial lead. *PACE* 1994; 17(8): 1399-1404.
121. Glikson M, Hyberger LK, Hitzke MK, Kincaid DK, Hayes DL. Clinical surveillance of a tined, bipolar, J-shaped, steroid-eluting, silicone-insulated atrial pacing lead. *PACE* 1999; 7: 1079-1081.
122. Goethals MA, Timmermans W, Geelen P, Backers J, Brugada P. Mode switching failure during atrial flutter: the "2:1 lock-in" phenomenon. *Europace* 2003; 5: 95-102.
123. Goyal SB, Spodick DH. Electromechanical dysfunction of the left atrium associated with interatrial block. *Am Heart J* 2001; 142: 823-827.
124. Greenspon AJ, Hart RG, Dawson D, Hellikamp AS, Silver M, Flaker GC, Schron E, Goldman L, Lee KL, Lamas GA; MOST Study Investigators. Predictors of stroke in patients paced for sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1617-1622.
125. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(9): 1703-1719.
126. Griffin JC. Sensing characteristic of the right atrial appendage electrode. *PACE* 1983; 6: 22-25.
127. Gross JN, Moser S, Benedek ZM, Andrews C, Furman S. DDD pacing mode survival in patients with a dual-chamber pacemaker. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1536-1541.
128. Hanna IR, Heeke B, Bush H, Brosius L, King-Hageman D, Dudley SC Jr, Beshai JF, Langberg JJ. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Heart Rhythm* 2006; 3: 881-886.
129. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 131: 688-695.
130. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.
131. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart AM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999; 30: 1223-1229.
132. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JR. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 183-187.
133. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832-1839.
134. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, Andersen HR, Thorpe KE, Ellenbogen KA, Lee KL, Skene AM, Schron EB, Skehan JD, Goldman , Roberts RS, Camm AJ, Yusuf S, Connolly SJ. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation* 2006; 114: 11-17.
135. Hermida JS, Kubala M, Lescure FX, Delonca J, Clerc J, Otmani A, Jarry G, Rey JL. Atrial septal pacing to prevent atrial fibrillation in patients with sinus node dysfunction: results of a randomized controlled study. *Am Heart J* 2004; 148(2): 312-317.
136. Hesselton AB, Parsonnet V, Bernstein AD, Bonavita GJ. Deleterious effects of long-term single-chamber ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome: the hidden benefits of dual-chamber pacing. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(7): 1542-1549.
137. Ho PC, Tse HF, Lau CP, Hettrick DA, Mehra R. Effects of different atrioventricular intervals during dual-site right atrial pacing on left atrial mechanical function. *PACE* 2000; 23(11 Pt2): 1748-1751.

138. Höijer CJ, Höglund P, Schüller H, Brandt J. Single chamber atrial pacing: a realistic option in sinus node disease: a long-term follow-up study of 213 patients. *PACE* 2007; 30: 740-747.
139. Iliev I, Yamachika S, Muta K, Hayano M, Ishimatsu T, Nakao K, Komiya N, Hirata T, Ueyama C, Yano K. Preserving normal ventricular activation versus atrioventricular delay optimization during pacing: the role of intrinsic atrioventricular conduction and pacing rate. *PACE* 2000; 1: 74-83.
140. Inaba Y, Yuda S, Kobayashi N, Hashimoto A, Uno K, Nakata T, Tsuchihashi K, Miura T, Ura N, Shimamoto K. Strain rate imaging for noninvasive functional quantification of the left atrium: comparative studies in controls and patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(7): 729-736.
141. Inoue S, Becker AE. Posterior extensions of the human compact atrioventricular node: A neglected anatomic feature of potential clinical significance. *Circulation* 1998; 97: 188-193.
142. Inoue N, Ishikawa T, Sumita S, Kobayashi T, Matsushita K, Matsumoto K, Taima M, Shimura M, Uchino K, Kimura K, Umemura S. Suppression of atrial fibrillation by atrial pacing. *Circ J* 2006; 70: 1398-1401.
143. Irwin M, Carbol B, Senaratne M, Gulamhusein S. Long-term survival of chosen atrial-based pacing modalities. *PACE* 1996; 11 (Pt. 2): 179-1798.
144. Irwin ME, Bainey KR, Senaratne MP. Evaluation of the appropriateness of pacemaker mode selection in bradycardia pacing: how closely are the ACC/AHA guidelines followed. *PACE* 2003; 26: 2301-2307.
145. Israel CW, Gronfeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 47-52.
146. Jairath UC, Spodick DH. Exceptional prevalence of interatrial block in a general hospital population. *Clin Cardiol* 2001; 24: 548-550.
147. James TN. The connecting pathways between the sinus node and the A-V node and between the right and left atrium in the human heart. *Am Heart J* 1963; 66: 498-508.
148. Josephson ME, Kastor JA, Morganroth J. Electrocardiographic left atrial enlargement: electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates. *Am J Cardiol* 1977; 39: 967-971.
149. Josephson ME, Scherz DL, Kastor JA, Kitchen JG. Atrial endocardial activation in man: electrode catheter technique for endocardial mapping. *Am J Cardiol* 1977; 39: 972-981.
150. Kantharia BK, Wilbur SL, Padder FA, Pennington JC, Samuels FL, Movsowitz CM, Hessen SE, Saari C, Kutalek SP. Effect of different location of atrial lead position on nearfield and farfield electrograms in dual chamber pacemaker-defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol* 2001; 5: 59-66.
151. Kass RE, Raftery AE. Bayes factors. *J Am Statistic Assoc* 1995; 90: 773-795.
152. Katritsis D, Camm AJ. AAI pacing mode: when is it indicated and how should be achieved? *Clin Cardiol* 1993; 16: 339-343.
153. Katsivas A, Manolis AG, Lazaris E, Vassilopoulos C, Louvros N. Atrial septal pacing to synchronize atrial depolarization in patients with delayed interatrial conduction. *PACE* 1998; 21: 2220-2225.
154. Kerr CR, Tyers GF, Vorderbrugge S. Atrial pacing: efficacy and safety. *PACE* 1989; 12: 1049-1054.
155. Kerr CR, Boone J, Connolly SJ, Dorian P, Green M, Klein G, Newman D, Sheldon R, Talajic M. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: a noninterventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82 : 82N-85N.
156. Kerr CR, Connolly SJ, Roberts RS, Gent M, Gillis AM, Tang ASL, Talajic A, Abdollah H. Effect of pacing mode on cardiovascular death and stroke. The Canadian trial of physiologic pacing: long term follow-up. *PACE* 2002; 25: II: 553 (abstrakt).
157. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, Boone J, Sheldon R, Dorian P, Newman D. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005; 149: 489-496.
158. Khairallah F, Ezzedine R, Ganz LI, London B, Saba S. Epidemiology and determinants of outcome of admissions for atrial fibrillation in the United States from 1996 to 2001. *Am J Cardiol* 2004; 94: 500-504.
159. Kindermann M, Schwaab B, Berg M, Frohlig G. The influence of right atrial septal pacing on the interatrial contraction sequence. *PACE* 2000; 23(11 Pt2): 1752-1757.
160. Kiviniemi MS, Pines MA, Eranen HJ, Kettunen RV, Hartikainen JE. Complications related to permanent pacemaker therapy. *PACE* 1999; 22(5): 711-720.
161. Klein LS, Miles WM, Zipes DP. Effect of atrioventricular interval during pacing or reciprocating tachycardia on atrial size, pressure, and refractory period. Contraction-excitation feedback in human atrium. *Circulation* 1990; 82(1): 60-68.
162. Kleinert M, Elmquist H, Strandberg H. Spectral properties of atrial and ventricular endocardial signals. *PACE* 1979; 2: 11-19.
163. Koide Y, Yotsukura M, Sakata K, Yoshino H, Ishikawa K. Investigation of the predictors of transition to persistent atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2002; 25: 69-75.

164. Kolettis TM, Miller HC, Boon NA. Atrial pacing: who do we pace and what do we expect? Experiences with 100 atrial pacemakers. *PACE* 1990; 5: 625-630.
165. Korber T, Voss W, Ismer B, Weber F, Nienaber CA, von Knorre GH. Feasibility and safety of long-term AAI(R) pacing in isolated sinus node disease. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2006; 1: 19-25.
166. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98(5): 476-484.
167. Kristensen L, Nielsen JC, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK, Andersen HR. Incidence of atrial fibrillation and thromboembolism in a randomised trial of atrial versus dual chamber pacing in 177 patients with sick sinus syndrome. *Heart* 2004; 90: 661-666.
168. Kristensen L, Nielsen JC, Mortensen PT, Christensen PD, Vesterlund T, Pedersen AK, Andersen HR. Sinus and paced P wave duration and dispersion as predictors of atrial fibrillation after pacemaker implantation in patients with isolated sick sinus syndrome. *PACE* 2004; 27: 606-614.
169. Kukulski T, Voigt JU, Wilkenschhoff UM, Strotmann JM, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. A comparison of regional myocardial velocity information derived by pulsed and color Doppler techniques: an in vitro and in vivo study. *Echocardiography*. 2000; 17(7): 639-651.
170. Kutarski A, Oleszczak K, Wójcik M. Długotrwałe leczenie stałą stymulacją dwuprzedsionkową. Zaburzenia przewodzenia w obrębie przedsionków. *Kardiologia Polska* 2000; 52: 451-453.
171. Kutarski A, Oleszczak K, Ruciński P, Widomska-Czekajka T. Efekty leczenia arytmii przedsionkowych stałą stymulacją dwuprzedsionkową. *Kardiologia Polska* 2002; 56: 10-19.
172. Lamas GA, Orav EJ, Stamler BS, Ellenbogen KA, Sgarbossa EB, Huang SK, Marinchak RA, Estes NA 3<sup>rd</sup>, Mitchell GF, Lieberman EH, Mangione CM, Goldman L. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker selection in the elderly investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1097-1104.
173. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, Marinchak RA, Flaker G, Schron E, Orav EJ, Hellkamp AS, Greer S, McAnulty J, Ellenbogen K, Ehlert F, Freedman RA, Estes NA 3<sup>rd</sup>, Greenspon L. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 1854-1862.
174. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 12: 1440-1463.
175. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 2: 79-108.
176. Lau CP, Tse HF, Yu CM, Teo WS, Kam R, Ng KS, Huang SS, Lin JL, Fitts SM, Hetterick DA, Hill MRS, for the NIPP-AF Investigators. Dual-site atrial pacing for atrial fibrillation in patients without bradycardia. *Am J Cardiol* 2001; 88: 371-375.
177. Le Heuzey JY, Paziand O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, Guize L. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004; 147: 121-126.
178. Leclercq JF, De Sisti A, Fiorello P, Halimi F, Monot S, Attuel P. Is dual site better than single site atrial pacing in the prevention of atrial fibrillation? *PACE* 2000; 23: 2101-2107.
179. Lee MA, Weachter R, Pollak S, Kremers MS, Naik AM, Silverman R, Tuzi J, Wang W, Johnson LJ, Euler DE; ATTEST Investigators. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(11): 1926-1932.
180. Leier CV, Meacham JA, Schaal SF. Prolonged atrial conduction: a major predisposing factor for the development of atrial flutter. *Circulation* 1978; 57: 213-216.
181. Leon AR, Hellkamp AS, Marinchak RA, Yee R, Mittleman R, Wiber D, Tolentino A, Montanez A, Goldman L, Lee KL, Lamas GA. Dual chamber pacing for sinus node dysfunction decreases the likelihood of progression to chronic atrial fibrillation after incidence of atrial fibrillation. *PACE* 2002; 24: 714 (abstrakt).
182. Levy T, Walker S, Rochelle J, Paul V. Evaluation of biatrial, right atrial pacing, and no pacing in patients with drug refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84(4): 426-429.



183. Levy T, Walker S, Rex S, Paul V. A comparison between passive and active fixation leads in the coronary sinus for biatrial pacing: initial experience. *Europace* 2000; 3: 228-232.
184. Levy T, Jenkins GH, Walker S, Grieve L, Webb C, Buckley MG, Singer DR, Paul V. Does the mechanism of action of biatrial pacing for atrial fibrillation involve changes in cardiac haemodynamics? Assessment by Doppler echocardiography and natriuretic peptide measurements. *Europace* 2000; 2: 127-135.
185. Levy T, Walker S, Rex S, Rochelle J, Paul V. No incremental benefit of multisite atrial pacing compared with right atrial pacing in patients with drug refractory paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 2001; 85: 48-52.
186. Lewicka-Nowak E, Dąbrowska-Kugacka A, Kutarski A, Świątecka G: Funkcja mechaniczna przedsionków podczas różnych rodzajów stymulacji przedsionkowej u chorych z nawracającym migotaniem przedsionków. *Folia Cardiologica* 2001; tom 8, streszczenia (abstrakt).
187. Lewicka-Nowak E, Dąbrowska-Kugacka A, Kutarski A, Świątecka G: Atrial mechanical function during different atrial pacing modes in patients with recurrent atrial fibrillation. *Kardiol Pol* 2001, tom 55, suppl. (abstrakt).
188. Lewicka-Nowak E, Sterliński M, Dąbrowska-Kugacka A, Maciąg A, Kutarski A, Wilczek R, Gawrysiak M, Faran A, Lubiński A, Jankowska A, Kempa M, Kochańska A, Pytkowski M, Szwed H, Świątecka G, Raczak G. Problemy i niepowodzenia związane ze stosowaniem stymulacji dwukomorowej u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca. *Folia Cardiologica* 2005, tom 12, nr 5: 343-353.
189. Lewicka-Nowak E, Dąbrowska-Kugacka A, Tybura S, Krzymińska-Stasiuk E, Wilczek R, Staniewicz J, Świątecka G, Raczak G. Stymulacja wierzchołka lub drogi odpływu prawej komory w obserwacji długoterminowej: prospektywne, badanie kliniczne i echokardiograficzne z randomizacją. *Kardiol Pol* 2006; 64: 1082-1091.
190. Lewicka-Nowak E, Kutarski A, Dąbrowska-Kugacka A, Ruciński P, Zagożdżon P, Raczak G. A novel method of multisite atrial pacing, incorporating the Bachmann's bundle area and coronary sinus ostium, for electrical atrial resynchronization in patients with recurrent atrial fibrillation. *Europace* 2007; 9(9): 805-811.
191. Link MS, Estes NA 3rd, Griffin JJ, Wang PJ, Maloney JD, Kirchhoffer JB, Mitchell GF, Orav J, Goldman L, Lamas GA. Complications of dual chamber pacemaker implantation in the elderly. *Pacemaker Selection in the Elderly (PASE) Investigators. J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2(2): 175-179.
192. Lip GY, Tean KN, Dunn FG. Treatment of atrial fibrillation in a district general hospital. *Br Heart J* 1994; 71: 92-95.
193. Lipchenca I, Garrigue S, Glikson M, Barold SS, Clementy J. Inhibition of biventricular pacemakers by oversensing of far-field atrial depolarization. *PACE* 2002; 25: 365-367.
194. Liu Z, Hayano M, Hirata T, Tsukahara K, Quin Y, Nakao K, Nonaka M, Ischimatsu T, Ueyama C, Yana K. Abnormalities of electrocardiographic P wave morphology and their relation to electrophysiological parameters of the atrium in patients with sick sinus syndrome. *PACE* 1998; 21: 79-96.
195. Lorbar M, Levrault R, Phadke JG, Spodick DH. Interatrial block as a predictor of embolic stroke. *Am J Cardiol* 2005; 95: 667-668.
196. Lozano HF, Conde CA, Florin T, Lamas GA. Treatment and prevention of atrial fibrillation with non-antiarrhythmic pharmacologic therapy. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1000-1007.
197. Lubinski A, Kempa M, Lewicka-Nowak E, Krolak T, Raczak G, Swiatecka G. Electrical atrial remodeling assessed by monophasic action potential and atrial refractoriness in patients with structural heart disease. *PACE* 1998; 21: 2440-2444.
198. Ludinghausen MV, Ohmachi N, Boot C. Coverage of the coronary sinus and related veins. *Clin Anat* 1992; 5: 1-15.
199. Luria D, Bar-Lev D, Gurevitz O, Granit H, Rotstein Z, Eldar M, Glikson M. Long-term performance of screw-in atrial pacing leads: a randomized comparison of J-shaped and straight leads. *PACE* 2005; 28(9): 898-902.
200. Mabo P, Pouillot C, Kermarrec A, Lelong B, Lebreton H, Daubert C. Lack of physiological adaptation of the atrioventricular interval to heart rate in patients chronically paced in the AAIR mode. *PACE* 1991; 14(12): 2133-2142.
201. Mabo P, Paul V, Clementy J i wsp. Biatrial synchronous pacing for atrial arrhythmia prevention: The SYNBIAPACE Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 4 (abstrakt).
202. MacKay D. Bayesian interpolation. *Neural Computation* 1992; 4(3): 415-447.
203. Madan N, Saksena S. Long-term rhythm control of drug-refractory atrial fibrillation with "hybrid therapy" incorporating dual-site right atrial pacing, antiarrhythmic drugs, and right atrial ablation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 569-75

204. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149(3): 548-557.
205. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM, Munson JT, Douglas PS. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1535-1540.
206. Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA, Oettgen P, Douglas PS. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2193-2198.
207. Manolis AG, Katsivas AG, Vassilopoulos C, Koutsogeorgis D, Louvros NE. Prevention of atrial fibrillation by inter-atrial septum pacing guided by electrophysiological testing, in patients with delayed interatrial conduction. *Europace* 2002; 4:165-74.
208. Markides V, Schilling RJ, Ho SY, Chow AW, Davies DW, Peters NS. Characterization of left atrial activation in the intact human heart. *Circulation* 2003; 107(5): 733-739.
209. Masumoto H, Ueda Y, Usui A, Maseki T, Takagi Y, Usui M. Long-term clinical performance of AAI pacing in patients with sick sinus syndrome: a comparison with dual-chamber pacing. *Europace* 2004; 6: 444-450.
210. Matsumoto K, Ishikawa T, Sumita S, Matsushita K, Kawasaki N, Kobayashi T, Uchino K, Kimura K, Umemura S. Beneficial effects of biatrial pacing on cardiac function in patients with bradycardia - tachycardia syndrome. *Circ J* 2005; 68(7): 831-836.
211. Matsumoto K, Ishikawa T, Sumita S, Matsushita K, Inoue N, Kobayashi T, Uchino K, Kimura K, Umemura S. Assessment of atrial regional wall motion using strain Doppler imaging during biatrial pacing in the bradycardia-tachycardia syndrome. *PACE* 2006; 3: 220-225.
212. Mattioli AV, Castellani ET, Fusco A, Paolillo C, Mattiolo G. Stroke in paced patients with sick sinus syndrome: relevance of atrial mechanical function, pacing mode and clinical characteristics. *Cardiology* 1997; 88: 264-270.
213. Mattioli AV, Vivoli D, Mattioli G. Influence of pacing modalities on the incidence of atrial fibrillation in patients without prior atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1998; 19: 282-286.
214. Maury P, Schlaepfer J, Arbane M, Girod G, Kappenberger L. Incessant atrioventricular dissociation due to far-field QRS oversensing and recurrent mode switch in a dual chamber pacemaker. *Europace* 2002; 4: 149-153.
215. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, Hartling L, Klassen T, Abraham W. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004; 141(5): 381-390.
216. McComb JM, Gribbin GM. Chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation, atrioventricular node ablation and pacemakers: determinants and treatment. *Europace* 1999; 1:30-34.
217. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003; 139: 1018-1033.
218. Mehra R. Time to first recurrence as a trial endpoint: time to change? *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 280-284.
219. Michelucci A, Padeletti L, Chelucci A, Mezzani A, Porciani MC, Caruso F, Lebrun E, Bacci F, Martelli M, Gensini GF. Influence of age, lead axis, frequency of arrhythmic episodes, and atrial dimensions on P wave triggered SAECG in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 1996; 19: 758-767.
220. Milliez P, Deangelis N, Rucker-Martin C, Leenhardt A, Vicaut E, Robidel E, Beaufils P, Delcayre C, Hatem SN. Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 2193-2199.
221. Mirza I, James S, Holt P. Biatrial pacing for paroxysmal atrial fibrillation. A randomized prospective study into the suppression of paroxysmal atrial fibrillation using biatrial pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 457-463.
222. Mirza I, Holt P, James S. Permanent left atrial pacing: a 2-year follow-up of coronary sinus leads. *PACE* 2004; 27(3): 314-317.
223. Misier AR, Beukema WP, Oude Luttikhuis HA, Willems R. Multisite atrial pacing: an option for atrial fibrillation prevention? Preliminary results of the Dutch dual-site right atrial pacing for prevention of atrial fibrillation study. *Am J Cardiol* 2000; 86 (suppl): 20K-24K.
224. Moe GC. On the multiple wavelets hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Intern Pharmacodyn Ther* 1962; 140: 183-188.
225. Mond HG, Irwin M, Morillo C, Ector H. The world survey of cardiac pacing and cardioverter defibrillators: calendar year 2001. *PACE* 2004; 7(7): 955-964.

226. Monteregegi A, Marconi P, Olivotto I, Castelli G, Dolara A, Luisi ML, Gheri RG. Signal-averaged P-wave duration and risk of paroxysmal atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Am J Cardiol* 1996; 77: 266-269.
227. Mortensen PT, Sogaard P, Mansour H, Ponsonaille J, Gras D, Lazarus A, Reiser W, Alonso C, Linde CM, Lunati M, Kramm B, Harrison EM. Sequential biventricular pacing: evaluation of safety. *PACE* 2004; 27: 339-345.
228. Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med* 1991; 91: 156-161.
229. Munschauer FE, Priore RL, Hens M, Castilone A. Thromboembolism prophylaxis in chronic atrial fibrillation. Practice patterns in community and tertiary-care hospitals. *Stroke* 1997; 28: 72-76.
230. Munuswamy K, Alpert MA, Martin RH, Whiting RB, Mechlin NJ. Sensitivity and specificity of commonly used criteria for left atrial enlargement determined by M-mode echocardiography. *Am J Cardiol* 1984; 53: 829-832.
231. Murgatroyd FD, Nitzsche R, Slade AKB, Limousin M, Rosset N, Camm AJ, Ritter P, for the Chorous Multicenter Study Group. A new pacing algorithm for overdrive suppression of atrial fibrillation. *PACE* 1994; 17: 1966-1973.
232. Murray KT, Rottman JN, Arbogast PG, Shemanski L, Primm RK, Campbell WB, Solomon AJ, Olgin JE, Wilson MJ, Dimarco JP, Beckman KJ, Dennish G, Naccarelli GV, Ray WA; the AFFIRM Investigators. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM. *Heart Rhythm* 2004; 1: 669-675.
233. Murray KT, Mace LC, Yang Z. Nonantiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4 (3 Suppl): S88-S90.
234. Myrlandthefs MM, Ellestad MH, Startt-Selvester RH, Crump R. Significance of signal-averaged P-wave changes during exercise in patients with coronary artery disease and correlation with angiographic findings. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1619-1624.
235. Nair M, Shah P, Batra R, Kumar M, Mohan J, Kaul U, Arora R. Chronic atrial fibrillation in patients with rheumatic heart disease: mapping and radiofrequency ablation of flutter circuits seen at initiation after cardioversion. *Circulation* 2001; 104: 802-809.
236. Nash A, Fröhlig G, Taborsky M, Stammwitz E, Maru F, Bouwens LHM, Celiker C. Rejection of atrial sensing artifacts by a pacing lead with short tip-to-ring spacing. *Europace* 2005; 7: 67-72.
237. Neugebauer A, Mende M, Kolb HJ, Rother Traugott, Engelmann Lothar, Pfeiffer Dietrich. Long-term results of synchronous biatrial pacing for prevention of symptomatic atrial fibrillation. *PACE* 1999; 22 (4), Part II: 875 (abstrakt)
238. Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR. Programming a fixed long atrioventricular delay is not effective in preventing ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome. *Europace* 1999; 2: 113-120.
239. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 614-623.
240. Nunez A, Alberca MT, Cosio FG, Pastor A, Montero m, Ramos M, Carbonell R. Severe mitral regurgitation with right ventricular pacing, successfully treated with left ventricular pacing. *PACE* 2002; 25: 226-230.
241. O'Donnell D, Bourke JP, Furniss SS. Interatrial transseptal electrical conduction: comparison of patients with atrial fibrillation and normal controls. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 1111-1117.
242. Ogawa M, Suyama K, Kurita T, Shimizu W, Matsuo K, Taguchi A, Aihara N, Kamakura S, Shimomura K. Acute effects of different atrial pacing sites in patients with atrial fibrillation: comparison of single site and biatrial pacing. *PACE* 2001; 24(10): 1470-1478.
243. Ogawa M, Kumagai K, Gondo N, Matsumoto N, Suyama K, Saku K. Novel electrophysiologic parameter of dispersion of atrial repolarization: comparison of different atrial pacing methods. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13(2): 110-117.
244. Okreglicki A, Kim CH, Akiyama T, Coonan M, Corsello A, Flynn D, O'Gorman E, Daubert JP. Atrial lead position: the effect on measured farfield ventricular signals. *PACE* 1999; 21: 876 (abstrakt).
245. Olshansky B, Heller EN, Mitchell LB, Chandler M, Slater W, Green M, Brodsky M, Barrell P, Greene HL. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? Results from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2026-2033.
246. Opolski G. Electrotherapy in Poland in 2005. [www.rytm.serca.ptkardio.pl](http://www.rytm.serca.ptkardio.pl)

- 247.Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Niknam M, Sherfese L, Sahr D, Hettrick A; for the Atrial High Rate Trial Investigators. Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial. *PACE* 2007; 30: 404-411.
- 248.Ouali S, Anselme F, Hidden F, Savoure A, Cribier A, Saoudi N, Frank R. Effective long-term left atrial pacing using regular screw-in leads implanted within the coronary sinus. *PACE* 2003; 26(9): 1873-1877.
- 249.Ozer N, Yavuz B, Can I, Atalar E, Aksoyek S, Ovunc K, Ozmen F, Kes S. Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(9): 945-948.
- 250.Padeletti L, Porciani MC, Michelucci A, Colella A, Ticci P, Vena S, Costoli A, Ciapetti C, Pieragnoli P, Gensini GE. Interatrial septum pacing: a new approach to prevent recurrent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 1999; 3: 35-43.
- 251.Padeletti L, Porciani MC, Michelucci A, Colella A, Costoli A, Ciapetti C, Pieragnoli P, Musilli N, Gensini GM. Prevention of short-term reversible chronic atrial fibrillation by permanent pacing at the triangle of Koch. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4: 575-583.
- 252.Padeletti L, Pieragnoli P, Ciapetti C, Colella A, Musilli N, Porciani MC, Ricci R, Pignalberi C, Santini M, Puglisi A, Azzolini P, Spampinato A, Martelli M, Capucci A, Boriani G, Botto G, Proclemer A. Randomized crossover comparison of right atrial appendage pacing versus interatrial septum pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sinus bradycardia. *Am Heart J* 2001; 142: 1047-1055.
- 253.Padeletti L, Pieragnoli P, Ciapetti C, Colella A, Musilli N, Porciani MC, Michelucci A, Gensini GF. Prevention of paroxysmal atrial fibrillation by permanent septal atrial pacing: long-term follow-up. *Eur Heart J* 2001; 3(Suppl P): P2-P6.
- 254.Padeletti L, Purerfellner H, Adler SW, Waller TJ, Harvey M, Horvitz L, Holbrook R, Kempen K, Mugglin A, Hettrick DA; Worldwide ASPECT Investigators. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14(11): 1189-1195.
- 255.Papageorgiu P, Monahan K, Boyle NG, Seifert MJ, Beswick P, Zebede J, Epstein LM, Josephson ME. Site-dependent intra-atrial conduction delay: relationship to initiation of atrial fibrillation. *Circulation* 1996; 94: 384-389.
- 256.Parkash R, Green MS, Kerr CR, Connolly SJ, Klein GJ, Sheldon R, Talajic M, Dorian P, Humphries KH; Canadian Registry of Atrial Fibrillation. The association of left atrial size and occurrence of atrial fibrillation: a prospective cohort study from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2004; 148: 649-654.
- 257.Parsonnet V, Myers GH, Kresh YM. Characteristics of intracardiac electrograms II: atrial endocardial electrograms. *PACE* 1980; 3: 406-417.
- 258.Parsonnet V, Bernstein AD, Lindsay B. Pacemaker-implantation complication rates: an analysis of some contributing factors. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13(4): 917-921.
- 259.Parsonnet V, Bernstein AD, Neglia D. Nonthoracotomy ICD implantation: lessons to be learned from permanent pacemaker implantation. *PACE* 1995; 18(9 Pt 1): 1597-1600.
- 260.Petersen P, Kastруп J, Helweg-Larsen S, Boysen G, Godtfredsen J. Risk factors for thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Arch Intern Med* 1990; 150: 819-821.
- 261.Phibbs B, Marriott HJ. Complications of permanent transvenous pacing. *N Engl J Med* 1985; 312(22): 1428-1432.
- 262.Prakash A, Giorgberidze I, Hill M, Munsif A, Krol R, Delfaut P, Mathew P, Saksena S. Endocardial mapping of sites of conduction delay for atrial premature beats in patients with atrial fibrillation. *PACE* 1997; 20:[Part II]: 1161 (abstrakt).
- 263.Prakash A, Saksena S, Hill M, Krol RB, Munsif AN, Giorgberidze I, Mathew P, Mehra E. Acute effects of dual-site right atrial pacing in patients with spontaneous and inducible atrial flutter and fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1007-1014.
- 264.Prakash A, Default P, Krol RB, Saksena S. Regional right atrial and left atrial activation patterns during single and dual site pacing in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1197-1204.
- 265.Prakash A, Saksena S, Ziegler PD, Lokhandwala T, Hettrick DA, Delfaut P, Nanda C, Wyse DG. Dual site right atrial pacing can improve the impact of standard dual chamber pacing on atrial and ventricular mechanical function in patients with symptomatic atrial fibrillation: further observations from the dual site atrial pacing for prevention of atrial fibrillation trial. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 12(3): 177-187.

- 
266. Prinzen FW, Cheriex EC, Delhaas T, van Oosterhout MF, Arts T, Wellens HJ, Reneman RS. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: a study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block. *Am Heart J* 1995; 130: 1045-1053.
267. Prystowsky EN. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol* 2000; 85: 3-11.
268. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-2461.
269. Purerfellner H, Ruitter JH, Widdershoven JW, Van Gelder IC, Urban L, Kirchhof J, Havlicek A, Kornet L, PMOP Investigators. Reduction of atrial tachyarrhythmia episodes during the overdrive pacing period using the post-mode switch overdrive pacing (PMOP) algorithm. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1164-1171.
270. Quinones MA, Otto, CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi W. Recommendations for quantification of Doppler Echocardiography. A Report from Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. [www.asecho.org/freepdf/RecommendationsforQuantificationDopplerEcho.pdf](http://www.asecho.org/freepdf/RecommendationsforQuantificationDopplerEcho.pdf)
271. Ramsaran EK, Spodick DH. Electromechanical delay in the left atrium as a consequence of interatrial block. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1132-1134.
272. Raybaud F, Camous JP, Benoit P, Dolisi C, Baudouy M. Relationship between interatrial conduction times and left atrial dimension in patients undergoing atrioventricular stimulation. *PACE* 1995; 18: 447-450.
273. Reimold SC, Lamas GA, Cantillon CO, Antman EM. Risk factors for the development of recurrent atrial fibrillation: role of pacing and clinical variables. *Am Heart J* 1995; 129: 1127-1132.
274. Rein AJ, O'Donnell CP, Colan SD, Marx GR. Tissue velocity Doppler assessment of atrial and ventricular electromechanical coupling and atrioventricular time intervals in normal subjects. *Am J Cardiol* 2003; 92(11): 1347-1350.
275. Rensma PI, Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FI, Schalij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988; 62(2): 395-410.
276. Reynolds MR, Essebag V, Zimetbaum P, Cohen DJ. Healthcare resource utilization and costs associated with recurrent episodes of atrial fibrillation: the FRACTAL registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 628-633.
277. Ricci R, Pignalberi C, Santini L, Magris B, Russo m, Grovale N, DeSanto T, Santini M. Physiologic pacing for atrial fibrillation prevention in sinus node disease: long-term results. *PACE* 2006; 29: S54-S60.
278. Roithinger FX, Cheng J, SippensGroenewegen A, Lee RJ, Saxon LA, Scheinman MM, Lesh MD. Use of electroanatomic mapping to delineate transseptal atrial conduction in humans. *Circulation* 1999; 100: 1791-1797.
279. Roithinger FX, Abou-Harb M, Pachinger O, Hintringer F. The effect of the atrial pacing site on the total atrial activation time. *PACE* 2001; 24(3): 316-322.
280. Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Clinical and electrophysiologic course of sinus node disease: five-year follow-up study. *Am Heart J* 1985; 109 (3 Pt 1): 513-522.
281. Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H. Atrial versus ventricular pacing in sinus node disease: a treatment comparison study. *Am Heart J* 1986; 2: 292-297.
282. Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H. Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988; 116: 16-22.
283. Rosenqvist M, Obel IWP. Atrial pacing and the risk for AV block: is there a time for change in attitude? *PACE* 1989; 12: 97-101.
284. Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM, DeSanctis R. Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation* 1972; 46: 5-13.
285. Rudziński P, Ciesielczyk M, Religa W, Żebrowski M, Bednarkiewicz Z, Krzemińska-Pakuła M. Elderly and patients with sick sinus syndrome have lower chances for appropriate pacemaker mode selection, according to the Polish Cardiac Society recommendations - a single-centre retrospective analysis. *Kardiologia i Pol* 2006; 64(4): 391-395.
286. Sakamoto H, Kurabayashi M, Nagai R, Fujii J. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98: 1045-1046.
287. Saksena S, Prakash A, Hill M, Krol RB, Munsif AN, Mathew PP, Mehra R. Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 687-694.
288. Saksena S, Giorgberide I, Mehra R, Hill M, Prakash A, Krol RB, Mathew P. Electrophysiology and endocardial mapping of induced atrial fibrillation in patients with spontaneous atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 187-193.

289. Saksena S, Prakash A, Ziegler P, Hummel JD, Friedman P, Plumb VJ, Wyse DG, Johnson E, Fitts S, Mehra R, for the DAPPAF Investigators. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1140-1150.
290. Sanchez-Quintana D, Davies DV, Ho SY, Oslizlok P, Anderson RH. Architecture of the atrial musculature in and around the triangle of Koch: its potential relevance to atrioventricular nodal reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8(12): 1396-1407.
291. Santini M, Alexidou G, Ansalone G, Cacciatore G, Cini R, Turitto G. Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and modes of permanent cardiac pacing. *Am J Cardiol* 1990; 11: 729-735.
292. Santini M, Ricci R. Is AAI or AAIR still a viable mode of pacing? *PACE* 2001; 24 (3): 276-281.
293. Savaliev I, Gamm AJ. The results of pacing trials for the prevention and termination of atrial tachyarrhythmias: is there any evidence of therapeutic breakthrough? *J Interv Card Electrophysiol* 2003; 8: 103-115.
294. Savoure A, Fröhlig G, Galley D, Defaye P, Reuter S, Mabo P, Sadoul N, Amblard A, Limousin M, Anselme F. A new dual-chamber pacing mode to minimize ventricular pacing. *PACE* 2005; 28: S43-S46.
295. Schoels W, Offner B, Brachmann J, Kuebler W, el-Scherif N. Circus movement atrial flutter in the canine sterile pericarditis model. Relation of characteristics of the surface electrocardiogram and conduction properties of the reentrant pathway. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 799-808.
296. Schuchert A, Lepage S, Ostrander JJ, Bos RJ, Gwechenberger M, Nicholls A, Ringwald G. Automatic analysis of pacemaker diagnostic data in the identification of atrial tachyarrhythmias in patients with no prior history of them. *Europace* 2005; 7: 242-247.
297. Schüller H, Rueter J, Clausson E, Markowitz T. Far-field R-wave sensing- An old problem reappearing. *PACE* 1996; 19: 631 (abstract).
298. Sermasi S, Marconi M. VDD single-pass lead pacing: sustained pacemaker-mediated tachycardias unrelated to retrograde conduction. *PACE* 1992; 15: 1903-1907.
299. Sgarbossa EB, Pinski SL, Maloney JD, Simmons TW, Wilkoff BL, Castle LW, Trohman RG. Chronic atrial fibrillation and stroke in paced patients with sick sinus syndrome. Relevance of clinical characteristics and pacing modalities. *Circulation* 1993; 88: 1045-1053.
300. Shandling AH, Castellanel MJ, Messenger JC, Brownlee RR. Utility of the atrial endocardial electrogram concurrent with dual-chamber pacing in the determination of a pacemaker-mediated arrhythmia. *PACE* 1988; 11: 1419-1425.
301. Shroff SC, Ryu K, Martovitz NL, Hoit BD, Stambler BS. Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 534-541.
302. Sirbu C, Herbots L, D'hooge J, Claus P, Marciniak A, Langeland T, Bijmens B, Rademakers FE, Sutherland GR. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7(3): 199-208.
303. Skanes AC, Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Thorpe KE, Roberts RS; Canadian Trial of Physiologic Pacing. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. CTOPP Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 167-172.
304. Snoeck P, Decoster H, Vrints C, Marchand X, Kahn JC, Verherstraeten M, Berkhof M, Franque L. Predictive value of the P wave at implantation for atrial fibrillation after VVI pacemaker implantation. *PACE* 1992; 15: 2077-2083.
305. Spencer WH 3rd, Zhu DW, Markowitz T, Badruddin SM, Zoghbi WA. Atrial septal pacing: a method for pacing both atria simultaneously. *PACE* 1997; 20: 2739-2745.
306. Spiegelhalter D, Myles J, Jones D, Abrams K. An introduction to Bayesian methods in health technology assessment. *BMJ* 1999; 319: 508-512.
307. Spittell PC, Hayes DL. Venous complications after insertion of a transvenous pacemaker. *Mayo Clin Proc.* 1992; 67(3): 258-65.
308. Stabile G, Senatore G, De Simone A, Turco P, Coltorti F, Nocerino P, Vitale DF, Chiariello M. Determinants of efficacy of atrial pacing in preventing atrial fibrillation recurrences. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 1: 2-9.
309. Stambler BS, Ellenbogen KA, Orav EJ, Sgarbossa EB, Estes NA, Rizo-Patron C, Kirchhoffer JB, Hadjis TA, Goldman L, Lamas GA; Pacemaker Selection in the Elderly Trial Investigators. Predictors and clinical impact of atrial fibrillation after pacemaker implantation in elderly patients treated with dual chamber versus ventricular pacing. *PACE* 2003; 26: 2000-2007.
310. Staszewski J. Atrial fibrillation characteristics in patients with ischaemic stroke. *Kard Pol* 2007; 65(7): 751-757.

311. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986--1996. *Eur Heart J* 2001; 22: 693-701.
312. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113(5): 359-364.
313. Stockburger M, Bartels R, Gerhardt L, Butter C. Dual-site right atrial pacing increases left atrial appendage flow in patients with sick sinus syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 2007; 30(10): 20-27.
314. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 452-459.
315. Stoney WS, Adlestone RB, Alford WC Jr, Burrus GR, Frist RA, Thomas CS Jr. The incidence of venous thrombosis following long-term transvenous pacing. *Ann Thorac Surg* 1976; 22(2): 166-170.
316. Strohmer B, Pichler M, Froemmel M, Migschitz M, Hintringer F; ELVIS Study Group. Evaluation of atrial conduction time at various sites of right atrial pacing and influence on atrioventricular delay optimization by surface electrocardiography. *PACE* 2004; 27(4): 468-474.
317. Sun H, Velipasaoglu EO, Wu DE, Kopelen HA, Zoghbi WA, Spencer WH 3<sup>rd</sup>, Khoury DS. Simultaneous multisite mapping of the right and the left atrial septum in the canine intact beating heart. *Circulation* 1999; 100: 312-319.
318. Sutton R, Kenny RA. The natural history of sick sinus syndrome. *PACE* 1986; 9: 1110-1114.
319. Suttorp MJ, Kingma JH, Koomen EM, van 't Hof A, Tijssen JG, Lie KI. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 1993; 71: 710-713.
320. Suzuki F, Tsuchihashi H, Sano T. Next conduction pathways from the left atrium to the right atrium and to the ventricle along the anterior and posterior portions of the A-V ring. *Jpn Heart J* 1974; 15: 385-400.
321. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA, for Mode Selection Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932-2937.
322. Tai CT, Chen SA, Tzeng JW, Kuo BI, Ding YA, Chang MS, Shyu LY. Prolonged fractionation of paced right atrial electrograms in patients with atrial flutter and fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1651-1657.
323. Taieb J, Benchaat T, Foltzer E, Coste A, Tarlet JM, Jouve B, Rahal Y, Pochon P, Moudni F, Barnay C. Atrioventricular cross-talk in biventricular pacing: a potential cause of ventricular standstill. *PACE* 2002; 25: 929-935.
324. Takagi M, Doi A, Shirai N, Hirata K, Takemoto Y, Takeuchi K, Yoshikawa J. Acute improvement of atrial mechanical stunning after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: comparison between biatrial and single atrial pacing. *Heart* 2005; 1: 58-63.
325. Tang AS, Roberts RS, Kerr C, Gent M, Conolly SJ. Relationship between pacemaker dependency and the effect of pacing mode on cardiovascular outcomes. *Circulation* 2001; 103: 3081-3085.
326. Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2093-2100.
327. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997; 2: 169-178.
328. Thambo JB, Bordachar B, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, Girardot R, Crepin D, Reant P, Roudaut R, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J, Jimenez M. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004; 110: 3766-3772.
329. Timmermans C, Levy S, Ayers GM, Jung W, Jordaens L, Rosenqvist M, Thibault B, Camm J, Rodriguez LM, Wellens HJ. Spontaneous episodes of atrial fibrillation after implantation of the Metrix Atrioverter: observations on treated and nontreated episodes. *Metrix Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1428-1433.
330. Timmis GC, Westveer DC, Gadowski G, Stewart JR, Gordon S. The effect of electrode position on atrial sensing for physiologically responsive cardiac pacemakers. *Am Heart J* 1984; 108: 909-916.
331. Tobin K, Stewart J, Westveer D, Frumin H. Acute complications of permanent pacemaker implantation: their financial implication and relation to volume and operator experience. *Am J Cardiol* 2000; 85(6): 774-776.

332. Travail CM, Williams TDW, Vardas P i wsp. Pacemaker syndrome is associated with very high plasma concentrations of atrial natriuretic peptide (ANP). *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 111 (abstrakt).
333. Trigano AJ, Taramasco V, Paganelli F, Gerard R, Levy S. Incidence of perforation and other mechanical complications during dual active fixation. *PACE* 1996; 9(11 Pt 2): 1828-1831.
334. Tripp IG, Armstrong GP, Stewart JT, Hood MA, Smith WM. Atrial pacing should be used more frequently in sinus node disease. *PACE* 2005; 28: 291-294.
335. Trohman RG, Kim MH, Pinski SL. Cardiac pacing: the state of the art. *Lancet* 2004; 364(9446): 1701-1719.
336. Tse HF, Lau CP. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 744-749.
337. Tse HF, Lau CP, Yu CM, Lee KL, Michaud GF, Knight BP, Morady F, Strickberger SA. Effect of the implantable atrial defibrillator on the natural history of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1200-1209.
338. Tse HF, Wang Q, Yu CM, Ayers GM, Lau CP. Time course of recovery of left atrial mechanical dysfunction after cardioversion of spontaneous atrial fibrillation with the implantable atrial defibrillator. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1023-1025.
339. Tse HF, Lau CP, Awers G. Failure of the coronary sinus pacing in reducing atrial conduction delay in patients with atrial fibrillation after successful internal cardioversion. *PACE* 2000; 23: 1014-1019.
340. Turitto G, Bandarizadeh B, Salciccioli L, Abordo MG Jr, Pizzarelli M, el-Sherif N. Risk stratification for recurrent tachyarrhythmias in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter: role of signal averaged electrocardiogram and echocardiography. *PACE* 1998; 21: 197-201.
341. Uhley H. It is time to include P-wave duration. *PACE* 2007; 30: 293-294.
342. van Campen CM, de Cock CC, Kamp O, Visser CA. Differences in pacing from the atrial appendage and the lateral atrial free wall on left ventricular filling and haemodynamics during DDD pacing. *Europace* 2001; 3(1): 52-55.
343. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, Brugemann J, De Kam PJ, Gosselink AT, Verheugt FW, Lie KI. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2585-2592.
344. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL, Hellemons BS, Koefed BG, Laupacis A. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003; 163(8): 936-943.
345. Vardas PE, Simantirakis EN, Parthenakis FI, Chrysostomakis SI, Skolidis EI, Zuridakis EG. AAIR versus DDDR pacing in patients with impaired sinus node chronotropy: an echocardiographic and cardiopulmonary study. *PACE* 1997; 7: 1762-1768.
346. Villeco AS, Pilati G, Bianchi G, Zanardi L. Left atrial size in paroxysmal atrial fibrillation: echocardiographic evaluation and follow-up. *Cardiology* 1992; 80: 89-93.
347. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712-719.
348. Wang K, Xiao HB, Fujimoto S, Gibson DG. Atrial mechanical sequence in normal subjects and patients with DDD pacemakers. *Br Heart J* 1995; 74: 403-407.
349. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasani RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107(23): 2920-2925.
350. Wang T, Wang M, Fung JW, Yip GW, Zhang Y, Ho PP, Tse DM, Yu CM, Sanderson JE. Atrial strain rate echocardiography can predict success or failure of cardioversion for atrial fibrillation: a combined transthoracic tissue Doppler and transoesophageal imaging study. *Int J Cardiol* 2007; 114(2): 202-209.
351. Watson RM, Josephson ME. Atrial flutter. Electrophysiologic substrates and modes of initiation and termination. *Am J Cardiol* 1980; 45: 732-741.
352. Wharton JM, Sorrentino RA, Campbell P, Gonzalez-Zuelgaray J, Keating E, Curtis A, Grill C, Hafley G, Lee K, PAC-A-TACH Investigators. Effect of the pacing modality on atrial tachyarrhythmia recurrence in the tachy-bradycardia syndrome: preliminary results of the Pacemaker Atrial Tachycardia (PAC-A-TACH) study. *Circulation* 1998; 98: I: 494 (abstrakt).
353. Whittle J, Wickenheiser L, Venditti LN. Is warfarin underused in the treatment of elderly persons with atrial fibrillation? *Arch Intern Med* 1997; 157: 441-445.
354. Wiener I. Clinical and echocardiographic correlates of systemic embolization in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1987; 59: 177.



- 
355. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968.
  356. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A; for Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. *JAMA* 2002; 24: 3115-3123.
  357. Willems JL, Robles de Medina EO, Bernard R, Coumel P, Fisch P, Krikler D, Mazur NA, Meijler FL, Mogensen L, Moret P. Criteria for intraventricular conduction disturbances and pre-excitation. *World Health Organizational/International Society and Federation for Cardiology Task Force Ad Hoc. J Am Coll Cardiol* 1985; 5(6): 1261-1275.
  358. Willems R, Wyse DG, Gillis AM. Total AV nodal (TAVN) ablation worsens atrial (AF) fibrillation burden in patients with paroxysmal AF. *Circulation* 2002; 19:II: 406 (abstrakt).
  359. Wish M, Fletcher RD, Gottdiener JS, Cohen AI. Importance of left atrial timing in the programming of dual-chamber pacemakers. *Am J Cardiol* 1987; 60(7): 566-571.
  360. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28: 973-977.
  361. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
  362. Wolpert C, Jung W, Scholl C, Spehl S, Cyran J, Lüderitz B. Electrical proarrhythmia: induction of inappropriate atrial therapies due to far-field R-wave oversensing in a new dual-chamber defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 859-863.
  363. Wood MA, Moskovljevic P, Stambler BS, Ellenbogen KA. Comparison of bipolar atrial electrogram amplitude in sinus rhythm, atrial fibrillation, and atrial flutter. *PACE* 1996; 19: 150-156.
  364. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833.
  365. Xia Y, Hertervig E, Kongstad O, Ljungström E, Platonov P, Holm M, Olsson b, Yuan S. Deterioration of interatrial conduction in patients with paroxysmal atrial fibrillation: electroanatomic mapping of the right atrium and coronary sinus. *Heart Rhythm* 2004; 1: 548-553.
  366. Yang A, Lüderitz B, Lewalter T. Atrial fibrillation: profit from cardiac pacing? *Z Kardiol* 2005; 94: 141-151.
  367. Yu WC, Tai CT, Hsieh MH, Chen CC, Tai CT, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Prevention of the initiation of atrial fibrillation: mechanism and efficacy of different atrial pacing modes. *PACE* 2000; 23: 373-379.
  368. Zilberman MV, Karpawich PP. Alternate site atrial pacing in the young: conventional echocardiography and tissue Doppler analysis of the effects on atrial function and ventricular filling. *PACE* 2007; 6: 755-760.

## 10. ANEKS

Tab. 1. Charakterystyka elektrod stosowanych do stymulacji przedsionków u pacjentów, u których badano występowanie detekcji potencjałów komorowych (FFRS) w różnych położeniach elektrod przedsionkowych. Wszystkie wymienione elektrody są dwubiegunowe, firmy Biotronik (Biotronik GmbH, Berlin, Niemcy).

Elektroda	Charakterystyka	Odległość pomiędzy biegunami
Elox 53BP, Elox 60BP	aktywna fiksacja struktura fraktalna pierścień 37,6 mm <sup>2</sup> , końcówka 9,2 mm <sup>2</sup>	10 mm
Elox P 53BP	j.w., ale końcówka 2 mm <sup>2</sup>	10 mm
Selox SR 53BP	aktywna fiksacja struktura fraktalna, końcówka uwalniająca sterydy pierścień 37,6 mm <sup>2</sup> , końcówka 2 mm <sup>2</sup>	10 mm
TIJ 53BP	bierna fiksacja, elektroda typu J struktura fraktalna pierścień 48 mm <sup>2</sup> , końcówka 6 mm <sup>2</sup>	15 mm
Synox SX 53JBP	bierna fiksacja, elektroda typu J, wysoka oporność struktura fraktalna pierścień 38 mm <sup>2</sup> , końcówka 1,3 mm <sup>2</sup>	15 mm
Polyrox PX 53JBP	bierna fiksacja, elektroda typu J struktura fraktalna pierścień 42 mm <sup>2</sup> , końcówka 3,5 mm <sup>2</sup>	15 mm
Retrox RX 53JBP	aktywna fiksacja, elektroda typu J struktura fraktalna pierścień 25,4 mm <sup>2</sup> , końcówka 5,3 mm <sup>2</sup>	17 mm
YP 60BP	aktywna fiksacja struktura fraktalna pierścień 48 mm <sup>2</sup> , końcówka 12 mm <sup>2</sup>	31 mm

*Tab. 1. Characteristics of pacing leads implanted in patients in whom far field R-wave sensing in different atrial lead locations was evaluated. All leads are bipolar, Biotronik GmbH, Berlin, Germany.*

<i>Lead</i>	<i>Characteristics</i>	<i>Tip-to-ring distance</i>
<i>Elox 53BP, Elox 60BP</i>	<i>screw-in lead fractal coated ring area of 37,6 mm<sup>2</sup>, tip surface area of 9,2 mm<sup>2</sup></i>	<i>10 mm</i>
<i>Elox P 53BP</i>	<i>ring area of 37,6 mm<sup>2</sup>, tip surface area of 2 mm<sup>2</sup></i>	<i>10 mm</i>
<i>Selox SR 53BP</i>	<i>screw-in lead fractal coated, steroid-eluting tip ring area of 37,6 mm<sup>2</sup>, tip surface area of 2 mm</i>	<i>10 mm</i>
<i>TIJ 53BP</i>	<i>J-shaped tined lead fractal coated ring area of 48 mm<sup>2</sup>, tip surface area of 6 mm<sup>2</sup></i>	<i>15 mm</i>
<i>Synox SX 53JBP</i>	<i>J-shaped tined lead, a high impedance lead fractal coated ring area of 38 mm<sup>2</sup>, tip surface area of 1,3 mm<sup>2</sup></i>	<i>15 mm</i>
<i>Polyrox PX 53JBP</i>	<i>J-shaped tined lead fractal coated ring area of 42 mm<sup>2</sup>, tip surface area of 3,5 mm<sup>2</sup></i>	<i>15 mm</i>
<i>Retrox RX 53JBP</i>	<i>J-shaped screw-in lead fractal coated ring area of 25,4 mm<sup>2</sup>, tip surface area of 5,3 mm<sup>2</sup></i>	<i>17 mm</i>
<i>YP 60BP</i>	<i>screw-in lead fractal coated ring area of 48 mm<sup>2</sup>, tip surface area of 12 mm<sup>2</sup></i>	<i>31 mm</i>

Tab. 2. Modele elektrod i rozruszników stosowanych w czasie implantacji układu stymulującego w porównywanych grupach pacjentów leczonych wielomiejscową stymulacją przedsionkową. Wszystkie stymulatory oraz elektrody (z wyjątkiem wskazanych\*) są firmy Biotronik (Biotronik GmbH, Berlin, Niemcy).

Tab. 2. Models of leads and pacemakers used at the time of multisite atrial pacing system implantation. All pacemakers and leads (except the indicated leads\*) are made by Biotronik GmbH, Berlin, Germany.

Elektroda / stymulator <i>Lead / pacemaker</i>	RA (N=199)	BB (N=105)
Elektroda prawoprzedstawionkowa: <i>Right atrial lead:</i>		
DN 60UP	2	0
TIR 60UP	4	0
Target-Tip (Medtronic)	1	0
SD 60BP	4	0
423M 60UP	2	0
LES UP (Siemens Elema)*	1	0
Capsure Fix 5068BP (Medtronic)*	3	0
V446 PXPB	2	0
Membrane EX1474T (St Jude Medical)*	3	0
TIJ 53 UP, TIJ 53 BP	31	0
Synox SX 53JBP	97	0
Polyrox PX 53JBP	19	0
Retrox RX 53JBP	3	0
Elox 60BP	1	0
Elox 53BP, Elox P 53BP	17	73
Selox SR 53BP	6	28
YP 60 BP	3	4
Elektroda lewoprzedstawionkowa: <i>Left atrial lead:</i>		
TIR 60 BP	23	0
SD 60BP	2	0
Capsure Fix 5068 BP (Medtronic)*	2	2
Elox 53BP, Elox P 53BP	35	63
Selox SR 53BP	9	28
YP 60 BP	46	3
Polyrox 60BP	2	0
Synox 60BP	2	0
V182 BP	2	0
V202 BP	4	0
V203 BP	4	0
V332 BP	2	0
V375 BP	27	0
V447Y BP	0	2
CX LA H BP	0	2
CXLA 63 BP	39	6
Stymulator / <i>Pacemaker:</i>		
Dromos DR	10	0
Inos DR	1	0
Eikos SLD	9	0
Physios TC01	25	0
Logos DS	80	3
Actros D	4	0
Axios D, Axios DR	64	82
Philos DR	6	20