

## Κλινική Έρευνα

## Ανεπιθύμητες Επιδράσεις της Συνεχούς και Κολπικά Συγχρονισμένης Κοιλιακής Βηματοδότησης στη Συστολική και Διαστολική Λειτουργία της Αριστερής Κοιλίας σε Ασθενείς με Φυσιολογικό Κλάσμα Εξώθησης: Χρησιμότητα του Ιστικού και Έγχρωμου Doppler

ΙΩΑΝΝΗΣ Α. ΧΕΙΛΑΔΑΚΗΣ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΟΥΤΣΟΓΙΑΝΝΗΣ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ, ΦΑΝΗ ΖΑΓΚΛΗ, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΑΡΒΑΝΙΤΗΣ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ

Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα, Ρίο

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Κολπικά  
συγχρονισμένη  
κοιλιακή  
βηματοδότηση,  
καρδιακή λειτουργία.**

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
21 Ιουνίου 2007  
Ημερ. αποδοχής:  
24 Σεπτεμβρίου 2007

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Ιωάννης Χειλαδάκης

Πηγισιού 20  
264 42 Πάτρα  
e-mail:  
[chil@otenet.gr](mailto:chil@otenet.gr)

**Εισαγωγή:** Η κολπικά συγχρονισμένη κοιλιακή βηματοδότηση (KB) μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την καρδιακή λειτουργία προκαλώντας κοιλιακό δυσυγχρονισμό. Εκτιμήσαμε τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της συνεχούς KB στη συστολική και διαστολική λειτουργία της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης.

**Μέθοδοι:** Μελετήσαμε 21 κλινικά σταθερούς ασθενείς με διπλοεστιακό βηματοδότη (μέση ηλικία  $68 \pm 9$  έτη) που βρίσκονταν μακροχρόνια σε φλεβοκομβικό ρυθμό έχοντας ενδογενή κοιλιακή δραστηριότητα με στενό QRS σύμπλεγμα. Στους ασθενείς έγιναν εξετάσεις baseline που περιελάμβαναν υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση με ιστικό και έγχρωμο Doppler καθώς και μέτρηση επιπέδων του νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP). Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αυτά αντίστοιχων εξετάσεων στους ίδιους ασθενείς μετά από τρίμηνη συνεχή KB με κοιλιακή σύλληψη.

**Αποτελέσματα:** Με KB αυξήθηκε ο τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας (LV-ESV,  $p < 0,001$ ), και ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης (IVRT,  $p < 0,05$ ), μειώθηκε το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LV-EF,  $p < 0,001$ ), η μέγιστη συστολική ιστική ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου (TDI-Sa,  $p < 0,05$ ), και η ταχύτητα εξάπλωσης της ροής του αίματος στην αριστερή κοιλία (Vp,  $p < 0,05$ ). Με KB ο λόγος E/Vp αυξήθηκε σημαντικά ( $p < 0,05$ ), ενώ διαπιστώθηκε μη σημαντική αύξηση των επιπέδων BNP ( $p = NS$ ).

**Συμπεράσματα:** Η συνεχής KB σχετίζεται με επηρεασμένη όχι μόνο συστολική αλλά και διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, και ίσως προδιαθέτει στην αύξηση των πιέσεων πλήρωσής της.

**Σ**ε ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου, η διπλοεστιακή βηματοδότηση, σε σύγκριση με την ασύγχρονη κοιλιακή βηματοδότηση, έχει αποδείξει ότι μειώνει τις νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, και βελτιώνει την ποιότητα ζωής.<sup>1-3</sup> Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η κολπικά συγχρονισμένη κοιλιακή

βηματοδότηση (KB) από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, πρωτίστως σε άτομα με υποκείμενη καρδιακή νόσο.<sup>4-6</sup> Μένει να διευκρινιστεί εάν ο κοιλιακός δυσυγχρονισμός που προκαλείται από την κοιλιακή βηματοδότηση επηρεάζει την καρδιακή λειτουργία ασθενών με φυσιολογικό κλά-

σμα εξώθησης. Σε μία πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη όπου οι μισοί σχεδόν ασθενείς δεν είχαν οργανική καρδιοπάθεια, αν και η ΚΒ μείωσε το κλάσμα εξώθησης, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας δεν διέφερε μεταξύ ασθενών που βρίσκονταν σε ΚΒ ή είχαν ενδογενή κοιλιακό ρυθμό με στενό QRS.<sup>7</sup> Άλλες μελέτες απέτυχαν να δείξουν σημαντικές αιμοδυναμικές και λειτουργικές αλλαγές που θα σήμαιναν ότι η ΚΒ επάγει την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με φυσιολογική συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας.<sup>8-10</sup> Ιδιαίτερος, το θέμα των επιπτώσεων της κοιλιακής βηματοδότησης στην καρδιακή διαστολική λειτουργία δεν έχει πλήρως μελετηθεί, καθώς οι παλιότερες μελέτες δεν έχουν συμπεριλάβει υπερηχοκαρδιογραφικά στοιχεία από τις νεότερες μεθόδους ιστικού TDI και εγχρώμου M-Mode Doppler.<sup>11,12</sup>

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της ΚΒ στην καρδιακή συστολική και διαστολική λειτουργία σε ασθενείς με φυσιολογική συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, με βάση υπερηχογραφικές αναλύσεις και μετρήσεις των επιπέδων του νατριουρητικού πεπτιδίου BNP.

### Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήσαμε προοπτικά 21 ασθενείς, 8 άνδρες και 13 γυναίκες, μέσου όρου ηλικίας  $66 \pm 7$  ετών (εύρος ηλικίας 52-83 έτη), οι οποίοι έφεραν διπλοεστιακό βηματοδότη λόγω νόσου φλεβοκόμβου για τουλάχιστον 6 μήνες. Όλοι οι ασθενείς είχαν φλεβοκομβικό ρυθμό, ενδογενή κοιλιακή δραστηριότητα με φυσιολογική κολποκοιλιακή αγωγή, οριζόμενη ως PQ διάστημα  $\leq 220$  msec απουσία κολποκοιλιακού αποκλεισμού και στενά QRS συμπλέγματα  $< 120$  msec. Οι συσκευές είχαν προγραμματιστεί ήδη από την εμφύτευσή τους σε μη λειτουργική back-up βηματοδότηση, προγραμματίζοντας μακρό χρόνο κολποκοιλιακής καθυστέρησης (AV delay)  $> 220$  msec. Η μελέτη συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς που δεν είχαν ιστορικό οργανικής καρδιοπάθειας ή καρδιακής ανεπάρκειας και είχαν φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας  $\geq 55\%$ . Οι ασθενείς ήταν μη νοσηλευόμενοι και κλινικά σταθεροί, δεν λάμβαναν αντιαρρυθμικά φάρμακα, και η φαρμακευτική αγωγή τους δεν είχε αλλάξει για διάστημα τουλάχιστον 3 μήνες πριν τη μελέτη. Αποκλείστηκαν ασθενείς με μη φυσιολογική κολποκοιλιακή αγωγή, ηπατική ή πνευμονική νόσο ή οξεία μεταβολική διαταραχή, επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη

ορού  $> 2$  mg/dl) και συμπτώματα ή σημεία καρδιακής ανεπάρκειας βάσει της φυσικής εξέτασης και της ακτινογραφίας θώρακος. Η πιστοποίηση της σταθερότητας του υποκείμενου καρδιακού ρυθμού βασίστηκε σε καταγραφές παλιότερων ηλεκτροκαρδιογραφημάτων, σε καταγραφές Holter και στα ιστογράμματα των συσκευών. Όλοι οι βηματοδοτές είχαν έναν ενεργό μονήρη αισθητήρα δραστηριότητας, ο οποίος ήταν προγραμματισμένος σε ένα μέσο ρυθμό ανταπόκρισης συχνότητας.

### Πρωτόκολλο μελέτης

Μελετήσαμε τις βραχυπρόθεσμες (2 ώρες) και μακροπρόθεσμες (τουλάχιστον 3 μήνες) επιδράσεις της ΚΒ στη λειτουργία των κοιλιών και τις συγκρίναμε με εκείνες της ενδογενούς κοιλιακής δραστηριότητας. Κλινική εξέταση, υπερηχογράφημα και μέτρηση των επιπέδων BNP καθώς και έλεγχος του βηματοδότη πραγματοποιήθηκαν τις εξής χρονικές στιγμές: πριν την ΚΒ (baseline), βραχυπρόθεσμη ΚΒ, μακροπρόθεσμη ΚΒ. Η εκτίμηση της κοιλιακής σύλληψης επιβεβαιώθηκε από το ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών καθώς και από την καταγραφή των ιστογραμμάτων με ΚΒ της συσκευής. Η επιτροπή ηθικής ερευνών ενέκρινε το πρωτόκολλο της μελέτης.

Οι αρχικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια αυτόχθονα ρυθμού με στενό QRS με τις συσκευές προγραμματισμένες σε back up βηματοδότηση. Προκειμένου να εξασφαλίσουμε μόνιμη και πλήρη κοιλιακή σύλληψη ο χρόνος κολποκοιλιακής καθυστέρησης προγραμματίστηκε εμπειρικά βραχύτερος, σε προσαρμοζόμενες από τη συχνότητα τιμές 90-160 msec. Για τη βραχυπρόθεσμη μελέτη οι ασθενείς επανεξετάστηκαν μετά από διάστημα ηρεμίας 2 ωρών για να εκτιμηθεί κυρίως η ανοχή της συνεχούς ΚΒ. Με την ολοκλήρωση της βραχυπρόθεσμης μελέτης οι ασθενείς εξήλθαν με ενεργοποιημένη τη λειτουργία rate response, ίδιο χρόνο κολποκοιλιακής καθυστέρησης, και ελάχιστο και μέγιστο όριο συχνότητας 60-125 bpm.

### Μετρήσεις BNP και Υπερηχοκαρδιογράφημα

Οι ασθενείς εξετάστηκαν σε ύπτια θέση μετά από ελάχιστη περίοδο 30 λεπτών υπό σταθερές συνθήκες και συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση. Ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος για τη μέτρηση των επιπέδων BNP χρησιμοποιώντας το Triage B-Type Natriuretic Peptide test (Biosite

Diagnosics, San Diego, California).<sup>13</sup> Όλα τα δείγματα αναλύθηκαν αμέσως μετά τη λήψη τους.

Ακολούθησε η διενέργεια υπερηχογραφήματος M-Mode, 2D- και Doppler, συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων TDI και CMM με το μηχάνημα υπερήχων EnVisor CHD (Philips Medical Systems), σε λειτουργία στα 2,5 MHz. Όλες οι βασικές μετρήσεις έγιναν από την παραστερνική λήψη κατά το μακρό και βραχύ άξονα καθώς και από την κορυφαία λήψη τεσσάρων και δύο κοιλοτήτων. Με M-Mode εκτιμήθηκε η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας (LV-EDD), το μέγεθος του αριστερού κόλπου (LA), και το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του οπισθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Η καρδιακή παροχή (CO) της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε από το συστολικό ολοκλήρωμα ταχύτητας - χρόνου στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας στην κορυφαία λήψη πέντε κοιλοτήτων. Ο τελοσυστολικός και τελοδιαστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας (LV-ESV, LV-EDV) και το κλάσμα εξώθησής της (LV-EF) υπολογίστηκαν με τη μέθοδο Simpson. Η τελοδιαστολική διάμετρος της δεξιάς κοιλίας (RV-EDD) εκτιμήθηκε από την τομή τεσσάρων κοιλοτήτων στον χώρο εισόδου της. Η εκτίμηση της διαμυροειδικής ροής με παλμικό Doppler περιλάμβανε τις ταχύτητες E και A (πρώιμη μέγιστη διαστολική, μέγιστη κολπική), τον χρόνο επιβράδυνσης (DT) και το λόγο E/A. Ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης (IVRT) ορίστηκε ως το διάστημα από το τέλος της εξώθησης μέσω της αορτικής βαλβίδας μέχρι την έναρξη πλήρωσης της αριστερής κοιλίας με το συνεχές Doppler. Η πρώιμη ταχύτητα εξάπλωσης της ροής (Vp) μετρήθηκε από την κλίση της γραμμής που δημιουργείται από την αναδίπλωση (aliasing) της ταχύτητας μετάδοσης του αίματος στο χώρο εισόδου της αριστερής κοιλίας με color-M-Mode. Η μέγιστη συστολική και πρώιμη διαστολική ιστική ταχύτητα υπολογίστηκε από το TDI στο διαφραγματικό και πλάγιο μυροειδικό δακτύλιο προκειμένου να μετρηθούν το μέσο TDI-Sa και μέσο TDI-Ea αντίστοιχα. Το TDI-Sa έχει δείχθει πως αντικατοπτρίζει τη σφαιρική συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας.<sup>14</sup> Χρησιμοποιήσαμε τους λόγους E/Ea και E/Vp προκειμένου να προσδιορίσουμε τις πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.<sup>11,12</sup> Για την εκτίμηση της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας χρησιμοποιήθηκαν η μέγιστη ιστική συστολική και διαστολική ταχύτητα στο δακτύλιο της τριγλώχινας εκτιμώμενες με το TDI (TDI-RVs και TDI-RVd).<sup>15</sup> Η κάθε υπερηχογραφική παράμετρος προέκυψε από το μέσο όρο τριών διαδοχικών

εξετάσεων που διενεργήθηκαν από έμπειρο καρδιολόγο εξειδικευμένο στην υπερηχοκαρδιογραφία, οποίος δε γνώριζε τα κλινικά δεδομένα. Ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε βάσει της Devereux's formula προς την επιφάνεια σώματος.<sup>16</sup>

### Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως mean ± SD. Οι ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιοι ως control του εαυτού τους. Έγινε ανάλυση ANOVA με post hoc χρήση του Student-Newman-Keuls test προκειμένου να γίνει σύγκριση των δεδομένων κατά τη baseline μέτρηση και μετά τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη βηματοδότηση. Τα επίπεδα BNP εκφράστηκαν ως μέσες τιμές (25%-75%). Στατιστικά σημαντική θεωρήθηκε τιμή  $p < 0,05$ .

### Αποτελέσματα

#### Χαρακτηριστικά ασθενών

Στους ασθενείς είχε γίνει εμφύτευση διπλοεστιακού βηματοδότη για διάστημα  $7,8 \pm 1,5$  μηνών (εύρος διαστήματος 6-11 μήνες) πριν τη διεξαγωγή της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς έφεραν κοιλιακά ηλεκτρόδια που είχαν τοποθετηθεί στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας και κολπικά βιδωτά ηλεκτρόδια. Επτά ασθενείς (33%) ανέφεραν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης. Πριν την εμφύτευση του βηματοδότη οι ασθενείς είχαν μέσο PR διάστημα  $190 \pm 16$  msec και QRS σύμπλεγμα  $95 \pm 14$  msec. Στην αρχική εκτίμηση οι ασθενείς είχαν δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας  $109 \pm 19$  g/m<sup>2</sup>, πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος  $9,2 \pm 1,1$  mm και πάχος οπίσθιου τοιχώματος  $9,1 \pm 0,9$  mm. Πριν την έναρξη της KB το συνολικό ποσοστό της κολπικής βηματοδότησης ήταν  $85 \pm 11\%$  (εύρος, 65-97%) και της κοιλιακής βηματοδότησης  $6 \pm 4\%$  (εύρος, 1% - 13%).

Όσον αφορά τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα, η KB είχε σαν αποτέλεσμα 100% σύλληψη στην κοιλία με σημαντική παράταση της διάρκειας του QRS συμπλέγματος σε  $162 \pm 24$  msec ( $p < 0,001$  vs. baseline) χωρίς να επηρεασθούν οι μετρήσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης ( $105 \pm 6$  mmHg vs.  $103 \pm 5$  mmHg, αντίστοιχα,  $p = NS$ ). Οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη κατά μέσο όρο σε διάστημα  $3,5 \pm 0,5$  μηνών (εύρος, 3-4 μήνες). Στο διάστημα της τρίμηνης KB το συνολικό ποσοστό κολπικής βηματοδότησης ήταν  $82 \pm 13\%$  (εύρος, 50%-85%) και το ποσοστό κοιλιακής βηματοδότησης  $98 \pm 2\%$  (εύρος, 96%-100%).

Δε διαπιστώθηκαν επιπλοκές σχετιζόμενες με τη λειτουργία του βηματοδοτικού συστήματος και όλοι οι ασθενείς διατήρησαν κολποκοιλιακή βηματοδότηση καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης. Τρεις ασθενείς (14%) ανέφεραν ενοχλητικό αίσθημα παλμών μόνο κατά την έναρξη της ΚΒ. Στο τέλος της μελέτης παρόμοιος αριθμός ασθενών εξέφρασε την προτίμησή του για αυτόχθονα ρυθμό (6 ασθενείς) και για ΚΒ (4 ασθενείς).

### Υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος και επίπεδα BNP

Η επίδραση της ΚΒ στις υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους και τα επίπεδα BNP αναγράφονται στον Πίνακα 1. Συνολικά η ΚΒ βραχυπρόθεσμης διάρκειας δεν μετέβαλε σημαντικά καμιά από τις αρχικές παραμέτρους.

Κατά το μακροπρόθεσμο επανέλεγχο βρέθηκε

**Πίνακας 1.** Υπερηχοκαρδιογραφικές παράμετροι και επίπεδα BNP

	Στενό QRS (baseline)	Ευρύ QRS, (ΚΒ, 2-ώρες)	Ευρύ QRS, (ΚΒ, 3-μήνες)	p (Στενό QRS vs. Ευρύ QRS) (ΚΒ, 3-μήνες)
HR (beats/min)	63 ± 6	64 ± 6	64 ± 5	NS
LV-EDD (mm)	50 ± 4	-	51 ± 4	NS
RV-EDD (mm)	37 ± 4	-	38 ± 5	NS
LA (mm)	39 ± 5	-	40 ± 4	NS
LV-EDV (ml)	81 ± 17	77 ± 16	75 ± 28	NS
LV-ESV (ml)	30 ± 8	29 ± 9	34 ± 8 *	<0,001
LV-EF (%)	64 ± 5	62 ± 7	59 ± 5 †	<0,001
CO (l/min)	4,6 ± 0,6	4,3 ± 0,7	4,6 ± 0,9	NS
E/A	0,92 ± 0,26	0,89 ± 0,33	1,10 ± 0,56	NS
DT (ms)	209 ± 37	225 ± 36	227 ± 48	NS
IVRT (ms)	112 ± 27	127 ± 28	127 ± 29	<0,05
MR (4-grade score)	0,5 ± 0,5	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,5	NS
TDI-Sa (cm/s)	7,6 ± 1,6	7,6 ± 1,7	6,8 ± 1,4 †	<0,05
TDI-Ea (cm/s)	7,0 ± 1,7	6,6 ± 1,4	6,7 ± 1,6	NS
TDI-RVs (cm/s)	13,3 ± 2,1	12,9 ± 3,3	12,4 ± 2,1	NS
TDI-RVd (cm/s)	9,2 ± 1,6	8,8 ± 2,5	10,4 ± 2,2 †	NS
CMM-Vp (cm/s)	35,0 ± 9,3	31,4 ± 6,8	29,8 ± 6,9	<0,05
E/Ea	9,5 ± 2,1	9,6 ± 2,1	10,6 ± 2,5	NS
E/Vp	1,9 ± 0,6	1,8 ± 0,6	2,4 ± 0,6	<0,05
BNP (pg/ml) median (25%-75%)	81 (38-143)	62 (32-130)	132 (27-186)	NS

\* p < 0,001, † p < 0,05, and p < 0,01, διαφορές ευρημάτων ΚΒ, 2-ώρες vs. 3-μήνες.

A = κολπική διαμυροειδική ταχύτητα, CMM = έγχρωμο M-Mode, DT = χρόνος επιβράδυνσης, E = διαμυροειδική διαστολική ταχύτητα, Ea = TDI διαμυροειδική διαστολική ταχύτητα, EDD = τελοδιαστολική διάμετρος, EDV = τελοδιαστολικός όγκος, EF = κλάσμα εξώθησης, ESV = τελοσυστολικός όγκος, IVRT = χρόνος ισοογκωτικής χάλασης, ΚΒ = κοιλιακή βηματοδότηση, LA = αριστερός κόλπος, LV = αριστερή κοιλία, MR = ανεπάρκεια μυτροειδούς, RA = δεξιός κόλπος, RV = δεξιά κοιλία, RVs = συστολική ταχύτητα στο δακτύλιο τριγλώχινας, RVd = διαστολική ταχύτητα στο δακτύλιο τριγλώχινας, Sa = TDI συστολική ταχύτητα στο μυροειδικό δακτύλιο, TDI = ιστικό Doppler, Vp = διαμυροειδική ταχύτητα εξάπλωσης ροής με CMM.



ότι η KB δεν προκάλεσε σημαντικές αλλαγές στα μεγέθη των κόλπων και των κοιλιών ( $p=NS$ ). Όσον αφορά στην εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας, η KB είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική αύξηση του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας (LV-ESV,  $p<0,001$ ) και τη μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LV-EF,  $p<0,001$ ), χωρίς όμως να μεταβληθεί σημαντικά η καρδιακή παροχή (CO,  $p=NS$ ). Με το TDI βρέθηκε ότι η KB επηρεάζει τη συσταλτικότητα κυρίως της αριστερής κοιλίας (TDI-Sa,  $p<0,05$ ) και σε μικρότερο βαθμό της δεξιάς κοιλίας (TDI-RVs,  $p=NS$ ). Σχετικά με τη διαστολική λειτουργία, η KB προκάλεσε σημαντική μείωση του χρόνου ισοογκωτικής χάλασης IVRT ( $p<0,05$ ), ενώ ο χρόνος επιβράδυνσης DT παρουσίασε μη σημαντική αύξηση ( $p=0,06$ ). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στις ταχύτητες E και A της διαμυτροειδικής ροής και στις τιμές TDI-Ea και TDI-RVd ( $p=NS$ ). Με την KB βρέθηκε σημαντική μείωση της ταχύτητας εξάπλωσης της διαμυτροειδικής ροής Vp ( $p<0,05$ ) υποδεικνύοντας προιούσα διαστολική δυσλειτουργία, καθώς και αύξηση των λόγων E/Ea ( $p=NS$ ) και E/Vp ( $p<0,05$ ), που είναι ενδεικτικοί των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.

Με την KB, παρατηρήθηκε αρχική μείωση των επιπέδων BNP ( $p=NS$ ), τα οποία έδειξαν στη συνέχεια μη σημαντική τάση αύξησης ( $p=NS$ ).

## Συζήτηση

Η αποφυγή της καρδιακής δυσλειτουργίας ως αποτέλεσμα της κοιλιακής βηματοδότησης αποτελεί πλέον πρωτογενή θεραπευτικό στόχο. Δεδομένου ότι τόσο η συστολική όσο και η διαστολική δυσλειτουργία έχουν σημαντική επίδραση στην πρόγνωση των ασθενών μας και εφόσον δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τον προγραμματισμό του χρόνου κολποκοιλιακής καθυστέρησης, τα αποτελέσματα της μελέτης μας βοηθούν στην καλύτερη φροντίδα των ασθενών με φυσιολογική συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας εξαλείφοντας μια αιτία δυνητικής επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας. Βάσει των αποτελεσμάτων μας προτείνεται μακρύτερη περίοδος κολποκοιλιακής καθυστέρησης με στόχο την όσο το δυνατόν ελαχιστοποίηση της KB.

Όσον αφορά τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, η εύρεση μειωμένων δεικτών LV-EF και TDI-Sa συμφωνεί με τα αποτελέσματα παλιότερων μελετών, στις οποίες η κοιλιακή διέγερση βρέθηκε να σχετίζεται αρνητικά με τη συσταλτικό-

τητα της αριστερής κοιλίας.<sup>9,17,18</sup> Βάσει των δεδομένων μας θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι η επιδείνωση της συστολικής λειτουργίας με την KB οφείλεται στο σημαντικά μεγαλύτερο τελοσυστολικό όγκο, που έχει σαν συνέπεια τη δυσμενή μετατόπιση προς τα δεξιά της καμπύλης πίεσης-όγκου. Αντίστοιχη αρνητική επίδραση της KB στη συστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας δεν μπόρεσε να αναδειχθεί με τις μετρήσεις TDI.

Το εάν και σε ποιο βαθμό η κοιλιακή βηματοδότηση επηρεάζει τη διαστολική λειτουργία μπόρεσε να δείχθει μόνο με τους νέους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες TDI και CMM. Βάσει της συμβατικής μελέτης Doppler και σε συμφωνία με τα λιγοστά υπάρχοντα δεδομένα,<sup>19,20</sup> η διαπίστωση στη μελέτη μας της αξιοσημείωτης παράτασης του DT και του IVRT μετά από KB δείχνει επιδείνωση χάλασης της αριστερής κοιλίας. Είναι γνωστό ότι η αυξανόμενη διαστολική δυσλειτουργία συνοδεύεται συνήθως από επηρεασμένη χάλαση της αριστερής κοιλίας και προοδευτική αύξηση των πιέσεων πλήρωσής της, γεγονός που συνδέεται με δυσμενή πρόγνωση. Οι πληροφορίες που λαμβάνονται με τη μελέτη Doppler TDI και CMM διευκολύνουν τον ακριβή χαρακτηρισμό του βαθμού της διαστολικής δυσλειτουργίας και βοηθούν στον μη επεμβατικό υπολογισμό των ενδοκαρδιακών πιέσεων πλήρωσης. Έχει αποδειχθεί ότι οι δείκτες TDI-Ea και CMM-Vp σχετίζονται με τη χάλαση της αριστερής κοιλίας<sup>21</sup> και οι λόγοι E/Ea και E/Vp με τις πιέσεις πλήρωσής της.<sup>12,13</sup> Επομένως, τα ευρήματά μας μείωσης των δεικτών TDI-Ea και CMM-Vp ως αποτέλεσμα της KB ενδυναμώνουν τη θεώρηση ότι η βηματοδότηση επιδεινώνει τη διαστολική δυσλειτουργία. Επιπλέον, οι αξιοσημείωτες αυξήσεις στους λόγους E/Ea και E/Vp συνηγορούν ότι η μακροπρόθεσμη KB σχετίζεται με προοδευτική επιδείνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και πιθανόν αυξημένες πιέσεις πλήρωσής της. Ωστόσο, ευρήματα στη μελέτη μας που αποκλείουν περιοριστική διαμυτροειδική μορφολογία, όπως  $E/A < 1,5$ ,  $DT > 150$  msec και  $E/Ea < 15$ <sup>12</sup> υποδεικνύουν ότι η KB δεν οδηγεί σε σοβαρή μείωση της ενδοτικότητας της αριστερής κοιλίας ούτε σε σημαντική αύξηση των πιέσεων πλήρωσής της. Σε αυτή τη μελέτη δείξαμε επίσης με το δείκτη TDI-RVd ότι η KB ενδέχεται να μην επιδρά αρνητικά στη διαστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας.

Ο προσδιορισμός των επιπέδων του BNP προσθέτει πολύτιμες πληροφορίες όσον αφορά στην πρόγνωση ασθενών μας, καθώς η αύξηση του BNP έχει συσχετιστεί με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της

αριστερής κοιλίας. Έχει προταθεί ότι τιμές BNP μεταξύ 25-62 pg/ml είναι ικανές να αποκλείσουν μεμωμένη διαστολική δυσλειτουργία ανεξάρτητα αν ο ασθενής έχει συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>22</sup> Ορισμένες παλιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η KB δεν επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα BNP σε ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.<sup>23,24</sup> Στη μελέτη μας, η διαπίστωση ευρέος φάσματος baseline επιπέδων BNP κατά τη διάρκεια ενδογενούς κοιλιακής δραστηριότητας συνάδει με την πιθανότητα υψηλότερων τιμών BNP ενδεικτικών διαστολικής δυσλειτουργίας, η οποία αναμένεται στον μεγαλύτερης ηλικίας πληθυσμό των ασθενών μας που φέρει βηματοδότη.<sup>13,22,25</sup> Αν και η τάση αύξησης των επιπέδων BNP μετά την KB θα μπορούσε να ερμηνευθεί ως επιδείνωση της κοιλιακής λειτουργίας, η έλλειψη σημαντικής αύξησης του BNP, σε συνάρτηση με τα ευρήματα της μελέτης Doppler, δείχνει ότι η KB μάλλον δεν προκαλεί σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης.

Αν και δεν εξατομικεύσαμε το χρόνο κολποκοιλιακής καθυστέρησης στους ασθενείς μας, επιλέξαμε το βέλτιστο αναφερόμενο εύρος, το οποίο έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει αιμοδυναμικό πλεονέκτημα σε υγιή άτομα τόσο στην ηρεμία όσο και στην κόπωση.<sup>26</sup> Θα μπορούσε επίσης κάποιος να ισχυριστεί ότι τα αποτελέσματά μας ισχύουν μόνο για συνθήκες ηρεμίας. Όμως, έστω κι αυτός ο μέτριος βαθμός επιδείνωσης της διαστολικής δυσλειτουργίας ως αποτέλεσμα της KB πιθανόν προοδευτικά να αυξάνεται κατά τη διάρκεια άσκησης.

Συμπερασματικά, τα ευρήματά μας δείχνουν ότι η KB σε ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης οδηγεί σε επιδείνωση όχι μόνο της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας αλλά και σε μέτριου βαθμού διαστολική δυσλειτουργία της, και πιθανόν σε αυξημένες πιέσεις πλήρωσής της. Αυτά τα αποτελέσματα έχουν προληπτική σημασία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα διαστολική δυσλειτουργία, καθώς μπορεί να θεωρηθεί ότι αυτοί οι ασθενείς πιθανότατα είναι πιο ευάλωτοι στην KB όσον αφορά την επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας.

## Βιβλιογραφία

1. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, et al: Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet* 1994; 344: 1523-1528.
2. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al: Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *Canadian Trial of Physi-*

- ologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1385-1391.
3. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al: Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 1854-1862.
4. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al: MODe Selection Trial 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.
5. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al: Dual Chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288: 3115-3123.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883.
7. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, et al: 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.
8. Lau CP, Tai YT, Leung WH, et al: Rate adaptive pacing in sick sinus syndrome: effects of pacing modes and intrinsic conduction on physiological responses, arrhythmias, symptomatology and quality of life. *Eur Heart J* 1994; 15: 1445-1455.
9. Vardas PE, Simantirakis EN, Parthenakis FI, et al: AAIR versus DDDR pacing in patients with impaired sinus node chronotropy: an echocardiographic and cardiopulmonary study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 1762-1768.
10. Schwaab B, Kindermann M, Schatzer-Klotz D, et al: AAIR versus DDDR pacing in the bradycardia tachycardia syndrome: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1585-1595.
11. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, et al: Color M-Mode flow velocity propagation: an index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may predict capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 448-454.
12. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al: Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788-1794.
13. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH: B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-322.
14. Alam M, Wardell J, Anderson E, et al: Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 618-628.
15. Meluzin J, Spinarova L, Dusek L, et al: Prognostic importance of right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiography* 2003; 4: 262-271.
16. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458.

17. Leclercq C, Gras D, Le Helloco A, et al: Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J* 1995; 129: 1133-1341.
18. Jutzy RV, Feenstra L, Pai R, et al: Comparison of intrinsic versus paced ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15: 1919-1922.
19. Rosenqvist M, Isaaz K, Botvinick EH, et al: Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. *Am J Cardiol* 1991; 67: 148-156.
20. Stojnic BB, Stojanov PL, Angelkov L, et al: Evaluation of asynchronous left ventricular relaxation by Doppler echocardiography during ventricular pacing with AV synchrony (VDD): comparison with atrial pacing (AAI). *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 940-944.
21. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al: Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-480.
22. Hammerer-Lercher A, Ludwig W, Falkensammer G, et al: Natriuretic peptides as markers of mild forms of left ventricular dysfunction: effects of assays on diastolic performance of markers. *Clinical Chemistry* 2004; 50: 1174-1183.
23. La Villa G, Padeletti L, Lazzeri C, et al: Plasma levels of natriuretic peptides during ventricular pacing in patients with a dual chamber pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 953-958.
24. Horie H, Tsutamoto T, Ishimoto N, et al: Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker for atrioventricular sequence in patients with pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 282-290.
25. Savama H, Nakamura Y, Saito N, et al: Why is the concentration of plasma brain natriuretic peptide in elderly patients greater than normal? *Coron Artery Dis* 1999; 10: 537-540.
26. Lau C-P, Wong C-K, Leung W-H, et al: Superior cardiac hemodynamics of atrioventricular synchrony over rate responsive pacing at submaximal exercise: Observations in activity sensing DDDR pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990; 13: 1832-1837.