

# Ocena hormonalnej i hemodynamicznej czynności lewego przedsionka u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym II i III stopnia po wszczepieniu stymulatora serca na stałe

## Hemodynamic and humoral left atrial function in patients after permanent cardiovastimulator implantation due to atrio-ventricular conduction disturbances II and III grade

Janusz Sielski<sup>1</sup>, Zenon Gawor<sup>2</sup>, Marianna Janion<sup>1</sup> i Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Szpital Wojewódzki w Kielcach

<sup>2</sup>Kliniczny Oddział Kardiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### Abstract

**Background:** *Historically, chronic or acquired symptomatic atrioventricular (AV) block was the first indication for cardiac pacing. Before the availability of pacemakers, the prognosis for patients with symptomatic heart block was bad, regardless of the extent of underlying heart disease. Nowadays, once appropriate pacing therapy has been established, the prognosis has improved significantly and depends on the underlying disease process. The availability of dual chamber pacing especially in patients with heart failure or with AV conduction disturbances, has greatly improved the quality of life and prognosis of patients. In others VVI pacemakers seem to be sufficient. Neurohormonal studies with atrial natriuretic peptide (ANP) evaluation may help us to match the patient to the proper type of pacing and to assess atrial function after pacemaker implantation.*

**Material and methods:** *We studied 2 groups of patients with AV conduction disturbances: second-degree AV block and third-degree AV block. Group I comprised of 20 patients aged 71–90 years (median 77.5 ± 5.9 years) in whom permanent VVI pacing was applied and group II comprised of 20 subjects aged 49–81 years (median 68.9 ± 11.9 years) in whom DDD/VDD pacemakers were implanted. The control group consisted of 15 healthy volunteers aged 58–80 years (median 72.7 ± 2.8 years). Plasma concentration of ANP was determined by radioimmunoassay, and evaluation of left atrial function by transthoracic echocardiography. Examinations were performed before implantation, 7 days after and 30 days after implantation in each subjected.*

**Results:** *In patients from group I blood concentration of ANP 7 days after implantation decreased with statistical significance from 168.1 ± 81.9 pg/ml to 118.0 ± 61.1 pg/ml (p < 0.01). After 30 days this was 121.4 ± 71.9 pg/ml. In group II plasma concentration of*

Adres do korespondencji: Dr med. Janusz Sielski  
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Szpital Wojewódzki  
ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce  
tel. (0 41) 367 14 93, faks (0 41) 367 14 92  
Nadesłano: 19.12.2004 r. Przyjęto do druku: 8.07.2004 r.

ANP 7 days after implantation decreased with statistical significance from  $134.9 \pm 8.1$  pg/ml to  $104.9 \pm 6.1$  pg/ml ( $p < 0.01$ ). After 30 days this was  $110.8 \pm 53.3$  pg/ml. Among patients in group I, total left atrial fraction after 7 days was  $22.8 \pm 7.2\%$  and was not significantly different ( $p > 0.05$ ) from the value before implantation ( $24.5 \pm 6.7\%$ ). In the 30 day left atrial total fraction was  $25.9 \pm 8.7\%$ . Maximal dimension of left atria in group I decreased with statistical significance ( $p < 0.05$ ) from  $42.95 \pm 4.75$  mm to  $40.75 \pm 3.97$  mm after 7 days and highly statistical significances ( $p < 0.01$ ) to  $39.60 \pm 4.13$  mm after 30 days. In group II decreased from  $37.55 \pm 7.07$  mm to  $37.25 \pm 6.17$  mm after 7 days and increased to  $37.70 \pm 6.35$  mm after 30 days. Differences was not with statistical significances. Minimal dimension decreased in group I from  $32.40 \pm 5.63$  mm to  $31.35 \pm 4.36$  mm after 7 days (differences without statistical significances) and to  $29.40 \pm 5.53$  mm after 30 days (differences with statistical significances  $p < 0.05$ ). In group II decreased from  $29.05 \pm 6.29$  mm to  $27.70 \pm 5.33$  mm after 7 days and to  $27.00 \pm 5.95$  mm after 30 days ( $p < 0.05$ ). In group II, total left atrial fraction after 7 days was  $25.1 \pm 8.2\%$  and was not significantly different ( $p > 0.05$ ) from this value before implantation. In the 30 day left atrial total fraction was  $28.1 \pm 9.1\%$  and was highly significantly different ( $p < 0.01$ ) from this value before implantation and significantly different ( $p < 0.05$ ) from this value after 7 days.

**Conclusions:** Blood concentration of ANP in patients with advanced AV disturbances is higher then the one of the control group. In patients with cardiostimulator implantation due to AV disturbances, blood concentration of ANP decreased. After cardiostimulator implantation due to AV disturbances total LA fraction increased in the group with DDD/VDD cardiostimulator. (Folia Cardiol. 2004; 11: 649–660)

**pacings, cardiostimulator VVI, cardiostimulator DDD/VDD, atrial natriuretic peptide (ANP)**

## Wstęp

Pierwszy rozrusznik serca został wszczepiony w 1958 r. w Sztokholmie przez Seninga u chorego z blokiem przedsionkowo-komorowym III stopnia [1, 2]. Pierwsza implantacja układu stymulującego serca w Polsce odbyła się w Gdańsku w 1963 r. i została przeprowadzona przez Kieturakisa [2]. Od tego czasu bardzo udoskonalono zarówno stymulatory serca, jak i elektrody stymulujące. Znacznie rozszerzono wskazania do stałej stymulacji serca. Obecnie obejmują one nie tylko zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, ale i zaburzenia bódźcotwórczości [2].

W zaawansowanych zaburzeniach przewodzenia przedsionkowo-komorowego, czyli blokach przedsionkowo-komorowych II i III stopnia, dokonuje się wszczepień stymulatorów serca komorowych VVI, dwujamowych DDD oraz stymulatorów komorowych sterowanych własnymi pobudzeniami przedsionka VDD.

Przed kwalifikacją chorego do wszczepienia stymulatora serca na stałe należy określić rodzaj stwierdzanych zaburzeń przewodzenia i bódźco-

twórczości, ryzyko związane z ich obecnością oraz towarzyszące objawy kliniczne [2].

Objawy kliniczne podzielono na dwie kategorie. Pierwszą kategorię stanowią objawy związane bezpośrednio z wystąpieniem przerw w czynności serca: utraty przytomności, stany przedomdlenia, zawroty głowy. Druga grupa to objawy związane z długotrwałą wolną czynnością serca: obniżenie sprawności intelektualnej, zaburzenia pamięci, dezorientacja, niemożność koncentracji [2]. Pełne wskazania do wszczepienia stymulatora serca na stałe występują u tych chorych, u których istnieje związek przyczynowy pomiędzy wolną czynnością serca a objawami pierwszej lub drugiej kategorii. W wypadku związku nieudokumentowanego decyzję o implantacji należy podejmować dla każdego chorego indywidualnie. Wskazania do zastosowania określonych rodzajów stymulacji są uzależnione od rodzaju zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (blok stały lub napadowy), wydolności węzła zatokowego, występowania przewodzenia wstecznego, współistnienia niewydolności serca, ogólnego stanu chorego i schorzeń towarzyszących [3]. W Stanach Zjednoczonych w zaawansowanych

zaburzeniach przewodzenia przedsionkowo-komorowego stosuje się stymulatory serca DDD [3]. W Polsce ze względów ekonomicznych użycie stymulacji dwujamowej jest zarezerwowane dla pacjentów aktywnych (niezależnie od wieku), z obecnym wstecznym przewodzeniem komorowo-przedsionkowym, z niewydolnością serca i rozpoznanym po wszczepieniu zespołem stymulatorowym. Natomiast zastosowanie stymulacji komorowej u chorych z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego powinno być ograniczone do osób z blokiem o charakterze napadowym, bez wstecznego przewodzenia komorowo-przedsionkowego, z poważnymi schorzeniami narządu ruchu lub innymi poważnymi schorzeniami nierokującymi dalszego przeżycia [3].

Nadal poszukuje się pewnych kryteriów pozwalających na optymalny wybór typu stymulatora u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego II i III stopnia. Szuka się też lepszych metod pozwalających na skuteczne monitorowanie reakcji układu krążenia na wszczepiony stymulator i jednocześnie na wcześniejsze wykrywanie rozwijającej się niewydolności serca.

Wydaje się, że jedną z tych metod może być oznaczanie stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*) we krwi przed i po wszczepieniu stymulatora serca na stałe. Pierwsze doniesienia na temat czynności wewnątrzwydzielniczej serca pochodzą z 1956 r., kiedy to Kish [4] opisał osmofilne ziarnistości w komórkach mięśni przedsionków świnki morskiej. W 1981 r. de Bold i wsp. [5] opublikował wyniki doświadczenia, w którym zaobserwował znamienne zwiększenie wydzielania sodu i wody przez nerki po wstrzyknięciu dożylnym wyciągu z tkanki przedsionków szczura. Dalsze badania pozwoliły dowieść istnienia całej rodziny peptydów natriuretycznych.

Najważniejsze z rodziny peptydów natriuretycznych to: przedsionkowy peptyd natriuretyczny, którego część aktywna jest zbudowana z 28 aminokwasów, mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*) zbudowany z 32 aminokwasów oraz peptyd CNP, składający się z 22 aminokwasów [6–8]. Czynnikiem decydującym o wydzielaniu ANP, a tym samym powodującym wzrost jego stężenia w surowicy krwi, jest mechaniczne rozciągnięcie kardiomiocytów przedsionków serca. Zwiększenie napięcia ścian przedsionków jest mechanizmem powodującym wydzielenie ANP do krwi. W stanach podwyższonego napięcia mechanicznego przedsionków stwierdza się wzrost stężenia ANP w surowicy krwi [9, 10]. Decyduje tutaj fizyczne prawo Laplace’a, mówiące o tym, że napięcie ścian danej jamy zależy zarówno od jej wymia-

rów, jak i różnicy między ciśnieniem we wnętrzu jamy i ciśnieniem zewnętrznym. Wzrost ciśnienia w przedsionku powoduje zatem zwiększenie napięcia ścian przedsionka [11, 12]. Na podstawie doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że częstość skurczów przedsionków i komór jest niezależnym czynnikiem powodującym wzrost stężenia ANP w surowicy krwi [13–15]. Wydzielanie peptydów natriuretycznych przez przedsionki serca świadczy o spełnianiu przez nie podwójnej roli — mechanicznej i wewnątrzwydzielniczej [16–18]. Powyższe przesłanki stały się inspiracją do badań własnych, których celem była ocena stężenia ANP we krwi w okresie miesiąca po wszczepieniu stymulatora serca na stałe oraz echokardiograficzna ocena czynności lewego przedsionka w tym okresie po zabiegu. Celem pracy była także ocena wpływu wszczepienia dwóch typów stymulatorów serca DDD/VDD i VVI na funkcję hormonalną i hemodynamiczną lewego przedsionka.

## Materiał i metody

Badania przeprowadzono łącznie u 55 osób, w tym u 40 pacjentów z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego II i III stopnia. Grupę I stanowiło 20 chorych w wieku 71–90 lat (śr.  $77,55 \pm 5,93$  roku), którym z powodu zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego wszczepiono na stałe układ stymulujący VVI. Grupę II stanowiło 20 pacjentów w wieku 49–81 lat (śr.  $68,90 \pm 11,90$  roku), którym z powodu tego samego schorzenia wiodącego wszczepiono stymulator DDD lub VDD. Grupę III (porównawczą) stanowiło 15 zdrowych ochotników w wieku 58–80 lat (śr.  $72,67 \pm 2,78$  roku). Z badań wyłączono osoby z wadami serca, ostrym zawałem serca, niestabilną dławicą piersiową, niewyrównaną niewydolnością serca, ostrymi i przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego, niedokrwistością, schorzeniami tarczycy i chorobami nowotworowymi. Warunkiem włączenia do badania w grupie I i II były stwierdzone w zapisach EKG lub badaniu holterowskim zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia oraz kwalifikacja do wszczepienia układu stymulującego na stałe.

Do wszczepienia stymulatora serca typu VVI kwalifikowano chorych z blokiem o charakterze napadowym z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego bez obecności przewodzenia wstecznego komorowo-przedsionkowego oraz chorych z dysfunkcją narządu ruchu. Do implantacji rozrusznika typu DDD/VDD kwalifikowano chorych aktywnych (niezależnie od wieku), pacjentów

z obecnością wstecznego przewodzenia komorowo-przedsionkowego z niewydolnością serca stwierdzaną klinicznie.

Badanie oznaczania  $\alpha$  ANP we krwi wykonano w obydwu grupach badanych oraz w grupie porównawczej. Krew do badania stężenia  $\alpha$  ANP w grupach I i II pobierano przed wszczepieniem stymulatora serca na stałe oraz w 7. i 30. dobie po wszczepieniu. Oznaczenie  $\alpha$  ANP w grupie kontrolnej wykonywano jednorazowo. Krew (6 ml krwi pełnej) do badania pobierano w pozycji leżącej, do godziny 12:00. Następnie umieszczano ją w probówce opłaszczanej 1 mg EDTA/ml krwi wraz z dodatkiem Trasylołu 500–1000 KIU/ml i wirowano w temperaturze 4°C przez 30 min z siłą 2000 g. Izolowaną surowicę zamrażano do temperatury od –15°C do –30°C. Stężenie ANP w próbkach badanych oznaczano metodą radioimmunologiczną z podwójnymi przeciwciałami. Badanie wykonywano, używając zestawu RIA firmy Amersham, kod: RPA 512, według protokołu [19].

Badanie echokardiograficzne przezklatkowe wykonano u wszystkich pacjentów obydwu grup badanych oraz u osób z grupy porównawczej w godzinach porannych między 9:00 a 12:00. W grupach I i II badanie przeprowadzono trzykrotnie — przed wszczepieniem stymulatora serca na stałe, w 7. dobie po wszczepieniu i w 30. dobie po wszczepieniu rozrusznika. W grupie porównawczej badanie echokardiograficzne wykonywano jeden raz. Badanie wykonywano aparatem Acuson Sequoya przy użyciu sondy echokardiograficznej z zakresem częstotliwości 3,5 MHz.

Z badań wykluczano chorych, u których obrazy rejestracji echokardiograficznej były niskiej jakości. W celu uzyskania dokładnych pomiarów poszczególnych parametrów każdy pomiar wykonywano 3-krotnie, wyznaczając średnią arytmetyczną. Badanie przeprowadzano u pacjentów leżących na lewym boku. Dokonywano oceny w projekcji przymostkowej w osi długiej i osi krótkiej oraz w projekcjach koniuszkowych 2- i 4-jamowej. Zastosowano prezentację *M-mode*, a w celu analizy przepływów krwi — metodę Dopplera. Na podstawie piśmiennictwa wybrano parametry oceny echokardiograficznej.

Do parametrów lewego przedsionka należały:

- LA max [cm] — maksymalny wymiar lewego przedsionka — uzyskany w prezentacji *M-mode* w osi długiej, w projekcji przymostkowej, mierzony od tylnej ściany lewego przedsionka do wewnętrznego brzegu aorty;
- LA min [cm] — minimalny wymiar lewego przedsionka — uzyskany w prezentacji *M-mode*

w osi długiej, w projekcji przymostkowej, mierzony od tylnej ściany lewego przedsionka do wewnętrznego brzegu aorty.

Frakcję całkowitą lewego przedsionka wyliczono ze wzoru [20–22]:

$$FT LA = LA_{max} - LA_{min}/LA_{min}$$

W pracy dla cech mierzalnych (ilościowych) zastosowano podstawowe parametry statystyczne, charakteryzujące istotne właściwości badanej zbiorowości oraz umożliwiające porównania z inną zbiorowością statystyczną, tzn. średnią arytmetyczną, medianę (w wypadku, gdy rozkład badanej cechy nie był zgodny z rozkładem normalnym), odchylenie standardowe [23].

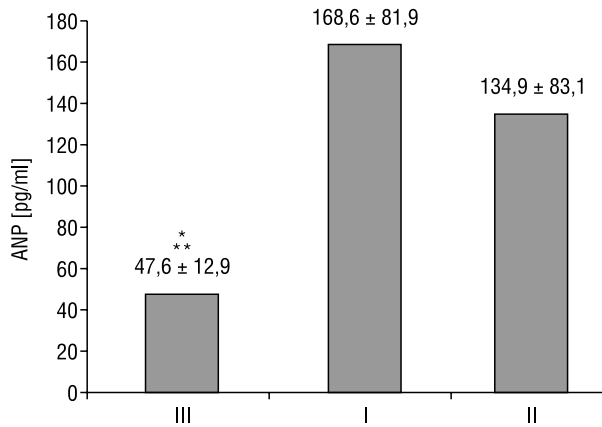
Analizę statystyczną badanych zmiennych wykonano na podstawie testów parametrycznych (test *t*-Studenta) i nieparametrycznych (test U Manna-Whitneya). Dla klasyfikacji pojedynczej dla cech, które miały rozkład zgodny z rozkładem normalnym, zastosowano analizę wielowymiarową, tzn. wariancję (ANOVA). W analizie porównawczej dla analizowanych parametrów zastosowano test istotnej różnicy (RIR) Turkeya [23].

## Wyniki

W grupie I przed wszczepieniem stymulatora serca na stałe stężenie ANP we krwi wynosiło  $168,61 \pm 81,95$  pg/ml i było znamienne wyższe ( $p < 0,001$ ) niż w grupie III ( $47,64 \pm 12,95$  pg/ml), natomiast w grupie II osiągnęło wartość  $134,89 \pm 83,11$  pg/ml i również było istotnie wyższe w porównaniu z grupą III ( $p < 0,001$ ). Różnice pomiędzy grupami I i II były nieznamienne ( $p > 0,05$ ) (ryc. 1).

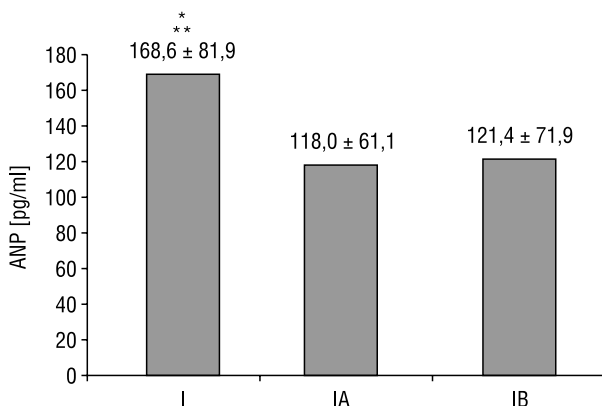
U pacjentów grupy I stężenie ANP we krwi w 7 dobie po wszczepieniu na stałe stymulatora VVI zmniejszyło się znamienne z  $168,01 \pm 81,95$  pg/ml do  $118,04 \pm 61,09$  pg/ml ( $p < 0,01$ ). W 30. dobie po wszczepieniu stymulatora serca stężenie ANP wynosiło  $121,40 \pm 71,90$  pg/ml i było znamienne niższe w porównaniu z okresem wyjściowym przed implantacją stymulatora ( $p < 0,05$ ). Nie różniło się natomiast znamienne ( $p > 0,05$ ) w porównaniu z wartościami stwierdzanymi w 7. dobie (ryc. 2).

U pacjentów grupy II stężenie ANP we krwi w 7. dobie po wszczepieniu na stałe stymulatora DDD/VDD zmniejszyło się znamienne z  $134,89 \pm 83,11$  pg/ml do  $104,96 \pm 57,09$  pg/ml ( $p < 0,01$ ), a w 30. dobie wynosiło  $110,82 \pm 53,32$  pg/ml i było istotnie niższe niż w okresie wyjściowym przed implantacją ( $p < 0,05$ ). Nie różniło się natomiast znamienne ( $p > 0,05$ ) w porównaniu z wartościami stwierdzanymi w 7. dobie (ryc. 3).



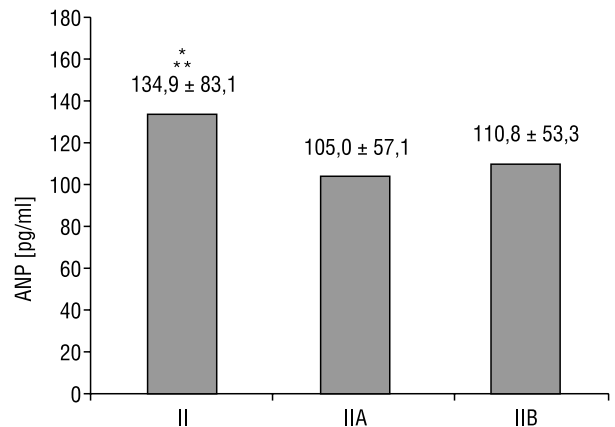
**Rycina 1.** Porównanie zachowania się wartości średnich stężeń ANP przed wszczęciem stymulatora serca na stałe w grupach badanych (I i II) oraz zachowania się tej wartości w grupie porównawczej (III); I — chorzy zakwalifikowani do stymulacji VVI, II — chorzy zakwalifikowani do stymulacji DDD/VDD; \*różnice istotne między grupami III i I, \*\*różnice istotne między grupami III i II

**Figure 1.** Comparison of the average ANP levels before permanent pacemaker implantation in the studied groups (I and II) and in the control group (III); I — VVI pacing; II — DDD/VDD pacing; \*significant differences between group III and group I; \*\*significant differences between group III and group II



**Rycina 2.** Porównanie zachowania się wartości średnich stężeń ANP u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego II° i III° z wszczepionym stymulatorem typu VVI (grupa I); I — okres przed wszczęciem stymulatora serca na stałe, IA — 7. doba po wszczęciu, IB — wszczęciu stymulatora serca na stałe, 30. doba po wszczęciu, \*różnice istotne między grupami I i IA, \*\*różnice istotne między grupami I i IB

**Figure 2.** Comparison of the average ANP levels in patients with II° and III° atrio-ventricular block with implanted VVI pacemaker (I); I — before pacemaker implantation; IA — 7 days after implantation; IB — 30 days after implantation \*significant differences between group I and group IA; \*\* significant differences between group I and group IB

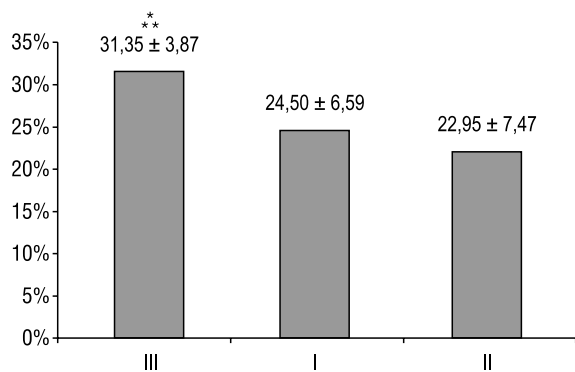


**Rycina 3.** Porównanie zachowania się wartości średnich stężeń ANP u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego II° i III° z wszczepionym stymulatorem typu DDD/VDD (grupa II); II — okres przed wszczęciem stymulatora serca na stałe, IIA — 7. doba po wszczęciu, IIB — 30. doba po wszczęciu, \*różnice istotne między grupami II i IIA, \*\*różnice istotne między grupami II i IIB

**Figure 3.** Comparison of the average ANP levels in patients with II° and III° atrio-ventricular block with implanted DDD/VDD pacemaker (II); II — before pacemaker implantation; IIA — 7 days after implantation; IIB — 30 days after implantation; \*significant differences between group II and group IIA; \*\*significant differences between group II and group IIB

Przed wszczęciem stymulatora serca wymiar maksymalny lewego przedsionka był najwyższy w grupie I ( $42,95 \pm 4,75$  mm) i różnił się znamienne ( $p < 0,05$ ) w porównaniu z grupą II ( $37,55 \pm 7,07$  mm) i III ( $31,80 \pm 3,8$  mm). Po wszczęciu w grupie I obniżył się istotnie ( $p < 0,05$ ) do wartości  $40,75 \pm 3,97$  mm w 7. dobie oraz wysoce znamienne ( $p < 0,01$ ) do wartości  $39,60 \pm 4,13$  mm w 30. dobie. W grupie II obniżył się do wartości  $37,25 \pm 6,17$  mm w 7. dobie oraz podwyższył do wartości  $37,70 \pm 6,35$  mm w 30. dobie. Różnice te nie były znamienne statystycznie.

Wymiar minimalny lewego przedsionka przed wszczęciem stymulatora był najwyższy w grupie I ( $32,40 \pm 5,63$  mm) i był wyższy w porównaniu z tą wartością w grupie II ( $29,05 \pm 6,29$  mm; różnica nieistotna) oraz w grupie III ( $20,47 \pm 4,34$  mm; różnica wysoce istotna;  $p < 0,01$ ). Po wszczęciu stymulatora wymiar minimalny obniżył się w grupie I do wartości  $31,35 \pm 4,36$  mm w 7. dobie (różnica nieistotna) oraz do wartości  $29,40 \pm 5,53$  mm w 30. dobie (różnica istotna;  $p < 0,05$ ). W grupie II obniżył się do  $27,70 \pm 5,33$  mm w 7. dobie oraz do wartości  $27,00 \pm 5,95$  mm w 30. dobie. Różnice te nie były istotne statystycznie.



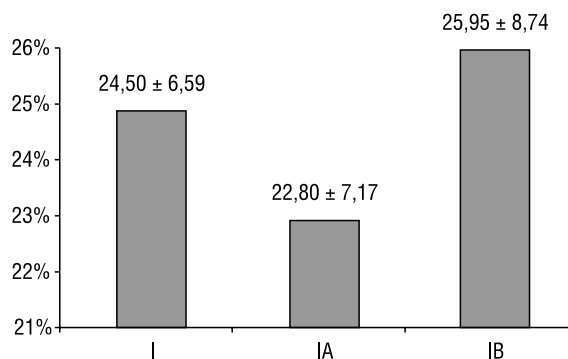
**Rycina 4.** Porównanie zachowania się średnich wartości frakcji całkowitej lewego przedsionka przed wszczęciem stymulatora serca na stałe w grupach badanych I i II oraz zachowania się tej wartości w grupie porównawczej (III); I — chorzy zakwalifikowani do stymulacji VVI; II — chorzy zakwalifikowani do stymulacji DDD/VDD; \*różnice istotne między grupami III i I; \*\*różnice istotne między grupami III i II

**Figure 4.** Comparison of the average total left atrial fraction before permanent pacemaker implantation in the studied groups (I and II) and in the control group (III); I — VVI pacing; II — DDD/VDD pacing; \*significant differences between group III and group I; \*\*significant differences between group III and group II

W grupie I przed wszczęciem stymulatora serca na stałe frakcja całkowita lewego przedsionka wynosiła  $24,50 \pm 6,59\%$  i była istotnie niższa ( $p < 0,001$ ) niż w grupie III ( $31,35 \pm 3,87\%$ ), natomiast w grupie II parametr ten osiągnął wartość  $22,95 \pm 7,47\%$  i był znacznie ( $p < 0,001$ ) niższy od wartości w grupie III. Różnice pomiędzy grupą I a grupą II były nieznaczące statystycznie ( $p > 0,05$ ) (ryc. 4).

U pacjentów grupy I w 7. dobie po wszczęciu stymulatora VVI frakcja całkowita lewego przedsionka wynosiła  $22,80 \pm 7,17\%$  i nie różniła się znacząco ( $p > 0,05$ ) od wartości zarejestrowanej przed wszczęciem (24,50 ± 6,59%), natomiast w 30. dobie wynosiła  $25,95 \pm 8,74\%$  i nie różniła się znacząco ( $p > 0,05$ ) od wartości przed wszczęciem. Również porównanie wartości frakcji całkowitej lewego przedsionka w 30. dobie po wszczęciu stymulatora serca na stałe do wartości frakcji całkowitej lewego przedsionka w 7. dobie po wszczęciu nie było istotne ( $p > 0,05$ ) (ryc. 5).

U pacjentów z grupy II w 7. dobie po wszczęciu stymulatora DDD/VDD frakcja całkowita lewego przedsionka wynosiła  $25,05 \pm 8,23\%$  i nie różniła się istotnie ( $p > 0,05$ ) od wartości zanotowanej przed wszczęciem ( $22,95 \pm 7,47\%$ ), zaś w 30. dobie wynosiła  $28,05 \pm 9,06\%$  i była wysoce znacząco ( $p < 0,01$ ) wyższa od tej wartości przed



**Rycina 5.** Porównanie zachowania się wartości średnich frakcji całkowitej lewego przedsionka u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego II° i III° z wszczepionym stymulatorem typu VVI (grupa I); I — okres przed wszczęciem stymulatora serca na stałe, IA — 7. doba po wszczęciu, IB — 30. doba po wszczęciu

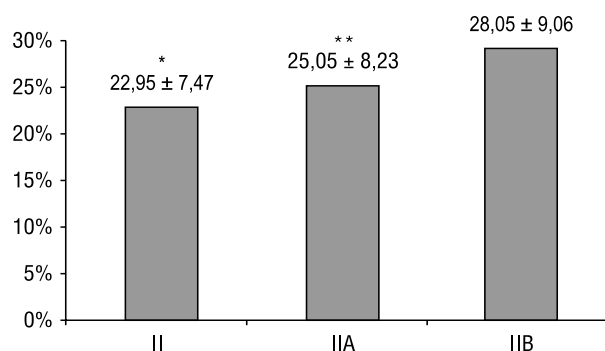
**Figure 5.** Comparison of the average total left atrial fraction in patients with II° and III° atrio-ventricular block with implanted VVI pacemaker (I); I — before pacemaker implantation; IA — 7 days after implantation; IB — 30 days after implantation

wszczęciem ( $22,95 \pm 7,47\%$ ), zaś w 30. dobie wynosiła  $28,05 \pm 9,06\%$  i była wysoce znacząco ( $p < 0,01$ ) wyższa od wartości przed wszczęciem stymulatora serca na stałe ( $22,95 \pm 7,47\%$ ). Również wartość frakcji całkowitej lewego przedsionka w 30. dobie po wszczęciu była znacząco ( $p < 0,05$ ) wyższa od wartości zarejestrowanej w 7. dobie (ryc. 6).

## Dyskusja

W przeprowadzonych badaniach u chorych zakwalifikowanych do wszczęcia układu stymulującego serca na stałe stwierdzono wzmożoną czynność wydzielniczą przedsionków w zakresie ANP. Stężenia ANP we krwi przed wszczęciem stymulatora serca na stałe były wyższe w obydwu grupach badanych niż w grupie porównawczej. U pacjentów z wszczepionym na stałe stymulatorem VVI w okresie obserwacji po wszczęciu doszło do obniżenia stężenia ANP we krwi. W trakcie badania w 30. dobie po wszczęciu stężenie ANP uzyskuje wartość najniższą, zaś w 7. dobie — pośrednią.

U chorych z wszczepionym na stałe układem stymulującym DDD/VDD w trakcie obserwacji doszło do obniżenia stężenia ANP we krwi. Obniżenie to było najwyższe w 7. dobie obserwacji po wszczęciu. W 30. dobie u tych chorych stężenie ANP we krwi nieznacznie się podwyższyło. W okresie wyjściowym, przed wszczęciem stymulatora serca na stałe, wartości frakcji całkowitej lewego



**Rycina 6.** Porównanie zachowania się średnich wartości frakcji całkowitej lewego przedsionka u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego II° i III° z wszczepionym stymulatorem typu DDD/VDD (grupa II); II — okres przed wszczepieniem stymulatora serca na stałe, IIA — 7. doba po wszczepieniu, IIB — 30. doba po wszczepieniu, \*różnice istotne między grupami II i IIB, \*\*różnice istotne między grupami IIA i IIB

**Figure 6.** Comparison of the average total left atrial fraction in patients with II° and III° atrio-ventricular block with implanted DDD/VDD pacemaker (II); II — before pacemaker implantation; IIA — 7 days after implantation; IIB — 30 days after implantation; \*significant differences between group II and group IIA, \*\*significant differences between group II and group IIB

przedsionka były nieznacznie wyższe w grupie chorych zakwalifikowanych do stymulacji VVI. U osób z wszczepionym na stałe układem stymulującym VVI parametry echokardiograficzne czynności lewego przedsionka nie zmieniły się w trakcie obserwacji.

W grupie chorych z wszczepionym układem stymulującym DDD/VDD poprawiła się czynność hemodynamiczna lewego przedsionka, wyrażona wzrostem wartości frakcji całkowitej lewego przedsionka w trakcie badania echokardiograficznego. Poprawę tych parametrów obserwowano szczególnie w okresie między 7. a 30. dniem obserwacji.

Wzrost stężenia ANP we krwi występuje w różnych stanach patologii. Należy tu wymienić głównie nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwinną serca, zawał serca, niewydolność serca, zaburzenia rytmu, chorobę węzła zatokowego [23–28]. Po wszczepieniu układu stymulującego serca na stałe obserwuje się zmniejszenie stężenia ANP we krwi [29–37]. Zmiany stężenia ANP przy różnych trybach stymulacji badano w wielu doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach [14, 38–40]. Stwierdzano w nich, że wzrastająca częstość stymulacji komorowej powoduje zwiększenie

ANP we krwi i ten wzrost jest wprost proporcjonalny do częstości stymulacji komorowej. Ponadto wzrastająca częstość stymulacji powoduje zwiększenie stężenia wydzielanego BNP, peptydu C, cGMP oraz wydalanych z moczem sodu i potasu.

Natomiast w badaniach klinicznych Haufe i wsp. [33] analizowali wartości średniego ciśnienia w prawym przedsionku i wartości wydzielanego ANP przy wzrastającej częstości stymulacji komorowej. Przy wzrastających częstościach stymulacji w zakresie 100/min, 120/min, 140/min, 150/min obserwowano zwiększenie stężenia wydzielanego ANP: 120–440 pg/ml [33].

Można przytoczyć liczne badania obejmujące pacjentów z wszczepionym na stałe stymulatorem DDD, u których czasowo zmieniono tryb stymulacji na VVI i w trakcie tej stymulacji badano stężenia ANP, porównując je następnie z stężeniami ANP w trakcie stymulacji DDD [41–45]. Abe i wsp. [41] badali 6 chorych z wszczepionym stymulatorem DDD w chorobie węzła zatokowego i 2 chorych z rozrusznikiem DDD w zaawansowanym bloku przedsionkowo-komorowym II stopnia. Stymulację stałą DDD przeprogramowywano czasowo na tryb stymulacji VVI. Badano stężenie ANP po, kolejno: 15, 30, 60, 90, 120, 150 i 180 min. Wartości stężeń ANP wynosiły odpowiednio: 126,8; 180,6; 221,8; 219,8; 270,1; 145,4; 115,1 pg/1000  $\mu$ l. Wartości referencyjne ANP u chorych ze stymulacją DDD wynosiły w tym badaniu 71,3 pg/1000  $\mu$ l.

Podobne badania wykonali Lamke i wsp. [35]. Przebadali oni 9 chorych z zaburzeniami przewodzenia typu bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia. Chorzy wykonywali ćwiczenia fizyczne na ergometrze rowerowym z obciążeniem 50 W. W czasie kolejnych minut stężenie ANP systematycznie wzrastało i wynosiło na szczycie wysiłku  $951 \pm 248$  pg/1000  $\mu$ l. Podobne badania w grupie 13 pacjentów przedstawili także Stangl i wsp. [46] — chorzy z trybem stymulacji VVI charakteryzowali się znamienne wyższymi wartościami wydzielanego ANP w szczytowym okresie wysiłku fizycznego na ergometrze rowerowym. Menozzi i wsp. [42] przebadali 14 chorych z zaawansowanymi zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego i wszczepionym z tego powodu układem stymulującym DDD. Badanie trwało ok. 6 tygodni. Oceniano parametry zarówno badania podmiotowego, jak i przedmiotowego, badano rzut serca i wydzielanie ANP. Najwyższe stężenia ANP stwierdzone w surowicy tych pacjentów wynosiły ok. 230 pg/1000  $\mu$ l. W grupie chorych ze stymulacją DDD średnie wartości rzutu serca były równe 4,7 l/min. Stężenie ANP w surowicy krwi na szczycie wysiłku

wynosiło 677 pg/1000  $\mu$ l. Bardzo interesująco przedstawiają się wyniki badań porównawczych stężenia ANP, stwierdzanych w surowicy krwi u chorych po wszczepieniu stymulatora VVI w porównaniu z grupą chorych po wszczepieniu stymulatora DDD [35, 42, 43].

W badaniach Menozziego i wsp. [42] po 6-tygodniowej obserwacji stężenia ANP, stwierdzanego w surowicy krwi po okresie stymulacji VVI *vs.* DDD, stężenia te wynosiły średnio 236 pg/ml dla VVI i średnio 198 pg/ml dla DDD [42]. W badaniu tym określano także pewne specyficzne wskaźniki w wywiadzie, takie jak: ogólne samopoczucie, drżenia szyi, zaburzenia oddechu, nudności, bóle w klatce piersiowej. Łączna liczba objawów (określanych w liczbach bezwzględnych) dla VVI wynosiła 10,4, a dla DDD — 4,6. W badaniu tym 36% chorych musiało zmienić wcześniej tryb stymulacji ze względu na nasilenie niekorzystnych objawów. Odmiennie wyniki analizy porównawczej w stymulacji komorowej i stymulacji dwujamowej przedstawili Oldroyd i wsp. [43]. W badaniu tym wzięło udział 10 chorych z blokiem przedsionkowo-komorowym zupełnym. Chorych tych kwalifikowano do wszczepienia stymulatora DDD i VVIR (komorowy z adaptowaną częstością stymulacji). Obserwowano różnice w osoczymym stężeniu ANP, adrenaliny i noradrenaliny. W wynikach badania podmiotowego u chorych tych nie stwierdzono znaczących różnic w grupach z różnym trybem stymulacji w zakresie zgłaszanej duszności, wahaniach nastroju, zmęczeniu. U jednego z badanych w grupie stymulacji VVIR zanotowano objawy zespołu stymulatorowego. Stężenie ANP podwyższało się natomiast w grupie chorych z blokiem zupełnym bez stymulacji, wracało do normy po stymulacji DDD, ale nie osiągało poziomu wyjściowego w grupie chorych z wszczepionym stymulatorem VVIR.

Interesujące badanie porównawcze grup pacjentów z wszczepionym stymulatorem VVI i DDD przedstawili Papadopoulos i wsp. [47]. U 25 pacjentów z wszczepionym stymulatorem DDD czasowo stosowano stymulację VVI. Wykonywano stymulację komorową VVI i dwujamową DDD przez 90 min i po 30 min wypoczynku określano wartości ANP i badano ciśnienie tętnicze. Obserwowano znamienne obniżenie wartości ciśnienia skurczowego o 12,77% i rozkurczowego o 10,50% w grupie VVI w porównaniu z grupą DDD. Stężenie ANP natomiast było o 215,95% wyższe w grupie chorych ze stymulacją VVI niż u pacjentów ze stymulacją dwujamową. Badanie to określa istotną rolę ANP w patogenezie zaburzeń hemodynamiki podczas stałej stymulacji dwujamowej.

Oceniając czynność mechaniczną lewego przedsionka, należy podkreślić jej trzy komponenty: funkcję jako zbiornika krwi podczas zamknięcia zastawek przedsionkowo-komorowych, funkcję jako kanału łączącego żyły uchodzące do przedsionka z komorami oraz jako pompę dopełniającą komorę w czwartej fazie rozkurczu komór [48–52]. Parametry lewego przedsionka mogą się zmieniać w różny sposób w zależności od schorzenia wiodącego. Czynność lewego przedsionka w ostrych zespołach niedokrwiennych badał Piotrowski [53]. W grupie pacjentów, obejmującej 15 kobiet i 45 mężczyzn, oceniano parametry funkcji skurczowej i rozkurczowej lewego przedsionka w ostrych zespołach niedokrwiennych i stwierdzono, że w przypadku tego schorzenia następuje wzrost funkcji skurczowej lewego przedsionka.

Chenzbraun i wsp. [54] badali natomiast przepływ mitralny we wczesnej fazie zawału przedniej i dolnej ściany oraz w zawale bez załamka Q. W badaniu tym stwierdzono, że im bardziej nasilone było uszkodzenie lewej komory, tym bardziej wartości echokardiograficznych wskaźników jej funkcji odbiegały od normy, co z kolei korelowało z podwyższonym ciśnieniem w lewym przedsionku [54]. Wigger i wsp. [55] wykazali, że skurcz przedsionka odpowiedzialny jest za napływ 18–60% całkowitej objętości krwi do lewej komory w zależności od warunków hemodynamicznych. Rahimtoola i wsp. [56] oraz Bristow i wsp. [57] wykazali, że lewy przedsionek ma największy udział we wzroście objętości wyrzutowej u chorych z niską pojemnością minutową, czyli ze znacznym upośledzeniem czynności skurczowej lewej komory.

W porównaniu z cytowanymi doniesieniami z piśmiennictwa w badaniach własnych stwierdzano lepszą czynność lewego przedsionka, wyrażoną wyższą wartością frakcji całkowitej lewego przedsionka w grupie II. Porównując grupy pacjentów z wszczepionymi stymulatorami VVI z grupami z wszczepionymi stymulatorami DDD/VDD poprawa frakcji całkowitej lewego przedsionka jest lepsza u chorych z wszczepionymi stymulatorami DDD.

## Wnioski

1. W porównaniu z grupą kontrolną stężenie ANP we krwi u chorych z zaawansowanymi zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego jest istotnie wyższe.
2. U pacjentów po wszczepieniu stymulatora serca na stałe z powodu zaawansowanych zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego stężenie ANP we krwi obwodowej obniża się.



3. Po wszczepieniu stymulatora serca na stałe z powodu zaawansowanych zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego poprawia się frakcja całkowita lewego przedsionka w grupie chorych z wszczepionym na stałe stymulatorem fizjologicznym DDD/VDD.
4. Ze względu na krótki okres między rozpoznaniem zaburzeń przewodzenia i wszczepieniem układu stymulującego serca na stałe wydaje się, że różnica w poprawie hemodynamiki może wynikać z rodzaju wszczepionego stymulatora. Jednak aby potwierdzić ten wniosek, należy przeprowadzić kolejne badania.
5. Wszczepienie na stałe układu stymulującego serca u chorych z zaawansowanymi zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego, obok poprawy doraźnych efektów leczenia, wpływa na wskaźniki poprawy długoterminowej w funkcjonowaniu układu krążenia, czego wyrazem jest obniżenie się stężenia ANP we krwi i poprawa echokardiograficzna czynności lewego przedsionka.
6. Oznaczanie stężenia ANP we krwi po implantacji układu stymulującego jest użytecznym, nieinwazyjnym wskaźnikiem funkcjonowania stymulatora serca i jednocześnie reakcji układu krążenia na stałą stymulację.

## Streszczenie

**Wstęp:** W zaawansowanych zaburzeniach przewodzenia przedsionkowo-komorowego dokonuje się implantacji na stałe stymulatorów serca VVI lub DDD/VDD. W Polsce ze względów ekonomicznych zastosowanie stymulacji dwujamowej jest zarezerwowane dla pacjentów aktywnych (niezależnie od wieku), z obecnym wstecznym przewodzeniem komorowo-przedsionkowym, z niewydolnością serca i rozpoznaniem po wszczepieniu zespołem stymulatorowym. W pozostałych przypadkach, w zaawansowanych zaburzeniach przewodzenia przedsionkowo-komorowego wszczepia się rozruszniki typu VVI. Nadal poszukuje się pewnych kryteriów pozwalających na dokonanie pełnej i trafnej kwalifikacji do wszczepienia określonego rodzaju rozrusznika serca. Od początku lat 80. XX wieku prowadzi się badania nad wydzielaniem przedsionkowego peptydu natiuretycznego (ANP) przez przedsionki serca. Wydaje się, że oznaczanie ANP we krwi jest użyteczną metodą w kwalifikacji pacjentów do określonego typu stymulacji oraz oceny zachowania się układu krążenia po wszczepieniu stymulatora serca na stałe.

**Materiał i metody:** Badania przeprowadzono łącznie u 55 osób, w tym u 40 pacjentów z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego II i III stopnia. Grupę I stanowiło 20 pacjentów w wieku 71–90 lat (śr. 77,55 ± 5,93 roku), którym z powodu zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego wszczepiono na stałe układ stymulujący VVI. Grupa II obejmowała 20 chorych w wieku 49–81 lat (śr. 68,90 ± 11,90 roku), którym z powodu tego samego schorzenia wiodącego wszczepiono stymulator DDD lub VDD. Grupę III (porównawczą) stanowiło 15 zdrowych ochotników w wieku 58–80 lat (śr. 72,67 ± 2,78 roku). Stężenie ANP we krwi oznaczano metodą radioimmunologiczną, a czynność hemodynamiczną lewego przedsionka określano w echokardiograficznym badaniu przezklatkowym. Badania wykonywano przed wszczepieniem stymulatora serca na stałe, 7. dnia po zabiegu oraz 30. dnia po implantacji.

**Wyniki:** U pacjentów grupy I stężenie ANP we krwi w 7. dobie po wszczepieniu zmniejszyło się znamienne z 168,01 ± 81,95 pg/ml do 118,04 ± 61,09 pg/ml ( $p < 0,01$ ). W 30. dobie wynosiło 121,40 ± 71,90 pg/ml. W grupie II stężenie ANP we krwi w 7. dobie po wszczepieniu zmniejszyło się istotnie z 134,89 ± 83,11 pg/ml do 104,96 ± 57,09 pg/ml ( $p < 0,01$ ). W 30. dobie wynosiło 110,82 ± 53,32 pg/ml. Po wszczepieniu stymulatora wymiar maksymalny lewego przedsionka w grupie I obniżył się znamienne ( $p < 0,05$ ) z 42,95 ± 4,75 mm do wartości 40,75 ± 3,97 mm w 7. dobie oraz wysoce istotnie ( $p < 0,01$ ) do wartości 39,60 ± 4,13 mm w 30. dobie. W grupie II obniżył się z 37,55 ± 7,07 mm do wartości 37,25 ± 6,17 mm w 7. dobie oraz podwyższył do 37,70 ± 6,35 mm w 30. dobie. Różnice te nie były istotne. Wymiar minimalny obniżył się w grupie I z 32,40 ± 5,63 mm do wartości 31,35 ± 4,36 mm w 7. dobie (różnica

nieistotna statystycznie) oraz do wartości  $29,40 \pm 5,53$  mm w 30. dobie (różnica istotna statystycznie;  $p < 0,05$ ). W grupie II obniżył się z  $29,05 \pm 6,29$  mm do  $27,70 \pm 5,33$  mm w 7. dobie oraz do wartości  $27,00 \pm 5,95$  mm w 30. dobie. Różnice te nie były istotne statystycznie. U pacjentów grupy I w 7. dobie frakcja całkowita lewego przedsionka wynosiła  $22,80 \pm 7,17\%$  i nie różniła się znamienne (  $p > 0,05$ ) od wartości przed wszczęciem (  $24,50 \pm 6,59\%$ ). W 30. dobie wynosiła  $25,95 \pm 8,74\%$  i nie różniła się istotnie (  $p > 0,05$ ) od wartości przed wszczęciem. W grupie II w 7. dobie frakcja całkowita lewego przedsionka wynosiła  $25,05 \pm 8,23\%$  i nie różniła się znamienne (  $p > 0,05$ ) od wartości przed wszczęciem (  $22,95 \pm 7,47\%$ ). W 30. dobie wynosiła  $28,05 \pm 9,06\%$  i była wysoce znamienne wyższa (  $p < 0,01$ ) od wartości przed wszczęciem, jak i istotnie (  $p < 0,05$ ) wyższa od wartości zanotowanej w 7. dobie.

**Wnioski:** Stężenie ANP we krwi jest wyższe u pacjentów z zaawansowanymi zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego niż w grupie kontrolnej. U chorych po wszczęciu stymulatora serca na stałe z powodu zaawansowanych zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego stężenie ANP we krwi obwodowej obniża się. Po wszczęciu stymulatora serca na stałe z powodu zaawansowanych zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego poprawia się frakcja całkowita lewego przedsionka w grupie osób z wszczęciem na stałe stymulatorem fizjologicznym DDD/VDD. (Folia Cardiol. 2004; 11: 649–660)

**stymulacja stała, stymulator VVI, stymulator DDD/VDD, przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP)**

## Piśmiennictwo

- Barold S., Zipes D.P. Cardiac pacemakers and antiarrhythmic devices. W: Braunwald E. Heart diseases. W.B. Saunders Co., Philadelphia 1992: 726.
- Świątecka G. red. Wskazania do stałej stymulacji serca. W: Standardy postępowania w elektroterapii serca. Kardiol. Pol. 1999; 50 (supl. 1): 5–17.
- Świątecka G. red. Wybór trybu i rodzaju stymulacji. W: Standardy postępowania w elektroterapii serca. Kardiol. Pol. 1999; 50 (supl. 1): 18–22.
- Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the rat. I. Guinea pig. Exp. Med. Surg. 1956; 11: 99.
- de Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T., Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sci. 1981; 28: 89–94.
- Cusco J.A., Creager M.A. Neurohumoralne, nerkowe i naczyniowe mechanizmy przystosowawcze w niewydolności serca. W: Colucci W.S., Braunwald E. red. Atlas niewydolności serca. Via Medica, Gdańsk 2001: 119.
- Irzmański R., Różalski S., Pawlicki L. Peptydy natriuretyczne w chorobach układu krążenia. Kardiol. Pol. 2000; 53: 44–48.
- Wilkins M.R., Redondo J., Brown L.A. The natriuretic-peptide family. Lancet 1997; 349: 1307–1310.
- Greenvald J.E., Apkon M., Hruska K.A., Needelman P. Stretch induced atriopeptin secretion in the isolated rat myocyte and its negative modulation by calcium. J. Clin. Invest. 1989; 83: 1061–1065.
- Cho K.W., Seul K.H., Kim S.H., Seul K.M., Koh G.Y. Atrial pressure, distension and pacing frequency in ANP secretion in isolated perfused rabbit atria. Am. J. Physiol. 1991; 260: R39–R46.
- Starling M.R. Mechanizmy sercowe i neurohumoralna regulacja układu krążenia. W: Colucci W.S., Braunwald E. red. Atlas niewydolności serca. Via Medica, Gdańsk 2001: 30.
- Mancini G.B., McGillem M.J., Bates E.R., Weder A.B., DeBoe S.F., Grekin R.J. Hormonal responses to cardiac tamponade: inhibition of release of atrial natriuretic peptide despite elevation of atrial pressures. Circulation 1987; 76: 884–890.
- Cho K.W., Seul K.H., Ryu H., Kim S.H., Koh G.Y. Characteristic of distension induced release of immunoreactive atrial natriuretic peptide in isolated perfused rabbit atria. Regul. Pept. 1988; 22: 333–345.
- Yoneda H., Yamada H., Yano K., Nishiyama S., Naito K. Blunted natriuretic response to endogenous atrial natriuretic peptide during rapid cardiac pacing in anesthetic dogs. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1998; 25: 341–346.
- Bilder G.E., Siegl P.K., Schofield T.L., Friedman P.A. Chronotropic stimulation: a primary effector for release of atrial natriuretic factor. Circ. Res. 1989; 64: 799–805.
- Surdacki A., Dubiel J., Sułowicz W., Wieczorek-Surdacka E. Przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP) — produkcja, wydzielanie, mechanizmy

- działania i eliminacja hormonu. *Przegl. Lek.* 1993; 50: 173–178.
17. de Bold A.J., Brunaeu B.G., Kuroski de Bold M.L. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc. Res.* 1996; 31: 7–18.
  18. Bonow R.O. New insights the cardiac natriuretic peptides. *Circulation* 1996; 93: 1946–1950.
  19. Amersham Human @ ANP (125) radioimmunoassay system — metodologia oznaczania zawarta w zestawach do oznaczeń.
  20. Feigenbaum H. *Echocardiography*. Lea and Febiger, Philadelphia 1994.
  21. Rydlewska-Sadowska W. *Echokardiografia kliniczna*. Instytut Kardiologii, Warszawa 1991.
  22. Sahn D.J., DeMaria A., Kisslo J., Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072–1183.
  23. Stanisław A. *Przystępny kurs statystyki w oparciu o program STATISTICA PL na przykładach medycyny*. StatSoft Polska, Kraków 1998.
  24. Phillips P. A., Sasadeus J., Hodsmann G.P., Horowitz J., Saltups A., Johnston C.I. Plasma atrial natriuretic peptide in patient with acute myocardial infarction: effects of streptokinase. *Br. Heart J.* 1989; 61: 139–143.
  25. Tikkanen T., Tikkanen I., Fyhrquist F. Elevated plasma atrial natriuretic peptide in rats with myocardial infarcts. *Life Sci.* 1987; 40: 659–663.
  26. Kuch-Wocial A., Pasiński T., Pruszczyk P. i wsp. Przedsionkowy peptyd natriuretyczny, a masa lewej komory i jej funkcja w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym. *Kardiol. Pol.* 1999; 50: 430–439.
  27. Pawlicki L., Różalski S., Kowalski J. Niestabilna angina pectoris leczona PTCA. Czynniki wpływające na uwalnianie przedsionkowego peptydu natriuretycznego. *Kardiol. Pol.* 1998; 49: 304–313.
  28. Muders F., Kromer E.P., Griese D.P. i wsp. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am. Heart J.* 1997; 134: 442–449.
  29. Baratto M.T., Berti S., Clerico A., Fommei E., del Chicca M.G., Contini C. Atrial natriuretic peptide during different pacing models in a comparison with hemodynamic changes. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1990; 13: 432–442.
  30. Noll B., Krappe J., Goke B., Maisch B. Influence of pacing mode and rate of peripheral levels of atrial natriuretic peptide (ANP). *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1989; 12: 1763–178.
  31. Berglund H., Edlund A., Theodorsson E. Haemodynamic and hormonal responses to cardiac pacing in humans: influence of different stimulation sequences and rates. *Clin. Sci. (Londyn)* 1995; 88: 165–172.
  32. Cabello J.B., Bordes P., Mauri M., Lozano M.V., Herrero A. Long term effects of cardiac pacing on natriuretic atrial peptide levels in patients with AV block. *Rev. Esp. Cardiol.* 1990; 43 (supl. 2): 13–19.
  33. Haufe M.C., Weil J., Nafzger K., Gerzer R., Bidlingmaier F., Theisen K. Acute increase in right atrial pressure by intracardiac stimulation releases atrial natriuretic peptide. *Eur. Heart J.* 1987; 8: 277–281.
  34. Ylitalo K., Uusimaa P., Vuolteenaho O., Ruskoaho H., Peuhkurinen K. Vasoactive peptide release in relation to hemodynamic and metabolic changes during rapid ventricular pacing. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1999; 22: 1064–1070.
  35. Lemke B., Guide J., von Dryander S., Barmeyer J., Braun B.E., Krieg M. Effect of AV synchronisation and rate increase on hemodynamics and on atrial natriuretic peptide in patients with total AV block. *Z. Kardiol.* 1990; 79: 547–556.
  36. La Villa G., Padeletti L., Lazzeri C. i wsp. Plasma levels of natriuretic peptides during ventricular pacing in patients with a dual chamber pacemaker. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1994; 17: 953–958.
  37. Erne P., Raine A.E., Burgisser E., Gradel E., Burkart F., Buhler F.R. Paradoxical inhibition of atrial natriuretic peptide release during pacing induced hypotension. *Clin. Sci.* 1987; 73: 459–462.
  38. Rademaker M.T., Charles C.J., Espiner E.A. Natriuretic peptide responses to acute and chronic ventricular pacing in sheep. *Am. J. Physiol.* 1996; 270: H594–602.
  39. Hirata Y., Fukui K., Sugimoto T. i wsp. The effects of atrial pacing and balloning on the plasma concentration of atrial natriuretic peptide in anesthetized dogs with or without vagotomy. *Clin. Exp. Hypertens.* 1989; 11: 89–101.
  40. Walsh K.P., Williams T.D., Canepa-Anson R. Atrial natriuretic peptide released by rapid ventricular pacing in dogs does not cause a natriuresis. *Clin. Sci.* 1988; 74: 571–576.
  41. Abe Y., Kadowaki K., Sato T. Secretion atrial natriuretic peptide during artificial pacing: assesment including the influence of ventriculoatrial conduction. *J. Cardiol.* 1992; 22: 265–170.
  42. Menozzi C., Brignole M., Moracchini P.V. i wsp. Inpatient comparison between chronic VVIR and DDD pacing in patients affected by highdegree AV block without heart failure. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1990; 13: 1816–1822.
  43. Oldroyd K.G., Rae A.P., Carter R. Double blind cross-over comparison of the effects of dual chamber pacing (DDD) and ventricular rate adaptive (VVIR) pacing on neuroendocrine variables, exercise performance, and symptoms in complete heart block. *Br. Heart J.* 1991; 65: 188–193.
  44. Stangl K., Weil J., Seitz K., Laule M., Gerzer R. Influence of AV synchrony on the plasma levels of atrial

- natriuretic peptide (ANP) in patients with total AV block. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1988; 11: 1176–1181.
45. Tan A.C., van Loenhout T.T., Lamfers E.J., Bouwels L.H., Kloppenborg P.W., Benraad T.J. Atrial natriuretic peptide after myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1990; 120: 1484–1485.
  46. Stangl K., Weil J., Seitz K., Laule M., Gerzer R. Influence of AV synchrony on the plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) in patients with total AV block. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1988; 11: 1176–1181.
  47. Papadopoulos C.L., Kkokkas B.A., Sakadamis G.C. i wsp. ANP concentrations during interchanging DDD-VVI pacing models in patients with retrograde ventriculoatrial conduction. *Acta Cardiol.* 1997; 52: 37–48.
  48. Braunwald E., Frahm Ch.J. Studies on Starling's law of the heart. IV. Observations on the hemodynamic functions of the left atrium in man. *Circulation* 1961; 24: 633–642.
  49. Grant C., Bunnell I.L., Greene D.G. The reservoir function of the left atrium during ventricular-systole — an angiographic study of atrial stroke volume and work. *Am. J. Med.* 1964; 37: 36–43.
  50. Hitch D.C., Nolan S.P. Descriptive analysis of instantaneous left atrial volume — with special reference to left atrial function. *J. Surg. Res.* 1981; 30: 110–120.
  51. Matsuda Y., Toma Y., Ogawa H. i wsp. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 566–571.
  52. Stefanadis C., Dernellis J., Toutouzas P. A clinical appraisal of left atrial function. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 22–36.
  53. Piotrowski G. Echokardiograficzna ocena funkcji przedsionków w ostrych zespołach niedokrwiennych serca. Praca doktorska. Klinika Kardiologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej WAM, Łódź 1999.
  54. Chenzbraun A., Keren A., Stern S. Doppler echocardiographic patterns of left ventricular filling in patients early after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 711–714.
  55. Wiggers C.J., Katz L.N. The contours of the ventricular volume curves under different conditions. *Am. J. Physiol.* 1922; 58: 439–444.
  56. Rahimtoola S.H., Ehsani A., Sinno M.Z., Loeb H.S., Rosen K.M., Gunnar R.M. Left atrial transport function in myocardial infarction. Importance of its booster pump function. *Am. J. Med.* 1975; 59: 686–694.
  57. Bristow J.D., Van Zee B.E., Judkins M.P. Systolic and diastolic abnormalities of the left ventricle in coronary artery disease. Studies in patients with little or non enlargement of ventricular volume. *Circulation* 1970; 42: 219–218.