

# **Streszczenie rozprawy doktorskiej lek. Jakuba Stępniewskiego pt.: „Dyssynchronia mechaniczna serca u pacjentów z upośledzoną kurczliwością lewej komory i współistniejącymi zaburzeniami przewodnictwa śródkomorowego w zapisie EKG”**

## **Wstęp**

Zaburzenia synchronii skurczu i rozkurczu ścian lewej komory (LV) stanowią istotny element obrazu patofizjologicznego niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFREF). Jak pokazują ostatnie badania, dyssynchronia jest zjawiskiem dynamicznym, a stopień jej nasilenia może ulegać zmianie pod wpływem wysiłku. Celem pracy była ocena wpływu dyssynchronii elektrycznej oraz spoczynkowej i wysiłkowej dyssynchronii mechanicznej na wydolność wysiłkową chorych z HFREF i współistniejącymi zaburzeniami przewodnictwa śródkomorowego, a także określenie mechanizmów determinujących występowanie wysiłkowej zmienności dyssynchronii mechanicznej.

## **Materiały i metody**

Do badania zostali włączeni kolejno hospitalizowani w celach diagnostycznych pacjenci z rozpoznaną przewlekłą, stabilną niewydolnością serca (HF) w klasie czynnościowej II, III lub IV wg NYHA, obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF)  $\leq 35\%$ , rytmem zatokowym oraz poszerzonym zespołem QRS  $\geq 120$  ms w zapisie EKG, pozostający bez zaostrzeń od co najmniej 3 miesięcy oraz nie poddawani terapii wszczepialnym urządzeniem do elektroterapii serca w wywiadzie.

Ocena pacjentów obejmowała badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne, 12 – odprowadzeniowe EKG, badanie echokardiograficzne spoczynkowe i wysiłkowe, przeprowadzone na ergometrze rowerowym oraz ograniczoną objawami próbę spiroergometryczną. Wydłużenie przewodnictwa przedsionkowo – komorowego (AVCD), analizowany parametr dyssynchronii elektrycznej, określono na podstawie wydłużenia odstępu PQ  $\geq 200$  ms w zapisie EKG. Skurczową dyssynchronię mechaniczną spoczynkową i wysiłkową LV zdefiniowano jako maksymalne opóźnienie skurczowe przeciwległych segmentów podstawnych LV  $\geq 65$  ms, oceniane w echokardiografii tkankowej, a rozkurczową jako maksymalne opóźnienie rozkurczowe  $\geq 55$  ms. W celu zniesienia wpływu częstości akcji serca na uzyskane wyniki parametrów dyssynchronii oraz umożliwienia porównania oznaczeń spoczynkowych i wysiłkowych, opóźnienia skurczowe i rozkurczowe standaryzowano zgodnie z regułą Bazzet’a. Wydolność wysiłkową określono na podstawie szczytowego zużycia tlenu ( $VO_{2peak}$ ) w teście spiroergometrycznym.

## **Wyniki**

Do badania włączono 52 pacjentów. AVCD zdiagnozowano u 35% chorych; dyssynchronię skurczową spoczynkową u 66.6%, a wysiłkową u 48%; spoczynkową dyssynchronię rozkurczową u 56%, a wysiłkową u 27%. Zaobserwowano istotną wysiłkową zmienność stopnia nasilenia dyssynchronii mechanicznej. Pojawienie się, bądź ustąpienia dyssynchronii skurczowej wystąpiło u 39.5% chorych, a rozkurczowej u 46%.

Pacjenci z AVCD w porównaniu z pacjentami bez AVCD charakteryzowali się istotnie niższym  $VO_{2peak}$  ( $12.3 \pm 4.1$  vs.  $17.06 \pm 4.4$ ,  $p = 0.002$ ). Podobnie pacjenci z dyssynchronią rozkurczową w porównaniu do chorych bez tego typu dyssynchronii ( $17.8 \pm 4$  vs  $13.9 \pm 4$ ,  $p = 0.004$ ). Dłuższy odstęp PQ oraz obecność dyssynchronii rozkurczowej spoczynkowej i wysiłkowej były istotnymi czynnikami determinującymi niższy  $VO_{2peak}$  ( $r_{partial} = - 0.50$ ,  $p = 0.003$ ; beta coefficient = - 3.8,  $p = 0.004$ ; beta coefficient = - 3.6,  $p = 0.02$ , odpowiednio).

Zdolność do rozkurczowej resynchronizacji wysiłkowej wiązała się natomiast z wyższym  $VO_{2peak}$  (beta coefficient = 3.4,  $p = 0.04$ ).

Wśród mechanizmów odpowiedzialnych za występowanie wysiłkowej dyssynchronii skurczowej zidentyfikowano niższą LVEF, bardziej nasiloną dysfunkcję rozkurczową LV oraz niedokrwioną etiologię HF, która okazała się silnym czynnikiem predykcyjnym w analizie regresji wieloczynnikowej (OR 4.3; 95% CI 1.2 – 15.7;  $p = 0.03$ ). Chorzy, u których w wyniku wysiłku wystąpiła dyssynchronizacja mieli niedokrwioną etiologię HF, natomiast ci, u których doszło do wysiłkowej resynchronizacji w większości mieli etiologię nie-ischemiczną oraz charakteryzowali się mniej nasiloną dysfunkcją rozkurczową LV.

## **Wnioski**

Wywołana wysiłkiem zmienność dyssynchronii mechanicznej jest powszechnym zjawiskiem u chorych z HFREF i może dotyczyć nie tylko fazy skurczowej, ale także rozkurczowej. W przypadku dyssynchronii skurczowej jej wysiłkowa zmienność charakteryzuje się złożoną etiopatogenezą, w której niedokrwienie, funkcja skurczowa oraz rozkurczowa LV odgrywają istotną rolę.

Obecność dyssynchronii rozkurczowej spoczynkowej i wysiłkowej oraz wydłużenie odstępu PQ mają istotne znaczenie kliniczne, wpływając negatywnie na wydolność wysiłkową w tej grupie chorych, podczas gdy zdolność do wysiłkowej resynchronizacji rozkurczowej determinuje lepszą wydolność wysiłkową.

## Streszczenie pracy doktorskiej w języku angielskim

### Introduction

Left ventricular (LV) systolic and diastolic dyssynchrony has been recognized as important components of heart failure with reduced ejection fraction (HFREF) pathophysiology. As recently revealed, dyssynchrony has some dynamic properties, as it may change during exercise in some patients.

The aim of this work was to investigate the associations of electrical, and rest and exercise mechanical dyssynchrony with exercise capacity in patients with HFREF and coexisting intraventricular conduction disturbances, and to assess mechanisms of exercise – induced mechanical dyssynchrony alterations.

### Materials and methods

We included consecutive HFREF patients in NYHA class II-IV, left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq 35\%$ , sinus rhythm and QRS  $\geq 120$  ms, who had remained without exacerbations within 3 months and had no history of cardiac implantable devices.

History taking, physical examination, laboratory analysis, 12 – lead ECG, echocardiography at rest and at exercise on cyclo – ergometer and symptom – limited cardiopulmonary exercise test were performed in study patients. Atrioventricular conduction delay (AVCD), an analyzed electrical dyssynchrony parameter, was defined as PR interval  $>200$  ms on ECG. Systolic, mechanical dyssynchrony at rest and exercise was defined as maximal opposing – wall systolic delay  $\geq 65$  ms on tissue Doppler echocardiography and diastolic as maximal opposing – wall diastolic delay  $\geq 55$  ms.

In order to eliminate the effect of heart rate on the measurements of dyssynchrony parameters and to allow for comparison of rest and exercise dyssynchrony status, systolic and diastolic opposing – wall delays were corrected for the RR intervals using the Bazget formula. Exercise capacity was determined by peak exercise oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ) obtained in cardiopulmonary exercise test.

### Results

There were 52 patients included in the study. The AVCD was diagnosed in 35% of patients; rest, systolic dyssynchrony in 66.6%, and exercise in 48%; rest diastolic dyssynchrony in 56%, and exercise in 27%. Exercise – induced alterations in rest, systolic dyssynchrony status was observed in 39.5% of patients and in diastolic dyssynchrony status in 46%.

Patients with AVCD had lower  $VO_{2peak}$ , than those without ( $12.3 \pm 4.1$  vs.  $17.06 \pm 4.4$ ,  $p=0.002$ ). Similarly patients with diastolic dyssynchrony as compared to those without ( $17.8 \pm 4$  vs  $13.9 \pm 4$ ,  $p=0.004$ ). Longer PR interval and the presence of rest and exercise diastolic dyssynchrony were important determinants of lower  $VO_{2peak}$  ( $r_{partial} = - 0.50$ ,  $p=0.003$ ; beta coefficient = - 3.8,  $p = 0.004$ ; beta coefficient = - 3.6,  $p = 0.02$ , respectively). Ability to restore diastolic synchronicity during exercise, on the other hand was associated with higher  $VO_{2peak}$  (beta coefficient = 3.4,  $p = 0.04$ ).

Lower LVEF, more advanced diastolic LV dysfunction and ischaemic aetiology of HFREF were identified as important determinants of exercise – induced systolic

dyssynchrony, and ischaemic aetiology remained a significant predictor in multiple regression model (OR 4.3; 95% CI 1.2–15.7,  $p = 0.03$ ). All patients, who dyssynchronized during exercise had ischaemic aetiology, whereas among those who resynchronized, majority had non – ischaemic and characterized with less advanced diastolic LV dysfunction.

## **Conclusions**

Exercise – induced alterations of the LV mechanical dyssynchrony is a common phenomenon in HFREF patients with coexisting intraventricular conduction disturbances, and it may affect not only systole but also diastole. Exercise – induced alterations of systolic dyssynchrony has a multifactorial background, which include myocardial ischaemia, LV systolic and diastolic function.

Presence of rest and exercise diastolic dyssynchrony and elongation of PR interval play a significant clinical role, being negatively associated with exercise capacity in this group of patients, whereas ability to restore diastolic synchronicity during exercise, on the contrary determines better exercise capacity.