

**Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie**

**Wydział Lekarski**

Monika Pieculewicz

**Przezskórne zamykanie  
ubytków przegrody międzyprzedsionkowej  
przy użyciu zapinki Amplatza**

Praca na stopień naukowy doktora nauk medycznych

z Kliniki Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

w Krakowie

Promotor:

dr hab. med. Piotr Podolec

Klinika Chorób Serca i Naczyń Instytut Kardiologii

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

w Krakowie

*Kraków 2006*

*Rodzicom moim pracę tę dedykuję*

*Panu dr hab. med. Piotrowi Podolcowi  
za wszelką życzliwość, pomoc i wsparcie, inspirację do  
prowadzenia badań oraz wprowadzenie w świat kardiologii  
serdecznie dziękuję*

## Spis treści

	strona
Spis treści.....	4
Wykaz stosowanych skrótów.....	5
Wprowadzenie.....	8
Naturalna historia wady.....	9
Objawy kliniczne.....	10
Zaburzenia hemodynamiczne.....	11
Badanie echokardiograficzne.....	13
Wysiłkowy test spiroergometryczny.....	16
Endotelina.....	17
Metody leczenia chorych z ASD.....	19
Cele pracy.....	25
Materiał.....	26
Metodyka.....	30
Badanie kliniczne.....	34
Badanie echokardiograficzne.....	35
Badanie elektrokardiograficzne.....	40
Wysiłkowe testy spiroergometryczne.....	40
Badanie poziomu Endoteliny (ET1).....	44
Metody statystyczne .....	45
Wyniki.....	48
Inwazyjne pomiary ciśnień, oporów i wielkości ubytku.....	48
Ocena stanu klinicznego.....	49
Wyniki badania elektrokardiograficznego.....	52
Wyniki badania echokardiograficznego.....	58
Wyniki wysiłkowych testów spiroergometrycznych.....	68
Wyniki poziomu Endoteliny (ET1).....	73
Omówienie wyników.....	81
Wnioski.....	95
Streszczenie.....	96
Streszczenie w języku angielskim.....	101

Spis tabel i rycin.....	105
Piśmiennictwo.....	109

## Wykaz stosowanych skrótów

<b>ASD</b>	– ang. atrial septal defect; ubytek przegrody międzyprzedsionkowej
<b>ASD I</b>	– ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu pierwszego
<b>ASD II</b>	– ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu drugiego
<b>ASO</b>	– Amplatzer Septal Occluder
<b>AT</b>	– próg beztlenowy
<b>Blok A-V I°</b>	– blok przedsionkowo-komorowy I°
<b>CO</b>	– rzut minutowy serca (l/min)
<b>COO</b>	– całkowity opór obwodowy
<b>COP</b>	– całkowity opór płucny
<b>CPS</b>	– cykl pracy serca (R-R)
<b>EF</b>	– frakcja wyrzutowa lewej komory obliczona metodą Simpsona
<b>ET-1</b>	– Endotelina-1
<b>f</b>	– częstość oddechów na minutę
<b>FEV<sub>1</sub></b>	– natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa wyrażona w litrach
<b>FEV<sub>1</sub>%</b>	– natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa wyrażona jako procent normy z uwzględnieniem wieku i płci
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	– stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej
<b>FVC</b>	– natężona pojemność życiowa płuc wyrażona w litrach
<b>FVC%</b>	– natężona pojemność życiowa płuc wyrażona jako procent normy z uwzględnieniem wieku i płci
<b>HR</b>	– czynność serca na minutę
<b>HR%</b>	– czynność serca wyrażona jako procent maksymalnej czynności serca na minutę obliczonej z uwzględnieniem wieku
<b>IT</b>	– niedomykalność zastawki trójdzielnej
<b>LA</b>	– lewy przedsionek
<b>LV<sub>d</sub></b>	– wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory

<b>LV<sub>s</sub></b>	– wymiar końcowo-skurczowy lewej komory
<b>OTP</b>	– opór tętniczek płucnych
<b>PAP<sub>m</sub></b>	– średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (pomiar inwazyjny)
<b>PAP<sub>s</sub></b>	– skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (pomiar inwazyjny)
<b>PAP<sub>d</sub></b>	– rozkurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (pomiar inwazyjny)
<b>PETCO<sub>2</sub></b>	– wartość ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym
<b>PETO<sub>2</sub></b>	– wartość ciśnienia parcjalnego tlenu w powietrzu wydychanym
<b>Puls-O<sub>2</sub></b>	– puls tlenowy
<b>Qp</b>	– przepływ płucny
<b>Qs</b>	– przepływ systemowy
<b>Qp/Qs</b>	– stosunek przepływu płucnego do systemowego
<b>RA</b>	– prawy przedsionek
<b>RA<sub>area</sub></b>	– powierzchnia prawego przedsionka w rozkurczu
<b>RA<sub>lax</sub></b>	– wymiar końcowo-rozkurczowy prawego przedsionka w osi długiej
<b>RA<sub>sax</sub></b>	– wymiar końcowo-rozkurczowy prawego przedsionka w osi krótkiej
<b>RBBB</b>	– blok prawej odnogi pęczka Hiss
<b>RV<sub>area</sub></b>	– powierzchnia prawej komory w rozkurczu
<b>RV<sub>d</sub></b>	– wymiar końcowo-rozkurczowy prawej komory
<b>RV<sub>s</sub></b>	– wymiar końcowo-skurczowy prawej komory
<b>RV<sub>lax</sub></b>	– wymiar końcowo-rozkurczowy prawej komory w osi długiej
<b>RV<sub>sax</sub></b>	– wymiar końcowo-rozkurczowy prawej komory w osi krótkiej
<b>RV<sub>sys</sub></b>	– ciśnienie skurczowe w prawej komorze serca (pomiar inwazyjny)
<b>RVSP</b>	– wielkość ciśnienia skurczowego w prawej komorze
<b>SV</b>	– objętość wyrzutowa serca
<b>SVA</b>	– nadkomorowe skurcze dodatkowe
<b>T</b>	– czas trwania wysiłku (w czasie wysiłkowego testu spiroergometrycznego)
<b>TEE</b>	– echokardiografia przezprzełykowa
<b>TTE</b>	– echokardiografia przezklatkowa
<b>T<sub>AT</sub></b>	– czas, w którym osiągnięto próg beztlenowy
<b>VA</b>	– komorowe skurcze dodatkowe
<b>VCO<sub>2</sub></b>	– ilość wydychanego dwutlenku węgla na minutę
<b>VD/VT</b>	– wskaźnik przestrzeni martwej do objętości oddechowej
<b>VE</b>	– wentylacja minutowa

<b>VE/VCO<sub>2</sub></b>	– wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla
<b>VE/VO<sub>2</sub></b>	– wentylacyjny równoważnik tlenu
<b>VO<sub>2AT</sub></b>	– zużycie tlenu w progu beztlenowym wyrażone w ml/kg/min
<b>VO<sub>2AT</sub>%</b>	– zużycie tlenu w progu beztlenowym wyrażone jako procent obliczonej normy VO <sub>2max</sub>
<b>VO<sub>2max</sub></b>	– maksymalne zużycie tlenu na minutę
<b>VO<sub>2peak</sub></b>	– zużycie tlenu na szczycie wysiłku wyrażone w ml/kg/min
<b>VO<sub>2peak</sub>%</b>	– zużycie tlenu na szczycie wysiłku wyrażone jako procent obliczonej normy VO <sub>2max</sub>
<b>VT</b>	– objętość oddechowa
<b>WTS</b>	– wysiłkowy test spiroergometryczny

## Wprowadzenie

Ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (ang. atrial septal defect: ASD) obok dwupłatkowej zastawki aorty oraz wypadania płątka zastawki mitralnej jest najczęstszą wrodzoną anomalią serca stwierdzaną u dorosłych [1,2,3]. ASD stanowi około 10% wszystkich wad serca rozpoznawanych po urodzeniu i aż 30 - 40% wrodzonych wad serca stwierdzanych powyżej 40-go roku życia [3,4]. Wada ta występuje dwa razy częściej u kobiet niż u mężczyzn [3].

Ubytki przegrody międzyprzedsionkowej powstają na skutek nieprawidłowego płodowego rozwoju poduszek wsierdziowych lub przegrody drugiej, w następstwie czego dochodzi do wytworzenia różnego typu trwałych połączeń pomiędzy przedsionkami [3,5].

W zależności od lokalizacji wyróżniamy cztery typy ubytków [3,5,6]:

- ubytek typu otworu wtórnego (ASD ostium secundum, ASD II),
- ubytek typu otworu pierwotnego (ASD ostium primum, ASD I),
- ubytek typu zatoki żylniej (ASD sinus venosus),
- ubytek typu zatoki wieńcowej (ASD sinus coronarius).

Ubytki typu otworu wtórnego powstają na skutek nieprawidłowego rozwoju przegrody drugiej i są zlokalizowane w środkowej części przegrody międzyprzedsionkowej w obrębie dołu owalnego lub w jego okolicy. Stanowią najczęstszą (około 65-75%) formę anomalii przegrody międzyprzedsionkowej. Ubytek typu zatoki żylniej jest położony w górnej części



przegrody w pobliżu ujścia żyły głównej górnej lub znacznie rzadziej przy ujściu żyły głównej dolnej i rozpoznawany jest u około 5-10% chorych z ASD. Często towarzyszy mu nieprawidłowe ujście żył płucnych do prawego przedsionka lub żył systemowych. Ubytki typu pierwotnego dotyczą dolnej (pierwotnej) części przegrody i stanowią 15-20 % ubytków w przegrodzie międzyprzedsionkowej. Powstają na skutek zahamowania bądź nieprawidłowego rozwoju poduszek wsierdziowych i często są określane częściowym kanałem przedsionkowo-komorowym. Tego typu ubytki prawie zawsze współistnieją z rozszczepem przedniego płotka zastawki mitralnej, rzadziej rozszczepem przegrodowego płotka zastawki trójdzielnej. Ubytek typu zatoki wieńcowej jest najrzadziej występującą formą ASD i jest związany z niezasklepieniem zatoki wieńcowej oraz włączeniem jej do lewego przedsionka [3,5,6].

## **Naturalna historia wady**

Naturalną historię pacjentów z ASD opisał w 1970 roku Campbell i wsp. [7,8]. W analizowanej grupie chorych z dużym, klinicznie istotnym przeciekiem, 60 roku życia dożywało zaledwie 10% pacjentów. W pierwszej i drugiej dekadzie życia roczna śmiertelność wynosi około 0,6 - 0,7%, w czwartej dekadzie życia 6,3%, a powyżej 50-go roku życia aż 9,4%. Wielu badaczy, między innymi Ward [9] podkreśla, że statystyki podane przez Campbella dotyczą wyselekcjonowanej grupy chorych niereprezentatywnej dla całej populacji chorych z ASD. Praca Campbella powstała w oparciu o chorych rekrutowanych w latach czterdziestych i pięćdziesiątych, kiedy rozpoznawanie ustalano wyłącznie w oparciu o badanie kliniczne bez echokardiografii. Taki dobór chorych spowodował, że nie uwzględniono pacjentów bezobjawowych, z małymi ubytkami, nieistotnymi

hemodynamicznie. W piśmiennictwie istnieje szereg doniesień o rozpoznawaniu ubytków w przegrodzie międzyprzedsionkowej u osób starszych, powyżej 70 roku życia, bezobjawowych pomimo istotnego ubytku [10,11,12]. U tych chorych średnia długość życia jest porównywalna dla średniej długości życia całej populacji.

Obecnie badania nad naturalnym przebiegiem ASD są utrudnione z uwagi na rutynowe zamykanie istotnych hemodynamicznie ubytków już we wczesnym dzieciństwie [9,13,14].

## **Objawy kliniczne**

ASD często przez wiele lat przebiega bezobjawowo i rozpoznawany jest dopiero w wieku dorosłym. W pierwszej dekadzie życia u zdecydowanej większości chorych nie stwierdza się objawów klinicznych, jednak już powyżej 40 roku życia liczba bezobjawowych dorosłych wynosi zaledwie kilka procent [15,16,17]. Najczęściej dopiero w 4-5 dekadzie życia pacjenci zgłaszają: duszność wysiłkową, łatwą męczliwość, nietypowe bóle w klatce piersiowej, kołatania serca, obwodowe obrzęki, omdlenia oraz zwiększoną podatność na infekcje płucne [15,16,18,19,20,21,22]. Zdarza się, że wada ta jest rozpoznawana przypadkowo w czasie rutynowych badań bądź diagnostyki towarzyszących schorzeń. Nasilanie objawów klinicznych wady z wiekiem wiąże się z obniżaniem się podatności rozkurczowej lewej komory (co nasila przeciek lewo–prawy) oraz pojawieniem się nadciśnienia płucnego. Do rozwoju nadciśnienia płucnego dochodzi u około 10% pacjentów, przeważnie już przed 20 rokiem życia, zwłaszcza u chorych z dużym przeciekiem (stosunek przepływu płucnego do przepływu systemowego  $\geq 2:1$ ). W późniejszym okresie może pojawić się prawokomorowa niewydolność krążenia. Zaburzenia rytmu serca stanowią najczęstszą przyczynę hospitalizacji chorych z ASD. Migotanie przedsionków jest

najczęściej spotykaną formą zaburzeń rytmu serca w tej grupie chorych a jego częstość wzrasta wraz z wiekiem [23,24,25,26,27]. U około 15% chorych z ASD w przedziale wiekowym 40 - 60 lat stwierdza się migotanie przedsionków, podczas gdy w grupie chorych starszych powyżej 60 roku życia aż u 52 - 61% [17,23,28]. Wystąpienie migotania przedsionków u chorego z ASD, zwłaszcza w formie utrwalonej, znacznie pogarsza rokowanie ze względu na możliwość wywołania niewydolności serca, ale również z powodu wzrostu prawdopodobieństwa wystąpienia groźnych dla życia incydentów zatorowych [23,29,30]. Znacznie rzadziej stwierdza się trzepotanie przedsionków, tachykardię nadkomorową czy komorowe zaburzenia rytmu serca [23,25,26,28].

## **Zaburzenia hemodynamiczne**

Następstwa hemodynamiczne ASD zależą głównie od powierzchni ubytku i wielkości oporu naczyń płucnych. Kierunek przecieku krwi przez ubytek niepowikłany nadciśnieniem płucnym jest lewo – prawy, co jest warunkowane wyższym o kilka mmHg ciśnieniem w lewym przedsionku. Objętość przecieku zależy od wielkości otworu i może wahać się od 1 do 20 l/min na m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Przy powierzchni otworu powyżej 4 cm<sup>2</sup> wyrównują się ciśnienia w obu przedsionkach a kierunek przecieku determinuje wówczas mniejszy opór dla przepływu krwi. Naczyniowy opór płucny jest mniejszy od obwodowego a podatność prawej komory większa niż lewej co warunkuje zachowanie lewo-prawego kierunku przecieku [5]. Pojawienie się nadciśnienia płucnego prowadzi do odwrócenia się kierunku przecieku na prawo-lewy. Ubytek przegrody międzyprzedsionkowej ze współistniejącym nadciśnieniem płucnym i odwróconym przeciekiem prawo-lewym to zespół Eisenmengera.

Przeciek krwi z lewego do prawego przedsionka prowadzi do wzrostu utlenowania krwi w jamach prawego serca i w pniu płucnym oraz zwiększenia objętości krwi w krążeniu

płucnym. Stosunek przepływu płucnego do systemowego, wynoszący prawidłowo 1:1 zwiększa się stosownie do powierzchni otworu. Zwiększona objętość krwi przepływająca przez prawe serce powoduje powiększenie i przeciążenia objętościowe prawego przedsionka i prawej komory. Prawidłowy opór i podatność naczyń płucnych pozwalają na przepływ zwiększonej objętości krwi bez wzrostu ciśnienia, dopiero przy trzykrotnym wzroście przepływu dochodzi do wzrostu ciśnienia. Zwiększenie oporu naczyniowego powyżej 2 jednostek Wooda prowadzi do nadciśnienia płucnego [31]. Ciśnienie w tętnicy płucnej u chorych z ASD narasta stopniowo wraz z wiekiem [13,15,17]. W porównaniu z ubytkiem w przegrodzie międzykomorowej oraz przetrwałym przewodem tętniczym duży opór naczyń i związane z nim nadciśnienie płucne stwierdzane są u chorych z ASD znacznie rzadziej, nie więcej niż u 22% chorych [9]. Według Wooda przyczyną tej różnicy jest odmienna w tych wadach wielkość przepływu płucnego bezpośrednio po urodzeniu. U noworodka nie istnieje gradient ciśnień pomiędzy oboma przedsionkami, objętość przecieku lewo-prawego jest mała a wzrost przepływu płucnego nieistotny a zatem naczynia płucne mogą przejść fizjologiczną inwolucję i są przygotowane do przyjęcia większej ilości krwi bez wzrostu ciśnienia [32]. Pomimo tego u niektórych chorych dochodzi do nadciśnienia płucnego a patofizjologia tego procesu nie jest ostatecznie wyjaśniona. Rozważano hipotezę, że za rozwój nadciśnienia płucnego u chorych z ASD może być odpowiedzialna osobnicza nadreaktywność naczyń płucnych. [18]. W piśmiennictwie w patogenezie nadciśnienia płucnego brano pod uwagę także embolizację naczyń płucnych, przetrwałą płodową budowę naczyń oraz nawracające infekcje płucne. Żadna z tych hipotez nie została ostatecznie potwierdzona [18,33]. Nadciśnienie płucne u pacjentów z ASD może prowadzić do rozwoju płucnej choroby naczyniowej związanej z postępującym i nieodwracalnym wzrostem oporów w naczyniach płucnych [18]. Predysponowani są chorzy młodzi, poniżej 40 roku życia, u których dynamika wzrostu ciśnienia i oporów płucnych jest większa niż w przypadku chorych starszych [18,

31]. Płucna choroba naczyniowa dotyczy głównie kobiet, przy czym większa częstotliwość występowania ASD u kobiet nie tłumaczy dostatecznie tego zjawiska [34].

## **Badanie echokardiograficzne**

Możliwości nieinwazyjnego rozpoznawania ASD istotnie zwiększyły się po wprowadzeniu do diagnostyki echokardiografii przezklatkowej (TTE) i przezprzelykowej (TEE). Echokardiografia znacznie ograniczyła potrzebę wykonywania diagnostycznego cewnikowania serca u chorych z podejrzeniem ubytku w przegrodzie [35,36,37,38] Badanie echokardiograficzne przezklatkowe pozwala na rozpoznanie ubytków typu otworu pierwotnego i około 70 % ubytków typu ostium secundum. W przypadku ubytków typu sinus venosus echokardiografia przezklatkowa pozwala na uwidocznienie jedynie 25 % z nich, a ubytki typu zatoki wieńcowej są możliwe do zobrazowania głównie na podstawie badania przezprzelykowego [36,39].

Obecność ubytku w przegrodzie jest często podejrzewana na podstawie pośrednich cech echokardiograficznych [38,40]. Powiększenie prawej komory u dotychczas zdrowego, młodego pacjenta zawsze powinno sugerować możliwość wystąpienia ubytku, tak samo jak paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej. Typowo w ubytku przegrody międzyprzedsionkowej ruch przegrody międzykomorowej charakteryzuje się wyraźnym ruchem do przodu w czasie wczesnego skurczu lub płaskim ruchem przez cały czas trwania skurczu lewej komory. Echokardiografia dwuwymiarowa umożliwiła precyzyjne zobrazowanie ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej, jak również pomiary wielkości komór, przedsionków i szerokości pni naczyniowych [38].

W celu określenia obecności, lokalizacji i wielkości ubytku wymaganych jest szereg projekcji, przy czym dla każdej z nich istotne jest poznanie ograniczeń i zalet danego obrazu. W projekcji koniuszkowej czterojamowej, przegroda międzyprzedsionkowa jest

zlokalizowana relatywnie równolegle do wiązki ultradźwiękowej a zatem możliwa jest w tym wypadku diagnoza ubytku typu pierwszego, diagnoza ubytku typu drugiego może być utrudniona.

W projekcji podmostkowej czterojamowej przegroda międzyprzedsionkowa położona jest prostopadle do wiązki ultradźwięków, co pozwala ominąć szereg ograniczeń projekcji koniuszkowej. W tej projekcji obecność i szacunkowy wymiar ubytku może być określone w ponad 90% przypadków. Ta projekcja jest ponadto optymalna dla odróżnienia poszczególnych typów ubytków: ostium primum, secundum i sinus venosus i jest to w zasadzie jedyna projekcja w echokardiografii przezklatkowej, w której możliwe jest uwidocznienie ubytku typu sinus venosus. Projekcja podmostkowa jest także przydatna w diagnostyce tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej.

Badanie echokardiograficzne z użyciem doplera kolorowego umożliwia ocenę kierunku przecieku. W piśmiennictwie istnieje szereg doniesień o przydatności echokardiografii doplerowskiej i wysokim stopniu korelacji pomiędzy wielkościami przecieku lewo-prawego wyliczonymi w echokardiografii i w trakcie cewnikowania serca [35,41,42], jakkolwiek większość autorów podkreśla trudności w dokładnej ocenie wymiarów pnia tętnicy płucnej. Trudności również istnieją w ocenie przepływu w tętnicy płucnej z uwagi na jego turbulentny charakter przy dużym przecieku. Należy jednak zwrócić uwagę, że także oksymetryczny pomiar przecieku może być obarczony błędem z powodu współistniejącej często z ASD niedomykalności zastawki trójdzielnej, a także zawyżonych saturacji krwi żyłnej na skutek cofania się utlenowanej krwi z lewego przedsionka do żył głównych [43].

Metoda doplera pozwala także na uwidocznienie przepływu skurczowo-rozkurczowego o małej prędkości na poziomie ubytku (metoda fali pulsacyjnej), a w badaniu z użyciem doplera kolorowego uwidocznienie kolorowej fali przepływu pomiędzy przedsionkami. Echokardiografia kontrastowa to kolejna technika pomocna w obrazowaniu

przecieków. [44,45,46]. Po dożylnym podaniu soli fizjologicznej szybko w całości wypełnia się prawe serce. Zobrazowanie pęcherzyków kontrastu w zakresie lewego serca dowodzi istnienia przecieku prawo-lewego na poziomie przedsionków. Zjawisko to występuje niezależnie od ciśnienia w prawej części serca, nawet gdy dominujący jest przeciek lewo-prawy. Przeciek prawo-lewy jest najczęściej przemijający i niewielki a zatem bardzo łatwo go przeoczyć. Kontrast pojawiający się w lewym przedsionku może także sugerować nieprawidłowy spływ żył płucnych. Prosty dowód na istnienie przecieku lewo-prawego to pojawienie się niezakontrastowanej krwi w prawym przedsionku (tak zwane ujemne kontrastowanie). Niezakontrastowana krew może jednak pojawiać się w prawym przedsionku także poprzez zatokę wieńcową, komunikację lewa komora-prawy przedsionek bądź przez żyłę główną dolną. Powolna dokładna analiza „klatka po klatce” pozwala na różnicowanie pomiędzy powyższymi możliwościami. Należy zaznaczyć, że echokardiografia kontrastowa ma pewne ograniczenia jeżeli chodzi o rozpoznanie ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej. Po pierwsze nie jest to metoda ilościowa. Ujemne kontrastowanie w prawym przedsionku powinno być bardzo dokładnie zanalizowane w celu uniknięcia fałszywie pozytywnych wyników. Wreszcie udowodniony przeciek na poziomie przedsionków może towarzyszyć przetrwałemu otworowi owalnemu i nie stanowi ewidentnego dowodu ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej.

Najbardziej dokładną metodą zobrazowania ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej jest echokardiografia przezprzełykowa. Położenie przegrody w stosunku do przełyku pozwala na dokładne uwidocznienie jej u każdego chorego oraz precyzyjne określenie obecności, lokalizacji i wielkości ubytku [41,47,48]. Metoda ta jest przydatna w diagnostyce nieprawidłowego spływu żył płucnych oraz ubytków typu zatoki wieńcowej i typu zatoki żyłnej [6].

Echokardiografia przezprzełykowa odgrywa niezastąpioną rolę w kwalifikacji chorych do zabiegu przezskórnego zamykania ubytków. Umożliwia ona wykrycie ubytków mniejszych niż 5 mm, co tylko wyjątkowo udaje się w badaniu przezklatkowym [49]. Pozwala nie tylko na dokładną ocenę lokalizacji i wielkości ubytku, ruchomości i morfologii przegrody międzyprzedsionkowej, ale także na określenie stosunku przestrzennego ubytku do żył płucnych i zatoki wieńcowej oraz obecności i wielkości rąbków wokół ubytku. Oceny rąbków dokonuje się w projekcji 4 – jamowej. Rąbek górny i dolny ocenia się w osi długiej pozwalającej na równoczesną ocenę ujść żyły próżnej górnej i dolnej, rąbek przedni i tylny w osi krótkiej [50,51]. Niezwykle istotne jest też określenie czy stwierdzany ubytek jest pojedynczy, czy też u chorego istnieją inne mniejsze ubytki.

W czasie procedury zamykania ubytku echokardiografia przezprzełykowa bądź wewnątrz sercowa jest konieczna do oceny, czy możliwe jest rozwinięcie zapinki oraz do oceny końcowego rezultatu zabiegu [52,53,54,55,56].

## **Wysiłkowy test spiroergometryczny**

Niska tolerancja wysiłku fizycznego wyrażająca się dusznością i łatwą męczliwością jest wiodącym objawem klinicznym u chorych z ASD. Kompleksowe badanie wydolności tych chorych przy pomocy wysiłkowego testu spiroergometrycznego (WTS) pozwala na precyzyjną ocenę wydolności i rezerw układu krążenia i układu oddechowego i jest kluczowe w diagnostyce i kontroli chorych z ASD także po korekcji wady .

W czasie wysiłku o narastającym obciążeniu dokonuje się bezpośredniego pomiaru ilości zużycia tlenu na minutę ( $VO_2$ ), ilości wydychanego dwutlenku węgla ( $VCO_2$ ) oraz wentylacji minutowej (VE). Chorzy z przewlekłymi chorobami serca zazwyczaj kończą wysiłek przed



osiągnięciem maksymalnego zużycia tlenu, dlatego w analizie uwzględnia się zużycie tlenu na szczycie wysiłku ( $VO_{2peak}$ ). Istotne znaczenie w ocenie wydolności fizycznej ma określenie progu beztlenowego, czyli poziomu wysiłku, przy którym wytwarzanie energii za pomocą przemian tlenowych zaczyna być wspomagane przemianami beztlenowymi. Próg beztlenowy jest parametrem obiektywnym, niezależnym od czynników zewnętrznych oraz subiektywnych opinii pacjenta i lekarza [57,58].

W piśmiennictwie istnieje szereg doniesień potwierdzających, że wydolność wysiłkowa chorych z ubytkiem w przegrodzie międzyprzedsionkowej określana na podstawie parametrów WTS jest obniżona [59,60,61,62,63,64].

Po korekcy ubytku u chorych z ASD dochodzi do istotnej poprawy wydolności fizycznej [65,66], a według niektórych autorów do pełnej normalizacji parametrów testu spiroergometrycznego [60].

Upośledzenie wydolności wysiłkowej jest prawdopodobnie związane z brakiem możliwości zapewnienia odpowiedniego rzutu minutowego stosownie do wzrastającego w czasie wysiłku zapotrzebowania. Zjawisko to, według Oelberg i wsp. [62] jest spowodowane nieprawidłowym narastaniem ciśnienia w tętnicy płucnej, zmniejszoną „wydajnością” krążenia płucnego w czasie wysiłku oraz zmniejszonym powrotem krwi z żył płucnych. Według innych autorów na obniżony rzut minutowy w czasie wysiłku ma wpływ przeciążenie prawej komory oraz upośledzenie odpowiedzi chronotropowej na obciążenie fizyczne [62,67].

## **Endotelina**

Endoteliny obejmują grupę trzech spokrewnionych ze sobą związków polipeptydowych ( ET1, ET2 oraz ET3). ET1 – izoforma wydzielana głównie przez komórki śródbłonna i kardiomiocyty jest prawdopodobnie najistotniejsza dla funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego [68,69]. Poza śródbłonkiem jest syntezowana w innych tkankach, takich jak: układ oddechowy, nerki, przewód pokarmowy, przysadka, nadnercza i układ moczowo-płciowy.

ET1 jest najsilniej działającym peptydem powodującym skurcz naczyń spośród wszystkich opisanych dotychczas czynników naczynioskurczowych, natomiast w stężeniach podprogowych powoduje wzmocnienie działania innych naczyniowoaktywnych hormonów [68,69,70].

Poza silnym działaniem naczyniozężającym ma działanie wzrostowe, mitogenne oraz inotropowo dodatnie. Poprzez swoje działanie powoduje wzrost oporu obwodowego, zaburzenia perfuzji tkanek, przebudowę serca i naczyń prowadząc do niewydolności krążenia [71]. ET1 powoduje przerost mięśnia serca oraz proliferację fibroblastów sercowych na drodze auto i parakrynej [71,72]. Wykazano, że jednym z miejsc syntezy ET1 są komórki śródbłonna mikronaczyń osierdzia. Obecność mRNA pp-ET1 wykazano w hodowlach kardiomiocytów szczura po stymulacji angiotensyną II, co wskazuje, że w kardiomiocytach następuje zarówno synteza jak i uwalnianie ET1 [73].

ET1 odgrywa prawdopodobnie istotną rolę w patogenezie nadciśnienia płucnego, zarówno pierwotnego jak i wtórnego [71,72,73]. Stwierdzono istotnie większą ekspresję ET1 mRNA w samoistnym nadciśnieniu płucnym u szczurów a wzrost ET1 był stopniowy i skorelowany z rozwojem nadciśnienia płucnego. Podobne wyniki uzyskiwano u psów a dożylne podawanie w tych wypadkach antagonisty receptorów endoteliny powodowało istotne obniżenie ciśnienia w tętnicy płucnej, przy czym obwodowe ciśnienie krwi pozostawało bez zmian

[68,71,73,74]. Dane te wskazują na istotne znaczenie ET1 w indukcji i rozwoju nadciśnienia płucnego oraz na potencjalne możliwości terapeutyczne wynikające z hamowania ET1.

Badania Jia B. i wsp. [75] wykazały zwiększony poziom ET1 w surowicy u dzieci z ubytkiem w przegrodzie międzykomorowej i międzyprzedsionkowej, który korelował z ciśnieniem w tętnicy płucnej. Poziom ET1 obniżył się istotnie po operacyjnej korekcji wady. U chorych z ubytkiem w przegrodzie międzyprzedsionkowej i z reguły podwyższonym ciśnieniem w tętnicy płucnej istotne wydają się dalsze badania nad poziomem ET1 przed i po zamknięciu ubytku, ewentualnymi korzyściami z terapii blokerami receptorów ET1 oraz potencjalną wartością rokowniczą poziomu ET1.

## **Metody leczenia chorych z ASD**

Istotne hemodynamicznie ubytki w przegrodzie międzyprzedsionkowej, w których stosunek przepływu płucnego do systemowego ( $Q_p/Q_s$ ) jest większy lub równy 1,5 powinny być zamykane, o ile tylko opór w naczyniach płucnych nie przekracza 6-8 j. w skali Wooda [3,76]. W razie podwyższonej wartości oporu zamknięcie ubytku jest możliwe w przypadku istotnego spadku oporu po zastosowaniu tlenu, tolazoliny lub tlenu azotu [3,34,76].

W ostatnich latach w piśmiennictwie pojawiły się doniesienia kwestionujące zasadność rutynowego zamykania ASD pomimo obecności istotnego przecieku u chorych bezobjawowych klinicznie [9,14]. Shah i wsp. [14] porównując odległe wyniki leczenia operacyjnego i farmakologicznego grupy chorych z ASD nie stwierdzili korzystnego wpływu operacji w zakresie: czasu przeżycia chorych, stopnia progresji niewydolności krążenia, częstotliwości występowania migotania przedsionków i incydentów zatorowych. Jednak wyniki jedyne jak dotąd dużego, randomizowanego i prospektywnego badania, w którym porównano leczenie operacyjne i farmakologiczne w grupie chorych powyżej 40 roku życia

przemawiają na korzyść leczenia operacyjnego z uwagi na mniejszą ilość zsumowanych incydentów sercowo-naczyniowych (nagły zgon, niewydolność krążenia, udar, zatorowość płucna bądź obwodowa, nawracające zapalenia płuc,) u chorych leczonych operacyjnie [77].

Leczenie chirurgiczne ASD przez ponad 45 lat było jedyną, rutynową i skuteczną metodą korekcji wady. W ostatnich latach przezskórne zamykanie ASD II stało się równorzędną a w niektórych krajach wiodącą metodą leczenia [78]. Ocenia się, że około 70% chorych z ASD II może być leczonych metodą przezskórną [78,79,80].

Do zamknięcia ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej kwalifikowani powinni być chorzy z istotnym przeciekiem, u których stosunek przepływu płucnego do systemowego wynosi powyżej 1.5 : 1 oraz, u których opór płucny nie przekracza 6 - 8 j Wooda. W wypadku udokumentowanej zatorowości skrzyżowanej zaleca się zamknięcie ASD bez względu na wielkość przecieku [80]. Im wcześniej wykonana zostaje korekcja wady tym wyniki są lepsze, a oczekiwany czas przeżycia jest bardziej zbliżony do populacji zdrowej [22,80].

Powszechnym wskazaniem do przezskórnego zamknięcia ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej są ubytki typu II, pojedyncze, o wielkości nie przekraczającej 38 mm w inwazyjnym pomiarze ubytku, zlokalizowane w centralnej części przegrody lub z co najmniej 5-mm marginesem otaczającej ubytek tkanki. W świetle ostatnio publikowanych doświadczeń rąbek przedni – aortalny – może być nieobecny, natomiast rąbki górny, tylny i dolny, warunkujące odległość od żyły płucnej górnej prawej, żyły próżnej górnej, zatoki wieńcowej, oraz zastawki mitralnej muszą być zachowane [80]. Wprawdzie donoszono o skutecznych zamknięciach ubytków u chorych bez wystarczająco wykształconych rąbków

[50,81,82], jednakże zabiegi te są obciążone wyższą częstością powikłań i budzą zrozumiałe kontrowersje [81].

Ostatnio metodą przezskórną zamyka się także mnogie ubytki międzyprzedsionkowe zlokalizowane na tyle blisko siebie, że zamknięcie największego z nich może zamknąć pozostałe [81,82,83]. Ubytki położone w większej odległości wymagają zastosowania 2 odrębnych urządzeń zamykających lub leczenia chirurgicznego. Jeśli jeden z ubytków jest bardzo mały można rozważać zamknięcie wyłącznie większego.

Do zamykania metodą przezskórną nie kwalifikują się chorzy z ubytkiem międzyprzedsionkowym typu pierwszego, ubytkiem typu zatoki wieńcowej, z nieprawidłowym spływem żył płucnych, z ubytkami większymi niż 38 mm oraz bez rąbków wystarczających do umocowania zapinki.

Pierwszy zabieg przezskórnego zamknięcia ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej przeprowadzili King i Mills w 1976 roku [84]. Zabieg polegał na wszczepieniu implantu składającego się z dwóch przeciwstawnie ułożonych parasolek. Kolejne próby zamykania ASD II w latach osiemdziesiątych podjął Rashkind przy pomocy urządzenia z jednym dyskiem [85]. Nieco później Lock i wsp. opracowali urządzenie nazwane Lock Clamshell Occluder, które składało się z dwóch parasolek zbudowanych ze stalowych drutów pokrytych dakronową powłoką i posiadających mniejsze niż poprzednie urządzenia wymiary oraz większą elastyczność [86]. Lock Clamshell Occluder było pierwszym urządzeniem, które zostało zastosowane na dużą skalę w badaniach wieloośrodkowych, jednak z uwagi na dużą częstość powikłań sięgających 8%, częstych złamań ramion implantów oraz obecności rezydualnych przecieków w 33% zostało wycofane z klinicznego użycia [80]. Urządzenie to stało się jednak prekursorem obecnie stosowanych zapinek CardioSEAL i STARflex.

W latach dziewięćdziesiątych do użycia wprowadzono szereg nowych wciąż udoskonalanych urządzeń: Sideris-Buttoned, Das Angelwings, ASDOS, CardioSEAL, Amplatz [80,83,87]. Przykłady urządzeń do przezskórnego zamykania ASD II przedstawiono na Rycinie 1.



Rycina 1. Rodzaje urządzeń do przezskórnego zamykania ASD II.

Obecnie najczęściej stosowanym urządzeniem do przezskórnego zamykania ASD II jest Amplatzer Septal Occluder (ASO). ASO po raz pierwszy zastosowany został przez J. Masurę w Bratysławie w 1995 roku [88]. Urządzenie składa się z dwóch płaskich dysków zbudowanych ze splotu nitinolowego drutu, pokrytych poliestrowymi łatkami i połączonych wspólną talią wypełnioną poliestrowymi włóknami stymulującymi krzepnięcie krwi. Talia implantu, która określa jego rozmiar, ma za zadanie stabilizować dyski po obu stronach przegrody międzyprzedsionkowej – jest to tzw. układ samocentrujący. Średnica talii stanowi o wielkości zapinki, zasada działania polega na wypełnieniu ubytku przez część środkową

urządzenia i umocowaniu go w przegrodzie przez 2 dyski rozwijające się po obu stronach przegrody międzyprzedsionkowej. Zamknięcie ubytku następuje przez wykrzepianie krwi na poliestrowych łątkach wszytych w siatkę urządzenia oraz następnej endotelizacji [89]. Zapinka dostępna jest w rozmiarach od 4 – 40 mm. Zazwyczaj wszczepia się urządzenie o średnicy o 0 – 2 mm większej niż wielkość ubytku tzw. rozciągniętego (ang. stretched diameter), a w ubytkach większych (powyżej 26 mm) o 2 – 4 mm większe. W ASO o wymiarze do 10 mm dysk lewoprzedsionkowy jest o 12, a prawoprzedsionkowy o 8 mm szerszy od talii. W zestawach o średnicy od 11 – 40 mm dysk lewoprzedsionkowy jest o 14 a prawoprzedsionkowy o 10 mm większy od części łączącej.

Zapinka jest tak skonstruowana, iż działające na nią siły rozkładają się równomiernie na całym obwodzie dysków. Nie ma ostrych i sztywnych krawędzi, ani zakończeń mogących doprowadzić do perforacji ścian serca. Samocentrujący się układ ASO pozwala na zamykanie większych ubytków (w porównaniu do innych zapinek) nawet do 38 mm średnicy. Najistotniejszą zaletą ASO jest możliwość repozycji lub usunięcia zapinki nawet po uwolnieniu obu dysków. Wszystko to prowadzi do niewielkiej ilości powikłań w porównaniu z zastosowaniem innych urządzeń. Przy zastosowaniu tego urządzenia embolizacje występują wyjątkowo rzadko, natomiast odsetek rezydualnych przecieków według różnych autorów waha się od 0 do 30% [90,91,92,93,94]. ASO wydaje się być najlepszą zapinką do zamykania pojedynczych, nawet dużych ASD typu II [53]. Ocenia się, że przy jego pomocy możliwe jest zamknięcie ok. 80% tego typu ubytków.

Skuteczność chirurgicznego zamykania ASD wynosi 98% [90, 95, 96], natomiast skuteczność przezskórnego zamknięcia ASD II przy użyciu najbardziej obiecujących zapinek (ASO i CardioSEAL) jest porównywalna i wynosi 98-100% [83,91,92,97,98]. Śmiertelność okołozabiegowa u chorych leczonych chirurgicznie wynosi 0 – 3% [24,96,99,100,101], u chorych leczonych metodami przezskórnymi jest sporadyczna. Ilość

powikłań leczenia chirurgicznego wynosi według różnych autorów od 10 do 13% [95,96], natomiast dla metody przezskórnej w przypadku Amplatza nie przekracza 1-2% [91,93,94,97,98,102,103,104,105]. Wśród powikłań przezskórnego zamknięcia ASD II opisywanych w literaturze wymienia się: zatorowość związaną z formowaniem się zakrzepu na narzędziu (1-3,5%), zator powietrzny (1-3%), uszkodzenie zastawek przedsionkowo-komorowych (1-2%), zawężenie drogi napływu żył płucnych lub systemowych (1%), perforację ściany przedsionka lub aorty (1-2%), przedsionkowe arytmie (1-3%), przemieszczenie się urządzenia oraz obecność resztkowego przecieku [78,106]. Rezydualny przeciek w obserwacji odległej wynosi dla leczenia chirurgicznego 7-8% [107], w metodzie przezskórnej w przypadku Amplatza w trzy-miesięcznej obserwacji 1 - 4% [94,97,98,102,103,104,105].

W świetle powyższych danych przewagą terapii przezskórnej (zwłaszcza z zastosowaniem zapinki ASO) wydaje się być mniejsza ilość powikłań związanych z operacją takich jak: krwawienia okołoperacyjne, infekcje płucne, trudności z gojeniem się rany. Istotny również jest krótszy okres hospitalizacji (średnio 3 vs 8 dni), a dla wielu chorych także uniknięcie blizny pooperacyjnej [90,91,93].

Kompleksowa ocena chorych po implantacji zapinki ASO, na podstawie badania klinicznego, badań dodatkowych oraz oceny poziomu Endoteliny może zweryfikować wskazania, sposób leczenia pacjentów z ubytkiem w przegrodzie międzyprzedsionkowej oraz może pozwolić na wyznaczenie nowych czynników prognostycznych i rokowniczych.



## Cele pracy

Przedmiotem pracy jest ocena wyników zabiegu przezskórnego zamknięcia ubytków przegrody międzyprzedsionkowej typu drugiego (ASD II) u dorosłych chorych przy użyciu zapinki Amplatza.

Celem pracy jest:

- ocena bezpieczeństwa i skuteczności zabiegów przezskórnego zamknięcia ASD II,
- ocena zmian klinicznych i hemodynamicznych u chorych przed i po przezskórnym zamknięciu ASD II,
- analiza zmian wydolności wysiłkowej chorych przed i po zabiegu przezskórnego zamknięcia ASD II,
- ocena przydatności oznaczania poziomu Endoteliny (ET1) w diagnostyce i kwalifikacji chorych z ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej do zabiegu jego zamykania.

## Material

Badaniem objęto 35 kolejnych dorosłych chorych - 23 (65,7%) kobiety, 12 (34,3%) mężczyzn, u których dokonano zamknięcia ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej metodą przezskórną przy użyciu zapinki Amplatza w Zakładzie Hemodynamiki i Angiokardiografii Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w okresie od grudnia 2001 do kwietnia 2004. Średnia wieku chorych wynosiła  $42,7 \pm 12,7$  (18-62) lat.

Grupę kontrolną dla oceny poziomu Endoteliny w badanej grupie, stanowiło 19 zdrowych ochotników, 12 (61,2%) kobiet oraz 7 (36,8%) mężczyzn w wieku średnio  $39,2 \pm 9,15$  (18-51) lat, dobranych do grupy badanej pod względem płci i wieku.

Rozpoznanie ASD II ustalano w oparciu o badanie kliniczne i echokardiograficzne przezklatkowe, a kwalifikacji do przezskórnego zamknięcia ubytku dokonywano na podstawie badania echokardiograficznego przezprzełykowego (TEE). Rozpoznanie i kwalifikację potwierdzano w czasie cewnikowania serca wykonywanego bezpośrednio przed wszczepieniem zapinki.

Zasadniczymi kryteriami kwalifikacji chorych do zamknięcia tą metodą była obecność pojedynczego ubytku typu II, o wielkości nie przekraczającej 30 mm w echokardiografii, zlokalizowanego w centralnej części przegrody z co najmniej 5-mm marginesem otaczającej ubytek tkanki, z istotnym hemodynamicznie przeciekiem lewo-prawym (stosunek przepływu płucnego do systemowego  $Q_p:Q_s > 1.5:1$ ). U dwóch chorych stwierdzono obecność dwóch ubytków w przegrodzie międzyprzedsionkowej, jednak zlokalizowanych na tyle blisko, że możliwe było zamknięcie obu ubytków jedną zapinką.

U żadnego z chorych nie stwierdzono istnienia innych wad serca, oraz schorzeń układu oddechowego i kostno-stawowego wpływających na wyniki uzyskane w wysiłkowym teście spiroergometrycznym.

Analizę wyników badań przed i po przezskórnym zamknięciu ubytku przeprowadzono w całej grupie chorych a także w przypadku wybranych parametrów w zależności od wieku chorych w chwili zabiegu. Jako kryterium podziału przyjęto wiek 40 lat:

- Podgrupa A – zabieg poniżej 40 roku życia
- Podgrupa B – zabieg w wieku  $\geq 40$  lat

Ponadto w analizie wybranych parametrów uwzględniono wielkość  $Q_p/Q_s$  przyjmując za kryterium podziału wielkość  $Q_p/Q_s = 2,5$ :

- Podgrupa C –  $Q_p/Q_s > 1,5; < 2,5$
- Podgrupa D –  $Q_p/Q_s \geq 2,5$

oraz wysokość skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej przyjmując za wartość graniczną PAP<sub>s</sub> równe 30 mmHg :

- Podgrupa E – PAP<sub>s</sub>  $\leq 30$  mmHg
- Podgrupa F – PAP<sub>s</sub>  $> 30$  mmHg

Charakterystykę chorych z podgrup A i B, C i D oraz E i F przedstawiono w tabelach odpowiednio 1,2 i 3.

Tabela 1. Charakterystyka chorych z podgrupy A – chorzy w wieku < 40 lat i podgrupy B – chorzy  $\geq$  40 roku życia.

	<b>Podgrupa A n=15</b>	<b>Podgrupa B n=20</b>	<b>p</b>
Wiek (lat)	30,6 $\pm$ 7,2 (18-39)	51,7 $\pm$ 7,2 (40-62)	<b>&lt;0,001</b>
Kobiety	10 (66,7%)	13 (65%)	<b>NS</b>
Mężczyźni	5 (33,3%)	7 (35%)	<b>NS</b>

Tabela 2. Charakterystyka chorych z podgrupy C – chorzy z Qp/Qs >1,5; < 2,5 i podgrupy D – chorzy z Qp/Qs  $\geq$  2,5.

	<b>Podgrupa C n=27</b>	<b>Podgrupa D n=8</b>	<b>p</b>
Qp/Qs	1,9 $\pm$ 0,3 (1,5-2,4)	3,1 $\pm$ 0,8 (2,64-5)	<b>&lt;0,001</b>
Kobiety	17 (63%)	6 (75%)	<b>NS</b>
Mężczyźni	10 (37%)	2 (25%)	<b>NS</b>

Tabela 3. Charakterystyka chorych z podgrupy E – chorzy z PAPs  $\leq$  30 mmHg i podgrupy F – chorzy z PAPs > 30 mmHg

	<b>Podgrupa E n=17</b>	<b>Podgrupa F n=18</b>	<b>p</b>
PAPs (mmHg)	20,6 $\pm$ 4,9 (13-29)	36,1 $\pm$ 14,9 (31-95)	<b>&lt;0,001</b>
Kobiety	12 (70,6%)	11 (61,1%)	<b>NS</b>
Mężczyźni	5 (29,4%)	7 (39,9%)	<b>NS</b>

Analizę przeprowadzono także porównując grupy chorych z wysokim i niskim poziomem Endoteliny (ET1) w osoczu z krwi w tętnicy płucnej:

- Podgrupa G – stężenie ET1 od 1,07 do 2,99 fmol/ml
- Podgrupa H – stężenie ET1 od 6,99 do 13 fmol/ml

W celu wyodrębnienia grup pacjentów z niskim i wysokim poziomem Endoteliny uszeregowano uzyskane wyniki ET1 od najmniejszego do największego, wyznaczono medianę i kwartyle. Do grupy pacjentów z niskim poziomem Endoteliny zakwalifikowano tych, u których poziom Endoteliny zawierał się w pierwszym kwartylu, zaś do grupy z wysokim poziomem Endoteliny pacjentów, u których poziom Endoteliny zawierał się w czwartym kwartylu. Zdolność dyskryminacyjną wybranych parametrów wydolności wysiłkowej oraz parametrów hemodynamicznych w ocenie występowania podwyższonego poziomu Endoteliny testowano porównując dwie wyznaczone wcześniej grupy z niskim i wysokim poziomem Endoteliny.

Charakterystykę chorych z podgrup G i H przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Charakterystyka chorych z podgrupy G – chorzy z niskim poziomem ET1 i F – chorzy z wysokim poziomem ET1.

	<b>Podgrupa G n=10</b>	<b>Podgrupa H n=11</b>	<b>p</b>
ET1 (fmol/ml)	1,8 ± 1,2 (1,07-2,63)	9,7 ± 5,2 (7,72-13)	<b>&lt;0,0001</b>
Kobiety	6 (60%)	7 (63,6%)	<b>NS</b>
Mężczyźni	4 (40%)	4 (36,4%)	<b>NS</b>

## Metodyka

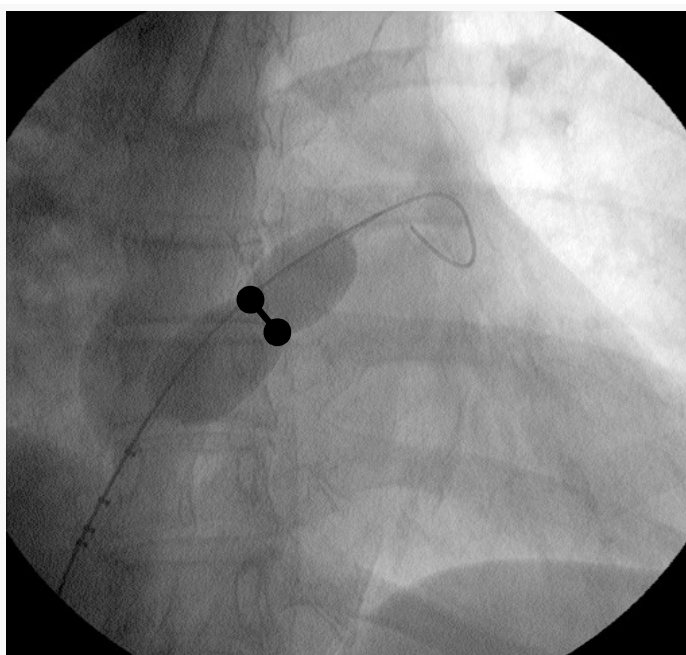
Zabiegi przezskórnego zamknięcia ASD II wykonano w Zakładzie Hemodynamiki i Angiokardiografii Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Zabiegi przeprowadzono pod kontrolą rentgenowską oraz echokardiografii przezprzełykowej (TEE). Przed założeniem zapinki u każdego chorego wykonano cewnikowanie prawostronne serca z określeniem następujących parametrów:

- ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej (PAP<sub>s</sub>),
- ciśnienia rozkurczowego w tętnicy płucnej (PAP<sub>d</sub>),
- ciśnienia średniego w tętnicy płucnej (PAP<sub>m</sub>),
- ciśnienia skurczowego w prawej komorze serca (RV<sub>sys</sub>)
- oporu tętniczek płucnych (OTP),
- całkowitego oporu płucnego (COP),
- całkowitego oporu obwodowego (COO),
- przepływu płucnego (Q<sub>p</sub>),
- przepływu systemowego (Q<sub>s</sub>),

- stosunku przepływu płucnego do systemowego ( $Q_p/Q_s$ ).

Przepływy systemowy i płucny zostały wyliczone metodą Ficka. Metoda ta opiera się na założeniu, że ilość tlenu pochłonięta przez płuca w jednostce czasu jest równa iloczynowi objętości krwi, jaka przepływa przez płuca oraz różnicy jej utlenowania przed i poza łożyskiem naczyń płucnych. Ciśnienia, opory i przepływy w krążeniu płucnym i systemowym zostały obliczone przy pomocy oprogramowania Siemens na stacji roboczej Cathcor 4.2B.

Implantacja zapinki wykonana została z dostępu przez żyłę udową. Przed zabiegiem za pomocą TEE oceniono wielkość i lokalizację ubytku, spływ żył płucnych, zatoki wieńcowej, obecność wystarczającego rąbka wokół ubytku. Następnie już w trakcie zabiegu za pomocą odpowiednich cewników kalibracyjnych (tzw. „sizing balloons”), pod kontrolą TEE oceniono wielkość ubytku i na tej podstawie dobierano odpowiedni rozmiar i wielkość zapinki. Cewnik kalibracyjny umieszczano w ubytku, wypełniano mieszanką soli i kontrastu do objętości, przy której zaznaczał się wyraźny wycisk (ang. waist) na jego powierzchni. Markery o znanej odległości umieszczone na korpusie cewnika umożliwiły pomiar ubytku przy pomocy angiografii ilościowej. Przykład inwazyjnego pomiaru ubytku przedstawiono na Rycinie 2.

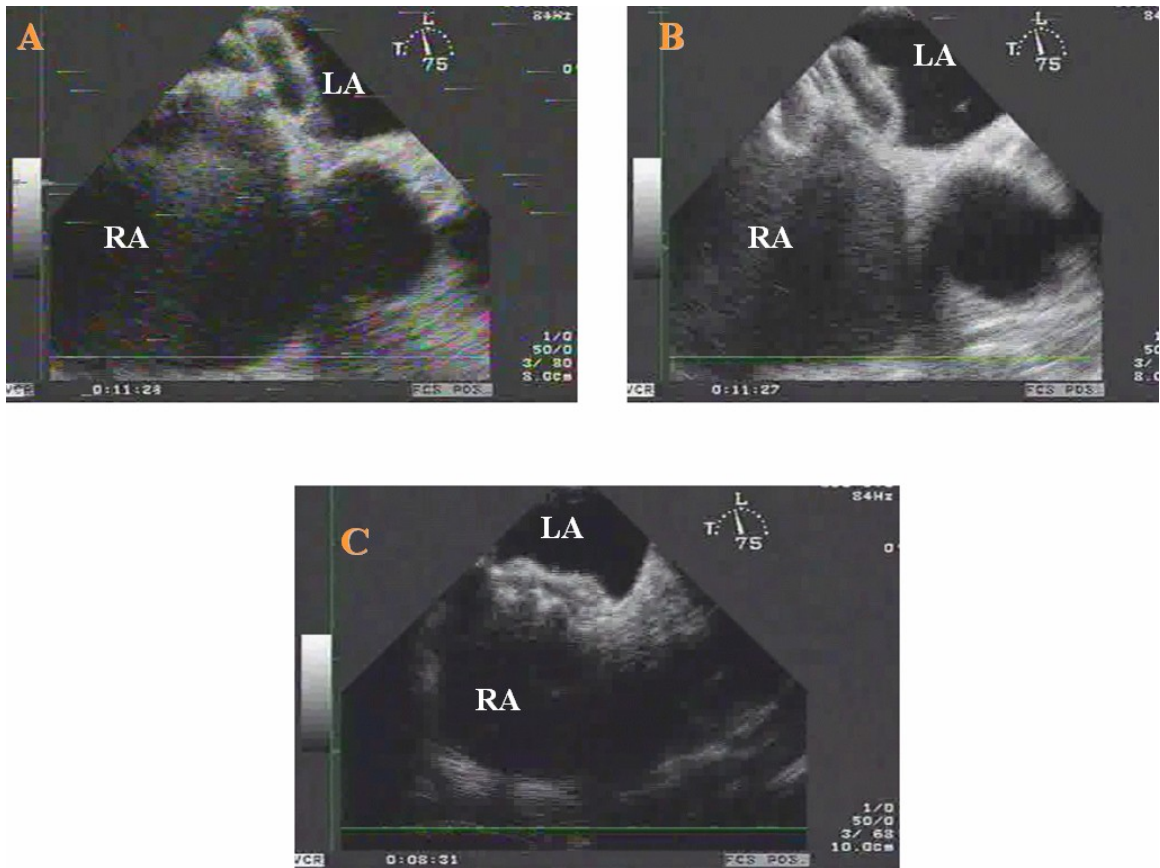


Rycina 2. Zdjęcie radiologiczne. Inwazyjny pomiar ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej, widoczny wypełniony balon Amplatza z wyraźnym wyciskiem oznaczającym wymiar ubytku.

Zapinkę ASO dobierano w ten sposób, by rozmiar części środkowej o 1 – 4 mm przekraczał pomiar ubytku rozciągniętego.

Urządzenie wprowadzano do koszulki transseptalnej założonej z dostępu przez żyłę udową do lewego przedsionka przez ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej. Po uwolnieniu dystalnego dysku w lewym przedsionku sprawdzano pod kontrolą TEE pozycję zapinki i po upewnieniu się, że jest ona prawidłowo ułożona, uwalniano proksymalny dysk zapinki w prawym przedsionku (Rycina 3).





Rycina 3. Monitorowanie zabiegu przezskórnego zamknięcia ASD II. Badanie echokardiograficzne przezprzełykowe. Projekcja podłużna wysoka. A - Uwolniony dysk lewoprzedsionkowy zapinki Amplatza utrzymywany na cewniku B - Uwolnione oba dyski: lewoprzedsionkowy oraz prawoprzedsionkowy zapinki Amplatza, cewnik odgina dysk prawoprzedsionkowy C – Prawidłowo wszczepiona zapinka Amplatza po uwolnieniu z cewnika; LA – lewy przedsionek, RA – prawy przedsionek

Przed ostatecznym uwolnieniem urządzenia badaniem TEE sprawdzano:

- prawidłową pozycję obu dysków oraz obecność przegrody międzyprzedsionkowej pomiędzy dyskami,
- szczelność zamknięcia, przy czym przeciek reszkowy był dopuszczalny,
- funkcję zastawek przedsionkowo-komorowych i zastawki aortalnej,
- spływ żył płucnych, systemowych i zatoki wieńcowej.

Dopiero po całkowitym upewnieniu się co do prawidłowej pozycji zapinki uwalniano zapinkę z układu wprowadzającego.

Zabiegi przeprowadzano w znieczuleniu miejscowym po premedytacji lorazepamem w dawce łącznej 5mg, oraz po podaniu leku przeciwwymiotnego (Thiethylperazine malate 6,5mg). Ze względu na nietolerancję głowicy przezprzetykowej u dwóch chorych zastosowano znieczulenie ogólne. W trakcie zabiegu stosowano heparynę w dawce 100mg/kg, którą kontynuowano w postaci wlewu do 12 godzin po zabiegu lub podawano dwie dawki enoksaparyny (1mg/kg masy ciała) w odstępach 12 godzinnych. Ponadto wszyscy chorzy otrzymywali kwas acetylosalicylowy, który podawano przez 6 miesięcy po zabiegu w dawce 325 mg dziennie.

U wszystkich chorych wykonano badania według następującego schematu (Tabela 5):

- badanie kliniczne podmiotowe i przedmiotowe do 7 dni przed zabiegiem, a następnie po 1, 6 i 12 miesiącach,
- przezklatkowe badanie echokardiograficzne – (TTE) do 7 dni przed zabiegiem oraz po: 2 dniach, 1, 6 i 12 miesiącach,
- badanie elektrokardiograficzne spoczynkowe oraz 24- godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera do 7 dni przed zabiegiem oraz średnio po: 1, 6 i 12 miesiącach,
- wysiłkowy test spiroergometryczny – (WTS) do 7 dni przed zabiegiem oraz po 6 i 12 miesiącach,
- oznaczenie poziomu Endoteliny –(ET1) bezpośrednio przed zabiegiem, oraz średnio po: 2 dniach, 6 i 12 miesiącach,

Tabela 5. Schemat wykonywania badań u wszystkich chorych przed i po zabiegu przezskórnego zamknięcia ASD II.

	Przed zabiegiem	Po zabiegu			
	3,31 ± 1,2 (1-7) dni	2,1 ± 0,78 (1-3) dnia	1,1 ± 0,3 (0,5-3) miesiąca	6,3 ± 0,2 (5,5-7) miesiący	12,2 ± 0,2(11,5-13) miesiący
<b>Badanie kliniczne</b>	*		*	*	*
<b>TTE</b>	*	*	*	*	*
<b>Holter</b>	*		*	*	*
<b>WTS</b>	*			*	*
<b>ET1</b>	*	*		*	*

## Badanie kliniczne

U wszystkich chorych badanie kliniczne obejmowało szczegółowy wywiad lekarski oraz badanie fizykalne. W analizie uwzględniono następujące parametry: wiek, płeć, współistniejące choroby, oraz obecność objawów subiektywnych: duszności i kołatań serca. Na podstawie subiektywnych dolegliwości zgłaszanych przez chorych, oceniano stopień wydolności serca według czynnościowej klasyfikacji New York Heart Association (NYHA) [108].

## Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne u wszystkich chorych wykonano w Pracowni Diagnostyczno – Rehabilitacyjnej Kliniki Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii CM UJ w Krakowie według standardów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [109]. Badania wykonano przy pomocy aparatu Toshiba Power Vision stosując elektroniczny przetwornik ultradźwiękowy działający w zakresach częstotliwości od 2,5 do 3,5 MHz. Badanie echokardiograficzne obejmowało rejestrację w projekcji jednowymiarowej (M-mode),

dwuwymiarowej (2D), badanie doplerowskie z zastosowaniem fali ciągłej, pulsacyjnej oraz przepływu znakowanego kolorem.

Oceny lokalizacji i wielkości ubytku przegrody międzyprzedsionkowej dokonywano w prezentacji dwuwymiarowej na podstawie standardowych projekcji: przymostkowej poprzecznej na poziomie dużych naczyń, koniuszkowej cztero- i pięciojamowej oraz podmostkowej.

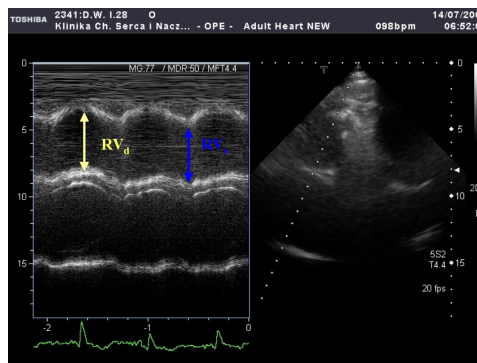
W prezentacji jednowymiarowej w projekcji przymostkowej podłużnej oceniono następujące parametry:

- wymiar końcowo-rozkurczowy ( $RV_d$ ) i końcowo-skurczowy ( $RV_s$ ) prawej komory (Rycina 4)
- wymiar końcowo-rozkurczowy ( $LV_d$ ) i końcowo-skurczowy ( $LV_s$ ) lewej komory

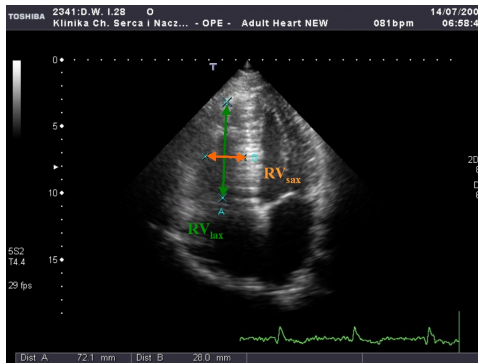
W projekcji koniuszkowej cztero- i pięciojamowej oceniono następujące parametry:

- wymiar końcowo-rozkurczowy prawej komory w osi długiej ( $RV_{lax}$ ) – odległość od koniuszka prawej komory do środka odcinka łączącego przyczepy płatków zastawki trójdzielnej (Rycina 5)
- wymiar końcowo-rozkurczowy prawej komory w osi krótkiej ( $RV_{sax}$ ) – od prawokomorowego zarysu przegrody międzykomorowej do wolnej ściany prawej komory w połowie odległości pomiędzy płaszczyzną pierścienia zastawki trójdzielnej a koniuszkiem prawej komory (Rycina 5)
- powierzchnię prawej komory w rozkurczu określono planimetrycznie obrysowując granice jej wsierdzia ( $RV_{area}$ ) (Rycina 6)

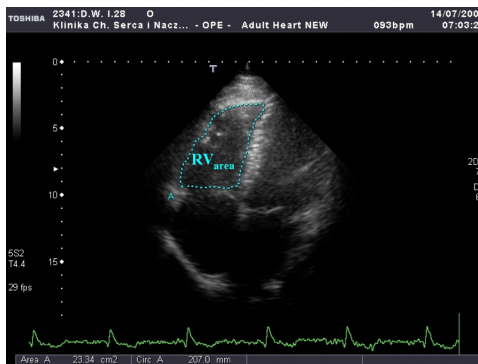
- wymiar końcowo-rozkurczowy prawego przedsionka w osi długiej ( $RA_{lax}$ ) – od płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej do sklepienia prawego przedsionka (Rycina 7)
- wymiar końcowo-rozkurczowy prawego przedsionka w osi krótkiej ( $RA_{sax}$ ) – określono jako maksymalną odległość pomiędzy przegrodą międzyprzedsionkową a wolną ścianą prawego przedsionka, prostopadle do osi długiej prawego przedsionka (Rycina 7)
- powierzchnię prawego przedsionka w rozkurczu określono planimetrycznie obrysowując granice jego wsierdzia ( $RA_{area}$ ) (Rycina 8)
- frakcję wyrzutową lewej komory metodą Simpsona (EF)
- zasięg fali zwrotnej trójdzielnej za pomocą badania doplerowskiego metodą pulsacyjną i przepływu znakowanego kolorem (IT)
- wielkość ciśnienia skurczowego w prawej komorze (RVSP) w przypadku chorych z niedomykalnością trójdzielną



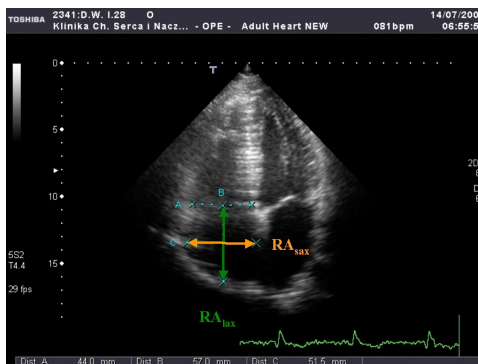
Rycina 4. Pomiar wymiaru końcowo-rozkurczowego ( $RV_d$  – kolor żółty) i końcowo-skurczowego ( $RV_s$  – kolor niebieski) prawej komory w projekcji przymostkowej.



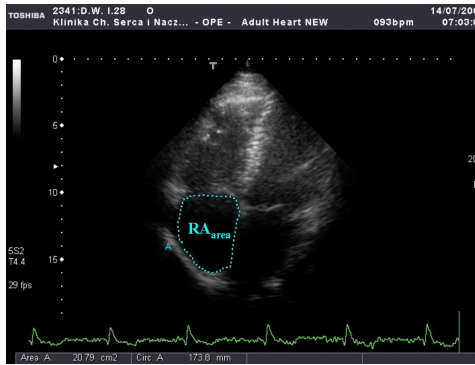
Rycina 5. Pomiar wymiaru końcowo-rozkurczowego prawej komory w osi długiej ( $RV_{lax}$ - kolor zielony) oraz wymiaru końcowo-rozkurczowego prawej komory w osi krótkiej ( $RV_{sax}$ - kolor pomarańczowy).



Rycina 6. Pomiar powierzchni prawej komory w rozkurczu - planimetryczny obrys granic jej wsierdzia ( $RV_{area}$  )



Rycina 7. Pomiar wymiaru końcowo-rozkurczowego prawego przedsionka w osi długiej ( $RA_{lax}$  – kolor zielony) oraz wymiaru końcowo-rozkurczowego prawego przedsionka w osi krótkiej ( $RA_{sax}$  – kolor pomarańczowy).



Rycina 8. Pomiar powierzchni prawego przedsionka w rozkurczu - planimetryczny obrys granic jego wsierdzia ( $RA_{area}$ )

Oceniając obecność i stopień niedomykalności zastawki trójdzielnej stosowano cztero-stopniową skalę opartą na zasięgu fali zwrotnej w głąb prawego przedsionka. Wyróżniano 4 stopnie niedomykalności:

- I**<sup>o</sup> - fala zwrotna rejestrowana bezpośrednio nad zastawką,
- II**<sup>o</sup> - fala zwrotna w obrębie 1/3 proksymalnej części prawego przedsionka,
- III**<sup>o</sup> - fala zwrotna sięgająca do połowy przedsionka,
- IV**<sup>o</sup> - fala zwrotna w dystalnej połowie prawego przedsionka.

Ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP) wyznaczano z prędkości fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną. Do wyliczonego zgodnie z uproszczoną regułą Bernoulliego gradientu ciśnień, pomiędzy prawą komorą i prawym przedsionkiem dodawano 10 mmHg, jako przypuszczalne ciśnienie fali v w prawym przedsionku. U wszystkich chorych wykluczono zwężenie w drodze wypływu prawej komory, zatem przyjęto, że wyliczona wartość RVSP odpowiada maksymalnemu ciśnieniu w tętnicy płucnej.

W celu oceny stosunku przepływu płucnego do systemowego - ( $Q_p/Q_s$ ), wykorzystując wewnętrzne oprogramowanie komputerowe aparatu, obliczano rzut minutowy CO (l/min) oddzielnie dla serca prawego i lewego. Rzut minutowy obliczano jako iloczyn

objętości wyrzutowej (SV) i częstości rytmu serca (HR), przy czym objętość wyrzutową oznaczano jako iloczyn powierzchni przepływu i jego średniej prędkości (powierzchnia pod krzywą prędkości przepływu) [46]. Skurczowy przepływ płucny rejestrowano przy użyciu fali pulsacyjnej, w projekcji przymostkowej poprzecznej na poziomie dużych naczyń, umieszczając bramkę dopplerowską tuż nad płatkami zastawki tętnicy płucnej, równoległe do kierunku przepływu krwi. Wewnętrzną średnicę naczynia mierzono w miejscu rejestracji spektrum przepływu. Przepływ systemowy oceniano na poziomie pierścienia aortalnego. Badanie dopplerowskie wykonywano w projekcji pięciojamowej koniuszkowej umieszczając bramkę w centralnej części pierścienia. Średnicę pierścienia aortalnego mierzono w projekcji przymostkowej w osi długiej lewej komory na wysokości przyczepów płatków aortalnych: prawego i niewieńcowego [43,110].

Pomiary wykonywano dla co najmniej 5 ewolucji serca, a uzyskane wyniki uśredniano.

## **Badanie elektrokardiograficzne**

Na badanie elektrokardiograficzne składał się standardowy zapis dwunastu odprowadzeń EKG oraz 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera.

W analizie EKG uwzględniono: wiodący rytm serca, oś elektryczną serca oraz obecność zaburzeń rytmu serca i przewodnictwa. Analizę 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera wykonano przy pomocy 3-kanalowych rejestratorów DelMar 563. Zapis analizowano przy pomocy systemu komputerowego DelMar Avionix określając średnią,



minimalną oraz maksymalną akcję serca oraz określając obecność ewentualnych zaburzeń rytmu (skurcze dodatkowe nadkomorowe - SVA, skurcze dodatkowe komorowe -VA) i przewodzenia.

## Wysiłkowe testy spiroergometryczne

U wszystkich chorych oceniano tolerancję wysiłku fizycznego na podstawie wysiłkowego testu spiroergometrycznego (WTS), który wykonywano na bieżni ruchomej (Marquette Case 16) według zmodyfikowanego protokołu Bruce'a. Szczegółowy protokół zastosowanych obciążeń przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Schemat obciążenia wg zmodyfikowanego protokołu Bruce'a [57].

Parametr	I 3 min	II 6 min	III 9 min	IV 12 min	V 15 min	VI 18 min	VII 21 min	VIII 24 min	IX 27 min
Nachylenie (%)	0,0	5,0	10,0	12,0	14,0	16,0	18,0	20,0	22,0
Prędkość (km/h)	2,7	2,7	2,7	4,0	5,4	6,7	8,0	8,8	9,6

Po objaśnieniu choremu celu i schematu badania oraz ustaleniu sposobu zgłaszania dolegliwości, wykonywano test próbny celem zapoznania chorych z działaniem bieżni i protokołem badania. Badania przeprowadzano w godzinach przedpołudniowych, po niewielkim śniadaniu.

Przed rozpoczęciem WTS wykonywano spirometrię spoczynkową z oznaczeniem: natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>) oraz stosunku natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej płuc (FEV<sub>1</sub>/FVC). Wartości FVC

oraz FEV<sub>1</sub> przedstawiono również jako procent obliczonej normy z uwzględnieniem wieku i płci – (FVC%; FEV<sub>1</sub>%). Przyjęto, że wartości prawidłowe wynoszą 100 ± 30% normy.

W czasie badania prowadzono ciągły zapis standardowy dwunastu odprowadzeń EKG, tętna oraz mierzono co 2 minuty ciśnienie tętnicze metodą Korotkowa. W czasie badania zachęcano chorego do kontynuowania wysiłku, aż do wystąpienia objawów maksymalnego zmęczenia i/lub duszności. WTS kończono według ogólnie przyjętych zasad dla testów wysiłkowych [111]. Chorzy oddychali przez ustniki połączone z miernikami przepływu oraz analizatorami gazów, które kalibrowano przed każdym testem standardową mieszaniną gazową. Mierzono wentylację minutową oraz analizowano skład powietrza wydychanego w sposób ciągły. Pomiarów dokonywano przez 2 minuty w spoczynku, w czasie trwania wysiłku oraz przez 5 minut w czasie odpoczynku [57,58].

Definicje, normy oraz sposoby oznaczenia ocenianych parametrów WTS przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Definicje, normy oraz sposoby oznaczenia wybranych parametrów WTS [57].

Parametr (skrót)	opis	normy
Maksymalne zużycie tlenu na minutę ( <b>VO<sub>2max</sub></b> )	Oznaczone podczas wysiłku o narastającym obciążeniu w momencie gdy ilość pobieranego tlenu nie wzrasta mimo wzrostu obciążenia	<b>dla mężczyzn:</b> VO <sub>2 max</sub> = aktualna waga x (50.72 – 0.372 x wiek) [ml/min] <b>dla kobiet:</b> VO <sub>2 max</sub> = (aktualna waga + 43) x (22.78 – 0.17 x wiek) [ml/min]
Szczytowe zużycie tlenu na minutę ( <b>VO<sub>2peak</sub></b> )	Zużycie tlenu na szczycie wysiłku	zależy od stopnia wydolności fizycznej
Próg beztlenowy ( <b>AT</b> )	Poziom wysiłku, przy którym wytwarzanie energii za pomocą przemian tlenowych zaczyna być wspomagane przemianami beztlenowymi	40 – 50% VO <sub>2 max</sub> zależy od wieku i stopnia wydolności fizycznej
Puls tlenowy ( <b>Puls-O<sub>2</sub></b> )	Iloraz zużycia tlenu w ml/min (VO <sub>2</sub> ) do częstości akcji serca na minutę	puls - O <sub>2</sub> (ml/CPS) = VO <sub>2peak</sub> / HR <sub>peak</sub> zależy od wieku, płci, treningu i zawartości

	(HR) – określa ilość wychwytywanego przez tkanki lub oddawanego O <sub>2</sub> w płucach na cykl pracy serca (CPS)	hemoglobiny
Wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla ( <b>VE/VCO<sub>2</sub></b> )	Iloraz wentylacji minutowej (VE) i ilości wydychanego dwutlenku węgla na minutę (VCO <sub>2</sub> )	26 – 29
Ciśnienie parcjale tlenu w powietrzu wydychanym ( <b>PETO<sub>2</sub></b> )	Ciśnienie parcjale tlenu mierzone w końcowej próbce powietrza wydychanego	4,9-5,7 kPa
Ciśnienie parcjale dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym ( <b>PETCO<sub>2</sub></b> )	Ciśnienie parcjale dwutlenku węgla mierzone w końcowej próbce powietrza wydychanego	12-13,3 kPa
Wskaźnik przestrzeni martwej płuc do objętości oddechowej ( <b>VD/VT</b> )	Iloraz przestrzeni martwej płuc do objętości oddechowej	0,28-0,35 w czasie wysiłku zmniejsza się poniżej 0,21.

Maksymalne zużycie tlenu na minutę ( $VO_{2max}$ ) oznaczano, gdy ilość pobieranego tlenu nie wzrastała mimo wzrostu obciążenia. Normy dla tego parametru obliczano według równania Wassermana z uwzględnieniem wieku, płci i wagi chorego. Szczytowe zużycie tlenu na minutę ( $VO_{2peak}$ ) oznaczano jako średnią z pomiarów uzyskanych w czasie ostatnich 30 sekund trwania wysiłku. Uzyskane wartości przedstawiano w przeliczeniu na kilogram masy ciała na minutę (ml/kg/min) oraz jako procent obliczonej normy  $VO_{2max}$  ( $VO_{2peak}\%$ ).

Próg beztlenowy (AT) oznaczano nieinwazyjnie podczas wysiłku o wzrastającym obciążeniu na podstawie analizy ilości wydechowego CO<sub>2</sub> w funkcji pochłanianego O<sub>2</sub> (metoda V-slope). Do osiągnięcia AT wartości CO<sub>2</sub> i O<sub>2</sub> wykazują zależność liniową. Powyżej AT w pracujących mięśniach uruchamiane są mechanizmy beztlenowe. Z buforowania nadmiaru jonów wodorowych powstaje dodatkowa ilość CO<sub>2</sub>, co powoduje nieliniowy, stromy przebieg krzywej [57].

Analizą objęto następujące parametry WTS:

- **Spirometria spoczynkowa:** natężona pojemność życiowa płuc (FVC), natężona pojemność życiowa płuc wyrażona jako procent normy (FVC%), natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa ( $FEV_1$ ), natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa wyrażona jako procent normy ( $FEV_1\%$ ), stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej płuc ( $FEV_1/FVC$ )
- **W progu beztlenowym:** zużycie tlenu na minutę ( $VO_{2AT}$ ), zużycie tlenu na minutę wyrażone jako procent obliczonej normy  $VO_{2max}$  ( $VO_{2AT}\%$ ), czas osiągnięcia AT ( $T_{AT}$ )
- **Na szczycie wysiłku:** zużycie tlenu na minutę - ml/kg/min ( $VO_{2peak}$ ), zużycie tlenu wyrażone jako procent obliczonej normy  $VO_{2max}$  ( $VO_{2peak}\%$ ), ilość wydychanego dwutlenku węgla na minutę ( $VCO_2$ ), puls tlenowy (Puls- $O_2$ ), wentylacja minutowa (VE), objętość oddechowa (VT), wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla ( $VE/VCO_2$ ), częstość oddechów na minutę (f), wartość ciśnienia parcjalnego tlenu ( $PETO_2$ ) i wartość ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla ( $PETCO_2$ ) w powietrzu wydychanym, wskaźnik przestrzeni martwej do objętości oddechowej ( $VD/VT$ ), czynność serca na minutę (HR), czynność serca wyrażona jako procent maksymalnej czynności serca na minutę ( $HR\%$ ), oraz czas wysiłku (T).

## **Badanie poziomu Endoteliny (ET1)**

W celu oznaczenia poziomu ET1 została pobrana krew pełna u wszystkich chorych z ASD II przed zabiegiem oraz ochotników z grupy kontrolnej z tętnicy udowej oraz żyły udowej. Dodatkowo u chorych z ASD II w celu oznaczenia ET1 w czasie

diagnostycznego cewnikowania serca pobrano krew z tętnicy płucnej. Schemat pobierania ET1 u chorych z ASD II przedstawiono w tabeli 5.

Po zabiegu przezskórnego zamknięcia ubytku pobierano krew z: tętnicy udowej oraz żyły udowej.

Krew pełną pobierano do odpowiednio zmrożonych próbek z EDTA i aprotyną w ilości: 1 część antykoagulantu i 9 części krwi i natychmiast umieszczano w wodzie z lodem. Krew następnie wirowano w temperaturze mrożenia (3000 obrotów wirówki przez 10 minut). Probówki z uzyskanym osoczem ubogopłytkowym mrożono i przekazywano do laboratorium. Oznaczenia wykonano w Pracowni Biochemii Laboratorium Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II, z zastosowaniem standardowych zestawów do oznaczeń ET1. Oznaczenia wykonywano metodą immunoenzymatyczną ELISA (ang. enzyme linked immunosorbent assay - ELISA) a poziom ET1 wyrażono w fmol/ml. Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Bioetyki Collegium Medicum UJ (KBET/262/B/2002).

## **Metody statystyczne**

Badane cechy przedstawiono przy pomocy statystyki opisowej. W przypadku cech ilościowych zastosowano: średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe, wartość najmniejszą i wartość największą.

Statystyczne analizy porównawcze przeprowadzono;

- dla wszystkich chorych oraz dla chorych w poszczególnych podgrupach porównując wyniki badań przed i po przezskórnym zamknięciu ASD II
- pomiędzy odpowiadającymi sobie wyodrębnionymi grupami porównując wyniki uzyskane na tych samych etapach badania
- pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną w przypadku analizy poziomu ET1.

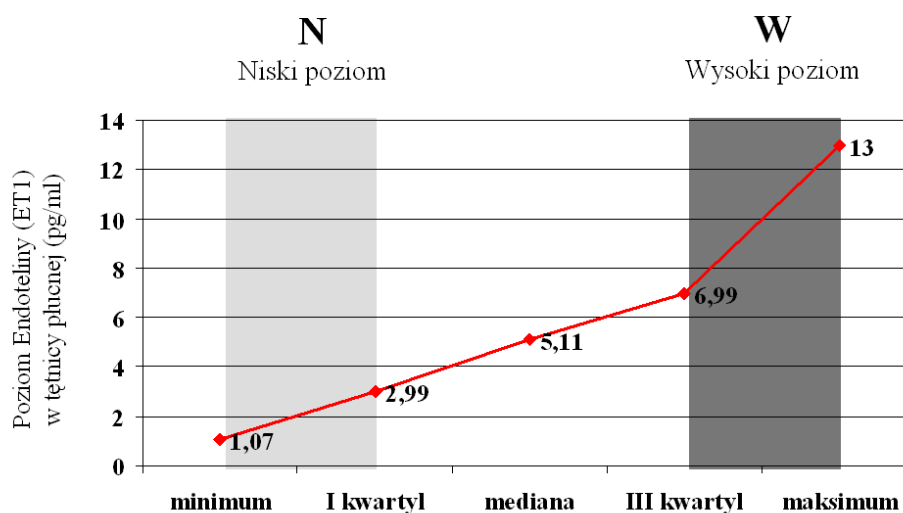
Analizę porównawczą oraz analizę wzajemnych zależności przeprowadzono pomiędzy wybranymi parametrami wyodrębnionymi na podstawie danych z piśmiennictwa oraz doświadczeń własnych autora.

Dla zmiennych odrzucono hipotezę o normalności rozkładu (test W. Shapiro-Wilksa), a zatem dla porównania średnich arytmetycznych oraz do porównania różnic między tymi zmiennymi zastosowano testy nieparametryczne. Dla porównania rozkładu zmiennych w poszczególnych grupach przed i po zabiegu zastosowano test nieparametryczny Wilcoxon dla prób zależnych, natomiast dla przeprowadzenia porównań pomiędzy grupami zastosowano nieparametryczny test U-Manna-Whitney'a dla prób niezależnych. Oceny istotności różnic międzygrupowych dotyczących cech jakościowych dokonano przy pomocy testu  $\chi^2$ , a w przypadku małych liczebności grup zastosowano test Fischera [112,113].

Ocenę zależności pomiędzy danymi otrzymanymi w poszczególnych badaniach przeprowadzono wykreślając proste regresji z 95% przedziałami ufności oraz obliczając współczynnik regresji [112,113].

Do oceny wpływu wieku, PAP i Qp/Qs na wyniki badań zastosowano analizę wielorakiej regresji liniowej [112,113].

W celu wyodrębnienia grup pacjentów z niskim i wysokim poziomem Endoteliny uszeregowano uzyskane wyniki ET1 od najmniejszego do największego, wyznaczono medianę i kwartale. Do grupy pacjentów z niskim poziomem endoteliny zakwalifikowano tych u których poziom endoteliny zawierał się w pierwszym kwartylu, zaś grupy z wysokim poziomem endoteliny pacjentów, u których poziom Endoteliny zawierał się w czwartym kwartylu (Rycina 9).



Rycina 9. Wykres poziomu Endoteliny w tętnicy płucnej u chorych z ASD II przed wszczepieniem zapinki – uszeregowanie wyników według kwartyli, kolorem szary oznaczono I i IV kwartyl

Zdolność dyskryminacyjną wybranych parametrów w ocenie występowania podwyższonego poziomu Endoteliny testowano porównując dwie wyznaczone wcześniej grupy z niskim i wysokim poziomem Endoteliny a następnie analizą krzywych ROC wyznaczono dla tych parametrów wartości krytyczne (cut-off). Dla tych wartości oszacowano czułość i swoistość. Wyznaczenie wartości cut-off wybranych parametrów pozwoliło na przeprowadzenie meta analizy w której obliczano ilorazu szans (OR) dla wybranych czynników ryzyka metodą Peto. Metoda Peto pozwala również na ocenę wielowymiarowego modelu ryzyka wystąpienia podwyższonego poziomu endoteliny. Iloraz szans (OR) przedstawiono razem z 95% przedziałem ufności (95%CI) [112,113].

W celu oceny parametrów wpływających na poziom Endoteliny zastosowano również metody wielowymiarowe takie jak regresja wielokrotna krokowa w przód, regresja logistyczna oraz korelacja kanoniczna. Regresja zarówno krokowa jak i logistyczna pozwala

na szacowanie wpływu zmiennych niezależnych na zmienną zależną jaką jest w tej pracy poziom Endoteliny.

Weryfikację hipotez statystycznych przeprowadzono na poziomie istotności  $\alpha \leq 0,05$ . Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując pakiet statystyczny Statistica 6.0. Meta analizę oraz analizę krzywej ROC przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu statystycznego StatsDirect 2.1.

## **Wyniki**

### **Inwazyjne pomiary ciśnień, oporów i wielkości ubytku**



Zapinkę Amplatza implantowano bez istotnych powikłań u wszystkich zakwalifikowanych chorych. U 2 (5,7%) chorych w czasie zabiegu wystąpił krótkotrwały przemijający częstoskurcz nadkomorowy, u 1 (2,86%) chorego wystąpiła przemijająca bradykardia do 30/min. U 2 (5,7%) chorych obserwowano krwiaki wokół nakłucia tętnicy udowej.

Czas zabiegu łącznie ze wstępnym cewnikowaniem prawostronnym wynosił średnio  $41,3 \pm 7,5$  (25-65) minut a czas fluoroskopii średnio  $12,9 \pm 4,47$  (5-26) minut.

Wymiar wszczepionych zapinek Amplatza wynosił od 13 do 40, średnio  $23,9 \pm 6,5$  mm. Bezpośrednio po wszczepieniu zapinki w kontrolnym badaniu TEE stwierdzono obecność nieistotnego hemodynamicznie przecieku rezydualnego u 4 (11,4%) chorych, który utrzymywał się w 2 dobie po zabiegu (TTE) i zanikł po 6 miesiącach obserwacji we wszystkich przypadkach.

Wyniki pomiarów uzyskanych w czasie cewnikowania prawostronnego serca przedstawiono w tabeli 8. Stosunek przepływu płucnego do systemowego Qp/Qs wynosił średnio  $2,17 \pm 0,69$  (1,5-5,12) i nie różnił się od Qp/Qs ocenionego w TTE.

Tabela 8. Wyniki inwazyjnego pomiaru ciśnień, oporów oraz przepływów zmierzonych w czasie cewnikowania prawostronnego.

	<b>Średnia</b>	<b>Odchylenie standardowe</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
<b>PAPs (mmHg)</b>	28,46	13,63	13	95
<b>PAPd (mmHg)</b>	14,31	8,21	7	35
<b>PAPm (mmHg)</b>	21,33	11,54	10	42
<b>RVsyst (mmHg)</b>	29,76	12,96	14	90
<b>OTP (dyn/s/cm<sup>-5</sup>)</b>	120	23,5	89	159
<b>COP (dyn/s/cm<sup>-5</sup>)</b>	142,23	125,6	55	820

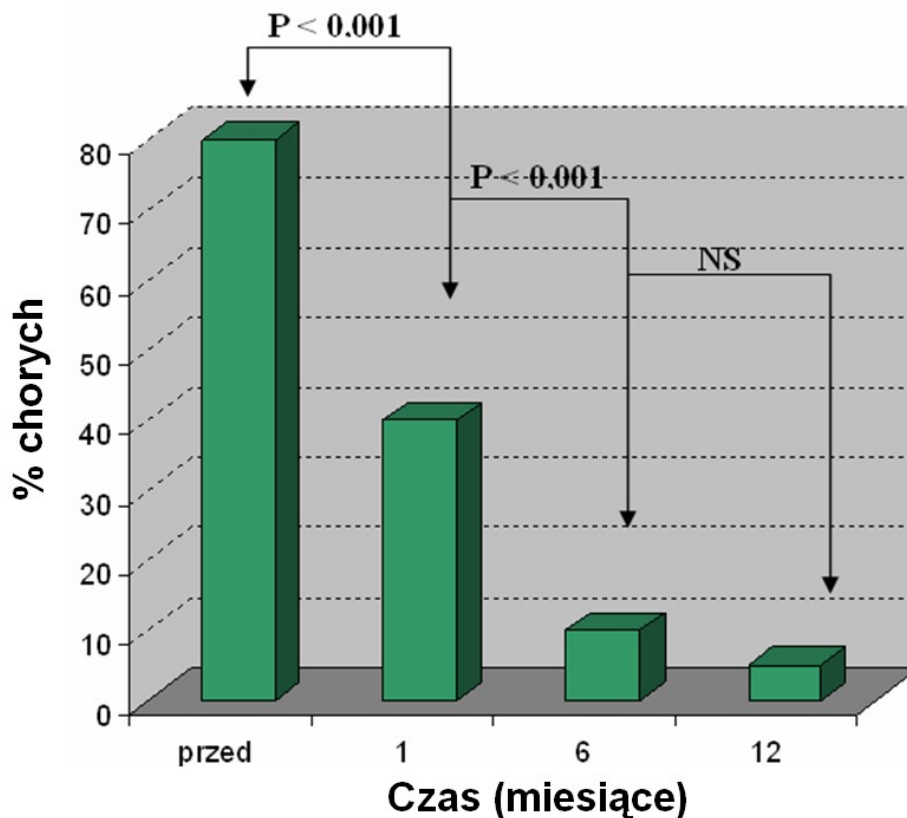
<b>COO (dyn/s/cm<sup>-5</sup>)</b>	1287,97	558,57	113	3126
<b>Qp(l/min)</b>	9,27	2,11	5,67	15,94
<b>Qs(l/min)</b>	4,5	1,3	2,44	7,4
<b>Qp/Qs</b>	2,17	1,5	0,69	5,12

Oceniony w badaniu echokardiograficznym przezprzełykowym bezpośrednio przed zabiegiem wymiar ubytku wynosił średnio  $16,2 \pm 6,3$  (8,5-30) mm, natomiast zmierzony w trakcie zabiegu za pomocą cewników kalibracyjnych, tzw. wymiar rozciągnięty ("stretched diameter") wynosił średnio  $21,5 \pm 6,3$  (12-38) mm ( $p < 0,001$ ).

### **Ocena stanu klinicznego**

Przed zamknięciem ASD II 28 (80%) chorych skarżyło się na duszności. Po skorygowaniu wady już po miesiącu chorzy znamiennie rzadziej zgłaszali występowanie duszności wysiłkowej (78% vs 38%;  $p < 0,001$ ), po 6 miesiącach już tylko 3 (8,6%) chorych zgłaszało duszności a po roku od zamknięcia zaledwie 1 (2,86%) chory zgłaszał tę dolegliwość.

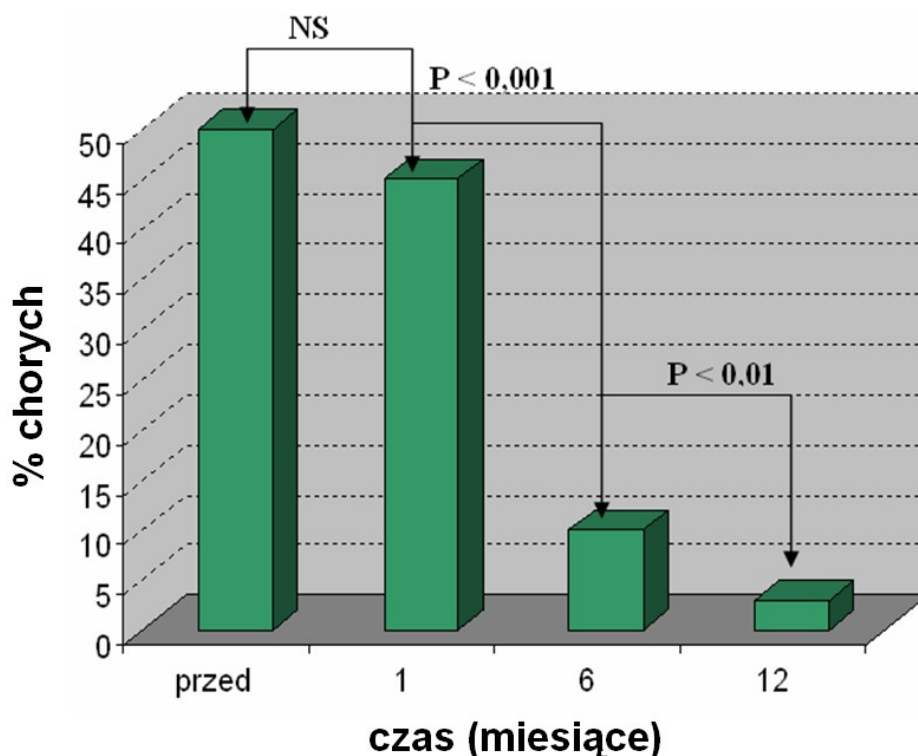
Analizę występowania duszności u chorych przed i po korekcji wady przedstawiono na rycinie 10.



Rycina 10. Częstość występowania duszności przed i po zabiegu zamknięcia ASD II

Uczucie kołatania serca występowało u 17 (48,6%) chorych przed zamknięciem ubytku. Po miesiącu od zabiegu nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania kołatania serca, objaw ten zgłaszało 16 (45,7%) chorych. Po 6 miesiącach chorzy istotnie rzadziej zgłaszali kołatania serca w porównaniu do badania przed korekcją wady ( 48,6% vs 8,6%,  $p < 0,0001$ ), po 12 miesiącach jedynie 1 (2,86%) chory podawał kołatania serca.

Analizę występowania kołatania serca u chorych przed i po korekcji wady przedstawiono na rycinie 11.



Rycina 11. Częstość występowania kołatania serca przed i po zabiegu zamknięcia ASD

Przed zabiegiem 12 (34,3%) chorych zakwalifikowano do klasy I według klasyfikacji czynnościowej NYHA, 15 (42,9%) chorych do klasy II i 8 (22,8%) chorych do klasy III.

Po miesiącu od zabiegu nie obserwowano istotnej poprawy wydolności układu krążenia według klasyfikacji NYHA, natomiast w kontrolnym badaniu po 6 i 12 miesiącach stwierdzono istotną poprawę u większości chorych. Po 6 miesiącach aż 30 (85,7%) chorych znajdowało się w klasie I NYHA, a pozostałych 5 (14,3%) zakwalifikowano do klasy II NYHA, natomiast po 12 miesiącach dalszych 3 (8,6%) chorych z klasy NYHA II zakwalifikowano do klasy NYHA I. Dane przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Ocena stanu klinicznego chorych przed i po zamknięciu ASD II wg czynnościowej klasyfikacji NYHA.

klasa NYHA	Przed zabiegiem	1 miesiąc po	6 miesięcy po	12 miesięcy po	<i>p</i> przed vs 1 m-c	<i>p</i> przed vs 6 m-cy	<i>p</i> przed vs 12 m-cy
<b>I</b>	12 (34,3%)	13 (37,1%)	30 (85,7%)	33 (94,3%)	<i>NS</i>	<i>&lt;0,001</i>	<i>&lt;0,001</i>
<b>II</b>	15 (42,9%)	16 (45,7%)	5 (14,3%)	2 (5,7%)	<i>NS</i>	<i>&lt;0,001</i>	<i>&lt;0,001</i>
<b>III</b>	8 (22,8%)	6 (17,2%)	-	-	<i>NS</i>	-	-
<b>IV</b>	-	-	-	-	-	-	-

### Wyniki badania elektrokardiograficznego

Przed zamknięciem ubytku u 32 (91,4%) chorych stwierdzono rytm zatokowy. U 3 (8,6%) chorych występowało utrwalone migotanie przedsionków. Lewogram stwierdzono u 3 (8,6%) chorych, prawogram u 10 (28,6%) chorych, całkowity lub częściowy blok prawej odnogi pęczka Hissa u 8 (22,9%) chorych, a blok przedsionkowo-komorowy I stopnia u 6 (17,1%) chorych. Po zabiegu nadal u 32 (91,6%) chorych obserwowano rytm zatokowy, utrwalone migotanie przedsionków u 3 (8,6%) chorych, które utrzymywało się przez cały okres obserwacji. Lewogram stwierdzano u 3 (8,6%) chorych, prawogram u 8 (22,9%) chorych, całkowity lub częściowy blok prawej odnogi pęczka Hissa u 8 (22,9%) a blok przedsionkowo-komorowy I stopnia u 5 (14,3%) chorych.

Wyniki badania elektrokardiograficznego przed i po wszczepieniu zapinki przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Wyniki spoczynkowego badania elektrokardiograficznego oraz 24-godzinnego monitorowania EKG u chorych przed i po zamknięciu ASD II.

\*  $p < 0,05$

	Przed zabiegiem	Po zamknięciu ASD II		
		1 miesiąc	6 miesięcy	12 miesięcy
	Liczba chorych (%)	Liczba chorych (%)	Liczba chorych (%)	Liczba chorych (%)
Rytm zatokowy	32 (91,4)	32 (91,4)	32 (91,4)	32 (91,4)
Normogram	22 (62,9)	24 (68,6)	24 (68,6)	24 (68,6)
Prawogram	10 (28,6)	8 (22,9)	8 (22,9)	8 (22,9)
Lewogram	3 (8,6)	3 (8,6)	3 (8,6)	3 (8,6)
RBBB częściowy	5 (14,3)	5 (14,3)	5 (14,3)	5 (14,3)
RBBB całkowity	3 (8,6)	3 (8,6)	3 (8,6)	3 (8,6)
Blok A-V I°	6 (17,1)	5 (14,3)	5 (14,3)	5 (14,3)
Napadowe częstoskurcze nadkomorowe	2 (5,7)	10 (28,6)*	3 (8,6)	2 (5,7)
Napadowe migotanie / trzepotanie przedsionków	3 (8,6)	4 (11,4)	3 (8,6)	3 (8,6)
Utrwalone migotanie przedsionków	3 (8,6)	3 (8,6)	3 (8,6)	3 (8,6)

Częstość występowania napadowych nadkomorowych zaburzeń rytmu zwiększyła się istotnie w pierwszym miesiącu po zabiegu. U 10 (28,6%) chorych występowały napadowe częstoskurcze nadkomorowe. U 4 (11,4%) chorych występowały napadowe migotania przedsionków, u 3 (8,6%) chorych występowały one już przed zabiegiem, u jednego (2,86%) chorego napadowe migotanie przedsionków wystąpiło w pierwszej godzinie po wszczepieniu zapinki i zostało umiarowane skutecznie kardiowersją elektryczną. W dalszej obserwacji nastąpiła redukcja nadkomorowych zaburzeń rytmu (Tabela 10), przy czym po 12 miesiącach nie było istotnych różnic w częstości występowania częstoskurczów nadkomorowych w porównaniu do badania przed zabiegiem.

Średnia akcja serca w 24 – godzinnym monitorowaniu EKG u chorych przed wszczepieniem zapinki wynosiła  $67,4 \pm 8,8$  (53 – 90) /minutę, minimalna  $56,4 \pm 16$  (37 – 62) /minutę a maksymalna  $134,2 \pm 26,1$  (110 – 177) /minutę. Stwierdzono znamieny wzrost

średniej i maksymalnej akcji serca po miesiącu od zabiegu. Zmiany średniej, maksymalnej i minimalnej akcji serca w 24-godzinym monitorowaniu EKG przed i po zabiegu zamknięcia ASD II przedstawiono w tabeli 11.

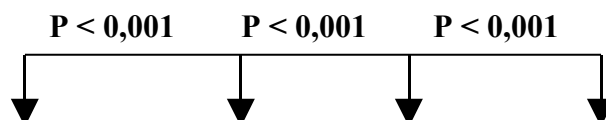
Tabela 11. Zmiany średniej, maksymalnej i minimalnej akcji serca w 24-godzinym monitorowaniu EKG przed i po zabiegu zamknięcia ASD II.

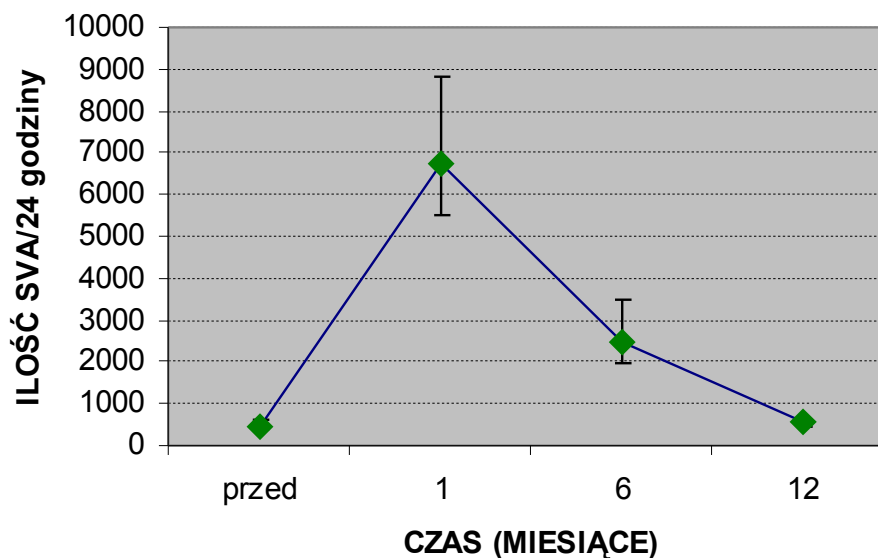
Średnia ilość nadkomorowych pobudzeń dodatkowych w 24 godzinnej rejestracji EKG wyraźnie wzrasta w pierwszym miesiącu po wszczęciu zapinki w porównaniu do badania przed zabiegiem ( $435 \pm 198$  vs  $6748 \pm 2098$ ,  $p < 0,0001$ ). Po 6 miesiącach

	Średnia akcja serca	Maksymalna akcja serca	Minimalna akcja serca
<b>Przed zabiegiem</b>	$67,4 \pm 8,8$ (53 – 90)	$134,2 \pm 26,1$ (110 – 177)	$56,4 \pm 16$ (37 – 62)
<b>1 miesiąc</b>	$73,1 \pm 11,7$ (48 – 92)	$155,7 \pm 24,2$ (103 – 181)	$53,7 \pm 8,7$ (42 – 72)
<b>6 miesięcy</b>	$70,2 \pm 15,9$ (53 – 92)	$146,6 \pm 32,1$ (110 – 180)	$52,9 \pm 11,9$ (47 – 70)
<b>12 miesięcy</b>	$65,8 \pm 14,9$ (54 – 90)	$134,5 \pm 30$ (112– 175)	$51 \pm 11,6$ (47 – 75)
<b><i>p</i> przed vs 1 miesiąc</b>	<b><i>p=0,012</i></b>	<b><i>p&lt;0,001</i></b>	<b><i>NS</i></b>
<b><i>p</i> przed vs 6 miesięcy</b>	<b><i>NS</i></b>	<b><i>NS</i></b>	<b><i>NS</i></b>
<b><i>p</i> przed vs 12 miesięcy</b>	<b><i>NS</i></b>	<b><i>NS</i></b>	<b><i>NS</i></b>

obserwowano spadek ilości dodatkowych pobudzeń nadkomorowych do  $2498 \pm 998$ , a po roku od zabiegu ilość nadkomorowych pobudzeń dodatkowych uległa dalszej redukcji i nie różniła się od ilości pobudzeń w badaniu przed zabiegiem ( $435 \pm 198$  vs  $534 \pm 187$ , NS).

Zmiany w ilości dodatkowych pobudzeń nadkomorowych przed i po zabiegu zamknięcia ASD II przedstawiono na rycinie 12.



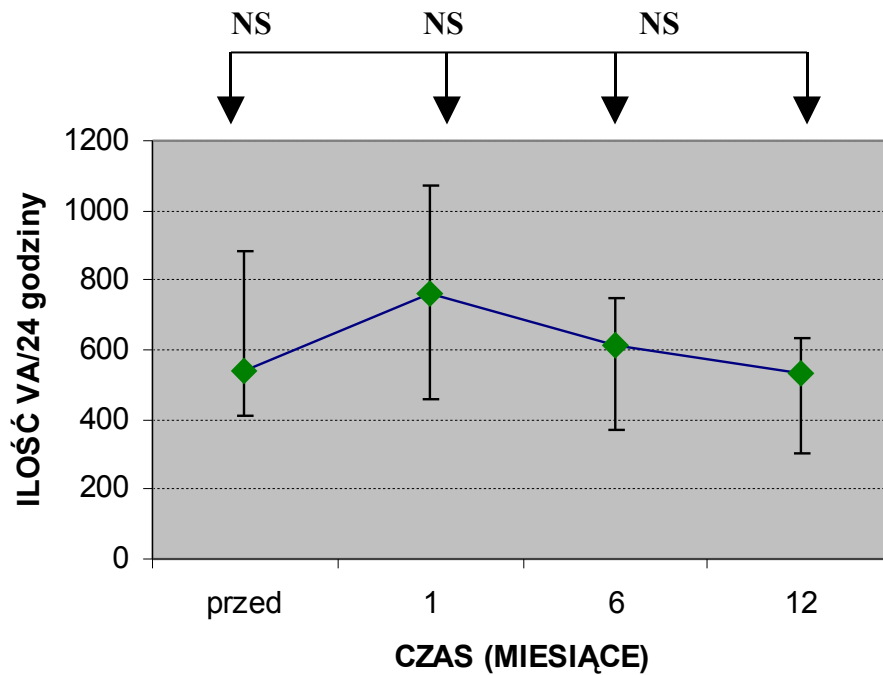


Rycina 12. Zmiany w ilości dodatkowych pobudzeń nadkomorowych na 24 godziny przed i po zabiegu zamknięcia ASD II

Średnia ilość komorowych pobudzeń dodatkowych w 24 godzinnej rejestracji EKG nie zmieniła się istotnie po zabiegu zamknięcia ASD II. Przed korekcją wady średnia ilość dodatkowych skurczów komorowych wynosiła  $542 \pm 341$  (2-764) na 24 godziny, po miesiącu obserwacji  $762 \pm 312$  (3-802), po 6 miesiącach wynosiła  $614 \pm 132$  (1-780), a po roku obserwacji  $534 \pm 102$  (1-789).



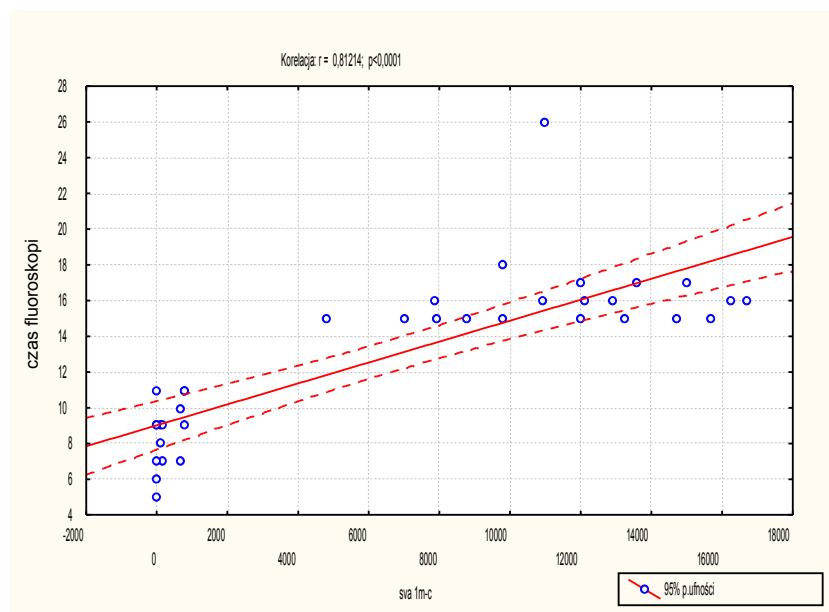
Zmiany w ilości dodatkowych pobudzeń komorowych przed i po zabiegu zamknięcia ASD II przedstawiono na rycinie 13.



Rycina 13. Zmiany w ilości dodatkowych pobudzeń komorowych na 24 godziny przed i po zabiegu zamknięcia ASD II

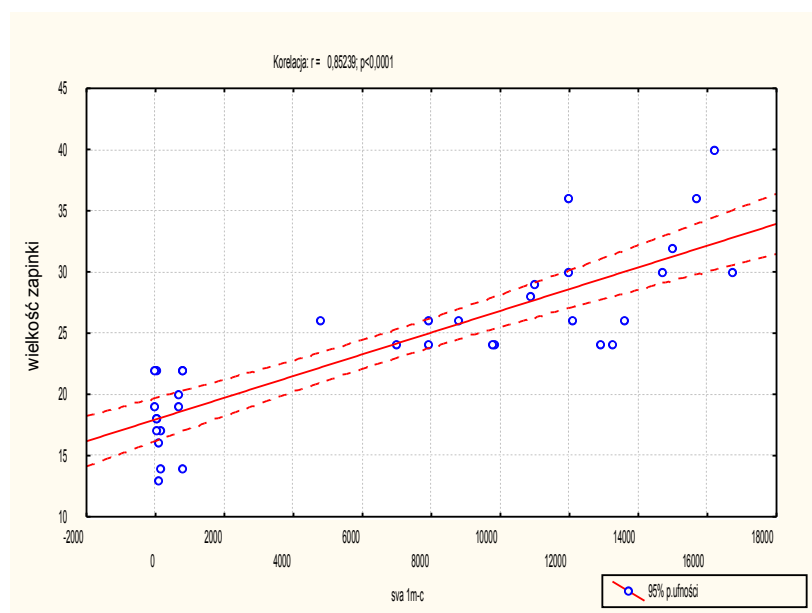
Stwierdzono znamiennej korelację pomiędzy ilością nadkomorowych pobudzeń dodatkowych na 24 godziny w pierwszym miesiącu po zabiegu a czasem fluoroskopii w czasie zabiegu zamknięcia ASD II ( $r = 0,81214$ ;  $p < 0,0001$ ).

Zależność przedstawiono na rycinie 14.



Rycina 14. Korelacja pomiędzy czasem fluoroskopii w czasie zabiegu zamknięcia ASD II a ilością nadkomorowych pobudzeń dodatkowych w pierwszym miesiącu po zabiegu.

Wykazano także istnienie znamiennej korelacji pomiędzy ilością nadkomorowych pobudzeń dodatkowych na 24 godziny w pierwszym miesiącu po zabiegu a wielkością wszczepionej zapinki ( $r = 0,85239$ ;  $p < 0,0001$ ) Zależność przedstawiono na rycinie 15.



Rycina 15. Korelacja pomiędzy wielkością wszczepionej zapinki Amplatza a ilością nadkomorowych pobudzeń dodatkowych w pierwszym miesiącu po zabiegu.

## Wyniki badania echokardiograficznego

Wartości parametrów echokardiograficznych przed oraz po 1, 6, 12 miesiącach po przezskórnym zamknięciu ASD II w całej grupie chorych przedstawiono odpowiednio w tabelach 12, 12A, 12B, 12C, 12D. Analiza statystyczna wykazała istotne zmniejszenie wszystkich analizowanych wymiarów prawej komory i prawego przedsionka po skorygowaniu wady.

Tabela 12. Średnie wartości parametrów echokardiograficznych u chorych przed oraz po 1, 6 i 12 miesiącach po przezskórnym zamknięciu ASD II.

Parametr	Przed zabiegiem	1 miesiąc po zamknięciu ASD II	6 miesięcy po zamknięciu ASD II	12 miesięcy po zamknięciu ASD II	<i>p</i> przed vs. 1 m-c	<i>p</i> przed vs. 6 m-cy	<i>p</i> przed vs. 12 m-cy
RV <sub>d</sub> (mm)	34,4	27,7	25,9	25,2	<0,001	<0,001	<0,001
RV <sub>s</sub> (mm)	26,5	22,5	21,4	21,1	<0,001	<0,001	<0,001
RV <sub>lax</sub> (mm)	68,3	65,9	65,4	65,1	<0,001	<0,001	<0,001
RV <sub>sax</sub> (mm)	42,6	33,6	31,9	30,2	<0,001	<0,001	<0,001
RV <sub>area</sub> (cm <sup>2</sup> )	23,8	21	19,9	19,1	<0,001	<0,001	<0,001
RA <sub>lax</sub> (mm)	49,2	41,4	39,9	39,2	<0,001	<0,001	<0,001
RA <sub>sax</sub> (mm)	41,9	34,5	33,1	33,1	<0,001	<0,001	<0,001
RA <sub>area</sub> (cm <sup>2</sup> )	18,2	14,6	13,7	13,4	<0,001	<0,001	<0,001
LV <sub>d</sub> (mm)	41,6	42	42,7	41	NS	NS	NS
LV <sub>s</sub> (mm)	38,9	38,5	37,9	38,2	NS	NS	NS
EF (%)	68,5	69,2	70,1	69,9	NS	NS	NS

Tabela 12 A. Wartości parametrów echokardiograficznych u chorych przed przezskórnym zamknięciem ASD II.

	Średnia	Odchylenie Standartowe	Minimum	Maksimum
<b>RVd</b>	<b>34,4</b>	<b>4,87</b>	<b>28</b>	<b>45</b>
<b>RVs</b>	<b>26,5</b>	<b>2,89</b>	<b>22</b>	<b>32</b>
<b>RVlax</b>	<b>68,3</b>	<b>2,2</b>	<b>65</b>	<b>77</b>
<b>RVsax</b>	<b>42,6</b>	<b>3,8</b>	<b>37</b>	<b>52</b>
<b>RVarea</b>	<b>23,8</b>	<b>1,41</b>	<b>21</b>	<b>27</b>
<b>RAlax</b>	<b>49,2</b>	<b>4,73</b>	<b>40</b>	<b>66</b>
<b>RA sax</b>	<b>41,9</b>	<b>8,12</b>	<b>30</b>	<b>73</b>
<b>RAarea</b>	<b>18,2</b>	<b>1,37</b>	<b>15</b>	<b>21</b>
<b>LVr</b>	<b>41,6</b>	<b>9,29</b>	<b>27</b>	<b>60</b>
<b>LVs</b>	<b>38,9</b>	<b>15,89</b>	<b>18</b>	<b>43</b>
<b>EF</b>	<b>68,5</b>	<b>9,89</b>	<b>39</b>	<b>79</b>

Tabela 12 B. Wartości parametrów echokardiograficznych u chorych 1 miesiąc po przezskórnym zamknięciu ASD II.

	Średnia	Odchylenie Standartowe	Minimum	Maksimum
<b>RVd</b>	<b>27,7</b>	<b>6,12</b>	<b>19</b>	<b>40</b>
<b>RVs</b>	<b>22,5</b>	<b>4,05</b>	<b>15,6</b>	<b>30</b>
<b>RVlax</b>	<b>65,9</b>	<b>2,78</b>	<b>61</b>	<b>71</b>
<b>RVsax</b>	<b>33,6</b>	<b>7,10</b>	<b>23</b>	<b>45</b>
<b>RVarea</b>	<b>21</b>	<b>2,66</b>	<b>16,1</b>	<b>26</b>
<b>RAlax</b>	<b>41,4</b>	<b>6,35</b>	<b>30</b>	<b>56</b>
<b>RA sax</b>	<b>34,5</b>	<b>6,73</b>	<b>20,9</b>	<b>47</b>
<b>RAarea</b>	<b>14,6</b>	<b>2,75</b>	<b>10</b>	<b>19</b>
<b>LVr</b>	<b>42</b>	<b>10,15</b>	<b>26,7</b>	<b>59</b>
<b>LVs</b>	<b>38,5</b>	<b>15,32</b>	<b>18</b>	<b>41</b>
<b>EF</b>	<b>69,2</b>	<b>9,75</b>	<b>39</b>	<b>74</b>

Tabela 12 C. Wartości parametrów echokardiograficznych u chorych 6 miesięcy po przezskórnym zamknięciu ASD II.

	Średnia	Odchylenie Standartowe	Minimum	Maksimum
<b>RVd</b>	<b>25,9</b>	<b>5,92</b>	<b>19</b>	<b>39</b>
<b>RVs</b>	<b>21,4</b>	<b>3,9</b>	<b>15,6</b>	<b>28</b>
<b>RVlax</b>	<b>65,4</b>	<b>2,66</b>	<b>61</b>	<b>69</b>
<b>RVsax</b>	<b>31,9</b>	<b>6,73</b>	<b>22</b>	<b>45</b>
<b>RVarea</b>	<b>19,9</b>	<b>2,74</b>	<b>15,9</b>	<b>24</b>
<b>RAlax</b>	<b>39,9</b>	<b>6,56</b>	<b>29</b>	<b>56</b>
<b>RA sax</b>	<b>33,1</b>	<b>6,62</b>	<b>20,9</b>	<b>47</b>
<b>RAarea</b>	<b>13,7</b>	<b>2,89</b>	<b>9,1</b>	<b>18</b>
<b>LVr</b>	<b>42,7</b>	<b>10,15</b>	<b>24</b>	<b>58,9</b>
<b>LVs</b>	<b>37,9</b>	<b>15,32</b>	<b>18</b>	<b>40</b>
<b>EF</b>	<b>70,1</b>	<b>9,74</b>	<b>40</b>	<b>74</b>

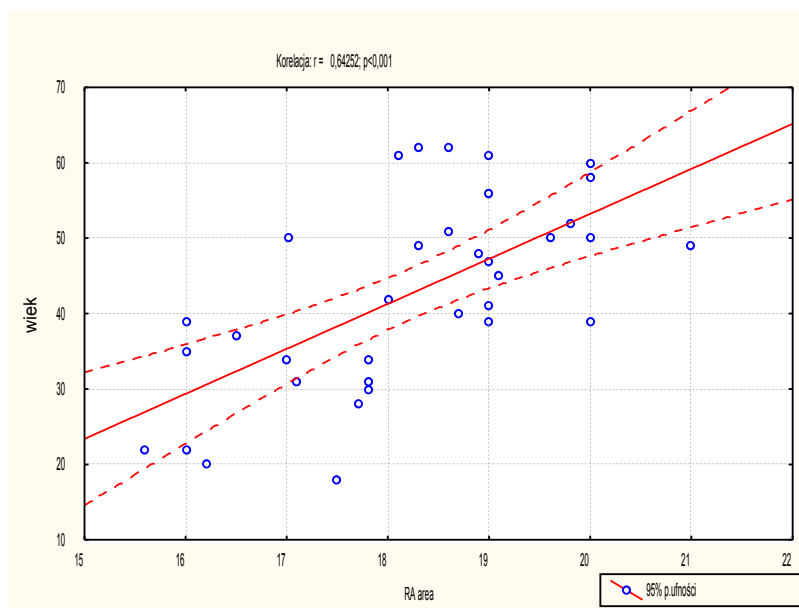
Tabela 12 D. Wartości parametrów echokardiograficznych u chorych 12 miesięcy po przezskórnym zamknięciu ASD II.

	Średnia	Odchylenie Standartowe	Minimum	Maksimum
<b>RVd</b>	<b>25,2</b>	<b>5,8</b>	<b>19,1</b>	<b>38,1</b>
<b>RVs</b>	<b>21,1</b>	<b>3,67</b>	<b>15,1</b>	<b>27,9</b>
<b>RVlax</b>	<b>65,1</b>	<b>2,56</b>	<b>60</b>	<b>68,8</b>
<b>RVsax</b>	<b>30,2</b>	<b>6,44</b>	<b>22,1</b>	<b>44,1</b>
<b>RVarea</b>	<b>19,1</b>	<b>2,79</b>	<b>15,2</b>	<b>24,1</b>
<b>RAlax</b>	<b>39,2</b>	<b>6,35</b>	<b>29</b>	<b>55,7</b>
<b>RA sax</b>	<b>33,1</b>	<b>6,3</b>	<b>21</b>	<b>47,2</b>
<b>RAarea</b>	<b>13,4</b>	<b>2,92</b>	<b>9,12</b>	<b>17,6</b>
<b>LVr</b>	<b>41</b>	<b>9,15</b>	<b>39,7</b>	<b>57</b>
<b>LVs</b>	<b>38,2</b>	<b>14,1</b>	<b>19,1</b>	<b>40,2</b>
<b>EF</b>	<b>69,9</b>	<b>109,74</b>	<b>42</b>	<b>73,9</b>

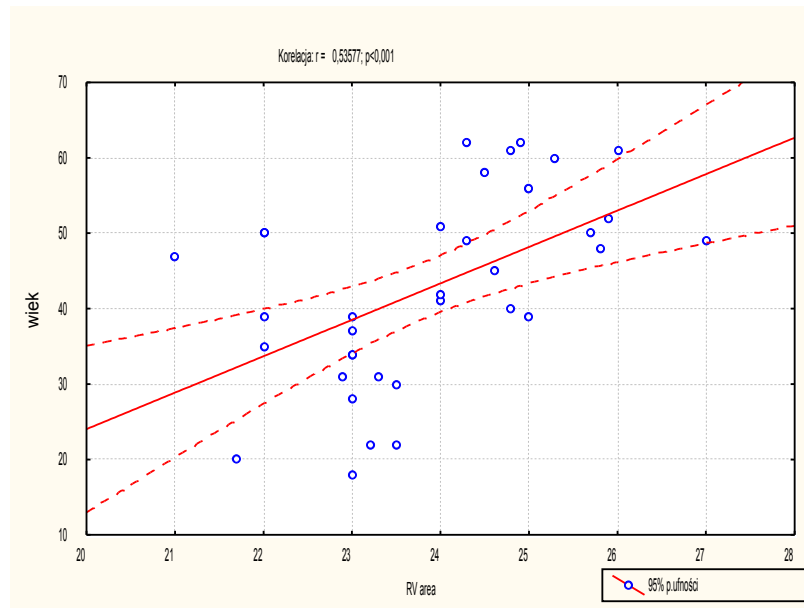
W badaniu echokardiograficznym przed zabiegiem obserwowano powiększenie wymiarów prawego przedsionka i prawej komory u wszystkich chorych.

Stwierdzono obecność istotnej korelacji pomiędzy wiekiem chorych a wielkością powierzchni prawego przedsionka ( $r = 0,6425$ ;  $p < 0,001$ ) oraz wielkością powierzchni prawej komory ( $r = 0,5358$ ;  $p < 0,001$ ) przed zamknięciem ASD II.

Korelacje zobrazowano na rycinach 16 i 17.



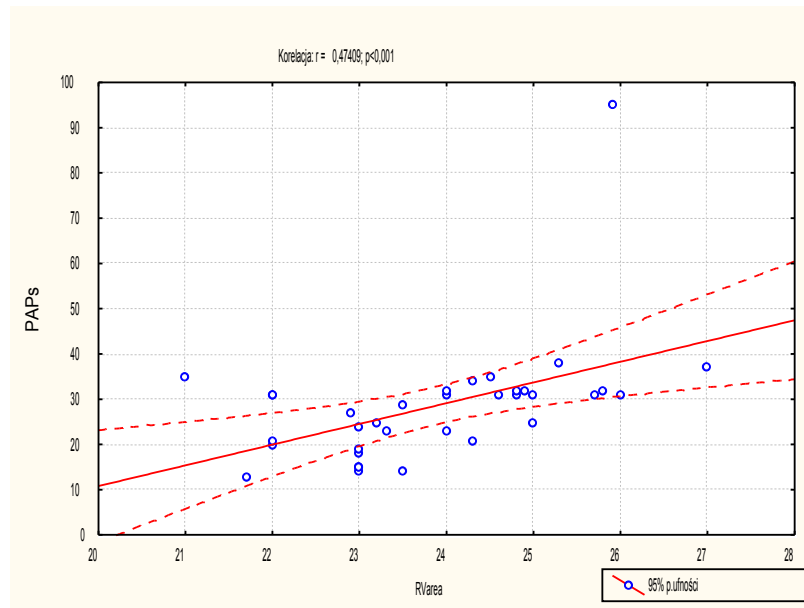
Rycina 16. Korelacja pomiędzy powierzchnią prawego przedsionka ( $RA_{area}$ ) przed zabiegiem a wiekiem chorych.



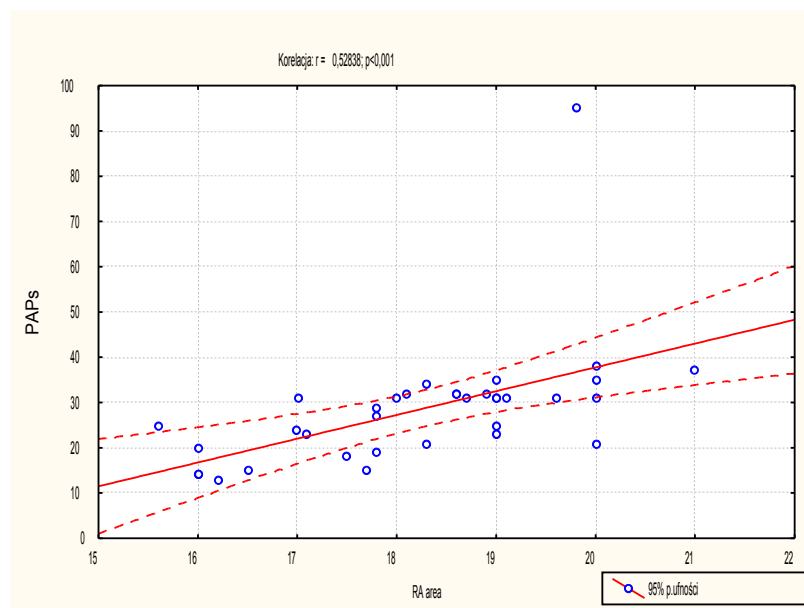
Rycina 17. Korelacja pomiędzy powierzchnią prawej komory ( $RV_{area}$ ) przed zabiegiem a wiekiem chorych.

Wykazano istotną korelację pomiędzy ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej a wielkością powierzchni prawego przedsionka ( $r = 0,5284$ ;  $p < 0,001$ ) oraz wielkością powierzchni prawej komory ( $r = 0,474$ ;  $p < 0,001$ ) przed zamknięciem ASD II.

Korelacje zobrazowano na rycinach 18 i 19.



Rycina 18. Korelacja pomiędzy powierzchnią prawej komory ( $RV_{area}$ ) przed zabiegiem a ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej.



Rycina 19. Korelacja pomiędzy powierzchnią prawego przedsionka ( $RA_{area}$ ) przed zabiegiem a ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej.



Już po miesiącu od zamknięcia ASD II stwierdzono istotne zmniejszenie wymiarów prawego przedsionka i prawej komory. Rozkurczowy wymiar prawej komory ( $RV_d$ ) miesiąc po zamknięciu ASD II uległ zmniejszeniu z  $34,4 \pm 4,87$  mm do  $27,7 \pm 6,12$  mm; ( $p < 0,001$ ), wymiar skurczowy ( $RV_s$ ) zmniejszył się z  $26,5 \pm 2,89$  mm do  $22,5 \pm 4,05$  mm; ( $p < 0,001$ ). Stwierdzono także istotne zmniejszenie wymiarów prawej komory mierzonych w projekcji czterojamowej w osi długiej ( $RV_{lax}$ ) i krótkiej ( $RV_{sax}$ ) oraz powierzchni prawej komory ( $RV_{area}$ );  $p < 0,001$ . Podobnie zmniejszyła się wielkość prawego przedsionka mierzona w rozkurczu w osi długiej ( $RA_{lax}$ ) i krótkiej ( $RA_{sax}$ ), jak również pole powierzchni prawego przedsionka ( $RA_{area}$ );  $p < 0,001$ .

W dalszej obserwacji, po 6 i 12 miesiącach stwierdzano dalsze zmniejszanie się wymiarów prawej komory, zmniejszanie to miało mniejszą dynamikę w porównaniu do pierwszego miesiąca obserwacji. Powierzchnia prawej komory ( $RV_{area}$ ) 12 miesięcy po zabiegu była istotnie mniejsza niż obserwowana po miesiącu od zabiegu ( $21 \pm 2,66$  cm<sup>2</sup> vs.  $19,1 \pm 2,79$  cm<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ).

Nie stwierdzano istotnego dalszego zmniejszania wymiarów prawego przedsionka ( $RA_{area}$ ) w badaniu po roku obserwacji w porównaniu do badania w pierwszym miesiącu po zabiegu ( $14,6 \pm 6,73$  cm<sup>2</sup> vs.  $13,4 \pm 2,92$  cm<sup>2</sup>; NS).

Paradoksalny ruch przegrody międzyprzedsionkowej, obserwowany u 29 (82,9%) chorych przed zamknięciem ubytku, znormalizował się u wszystkich chorych w miesiąc po zabiegu ( $p < 0,01$ ).

Po zamknięciu ASD II nie stwierdzono istotnych zmian w wielkości lewej komory, zarówno wymiaru rozkurczowego ( $LV_d$ ) jak i skurczowego ( $LV_s$ ) lewej komory oraz frakcji wyrzutowej lewej komory (EF).

Ocenę stopnia niedomykalności zastawki trójdzielnej przed i po zamknięciu ASD II przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Ocena stopnia niedomykalności zastawki trójdzielnej (IT) u chorych przed i po zamknięciu ASD II.

Parametr	Przed	1 miesiąc po zabiegu	6 miesięcy po zabiegu	12 miesięcy po zabiegu	p ( przed vs. 1 m-c)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
IT nieobecna lub śladowa	11 (31,4)	11 (31,4)	11 (31,4)	11 (31,4)	<b>NS</b>
IT I°	7 (20)	11 (31,4)	11 (31,4)	11 (31,4)	<b>NS</b>
IT II°	13 (37,1)	9 (25,7)	9 (25,7)	9 (25,7)	<b>NS</b>
IT III°	4 (11,5)	4 (11,5)	4 (11,5)	4 (11,5)	<b>NS</b>
IT IV°	0	0	0	0	-

*IT- niedomykalność zastawki trójdzielnej*

U 24 (68,6%) chorych przed i po zabiegu, w badaniu metodą Dopplera zarejestrowano obecność fali zwrotnej trójdzielnej. W badaniu przed zabiegiem u 7 (20%) chorych obserwowano falę zwrotną I° przez zastawkę trójdzielną, u 13 (37,1%) falę II°, a u 4 (11,5%) chorych zasięg fali zwrotnej oceniono na III°.

W badaniu wykonanym w pierwszym miesiącu po zabiegu obserwowano niedomykalność trójdzielną u wszystkich chorych, u których była stwierdzana uprzednio. Falę zwrotną I° stwierdzono u 11 (31,4%) chorych, falę zwrotną II stopnia u 9 (25,7%) chorych natomiast falę zwrotną III° uwidoczniiono u 4 (11,5%) chorych.

Ciśnienie skurczowe w prawej komorze przed zamknięciem ASD II, ocenione u 24 chorych, wynosiło średnio  $30 \pm 14,2$  (19 – 90) mmHg i obniżyło się miesiąc po skorygowaniu wady do  $21 \pm 15,3$  (20 – 70) mmHg;  $p < 0,05$  (Tabela 14). W dalszej obserwacji, po 6 i 12 miesiącach nie obserwowano istotnych zmian RVSP w porównaniu do badania po miesiącu od zabiegu.

Tabela 14. Ocena ciśnienia skurczowego w prawej komorze (RVSP) u chorych przed i po zamknięciu ASD II.

Parametr	Przed n = 24	1 miesiąc po zabiegu n = 24	6 miesięcy po zabiegu n = 24	12 miesięcy po zabiegu n = 24	p (przed vs. 1 m-c)
RVSP (mmHg)	30 ± 14,2 (19-90)	21 ± 15,3 (20-70)	22 ± 14,9 (20-60)	22,5 ± 13,2 (19-56)	<b>&lt;0,05</b>

Przeprowadzono analizę porównawczą wielkości zmniejszenia wymiarów prawego serca po 1 miesiącu od zamknięcia ASD II w podgrupach w zależności od wieku chorych (Podgrupy A, B) i wielkości przecieku lewo-prawego (Podgrupy C, D). Wyniki analizy porównawczej przedstawiono w tabelach 15 i 16.

Tabela 15. Średnie zmniejszenie wymiarów prawego serca po miesiącu od zamknięcia ASD II u chorych z podgrupy A – chorzy poniżej 40 roku życia i podgrupy B – chorzy powyżej 40 roku życia

Tabela 16. Średnie zmniejszenie wymiarów prawego serca po miesiącu od zamknięcia ASD II

Parametr (wielkość zmniejszenia po miesiącu od zamknięcia ASD II)	Podgrupa A n=15	Podgrupa B n=20	p
<b>RV<sub>d</sub> (mm)</b>	8,3 ± 4,2	5,4 ± 3,1	<b>&lt;0,05</b>
<b>RV<sub>s</sub> (mm)</b>	4,8 ± 2,2	3,3 ± 2,1	<b>&lt;0,05</b>
<b>RV<sub>lax</sub> (mm)</b>	2,8 ± 1,2	1,9 ± 1,1	<b>&lt;0,05</b>
<b>RV<sub>sax</sub> (mm)</b>	9,8 ± 1,4	8,7 ± 1,5	<b>&lt;0,05</b>
<b>RV<sub>area</sub> (cm<sup>2</sup>)</b>	3,2 ± 1,44	2,1 ± 1,51	<b>&lt;0,05</b>
<b>RA<sub>lax</sub> (mm)</b>	9,3 ± 3,35	6,9 ± 3,51	<b>&lt;0,05</b>
<b>RA<sub>sax</sub> (mm)</b>	9,1 ± 3,22	6,7 ± 3,4	<b>&lt;0,05</b>
<b>RA<sub>area</sub> (cm<sup>2</sup>)</b>	5,12 ± 2,87	3,11 ± 2,4	<b>&lt;0,05</b>

u chorych z podgrupy C – chorzy z Qp/Qs >1,5; < 2,5 i podgrupy D – chorzy z Qp/Qs ≥ 2,5.

Parametr (wielkość zmniejszenia po miesiącu od zamknięcia ASD II)	Podgrupa C n=27	Podgrupa D n=8	p
<b>RV<sub>d</sub> (mm)</b>	7,19 ± 4,09	7,34 ± 4,12	<b>NS</b>
<b>RV<sub>s</sub> (mm)</b>	4,01 ± 2,09	3,99 ± 1,89	<b>NS</b>
<b>RV<sub>lax</sub> (mm)</b>	2,12 ± 1,29	2,23 ± 1,15	<b>NS</b>
<b>RV<sub>sax</sub> (mm)</b>	9,11 ± 1,33	2,12 ± 1,29	<b>NS</b>
<b>RV<sub>area</sub> (cm<sup>2</sup>)</b>	2,81 ± 1,92	2,01 ± 1,31	<b>NS</b>
<b>RA<sub>lax</sub> (mm)</b>	8,21 ± 4,49	8,30 ± 3,39	<b>NS</b>
<b>RA<sub>sax</sub> (mm)</b>	8,33 ± 5,03	8,40 ± 4,57	<b>NS</b>
<b>RA<sub>area</sub> (cm<sup>2</sup>)</b>	4,10 ± 2,96	4,16 ± 3,05	<b>NS</b>

Nie stwierdzono różnic w wielkości zmniejszenia prawego serca po miesiącu od zamknięcia ASD II u chorych w zależności od wielkości przecieku lewo-prawego. Stwierdzono, że u chorych młodszych, poniżej 40 roku życia, w większym stopniu zmniejszają się wszystkie analizowane wymiary prawego przedsionka i prawej komory.

## Wyniki wysiłkowych testów spiroergometrycznych

### *Spirometria spoczynkowa*

Wyniki spirometrii spoczynkowej przed i po zamknięciu ASD II w całej grupie chorych przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Wyniki spirometrii spoczynkowej przed i po zamknięciu ASD II.

Parametr	Przed zabiegiem	1 miesiąc po zabiegu	6 miesięcy po zabiegu	12 miesięcy po zabiegu	p
FVC (l)	3,68 ± 1,21	3,78 ± 1,12	3,71 ± 1,09	3,83 ± 1,31	NS
FVC%	96,5 ± 14,2	97,3 ± 15,2	98,8 ± 16,2	96,7 ± 15,4	NS
FEV <sub>1</sub> (l)	3,21 ± 0,71	3,19 ± 0,88	3,49 ± 0,97	3,27 ± 0,76	NS
FEV <sub>1</sub> %	92,9 ± 13,9	94,2 ± 17,8	95,2 ± 14,1	93,5 ± 14,4	NS
FEV <sub>1</sub> /FVC	82,8 ± 9,4	82,1 ± 8,7	83,1 ± 9,7	84,8 ± 8,9	NS

Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie analizowanych parametrów w badaniu przed i po zamknięciu ASD II.

Wartości średnie natężonej pojemności życiowej (FVC%), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>%) wyrażone jako procent należnej normy oraz stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej (FEV<sub>1</sub>/FVC) w badaniu zarówno przed jak i po zabiegu mieszczą się w granicach wartości prawidłowych.

Najczęstszą przyczyną zakończenia wysiłku zarówno przed jak i po zabiegu było ogólne zmęczenie chorych (20 chorych; 57,1% vs 18 chorych; 51,4%; NS). Liczba chorych, którzy zakończyli test spiroergometryczny z powodu duszności, po 6 miesiącach istotnie zmniejszyła się z 10 (28,6%) do 2 (5,7%); p<0,01, natomiast liczba chorych, którzy osiągnęli limit tętna wzrosła z 5 (14,3%) do 15 (42,8%); p<0,001. Po 12 miesiącach obserwacji nie było istotnych różnic w przyczynie przerwania WTS, jedynie dwóch chorych, którzy po 6 miesiącach

zakończyli WTS z powodu zmęczenia, po 12 miesiącach kontynuowało wysiłek aż do osiągnięcia limitu tętna.

Przyczyny przerywania wysiłku przed i po zabiegu zawarto w tabeli 18.

Tabela 18. Przyczyny przerywania WTS przed i po zamknięciu ASD II.

Parametr	Przed zabiegiem		6 miesięcy po zabiegu		12 miesięcy po zabiegu		p przed vs. 6 miesięcy
	n	%	n	%	n	%	
Zmęczenie	20	57,1	18	51,4	16	45,8	NS
Duszność	10	28,6	2	5,7	2	5,7	<0,01
Limit tętna	5	14,3	15	42,8	17	48,5	<0,001

### *Parametry WTS oznaczane na szczycie wysiłku*

Wartości parametrów WTS na szczycie wysiłku przed oraz 6 i 12 miesięcy po zamknięciu ASD II zostały przedstawione w tabeli 19.

Tabela 19. Parametry WTS na szczycie wysiłku przed i po 6 oraz 12 miesiącach po zamknięciu ubytku.

Parametr	Przed zabiegiem	6 miesięcy po zabiegu	12 miesięcy po zabiegu	p przed vs. 6 miesięcy
T (s)	697 ± 71	880 ± 185	922 ± 265	<0,001
HR (CPS/min)	150,2 ± 28,1	168,2 ± 29,8	171,4 ± 30,2	<0,01
HR%	80,4 ± 9,02	90,3 ± 12,9	91,9 ± 12,8	<0,001
VO <sub>2peak</sub> (ml/kg/min)	22,9 ± 3,5	30,1 ± 8	32,4 ± 9,7	<0,001

VO <sub>2peak</sub> %	70,1 ± 14,3	82,6 ± 16,6	86,4 ± 17,01	<b>&lt;0,001</b>
VCO <sub>2</sub> (l/min)	1,47 ± 0,9	1,86 ± 0,4	1,88 ± 0,4	<b>&lt;0,001</b>
Puls-O <sub>2</sub> (ml/CPS)	10,5 ± 2,1	13,1 ± 2,4	13,1 ± 2,5	<b>&lt;0,001</b>
VD/VT	0,23 ± 0,12	0,16 ± 0,05	0,16 ± 0,06	<b>&lt;0,01</b>
VE/VCO <sub>2</sub>	31,4 ± 3,6	26,9 ± 4,6	26,7 ± 4,7	<b>&lt;0,05</b>
PETO <sub>2</sub> (kPa)	14,1 ± 0,7	14,3 ± 0,2	14,2 ± 0,8	NS
PETCO <sub>2</sub> (kPa)	4,9 ± 0,6	5,0 ± 0,4	5,0 ± 0,1	NS
f	32,7 ± 1,13	34,4 ± 8,4	33,2 ± 1,3	NS
VE (l/min)	54,7 ± 23,6	66,4 ± 26,5	67,3 ± 21,5	<b>&lt;0,05</b>
VT (l)	1,6 ± 0,2	1,8 ± 0,6	1,8 ± 0,7	<b>&lt;0,05</b>

Całkowity czas trwania wysiłku 6 miesięcy po zamknięciu ASD II był istotnie dłuższy niż przed zabiegiem ( $697 \pm 71s$  vs  $880 \pm 185s$ ;  $p < 0,001$ ).

Pół roku po zabiegu stwierdzono istotny wzrost czynności serca na szczycie wysiłku wyrażonej zarówno jako ilość cykli na minutę - HR ( $150,2 \pm 28,1$  vs  $168,2 \pm 29,8$   $p < 0,01$ ) jak i w przeliczeniu na procent obliczonej normy - HR% ( $80,4 \pm 9,02\%$  vs  $90,3 \pm 12,9\%$ ;  $p < 0,001$ ).

Zużycie tlenu na szczycie wysiłku wyrażone jako procent obliczonej normy VO<sub>2max</sub> (VO<sub>2peak</sub>%) po zabiegu wzrosło z  $70,1 \pm 14,3\%$  do  $82,6 \pm 16,6\%$ , a w przeliczeniu na kilogram masy ciała (VO<sub>2peak</sub>) z  $22,9 \pm 3,5$  ml/kg/min do  $30,1 \pm 8$ ml/kg/min ( $p < 0,001$ ). Równocześnie 6 miesięcy po zabiegu zwiększyła się ilość wydychanego dwutlenku węgla ( $1,47 \pm 0,98$  l/min vs  $1,86 \pm 0,4$ l/min;  $p < 0,001$ ).

Ilość zużytego tlenu w przeliczeniu na cykl pracy serca (Puls-O<sub>2peak</sub>) po skorygowaniu ASD II wynosiła na szczycie wysiłku  $13,1 \pm 2,4$ ml/CPS i była istotnie wyższa od wartości  $10,5 \pm 2,1$ ml/CPS uzyskanej w badaniu przed zabiegiem ( $p < 0,001$ ).

Po 6 miesiącach od zamknięcia ASD II na szczycie wysiłku stwierdzano istotny wzrost wentylacji minutowej ( $54,7 \pm 23,6$  l/min vs  $66,4 \pm 26,5$  l/min;  $p < 0,05$ ). Wzrost wentylacji wynikał z istotnego zwiększenia objętości oddechowej – VT: ( $1,6 \pm 0,2$  l vs  $1,8 \pm 0,6$  l;  $p < 0,05$ ) oraz z tendencji do zwiększenia częstości oddechów na minutę – f: ( $32,7 \pm 1,13$  vs  $34,4 \pm 8,4$ ; NS).

Wskaźnik przestrzeni martwej do objętości oddechowej (VD/VT), który przed zabiegiem wynosił  $0,23 \pm 0,12$  istotnie zmniejszył się po korekcji wady do  $0,16 \pm 0,05$  ( $p < 0,01$ ).

6 miesięcy po korekcji wady stwierdzono ponadto istotne zmniejszenie wartości wentylacyjnego równoważnika dwutlenku węgla (VE/VCO<sub>2</sub>); ( $31,4 \pm 3,6$  vs.  $26,9 \pm 4,6$ ,  $p < 0,05$ ).

Spośród analizowanych parametrów WTS przed i po 6 miesiącach od zamknięcia ASD II jedynie wartości ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (PETCO<sub>2</sub>), ciśnienia parcjalnego tlenu (PETO<sub>2</sub>) w powietrzu wydechowym oraz częstości oddechów na minutę nie wykazały istotnych różnic. W badaniu po 12 miesiącach nie stwierdzono istotnej różnicy w parametrach WTS na szczycie wysiłku w porównaniu do parametrów oznaczanych po 6 miesiącach od zamknięcia ASD.

### ***Parametry WTS oznaczane w progu beztlenowym.***

Wartości parametrów WTS oznaczanych w progu beztlenowym (AT) przed i po zamknięciu ASD II przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Parametry WTS w AT przed oraz po 6 i 12 miesiącach po zamknięciu ASD II.

Parametr	Przed zabiegiem	6 miesięcy po zabiegu	12 miesięcy po zabiegu	P przed vs. 6 miesięcy
----------	-----------------	-----------------------	------------------------	------------------------



T <sub>AT</sub> (s)	413 ± 64,7	524 ± 139	532 ± 145	<b>&lt;0,001</b>
VO <sub>2AT</sub> (ml/kg/min)	16,3 ± 15,02	19,7 ± 14,8	19,8 ± 14,7	<b>&lt;0,001</b>
VO <sub>2AT</sub> %	42,24 ± 10,9	49,7 ± 11,6	49,9 ± 11,6	<b>&lt;0,001</b>

Przed zamknięciem ASD II chorzy osiągnęli próg beztlenowy średnio w czasie 413 ± 64,7 s, przy zużyciu tlenu 16,3 ± 15,02 ml/kg/min, co stanowi 42,24 ± 10,9 % wyznaczonego całkowitego VO<sub>2max</sub>. Obniżoną wartość VO<sub>2AT</sub>% stwierdzano u 15 (42,6%) chorych.

Po 6 miesiącach od zamknięcia ASD II czas osiągnięcia AT wydłużył się u wszystkich chorych średnio do 524 ± 139 sekund (p<0,001), a zużycie tlenu w AT wzrosło do 19,7 ± 14,8 ml/kg/min (p<0,001), co stanowi 49,9 ± 11,6 %VO<sub>2max</sub>, (p<0,001). Po korekcji wady liczba chorych, u których stwierdzono obniżoną wartość VO<sub>2AT</sub>% (< 40% VO<sub>2max</sub>) zmniejszyła się z 15 (42,6%) do 5 (14,3%) chorych. Po 12 miesiącach od zamknięcia ASD II nie obserwowano istotnych różnic w parametrach WTS oznaczanych w AT w porównaniu do badania po 6 miesiącach.

W analizie porównawczej chorych z podgrupy A – chorzy w wieku < 40 lat i podgrupy B – chorzy ≥ 40 roku życia stwierdzono istotnie większe wydłużenie czasu wysiłku (p<0,001) oraz wyższe średnie zwiększenie szczytowego zużycia tlenu wyrażonego zarówno w ml/kg/min jak i w % normy u chorych młodszych (p<0,001). Wyniki analizy porównawczej przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21. Wartości średniego zwiększenia wybranych parametrów WST u chorych z podgrupy A – chorzy w wieku < 40 lat i podgrupy B – chorzy ≥ 40 roku życia

Parametr (wielkość zwiększenia po 6 miesiącach od zamknięcia ASD II)	Podgrupa A n=15	Podgrupa B n=20	p
T (s)	301 ± 102	151 ± 65	<b>&lt;0,001</b>
VO <sub>2peak</sub> (ml/kg/min)	10,9 ± 4,5	6,1 ± 2,3	<b>&lt;0,001</b>
VO <sub>2peak</sub> %	24,1 ± 14,2	7,4 ± 4,01	<b>&lt;0,001</b>

W analizie porównawczej chorych z podgrupy E – chorzy z PAPs  $\leq$  30 mmHg i podgrupy F – chorzy z PAPs  $>$  30 mmHg nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie wydłużenia czasu wysiłku ani zwiększenia szczytowego zużycia tlenu wyrażonego zarówno w ml/kg/min jak i w % normy (NS).

## Wyniki poziomu Endoteliny u chorych przed i po zamknięciu ASD II

Wyniki poziomu ET1 u chorych przed zamknięciem ASD II oraz grupy zdrowych ochotników przedstawiono w tabeli 22.

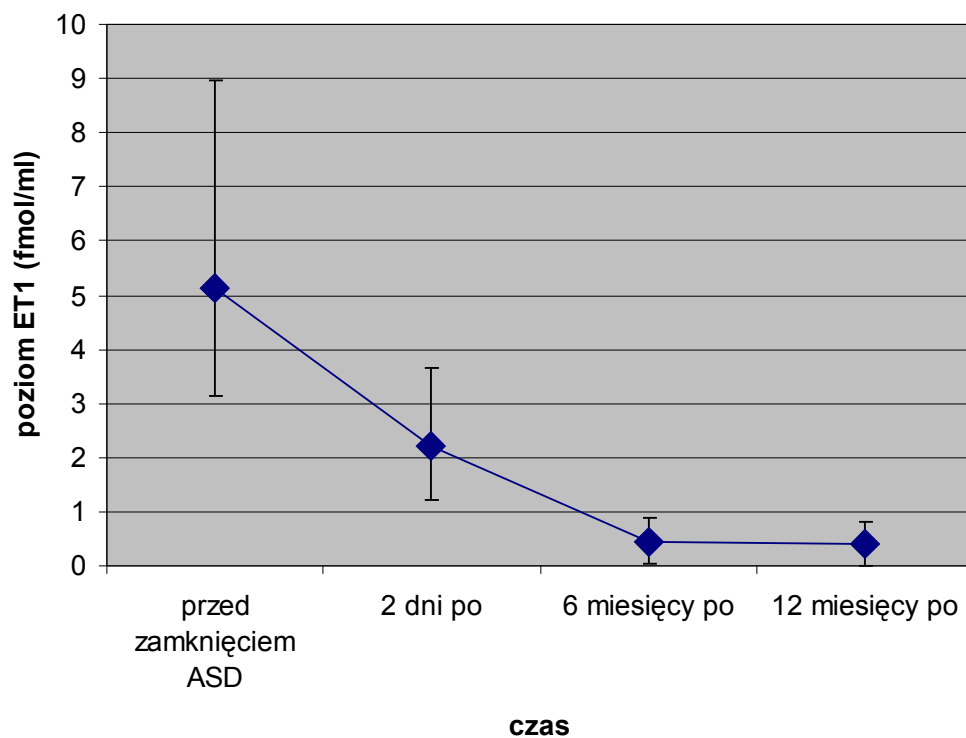
Tabela 22. Wyniki poziomu ET1 u chorych z ASD II przed korekcją wady oraz u 19 zdrowych ochotników.

Grupa chorych	Naczynie	Średnia	Minimum	Maksimum	Odchylenie Standardowe	p chorzy z ASD II vs. zdrowi
Chorzy z ASD II przed korekcją wady n=35	Tętnica obwodowa	5,128	0,868	12,237	3,835	< 0,0001
	Żyła obwodowa	4,401	1,000	11,090	3,334	< 0,0001
	Tętnica płucna	5,949	1,070	12,998	3,874	-
Grupa kontrolna – zdrowi ochotnicy n=19	Tętnica obwodowa	0,049	0,010	0,098	0,025	< 0,0001
	Żyła obwodowa	0,054	0,001	0,099	0,027	< 0,0001

U chorych z ASD II przed korekcją wady stwierdzano istotnie wyższy poziom ET1 zarówno w tętnicy obwodowej jak i w żyły obwodowej w porównaniu do grupy zdrowych

ochotników ( $p < 0,0001$ ). Minimalny poziom ET1 rejestrowany u chorych z ASD II zarówno w tętnicy jak i w żyłę obwodowej był wyższy niż maksymalna wartość stwierdzana w grupie zdrowych ochotników. Najwyższy poziom ET1 rejestrowano u chorych z ASD II w tętnicy płucnej, średnio  $5,949 \pm 3,87$ .

Po korekcji wady stwierdzano istotny spadek poziomu ET1 zarówno w tętnicy jak i w żyłę obwodowej u wszystkich chorych. Poziom ET1 przed i po zamknięciu ASD II w tętnicy i żyłę obwodowej przedstawiono odpowiednio na rycinach 20 i 21.

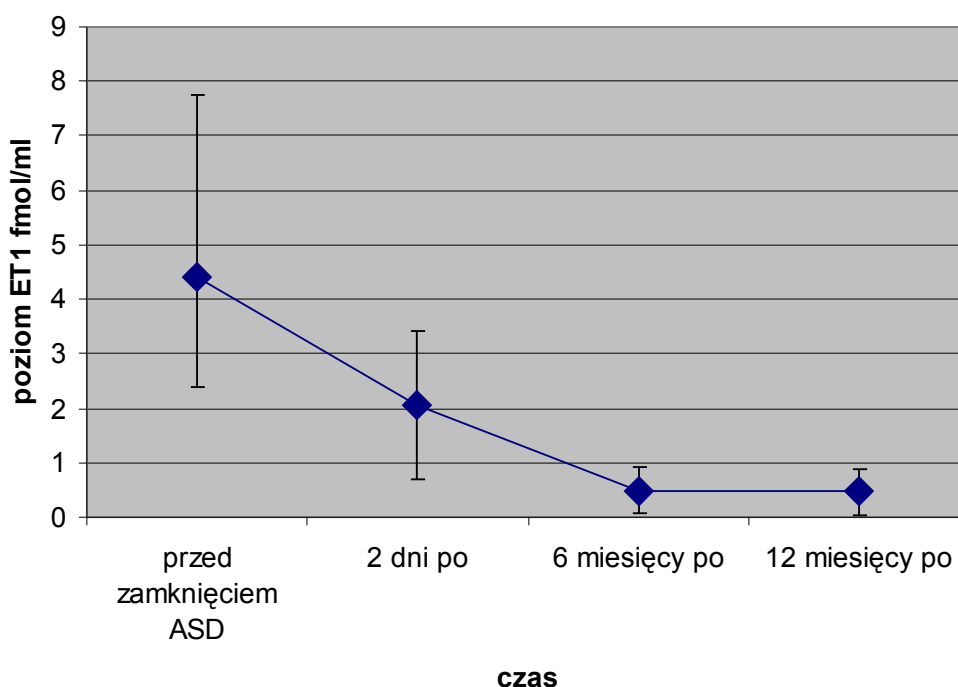


Rycina 20. Poziom ET1 przed i po zamknięciu ASD II w tętnicy obwodowej

Rycina 21. Poziom ET1 przed i po zamknięciu ASD II w żyły obwodowej

Już 48 godzin po zamknięciu ASD II stwierdzono istotne zmniejszenie poziomu ET1 w porównaniu do badania wyjściowego zarówno w tętnicy ( $5,128 \pm 8,8$  vs.  $2,22 \pm 6,2$ ;  $p < 0,001$ ) jak i w żyły obwodowej ( $4,401 \pm 3,33$  vs.  $2,05 \pm 1,35$ ;  $p < 0,001$ ). Po 6 miesiącach obserwacji rejestrowano dalszy spadek poziomu ET1 do średnio  $0,46 \pm 0,14$  w tętnicy obwodowej oraz  $0,49 \pm 0,15$  w żyły obwodowej. Po 12 miesiącach od korekcji wady nie stwierdzono dalszego istotnego spadku ET1 w porównaniu do badania po 6 miesiącach.

Po roku od zamknięcia ASD II stwierdzano jednak nadal istotną różnicę pomiędzy poziomem ET1 u chorych ze skorygowanym ASD II i grupą zdrowych ochotników zarówno w tętnicy ( $0,049 \pm 0,025$  vs.  $0,41 \pm 0,16$ ,  $p < 0,001$ ) jak i żyły obwodowej ( $0,054 \pm 0,027$  vs.  $0,47 \pm 0,21$ ,  $p < 0,001$ ).



Przeprowadzono analizę porównawczą wybranych parametrów, w tym hemodynamicznych i wydolności fizycznej w dwóch podgrupach chorych z wysokim

(Podgrupa H – stężenie ET1 od 6,99 do 13 fmol/ml) i niskim poziomem ET1 (Podgrupa G – stężenie ET1 od 1,07 do 2,99 fmol/ml) w osoczu z krwi w tętnicy płucnej.

Chorzy z podgrupy H byli istotnie starsi od chorych z podgrupy G.

U chorych z ASD II z wysokim poziomem ET1 stwierdzono istotnie większą powierzchnię prawego przedsionka i prawej komory oraz wyższe ciśnienie w tętnicy płucnej.

Chorzy z ASD II z niskim poziomem ET1 mieli wyższe zużycie tlenu na szczycie wysiłku oraz w punkcie beztlenowym ( $p < 0,05$ ), a także czas osiągnięcia AT był istotnie dłuższy ( $p < 0,01$ ). Wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla był istotnie niższy w podgrupie G.

Wyniki analizy porównawczej przedstawiono w tabeli 23.

Tabela 23. Wartości wybranych parametrów w podgrupach chorych z wysokim (Podgrupa H – stężenie ET1 od 6,99 do 13 fmol/ml) i niskim poziomem ET1 (Podgrupa G – stężenie ET1 od 1,07 do 2,99 fmol/ml) w osoczu z krwi w tętnicy płucnej.

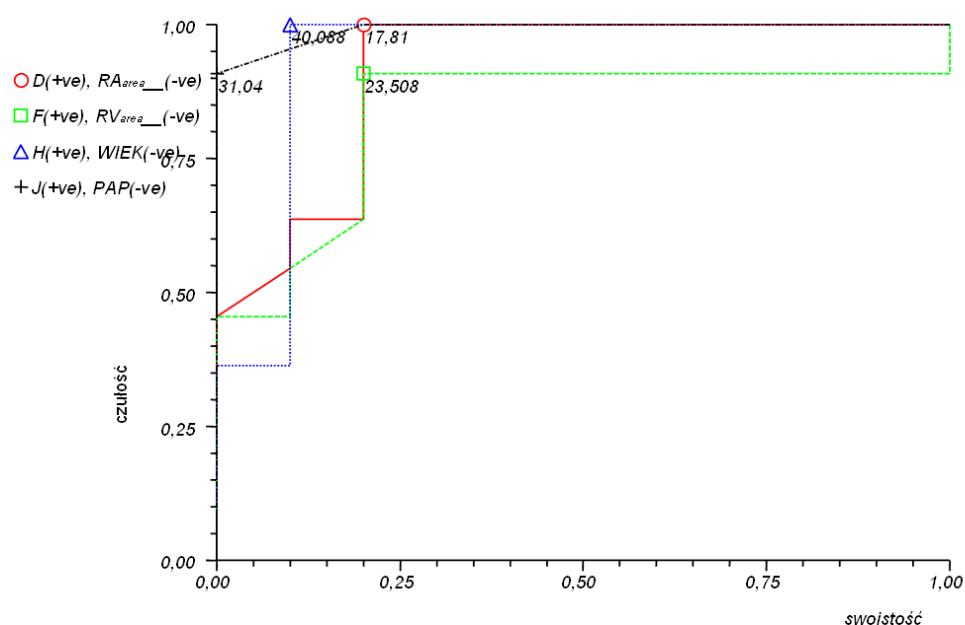
	<b>Podgrupa G – stężenie ET1 od 1,07 do 2,99 fmol/ml</b>	<b>Podgrupa H – stężenie ET1 od 6,99 do 13 fmol/ml</b>	<b>P</b>
<b>Wiek</b>	32,9 ± 11,43	53,36 ± 5,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>Wielkość ubytku</b>	22,1 ± 7,23	18,09 ± 4,28	NS
<b>RV<sub>area</sub> (cm<sup>2</sup>)</b>	23,2 ± 1,04	24,8 ± 1,53	<b>&lt; 0,01</b>
<b>RA<sub>area</sub> (cm<sup>2</sup>)</b>	17,4 ± 1,15	19,26 ± 0,887	<b>&lt;0,001</b>
<b>PAPs (mmHg)</b>	19 ± 6,73	39,36 ± 18,59	<b>&lt;0,01</b>
<b>Qp (l/min)</b>	9,39 ± 2,81	8,78 ± 2,09	NS
<b>COP (dyn/s/cm<sup>-5</sup>)</b>	100,6 ± 24,87	183 ± 122,1	NS
<b>Przeciek Qp/Qs</b>	2,27 ± 1,07	2,17 ± 0,5	NS
<b>T (s)</b>	716 ± 71,79	655,78 ± 90,08	NS
<b>VO<sub>2peak</sub> (ml/kg/min)</b>	24,19 ± 3,08	20,53 ± 3,07	<b>&lt;0,05</b>
<b>FVC%</b>	100,6 ± 14,8	86,5 ± 7,7	<b>&lt;0,05</b>
<b>FEV<sub>1</sub> %</b>	96,5 ± 10,08	86,89 ± 11,84	NS
<b>T<sub>AT</sub> (s)</b>	439,6 ± 36,97	394 ± 15,07	<b>&lt;0,01</b>
<b>VO<sub>2AT</sub> %</b>	42,4 ± 2,3	37,44 ± 4,36	<b>&lt;0,05</b>
<b>VE/VCO<sub>2</sub></b>	30,43 ± 2,46	37,44 ± 4,36	<b>&lt;0,05</b>
<b>NYHA</b>	1,8 ± 1,03	2,36 ± 1,03	NS

W analizie kanonicznej stwierdzono wpływ na poziom ET1 w tętnicy płucnej, żyły i tętnicy obwodowej grupy parametrów: PAPs, Qp/Qs, wiek, RV<sub>area</sub> (cm<sup>2</sup>), RA<sub>area</sub> (cm<sup>2</sup>), wielkość ASD II, VO<sub>2peak</sub> (ml/kg/min), VC (l), VO<sub>2AT</sub>% ; p< 0,05.

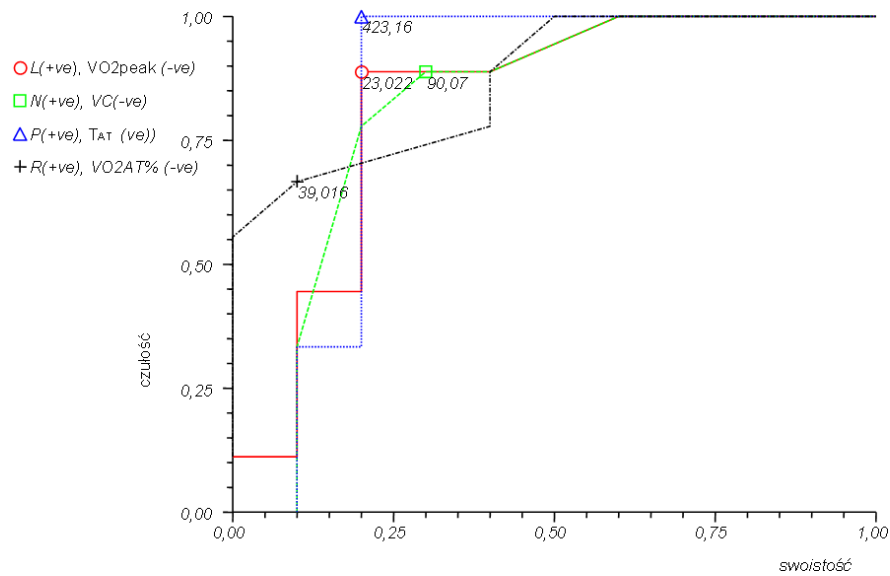
W analizie regresji wielokrotnej krokowej do przodu stwierdzono, że spośród analizowanych parametrów (PAPs, Qp/Qs, wiek, RV<sub>area</sub> (cm<sup>2</sup>), RA<sub>area</sub> (cm<sup>2</sup>), wielkość ASD II, VO<sub>2peak</sub> (ml/kg/min), VC (l), VO<sub>2AT</sub>%, T<sub>AT</sub>) parametrem najsilniej wpływającym na poziom ET1 jest PAPs ( F(7,25)=9,1776; p< 0,0001, błąd standartowy 2,176).

Analizą krzywych ROC wyznaczono dla wybranych parametrów wartości krytyczne (cut-off) dla podwyższonego poziomu ET1, co pozwoliło na przeprowadzenie meta analizy w której obliczano iloraz szans (OR) dla wybranych czynników ryzyka metodą Peto.

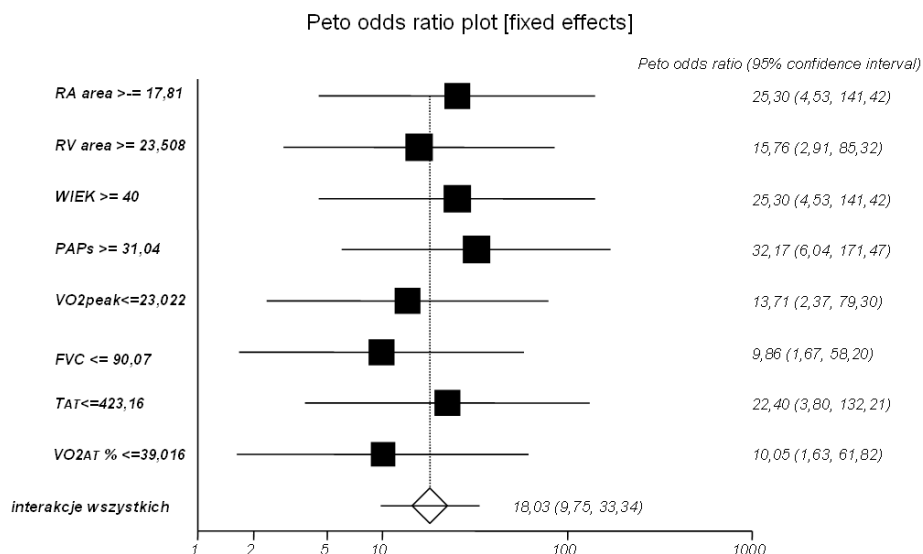
Krzywe ROC dla wybranych parametrów wpływających na poziom ET1 oraz meta analizę metodą Peto przedstawiono odpowiednio na rycinach 22, 23, 24.



Rycina 22. Krzywe ROC dla wybranych parametrów: [ $RV_{\text{area}}$  ( $\text{cm}^2$ ) – kolor zielony,  $RA_{\text{area}}$  ( $\text{cm}^2$ ) – kolor czerwony,  $PAP_s$  (mmHg) – kolor czarny i wieku – kolor niebieski] oraz wyznaczone punkty – wartości krytyczne (cut-off).



Rycina 23. Krzywe ROC dla wybranych parametrów [ $VO_{2\text{peak}}$ ( $\text{ml/kg/min}$ ) – kolor czerwony,  $VC$  (l) – kolor zielony,  $VO_{2AT}\%$  – kolor czarny,  $T_{AT}$  – kolor niebieski] oraz wyznaczone punkty – wartości krytyczne (cut-off).



Rycina 24. Meta analiza metodą Peto wybranych parametrów wpływających na wysoki poziom ET1. Iloraz szans (OR) przedstawiono razem z 95% przedziałem ufności (95%CI)

W przeprowadzonej meta analizie wyznaczono wartości krytyczne cut-off, a zatem wartości wybranych parametrów powyżej (lub poniżej) których ryzyko podwyższonego poziomu ET1 jest najbardziej prawdopodobne.

Podwyższonego poziomu ET1 możemy oczekiwać u chorych z ASD II w przypadku:

- powierzchni prawego przedsionka (RA<sub>area</sub>) powyżej 17,81 mm (p<0,0002)
- powierzchni prawej komory (RV<sub>area</sub>) powyżej 23,508 mm (p<0,0014)
- wieku powyżej 40 lat (p<0,0002)
- ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej (PAPs) powyżej 31,04 mmHg (p<0,0001)
- zużycia tlenu na szczycie wysiłku (VO<sub>2</sub>peak) poniżej 23,022 ml/kg/min (p<0,0002)
- pojemności życiowej (FVC) poniżej 90,07% (p<0,0115)
- czasu osiągnięcia AT (T<sub>AT</sub>) poniżej 423,16 sekund (p<0,0006)
- zużycia tlenu w AT (VO<sub>2</sub>AT%) poniżej 39,016 %VO<sub>2</sub> (p<0,0128)



## Omówienie

Przezskórne zamknięcie ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej u chorych z hemodynamicznie istotnym przeciekiem weszło w ostatnich latach do standardów postępowania terapeutycznego. Korekcja wady zapobiega rozwojowi nadciśnienia płucnego, zaburzeń rytmu oraz niewydolności krążenia. Wskazania do zamknięcia ASD u dorosłych chorych, w opinii wielu autorów nie są jednoznaczne. Najwięcej kontrowersji budzi kwalifikacja do zamknięcia ubytku chorych z prawidłowym ciśnieniem w tętnicy płucnej, bezobjawowych lub z niewielkimi objawami klinicznymi, powyżej 40 roku życia. W piśmiennictwie pojawiają się rozbieżne opinie dotyczące również oceny naturalnego przebiegu wady [8,13,18], korzyści wynikających z zamknięcia ubytku, jak również odległego rokowania u chorych [14,22,30,77,99,112,114].

Wobec różnych opinii pojawiających się w piśmiennictwie, co do celowości korygowania wady u wszystkich chorych z ubytkiem w przegrodzie niezależnie od wieku i objawów klinicznych, w pracy oceniono wyniki leczenia u chorych w wieku dorosłym.

Leczenie chirurgiczne ubytku przegrody międzyprzedsionkowej stosowane od ponad 45 lat jest bardzo skuteczne, powodując trwałe zamknięcie ubytku u 98% chorych, przy śmiertelności od 0 – 3% [90,96,99]. Jednak częstość istotnych powikłań związanych z urazem operacyjnym wynosi od 10–13% [96,99], co wydłuża czas rehabilitacji chorych i powrotu do normalnej aktywności. Nie bez znaczenia, szczególnie dla osób w młodym wieku jest też uniknięcie blizny pooperacyjnej. Istotny również jest krótszy okres hospitalizacji w przypadku terapii przezskórnej (średnio 3 vs 8 dni) [90,96,99].

Od chwili wprowadzenia do użytku pierwszej zapinki do zamykania ASD II do użycia wprowadzanych jest szereg nowych wciąż udoskonalanych urządzeń: Sideris-Buttoned, Das Angelwings, ASDOS, CardioSEAL, Amplatzt [78,80,83,84,85,87]. Od lat dziewięćdziesiątych powszechnie stosowanym urządzeniem zamykającym ubytek jest Amplatzer Septal Occluder, stosowane poprzednio zapinki w chwili obecnej odgrywają marginalną rolę i praktycznie wyszły z użycia [80,87].

W przedstawionej pracy podjęto próbę oceny skuteczności i celowości zamknięcia istotnego ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej u 35 chorych przy pomocy zapinki Amplatza. Wyniki zamykania ASD II przy pomocy zapinki Amplatza w naszym doświadczeniu są zadowalające. Zapinkę z powodzeniem wszczepiono u wszystkich zakwalifikowanych chorych, co świadczy, że przy odpowiednim doborze przypadków i starannej kwalifikacji chorych zabieg może być przeprowadzony w sposób skuteczny i bezpieczny. Powszechnie uważa się, że przy pomocy obecnie stosowanych urządzeń zamykających, przy odpowiedniej kwalifikacji chorych w oparciu o precyzyjne kryteria echokardiograficzne (wielkość ubytku, obecne rąbki wokół ubytku, odległość od żył płucnych) można skutecznie zamknąć 96 – 100% ASD II [50, 78, 81, 82, 83, 90, 93, 102,116,117,118]. Godne podkreślenia są doświadczenia polskich badaczy, głównie z zapinką Amplatza [96,97,103,104,105,119], w mniejszym stopniu CardioSEAL i Starflex [103,105].

Zarówno skuteczność zamknięcia, jak i ilość powikłań nie różnią się istotnie od uzyskanych w ośrodkach o większym doświadczeniu. Według danych z piśmiennictwa resztkowy przeciek stwierdzano u 1-4% chorych w 3-4 miesięcznej obserwacji a jego częstość miała tendencję zanikającą do roku od zabiegu [91,92]. Potwierdziły to nasze obserwacje, w których rezydualny przeciek stwierdzony u 4 (11,4% chorych) bezpośrednio po zabiegu zanikł całkowicie po 6 miesiącach od implantacji.

W przedstawionej pracy zabiegi przeprowadzono u 33 z 35 chorych w znieczuleniu miejscowym po wcześniejszej niewielkiej premedytacji. Większość autorów stosuje natomiast znieczulenie ogólne [91,92]. W naszej obserwacji niemal wszyscy chorzy dobrze tolerują badanie przezprzełykowe w trakcie zabiegu, a uniknięcie znieczulenia ogólnego upraszcza i skraca całkowity czas procedury oraz eliminuje ewentualne powikłania znieczulenia ogólnego.

Częstość powikłań zabiegu jest różna zależnie od doświadczenia ośrodka i doboru chorych, oraz w mniejszym stopniu od stosowanego urządzenia. W opracowaniach dotyczących dużej liczby chorych łączna ilość powikłań waha się od 2,2% do 9,4% [102,106,116,117, 118,120,121,122]. Powikłania dzieli się na duże (poważne) i małe. Do poważnych powikłań zalicza się: zgon, tamponadę serca, krwawienie wymagające przetoczenia krwi, konieczność interwencji chirurgicznej oraz objawy masywnej zatorowości zagrażającej życiu. Do małych powikłań należą: krwiaki wokół nakłucia żyły udowej, krwawienia niewymagające transfuzji, zaburzenia rytmu, przejściowe bloki przedsionkowo komorowe, przejściowe uniesienia odcinka ST, zatory powietrzne, konieczność ponownego cewnikowania serca celem usunięcia lub repozycji zapinki, bezobjawowe lub skąpo-objawowe zakrzepy na powierzchni urządzenia zamykającego. Powikłaniami po implantacji zapinek o konstrukcji podwójnej parasolki są złamania ramion implantów, których częstość określono na kilka procent [83].

W naszym materiale nie obserwowaliśmy poważnych powikłań, co może wynikać ze stosunkowo małej grupy chorych.

Częstość poważnych powikłań w dużych zestawieniach waha się od 0 do 2,4% chorych [102,106]. Najczęstszym z nich jest konieczność interwencji chirurgicznej z powodu przemieszczenia zapinki lub zatorowości spowodowanej zakrzepem na urządzeniu. Obecnie w takich przypadkach podejmowane są próby usunięcia zapinki metodą przezskórną, rzadziej stosuje się interwencję chirurgiczną [106,121]. Problem tworzenia skrzepliny na zapince był przedmiotem dużego badania dotyczącego 1000 chorych [122]. Skrzeplinę stwierdzono u 1,2% chorych po zamknięciu ASD II i 2,5% po zamknięciu PFO. Wykazano, że częściej powstaje w lewoprzedsionkowej części urządzenia, a jej uwidocznienie wymaga zastosowania echokardiografii przezprzełykowej. Najrzadziej skrzeplinę stwierdzano po zastosowaniu zapinki Amplatza (0,3%) i Hellex (0,8%), częściej po użyciu CardioSEAL (5,7%) i Cardia (6,6%). Kliniczne cechy zatorowania stwierdzano u 20% chorych ze skrzepliną na zapince [122]. Czynnikiem sprzyjającym powstaniu skrzepliny okazały się migotanie przedsionków i tętniak przegrody międzyprzedsionkowej.

Zdecydowana większość powikłań zarówno dużych jak i małych może być oczekiwana we wczesnym okresie okołozabiegowym [106,117]. Tylko pojedyncze doniesienia wskazują na możliwość poważnych powikłań w późniejszej obserwacji [106].

W przedstawionym materiale obserwowaliśmy małe powikłania po zabiegu, takie jak krwiaki wokół nakłucia żyły udowej (ok. 3%) oraz zaburzenia rytmu serca w trakcie zabiegu (ok.8%). Nasze obserwacje są zbieżne z doniesieniami z piśmiennictwa, gdzie w zależności od ośrodka powikłania małe łącznie występują u 2,4 – 7,9% chorych [83,102,103,104,105,106,120]. Najczęściej są to nadkomorowe zaburzenia rytmu w trakcie zabiegu, nieco rzadziej zdarzają się przejściowe bloki przedsionkowo komorowe i uniesienia odcinka ST, które wiąże się z mikrozatorowością powietrzną do tętnic wieńcowych.

W przedstawionym materiale po zamknięciu ASD II stwierdzono istotną poprawę stanu klinicznego chorych ocenianego wg czynnościowej klasyfikacji NYHA oraz istotne zmniejszenie częstości występowania objawów subiektywnych. Uzyskane wyniki są zgodne z obserwacjami wielu autorów [11,15,19,24,100,104,119,123]. Po miesiącu od zamknięcia ASD II nie stwierdzano istotnych różnic w wydolności chorych według klasyfikacji NYHA, natomiast poprawa wydolności była obserwowana po 6 i 12 miesiącach od korekcji wady u większości chorych. W przedstawionym materiale u wszystkich chorych, nawet z prawidłową wydolnością lub z niewielkimi objawami klinicznymi (NYHA I, II) obserwowaliśmy poprawę wydolności, zarówno w klinicznej ocenie (klasyfikacja NYHA), jak też w wysiłkowym teście spiroergometrycznym. Podobne wyniki uzyskali Hildick-Smith i wsp. [123], wykazując poprawę wydolności chorych co najmniej o 1 klasę NYHA u 29 z 50 chorych w czasie 20,5 miesiąca po przezskórnej korekcji ASD II.

Wyniki te wskazują na celowość i przydatność zamknięcia ubytku nawet u chorych bezobjawowych. Podobnie Brochu i wsp. [59] przebadali grupę 37 chorych z ASD II w wieku średnio 49,4 (19-76) lat, bezobjawowych lub z niewielkimi objawami klinicznymi (NYHA I, II) przed i 6 miesięcy po przezskórnym zamknięciu ubytku i wykazali istotną poprawę wydolności pomimo niewielkiego jej upośledzenia przed zabiegiem.

W przedstawionym materiale u zdecydowanej większości chorych stwierdzono zmniejszenie subiektywnych dolegliwości: duszności oraz kołatań serca już po miesiącu od zabiegu. W 6 i 12 miesięcznej obserwacji stwierdzano dalsze stopniowe ustępowanie dolegliwości subiektywnych, po roku od zamknięcia ASD II tylko 1 chory zgłaszał duszności i kołatanie serca.

Część autorów uważa, że nie ma bezobjawowych dorosłych z ASD [124,125]. Niektórzy chorzy negują występowanie dolegliwości subiektywnych, gdyż długi czas trwania wady powoduje, że dostosowują oni swój tryb życia do ograniczonej wydolności. Słuszność

takiego rozumowania ma potwierdzać fakt, że u wielu chorych, których przed korekcją wady uznano za bezobjawowych, po zamknięciu ASD stwierdzono poprawę tolerancji wysiłku [59,60].

W badaniach z lat wcześniejszych po chirurgicznej korekcji wady opisywano zmniejszenie nasilenia „kołatań serca” [126]. Obecnie przeważa pogląd, że u części chorych zamknięcie ubytku może zapobiec nawrotom napadowego częstoskurczu nadkomorowego lub napadowego trzepotania przedsionków [23,28]. Na ogół jednak korekcja wady nie przywraca rytmu zatokowego u chorych z utrwalonym migotaniem przedsionków, ani nie zapobiega wystąpieniu świeżego migotania przedsionków. Zarówno w przedstawionej pracy jak i badaniach innych autorów uwagę zwraca utrzymywanie się zaburzeń rytmu u chorych, u których występowały one przed zamknięciem ASD [25,29].

W przedstawionym materiale napadowe tachyarytmie nadkomorowe (napadowe migotanie/trzepotanie przedsionków i napadowe częstoskurcze nadkomorowe) w okresie przed zabiegiem stwierdzono u 5 (14,3%) chorych, a utrwalone migotanie przedsionków u 3 (8,6%) chorych. Po roku od korekcji wady liczba chorych, u których zarejestrowano napadowe tachyarytmie nadkomorowe oraz utrwalone migotanie przedsionków nie zmieniła się istotnie.

Z przeprowadzonych licznych badań doświadczalnych i klinicznych wynika, że migotanie/trzepotanie przedsionków w wadach serca (w tym również w wadach przeciekowych) powstaje na podłożu przebudowy ściany przedsionków rozumianej nie tylko jako zmiana kształtu i wielkości, ale również zmiany struktury i proporcji tkanki mięśniowej i łącznej oraz zmiany metabolizmu i właściwości elektrofizjologicznych miocytów. Utrzymywanie się zaburzeń rytmu pomimo zamknięcia ubytku może wynikać zatem z remodelingu przedsionków na skutek wieloletniego wzrostu ciśnienia wewnątrzpredsionkowego [127,128].

W przedstawionym materiale stwierdzono przejściowy znamieny wzrost średniej i maksymalnej akcji serca po miesiącu od zabiegu, którego nie obserwowano 6 i 12 miesięcy po korekcji wady. Częstość występowania napadowych nadkomorowych zaburzeń rytmu także zwiększyła się istotnie w pierwszym miesiącu po zabiegu. U 4 (11,4%) chorych występowały napadowe migotania przedsionków, u 10 (28,6%) chorych występowały napadowe częstoskurcze nadkomorowe. W dalszej obserwacji nastąpiła redukcja nadkomorowych zaburzeń rytmu, przy czym po 12 miesiącach nie było istotnych różnic w częstości występowania nadkomorowych zaburzeń w porównaniu do badania przed zabiegiem. Średnia ilość nadkomorowych pobudzeń dodatkowych na 24 godziny wyraźnie wzrasta w pierwszym miesiącu po wszczępieniu zapinki w porównaniu do badania przed zabiegiem, po 6 miesiącach następował spadek ilości dodatkowych pobudzeń nadkomorowych, a po roku od zabiegu ilość nadkomorowych pobudzeń dodatkowych uległa dalszej redukcji i nie różniła się od ilości pobudzeń w badaniu przed zabiegiem. Nie stwierdzono natomiast istotnej zmiany w ilości komorowych zaburzeń rytmu po korekcji wady. Podobne wyniki uzyskali Hill i wsp. [129], którzy w grupie 41 chorych przed i po przezskórnej korekcji ASD II wykonywali 24-godzinne monitorowanie EKG. W analizowanej grupie chorych autorzy stwierdzili istotny statystycznie wzrost ilości nadkomorowych zaburzeń rytmu bez zmian w ilości dodatkowych pobudzeń komorowych.

Wzrost ilości dodatkowych pobudzeń nadkomorowych w pierwszym miesiącu po zabiegu może mieć związek z zabiegiem („urazem zabiegu”) i instrumentalizacją w czasie cewnikowania, inwazyjnego pomiaru ubytku oraz prób przejścia cewnikiem przez ubytek. W przedstawionym materiale stwierdziliśmy istotną korelację pomiędzy czasem fluoroskopii i ilością dodatkowych zaburzeń nadkomorowych w pierwszym miesiącu po zabiegu. Czas fluoroskopii jest wykładnikiem trudności zabiegu, a zatem ilości prób sforsowania ubytku przez cewnik umieszczony na sztywnym przewodniku oraz ilości prób właściwego założenia i

umocowania zapinki. Im więcej czasu potrzeba na prawidłowe ułożenie zapinki tym większa możliwość „urazu” ściany przedsionków i przegrody międzyprzedsionkowej, co może wyzwać tachyarytmie nadkomorowe. Stwierdzono także istotną korelację pomiędzy wielkością zapinki Amplatza a ilością dodatkowych pobudzeń nadkomorowych po zabiegu zamknięcia ASD II. Wielkość zapinki wydaje się być, podobnie jak czas fluoroskopii, wykładnikiem trudności zabiegu i ilości instrumentalizacji, ilości potrzebnych prób do uwolnienia zapinki i ewentualnych ilości repozycji implantu. Każda podobna instrumentalizacja może pociągać za sobą uszkodzenie ściany przedsionka i wyzwolenie nadkomorowych zaburzeń rytmu.

Z punktu widzenia klinicznego kluczowa jest zatem uważna obserwacja chorych po zamknięciu ASD II, okresowe monitorowanie 24-godzinne EKG i ewentualna farmakoterapia po zabiegu. W przedstawionej pracy nadkomorowe zaburzenia rytmu, które pojawiają się „de novo” po zabiegu są przejściowe i mają tendencję do ustępowania do roku po korekcji wady. Nasze obserwacje są zbieżne z wynikami uzyskanym przez innych autorów [129,130].

Przejściowe nadkomorowe zaburzenia rytmu są opisywane także po chirurgicznej korekcji ASD [25,29,131]. W pracy Karwota i wsp. [131] porównano grupę 91 chorych po chirurgicznej oraz przezskórnej korekcji ASD w okresie obserwacji 2,5-5,5 roku, u których wykonano okresowe 24-godzinne monitorowanie EKG przed i po zabiegu. Autorzy stwierdzili, że arytmie nadkomorowe występują częściej po chirurgicznej korekcji wady w porównaniu z zabiegiem przezskórnym (35%vs.2,1%,  $p<0,05$ ).

Powiększenie wymiarów prawego serca oraz paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej stanowią „klasyczne” objawy echokardiograficzne u chorych z ASD. Objawy te wskazują na przeciążenie objętościowe prawego serca, a zatem świadczą o istotności hemodynamicznej wady.



W przedstawionej pracy w badaniu echokardiograficznym przed zabiegiem obserwowano powiększenie wymiarów prawego przedsionka i prawej komory u wszystkich chorych, co świadczy o prawidłowym wyborze chorych z istotnym hemodynamicznie przeciekiem lewo-prawym. Stwierdzano także paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej u większości chorych. Powyższe wyniki są zgodne z licznymi dotychczasowymi obserwacjami z piśmiennictwa [6,15,16,18,19,21].

W przedstawionej pracy wykazano istotną korelację pomiędzy ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej a wielkością powierzchni prawego przedsionka oraz wielkością powierzchni prawej komory u chorych przed zamknięciem ubytku. Może to świadczyć o skutkach przecieku lewo-prawego, a więc współwystępowaniu po pierwsze przeciążenia objętościowego prawego serca a w konsekwencji wzrostu przepływu i ciśnienia w tętnicy płucnej. Oba te procesy toczą się równocześnie.

Stwierdzono także obecność istotnej korelacji pomiędzy wiekiem chorych a wielkością powierzchni prawego przedsionka oraz wielkością powierzchni prawej komory przed korekcją ASD II. Korelację pomiędzy wiekiem chorych z ASD a powierzchnią prawego przedsionka stwierdzili także Shahen i wsp. [132].

O ile subiektywna kliniczna poprawa chorych w analizowanym materiale jest widoczna dopiero w 6-miesięcznej obserwacji o tyle obiektywne parametry echokardiograficzne świadczące o przeciążeniu objętościowym prawego serca uległy poprawie już po miesiącu od zabiegu. Paradoksalny ruch przegrody międzyprzedsionkowej, obserwowany u 29 (82,9%) chorych przed zamknięciem ubytku, znormalizował się u wszystkich chorych już w miesiąc po zabiegu.

Po miesiącu od zamknięcia ASD II stwierdzono istotne zmniejszenie wymiarów prawego przedsionka i prawej komory. Obserwowano zmniejszenie wszystkich analizowanych wymiarów prawego serca: wymiaru rozkurczowego, skurczowego,

powierzchni prawej komory oraz wielkości prawego przedsionka mierzonej w rozkurczu w osi długiej i krótkiej, jak również pola powierzchni prawego przedsionka. W dalszej obserwacji, po 6 i 12 miesiącach stwierdzano dalsze zmniejszanie się wymiarów prawej komory, zmniejszanie to miało mniejszą dynamikę w porównaniu do pierwszego miesiąca obserwacji. Nie stwierdzano istotnego dalszego zmniejszania wymiarów prawego przedsionka w badaniu po roku obserwacji w porównaniu do badania w pierwszym miesiącu po zabiegu. U większości chorych wielkość prawego serca normalizuje się w obserwacji 6-miesięcznej. Przedstawione wyniki są zgodne z obserwacjami innych autorów [133,134,135,136,137]. Zhong i wsp. [133] podobnie stwierdzili istotne zmniejszenie wymiarów prawego serca w obserwacji półrocznej. Dhillon i wsp. [134] obserwowali ponadto poprawę funkcji skurczowej i rozkurczowej prawej komory 6 miesięcy po zamknięciu ASD II.

W przedstawionym materiale nie stwierdzono różnic w wielkości zmniejszenia prawego serca po miesiącu od zamknięcia ASD II u chorych w zależności od wielkości przecieku lewo-prawego. Podobne wyniki uzyskało wielu autorów, podkreślających brak zależności pomiędzy wielkością przecieku a stopniem zmniejszenia prawej komory po skorygowaniu wady [136,137,138].

Analiza wielkości zmniejszenia prawego serca po miesiącu od korekcji ASD II u chorych w zależności od wieku chorych wykazała, że u chorych młodszych, poniżej 40 roku życia, większy jest stopień zmniejszenia wszystkich analizowanych wymiarów prawego przedsionka i prawej komory. Podobnie Kort i wsp. [136] stwierdzili korelację pomiędzy stopniem zmniejszenia powierzchni prawego przedsionka a wiekiem chorych po zamknięciu ASD II metodą przezskórną. Paerlman i wsp. [138] wykazali, że wiek chorego w czasie operacji zamknięcia ASD jest najistotniejszym parametrem warunkującym normalizację wymiarów prawej komory po skorygowaniu wady.

Długotrwałe, wieloletnie przeciążenie objętościowe prawego serca może prowadzić do nieodwracalnych zmian oraz remodelingu jam prawego serca. Bardzo ważna jest zatem odpowiednia wczesna diagnoza oraz prawidłowa kwalifikacja chorych do zamknięcia ASD już u chorych młodych, u których nie doszło jeszcze do nieodwracalnych zmian i istnieje możliwość normalizacji wielkości prawego serca.

Ocena funkcji układu oddechowego u chorych z niewydolnością serca niezależnie od etiologii jest ważnym elementem diagnostyki, bowiem układ oddechowy i układ krążenia stanowią nierozdzielalną całość i każda patologia jednego układu może upośledzać drugi. Ocena funkcji układu oddechowego u chorych z ASD jest niejednoznaczna. W piśmiennictwie donoszono zarówno o prawidłowych jak i obniżonych wartościach podstawowych parametrów ocenianych w spirometrii spoczynkowej tj.: pojemności życiowej, natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej oraz stosunku natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do pojemności życiowej płuc [60,121,139].

W przedstawionym badaniu wartości średnie parametrów spirometrii spoczynkowej w badaniu przed zabiegiem mieszczą się w granicach wartości prawidłowych. Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie analizowanych parametrów spirometrii w badaniu przed i po zamknięciu ASD II.

Najbardziej obiektywnym badaniem oceniającym wydolność wysiłkową chorych są testy wysiłkowe z analizą gazów wydechowych, dające wyniki niezależne od subiektywnej oceny sprawności podawanej przez samych chorych. W przedstawionym materiale stwierdzono istotne upośledzenie wydolności fizycznej u chorych z ASD II przed zamknięciem ubytku. Zużycie tlenu na szczycie wysiłku wynosiło średnio  $70,1 \pm 14,3$  % normy, a czas wysiłku był skrócony do średnio  $697 \pm 71$  sekund, co daje wartość zbliżoną do przytaczanej w piśmiennictwie [59,60,61,63,64,104].

W przedstawionej analizie wykazano, że zamknięcie ASD II już po 6 miesiącach powoduje znamienne poprawę wydolności chorych wyrażaną między innymi poprzez wydłużenie czasu trwania wysiłku oraz zwiększenie szczytowego zużycia tlenu. Stwierdzono istotne wydłużenie czasu osiągnięcia progu beztlenowego oraz zużycia tlenu w progu beztlenowym po 6 miesiącach obserwacji. Po 12 miesiącach obserwacji stwierdzano dalszą poprawę wydolności, jednak dynamika tych zmian była zdecydowanie mniejsza. Helber i wsp. [60] stwierdzili natomiast poprawę szczytowego zużycia tlenu dopiero w obserwacji 10-letniej, przy braku poprawy po 4 miesiącach od chirurgicznego zamknięcia ASD. Autorzy tłumaczyli brak poprawy we wczesnym okresie po interwencji urazem pooperacyjnym oraz brakiem efektu treningu w związku z oszczędzającym trybem życia po zabiegu, czego oczywiście nie można brać pod uwagę w terapii przezskórnej.

Podobnie Brochu i wsp. [59] przebadali grupę 37 chorych z ASD II w wieku średnio 49,4 (19-76) lat, bezobjawowych lub z niewielkimi objawami klinicznymi (NYHA I, II) przed i 6 miesięcy po przezskórnym zamknięciu ubytku i wykazali istotną poprawę wydolności pomimo niewielkiego jej upośledzenia przed zabiegiem.

W przedstawionym materiale poprawa tolerancji wysiłku następowała niezależnie od wieku, w którym przeprowadzono zabieg przezskórnego zamknięcia ASD II. Poprawa wydolności była istotnie większa u chorych po korekcji wady przed 40 rokiem życia. W analizie porównawczej stwierdzono istotnie większe wydłużenie czasu wysiłku oraz wyższe średnie zwiększenie szczytowego zużycia tlenu wyrażonego zarówno w ml/kg/min jak i jako % normy u chorych młodszych. Nasze obserwacje potwierdzają wyniki innych autorów. Brochu i wsp. [59] wykazali także znamienne większą poprawę parametrów WTS w obserwacji 6-miesięcznej u chorych młodszych.

Zwiększone stężenie krążącej Endoteliny (ET1) wykazano u chorych z wadami przeciekowymi serca z nadciśnieniem płucnym, co może świadczyć, że naczynia płucne są

odpowiedzialne za jej wzmożoną syntezę. Endotelina odgrywa prawdopodobnie jedną z kluczowych roli w patogenezie nadciśnienia płucnego [71,72,73]. W przedstawionym materiale u chorych z ASD II przed korekcją wady stwierdzano istotnie wyższy poziom ET1 zarówno w tętnicy obwodowej jak i w żyły obwodowej w porównaniu do grupy zdrowych ochotników. Minimalny poziom ET1 rejestrowany u chorych z ASD II zarówno w tętnicy jak i w żyły obwodowej był wyższy niż maksymalna wartość stwierdzana w grupie zdrowych ochotników. Najwyższy poziom ET1 rejestrowano u chorych z ASD II w tętnicy płucnej. W analizie regresji wielokrotnej krokowej do przodu stwierdzono, że parametrem najsilniej wpływającym na poziom ET1 jest ciśnienie w tętnicy płucnej. Przytoczone obserwacje są zgodne z danymi z piśmiennictwa [75,140,141,142,143]. Wysoki poziom krążącej ET1 w porównaniu z grupą zdrowych ochotników jest tłumaczony zwiększonym przepływem w krążeniu płucnym oraz podwyższonym ciśnieniem w krążeniu płucnym i wzmożoną syntezą ET1 [75,140,141,142,143].

Po korekcji wady stwierdzano istotny spadek poziomu ET1 zarówno w tętnicy jak i w żyły obwodowej u wszystkich chorych już 2 dni po zamknięciu ASD II. Jia B. i wsp. [75] stwierdzili także istotne obniżenie poziomu ET1 po operacyjnej korekcji ASD.

W przedstawionym materiale, w obserwacji 6 i 12 miesięcznej stwierdzano dalszą redukcję poziomu ET1, jednak dynamika zmniejszania ET1 była po 6 miesiącach obserwacji dużo mniejsza. Obniżenie stężenia ET1 już w 2 drugiej dobie po zamknięciu ubytku świadczy o tym, że jest to reakcja objętościowa i zależy od istotnego zmniejszenia przepływu płucnego.

W przedstawionym badaniu przeprowadzono analizę porównawczą wybranych parametrów, w tym hemodynamicznych i wydolności fizycznej w dwóch podgrupach chorych z wysokim i niskim poziomem ET1 stwierdzając, że wysoki poziom ET1 związany jest ze starszym wiekiem chorych, powiększeniem jam prawego serca oraz podwyższonym ciśnieniem w tętnicy płucnej. U chorych z ASD II z wysokim poziomem ET1 stwierdzano

gorszą wydolność fizyczną, wyrażającą się między innymi niższym zużyciem tlenu na szczycie wysiłku oraz w punkcie beztlenowym, a także krótszym czasem osiągnięcia progu beztlenowego. Do grupy pacjentów z niskim poziomem endoteliny zakwalifikowano tych chorych, u których poziom endoteliny zawierał się w pierwszym kwartylu (w badanej grupie poniżej 2,99 pg/ml), zaś do grupy z wysokim poziomem Endoteliny pacjentów, u których poziom Endoteliny zawierał się w czwartym kwartylu (w badanej grupie powyżej 6,99 pg/ml). W analizowanej grupie chorych wyznaczono zatem wartości „krytyczne” dla poziomu ET1 u chorych z ASD II powyżej których możemy spodziewać się upośledzonej wydolności fizycznej chorych oraz powiększenia wymiarów prawego serca.

Oznaczenie ET1 u chorych z ASD z granicznym przeciekiem może pomóc w zidentyfikowaniu grupy chorych, u których ciśnienie w tętnicy płucnej jest podwyższone a zamknięcie ASD może przynieść obiektywne korzyści. Oznaczenie poziomu ET1 we krwi obwodowej może być szczególnie przydatne w diagnostyce i ustaleniu wskazań do interwencji u chorych z granicznymi wartościami przecieku lewo-prawego.

## Wnioski

1. Przeskórne zamykanie ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej typu drugiego (ASD II) jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia i może być wykonane bez znieczulenia ogólnego.
2. Przeskórne zamknięcie ASD II powoduje istotną poprawę parametrów hemodynamicznych oraz stanu klinicznego chorych we wczesnym i odległym okresie obserwacji.
3. Poprawa tolerancji wysiłku fizycznego występuje po 6 miesiącach od przeskorowego zamknięcia ASD II. Istotnie większą poprawę wydolności fizycznej uzyskują chorzy poniżej 40 roku życia.

4. Po przezskórnym zamknięciu ASD II w pierwszym miesiącu po zabiegu mogą występować przejściowe nadkomorowe zaburzenia rytmu, które wycofują się po półrocznej obserwacji.
5. Oznaczenie poziomu endoteliny (ET1) we krwi obwodowej i ewentualnie w tętnicy płucnej może okazać się przydatnym wskaźnikiem diagnostyczno-rokowniczym oraz parametrem pomocnym w ustaleniu wskazań do zamykania ubytków.

## Streszczenie

Ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (ang. atrial septal defect: ASD) obok dwupłatkowej zastawki aorty oraz wypadania płątka zastawki mitralnej jest najczęstszą wrodzoną anomalią serca stwierdzaną u dorosłych. Leczenie chirurgiczne ASD przez ponad 45 lat było jedyną, rutynową i skuteczną metodą korekcji wady. W ostatnich latach przezskórne zamykanie ASD II stało się równorzędną a w niektórych krajach wiodącą metodą leczenia. Przedmiotem pracy jest ocena skuteczności i celowości zabiegu przezskórnego zamknięcia ASD II u dorosłych chorych z ubytkiem w przegrodzie międzyprzedsionkowej typu drugiego.

Celem pracy jest:

- ocena bezpieczeństwa i skuteczności zabiegów przezskórnego zamknięcia ASD II,
- ocena zmian klinicznych i hemodynamicznych u chorych przed i po przezskórnym zamknięciu ASD II,



- analiza zmian wydolności wysiłkowej chorych przed i po zabiegu przezskórnego zamknięcia ASD II,
- ocena przydatności oznaczania poziomu Endoteliny (ET1) w diagnostyce i kwalifikacji chorych z ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej do zabiegu jego zamykania.

#### Materiał i metodyka.

Badaniem objęto 35 dorosłych chorych - 23 (65,7%) kobiety i 12 (34,3%) mężczyzn, u których dokonano zamknięcia ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej metodą przezskórną przy użyciu zapinki Amplatza. Średnia wieku chorych wynosiła  $42,7 \pm 12,7$  (18-62) lat. Grupę kontrolną dobrano do grupy badanej pod względem płci i wieku. W jej skład weszło 19 zdrowych ochotników, 12 (61,2%) kobiet, oraz 7 (36,8%) mężczyzn w wieku średnio  $39,2 \pm 9,15$  (18-51) lat. Przed założeniem zapinki u każdego chorego wykonano cewnikowanie prawostronne serca z określeniem następujących parametrów: ciśnienia w tętnicy płucnej oraz prawej komorze, oporu tętniczek płucnych, całkowitego oporu płucnego, całkowitego oporu obwodowego, przepływu płucnego, przepływu systemowego oraz stosunku przepływu płucnego do systemowego. U wszystkich chorych wykonano badania według następującego schematu:

- badanie kliniczne podmiotowe i przedmiotowe do 7 dni przed zabiegiem, a następnie po 1, 6 i 12 miesiącach,
- przekłatkowe badanie echokardiograficzne - TTE do 7 dni przed zabiegiem oraz po: 2 dniach, 1, 6 i 12 miesiącach,
- badanie elektrokardiograficzne oraz 24 - godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera do 7 dni przed zabiegiem oraz średnio po: 1, 6 i 12 miesiącach,
- wysiłkowy test spiroergometryczny – WTS do 7 dni przed zabiegiem oraz po 6 i 12 miesiącach,

- oznaczenie poziomu Endoteliny – ET1 bezpośrednio przed zabiegiem, oraz średnio po: 2 dniach, 6 i 12 miesiącach.

Wyniki.

Zapinkę Amplatza implantowano bez istotnych powikłań u wszystkich zakwalifikowanych chorych. U 2 (5,7%) chorych w czasie zabiegu wystąpił krótkotrwały przemijający częstoskurcz nadkomorowy, u 1 (2,86%) chorego wystąpiła przemijająca bradykardia do 30/min. U 2 (5,7%) chorych obserwowano krwaki wokół nakłucia tętnicy udowej. Wymiar wszczepionych zapinek Amplatza wynosił od 13 do 40, średnio  $23,9 \pm 6,5$  mm.

Bezpośrednio po wszczepieniu zapinki w kontrolnym badaniu TEE stwierdzono obecność nieistotnego hemodynamicznie przecieku rezydualnego u 4 (11,4%) chorych, który zanikł po 6 miesiącach obserwacji we wszystkich przypadkach.

Po miesiącu od zabiegu nie obserwowano istotnej poprawy wydolności układu krążenia według klasyfikacji NYHA, natomiast w kontrolnym badaniu po 6 i 12 miesiącach stwierdzono istotną poprawę u większości chorych.

Częstość występowania napadowych nadkomorowych zaburzeń rytmu zwiększyła się istotnie w pierwszym miesiącu po zabiegu. Dodatkowe nadkomorowe zaburzenia rytmu zostały zarejestrowane u 25 (71,4%) chorych. W dalszej obserwacji nastąpiła redukcja nadkomorowych zaburzeń rytmu, przy czym po 12 miesiącach nie było istotnych różnic w częstości występowania nadkomorowych zaburzeń w porównaniu do badania przed zabiegiem. Średnia ilość nadkomorowych pobudzeń dodatkowych na 24 godziny wyraźnie wzrasta w pierwszym miesiącu po wszczepieniu zapinki, w dalszej obserwacji stwierdzano spadek ilości dodatkowych pobudzeń nadkomorowych, po roku od zabiegu ilość ta nie różniła się od ilości pobudzeń w badaniu przed zabiegiem ( $435 \pm 198$  vs  $534 \pm 187$ , NS). Średnia ilość komorowych pobudzeń dodatkowych na 24 godziny nie zmienia się istotnie po zabiegu zamknięcia ASD II.

Już po miesiącu od zamknięcia ASD II stwierdzono istotne zmniejszenie wymiarów prawego przedsionka i prawej komory. U chorych młodszych, poniżej 40 roku życia, w większym stopniu zmniejszają się wszystkie analizowane wymiary prawego przedsionka i prawej komory. Paradoksalny ruch przegrody międzyprzedsionkowej, obserwowany u 29 (82,9%) chorych przed zamknięciem ubytku, znormalizował się u wszystkich chorych w miesiąc po zabiegu ( $p < 0,01$ ).

Wydolność wysiłkowa chorych po 6 miesiącach od zamknięcia ASD II poprawiła się. Całkowity czas trwania wysiłku 6 miesięcy po zamknięciu ASD II był istotnie dłuższy niż przed zabiegiem ( $697 \pm 71s$  vs  $880 \pm 185s$ ;  $p < 0,001$ ). Zużycie tlenu na szczycie wysiłku wyrażone jako procent obliczonej normy  $VO_{2max}$  ( $VO_{2peak}\%$ ) po zabiegu wzrosło z  $70,1 \pm 14,3\%$  do  $82,6 \pm 16,6\%$ , a w przeliczeniu na kilogram masy ciała ( $VO_{2peak}$ ) z  $22,9 \pm 3,5$  ml/kg/min do  $30,1 \pm 8$  ml/kg/min ( $p < 0,001$ ). Równocześnie 6 miesięcy po zabiegu zwiększyła się ilość wydychanego dwutlenku węgla ( $1,47 \pm 0,98$  l/min vs  $1,86 \pm 0,4$  l/min;  $p < 0,001$ ). Stwierdzono istotnie większe wydłużenie czasu wysiłku ( $p < 0,001$ ) oraz wyższe średnie zwiększenie szczytowego zużycia tlenu wyrażonego zarówno w ml/kg/min jak i w % normy u chorych młodszych poniżej 40 roku życia ( $p < 0,001$ ).

U chorych z ASD II przed korekcją wady stwierdzano istotnie wyższy poziom ET1 zarówno w tętnicy obwodowej jak i w żyły obwodowej w porównaniu do grupy zdrowych ochotników ( $p < 0,0001$ ). Już 48 godzin po zamknięciu ASD II stwierdzono istotne zmniejszenie poziomu ET1 w porównaniu do badania wyjściowego zarówno w tętnicy ( $5,128 \pm 8,8$  vs.  $2,22 \pm 6,2$ ;  $p < 0,001$ ) jak i w żyły obwodowej ( $4,401 \pm 3,33$  vs.  $2,05 \pm 1,35$ ;  $p < 0,001$ ). Po 6 miesiącach obserwacji rejestrowano dalszy spadek poziomu ET1 do średnio  $0,46 \pm 0,14$  w tętnicy obwodowej oraz  $0,49 \pm 0,15$  w żyły obwodowej. Po 12 miesiącach od korekcji wady nie stwierdzono dalszego istotnego spadku ET1 w porównaniu do badania po 6 miesiącach. U chorych z ASD II z wysokim poziomem ET1 stwierdzono istotnie większą

powierzchnię prawego przedsionka i prawej komory oraz wyższe ciśnienie w tętnicy płucnej. Chorzy z ASD II z niskim poziomem ET1 mieli wyższe zużycie tlenu na szczycie wysiłku oraz w punkcie beztlenowym ( $p < 0,05$ ), a także czas osiągnięcia AT był istotnie dłuższy ( $p < 0,01$ ).

Wnioski.

1. Przewskórne zamykanie ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej typu drugiego (ASD II) jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia i może być wykonane bez znieczulenia ogólnego.
2. Przewskórne zamknięcie ASD II powoduje istotną poprawę parametrów hemodynamicznych oraz stanu klinicznego chorych we wczesnym i odległym okresie obserwacji.
3. Poprawa tolerancji wysiłku fizycznego występuje po 6 miesiącach od przewskórnego zamknięcia ASD II. Istotnie większą poprawę wydolności fizycznej uzyskują chorzy poniżej 40 roku życia.
4. Po przewskórnym zamknięciu ASD II w pierwszym miesiącu po zabiegu mogą występować przejściowe nadkomorowe zaburzenia rytmu, które wycofują się po półrocznej obserwacji.
5. Oznaczenie poziomu endoteliny (ET1) we krwi obwodowej i ewentualnie w tętnicy płucnej może okazać się przydatnym wskaźnikiem diagnostyczno-rokowniczym oraz parametrem pomocnym w ustaleniu wskazań do zamykania ubytków.

## Abstract

Isolated Atrial Septal Defects (ASD) constitute the second most common congenital heart lesion in both adult and paediatric populations. Since the first attempt back in 1976 transcatheter closure of secundum ASD (ASD II) has evolved over the past three decades. The present study addresses the results of transcatheter closure of ASD II, performed with the aid of the Amplatzer Septal Occluder (ASO).

The study aimed to:

- evaluate the safety and effectiveness of the transcatheter closure of ASD II
- evaluate the clinical and haemodynamic effects of the transcatheter closure of ASD II
- assess the exercise tolerance in the patients with ASD II prior to and after the transcatheter closure

- assess the efficacy of Endothelin 1 level in diagnosing and subsequent referrals for the transcatheter closure of ASD II

#### Material and methods

Consecutive 35 adult subjects (23F, 12M; mean age:  $42.7 \pm 12.7$ ) were enrolled into the study, with a view to performing the ASD II closure with the ASO device. The control group comprised 19 healthy volunteers (12 F, 7M; mean age:  $39.2 \pm 9.15$ ).

The catheterization of right heart was made before the ASD closure, whilst ensuring that the following parameters were first assessed: pulmonary artery and right ventricle pressure, resistance of pulmonary arterioles, total peripheral resistance, total pulmonary resistance, total pulmonary blood flow, total systemic blood flow and the ratio of pulmonary to systemic blood flow.

This assessment was made in compliance with the following constraints:

- clinical study - until 7 days before the procedure and then at 1, 6 and 12 months after, respectively
- transthoracic echocardiographic examination – until 7 days before the procedure and then at 2 days, 1, 6 and 12 months after, respectively
- electrocardiographic study and 24h ECG monitoring - until 7 days before the procedure and then at 1, 6 and 12 months after, respectively
- cardiopulmonary exercise tests - until 7 days before the procedure and then at 6 and 12 months after, respectively
- determination of Endothelin 1 (ET1) level directly before the procedure and then at 2 days, 1, 6 and 12 months after, respectively

#### Results

The ASO devices were successfully implanted in all subjects, the procedure causing no serious complications. During the procedure in 2 (5.7%) cases a transient supraventricular

arrhythmia and in 1 (2.86%) case bradycardia to 30/min occurred. In 2 (5.7%) cases haematoma was observed around the place of puncture of the femoral artery. The diameter of the implanted devices ranged 13 - 36 mm (mean  $23.9 \pm 6.5$  mm). Directly after the procedure transthoracic echocardiography showed the residual trivial shunt in 4 (11.4%) subjects, which disappeared in all cases within the 6-month follow-up period.

There was no significant improvement of exercise capacity, as assessed by the NYHA class, at 1 month after the procedure, but at 6 and 12 months significant improvement was noted in most subjects.

A significant increase of supraventricular ectopy (SVE) was noted 1 month after the procedure. Additional supraventricular arrhythmias were observed in 25 (71.4%) cases. There was a reduction of supraventricular arrhythmias within the follow-up period, whereas at 12 months after the procedure the SVE value was similar to the baseline data. A significant increase in the number of SVE premature beats/24h was noted 1 month after the procedure. There was a regression in the number of periprocedural supraventricular arrhythmias within the follow-up period, whereas after 12 months of ASD II closure there were no significant differences with the baseline data ( $435 \pm 198$  vs.  $534 \pm 187$ ; NS). There was no change in the mean number of ventricular arrhythmias/24h after the procedure.

As early as 1 month after the procedure, a significant decrease of the right ventricular dimension and the right atrium dimension were observed. The decrease of right cavities dimensions was significantly higher in the younger subjects (up to 40 years of age). Septal motion abnormalities, as observed in 29 (82.9%) cases before the procedure, normalized in all subjects within 1-month follow-up ( $p < 0.01$ ).

Significant improvement of exercise capacity was noted at 6 months after the procedure. The time of exercise within 6 months of ASD closure was longer, as compared to the baseline values ( $697 \pm 71$ s vs.  $880 \pm 185$ s;  $p < 0,001$ ). The oxygen consumption, expressed

as % of the norm, increased from  $70.1 \pm 14.3\%$  to  $82.6 \pm 16.6\%$ , whereas expressed as ml/kg/min increased from  $22.9 \pm 3.5$  ml/kg/min to  $30.1 \pm 8$ ml/kg/min ( $p < 0.001$ ). The quantity of exhaled carbon dioxide increased after 6 months ( $1.47 \pm 0.98$  l/min vs.  $1.86 \pm 0.41$ l/min;  $p < 0.001$ ). In comparison between the Group A subjects (up to 40 years of age) and the Group B ones (over 40 years of age), a significant improvement in exercise time ( $p < 0.001$ ) and oxygen consumption, expressed both as % of the norm and as ml/kg/min, was noted in the younger subjects ( $p < 0.001$ ).

Plasma Endothelin1 levels at peripheral artery and vein in the subjects with ASD II were significantly higher than in the healthy volunteers ( $p < 0.0001$ ). There was a significant decrease of ET1 level at the peripheral artery ( $5.128 \pm 8.8$  vs.  $2.22 \pm 6.2$ ;  $p < 0.001$ ) and at the peripheral vein ( $4.401 \pm 3.33$  vs.  $2.05 \pm 1.35$ ;  $p < 0.001$ ) within 48 hours after ASD closure, as compared to the baseline data. After 6 months there was a significant decrease of ET1 level at the peripheral artery ( $0.46 \pm 0.14$ ) and the peripheral vein ( $0.49 \pm 0.15$ ). There were no differences between the ET1 levels measured at 6 and at 12 months. The ASD subjects with high ET1 level presented the larger area of right ventricle and right atrium and higher pulmonary artery systolic pressure. The ASD subjects with lower ET1 level demonstrated longer time of exercise and higher peak oxygen consumption and oxygen consumption in anaerobic threshold ( $p < 0.05$ ), as well as the longer time of anaerobic threshold ( $p < 0.01$ ).

## Conclusions

1. Transcatheter closure of secundum atrial septal defect is a safe and effective procedure which may be performed without general anesthesia.
2. Transcatheter closure of secundum atrial septal defect caused significant improvement of haemodynamic parameters and overall clinical status of patients in the early follow-up.



3. It resulted in a significant improvement of exercise capacity as early as 6 months after the procedure, although the younger patients (up to 40 years of age) benefited more in terms of individual exercise capacity after ASD closure, as compared to the older group.
4. Transcatheter closure of secundum ASD is associated with a transient increase in supraventricular premature beats and a small risk of AV conduction abnormalities and paroxysmal atrial fibrillation in the early follow-up. There is a regression of periprocedural arrhythmias after 6 months of ASD closure.
5. Plasma Endothelin1 level in the peripheral artery and in the pulmonary artery may be considered as one of the predictive parameters in diagnosing and subsequent referrals for the transcatheter closure of ASD II.

## Spis tabel i rycin

### TABELE

Tabela 1. Charakterystyka chorych z podgrupy A – chorzy w wieku < 40 lat i podgrupy B – chorzy  $\geq 40$  roku życia.

Tabela 2. Charakterystyka chorych z podgrupy C – chorzy z  $Qp/Qs > 1,5$ ; < 2,5 i podgrupy D – chorzy z  $Qp/Qs \geq 2,5$ .

Tabela 3. Charakterystyka chorych z podgrupy E – chorzy z  $PAP \leq 30$  mmHg i podgrupy F – chorzy z  $PAP > 30$  mmHg.

Tabela 4. Charakterystyka chorych z podgrupy G – chorzy z niskim poziomem ET1 i F – chorzy z wysokim poziomem ET1.

Tabela 5. Schemat wykonywania badań u wszystkich chorych przed i po zabiegu przezskórnego zamknięcia ASD II.

Tabela 6. Schemat obciążenia wg zmodyfikowanego protokołu Bruce'a [57].

Tabela 7. Definicje, normy oraz sposoby oznaczenia wybranych parametrów WTS [57].

Tabela 8. Wyniki inwazyjnego pomiaru ciśnień, oporów oraz przepływów zmierzonych w czasie cewnikowania prawostronnego.

Tabela 9. Ocena stanu klinicznego chorych przed i po zamknięciu ASD II wg czynnościowej klasyfikacji NYHA.

Tabela 10. Wyniki spoczynkowego badania elektrokardiograficznego oraz 24-godzinne monitorowania EKG u chorych przed i po zamknięciu ASD II.

Tabela 11. Zmiany średniej, maksymalnej i minimalnej akcji serca w 24-godzinnym monitorowaniu EKG przed i po zabiegu zamknięciu ASD II

Tabela 12. Średnie wartości parametrów echokardiograficznych u chorych przed oraz po 1, 6 i 12 miesiącach po przezskórnym zamknięciu ASD II.

Tabela 12 A. Wartości parametrów echokardiograficznych u chorych przed przezskórnym zamknięciem ASD II.

Tabela 12 B. Wartości parametrów echokardiograficznych u chorych 1 miesiąc po przezskórnym zamknięciu ASD II.

Tabela 12 C. Wartości parametrów echokardiograficznych u chorych 6 miesięcy po przezskórnym zamknięciu ASD II.

Tabela 12 D. Wartości parametrów echokardiograficznych u chorych 12 miesięcy po przezskórnym zamknięciu ASD II.

Tabela 13. Ocena stopnia niedomykalności zastawki trójdzielnej (IT) u chorych przed i po zamknięciu ASD II.

Tabela 14. Ocena ciśnienia skurczowego w prawej komorze (RVSP) u chorych przed i po zamknięciu ASD II.

Tabela 15. Średnie zmniejszenie wymiarów prawego serca po miesiącu od zamknięcia ASD II u chorych z podgrupy A – chorzy poniżej 40 roku życia i podgrupy B – chorzy powyżej 40 roku życia.

Tabela 16. Średnie zmniejszenie wymiarów prawego serca po miesiącu od zamknięcia ASD II u chorych z podgrupy C – chorzy z  $Qp/Qs < 2,5$  i podgrupy D – chorzy z  $Qp/Qs \geq 2,5$ .

Tabela 17. Wyniki spirometrii spoczynkowej przed i po zamknięciu ASD II.

Tabela 18. Przyczyny przerwania WTS przed i po zamknięciu ASD II.

Tabela 19. Parametry WTS na szczycie wysiłku przed i po 6 oraz 12 miesiącach zamknięciu ubytku

Tabela 20. Parametry WTS w AT przed oraz po 6 i 12 miesiącach po zamknięciu ASD II.

Tabela 21. Wartości średniego zwiększenia wybranych parametrów WST u chorych z podgrupy A – chorzy w wieku  $< 40$  lat i podgrupy B – chorzy  $\geq 40$  roku życia.

Tabela 22. Wyniki poziomu ET1 u chorych z ASD II przed korekcją wady oraz u 19 zdrowych ochotników.

Tabela 23. Wartości wybranych parametrów w podgrupach chorych z wysokim (Podgrupa H – stężenie ET1 od 6,99 do 13 fmol/ml) i niskim poziomem ET1 (Podgrupa G – stężenie ET1 od 1,07 do 2,99 fmol/ml) w osoczu z krwi w tętnicy płucnej.

## RYCINY

Rycina 1. Rodzaje urządzeń do przezskórnego zamykania ASD II.

Rycina 2. Zdjęcie radiologiczne. Inwazyjny pomiar ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej, widoczny wypełniony balon Amplatza z wyraźnym wyciskiem oznaczającym wymiar ubytku.

Rycina 3. Monitorowanie zabiegu przezskórnego zamknięcia ASD II. Badanie echokardiograficzne przezprzełykowe. Projekcja podłużna wysoka. A - Uwolniony dysk lewoprzedsionkowy zapinki Amplatza utrzymany na cewniku B - Uwolnione oba dyski: lewoprzedsionkowy oraz prawoprzedsionkowy zapinki Amplatza, cewnik odgina dysk prawoprzedsionkowy C – Prawidłowo wszczepiona zapinka Amplatza po uwolnieniu z cewnika.

Rycina 4. Pomiar wymiaru końcowo-rozkurczowego ( $RV_d$  – kolor żółty) i końcowo-skurczowego ( $RV_s$  – kolor niebieski) prawej komory w projekcji przymostkowej.

Rycina 5. Pomiar wymiaru końcowo-rozkurczowego prawej komory w osi długiej ( $RV_{lax}$  – kolor zielony) oraz wymiaru końcowo-rozkurczowego prawej komory w osi krótkiej ( $RV_{sax}$  – kolor pomarańczowy).

Rycina 6. Pomiar powierzchni prawej komory w rozkurczu - planimetryczny obrys granic jej wsierdzia ( $RV_{area}$ ).

Rycina 7. Pomiar wymiaru końcowo-rozkurczowego prawego przedsionka w osi długiej ( $RA_{lax}$  – kolor zielony) oraz wymiaru końcowo-rozkurczowego prawego przedsionka w osi krótkiej ( $RA_{sax}$  – kolor pomarańczowy).

Rycina 8. Pomiar powierzchni prawego przedsionka w rozkurczu - planimetryczny obrys granic jego wsierdzia ( $RA_{area}$ ).

Rycina 9. Wykres poziomu endoteliny w tętnicy płucnej u chorych z ASD II przed wszczepieniem zapinki – uszeregowanie wyników według kwartyli, kolorem szary oznaczono I i IV kwartyli.

Rycina 10. Częstość występowania duszności przed i po zabiegu zamknięcia ASD II.

Rycina 11. Częstość występowania kołatania serca przed i po zabiegu zamknięcia ASD II.

Rycina 12. Zmiany w ilości dodatkowych pobudzeń nadkomorowych na 24 godziny przed i po zabiegu zamknięcia ASD II.

Rycina 13. Zmiany w ilości dodatkowych pobudzeń komorowych na 24 godziny przed i po zabiegu zamknięcia ASD II.

Rycina 14. Korelacja pomiędzy czasem fluoroskopii w czasie zabiegu zamknięcia ASD II a ilością nadkomorowych pobudzeń dodatkowych w pierwszym miesiącu po zabiegu.

Rycina 15. Korelacja pomiędzy wielkością wszczepionej zapinki Amplatza a ilością nadkomorowych pobudzeń dodatkowych w pierwszym miesiącu po zabiegu.

Rycina 16. Korelacja pomiędzy powierzchnią prawego przedsionka ( $RA_{area}$ ) przed zabiegiem a wiekiem chorych.

Rycina 17. Korelacja pomiędzy powierzchnią prawej komory ( $RV_{area}$ ) przed zabiegiem a wiekiem chorych.

Rycina 18. Korelacja pomiędzy powierzchnią prawej komory ( $RV_{area}$ ) przed zabiegiem a ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej.

Rycina 19. Korelacja pomiędzy powierzchnią prawego przedsionka ( $RA_{area}$ ) przed zabiegiem a ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej.

Rycina 20. Poziom ET1 przed i po zamknięciu ASD II w tętnicy obwodowej.

Rycina 21. Poziom ET1 przed i po zamknięciu ASD II w żyłę obwodowej.

Rycina 22. Krzywe ROC dla wybranych parametrów: [ $RV_{area}$  (mm) – kolor zielony,  $RA_{area}$  ( $cm^2$ ) – kolor czerwony, PAPs (mmHg) – kolor czarny i wieku – kolor niebieski] oraz wyznaczone punkty – wartości krytyczne (cut-off).

Rycina 23. Krzywe ROC dla wybranych parametrów [ $VO_{2peak}$ (ml/kg/min) – kolor czerwony, VC (l) – kolor zielony,  $VO_{2AT}\%$  – kolor czarny,  $T_{AT}$  – kolor niebieski] oraz wyznaczone punkty – wartości krytyczne (cut-off).

Rycina 24. Meta analiza metodą Peto wybranych parametrów wpływających na wysoki poziom ET1. Iloraz szans (OR) przedstawiono razem z 95% przedziałem ufności (95%CI)

## Piśmiennictwo

1. Dickinson D.F., Arnold R., Wilkinson J.L.: Congenital heart disease among 160 480 liveborn children in Liverpool 1960-1969: implication for surgical treatment. *Br. Heart J.* 1981, 46, 55-62.
2. Fuster V., Brandenburg R.O., McGoon D.C., Giuliani E.R.: Clinical approach and management of congenital heart disease in the adolescent and adults. *Cardiovascular Clin.* 1980, 10,161-197.
3. Therrien J., Webb D.: Congenital Heart Disease in Adult. In Braunwald E.: *Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001, 44, 1592-1618.

4. Borow K., Karp R.: Atrial Septal Defect. Lessons from the Past, Directions for the Future. *N. Eng. J. Med.* 1990, 13, 1698-1700.
5. Hoffman M., Rydlewska-Sadowska W., Rużyło W.: *Wady Wrodzone Serca*. PZWL, Warszawa, 1989; 409-683.
6. Hoffman P.: Ubytki przegrody międzyprzedsionkowej – podobieństwa i różnice. *Forum Kardiologów* 2000, 1, 1-3.
7. Campbell M., Neill C., Suzman S.: The prognosis of atrial septal defect. *Br. Med. J.* 1957, 1, 1375-1383.
8. Campbell M.: Natural history of atrial septal defect. *Br. Heart J.* 1970, 32, 820-826.
9. Ward C.: Secundum atrial septal defect: routine surgical treatment is not of proven benefit. *Br. Heart J.* 1994, 71, 219-223.
10. Latiff H.A., Samion H., Kadhavel G. et al.: The value of transesophageal echocardiography in transcatheter closure of atrial septal defect in the oval fossa using the Amplatzer septal occluder. *Cardiol. Young* 2001, 11, 201-204.
11. Miyaji K., Furse A., Tanaka O. et al.: Surgical Repair for Atrial Septal Defect in Patients over 70 Years Old. *Jpn. Heart J.* 1997, 23, 677-683.
12. Perloff J.K.: Ostium Secundum Atrial Septal Defect - Survival for 87 and 94 Years. *Am. J. Cardiol.* 1984, 53, 388-389.
13. Konstantinides S., Geibel W., Kasper W., Just H.: The Natural Course of Atrial Septal Defect in Adults – A Still Unsettled Issue. *Klin. Wochenschr.* 1991, 69, 506-510.
14. Shah D., Azhar M., Oakley C.M. et al.: Natural history of atrial septal defect in adults after medical or surgical treatment: a historical prospective study. *Br. Heart J.* 1994, 71, 224 - 228.

15. Forfang F.: Hemodynamic findings before and after surgery for atrial septal defect of secundum type in middle aged patient. *Cardiology* 1977, 63, 14-32.
16. Markman P., Howitt G., Wade E.G.: Atrial septal defect in the middle-aged and elderly. *Quart. J. Med.* 1965, 34, 409-426.
17. Yalav E., Brown A., Braimbridge M.V. et al.: Surgery for atrial septal defect in patients over 60 years of age. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1971, 62, 788-792.
18. Craig J., Selzer A.: Natural History and Prognosis of Atrial Septal Defect. *Circulation* 1968, 37, 805-815.
19. Gault J.H., Morrow A.G., Gay W. A. et al.: Atrial Septal Defect in Patients over the Age of Forty Years. Clinical and Hemodynamic Studies and the Effects of Operation. *Circulation* 1968, 37, 261-271.
20. Nasrallah A.T., Hall R.J., Garcia E. et al.: Surgical Repair of Atrial Septal Defect in Patients over 60 Years of Age: Long-term Results. *Circulation* 1976, 53, 329-31.
21. Keck E.W. *Kardiologia dziecięca*. PZWL, Warszawa, 1993.
22. Murphy J.G., Gersh B.J., Phil D. et al.: Long-Term Outcome After Surgical Repair of Isolated Atrial Septal Defect. Follow-up at 27-32 Years. *N. Eng. J. Med.* 1990, 323, 1645-1650.
23. Berger F., Vogel M., Kramer A. et al.: Incidence of Atrial Flutter/Fibrillation in Adults With Atrial Septal Defect Before and After Surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 1999, 68, 75-78.
24. Fiore A.C., Naunheim K.S., Kessler K.A. et al.: Surgical Closure of Atrial Septal Defect in Patients Older Than 50 Years of Age. *Arch. Surg.* 1988, 123, 965-967.
25. Majewska B., Różański J., Baranowski R. i wsp.: Tachyarytmie nadkomorowe u dorosłych pacjentów z ubytkiem w przegrodzie międzyprzedsionkowej typu II

- przed operacją i w obserwacjach odległych. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1999, 6, 1077-1081.
26. Mantovan R., Gatzoulis M.A., Pedrocco A. et al.: Supraventricular arrhythmia before and after surgical closure of atrial septal defects: spectrum, prognosis and management. *Europace* 2003, 5, 133-138.
27. St. John Sutton M., Tajik A.J., McGoon D.C. et al.: Atrial Septal Defect in Patients Ages 60 Years or Older. Operative results and long-term postoperative follow-up. *Circulation* 1981, 64, 402-409.
28. Brandenburg R., Holmes D.R., McGoon D.C. et al.: Clinical Follow-Up Study of Paroxysmal Supraventricular Tachyarrhythmias After Operative Repair of a Secundum Type Atrial Septal Defect in Adults. *Am. J. Cardiol.* 1983, 15, 273-276.
29. Gatzoulis M., Harris L.: Atrial Arrhythmia after Surgical Closure of Atrial Septal Defects in Adults. *N. Eng. J. Med.* 1999, 340, 839-846.
30. Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M. et al.: A Comparison of Surgical and Medical Therapy For Atrial Septal Defect in Adults. *N. Eng. J. Med.* 1995, 24, 469-473.
31. Dalen J.E., Haynes W., Dexter L. et al.: Life Expectancy with Atrial Septal Defect. Influence of Complicating Pulmonary Vascular Disease. *JAMA* 1967, 200, 112-116.
32. Wood P.: The Eisenmenger Syndrome. *Br. Med. J.* 1958, 2, 700-709.
33. Schamroth C., Sareli P., Pocock W.A.: Pulmonary Arterial Thrombosis in Secundum Atrial Septal Defect. *Am. J. Cardiol.* 1987, 60, 1152-1156.
34. Steele P.M., Fuster V., Cohen M. et al.: Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular disease - long term follow up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1987, 76, 1037-1042.



35. Dittman H., Jacksch R., Voelker W. et al.: Accuracy of Doppler echocardiography in quantification of left to right shunts in adult patients with atrial septal defect. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988, 11, 338-342.
36. Hoffman P., Różański J., Rydlewska-Sadowska W.: Ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu wtórnego u dorosłych. Znaczenie echokardiografii przezprzełykowej w ocenie przedoperacyjnej. *Kardiol. Pol.* 1998, 48, 23-29.
37. Mathey D., Schofer J. *Kardiologia inwazyjna*. Wydawnictwo Medyczne Urban &Partner, Wrocław 1998.
38. Rydlewska-Sadowska W.: Echokardiografia dopplerowska – nieinwazyjne cewnikowanie serca. *Kardiol. Pol.* 1987, 30, 737.
39. Hoffman P., Konka M.: Implikacje kliniczne różnej lokalizacji ubytków przegrody międzyprzedsionkowej. *Przegl. Lek.* 2002, 9, 713-718.
40. Armstrong W.F., Feigenbaum H.: Echocardiography. In Braunwald E.: *Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001, 44, 160-228.
41. Faletta F., Scarpini S., Moreo A. et al.: Color Doppler Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect Size: Correlation with Surgical Measurements. *J. Am. Soc. Echoc.* 1991, 4, 429-434.
42. Kitabake A., Inoue M., Asa M. et al.: Noninvasive evaluation of ratio of pulmonary to systemic flow in atrial septal defect by duplex Doppler echocardiography. *Circulation* 1984, 69, 73-79.
43. Kmita A., Dubiel D., Turek P. i wsp.: Porównanie wartości badania echokardiograficznego do badań hemodynamicznych w ubytku międzyprzedsionkowym (ASD) typu ostium secundum. *Przegl. Lek.* 1992, 49, 85-87.

44. Adamus J., Cwetsch A., Marciniak W.: Zastosowanie badań kontrastowych w echokardiografii dwuwymiarowej. Część I. Przeciek międzyprzedsionkowy typu otworu drugiego. *Kardiol. Pol.* 1985, 28, 357-364.
45. Konstantinides S., Kasper W., Geibel A. et al.: Detection of left-to-right shunting in atrial septal defect by negative contrast echocardiography: A comparison of transthoracic and transesophageal approach. *Am. Heart J.* 126, 909-917.
46. Rydlewska-Sadowska W.: *Echokardiografia kliniczna*. Biblioteka Instytutu Kardiologii, Warszawa, 1991.
47. Mehta R.H., Helmecke F., Nanda N.C. et al.: Transesophageal Doppler Color Flow Mapping Assessment of Atrial Septal Defect. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990, 16, 1010-1016.
48. Morimoto K., Matsuzaki M., Tohma Y. et al.: Diagnosis and Quantitative Evaluation of Secundum-Type Atrial Septal Defect by Transesophageal Doppler Echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 1990, 66, 85-91.
49. Graham R., Gelman J.: Echocardiographic aspects of percutaneous atrial septal defect closure in adults. *Heart, Lung and Circulation* 2001, 10, 75 – 78.
50. Du Z-D., Koenig P., Cao Q-L., et al.: Comparison of transcatheter closure of secundum atrial septal defect using the Amplatzer Septal Occluder associated with deficient versus sufficient rims. *Am. J. Cardiol.* 2002, 90, 865 – 869.
51. Chau A.K., Leung M.P., Yung T. et al.: Surgical Validation and Implications for Transcatheter Closure of Quantitative Echocardiographic Evaluation of Atrial Septal Defect. *Am. J. Cardiol.* 2000, 85, 1124-1130.
52. Cao Q., Du Z.D., Joseph A. et al.: Immediate and Six-Month Results of the Profile of the Amplatzer Septal Occluder as Assessed by Transesophageal Echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 2001, 88, 754-759.

53. Hijazi Z.M., Cao Q., Patel H.T. et al.: Transesophageal Echocardiographic Results of Catheter Closure of Atrial Septal Defect in Children and Adults Using the Amplatzer Device. *Am. J. Cardiol.* 2000, 85, 1387-1390.
54. Latiff H.A., Samion H., Kadhavel G. et al.: The value of transesophageal echocardiography in transcatheter closure of atrial septal defect in the oval fossa using the Amplatzer septal occluder. *Cardiol. Young* 2001, 11, 201-204.
55. Mazic U., Gavora P., Masura J.: The role of transesophageal echocardiography in transcatheter closure of secundum atrial septal defects by the Amplatzer septal occluder. *Am. Heart J.* 2001, 142, 482-488.
56. Momenah T.S., McElhinney D.B., Brook M.M. et al.: Transesophageal echocardiographic predictors for successful transcatheter closure of defects within the oval fossa using the CardioSeal septal occlusion device. *Cardiol. Young* 2000, 10, 510-518.
57. Podolec P., Tomkiewicz L., Szcześniak J., Tracz W.: Badania wysiłkowe z analizą gazów wydechowych w kardiologii. Schemat badania i wybrane parametry konieczne do oceny układu krążenia. *Przegl. Lek.* 1998, 55, 57-63.
58. Podolec P., Tomkiewicz L., Tracz W.: Testy wysiłkowe z pomiarami gazów wydechowych. Algorytm postępowania różnicującego schorzenia układu krążenia i oddechowego oraz przydatność w kardiologii. *Nowa Med.* 1998, 13, 9-13.
59. Brochu M.C., Baril J.F., Dore A. et al.: Improvement in Exercise Capacity in Asymptomatic and Mildly Symptomatic Adults After Atrial Septal Defect Percutaneous Closure. *Circulation* 2002, 106, 1821-1826.
60. Helber U., Baumann R., Seboldt H. et al.: Atrial Septal Defect in Adults: Cardiopulmonary Exercise Capacity Before and 4 Months and 10 Years After Defect Closure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997, 29, 1345-50.

61. Kobayashi Y., Nakanishi N., Kosakai Y. et al.: Pre- and postoperative exercise capacity associated with hemodynamics in adult patients with atrial septal defect: A retrospective study. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 1997, 11, 1062-1066.
62. Oelberg D., Marcotte F., Kreisman H. et al. Evaluation of Right Ventricular Systolic Pressure During Incremental Exercise by Doppler Echocardiography in Adults With Atrial Septal Defect. *Chest* 1998, 113, 1459-1465.
63. Cumming G.R.: Maximal Exercise Capacity of Children With Heart Defects. *Am. J. Cardiol.* 1978, 42, 613-619.
64. Matthys D.: Pre- and Postoperative Exercise Testing of the Child with Atrial Septal Defect. *Pediatr. Cardiol.* 1999, 20, 22-25.
65. Reybrouck T., Bisschop A., Dumoulin M. et al.: Cardiorespiratory exercise capacity after closure of atrial septal defect is influenced by the age at surgery. *Am. Heart J.* 1991,122, 1073-1078.
66. Durmała J., Rokicki W., Pilis W. i wsp.: Wydolność fizyczna dzieci po leczeniu kardiochirurgicznym ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej typu II. *Przegl. Lek.* 1998, 55, 378-381.
67. Ferlitz J.: Left Ventricular Function in Atrial Septal Defect: Are Interventricular Interactions Still Too Complex to Permit Definitive Analysis? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988, 12, 1288-1240.
68. Hocher B., Thone-Reineke C., Bauer C. et al.: The paracrine endothelin system: pathophysiology and implications in clinical medicine. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1997, 35, 175-189.
69. Krämer B.K., Ittner K.P., Beyer M.E. et al.: Circulatory and myocardial effects of endothelin. *J. Mol. Med.*, 1997, 75, 886-890.

70. Yanagisawa M., Kurihara H., Kurihara S. et al.: A potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 1988, 332, 411-415.
71. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D. et al.: Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.*. 1993, 328, 1606-1611.
72. Ito H.: Endothelins and cardiac hypertrophy. *Life Sci.*, 1997, 61, 585-593.
73. Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M.: Nadciśnienie tętnicze. *Medycyna Praktyczna* 2000, 191-200.
74. Snopek G., Pogorzelska H.: Role of endothelin in pathogenesis of pulmonary hypertension. *Med. Sci. Monit.*, 1998, 4, 383-387.
75. Jia B., Zhang S., Chen Z. et al.: Plasma endothelin 1 concentration in children with congenital heart defects. *Minerva Pediatr.* 1998, 50, 99-102.
76. Hoffman P. Przewodniczący zespołu.: Standardy Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Wady wrodzone serca u dorosłych. *Kardiol. Pol.* 2001, 54, 148-173.
77. Attie F., Rosas M., Granados N. et al.: Surgical Treatment for Secundum Atrial Septal Defects in Patients > 40 Years Old. A Randomized Clinical Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001, 38, 2036-2042.
78. Rigby M.L.: The era of transcatheter closure of atrial septal defects. *Heart* 1999, 81, 227-228.
79. Ferreira S.M., Ho S.Y., Anderson R.H.: Morphological study of defects of the atrial septum within the oval fossa: implications for transcatheter closure of the left-to-right shunt. *Br. Heart. J.* 1992, 67, 316.

80. Bayard Y., Reschke M., Buescheck F., et al.: Transcatheter occlusion of atrial septal defects, patent foramen ovale and left appendage - chances risk and state of art. Euro PCR 2004; The Paris Course on Revascularization Book 2004: 262 –273.
81. Nagm A.M., Rao P.S.: Percutaneous occlusion of complex atrial septal defects. J Invas Cardiol 2004, 16, 123 – 125.
82. Pedra C.A.C., Pedra S.R.F., Esteves C.A., et al.: Trancatheter closure of secundum atrial septal defects with complex anatomy. I Invas Cardiol 2004; 16: 117 – 122.
83. Pedra C.A.C., Pihkala J., Lee K-J., et al.: Transcatheter closure of atrial septal defects using Cardio-Seal implant. Heart 2000; 84: 320 – 326.
84. King T.D., Mills N.L.: Secundum atrial septal defects: non-operative closure during cardiac catheterisation. JAMA 1976; 235: 2506 – 09.
85. Rashkind W.J.: Transcatheter treatment of congenital heart disease. Circulation 1983; 67; 711- 716.
86. Lock J.E., Rome J.J., Davis R., et al.: Transcatheter closure of atrial septal defects – experimental studies. Circulation 1989, 79, 1091 – 1099.
87. Sievert H., Babic U., Hausdorf G.: on behalf of ASDOS study group: Transcatheter closure of atrial septal defects and patent foramen ovale with the ASDOS device. Am J Cardiol 1998, 82, 1405 –1413.
88. Masura J., Gavora P., Formanek A. et al.: Transcatheter closure of secundum atrial septal defect using the new self-centering Amplatzer septal occluder: initial human experience. Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1997, 42, 388-393.
89. Sharafuddin M.J., Gu X., Titus J.I., et al.: Transvenous closure of secundum atrial septal defects: preliminary results with a new self-expanding nitinol prosthesis in a swine model. Circulation 1997; 95: 2162-2168.

90. Berger F., Vogel M., Alexi-Meskishvili V. et al.: Comparison of results and complications of surgical and Amplatzer device closure of atrial septal defects. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999, 118, 674-678.
91. Berger F., Ewert P., Bjornstad P.G.: Transcatheter closure as standard treatment for most interatrial defects: experience in 200 patients treated with Amplatzer Septal Occluder. *Cardiol. Young.* 1999, 9, 468-473.
92. Chan K.C., Godman M.J., Wilson N. et al.: Transcatheter closure of atrial septal defect (ASD) with a new Nitinol double disc device (Amplatzer Septal Occluder, ASO). United Kingdom experience. *Eur. Heart J.* 1997, 18, Suppl., 896-899.
93. Masura J., Gavora P., Holan M.: Initial clinical results with the Amplatzer septal occluder. *Eur Heart J* 1997; 18: suppl 78.
94. Demkow M., Rużyło W., Konka M. i wsp.: Nieoperacyjne zamykanie ubytków międzyprzedsionkowych typu drugiego przy pomocy zapinki Amplatza. *Kardiol. Pol.* 2001, 54, 205-211.
95. Galal M.O., Wobst A., Halees Z. et al.: Peri-operative complications following surgical closure of atrial septal defect type II in 232 patients- a baseline study. *Eur. Heart J.* 1994, 15, 1381-1386.
96. Hovarth K., Burke R.P., Collins J.J. et al.: Surgical Treatment of Adult Atrial Septal Defect: Early and Long-Term Results. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992, 20, 1156-1159.
97. Szkutnik M., Białkowski J., Gavora P. i wsp.: Przeznaczyniowe zamykanie ubytków w przegrodzie międzyprzedsionkowej metodą implantacji Amplatzer Septal Occluder. *Kardiol. Pol.* 1998, 49, 216-222.
98. Zahn E.M., Hellenbrand W.E., Latson L.A. et al.: Transcatheter closure of secundum ASD's with the CardioSEAL Septal Occlusion System. Early results of the North American Trial. *Circulation* 1997, 96, Suppl I., 3178-3181.

99. Ghosh S., Chatterjee S., Black E., et al.: Surgical closure of atrial septal defects in adults: Effect of age at operation on outcome. *Heart*, 2002, 88, 485-488.
100. Jemielity M., Dyszkiewicz W., Paluszkiewicz L. et al.: Do patients over 40 years of age benefit from surgical closure of atrial septal defects? *Heart* 2001, 85, 300-303.
101. Shibata Y., Abe T., Kuribayashi R. et al.: Surgical Treatment of Isolated Secundum Atrial Septal Defect in Patients More Than 50 Years Old. *Ann. Thorac. Surg.* 1996, 62, 1096-1099.
102. Faela H.J., Sciegata A.M., Alonso J.L., Imelnitsky L.: ASD closure with the Amplatzer device. *J Interv Cardiol* 2003; 16: 393 – 397.
103. Szkutnik M., Białkowski J., Banaszak P., i wsp.: Przeznaczyniowe zamykanie ubytków przegrody międzyprzedsionkowej – doświadczenia własne na podstawie 111 cewnikowań. *Folia Cardiol* 2001; 8: 225 – 231.
104. Podolec P., Przewłocki T., Pieculewicz M., i wsp.: Przeskórne zamykanie ubytków w przegrodzie międzyprzedsionkowej przy pomocy zapinki Amplatza: wyniki i zmiany hemodynamiczne w obserwacji 6-miesięcznej. *Przegląd Lekarski* 2004; 61: 640 – 646.
105. Białkowski J., Karwot B., Szkutnik M. et al.: Closure of atrial septal defects in children. *Tex Heart Inst J* 2004; 31: 555 –559.
106. Chessa M., Carminati M., Butera G. et al.: Early and Late Complications Associated With Transcatheter Occlusion of Secundum Atrial Defect. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002, 39, 1061-1065.
107. Bink-Boelkens M.T., Meuzelaar K.S., Eygelaar A.: Arrhythmias after repair of secundum atrial septal defect: the influence of surgical modification. *Am. Heart J.* 1988, 115, 629-633.



108. Remme W.J., Swedberg K., Cleland J. et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2001, 22, 1527-60.
109. Hoffman P., Drożdż J., Gąsior Z., Kasprzak J.D., Kawalec W., Maciejewski M., Pasiński T., Szwed H.: Standardy Echokardiografii Klinicznej Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 1999 roku, dostępne na stronie internetowej <http://www.ptkardio.pl>.
110. Hoffman P.: Ultradźwiękowa ocena stosunku przepływu płucnego do systemowego. Doświadczenia własne. *Kardiol. Pol.* 1990, 1, 19-26.
111. Chaitman B.R.: Exercise Stress Testing In Braunwald E.: *Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001, 6, 129-159.
112. Jędrychowski W., Penar A.: Statystyczna analiza wyników badań naukowych w medycynie i biologii. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego. Wydanie I. Kraków 2000, 50-103.
113. Górkiewicz M., Kołacz J.: *Statystyka Medyczna*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego. Wydanie I. Kraków 2001, 207-276.
114. Harjula A., Kupari M., Ventila M. et al.: Early and late results of surgery for atrial septal defect in patients aged over 60 years. *J. Cardiovasc. Surg.* 1988, 29, 134-139.
115. Landi F., Cipriani L., Cochi A. et al.: Ostium Secundum Atrial Septal Defect in the Elderly. *J. Am. Ger. Soc.* 1991, 39, 60-63.
116. Chan K.C., Godman M.J., Walsh K., et al.: Transcatheter closure of atrial septal defect and interatrial communications with a new self expanding nitinol double disc device (Amplatzer septal occluder). *Heart* 1999; 82: 300–306.
117. Hijazi Z.M.: Catheter closure of atrial septal and ventricular septal defects using the Amplatzer devices. *Heart, Lung and Circulation* 2003; 12: S63 – S72.

118. Vincent R.N., Ravielle A.A., Diehl H.J.: Single-center experience with the Hellex Septal Occluder for closure atrial septal defects in children. *J Interven Cardiol* 2003; 16: 79 –82.
119. Podolec P., Przewłocki T., Pieculewicz M. i wsp.: Ocena zmian hemodynamicznych i wydolności fizycznej po przezskórnym zamknięciu ubytków w przegrodzie międzyprzedsionkowej przy pomocy zapinki Amplatza. *Kardiologia Pol* 2004; 61: II- 57 – 63.
120. Schraeder R.: Indication and techniques of transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Interven Cardiol* 2003; 16: 543 – 551.
121. Levi D.S., Moore J.W.: Embolization and retrieval of the Amplatzer Septal Occluder. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61: 543 –547.
122. Krumdorf U., Ostermyer S., Billinger K., et al.: Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 302 – 309.
123. Hildick-Smith D.J., Sullivan M., Wisbey M.: Amplatzer device closure of atrial septal defects in mature adults: analysis of 76 cases. *Heart* March 2004; Vol 90(3), 334-335.
124. Cowen M.E., Jeffrey R.R., Drakeley M.J. et al.: The results of surgery for atrial septal defect in patients aged fifty years and over. *Eur. Heart J.* 1990, 11, 29-34.
125. Majewska B., Różański J., Hoffman P. i wsp.: Nadciśnienie płucne u dorosłych pacjentów z ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej typu II przed operacją i w obserwacjach odległych. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1999, 6, 1083-1087.
126. Dave K., Pakrashi B.C., Wooler G.H. et al.: Atrial Septal Defect in Adults. Clinical and Hemodynamic Results of Surgery. *Am. J. Cardiol.* 1973, 31, 7-13.
127. Joseph M., Prashanthan S., Jitendra V. et al.: Effect of Chronic Right Atrial Stretch on Atrial Electrical Remodeling in Patients With an Atrial Septal Defect. *Circulation* 2003, 107, 1775-1782.
128. Szyszka A., Cieśliński A.: Migotanie przedsionków w wadach serca. Przyczyny, zasady postępowania. *Kardiologia Pol.* 1995, 42, 337-341.

129. Hill S.L., Berul C.I., Patel H.T. et al.: Early ECG abnormalities associated with transcatheter closure of atrial septal defect using Amplatzer septal occluder. *J Interv Card Electrophysiol* 2000 Oct 4:469-474.
130. Silversides C.K., Siu S.C., McLaughlin P.R. et al.: Symptomatic atrial arrhythmias and transcatheter closure of atrial septal defects in adults patients. *Heart* 2004 Oct Vol 90(10); 1194-1198.
131. Karwot B., Białkowski J., Szkutnik M.: Iatrogenic cardiac arrhythmias following transcatheter or surgical closure of atrial septal defect in children. *Kardiol Pol*; 2005 Jan; 62(1), 35-43
132. Shahan J., Alper L., Rosenmann D. et al.: Effect of Surgical Repair of Secundum-Type Atrial Septal Defect on Right Atrial, Right Ventricular, and Left Ventricular Volumes in Adults. *Am. J. Cardiol.* 2000, 86, 1395-1397.
133. Zhong-Dong D., Qi-Ling C., Koenig P., Heitschmidt M., Hijazi Z., : Speed of normalization of right ventricular volume overload after transcatheter closure of atrial septal defect in children and adults. *Am J Cardiol*, Vol.88(12), Dec 15, 2001 1450-1453.
134. Dhillon R., Josen M., Henein M., Redington A.: Transcatheter closure of atrial septal defect preverses right ventricular function. *Heart*, May 2002, Vol 87(5),461-470.
135. Veldtman G.R., Razack V., Siu S. et al.: Right ventricular form and function after percutaneous atrial septal defect device closure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2108 – 2113.
136. Kort H.W., Balzer D.T., Johnson M.C.: Resolution of right heart enlargement after closure of secundum atrial septal defect with transcatheter technique. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1528 – 1532.

137. Du Z-D., Cao Q-L., Koenig P., et al.: Speed of normalization of right ventricular volume overload after transcatheter closure of atrial septal defect in children and adults. *Am J Cardiol* 2001; 88: 185 – 188.
138. Paerlman A.S., Borer J.S., Clark Ch.E. et al.: Abnormal Right Ventricular Size and Ventricular Motion After Atrial Septal Defect Closure. Etiology and Functional Significance. *Am. J. Cardiol.* 1978, 41, 295-301.
139. Goc B., Mazurek B., Rokicki W. i wsp.: Układ krążenia i układ oddechowy dzieci po operacji ubytku przegrody międzyprzedsionkowej typu drugiego (ASD II). *Pol. Merk. Lek.* 2001, 60, 431-435.
140. Bando K., Palaniswamy V., Mark W. et al.: Dynamic changes of Endothelin-1, Nitric Oxide and Cyclic GMP in patients with congenital heart disease. *Circulation* 1997;96:II; 346-351.
141. Gorenflo M., Gross P., Bodey A. et al.: Plasma endothelin-1 in patients with left-to-right shunt. *Am Heart J* 1995;130:537-42.
142. Adatia I. Haworth S.G.: Circulating endothelin in children with congenital heart disease. *Br Heart J* 1993;69:233-236.
143. Tutar H.E., Imamoglu A., Atalay S. et al.: Plasma endothelin-1 levels in patients with left-to-right shunt with or without pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 1999, 70:57-62.

