Učinci ehokardiografskoga usklađivanja stimulacije biventrikulskoga elektrostimulatora

Brestovac, Marija

Doctoral thesis / Disertacija

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:462283

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Brestovac

Učinci ehokardiografskoga usklađivanja stimulacije biventrikulskoga elektrostimulatora

DISERTACIJA

Zagreb, 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Brestovac

Učinci ehokardiografskoga usklađivanja stimulacije biventrikulskoga elektrostimulatora

DISERTACIJA

Zagreb, 2022.

Disertacija je izrađena na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Sestre milosrdnice, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditeljica rada: prof.dr.sc. Jadranka Šeparović Hanževački

ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Jadranki Šeparović Hanževački, na stručnom vodstvu, edukaciji, vremenu i dobroti koje je nesebično darovala proteklih pet godina.
Zahvaljujem svojoj obitelji, osobito mami Luciji, na podršci, ohrabrenju i ljubavi bez čega izrada ove doktorske disertacije ne bi bila moguća.
Hvala docentici Zrinki Biloglav na sveobuhvatnoj pomoći, stručnim savjetima i dobroti.
Hvala i svim kolegama i suradnicima na pomoći i razumijevanju, osobito kolegama iz KBC Sestre milosrdnice te prof.dr.sc. Šime Manoli.
Od srca zahvaljujem svima koji su mi bili pomoć na putu.

Najviše od svega zahvaljujem Bogu za snagu u najtežim životnim trenucima.
Ovu doktorsku disertaciju posvećujem svojim nećacima Mili i Maksu.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA 1
   1.1. Definicija, mehanizmi i liječenje srčanog popuštanja 1
   1.2. Povezanost i utjecaj bloka lijeve grane provodnog sustava srca na sistoličku funkciju lijeve klijetke 3
   1.3. Resinkronizacijska terapija 12
2. HIPOTEZA 26
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 27
4. ISPITANICI I METODE 28
   4.1. Ispitanici 28
   4.2. Metode 30
5. REZULTATI 40
   5.1. Prikaz demografskih pokazatelja ispitivane populacije 40
   5.2. Promjena veličine i funkcije lijeve klijetke nakon ugradnje resinkronizacijskog uređaja 42
   5.3. Promjena širine QRS-a i vrijednosti NTproBNP-a nakon ugradnje resinkronizacijskog uređaja 44
   5.4. Usporedba funkcijskog statusa i kvalitete života prije i nakon ugradnje resinkronizacijskog uređaja po skupinama 46
   5.5. Rezultati praćenja učinka resinkronizacijske terapije 48
   5.6. Rezultati praćenja mehaničke disinkronije po skupinama nakon ugradnje resinkronizacijskog uređaja u odnosu na metodu optimizacije intervala stimulacije 55
   5.7. Regresijska analiza 58
6. DISKUSIJA 59
7. ZAKLJUČAK 70
8. SAŽETAK 72
9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU 74
10. LITERATURA 76
11. ŽIVOTOPIS 88

POPIS OZNAKA, KRATICA I ENGLESKIH IZRAZA

AV	Atrioventrikulski interval
AVd	Atrioventrikulska disinkronija
BMI	Indeks tjelese mase (eng. *body mass index*)
BSA	Tjelesna površina (eng. *body surface area*)
CRT	Resinkronizacijska terapija (eng. *cardiac resynchronization therapy*)
DA	Desna pretklijetka
DK	Desna klijetka
EDV	End-dijastolički volumen lijeve klijetke
EF	Ejekcijska frakcija lijeve klijetke
EKG	Elektrokardiogram
ESV	End-sistolički volumen lijeve klijetke
GLS	Globalna longitudinalna deformacija lijeve klijetke (eng. *global longitudinal strain*)
HF	Srčano popuštanje (eng. *heart failure)*
IVd	Intraventrikulska disinkronija
IVS	Interventrikulski septum
LA	Lijeva pretklijetka
LBBB	Blok lijeve grane provodnog sustava srca (eng. *left bundle branch block*)
LK	Lijeva klijetka
MR	Mitralna regurgitacija
NR	Non-respoder
NTproBNP	N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (eng. *N-terminal probrain natriuretic peptid)*
PAP	Tlak u plućnoj arteriji (eng. *pulmonary artery pressure*)
PAV	Stimulirani AV interval (eng. *paced AV*)

PV/AV	Vremenski odmak zatvaranja između pulmonalnog i aortnog zaliska
SAV	Vlastiti AV interval (eng. *sensed AV*)
SF	Rana sistolička kontrakcija IVS (eng. *septal flash*)
SF-36	Upitnik o kvaliteti života “The Medical Outcome Study 36-item short-form health survey”
SV	Udarni volumen (eng. *stroke volume*)
VVd	Interventrikulska disinkronija

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Definicija, mehanizmi i liječenje srčanog popuštanja

Pod pojmom srčano popuštanje (eng. *heart failure, HF*) podrazumijevamo klinički sindrom koji obilježavaju tipični simptomi, kao što su primjerice dispneja, umor, intolerancija napora, ortopneja i noćni kašalj te znakovi u koje ubrajamo periferne edeme, ascites, povišen tlak jugularnih vena, krepitacije na plućima, treći srčani ton, hepatomegaliju i kaheksiju. Uzrokovano je strukturnom ili funkcionalnom bolesti miokarda koja posljedično dovodi do sniženja srčanog indeksa i/ili povišenih intrakardijalnih tlakova u mirovanju ili naporu (1). Srčano popuštanje nalazimo u oko 2% odrasle populacije razvijenih zemalja (2). Ishemijska bolest srca ili ishemijska kardiomiopatija (eng. *cardiomyopathy, CMP*), najčešći je uzrok kardiomiopatija (3). Neishemijski uzroci su višestruki kao npr. dilatacijska koja može biti nasljedna i stečena, hipertenzivna, valvularna, postmiokarditična, tahikardna, toksična, infiltrativna CMP, CMP uzrokovana kanalopatijama, metaboličkim i hormonalnim poremećajima i drugo. Ako se ehokardiografski ili drugom slikovnom metodom utvrdi snižena istisna frakcije lijeve klijetke (eng. *ejection fraction, EF*) ispod 35% radi se o uznapredovalom srčanom popuštanju koje je često praćeno simptomima i znakovima ljevostranog, ali i desnostranog srčanog popuštanja, blokom lijeve grane provodnog sustava srca (eng. *left bundle branch block, LBBB*) sa znakovima nekoordinirane kontrakcije stijenki miokarda koju nazivamo disinkronija. Može se raditi o akutnom i kroničnom, sistoličkom i dijastoličkom te simptomatskom i asimtomatskom srčanom popuštanju. Pri srčanom popuštanju javljaju se brojni kompenzatorni mehanizmi, što osobito uključuje aktivaciju neurohumoralnog sustava. Povećanje koncentracije natriuretskih peptida, osobito N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (eng. *N-terminal probrain natriuretic peptide, NTproBNP*), smatra se obilježjem srčanog popuštanja (3). Autonomni i neurohormonalni regulatorni mehanizmi osiguravaju odgovarajući minutni volumen srca u različitim fiziološkim uvjetima. Sistolički performans

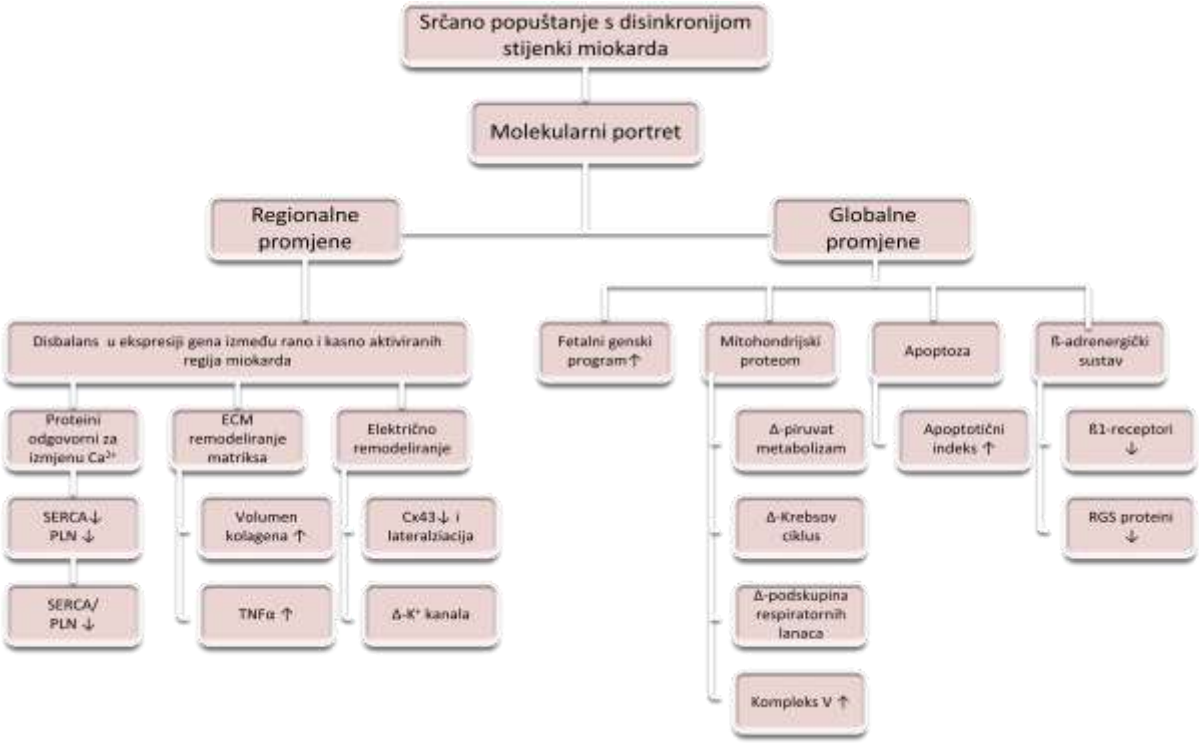
lijeve klijetke (LK) ovisi o tri čimbenika: *preload-u*, *afterload-u* i kontraktilitetu klijetki. Frank-Starlingov mehanizam objašnjava utjecaj *preload-a* mjeren enddijastoličkim volumenom lijeve klijetke (EDV) na sistoličku funkciju LK. Radi se o intrinzičnom svojstvu srca po kojem povećanje EDV LK dovodi do povećanog kontraktiliteta stijenki klijetki. To znači da u normalnim uvjetima srce može kompenzirati povećani priljev krvi u LK povećanjem minutnog volumena srca. Srčano popuštanje nastaje kada klijetka više nije u stanju osigurati odgovarajuću kontrakciju za dani EDV. Frank-Starlingov mehanizam važan je za razumijevanje fiziologije srčanog popuštanja i razvoj novih pristupa liječenju ove bolesti (4).

Liječenje uznapredovalog srčanog popuštanja u kliničkoj praksi je izuzetno zahtjevno, a uključuje medikamentne i mehaničke metode te u konačnici transplantaciju srca. Dostupni lijekovi, kao što su primjerice beta blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (eng. *angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI*), blokatori angiotenzinskih receptora (eng. *angiotensin II receptor blockers, ARB)*, antagonisti mineralkortikoidnih receptora (eng. *mineralcorticoid receptor antagonists, MRA*), inhibitori neprilizina i inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (eng. *sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2*), dokazano učinkovito smanjuju morbiditet i mortalitet u bolesnika s HF i reduciranom ejekcijskom, sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (eng. *heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF*) (1). Međutim, ako se unatoč optimalnoj medikamentnoj terapiji u minimalno tri mjeseca ne postigne kliničko i ehokardiografsko poboljšanje, razmatra se i primjena resinkronizacijske terapije (eng. *cardiac resynchronisation therapy*, CRT).

Usprkos brojnim mogućnostima liječenja, prognoza srčanog popuštanja općenito je loša. Tako se u literaturi navodi da jednogodišnji mortalitet hospitaliziranih bolesnika dobi do 75 godina iznosi oko 20%, dok se u bolesnika dobi iznad 75 godina kreće čak oko 40% (2). Zbog svega ranije navedenog od iznimne je važnosti rano postavljanje dijagnoze srčanog popuštanja i neodgađanje odgovarajćeg liječenja.

1.2. Povezanost i utjecaj bloka lijeve grane provodnog sustava srca na sistoličku funkciju lijeve klijetke

Već se dugi niz godina raspravlja o definiciji i patofiziologiji disinkronije miokarda i mogućim metodama liječenja. Srčano popuštanje s prisutnom disinkronijom dovodi do promjena u genskoj ekspresiji a posljedično i do strukturnih, elektrofizioloških i kontraktilnih promjena u srcu. One mogu biti regionalne i globalne (5,6). Regionalne promjene posljedica su disbalansa u ekspresiji gena između rano i kasno aktiviranih regija miokarda. Tako dolazi do promjena u izmjeni kalcija, remodeliranja izvanstaničnog matriksa praćeno porastom volumena kolagena i ekspresije TNF alfa. Utvrđene su i promjene u ionskim kanalima odgovornima za utok natrija u fazi 0 akcijskog potencijala, Connexin 43, te L tipu kalcijskih kanala. Pored strukturnog remodeliranja miokarda u srčanom popuštanju paralelno se događa i električno remodeliranje. U stijenkama LK koje se kasno električki aktiviraju, kao posljedica navedenih mehanizama, dolazi do usporavanja brzine provodljivosti električnog impulsa, skraćenja trajanje akcijskog potencijala i refrakternog perioda (7,8). Globalne promjene potaknute su, uz ostalo, pojačanom apoptozom i redukcijom beta-1 adrenergičke stimulacije, pojačanom aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, NTproBNP-a, kaspaza, osteopontina, transformirajućeg čimbenika rasta beta, metaloproteinaza matriksa i čimbenik rasta vezivnog tkiva te smanjenja cikličkog adenozin monofosfata i teških lanaca alfa miozina (9-12). Rezultati nekolicine istraživanja pokazuju obrat navedenih promjena po započinjanju resinkronizacijske terapije (**Slika 1**) (9–12). Disinkronija miokarda koja traje duže vremena kao i resinkronizacijska terapija utječu na depolarizaciju i repolarizaciju. Kako traje disinkronija, promjene u depolarizaciji vidljive su postupnim proširenjem QRS kompleksa u životinjskim modelima (13).

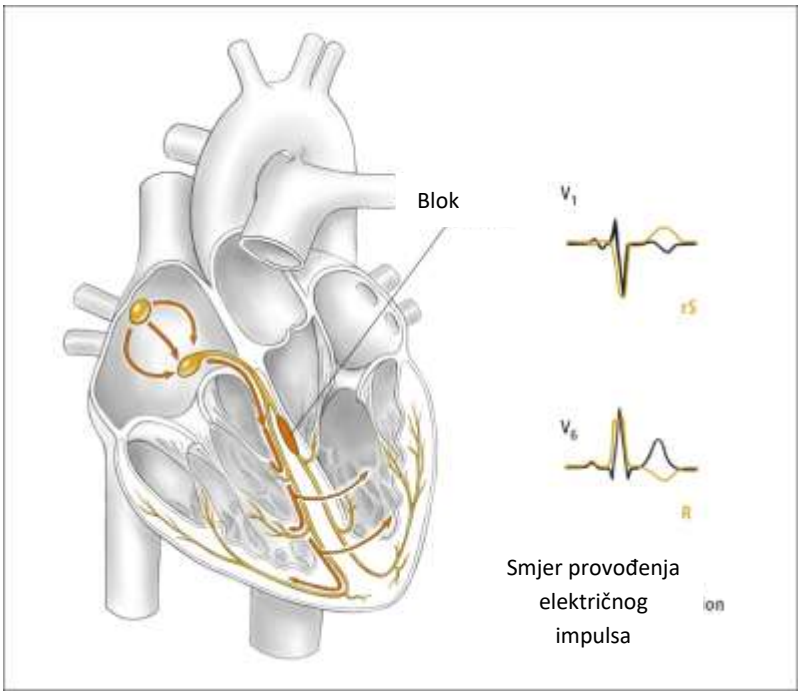


Slika 1. Molekularna osnova srčanog popuštanja

1.2.1 Električna disinkonija

Srčani akcijski potencijal započinje u sinusnom čvoru i doseže AV čvor unutar 100 milisekundi (ms). Usporavanje provođenja kroz AV čvor odgađa početak ventrikularne aktivacije za oko 80 ms kako bi se omogućio optimalan atrijski doprinos punjenju ventrikla tijekom dijastole. Brzo provođenje električnog impulsa kroz Hisov snop, grane snopa i Purkinjeov sustav aktivira cijelu lijevu klijetku unutar 60–80 ms. Endokard klijetke u normalnim uvjetima aktivira se unutar oko 20 ms, ostala transmuralna propagacija električnog impulsa od endokarda do epikarda zahtijeva dodatnih oko 50 ms. Ventrikularna aktivacija nastavlja se od subendokarda prema epikardu. Purkinjev sustav može biti oštećen ili zaobiđen pri nepravilnostima kondukcije kao što su LBBB ili iatrogena stimulacija ventrikla. U tim slučajevima impuls putuje kroz miokard u kojem je brzina provodljivosti

skoro četiri puta sporija u usporedbi sa specijaliziranim His-Purkinijevim sustavom (14) (**Slika 2**).



Slika 2. LBBB. Preuzeto i dorađeno iz McMaster Textbook of Internal Medicine

Višestruke varijacije u anatomiji lijeve grane provodnog sustava dodatno otežavaju dijagnozu LBBB. LBBB se može pojaviti iznenadno kada dođe do opstrukcije dotoka krvi ili jatrogeno nakon zamjene aortnog zaliska. U većini slučajeva LBBB je posljedica kronične bolesti miokarda što dovodi do spore degeneracije provodnog sustava (15). Često je LBBB proksimalno lokaliziran, a ta tvrdnja temelji se na činjenici da stimulacijom Hisova snopa dolazi do uskog QRS-a. Prema tome blok se u tim slučajevima nalazi proksimalno, čak i u distalnom dijelu AV čvora. Ranije studije opisale su pojam longitudinalne disocijacije Hisova snopa (16). Prema ovoj teoriji su lijeva i desna grana provodnog sustava izolirane unutar Hisova snopa. Tako ozljede unutar Hisova snopa mogu dovesti do totalnog AV bloka ili do boka grane (17). Studije mapiranja u LBBB-u i desnostranoj stimulaciji pokazale su da je LBBB obilježen sporom kondukcijom koji potječe iz slobodne stijenke desne klijetke postupno šireći se prema lateralnoj stijenci lijeve klijetke (18,19). U istraživanjima pacijenata upućenih na ugradnju uređaja za CRT utvrđena je velika raznolikost u

provodljivosti kroz IVS, od istovremene aktivacije LK i DK (blizu 0 ms) pa sve i do 80 ms. Spora transseptalna kondukcija mogla bi se objasniti transverzalnim provođenjem okomito na smjer niti provodnog sustava srca. Ipak, takva se kondukcija događa i kroz miokard LK, od endokarda prema epikardu gdje je pak brža nego kroz IVS. Prema tome, vjerojatno je da se u IVS događaju strukturne promjene koje usporavaju provođenje, pogotovo uslijed remodeliranja koje se događa u srčanom popuštanju.

Najčešće korištena metoda za procjenu električne disinkronije jest 12-kanalni EKG. QRS trajanje iznad 150 ms i LBBB obilježja su 1A razine preporuke za ugradnju CRT u važećim smjernicama (1). Samo trajanje QRS-a ne razlikuje desnostrane od ljevostranih poremećaja provodljivosti niti može razlikovati disinkroniju unutar i između klijetki. Tako je pored širine važna i morfologija QRS-a. Zadnjih 16 godina razvijeno je nekoliko neinvazivnih metoda procjene električne disinkronije. Kako nabraja Nguyen sa suradnicima, u te metode ubrajamo: EKG, mapiranje (2005.), EKG oslikavanje (2013.), vektorkardiografiju (2016.), EKG ultra visoke frekvencije (2017.) i EKG pojas (2017.) (12).

1.2.2. Mehanička disinkronija

Postojanje uske asocijacije između ekscitacije i kontrakcije, kako u normalnom srcu tako i u srčanom popuštanju pokazala je i studija elektromehaničkog mapiranja koristeći mjerenja poput deformacije miokarda i električne aktivacije. Prema tome, nekoordinirana stimulacija i ekscitacija stijenki miokarda dovodi do nekoordinirane kontrakcije miokarda. Tako preuranjena kontrakcija u području preuranjene ekscitacije IVS dovodi do istezanja dijelova neekscitiranog miokarda, koji su najudaljeniji od Hisova snopa (posterolateralna područja LK). U tim kasno aktiviranim regijama miokarda, u ranoj sistoli dolazi do istezanja a tek kasnije nakon što stigne val ekscitacije do sistoličkog skraćenja koje se događa postsistolički uslijed čega vršak srce se može klatiti lijevo desno. Zbog produljenog trajanja

provođenja implusa kroz regije miokarda dolazi do nekoordinirane kontrakcije, tj. intraventrikulske disinkronije stijenki miokarda (20). Jedno od mogućih objašnjenja navedenog jest da uranjenja kontrakcija jedne stijenke dovodi do istezanja stijenke koja još nije aktivirana, a njezino istezanje pokreće Frank-Starlingov mehanizam kojim dovodi do supranormalne kontrakcije kasno aktivirane stijenke.

Disinkronija rezultira akutnim negativnim učincima na kontraktilnost LK, posljedice su izravno vidlijve na funkciji lijeve klijetke. Korištenjem i analiziranjem krivulje tlak-volumen zametan je pomak u desno, tj. LK radi pod povećanim volumenom generirajući jednaki tlak. Ako spomenuto naprezanje potraje, zbog rane aktivacije kontrakcije u određenim regijama miokarda gubi se puni doprinos u ejekciji klijetke. S obzirom na to da kasno aktivirane stijenke u sistoli ne mogu nadoknaditi u cijelosti izgubljeni doprinos rano akitviranih dijelova klijetke, dolazi do pada istisne frakcije LK. Međutim, pomoću CRT-a događa se reverzni proces (21). Opisano istezanje IVS upućuje na to da dolazi do utroška energije bez jasne koristi za EF LK u sistoli što se zove „neučinkovita kontrakcija klijetki“ (eng. *wasted work*). Pokazalo se da tlačno opterećenje u smislu *afterload-a* dovodi do povećanja neiskorištenog utroška energije povećavajući disfunkciju IVS, što se može objektivizirati neproporcijalnim smanjenjenjm GLS i EF LK (22). Navedeno upućuje na to da je srce s prisutnom disinkronijom osjetljivije na povećanje *afterload-a* od srca sa sinkronim kontrakcijama (12).

Pod pojmom mehanička disinkronija podrazumijeva se neujednačena, tj. nekoordinirana regionalna kontraktilnost stijenki miokarda i najčešće se mjeri ehokardiografski (23). Pravilne i usklađene kontrakcije miokarda zahtijevaju zdrav kondukcijski sustav srca za provođenje elektirčnog impulsa što podrazumijeva pravilno atrioventrikulsko (AV), intraventrikulsko (IV) i interventrikulsko (VV) provođenje.

Kontrakcija atrija generira povećanje krajnjeg dijastoličkog tlaka LK pri relativno niskom srednjem venskom tlaku, štiteći tako plućni sustav od edema (24). U slučaju skraćenog ili produljenog AV vremenskog intervala, dolazi do narušavanja dijastoličkog punjenja LK smanjujući *preload*. Pravodobna atrijska kontrakcija pridonosi pravodobnom

zatvaranju atrioventrikulskih zalistaka. Produljeno trajanje AV kondukcije može dovesti do prerane inverzije gradijenata između atrija i klijetke uzrokujući dijastoličku mitralnu regurgitaciju. Gubitak *preloada* dodatno dovodi do slabljenja kontraktiliteta klijetki radi Starlingova mehanizma (4,25). Veliki broj pacijenata sa srčanim popuštanjem ima nepravilnosti ventrikulske provodljivosti, pretežno se radi o LBBB. Postoji niz poremećaja provodljivosti koji variraju od proksimalnijih blokova do više difuznog usporavanja provođenja impulsa. Kao posljedica toga, LK se električno aktivira kroz tkivo miokarda (26). U usporedbi sa specijaliziranim sustavom provođenja, brzina provođenja u tkivu miokarda je sporija i može dovesti do mehaničke inter- i intraventrikularne disinkronije. Zbog njihove izravne povezanosti, mehanička svojstva klijetki međusobno utječu jedna na drugu. Na ovu blisku interakciju dodatno utječu interventrikularni septum (IVS) i perikard. Tako promjene u predopterećenju (*preload)* i naknadnom opterećenju (*afterload)* jedne klijetke mijenjaju tlak u drugoj (27). Asinkrona električna aktivacija u slučaju LBBB-a dovodi do promijenjenog obrasca kontrakcije LK. Isprva dolazi do skraćenja IV septuma tijekom izovolumne kontrakcije, uzrokujući rano sistoličko istezanje suprotne, još uvijek neaktivirane posterolateralne stijenke. Naposljetku, ova posterolateralna stijenka aktivira se kasno i pokazuje kasno sistoličko ili čak post-sistoličko skraćivanje. Ova intraventrikulska disinhronija smanjuje učinkovitost istisne funkcije LK jer se dio metaboličke energije troši u intraventrikularnim pomacima volumena, a ne u ventrikulsku kontrakciju (28). Smetnje provođenja električnog impulsa progrediraju kako napreduje remodeliranje miokarda i dilatacija LK. Tako u 30% bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom postoje značajne intraventrikulske smetnje provođenja. Provedena su brojna istraživanja kako bi se odredili ehokardiografski parametri prikladni za procjenu disinkronije miokarda, istraženim mjerenjima nije se uspjelo otkriti leži li uzrok disinkronije u odgođenoj električnoj aktivaciji u smislu širokog QRS (LBBB) ili je uzrok primarno mehanički u smislu tlačnog opterećenja ili poremećaja kontraktilnosti miokarda. Ta nedovoljno definirana poveznica između električnog i mehaničkog uzroka disinkronije mogući je razlog ograničene primjene ehokardiografije u smislu unaprjeđenja selekcije bolesnika i procjene odgovora na CRT

(29,30). Potvrda prisutnosti disinkronije temelji se na određenim ehokardiografskim kriterijima mjerenjem parametara atrioventrikulske (AVd), intraventrikulske (IVd) i interventrikulske disinkronije (VVd). Postoji više tehnika optimizacije AV i VV intervala čini se dodatno otežava implementaciju ove metode u praćenju CRT bolesnika.

Nastojanja da se procijeni disinkronija miokarda rezultirala je brojnim istraživanjima koja su analizirala brojne ehokardiografske parametre. Tako je u početnim monocentričnim studijama pokazana korist uvažavanja parametara disinkronije na kliničke ishode. Koncept da je ehokardiografsko procjenjivanje disinkronije omogućilo dodatni povoljni utjecaj na odabir pacijenata u odnosu na trajanje/morfologiju QRS-a potaknuo je interes za primjenu ehokardiograskih parametara disinkronije u pacijenata sa srčanim popuštanjem s uskim QRS-om u svrhu procjene indikacije za CRT (31).

Pregled literature u kojoj je analizirano sedamdeset studija utvrdila je korist od primjene ehokardiografskih parametara kod procjene odgovora na CRT (32). Monocentrične retrospektivne studije pokazale su da mjere mehaničke disinkronije prije započinjanja srčane resinkronizacijske terapije (CRT), kao i akutne promjene nakon CRT-a predviđaju ishode bolje od širine QRS kompleksa (32–34). Studija koja je istraživala korist mjerenja ehokardiografskih parametara na ishode CRT-a (PROMISE-CRT) dizajnirana je i provedena kao prospektivna multicentrična studija koja je imala za cilj utvrditi jesu li akutne promjene, tjedan dana nakon ugradnje uređaja za CRT, u mehaničkoj disinkroniji miokarda povezane s odgovorom na CRT. Rezultati istraživanja govore u prilog važnosti ranog ispravljanja parametara disinkronije u postizanju reverznog remodeliranja miokarda (34).

Mehanička disinkronija miokarda je u protekla dva desetljeća detaljno istraživana, u počecima s doplerskim metodama nakon čega su uslijedila istraživanja deformacije miokarda metodama magnetske rezonance. Usprkos navedenim dijagnostičkim mogućnostima, u smjernicama nije uvrštena ni jedna od navedenih metoda kod navođenja indikacija za odabir pacijenata za CRT. U istraživanjima koje su služile kao temelj za određivanje smjernica, u bolesnika sa širokim QRS kompleksom mehanička disinkronija

nije pokazala dodatnu korist u poređenju s EKG parametrima (35). U studiji u kojoj je disinkronija bila jedini parametar selekcije bolesnika s uskim QRS kompleksom, CRT-a je čak imao štetni učinak (31). Treba naglasiti da poremećaj električne provodljivosti nije jedini uzrok disinkronije jer nije zanemariv utjecaj područja snižene kontraktilnosti i ožiljka stijenki (36). Uz sve navedeno brojna istraživanja su pokazala snažan utjecaj drugih parametara na kliničke ishode terapije CRT-om koje možemo smatrati relativno „jednostavnima“ kao što su primjerice flash IVS i ljuljanje apeksa LK (37).

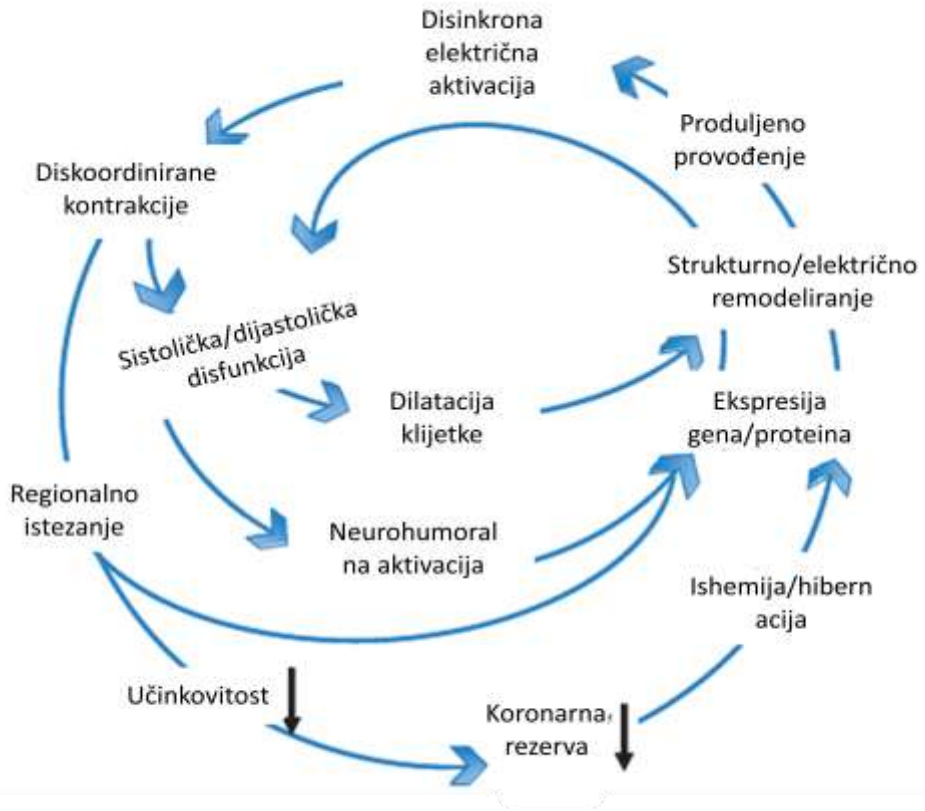
Daljnja posljedica disinkronije je redistribucija regionalne potrošnje energije u miokardu. Kako je efektivno skraćenje IVS izrazito sniženo, a ono suprotne stijenke neprimjereno povećano dolazi do regionalne, kompenzatorne hipertrofije kako bi se smanjilo tlačno opterećenje stijenke miokarda (38). Posljedično dolazi i do redistribucije koronarnog protoka što je dokazano kako u esperimentalnim životinjskim modelima tako i u bolesnika (39,40). Ova vrsta hipertrofije prediktor je nastanka srčanog popuštanja, aritmija i iznenadne srčane smrti (38).

Istraživanje koje je analiziralo uzorke biopsije miokarda desne klijetke 12 bolesnika kojima je ugrađen uređaj za CRT prema standardnim indikacijama, patohistološki utvrdila je kako dolazi do redukcije veličine miocita, intersticijske fibroze i TNF-alfa tri mjeseca nakon započinjanja CRT (41). De Maria i suradnici proveli su genetsko istraživanje na 156 bolesnika s CRT-om. Prvu skupinu, od 76 bolesnika, činili su bolesnici kod kojih nije došlo do reverznog remodeliranja miokarda definirano redukcijom ESV za ≥15% devet mjeseci od CRT. Drugu skupinu činili su bolesnici, njih ukupno 80, kod kojih je došlo do redukcije ESV. U toj skupini utvrđena je češća prisutnost određene alelne varijante gena za mineralkortikoidni receptor. Navedenim rezultatima pokazalo se da polimorfizam gena za renin-angiotenzin-aldosteron sustav utječe na reverzno remodeliranje u bolesnika s uređajem za CRT (42).

Ranije navedena istraživanja jasno upućuju da reverzno remodeliranje pozitivno utječe na dugoročne ishode nakon CRT. Smanjenje volumena LK dovodi do smanjenja

tlačnog opterećenja na stijenke, što udruženo s poboljšanjem funkcije LK smanjuje naurohumoralnu aktivaciju (12).

Zaključno, u kliničkom smislu, akutne posljedice električne disinkronije povezane su s redukcijom EF LK i dilatacije LK, povećanja EDV, redukcije GLS, neurohumoralne aktivacije, pogoršanja dijastoličke funkcije LK smanjenjem trajanja dijastoličkog punjenja te desnostranim pomakom krivulje tlak-volumen mjeren kateterskim tehnikama (**Slika 3**). Dobra sistolička funkcija srca zavisi o sinkroniziranoj i dobro distribuiranoj električnoj aktivaciji miokarda. Važnost toga razvidna je kada uslijed sporijeg provođenja impulsa, što je primjer kod stimulacije klijetke i LBBB, dolazi do strukturne i funkcionalne disfunkcije miokarda. Spora provodljivost električnog impulsa dovodi do velike razlike u vremenu aktivacije i kontrakcije unutar klijetke i između klijetki što može dovesti do disinkronijom uzrokovane kardiomiopatije koja je prikladna za liječenje resinkronizacijskom terapijom.



Slika 3. Shematski prikaz mehanizma prilagodbe na disinkroniju miokarda. Preuzeto i dorađeno iz „Pathobiology of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy“(12)

1.3. Resinkronizacijska terapija

Resinkronizacijska terapija (engl. *cardiac resynchronization therapy, CRT*) predstavlja prekretnicu u liječenju simptomatskog uznapredovalog srčanog popuštanja sa značajnim poremećajima provođenja električnog impulsa, dovodeći do značajnog smanjenja morbiditeta i mortaliteta, poboljšanja simptoma i kvalitete života u bolesnika s dobrim odgovorom na CRT. Učinkovitost CRT dokazana je velikim randomiziranim studijama (43–48) na kojima su utemeljene važeće smjernice za srčanu stimulaciju i resinkronizacijsku terapiju (2) i liječenje akutnog i kroničnog srčanog popuštanja (1). Prema njima CRT je indicirana u bolesnika sa simptomatskim srčanim popuštanjem, LBBB s trajanjem QRS ≥ 130 ms, EFLK ≤ 35% unatoč optimalnoj medikamentnoj terapiji. Resinkronizacijska terapija u većini slučajeva podrazumijeva ugradnju triju elektroda, u desnu pretklijetku, desnu klijetku i jednu od grana koronarnog sinusa za LK. Ako se radi o ishemijskoj kardiomiopatiji, elektroda za LK se nastoji postaviti u područje posljednje mehaničke aktivacije i najmanjim ožiljkom, a ovisi o anatomiji venskog sustava koronarnog sliva. Položaj elektrode za LK važan je čimbenik u odgovoru na CRT. Najčešće se postavlja u lateralnu i posterolateralnu granu koronarnog sinusa. Korištenjem kvadripolarnih elektroda moguće je stimulirati LK na jednoj od četiri moguće lokacije ovisno o najpovoljnijem odgovoru te time postići bolji odgovor na CRT (49).

1.3.1 Učinci resinkronizacijske terapije

Svrha CRT je postići koordinirane kontrakcije stijenki miokarda koji, zbog LBBB-a, inicijalno kasne te dovodi do slabljenja sistoličke funkcije lijeve klijetke (LK). Multicentrična, randomizirana, internacionalna studija, CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) analizirala je ukupno 813 bolesnika sa simptomatskim srčanim popuštanjem, sniženom sistoličkom funkcijom, funkcijskog stadija NYHA III i IV stupnja i disinkronijom lijeve klijetke, u sinus ritmu, na medikamentnoj terapiji s bolesnicima koji su uz

medikamentnu terapiju imali i ugrađen resinkronizacijski uređaj bez defibrilatorske komponente (43). Pokazala je da CRT učinkovito smanjuje smrtnost za 36%. To je prva studija koja je pokazala sniženje vrijednosti NtproBNP nakon CRT i prva studija koja je koristila mjere disinkronije kao uključne kriterije za CRT. Također, pokazala je da ehokardiografski parametri disinkronije miokarda, među kojima je interventrikulsko mehaničko kašnjenje (>40 ms), može predvidjeti odgovor na CRT te dugoročne ishode u smislu mortaliteta i morbiditeta. Povoljni ishodi iz CARE-HF studije vidljivi su poboljšanjem NYHA statusa, EF, kvalitete života, smanjenje aree miralne insuficijencije, indeksirane vrijednosti end-sistoličkog volumena, pozitivno remodeliranje miokarda i smanjenje interventrikulskog mehaničkog kašljenjenja (43). Međutim, ovi su rezultati opovrgnuti multicentričnom studijom PROSPECT (Predictors of Response to CRT) koja nije uspjela dokazati da nijedan od 12 analiziranih ehokardiografskih parametara disinkronije može biti od koristi u odabiru bolesnika za CRT (35). U bolesnika s uskim QRS perzistentna disinkronija bila je povezana s lošijim ishodima u smislu veće smrtnosti i broja hospitalizacija nevezano uz liječenje CRT-om, dok su hospitalizacije bile jasno povezane s pogoršanjem longitudinalne (GLS) i radijalne deformacije miokarda (50). U studiji koju je proveo Moss i sur. na 1.820 bolesnika sa teškim srčanim popuštanjem s EF ≤30% (ishemijske i neishemijske etiologije), LBBB, QRS>130 ms i NYHA I i II stupnja, pokazala je da CRT dovodi do redukcije epizoda akutizacije srčanog popuštanja za 41% primarno u skupini bolesnika sa QRS>150 ms u odnosu na bolesnike kojima je ugrađen kardioverter defibrilator. Također, došlo je do značajne redukcije volumena lijeve klijetke uz oporavak EF. Razlika nije bila prisutna između bolesnika s ishemijskom i nesihemijskom kardiomiopatijom (47).

Bakos je sa suradnicima proveo istraživanje na 202 bolesnika s CRT uređajem s ciljem utvrđivanja kombiniranog odgovora na CRT. Povoljni ishodi bili su definirani prema sljedećoj podjeli: ehokardiografski (ESV smanjenje za 15%), klinički (smanjenje NYHA za jedan ili više stupnja) i smanjenje vrijednosti NTProBNP za više ili jednako 25% nakon šest mjeseci od ugadnje CRT uređaja. Prema rezultatima ove studije bolesnici kod kojih je došlo

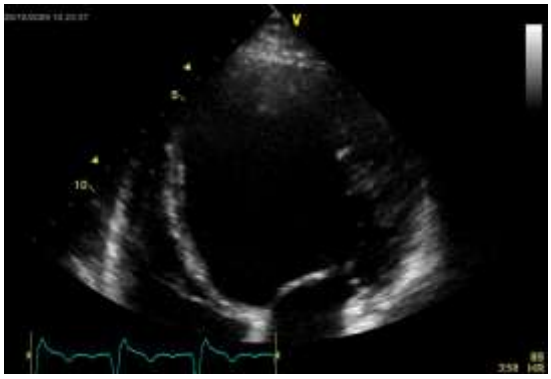
do povoljnog ehokardiografskog i kliničkog odgovora na CRT imali su smanjenje NTproBNP za više ili jednako 25% (51).

Treba napomenuti kako ugradnja uređaja za resinkronizaciju predstavlja veliki materijalni trošak te izlaže bolesnike potencijalnim komplikacijama stoga postoji potreba za pooštravanjem kriterija za ugradnju CRT. Kriteriji koji su pokazali povoljniji učinak na CRT su LBBB, QRS>150 ms, povoljna anatomija koronarnog sinusa, ženski spol i neishemijska kardiomiopatija dok su MR, disfunkcija desne klijetke i FA povezani s nepovoljnim odgovorom na CRT (52–57). Odgovor na CRT također ovisi i o prisutnosti transmuralnog ožiljka inferolateralne stijenke koja je najčešće predilekcijsko mjesto za stimulaciju elektrodom za LK (58). Novije studije istraživale su stimulaciju endokarda lijeve klijetke i pokazali da u određenih pacijenata ova metoda može dovesti do povoljnih ishoda. Međutim, ovaj pristup još nije dovoljno istražen te se rutinski ne primijenjuje (59).

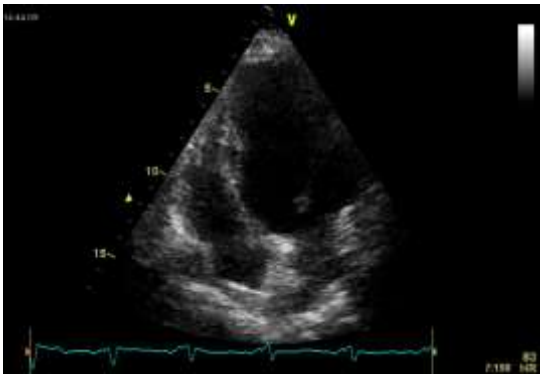
Bolesnici s pozitivnim odgovorom na CRT pokazuju hemodinamsko i kliničko poboljšanje mjereno višestrukim ehokardiografskim i kliničkim parametrima. Najčešće podrazumijeva redukciju EDV i ESV LK, poboljšanje NYHA statusa i kvalitete života mjereno upitnicima o kvaliteti zdravlja, sinkrone kontrakcije miokarda, povećanje EF LK, a često i smanjenjem trajanja QRS-a te vrijednosti NTproBNP (21,43–48). Nekolicina studija upućuju i na smanjenje neurohumoralnih i proinflamatornih biomarkera uz CRT (60,61).

Akutno poboljšanje koje se događa nakon CRT-a može se pripisati korekciji elektromehaničke disinkronije. CRT postiže, među ostalim benefitima, i poboljšanje GLS LK (62). Invazivnim mjerenjima potrošnje kisika u miokardu, tlaka u LK i aorti i protoka kroz koronarne arterije, Nelson je sa suradnicima pokazao da resinkronizacijska terapija u bolesnika s dilatativnom kardiomiopatijom i LBBB dovodi trenutačno do smanjenja utrošene energije (63). Tako CRT ima određeni učinak na smanjenje rizika hipoperfuzije miokarda u bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom. Do sada su istraživani brojni kriteriji koji bi mogli upućivati na povoljan ishod resinkronizacijske terapije. Pregled literature 26 najcitiranijih članaka u tom području utvrdilo je 17 različitih kriterija povezanih s odgovorom na CRT. U

studiji PROSPECT (Predicotrs of Response to Cariac Resynchronization Therapy) postotak pozitivnog odgovora kretao se između 32% i 91% za 15 od navedenih 17 spomenutih kriterija. Tako je 99% ispitanika imalo pozitivan odgovor na CRT prema barem jednom od navedenih 15 kriterija analiziranih u studiji, a 94% ispitanika klasificirani su kao non-*responderi* prema barem jednom kriteriju. Studija je pokazala da nema jasnog dogovora oko korištenja metoda za procjenu odgovora na CRT u 75%, osim u 4% čiji su dokazi konzistentni s obzirom na to da je razvidno da se radi o području istraživanja u kojem je teško ujednačiti rezultate provedenih studija (64). Studija provedena na 40 bolesnika sa simptomatskim srčanim popuštanjem i ugrađenim uređajem za CRT analizirala je utjecaj ranog optimiziranja AV i VV intervala. Naime, bolesnici su nakon ugradnje uređaja za CRT te ehokardiografske optimizacije AV intervala podijeljeni u dvije skupine. Prvoj skupini VV interval optimiziran je odmah ehokardiografskom metodom dok je druga skupina imala tvorničke postavke. Nakon dva tjedna zamijenjene su metode optimizacije. Nakon mjesec dana, pored ostalih istraživanih parametara, IVMD i NTproBNP pokazali su se značajno boljim u skupini kojoj je odmah uz AV optimiziran i VV interval koristeći ehokardiografsku metodu. Nakon 6 i 12 mjeseci došlo je i do značajne redukcije endsistoličkog i enddijastoličkog dijametra te poboljšanja EF LK. U navedenoj studiji povoljan odgovor na CRT bio je prisutan u čak 92% bolesnika. Tako bi rana optimizacija AV i VV intervala ehokardiografskom metodom mogla doprinijeti većem postotoku *respondera* (65).



Prije CRT ESV 115 ml



6 mjeseci nakon CRT ESV 81 ml

Slika 4. Apikalni prikaz iz četiri šupljine prije i šest mjeseci nakon resinkronizacijske terapije

1.3.2. Vrste optimizacije resinkronizacijskog uređaja

Da bi CRT uređaj uredno funkcionirao i postigao željeni povoljni ishod potrebno je optimizirati stimulaciju svih triju elektroda. Do sada su opisane razne ehokardiografske i elektrokardiografske tehnike za usklađivanje slijeda aktivacije desnog atrija (DA), desne klijetke (DK) i LK s ciljem postizanja optimalnih vremenskih intervala provođenja impulsa, a time i povoljnijeg mehaničkog odgovora. Atrioventrikularno (AV) kašnjenje predstavlja vrijeme aktivacije između DA i DK. Navedeni intervali mjere se u milisekundama (ms). Programirati se mogu (a) period detekcije spontane atrijske aktivnosti (eng. *sensed AV interval, SAV*), (b) stimulirani AV interval (eng. *paced AV interval, PAV*) ili (c) parametri stimulacije između DK i LK koja može biti istovremena (0 ms), lijeva preekscitacija (LK-DK) ili rjeđe desna preekscitcija (DK-LK).

Najčešće se koriste tri vrste optimizacije parametara stimulacije CRT uređaja:

1) Elektrokardiografska metoda

Elektrokardiografska metoda optimizacije CRT-a temelji se na postizanju što većeg skraćenja širine QRS kompleksa. Mnoge studije su istraživale utjecaj duljine trajanja QRS kompleksa s ishodima CRT. Tako su ranije studije pokazale povezanost skraćivanja trajanja QRS-a s povoljnim ehokardiografskim ishodima nakon CRT te predstavljaju nezavisni prediktivni čimbenik (66). Iako je rezultat meta analize 15 velikih CRT kliničkih studija pokazao da širina QRS predviđa pozitivan odgovor u 2/3 bolesnika, druge studije nisu našle povezanost trajanja QRS s parametrima funkcionalnog i mehaničkog odgovora na CRT. U istraživanju Khidira i sur. na 973 HF bolesnika s CRT (315 bolesnika (32%) s QRS<150 ms a 658 bolesika (68%) s QRS≥150 ms) pokazalo se kako trajanje QRS-a nije bilo povezano s dugoročnim preživljenjem ali morfologija QRS jest. Tako je prisutnost non-LBBB bila povezana s lošijim ishodom u smislu preživljenja (67). Druga studija pokazala je da u bolesnika s QRS>159 ms i LBBB kojima je ugrađen resinkronizacijski uređaj češće

dolazi do reverznog remodeliranja miokarda i poboljšanja EFLK (68). Po ugradnji CRT uređaja, na širinu QRS-a utječe položaj postavljenih elektroda za DK i LK. Pored navedenog, učinkovita metoda postizanja uskog QRS-a jest i fuzija impulsa s intrinzičnom kondukcijom (66). Pokazalo se i da nakon duljeg djelovanja CRT-a dolazi do skraćenja trajanja QRS, kako stimulirnog tako i nativnog. CRT može dovesti do suženja nativnog QRS nakon 6 mjeseci i to suženje povezano je sa smanjenjem ESV≥15% i MR (69).

2) Ehokardiografska metoda

Ehokardiografska metoda temelji se na utvrđivanju zaostale mehaničke disinkronije stijenki miokarda nakon ugradnje CRT-a. Kako širina QRS u praćenju nakon ugradnje CRT ne mora korelirati s mehaničkim odgovorom na CRT (70) ostaje potreba praćenja bolesnika dodatnim dijagnostičkim metodama kojima bi se pravovremeno objektivizirao povoljan ili nepovoljan odgovor na CRT. Prikladna, pouzdana i široko dostupna metoda za praćenje bolesnika s CRT jest ehokardiografija. Sinner i sur. objavili su rezultate istraživanja u kojem su retrospektivno analizirali 48 bolesnika s empirijski postavljenim parametrima CRT i ustanovili da 50% bolesnika s empirijski namještenim parametrima CRT imaju AV disinkroniju nakon 6 mjeseci od ugradnje unatoč usklađivanju AV intervala prema elektrokardiografskim algoritmima te smatraju opravdanim bolesnike uputiti na ehokardiografsko usklađivanje stimulacije. Najbolji odnosi protoka kroz mitralni i aortalni zalistak kao i ejekcijski protok u lijevoj klijetci događa se pri optimalno namještenom AV intervalu (71). Provedenom sustavnom analizom literature u bazi podataka PubMed (CARTEDO) kao i u studijama koje su proveli Mele te Rodriguez sa suradnicima ističe se nezaobilazna uloga ehokardiografije kako u odabiru bolesnika za ugradnju CRT, pozicioniranju elektrode za LK, određivanju odgovarajućeg elektromehaničkog i hemodinamskog odgovora na CRT te u praćenju bolesnika (72,73).

Studija Smart AV randomizirana je, multicentrična, dvostruko slijepa studija koja je ispitivala bolesnike sa srčanim popuštanjem, u sinus ritmu prilikom ugradnje uređaja, istisnom frakcijom LK≤35%, QRS širinom ≥120 ms, pod optimalnom medikamentnom

terapijom, liječenih resinkronizacijskom terapijom. Uključivala je ukupno 980 bolesnika svrstane u tri skupine. Prva skupina imala je fiksna trajanja atrioventrikularnog kašnjenja (120 ms), drugoj skupini atrioventrikularni (AV) interval određen je elektrokardiografskom SmartDelay metodom, a trećoj ehokardiografskom metodom. Ispitanici su praćeni prije ugradnje uređaja za resinkronizacijsko liječenje, 3 i 6 mjeseci nakon ugradnje. Primarni cilj je bio odrediti uspješnost u smanjenju endsistoličkog volumena lijeve klijetke nakon 6 mjeseci od ugradnje uređaja. Rezultati nisu pokazali prednost ehokardiografskog usklađivanja AV nad fiksnim intervalom trajanja 120 ms (74). Ehokardiografska potvrda disinkronije još nije uvrštena u važećim smjernicama kao kriteriji za resinkronizacijsku terapiju. S obzirom na to da ehokardiografska optimizacija zahtijeva više vremena, posebnu opremu, edukaciju ehosonografičara i podložna je i intra i interoperativnim razlikama, ova metoda nije naišla na široku, rutinsku, uporabu u praćenju bolesnika s CRT. Važeće smjernice trenutno ne preporučuju rutinsku AV i VV UZV optimizaciju kod svih bolesnika. Istraživanje FREEDOM (Frequent optimization study Using the QuickOpt Method) (75) objavljeno 2010. god. pokazalo je da tek nekolicina od 108 istraživača iz 16 zemalja rutinski provode optimizaciju CRT postavki u svih bolesnika dok ostali optimizaciju provode jedino u bolesnika kod kojih nije došlo do očekivanog kliničkog poboljšanja (non-responder, NR). Trenutno ne postoji jasan konsenzus vezan uz praćenje i optimizaciju hemodinamskih parametara nakon CRT. Od strane Europskog kardiološkog društva, ehokardiografsko usklađivanje stimulacije resinkronizacijskog uređaja smatra se vremenski zahtjevnim te je preporučeno provoditi ga u kliničkih NR (2).

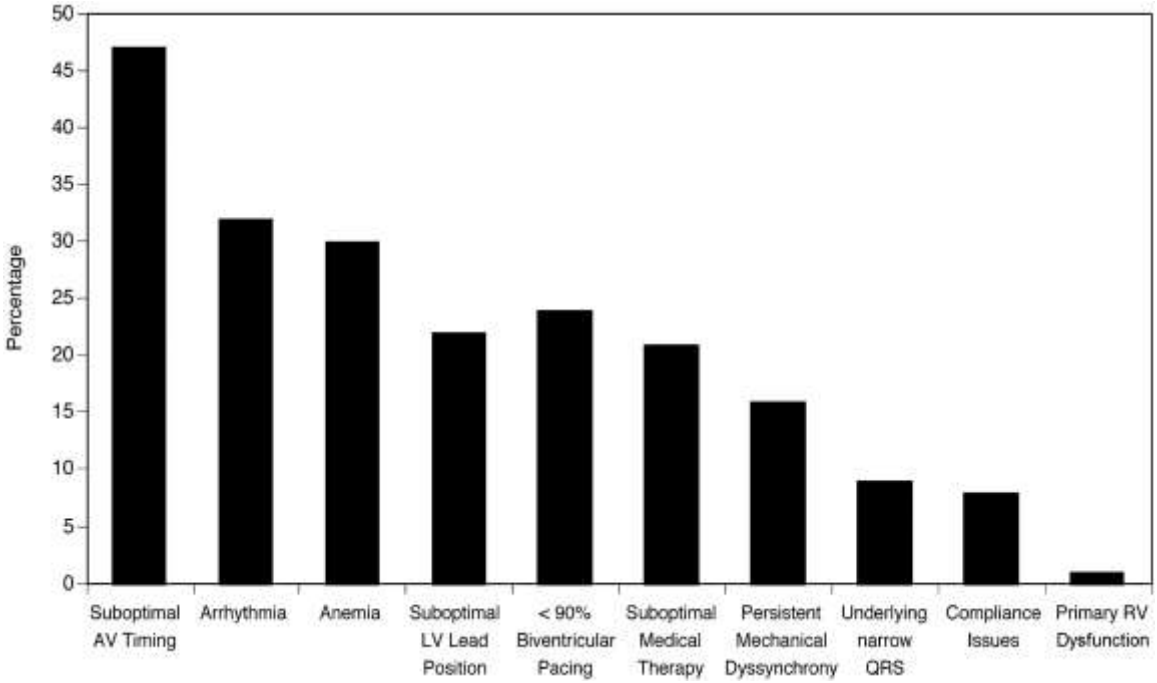
3) Automatizirana optimizacija pomoću algoritama elektrostimulatora

Riječ je o automatskom sustavu optimizacije resinkronizacijskog uređaja baziranom na temelju algoritma koji koristi intrakardijalne elektrokardiograme za optimizaciju AV i VV intervala. Najčešće korišteni automatski algoritmi su: QuickOpt, SyncAV (St Jude Medical—Abbott); SmartDelay (Boston Scientific); AdaptivCRT (Medtronic). Maksimalno skraćenje QRS-a se rijetko postiže nominalno postavljenim AV i VV intervalima, međutim korištenjem

automatskih algoritama mogu se postići uži QRS-ovi prilagođavanjem varijablnosti intrinzičnih AV i VV intervala (66). Nekoliko je studija pokazalo akutne hemodinamske prednosti optimizacije AV i VV intervala. Iako je optimizacija vođena ehokardiografijom lako dostupna metoda, ipak je logistički izazovna, vremenski zahtjevna, pri kojoj se programski parametri mjere u mirovanju i u ležećem položaju. Stoga je optimizacija parametara uređaja pomoću programirnih algoritama posebno privlačna. Međutim, studije koje su koristile takozvane "statičke" algoritme za mjerenje i programiranje AV i VV intervala jednom pri svakom posjetu kardiologu, dale su neutralne rezultate u usporedbi s ehokardiograskom optimizacijom AV i VV intervala. Neuspjeh takvog "statičkog" pristupa najvjerojatnije leži u nemogućnosti kontinuiranog prilagođavanja AV i VV intervala tijekom fizioloških stanja poput tjelovježbe, ali je također posljedica promjena koje nastaju u sklopu prirodne progresije podležeće bolesti. Nova tehnologija koja koristi SonR-ov senzor za kontraktilnost ili Adaptivni CRT algoritam automatski optimiziraju AV i VV interval, uzimajući u obzir fizičku aktivnost pacijenta. Klinički rezultati navedenih algoritama obećavaju. Pojedine studije čak upućuju na superiornost ovog pristupa u usporedbi s ehokardiografskom optimizacijom (76,77).

d) *Ostale metode*

Od ostalih, manje korištenih metoda optimizacije CRT uređaja poznati su mapiranje aktivacije tjelesne površine (eng. Body surface activation mapping), invazivna hemodinamska mjerenja tlakova i volumena u LK te alternativne tehnike kao što su kardiografska impedanca i neinvazivna radijalna tonometrija (7).



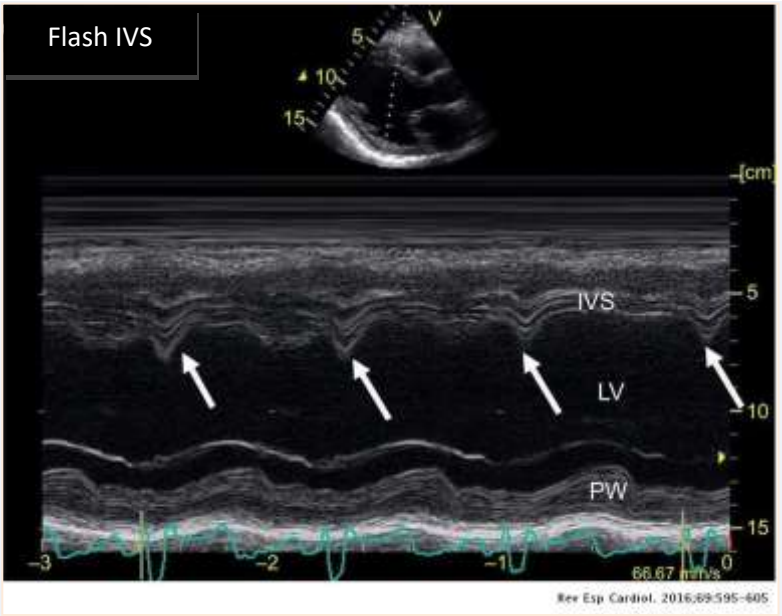
Slika 5. Potencijalni razlozi suboptimalnog odgovora na resinkronizacijsku terapiju, preuzeto iz "Insights From a Cardiac Resynchronization Optimization Clinic as Part of a Heart Failure Disease Management Program" (78)

1.4. Povezanost načina optimizacije resinkronizacijskog uređaja i ehokardiografskih pokazatelja disinkronije s povoljnim odgovorom na resinkronizacijsko liječenje – dosadašnja istraživanja

Budući da znatan broj pacijenata ne reagira adekvatno na CRT, predloženi su ehokardiografski kriteriji disinkronije miokarda kao mogući čimbenici za unaprjeđenje izbora kandidata za CRT. U dosadašnjim istraživanjima ispitivani su brojni ehokardiografski parametri koji imaju različiti stupanj asocijacije s odgovorom na CRT.

(i) *Rana kontrakcija i relaksacija interventrikulskog septuma u izovolumetrijskom periodu* (engl. *septal flash, SF*) pokazala se kao značajan čimbenik povezan s odgovorom na CRT. Feigenbaum je sa suradnicima prvi put opisao ovaj parametar 1974.godine, međutim, tek se od 2008. godine koristi u procjeni disinkronije u bolesnika s CRT-om (79). Ovaj

parametar pokazao se kao robustan i dominantni prediktor CRT odgovora u nedavnim opservacijskim i retrospektivnim studijama.(29,33,37,80) te je jedan od najistraživanijih parametara disinkronije u bolesnika s CRT. SF predstavlja brzi pomak IVS u lijevo tijekom rane sistole, započinje i završava prije otvaranja aortnog zaliska, tj. u izovolumetrijskom periodu (81). Tijekom desno-lijevog SF, LK apeks povlači se prema IVS i predstavlja početnu kretnju zvanu "ljuljanje apeksa". Pri tome dolazi do istezanja inferolateralne stijenke uzrokovano relativno uranjenom kontrakcijom DK i IVS . U tipičnom LBBB, IVS se električki aktivira s desne umjesto s lijeve strane. SF se može utvrditi najčešće samim pogledom na kretnje IVS, u M-modu duge i kratke parasternalne osi, mjerenjem deformacije miokarda IVS i pomoću magnetske rezonance (33,82,83). Stanković i suradnici analizirali su ishode 1060 bolesnika s CRT-om kroz period praćenja prosječno 46 mjeseci. Pokazali su, ako dođe do ispravljanja SF uz CRT, dolazi do reverznog remodeliranja miokarda s 79% senzitivnosti i 74% specifičnosti. SF se pokazao kao neovisni prediktivni čimbenik redukcije mortaliteta od bilo kojeg uzroka u takvih bolesnika. Istraživači navedenog istaživanja iznose tvrdnju da SF ima veliku vrijednost u procjenu odgovora na CRT uz kliničke varijable i QRS širinu (37).



IVS – interventrikuslki septum, LV – lijeva klijetka, PW – posteriorna stijenka

Slika 5. Flash interventrikulskog septuma

(ii) Nepravilnosti u punjenju LK, prikazano transmitralnim protokom pomoću E i A vala

Važnu ulogu u poboljšanju funkcije lijeve klijetke na CRT ima optimalno programirano atrioventrikularno kašnjenje. Za postizanje optimalnog AV intervala koristi se više metoda. Često istraživana metoda optimiziranja AV kašnjenja jest Ritterova metoda. Ona se temelji na programiranju AV kašnjenja kako bi se izbjeglo produljeno AV provođenje, sinkronizirao završni dio mitralnog utoka (A val) s otpočinjanjem ventrikulske kontrakcije a time poboljšalo dijastoličko punjenje. Ova metoda vrši se mjerenjem vremenskog odmaka od stimulacije klijetke do zatvaranja mitralnog zaliska pri dugom AV provođenju od 160 do 200 ms i kratkom, trajanja 50 do 60 ms. Kod dulje programiranog AV intervala, vrijeme kasnog mitralnog utoka, tj. A-val, je očuvano, ali pri kratkom AV intervalu trajanje A-vala se skraćuje i može doći do trunkacije, tj. do nepotpuno dovršenog A vala. Druga metoda optimizirana AV provođenja jest „iterativna metoda“. Provodi se na način da se prilagođavanjem različitih vrijednosti AV intervala postiže razdvajanje inicijalno fuzioniranih E i A valova u transmitralnom protoku. Utjecaj na obje transmitralne metode ima frekvencija srca, tako više frekvencije mogu limitirati primjenu ovih metoda (84). Produljeno interatrijsko provođenje dovodi do kasne aktivacije i kontrakcije, a time do skraćenog pražnjenja LA (25). Optimalno namješteni AV interval dovodi do porasta istisne frakcije i minutnog volumena klijetke, a dovodi i do gubitka dijastoličke mitralne regurgitacije čiji je mehanizam ranije objašenjen. Druge metode uključuju mjerenja brzine-vrijeme integral i povećanje intrakavitarnog tlaka u vremenu, (dP/dT) međutim one nisu korištene u ovoj doktorskoj disertaciji stoga nisu detaljnije opisane (85).

(iii) *Interventrikulski odmak u kontrakciji* (*eng. Interventricular motion delay, IVMD*) predstavlja vremensku razliku između preejekcijskog intervala u izgonskom traktu desne i lijeve klijetke. Ti se intervali mjere od početka QRS kompleksa do početka protoka kroz aortalni i pulmonalni zalistak pomoću pulsnog doplera. Vrijednosti od 20 ± 10 ms prisutne su u zdravih ljudi a kašnjenje veće od 40 ms smatra se indikativnim za interventrikulsku disinkroniju. Pokazalo se i da IVMD korelira sa širinom QRS kompleksa (36,86). Mnoge su

studije do sada koristile ovaj parametar u dokazivanju povoljnog utjecaja CRT na skraćenje trajanja IVMD (36,43,65).

(iv) *Mitralna regurgitacija (MR)* Istraživanjem koje je imalo za cilj istražiti utjecaj MR na reverzno remodeliranje miokarda pokazano je da je rezidualna sekundarna MR višeg stupnja nakon CRT ugradnje povezana s većim stupnjem mortaliteta i HF hospitalizacija (87). Mnoge studije dokazale su do sada da stupanj i površina MR koreliraju s odgovorom na CRT (53). MR može dovesti do remodeliranja miokarda i promjenu normalne geometrije LK što potom može dovesti do poremećaja normalnih prostornih odnosa mitralnog aparata. I obrnuto, remodeliran miokard klijetki može dovesti do pojave i pogoršanja MR. Poznato je da na MR utječu uvjeti punjenja LK, volumen LK i tlakovi između LA i LK (88).

Funkcionalna mitralna regurgitacija (FMR) je česta u srčanom popuštanju i negativno utječe na prognozu. Resinkronizacijska terapija može dovesti do poboljšanja FMR. Dugoročni utjecaj promjena stupnja FMR na CRT nije u potpunosti jasan. Studija provedena na 1313 HF bolesnika sa CRT-om istraživala utjecaj promjene stupnja FMR prije i nakon CRT u bolesnika s HF (77% muškaraca, 59% ishemijska bolest srca, prosječna dob 66±11 godina). Rezultati su pokazali da su bolesnici s blagim stupnjem MR koji se ne promijeni nakon 6 mjeseci praćenja kao i FMR umjerenog stupnja koja se smanjuje imali manji mortalitet nego oni bolesnici s inicijalno prisutnom umjerenom FMR koja se nije promijenila u periodu praćenja. Tako umjerena do teška MR prisutna prije CRT koja šest mjeseci nakon CRT ostaje nepromijenjena povezana je s lošijim dugoročnim ishodom u smislu povećanog morataliteta (89). Tako MR unatoč CRT i reverznog remodeliranja nosi prognostički važne informacije (90).

(v) *Globalna longitudinalna deformacija* (engl. *global longitudinal strain*) lijeve klijetke ehokardiografski je parametar koji reflektira sistoličku funkciju LK i inverzno korelira s prisutnom fibrozom LK. Više studija pokazalo je povoljan učinak CRT na vrijednosti GLS koji predstavlja nezavisni čimbenik povezan s ishodima nakon CRT. Poboljšanje LV GLS nakon 6 mjeseci od ugradnje CRT-a neovisno je povezan s boljom dugoročnom prognozom

(62,91). Također pokazalo se da GLS bolje kolerira s ishodima od radijalnog strain-a (92). Provedena je metaanaliza s ciljem definiranja normalnih vrijednosti GLS. Tako se ispod 16% smatraju patološkim, 16-18% intermedijarnim a iznad 18% urednim (93). Tako je studija koju su proveli Chun-Yan i suradnici pokazala da su vrijednosti GLS prije CRT-a u *non-respondera* niže nego u *respondera*. U toj studij pozitivan odgovor na CRT definiran je smanjenjem ESV za više ili jednako 15%. Utvrdili su da GLS dobar parametar koji predviđa odgovor na CRT, s osjetljivosti od 80% i specifičnosti od 77,9% u bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom (94). Prema rezultatima sistematskog pregleda literature koji je uključivao ukupno 3981 bolesnika sa simtpomatskim srčanim popuštanjem kojima je ugrađen uređaj za CRT GLS bio je prediktor sveopćeg mortaliteta, kardiovaskularne smrti, rehospitalizacija, ugradnje srčane crpke, transplantacije srca ili reverzno remodeliranje. Sve analizirane studije pokazale su da su niže vrijednosti GLS prije CRT povezane s dugoročno lošijim ishodima (95).

Istraživanje Doltra i sur. uključivalo je 200 bolesnika s ugrađenim uređajem a CRT. Autori su zaključili da je mehanička disinkronija koja se može ispraviti resinkronizacijskom terapijom i izrazito lako detektirati ehokardiografskim mjerenjima, ključni čimbenik za procjenu odgovora na CRT i neovisno je povezana s povoljnim odgovorom na CRT. Nadalje navode kako povoljan odgovor nije isključivo ograničen na disinkroniju LK, već uključuje dodatne korektibilne mehaničke disinkronije kao što su primjerice SF i kratki AV koji jače koreliraju s odgovorom u poređenju s drugim parametrima. Prisutnost transmuralnog ožiljka također utječe na obim reverznog modeliranja. Dodatno, bolesnici kod kojih se postigla korekcija mehaničke disinkronije imali su bolje ishode od onih bez disinkronije i onih kod kojih nije došlo do korekcije disinkronije (33).

CRT je učinkovita terapija kada je indicirana. Pri odluci o ugradnji CRT uređaja važna je pravilna selekcija bolesnika. Studije koje su istraživale učinke resinkronizacijske terapije pokazale su da uz CRT dolazi do smanjenja broja hospitalizacija, mortaliteta, povećava se fukcijski status, bolesnici mogu podnositi veće napore, bolje se osjećaju, dolazi do poboljšanja kvalitete života. Cijeli spektar povoljnih klinički ishoda povezan je s

primjenom CRT-a. Prve studije uključivale su bolesnike s teškim srčanim popuštanjem no u novije vrijeme dolazi do širenja indikacija za CRT i na bolesnike sa simptomima blažeg srčanog popuštanja s obzirom na to da se pokazao povoljan klinički učinak i u takvih bolesnika (46). Širina QRS je jedan od temeljnih kriterija za CRT, međutim podaci govore o tome da važnu ulogu ima i morfologija QRS kompleksa. Jačina dokaza da je LBBB povezan s boljim ishodima na CRT u odnosu na RBBB čiji su rezultati kontroverzni (44), je velika. U non-LBBB, PR interval se pokazao kao parametar koji može pridonijeti procjeni ishoda (96). Uz navedeno, i drugi čimbenici mogu utjecati na ishode ove metode liječenja. Povoljniji ishodi prate se kod žena, neishemijskoj kardiomiopatiji dok fibrilacija atrija te ožiljci miokarda negativno utječu na ishode. Važna je i ne samo dobra selekcija bolesnika nego i intervencija ugradnje CRT uređaja, pozicija na koju se postavi elektroda za lijevu klijetku, metoda optimizacije CRT uređaja te daljnje paćenje tih bolesnika. Sve to je neophodno za postizanje povoljnih rezultata CRT. U trenutno važećim smjernicama ehokardiografski parametri disinkonije nisu preporučeni za selekciju bolesnika za CRT (1).

Do sada su brojna klinička istraživanja, uključujući randomizirane multicentrične kliničke pokuse, pokazala određene prednosti ehokardiografske optimizacije CRT uređaja, međutim zaključci nisu jednoznačni i razvidno je da se radi o multifaktorijalnom fenomenu na koji djeluju brojni čimbenici s malim učinkom. Stoga je svrha ove doktorske disertacije dokazati da resinkronizacijska terapija s ehokardiografskom optimizacijom CRT uređaja daje bolje kliničke ishode i ishode procijenjene konvencionalnom razinom statističke značajnosti, što uključuje i parametre disinkronije miokarda, u poređenju s elektrokardiografskom optimizacijom CRT uređaja u pacijenata s teškim simptomatskim srčanim popuštanjem.

2. HIPOTEZA

Ehokardiografsko usklađivanje stimulacije klijetki po ugradnji biventrikulskog elektrostimulatora rezultira boljim oporavkom funkcije lijeve klijetke i značajnijim smanjenjem endsistoličkog volumena u odnosu na elektrokardiografsku metodu usklađivanja stimulacije..

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Opći cilj je utvrditi udio bolesnika s pozitivnim odgovorom na resinkronizacijsko liječenje (CRT) koji uključuje ehokardiografske, elektrokardiografske, biokemijske i kliničke parametre u dvije skupine ispitanika, onih kod kojh je načinjeno elektrokardiografsko usklađivanje (kontrolna skupina) i ispitvana skupine s ehokardiografskom optimizacijom u periodima neposredno nakon ugradnje CRT uređaja i nakon šest mjeseci stimulacije.

Specifični ciljevi su:

(i) Utvrditi razlike u učincima CRT na funkciju LK i funkcijski status između skupina ispitanika s ehokardiografskom i elektrokardiografskom optimizacijom stimulacije,

(ii) utvrditi udio bolesnika koji nakon elektrokardiografskog usklađivanja stimulacije imaju zaostalu disinkroniju koristeći ehokardiografske metode određivanja mehaničke disinkronije i njenog utjecaja na funkciju LK,

(iii) Ispitati povezanost pozitivnoga volumnog odgovora na CRT s poboljšanjem funkcijskog statusa,

(IV) Procijeniti dinamiku promjene ehokardiografskih pokazatelja funkcijie LK i mehaničke di/sinkronije prije, po ugradnji, šest tjedana i šest mjeseci od ugradnje.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Ovo je istraživanje provedeno na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb i KBC Sestre milosrdnice od 01. listopada 2016. do 01. veljače 2020. godine. Radi se o prospektivnom randomiziranom kliničkom istraživanju čiji je cilj usporedba dvije metode optimizacije CRT-a, elektrokardiografske i ehokardiografska optimizacija, analizom učestalosti povoljnijih ehokardiografskih i kliničkih ishoda u istraživanim skupinama. Biventrikulski/trokomorni elektrostimulator srca tj. uređaj za resinkronizaciju (eng. *cardiac resynchronization therapy*, *CRT*) ugrađen je prema važećim smjernicama Europskog kardiološkog društva za srčanu stimulaciju i resinkronizacijsku terapiju i liječenje akutnog i kroničnog srčanog popuštanja (1,2). Prvu skupinu sačinjavali su ispitanici kod kojih je provedeno ehokardiografsko, a drugu, kontrolnu skupinu ispitanici kod koji je provodeno elektrokardiografsko usklađivanje CRT. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog medicinskog centra Zagreb.

Za ispitanike su definirani uključni i isključni kriteriji. U istraživanje su uključeni ispitanici stariji od 18 godina s EF ≤ 35% i s blokom lijeve grane provodnog sustava koji imaju duljinu QRS-a ≥ 130 ms i s procjenom funkcijskog statusa prema NYHA kriterijima ≥ II stupnja (eng. *New york heart association functional classification*). Svi bolesnici bili su pod optimalnom medikamentnom terapijom koja je trajala minimalno tri mjeseca sukladno smjernicama za resinkronizacijsku terapiju (2) te imali snimljen i pohranjen ehokardiografski pregled sa zadovoljavajućim protokolom i prikazom.

Iz istraživanja su isključeni ispitanici kojima je učinjen operativni zahvat na srcu unutar godinu dana od ugradnje CRT, oni s teškim valvularnim greškama i fibrilacijom atrija. Isključni kriteriji bili su i stimulacija klijetki manja od 90% te nepotpun ehokardiografski protokol i neadekvatna ehokardiografska mjerenja prije ugradnje resinkronizacijskog uređaja.

Inicijalno su prikupljeni podatci o demografskim obilježjima, komorbiditetima i klinički status uključujući etiologiju kardiomiopatije i medikamentnu terapiju te analizirani laboratorijski parametri.

Za svakog ispitanika prikupljeni su sljedeći podaci:

(a) demografska obilježja (dob, spol, visina i BMI),

(b) BSA m2, arterijska hipertenzija, šećerna bolest tip 2, hiperlipidemija, bubrežna insuficijencija cc<60 ml/min), NYHA status - definiran je u kategorijama Ia i Ib, IIa i IIb, IIIa i IIIb, te IV, a za potrebe pojedinih analiza skupine su agregirane u kategorije I (Ia i Ib), II (IIa i IIb), III (IIIa i IIIb), i IV, te anemija koja je definirana kao vrijednosti hemoglobina manje ili jednako 120 g/l za žene a manje ili jednako 130 g/l za muškarce.

(c) etiologiji srčanog popuštanja (ishemijska, neishemijska i ostale),

(d) laboratorijski parametri (NTproBNP, hemoglobin, kreatinin), i

(e) medikamentna terapija (blokatori angiotenzinskih receptora, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, antagonisti mineralkortikoidnih receptora, betablokatori, ivabradin, furosemid i sacubitril/valsartan).

Svi ispitanici bili su upućeni o vrsti istraživanja te su potpisali informirani pristanak, a potom uključeni u istraživanje.

4.2. Metode

4.2.1. Protokol istraživanja

Ehokardiografski pregled izvršen je neposredno nakon implantacije CRT-a (24-72h), potom nakon 6 tjedana, te posljednji nakon 6 mjeseci dok je preimplantacijski ehokardiografski pregled bio uključni kriteriji. Svi su ispitanici imali standardizirane ehokardiografske protokole i zadovoljavajuće snimke protokola. Podaci o funkcionalnom NYHA statusu i vrijednostima markera srčanog popuštanja NTproBNP-a (N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida) analizirani su prije ugradnje i 6 mjeseci nakon ugradnje CRT-a, a širina QRS kompleksa temeljem 12-kanalnih EKG mjerenja u tri vremenske točke; prije ugradnje, odmah nakon ugradnje i 6 mjeseci od ugradnje CRT.

Svim ispitanicima uspoređivana su ehokardiografska mjerenja u različitim periodima praćenja. U **Tablici 1** prikazane su skraćenice navedenih perioda.

Tablica 1. Vremenski periodi prikupljanja i analiziranja podataka pacijenata u odnosu na trenutak ugradnje resinkronizacijkog uređaja i njihove skraćenice

Skraćenica	Vremenski period
0´	prije implantacije
1´	odmah nakon implantacije
2´	šest tjedana nakon implantacije
3´	šest mjeseci nakon implantacije

Ehokardiorafska snimanja provedena su prema standardiziranom protokolu (The EACVI Textbook of Echocardiography, 95) koji je pored standardnih projekcija snimanja uključivao doplerska mjerenja (kontinuirani, pulsni i tkivni dopler), snimanje u M-modu te ehokardiografsku studiju disinkronije. U broju ambulantnih kontrola u periodu praćenja nije bilo značajne razlike među skupinama u ispitivanom periodu (1,7 u EKG vs. 1,8 u UZV skupini).

U ovoj disertaciji analizirani su sljedeći ehokardiografski parametri: ejekcijska frakcija LK (EF) prema Simpsonovoj metodi mjerena u postocima, enddijastolički volumen LK (EDV) mjeren u mililitrima, endsistolički volumen LK (ESV) mjeren u mililitrima, udarni volumen (eng. *stroke volume, SV*) mjeren u mililitrima, globalna longitudinalna deformacija LK (eng. *global longitudinal strain, GLS*) mjerena u postocima. GLS predstavlja srednju vršnu vrijednost longitudinalne deformacije za sve segmente lijeve klijetke (ukupno 18). Vrijednost se inače prikazuje negativnim predznakom ali radi lakše statističke obrade, u ovoj disertaciji, vrijednost su promijenjene u pozitivne. Dijelimo je u slijedeće kategorije: <16% snižene vrijednosti, > 18% normalne, 16% do 18% granične vrijednosti (93). Od ostalih ehokardiografskih parametara dodatno su evaluirani sljedeći: mitralna regurgitacija (MR), čiji je stupanj određivan pomoću nekoliko metoda i to: vene kontrakte, PISA MR i/ili volumetrijskim metodama te kategorizirano u 5 stupnjeva. Potom je mjeren maksimalni sistolički tlak u plućnoj arteriji (eng. *pulmonary artery pressure, PAP*) i studija disinkronije miokarda.

U trenutno važećim smjernicama Europskog kardiološkog društva za resinkronizacijsku terapiju, ehokardiografska potvrda disinkronije stijenki miokarda još uvijek nije obvezni kriterij za implantaciju CRT -a, iako je to jedini dokaz mehaničke disinkronije. Smjernice, također, ne preporučuju provođenje postupaka ehokardiografske optimizacije kod svakog pacijenta nakon implantacije CRT-a. Jedna trećina pacijenata s ugrađenim CRT-om ne reagira povoljno što ukazuje na mogućnost da indikacije ne

rješavaju ključno pitanje - identifikaciju bolesnika s mehaničkom disinkronijom koja se može korigirati resinkronizacijskom terapijom.

Ehokardiografski pokazatelji disinkronije miokarda koji su analizirani u ovom istraživanju nabrojeni su u **Tablici 2** a uključuju rani sistolički pomak interventrikulskog septuma (Septal Flash), AV disinkroniju pomoću transmitralnog utoka te PV/AV kašnjenje.

Tablica 2. Metode mjerenja ehokardiografskih pokazatelja atrioventrikulske, intraventrikulske i interventrikulske disinkronije

	Definicija
Intraventrikulska disinkronija - **Septal flash, SF**	Jedan od najistraživanijih parametara disinkronije koji predstavlja brzi pomak IVS u lijevo tijekom rane sistole, započinje i završava prije otvaranja aortnog zaliska tj. u izovolumetrijskom periodu (30,33). U ovom istraživanju SF je objektiviziran u M-modu u dugoj parasternalnoj osi.
Atrioventrikulska disinkronija	Procjena prisutnosti AV disikornije načinjena je mjerenjem transmitralnog protoka pomoću pulsnog doplerskog zapisa na razini vrškova otvorenih kuspisa mitralnog zaliska u projekciji 4 šupljine. Analizirani su E (predstavlja pasivni utok iz LA u LK) i A val (predstavlja aktivni utok u LK uslijed kontrakcije LA) tijekom dijastole. AV disinkronija prisutna je ukoliko su E i A val fuzionirani i/ili A val trunkiran tj. nepotpuno dovršen (71,85).
Interventrikulska disinkronija	Mjerenje PV/AV odmaka načinjeno je u istom srčanom ciklusu, u kratkoj osi na razini aortnog zaliska (AV) i plućnog zaliska (PV) uz pomoć tkivnog doplera. Razlika u vremenskom odmaku otvaranja AV i PV izražena je u milisekundama a vrijednosti iznad 40 ms govore u prilog prisutne interventrikulske disinkronije. U slučaju nezadovoljavajućeg prikaza u kratkoj osi, mjeren je preejekcijski

Vremenski odmak između otvaranja plućnog (PV) i aortnog zalistka (AV) **- PV/AV kašnjenje**	period, tj. vremenski period između početka QRS i početka protoka kroz izgonski trakt LK zabilježen pulsnim doplerom u apikalnoj projekciji 5 šupljina. Preejekcijski period kroz izgonski trakt DK mjeren je na jednak način u kratkoj osi pri jednakoj frekvenciji otkucaja srca. Razlika između te dvije vrijednosti također predstavlja interventrikulski mehanički odmak i ukoliko iznosi >40 ms smatra se znakom prisutne interventrikulske disinkronije (33).

Svaki ehokardiografski pregled je obavljen na sljedećim kardiološkim udređajima; GE Vivid E95, Vivid E9 i Vivid E9 i XDclear a cjeloviti ehokardiografski protokol uključujući video zapise s mogućnošću naknadne analize, sva mjerenja i izračuni pohranjeni su i analizirani u centralnom sustavu pohrane putem programske podrške EchoPAC, verzija 203.

4.2.2. Korištene metode optimizacije CRT uređaja

U kontrolnoj skupini pacijenata primjenjivana je (i) EKG optimizacija, a u ispitivanoj skupini (ii) ehokardiografska optimizacija.

EKG optimizacija

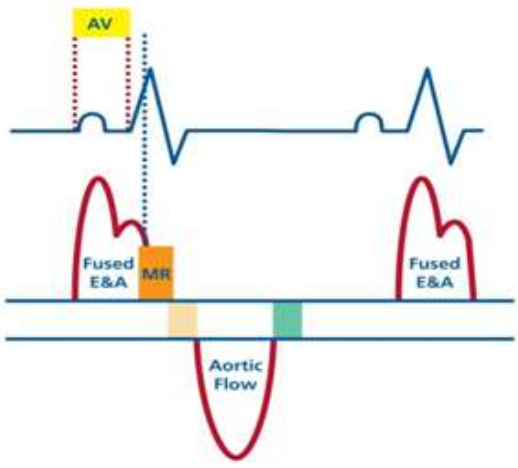
U kontrolnoj skupini pacijenata usklađivanje rada CRT provedeno je na uobičajeni način, u operacijskoj sali odmah po ugradnji uređaja te u daljnjim ambulantnim kontrolama unutar ispitivanog perioda. Pri usklađivanju stimulacije između obiju klijetki elektrokardiografskom metodom korišteni su intrakardijalni elektrokardiogrami i/ili 12-kanalni EKG te se optimizacija vršila prema širini QRS kompleksa (98). Parametri CRT-a najčešće su postavljeni prema unaprijed programiranim nominalnim parametrima, a to su SAV od 100 ms i VV odmak od 0 ms. Za postizanje optimalnog SAV, koji predstavlja intrinzičnu

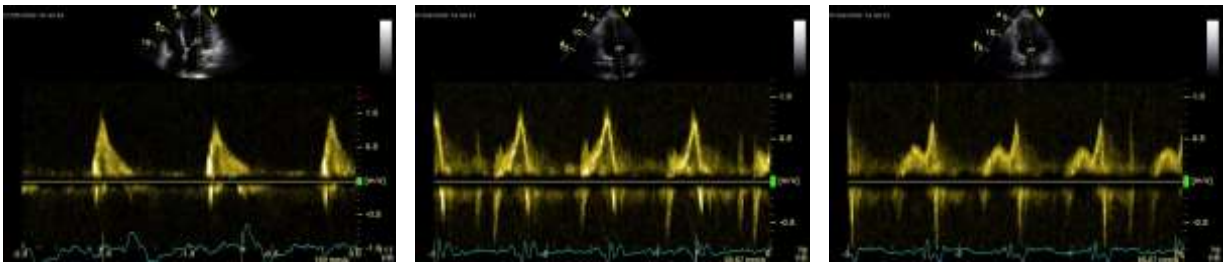
depolarizaciju atrija, ako traje dulje od 100 ms dodaje se dodatnih 30 ms na ulazne vrijednosti SAV dok ukoliko traje kraće od 100 ms dodaje se 60 ms. Optimalni stimulirani AV interval (PAV) je SAV kojem se doda 40 ms zbog latentnog razdoblja nakon stimulacije. Optimalno VV kašnjenje izračunava se na temelju intrinzičnih i stimuliranih svojstava provođenja kroz ventrikle na temelju stimulacijskih testova i detekcije u lijevoj i desnoj klijetki.

Ehokardiografska optimizacija

Ehokardiografsko usklađivanje u UZV skupini podrazumijeva usklađivanje AV stimulacije, stimulacije između obiju klijetki (VV) te ovisno o prisutnim ehokardiografskim parametrima disinkronije se započinje podešavanje postavki uređaja. Optimizaciju CRT uređaja započeli smo usklađivanjem AV intervala, potom VV intervala, a završili ponovnom procjenom i usklađivanjem AV intervala. Optimizacija se provodila odmah nakon ugradnje, šest tjedana i šest mjeseci nakon ugradnje CRT uređaja.

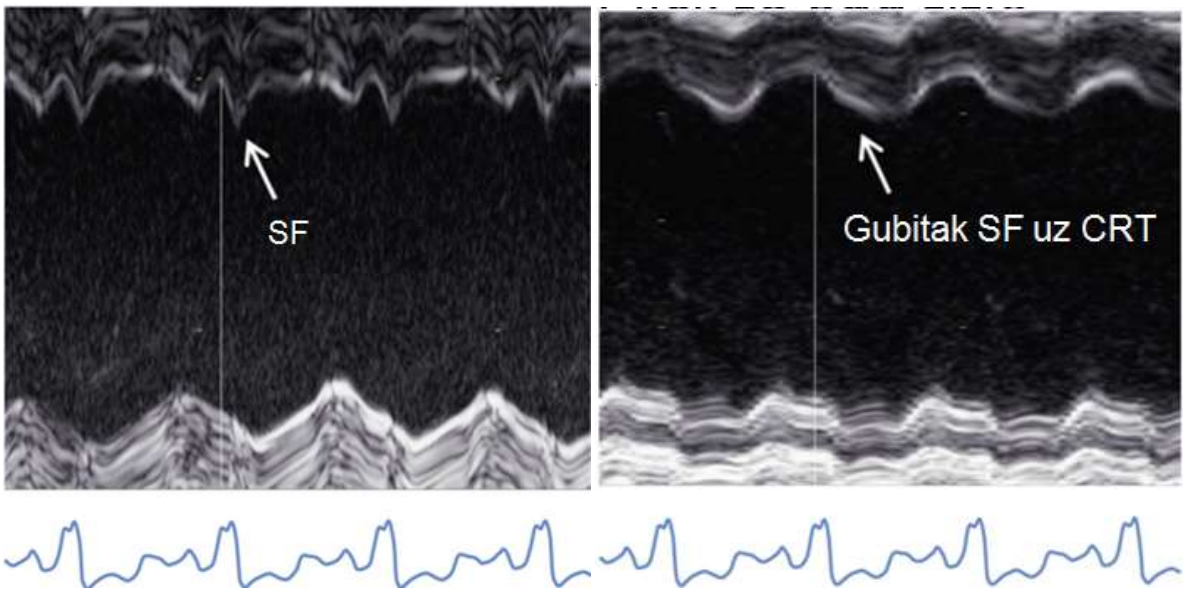
a) AV sinkronija se postiže optimiziranjem vremena stimulacije atrija i klijetki kako bi postigli optimalno punjenje u dijastoli doplerskim zapisom transmitralnog protoka. Vrijeme stimulacije se produljivalo ili uskraćivalo mijenjanjem trajanja SAV i PAV. Prilikom svake promjene se provjeravao doplerski zapis dok se ne bi postigao optimalni rezultat. AV sinkronijom se smatraju u potpunosti dovršeni i razdvojeni E i A val transmitralnih doplerskih protoka (**Slika 4**).





Slika 4. Prikaz usklađivanja atrioventrikulske disinkronije analizom transmitralnog protoka

b) Postizanje intraventrikulske sinkronije podrazumijeva usklađenost svi kontrahirajućih segmenata lijeve klijetke što je značilo gubitak rane kontrakcije IVS (Septal flash, *SF*) i kašnjenja posterolateralnih segemenata s postizanjem maksimalnog VTI LVOT (integral brzina-vrijeme u izgonskom traktu lijeve klijetke).

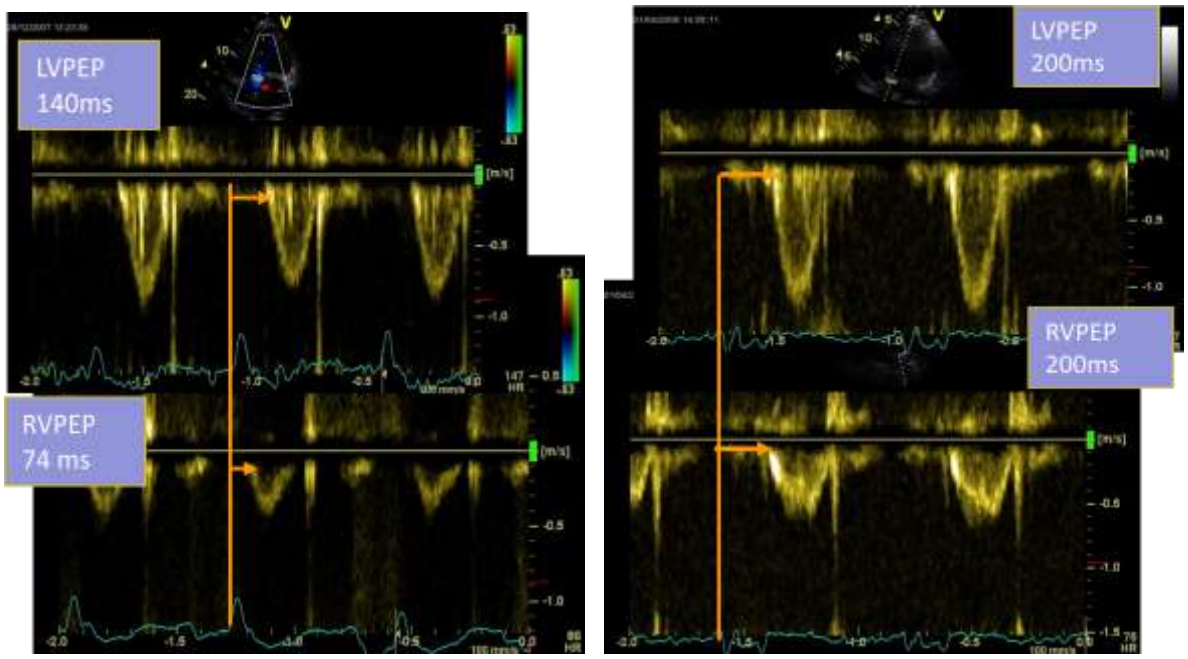


SF – rani sistolički pomak interventrikulskog septuma, Septal Flash

Slika 5. Postizanje interventrikulske sinkronije gubitkom gubitkom rane kontrakcije interventrikulskog septuma

c) Postizanje interventrikulske sinkronije podrazumijeva smanjenje vremenskog odmaka između otvaranja plućnog i aortnog zaliska ispod 40 ms (PV/AV). Sekvencionalna LK-DK stimulacija prvotno je testirana s preekscitacijom LK (+20 ms, +40 ms, +60 ms and +80

ms). Ako se mehanička sinkronija nije uspjela postići preekscitacijom LK, preekscitirana je DK s -10 ms do -20 ms (**Slika 6**).



LVPEP – preejekcijski period lijeve klijetke, RVPEP - preejekcijski period desne klijetke

Slika 6. Ehokardiografski vođena optimizacija PV/AV intevala

4.2.3. Određivanje klinički povoljnog ishoda

Pozitivan klinički ishod u ovom je istraživanju definiran na tri načina na kraju vremena praćenja (6 mjeseci) koji su već ranije opisani u literaturi (23,72,99–102) i podrazumijevaju poboljšanje kliničke slike i ranije navedenih ehokardiografskih parametara.

(a) Prvi način definicije povoljnog kliničkog ishoda uključuje prisutnost jednoga od sljedećih kriterija;

1. poboljšanje istisne frakcije lijeve (EF) klijetke za 15%,
2. smanjenje endsistoličkog volumena (ESV) lijeve klijetke za 15%, te
3. poboljšanje funkcijskog statusa za 1 stupanj, određivanog prema NYHA kriterijima.

(b) Drugi način na koji je definiran pozitivni klinički ishod uključuje promjene jednoga od slijedećih parametra:

1. poboljšanje NYHA statusa za ≥1 stupanj,
2. istisne frakcije lijeve klijetke (EF) za 15%, te
3. smanjenje vrijednosti biomarkera NT-proBNP (≥25%).

(c) Treći način definiranja pozitivnog kliničkog ishoda uključuje dvojne *respondere*. U dvocentričnoj prospektivnoj studiji na bolesnicima s ishemijskom CMP liječenih CRT-om, pokazalo se da se analizom kombiniranih ehokardiografskih, kliničkih i biokemijskih promjena nakon 6 mjeseci CRT može bolje identificirati bolesnike s najvećim rizikom od neželjenih kliničkih ishoda. Pokazalo se da pozitivan ehokardiografski odgovor (redukcija ESV za 15% i više) i klinički (poboljšanje NYHA stadija za 1 ili više stupnja) koreliraju s redukcijom vrijendosti NTproBNP-a. Kombinirani ishodi ehokardiografskog, kliničkog i/ili biokemijskog odgovora na CRT pokazao se kao povoljan parametar u procjenu odgovora na CRT (51). U ovom istraživanju kombinirani, dvojni odgovor na CRT definiran je kao:

1. smanjenje ESV za 15%, i
2. poboljšanje NYHA statusa za ≥1 stupnja.

(d) četvrti način uzima u obzir procjenu kvalitete života temeljem upitnika SF-36. Pored procjene kliničkih i ehokardiografskih parametara, za svakoga ispitanika prikupljeni su podatci o kvaliteti života temeljem upitnika SF-36 (The Medical Outcome Study 36-item short-form health survey). U ovom istraživanju primijenjena je hrvatska verzija SF-36 (licenca iz 1992. pripadala je Školi narodnog zdravlja „Andrije Štampar“). SF-36 sadrži 36 čestica s višestrukim ponuđenim odgovorima koje obuhvaćaju dva općenita koncepta zdravlja - fizičko i psihičko zdravlje, a odnose se na jedno od osam područja zdravlja ili domena zdravlja. Navedene domene, odnosno područja su: fizičko funkcioniranje (10 čestica), ograničenja u ostvarenju životnih uloga zbog problema fizičkog zdravlja (4

čestice), ograničenja u ostvarenju životnih uloga zbog emocionalnih poteškoća (3 čestice) socijalno funkcioniranje (2 čestice), psihičko zdravlje (5 čestica), vitalnost (snaga / umor) (4 čestice), tjelesni bolovi (2 čestice) i percepcija općeg zdravlja (5 čestica). Rezultat upitnika SF-36 iskazan je kao ukupni zbroj vrijednosti po česticama. Minimalan mogući rezultat iznosi 36, a maksimalan 149. Veće vrijednosti govore u prilog boljoj kvaliteti života (103,104).

Za potrebe ovog istraživanja, izmijenjeni su rezultati pitanja 1,2,6,7,8 i 9 (vrijednost 1=5, 2=4, 3=3, 4=2, 5=1) kako bi veći rezultat na svakoj čestici predstavljao veću kvalitetu života.

4.2.5. Statistička obrada podataka

U ovom su istraživanju korištene deskriptivne i analitičke statističke metode. Normalnost raspodjele kontinuiranih numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kategoričke varijable opisane su apsolutnim frekvencijama i postotnim udjelima. Kontinuirane numeričke varijable opisane su aritmetičkom sredinom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u slučaju upitne normalnosti razdiobe neaparametrijskim analogonim medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Ovisno o distribuciji razlike između skupina testirane su parametrijskim i neparaparmetrijskim testovima. Usporedne analize kategoričkih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Razlike normalno raspodijeljenih kontinuiranih numeričkih varijabli testirane su Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele neparametrijskim analogonom Mann-Whitneyevim U testom. Statistička značajnost ocjenjivana je na temelju dobivene p vrijednosti u usporedbi s razinom značajnosti α=0,05. Značajnost razlika utvrđenih statističkim testiranjem iskazana je na razini p<α.

Dodatno je provedena multivarijatna analiza pri čemu su svi prediktori uneseni *enter* metodom uz α=0,1. Zasebno su načinjeni modeli za ECHO i EKG skupinu, a pozitivan klinički ishod definiran je na dva načina koji su ranije opisani.

U obradi podataka korišten je statistički paket SPSS.

5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 146 bolesnika (97 muškaraca, prosječne dobi 66 godina i 50 žena prosječne dobi 65 godina) podijeljenih u dvije skupine. Istraživana, UZV skupina, sastojala se od 77 bolesnika dok se kontrolna, EKG skupina, sastojala od 70 bolesnika.

5.1. Prikaz demografskih pokazatelja ispitivane populacije

Demografska obilježja ispitivane populacije po skupina prikazani su u tablici 3, prema kojoj je razvidno da su skupine bile slične u svim istraživanim parametrima osim u vrijednostima lipoproteina niske gustoće (eng. *low-density lipoprotein, LDL*) koji je u EKG skupini iznosio 2,6 mmL dok je u UZV skupini bio 2,2 mmL uz postizanje statistički značajne razlike (p=0,012) (**Tablica 3**). Jedan je ispitanik iz EKG skupine isključen iz praćenja radi disfunkcije elektrode unutar ispitivanog perioda.

Tablica 3. Obilježja istraživane (UZV) i kontrolne (EKG) skupine

Skupina	EKG (N=69)	UZV (N=77)	p
Dob	M=67; $\bar{x}$=66,07	M=66, $\bar{x}$=65,26	0,455
Spol	M=68,1%, Ž=31,9%	M=63,6%, Ž=36,4%	0,569
BMI	M=27,06, $\bar{x}$=27,34	M=27,06; $\bar{x}$=27,71	0,857
Hemoglobin	M=139; $\bar{x}$=136,68	M=141; $\bar{x}$=138,84	0,461
Anemija	36,2%	29,9%	0,414
Trigliceridi > 1,7	21,7%	29,9%	0,264
LDL > 3 (mmol/l)	36,2%	20,8%	**0,038***
LDL (mmol/l)	M=2,6; $\bar{x}$=2,72	M=2,2; $\bar{x}$=2,36	**0,012***
Ishemijska CMP	24,6%	22,1%	0,715
Neishemijska CMP	55,1%	55,8%	0,925
Ostale CMP	20,3%	22,1%	0,792
BSA (m^2)	$\bar{x}$=1,97	$\bar{x}$=2,00	0,427
Arterijska hipertenzija	59,4%	64,9%	0,492
Šećerna bolest tip 2	24,6%	19,5%	0,452

Hiperlipidemija	53.6%	63,6%	0,220
Bubrežna insuficijencija cc<60 ml/min	39,1%	31,2%	0,314
Nativni QRS (ms)	172 (±21,9)	179 (±28,02)	0,215
NYHA prije CRT	2,6	2,7	0,453
NYHA I (/Ia/Ib)	4,3%	5,2%	0,822
NYHA II (/IIa/IIb)	36,2%	41,6%	
NYHA III (/IIIa/IIIb)	58%	50,6%	
NYHA IV	1,4%	2,6%	
Furosemid	62 (88,5%)	66 (85%)	
Doza furosemida (mg) prije CRT	91,9 (±106,6)	79,3 (±86,5)	0,217
Doza furosemida (mg) 6mj od CRT	88,7 (±113,9)	77,3 (±90,8)	0,260
ACEI/ARB	64 (91,4%)	63 (81,8%)	0,091
Sacubitril/valsartan	21 (30%)	13 (16,8%)	0,059
Spironolakton/eplerenon	62 (88,5%)	60 (77,9%)	0,082
Betablokator	66 (94,2%)	74 (96,1%)	0,065
Betablokator u terapiji 6 mj nakon CRT	66 (94,2%)	76 (98,7%)	0,142
Ivabradin	1 (1,4%)	5 (6,5%)	0,128
Broj ambulantnih kontrola unutar 6 mj	1,7	1,8	

N - broj ispitanika, M - medijan, $\bar{x}$ - srednja vrijednost, * p <0,05, **BMI** - indeks tjelesne mase, **LDL** – lipoprotein niske gustoće, **CMP** - kardiomiopatija, **NYHA**-klasifikacija funkcijskog statusa prema New York Heart Association, **CRT**-resinkronizacijska terapija, **ACEI**- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, **ARB**- blokatori angiotenzinskih receptora II

Subanalizom povezanosti LDL i ishemijske bolesti srca između skupina nije pokazala statističku značajnost (p=0,31).

Obje su skupine i po ehokardiografskim obilježjima, prije ugradnje CRT uređaja, bile jednake (**Tablica 4**). Nakon ugradnje CRT uređaja očekivano se prati poboljšanje parametara funkcije lijeve klijetke, skraćenje trajanja QRS-a (mjerna jedinica mililitri) i smanjenje vrijednosti NTproBNP-a (mjerna jedinica nanogrami po litri) što je prikazano u tablicama 5 i 7. Do smanjenja stupnja mitralne regurgitacije šest mjeseci od ugradnje uređaja za CRT dolazi unutar obje skupine (p<0,01), ali bez značajnih razlika između skupina (p=0,278). Također ni razlika u vrijednostima plućnog arterijskog tlaka nije pokazala statstičku značajnost između UZV i EKG skupine šest mjeseci od ugradnje CRT uređaja (UZV 28,26 vs. EKG 26,28 mmHg, p=0,433).

5.2. Promjena veličine i funkcije lijeve klijetke nakon ugradnje resinkronizacijskog uređaja

Usporedba prosječnih apsolutnih vrijednosti ehokardiografskih parametara LK (EF, EDV, ESV, SV i GLS) između skupina u svim periodima praćenja prikazana je u tablici 4. Mjerna jedinica za EDV, ESV i SV su mililitri, a GLS-a postoci. Nakon šest mjeseci CRT u UZV skupini EF je većih a EDV i ESV manjih vrijednosti u odnosu na EKG skupinu te pokazuje tendenciju postizanja boljeg oporavka funkcije LK, ali bez postizanja statističke značajnosti. Ta tendencija prisutna je i kada se uspoređuju razlike navedenih ehokardiografskih parametara između početnih i mjerenih vrijednosti u ostalim periodima praćenja. Rezultati su pokazali da u UZV skupini dolazi do bržeg i većeg smanjenja enddijastoličkog volumena lijeve klijetke u odnosu na EKG skupinu (p=0,045). (**Tablica 5**).

Tablica 4: Usporedba apsolutnih vrijednosti veličine i funkcije lijeve klijetke između skupina prije i u intervalima praćenja nakon ugradnje resinkronizacijskog uređaja

Intervali praćenja		0`	p	1´	p	2´	p	3´	**p**
EF	UZV	26,92 +/- 5,74	0,800	31,21+/-7,94	0,878	35,35+/-8,84	0,213	39,13+/- 10,58	0,213
	EKG	26,54+/-6,33		30,91+/-8,63		33,52+/-8,95		36,74+/-9,99	
EDV	UZV	231,82+/- 89,61	0,276	208,38+/- 86,04	0,266	187,79+/- 88,8	0,656	157,53+/- 83,11	0,656
	EKG	219,28+/- 90,98		202,55+/- 101,25		184,48+/- 93,83		167,77+/- 96,85	
ESV	UZV	169,68+/- 78,34	0,536	149,97+/- 75,98	0,293	128,09+/- 77,31	0,938	102,57+/- 73,62	0,938
	EKG	162,77+/- 79,72		146,00+/- 93,30		129,51+/- 84,95		112,65+/- 89,45	
SV	UZV	62,14+/- 18,64	0,064	58,40+/- 20,91	0,593	59,70+/- 21,76	0,153	54,96+/- 17,00	0,153
	EKG	56,51+/- 17,72		56,55+/- 20,83		54,97+/- 17,47		55,12+/- 16,15	
GLS	UZV	8,06+/-3,29	0,659	8,23+/-3,64	0,260	10,14+/-4,35	0,665	11,12+/-4,45	0,665
	EKG	7,58+/-2,65		8,63+/-3,98		10,07+/-3,58		11,64+/-3,85	

0´-prije resinkronizacijske terapije, **1´**- odmah nakon ugradnje uređaja za resinkronizaciju, **2´** - 6 tjedana od ugradnje uređaja za resinkronizaciju, **3´**- 6 mjeseci nakon ugradnje uređaja za resinkronizaciju, * p <0,05, **EF**- ejekcijska frakcija lijeve klijetke, **EDV** – enddijastolički volumen lijeve klijetke, **ESV** – endsistolički volumen lijeve klijetke, **SV** – udarni volumen lijeve klijetke, **GLS** – globalna longitudinalna deformacija stijenki miokarda lijeve klijetke

Tablica 5. Usporedba promjene veličine i funkcije lijeve klijetke prije i nakon ugradnje resinkronizacijskog uređaja (odmah, šest tjedana i šest mjeseci)

	SKUPINA	N	Δ 0´vs 1´	p	Δ 0´vs 2´	p	Δ 0´vs 3´	p
ΔEF (%)	UZV	77	4,29	0,811	8,43	0,280	12,21	0,218
	EKG	69	4,38		6,99		10,20	
ΔEDV (ml	UZV	77	-23,44	0,505	-44,03	0,381	-74,29	0,045*
	EKG	69	-16,72		-34,80		-51,51	
ΔESV (ml)	UZV	77	-19,70	0,652	-41,58	0,270	-67,10	0,093
	EKG	69	-16,77		-33,26		-50,12	

0´- prije resinkronizacijske terapije, **1´**- odmah nakon ugradnje uređaja za resinkronizaciju, **2´** - 6 tjedana od ugradnje uređaja za resinkronizaciju, **3´**- 6 mjeseci nakon ugradnje uređaja za resinkronizaciju, * p <0,05, Δ - prosječna promjena vrijednosti parametra između dva perioda praćenja, **EF**- ejekcijska frakcija lijeve klijetke, **EDV** – enddijastolički volumen lijeve klijetke, **ESV** – endsistolički volumen lijeve klijetke

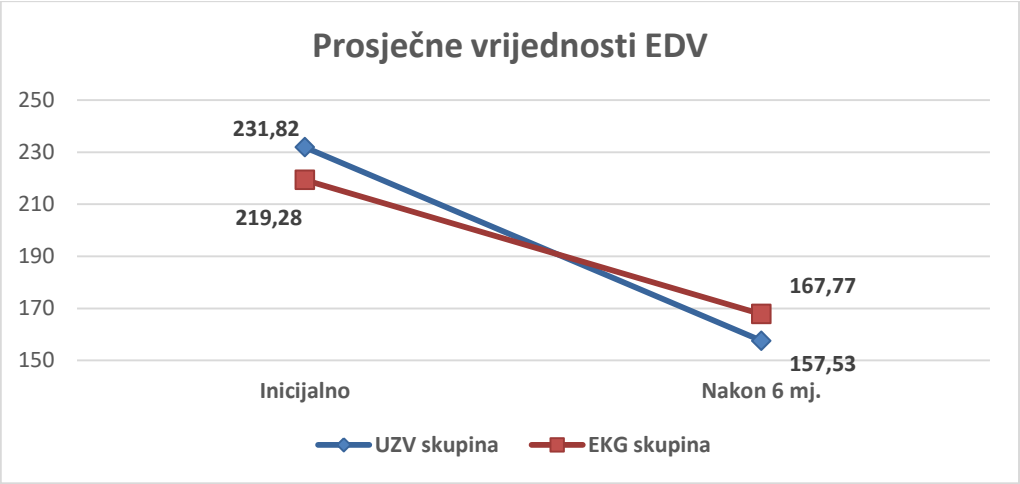
Da u UZV skupini dolazi do većeg smanjenja stupnja mitralne insuficijencije kao i tendencije većem smanjenju vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka u plućnoj arteriji nakon šest mjeseci resinkronizacijskog liječenja u odnosu na EKG skupinu prikazano je u Tablici 6.

Tablica 6. Promjena stupnja mitralne regurgitacije i sistoličkog tlaka u plućnoj arteriji prije i nakon šest mjeseci od ugradnje CRT uređaja između EKG i UZV skupine

	0´		3´		0´- 3´		0´	3´
	EKG	ECHO	EKG	ECHO	EKG	UZV	EKG vs. UZV	EKG vs. UZV
MR	(I) 52,2% (II) 17,4% (III) 17,4% (IV) 13,0%	(I) 58,4% (II) 15,6% (III) 15,6% (IV) 10,4%	(I) 76,8% (II) 10,1% (III) 10,1% (IV) 2,9%	(I) 88,3% (II) 3,9% (III) 5,2% (IV) 2,6%	p<0,001*	p=0,002*	p=0,891	p=0,278
PAP	M=27,00 $\bar{x}$=33,33	M=30,00 $\bar{x}$=32,42	M=25,00 $\bar{x}$=26,28	M=25,00 $\bar{x}$=28,26	p<0,001*	p=0,036*	p=0,649	p=0,433

0´- prije resinkronizacijske terapije, **3´**- 6 mjeseci nakon ugradnje uređaja za resinkronizaciju, * p <0,05, **MR** – mitralna regurgitacija, **PAP** – sistolički plućni arterijski tlak

Promjena apsolutnih vrijednosti EDV prije i nakon šest mjeseci od ugradnje CRT uređaja grafički je prikazana na slici 7.



Slika 7. Usporedba prosječnih vrijednosti enddijastoličkog volumena između UZV i EKG skupine šest mjeseci nakon ugradnje CRT-a

Provedena je korelacijska analiza i izračunat point-biserijalni koeficijent korelacije za jednu numeričku (razlika u vrijednosti EDV-a nakon šest mjeseci CRT u odnosu na inicijalnu vrijednost) i jednu nominalnu dihotomnu varijablu (poboljšanje NYHA statusa za 1 ili više stupnja). Dobiven je point biserijalni koeficijent korelacije rpb=0,07, koji nije statistički značajan na razini signifikantnosti 5% (p=0,443).

5.3. Promjena širine QRS-a i vrijednosti NTproBNP-a nakon ugradnje resinkronizacijskog uređaja

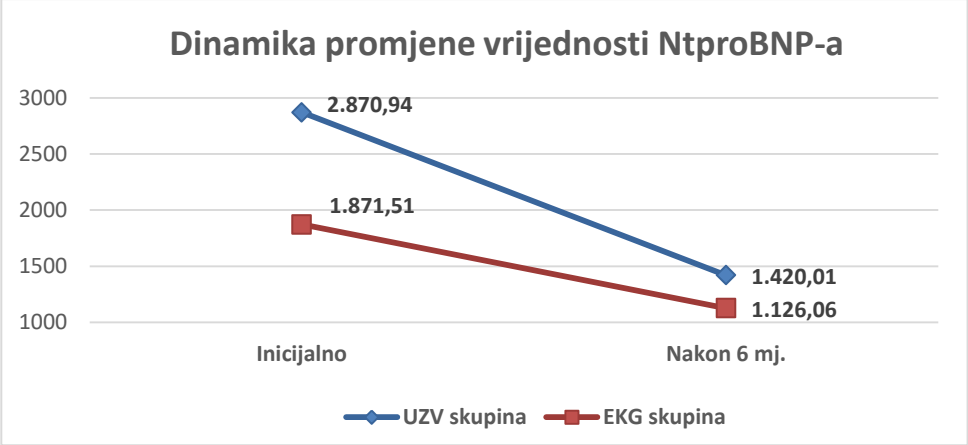
Zbog skraćenja QRS uslijed CRT-a, petina ispitanika postiže suženje QRS<130 ms nakon 6 mjeseci od ugradnje u obje skupine (21,7% vs. 20,8%). U UZV skupini češće se prati širi QRS 150-169 ms u odnosu na EKG koja nešto češće ima QRS vrijednosti 130-149 ms skupinu nakon 6 mjeseci bez prisutne statistički značajne razlike. Značajan pad vrijednosti NTproBNP-a utvrđen je u obje skupine (p<0,001) no ≥25% smanjenje od inicijalnih vrijednosti NTproBNP-a češće je prisutno u UZV skupini (65,2 vs. 80,5%, p=0,037) (**Tablica 7**).

Tablica 7. Distibucija širina QRS-a te vrijednosti NTproBNP-a šest mjeseci nakon ugradnje resinkronizacijskog uređaja

	0´		3´		0´- 3´		0´	3´
	EKG	ECHO	EKG	ECHO	EKG	UZV	EKG vs. UZV	EKG vs. UZV
QRS	M=170,0 x̄=172,38	M=172,0 x̄=178,88	M=141,0 x̄=145,68	M=148,0x̄ =148,75	p<0,001*	p<0,001*	p=0,215	p=0,366
< 130	0%	0%	21,70%	20,80%	p=0,064	p<0,001*	p=0,396	p=0,550
130-149	13,00%	6,50%	42,00%	35,10%				
150-169	53,60%	55,80%	23,20%	33,80%				
>170	33,30%	37,70%	13,00%	10,40%				
NTPROBNP	M=1274 x̄=1871,5	M=1499 x̄=2870,9	M=624 x̄=1126,0	M=480 x̄=1420,0	p<0,001*	p<0,001*	p=0,473	p=0,346

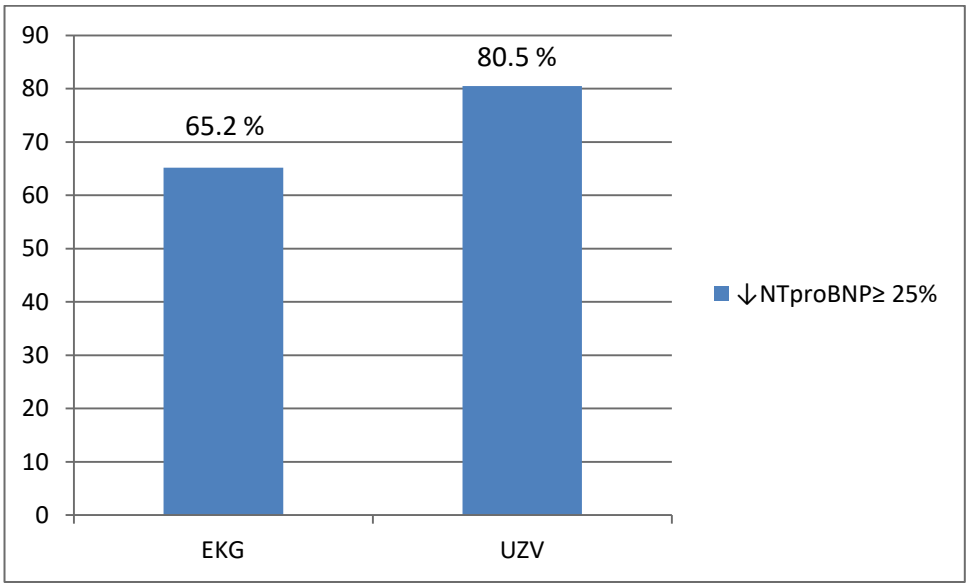
0´-prije resinkronizacijske terapije, **3´**- 6 mjeseci nakon ugradnje uređaja za resinkronizaciju, * p <0,05, **EF**- ejekcijska frakcija lijeve klijetke, **EDV** – enddijastolički volumen lijeve klijetke, **ESV** – endsistolički volumen lijeve klijetke, **GLS** – globalna longitudinalna deformacija stijenki miokarda lijeve klijetke, **MR** – mitralna regurgitacija, **PAP** – sistolički arterijski tlak u plućnoj arteriji, **NTproBNP** – N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida

Rezultati redukcije apsolutnih vrijednosti NTproBNP-a nakon šest mjeseci od ugradnje CRT uređaja grafički su prikazani na slici 8. Osim očekivanog smanjenja vrijednosti NTproBNP-a i EDV-a koje je prisutno u obje skupine, naši rezultati pokazuju da ehokardiografska optimizacija dodatno doprinosi povoljnom odgovoru na resinkronizacijsku terapiju.



Slika 8. Prikaz srednjih vrijednosti NTproBNP-a šest mjeseci od ugradnje resinkronizacijskog uređaja u UZV i EKG skupini

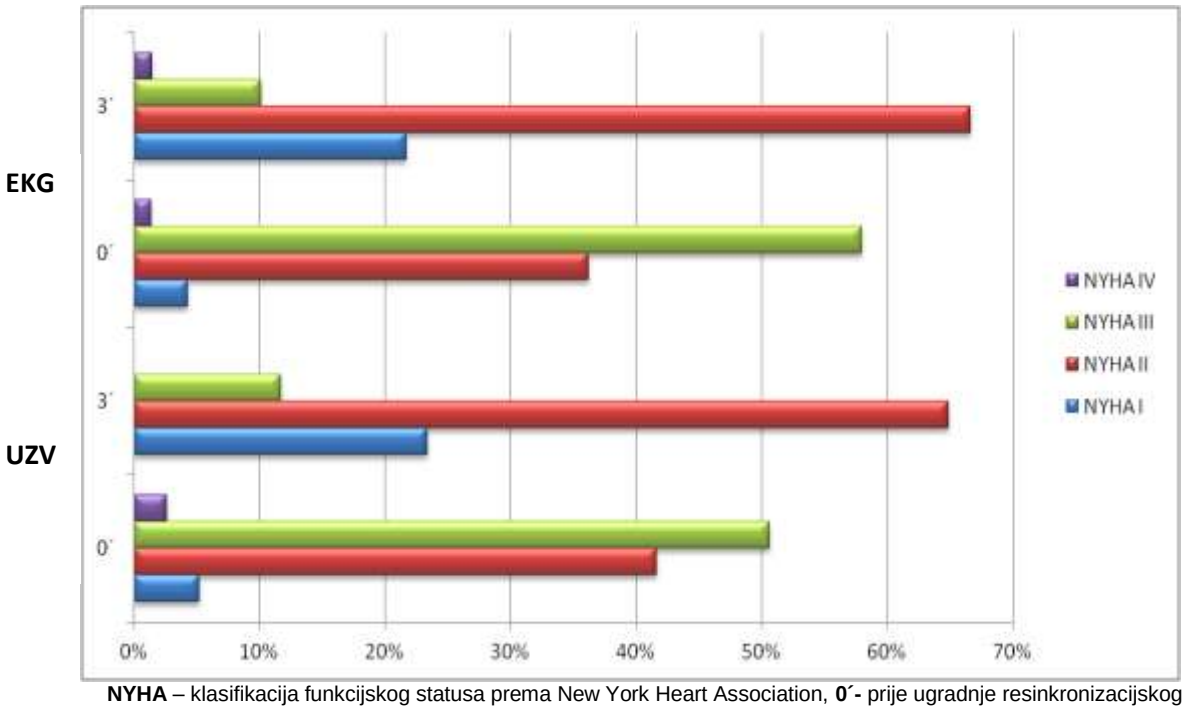
Kada su se analizirale promjene vrijednosti NTProBNP-a za više ili jednako 25% u periodu praćenja od šest mjeseci razvidno je veće smanjenje u UZV skupini (EKG 65.2%, UZV 80,5%, p=0,037) (Slika 9).



Slika 9. Prikaz smanjenja vrijednosti NTproBNP-a ≥ 25% šest mjeseci od ugradnje resinkronizacijskog uređaja u UZV i EKG skupini

5.4. Usporedba funkcijskog statusa i kvalitete života prije i nakon ugradnje resinkronizacijskog uređaja po skupinama

Između ispitivanih skupina nije bilo značajne razlike u postizanju klinički povoljnog odgovora objektiviziranog procjenom NYHA statusa. Na slici 10 prikazani su ulazni podaci o NYHA statusu u obje skupine, a u tablici 9b, nakon 6 mjeseci. Prema razultatima vidljivo je da je u obje skupine došlo do sličnog oporavka funkcijskog statusa bez postizanja značajne razlika između skupina (prije CRT p=0,822, 6 mjeseci nakon CRT p=0,221).



NYHA – klasifikacija funkcijskog statusa prema New York Heart Association, **0´-** prije ugradnje resinkronizacijskog uređaja, **3´**- prije ugradnje resinkronizacijskog uređaja

Slika 10. Usporedba distribucije funkcijskog statusa po NYHA stupnjevima prije i nakon ugradnje resinkronizacijskog uređaja u EKG i UZV skupini

Provedena je korelacijska analiza i izračunat point-biserijalni koeficijent korelacije za razliku u vrijednosti EDV-a nakon 6 mj. u odnosu na inicijalnu vrijednost i poboljšanje NYHA statusa (smanjenje za 1 ili više stupnja). Dobiven je point biserijalni koeficijent korelacije rpb=0,07 koji nije statistički značajan na razini signifikantnosti 5% (p=0,443).

Rezultati analize upitnika o kvaliteti života, SF-36, prikazani su u tablici 15 za obje skupine. Do poboljšanja u kvaliteti života dolazi unutar obje skupine šest mjeseci nakon ugradnje CRT uređaja (za obje skupine p<0,001), međutim nije bilo značajnih razlika između UZV i EKG skupine prije (p=0,661) ni nakon 6 mjeseci (p=0,213) (**Tablica 8**).

Tablica 8. Promjena kvalitete života prikazana pomoću upitnika SF-36 prije i nakon 6 mjeseci od ugradnje uređaja za resinkronizaciju srca

	Skupina	N	Prosječan broj bodova	Standardna devijacija	p
SF-36 0´	UZV	77	94,47	6,46	0,661
	EKG	69	95,59	8,86	
SF-36 3´	UZV	77	100,08	8,33	0,213
	EKG	69	100,64	7,84	
UZV skupina	0´	77	94,47	6,46	<0,001*
	3´	77	100,08	8,33	
EKG skupina	0´	69	95,59	8,86	<0,001*
	3´	69	100,64	7,84	
UZV+EKG skupina	0´	146	95,00	7,68	<0,001*
	3´		100,34	8,10	

SF-36 – upitnik o kvaliteti života (eng. The medical outcome study 36-item short-form health survey), * p <0,05

5.5. Rezultati praćenja učinka resinkronizacijske terapije

Odgovor na resinkronizacijsku terapiju prikazani su korištenjem pojedinačnih (EF, ESV i NYHA) i kombiniranih pokazatelja. Pod kombinirane pokazatelje, u ovoj studiji, podrazumijevaju se ehokardiografski (EF i ESV), klinički (NYHA), dvojni (EF ili ESV uz NYHA), biokemijski (NTproBNP) pokazatelji. Također, prikazani su rezultati udjela bolesnika kod kojih nije došlo do oporavka nijednog parametra, a nazvani su non-*responderima*.

5.5.1. Praćenje udjela bolesnika s pozitivnim odgovorom prema najčešće korištenim pojedinačnim pokazateljima (EF, ESV i NYHA)

U tablici 11 prikazana je distribucija očekivanog kliničkog odgovora na resinkronizacijsku terapiju za UZV i EKG skupinu te dilatativnu i ishemijsku kardiomiopatiju. Rezultati su prikazani u postocima, a očekivani ishodi, kako ranije opisani, definirani su poboljšanjem EF za više ili jednako 15%, redukcijom ESV za više ili jednako 15% te poboljašanje NYHA statusa za jedan stadij ili više stupnja. Unatoč inicijalnom poboljšanju,

smanjenje broja pacijenata kod kojih se postiglo očekivano poboljšanje EF, a koje je vidljivo u periodima 2´ i 3´, vjerojatno je posljedica prirodne progresije bolesti miokarda. Do očekivanog poboljšanja EF dolazi u obje skupine (u UZV supine 33,8% vs. 33.3% u EKG skupini) dok je postotak pacijenata kod kojih je došlo do očekivanog smanjenja ESV bio veći u UZV skupini u odnosu na EKG skupinu (62,3% vs. 37,7%) odnoseći se pretežno na ispitanike s dilatativnom CMP. U bolesnika s dilatativnom CMP češće dolazi do očekivanog poboljšanja funkcijskog statusa u odnosu na ishemijsku kardiomiopatiju (67,9% vs. 41,2%). Također, pokazalo se da se u bolesnika s dilatativnom CMP postižu povoljniji ehokardiografski ishodi u ranim periodima nakon ugradnje uređaja u odnosu na bolesnike s ishemijskom CMP, a ta se razlika gubi nakon šest mjeseci od ugradnje CRT uređaja (**Tablica 9**).

Tablica 9. Distribucija klinički očekivanog odgovora (EF, ESV i NYHA) po skupinama i etiologiji kardiomiopatije 6 mjeseci od ugradnje resinkronizacijskog uređaja

	N	EF 15%			ESV 15%			NYHA ≥ 1
		1´	2´	3´	1´	2´	3´	0´- 3´
EKG	**69**	40,60%	33,30%	33,30%	47,80%	39,10%	37,70%	60,90%
UZV	**77**	51,90%	42,90%	33,80%	51,90%	48,10%	62,30%	58,40%
DCMP (EKG+UZV)	**81**	49,40%	43,20%	32,10%	51,90%	48,10%	49,40%	67,90%
ICMP (EKG+UZV)	**34**	41,20%	20,60%	29,40%	32,40%	35,30%	52,90%	41,20%
DCMP EKG	**38**	44,70%	31,60%	34,20%	44,70%	44,70%	36,80%	68,40%
DCMP UZV	**43**	53,50%	53,50%	30,20%	58,10%	51,20%	60,50%	67,40%
ICMP EKG	**17**	41,20%	23,50%	41,20%	41,20%	29,40%	47,10%	41,20%
ICMP UZV	**17**	41,20%	17,60%	17,60%	23,50%	41,20%	58,80%	41,20%

DCMP – dilatativna kardiomiopatija, **ICMP** – ishemijska kardiomiopatija, **EF** – ejekcijska frakcija lijeve klijetke, **ESV** – endsistolički volumen lijeve klijetke, **NYHA** – klasifikacija funkcijskog statusa prema New York Heart Association

5.5.2. Praćenje udjela bolesnika obzirom na vrstu odgovora na resinkronizacijsku terapiju prema pojedinačnim i kombiniranim pokazateljima

Pozitivan odgovor na CRT može se tumačiti ehokardiografski i klinički. Podaci u tablici 8 govore o postizanju očekivanog pozitivnog odgovora nakon 6 mjeseci od ugradnje CRT-a unutar obje skupine. Ehokardiografski povoljan odgovor, u ovoj analizi, podrazumijeva poboljšanje EF ili ESV za više ili jednako 15% a klinički povoljan odgovor poboljšanje NYHA statusa za 1 stupanj ili više. U dualne *respondere* spadaju pacijenti kod kojih je došlo do poboljšanja jednog ili oba ehokardiografska parametra zajedno s poboljšanjem NYHA stadija. U pacijenata u kojih nije došlo do poboljšanja nijednog od navedenih parametara pozitivnog odgovora nazvani su *non-responderi*. Uspoređujući ehokardiografske, kliničke, dualne i *non-respondere* nije uočena razlika između UZV i EKG skupine (**Tablica 10**).

Tablica 10. Udio *respondera* nakon šest mjeseci od ugradnje uređaja za CRT

	E+ responderi		K+ responderi		Dvojni responderi		Non-responderi	
Skupina	**UZV**	**EKG**	**UZV**	**EKG**	**UZV**	**EKG**	**UZV**	**EKG**
N	60	55	36	33	31	26	12	7
%	77,90	79,70	46,80	47,80	40,30	37,70	15,60	10,10
p	0,709		0,810		0,597		0,359	

N – broj ispitanika, **E+** - ehokardiografski responderi, **K+** - klinički responderi

U narednim analizama uspoređivane su karakteristike pacijenata kod kojih je došlo do ehokardiografskog, kliničkog i biokemijski povoljnog ishoda kao i u pacijenata kod kojih je izostao očekivani odgovor, *non-responderi*. Multivarijatnim analizama utvrđeno je da nijedno obilježje nije pokazalo značajnost u povoljnom odgovoru na CRT u kategorijama kombiniranih *respondera* ni u udjelu po skupinama (**Tablica 11**). Ehokardiografski povoljan odgovor i u ovim analizama odnosi se na poboljšanje EF i ESV za više ili jednako 15%, klinički povoljan odgovor na poboljšanje NYHA stadija za više ili 1 stupanj, dvojni povoljni

odgovor se odnosi na poboljšanje EF ili ESV uz poboljšanje NYHA stadija, biokemijski povoljan odgovor podrazumijeva smanjenje vrijednosti NTproBNP za više od 25 (**Tablica 11**).

Tablica 11. Karakteristike ehokardiografskih, kliničkih, biokemijskih *respondera* i *non respondera*

	E+ responderi		K+ responderi		Dvojni responderi		Non-responderi		NTproBNP+ responderi	
	UZV	EKG	UZV	EKG	UZV	EKG	UZV	EKG	UZV	EKG
Dob	64,83	66,00	65,83	66,36	65,84	66,88	67,17	68,29	64,41	65,24
p	0,415		0,876		0,682		0,837		0,584	
Spol	m=60% ž=40%	m=67% ž=33%	m=56% ž=44%	m=67% ž=33%	m=55% ž=45%	m=61% ž=39%	m=83% ž=17%	m=57% ž=43%	m=61% ž=39%	m=63% ž=37%
p	0,418		0,345		0,610		0,211		0,794	
BMI	28,23	27,72	27,67	27,00	27,88	27,67	25,67	27,11	28,15	27,56
p	0,628		0,597		0,962		0,261		0,679	
Hemoglobin	139,47	136,51	134,58	136,39	134,32	135,00	136,83	133,14	138,24	138,26
p	0,246		0,692		0,860		0,837		0,932	
Anemija	26,70%	38,20%	36,10%	33,30%	38,70%	38,50%	50,00%	42,90%	30,30%	34,80%
p	0,187		0,809		0,985		0,764		0,618	
Trigliceridi	1,63	1,60	1,42	1,44	1,45	1,51	1,92	1,30	1,65	1,45
p	0,993		0,755		0,630		0,650		0,339	
LDL	23,30%	38,20%	16,70%	33,30%	19,40%	30,80%	16,70%	14,30%	22,70%	39,10%
p	0,084		0,109		0,319		0,891		0,061	
Ishemijska CMP	15,00%	25,50%	19,40%	21,20%	12,90%	19,20%	41,70%	14,30%	19,70%	26,10%
Neishemijska CMP	61,70%	52,70%	63,90%	54,50%	71,00%	57,70%	41,70%	85,70%	59,10%	56,50%
Druga CMP	23,30%	21,80%	16,70%	24,20%	16,10%	23,10%	16,70%	0,00%	21,20%	17,40%
p	0,368		0,682		0,578		0,157		0,695	
BSA	2,00	1,97	1,96	1,95	1,95	1,97	1,97	1,97	2,00	1,98
p	0,538		0,838		0,654		0,902		0,554	
Arterijska hipertenzija	61,70%	61,80%	58,30%	54,50%	58,10%	57,70%	83,30%	57,10%	65,20%	58,70%
p	0,987		0,751		0,977		0,211		0,488	
Šećerna bolest tip 2	18,30%	23,60%	13,90%	27,30%	12,90%	26,90%	25,00%	28,60%	16,70%	23,90%
p	0,485		0,167		0,182		0,865		0,342	
Hiperlipidemija	60,00%	58,20%	58,30%	51,50%	54,80%	57,70%	75,00%	42,90%	66,70%	52,20%
p	0,843		0,570		0,829		0,161		0,122	
Bubrežna insuficijencija	25,00%	38,20%	36,10%	48,50%	35,50%	50,00%	58,30%	42,90%	30,30%	41,30%
p	0,128		0,298		0,269		0,515		0,229	
NYHA I(/Ia/Ib)	6,70%	5,50%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	6,10%	6,50%
NYHA II(/IIa/IIb)	41,70%	38,20%	22,20%	15,20%	22,60%	11,50%	50,00%	28,60%	40,90%	39,10%
NYHA III (IIIa/IIIb)	50,00%	56,30%	72,20%	81,80%	74,20%	88,50%	50,00%	71,40%	50,00%	54,40%
IV	1,60%	0,00%	5,60%	3,00%	3,20%	0,00%	0,00%	0,00%	3,00%	0,00%
p	0,731		0,633		0,337		0,361		0,677	

E+ - ehokardiografski responderi, **K+** - klinički responderi, **CMP** – kardiomiopatija, **NYHA** – klasifikacija funkcijskog statusa prema New York Heart Association, **BMI** - indeks tjelesne mase, **BSA** – tjelesna površina

U tablici 12 predstavljeni su rezultati usporedbe ranije spomenutih karakteritika između pacijenata s očekivanim povoljnim ehokardiografskim odgovorom na CRT i onih kod kojih nije došlo do navedenog povoljnog odgovora unutar svake skupine. Rezultati su pokazali da unutar ehokardiografske skupine postoje značajne razlike između ehokardiografskih *respondera* i *non-respondera*. Prema navedenoj analizi u UZV skupini češće dolazi do povoljnog ehokardiografskog odgovora u skupini bolesnika s neishemijskom kardiomiopatijom kao i u bolesnika koji nemaju bubrežnu insuficijenciju (**Tablica 12**). U EKG skupini je jednak udio ehokardiografskih *respondera* i *non-respondera* po vrsti kardiomiopatije dok je u UZV skupini više *respondera* u neishemijskoj CMP.

Kada su uspoređeni ehokardiografski *responderi* i *non-responderi* unutar UZV i EKG skupine pokazalo se da bolesnici s prisutnom AV i VV disinkronijom u većem postotku povoljno odgovaraju na CRT u smislu poboljšanja EF i smanjenja ESV nego bolesnici bez navedenih disinkronija. Međutim, prema rezultatima ove studije, prisutnost SF-a nije bila povezana s ehokardiografski povoljnim ishodima (**Tablica 13**).

Tablica 12. Usporedba ehokardiografskih respondera i non-respondera po skupinama

	UZV SKUPINA		EKG SKUPINA	
	E+ responderi (N=60)	**E+ non-responderi (N=17)**	**E+ responderi (N=55)**	**E+ non-responderi (N=14)**
Dob	64,83	66,76	66,00	66,36
p	0,547		0,754	
Spol (%)	M=60%, Ž=40%	M=77%, Ž=23%	M=67%, Ž=33%	M=71%, Ž=29%
p	0,213		0,766	
BMI	28,23	25,88	27,72	25,82
p	0,076		0,266	
Hemoglobin	139,47	136,65	136,51	137,36
p	0,480		0,638	
Anemija	26,70%	41,20%	38,20%	28,60%
p	0,249		0,504	
Trigliceridi	1,63	1,70	1,6	1,23
p	0,835		0,276	
LDL (>3 mmol/l)	23,30%	11,80%	38,20%	28,60%
p	0,299		0,504	
Ishemijska CMP	15,00%	47,10%	25,50%	21,40%
Neishemijska CMP	61,70%	35,30%	52,70%	64,30%
Druga CMP	23,30%	17,60%	21,80%	14,30%
p	**0,018***		0,720	
BSA	2,00	1,98	1,97	1,94
p	0,830		0,806	
Arterijska hipertenzija	61,70%	76,50%	61,80%	50,00%
p	0,259		0,421	
Šećerna bolest tip 2	18,30%	23,50%	23,60%	28,60%
p	0,633		0,702	
Hiperlipidemija	60,00%	76,50%	58,20%	35,70%
p	0,213		0,132	
Bubrežna insuficijencija (CC <60 ml/min)	25,00%	52,90%	38,20%	42,90%
p	**0,028***		0,749	
NYHA I(/Ia/Ib)	6,70%	0,00%	5,50%	0,00%
NYHA II(/IIa/IIb)	41,70%	41,20%	38,20%	28,60%
NYHA III (IIIa/IIIb)	50,00%	52,90%	56,30%	64,30%
NYHA IV	1,60%	5,90%	0,00%	7,10%
p	0,559		0,165	

E+ - ehokardiografski responderi, **K+** - klinički responderi, **CMP** – kardiomiopatija, **BMI** – indeks tjelesne mase, **BSA** - tjelesna površina, **NYHA** – klasifikacija funkcijskog statusa prema New York Heart Association

Tablica 13. Usporedba ehokardiografskih parametara između ehokardiografskih *respondera* i *non-respondera*

	UZV SKUPINA		EKG SKUPINA	
	E+ responderi (N=60)	**E+ non-responderi (N=17)**	**E+ responderi (N=55)**	**E+ non-responderi (N=14)**
EF				
do 25%	46,70%	47,10%	44,40%	50,00%
25-30%	53,30%	52,90%	55,60%	50,00%
p	0,977		0,761	
EDV	226,72	249,82	212,78	244,79
p	0,400		0,881	
ESV	165,62	184,00	156,75	186,43
p	0,432		0,823	
SV	61,10	65,82	56,04	58,36
p	0,338		0,737	
GLS	8,35	7,01	7,71	7,06
p	0,113		0,660	
PV/AV	60,12	43,06	52,58	62,93
P	**0,031***		0,313	
AVd	75,00%	41,20%	69,40%	71,40%
p	**0,009***		0,865	
SF	95,00%	94,10%	96,40%	78,60%
p	0,885		0,053	
Stupanj MR				
1	61,70%	47,10%	60,00%	21,40%
2	16,70%	11,80%	14,50%	28,60%
3	13,30%	23,50%	16,40%	21,40%
4	8,30%	17,60%	9,10%	28,60%
p	0,444		**0,049**	

EF- ejekcijska frakcija lijeve klijetke, **EDV** – enddijastolički volumen lijeve klijetke, **ESV** – endsistolički volumen lijeve klijetke, **SV** – udarni volumen lijeve klijetke, **GLS** – globalna longitudinalna deformacija stijenki miokarda lijeve klijetke, **PV/AV** – vremenska razlika između protoka kroz plućni i aortani zalistak, **AVd** – atrioventrikulska disinkronija, **SF** – flash interventrikulskog septuma, **MR** – mitralna regurgitacija

5.6. Rezultati praćenja mehaničke disinkronije po skupinama nakon ugradnje resinkronizacijskog uređaja u odnosu na metodu optimizacije intervala stimulacije

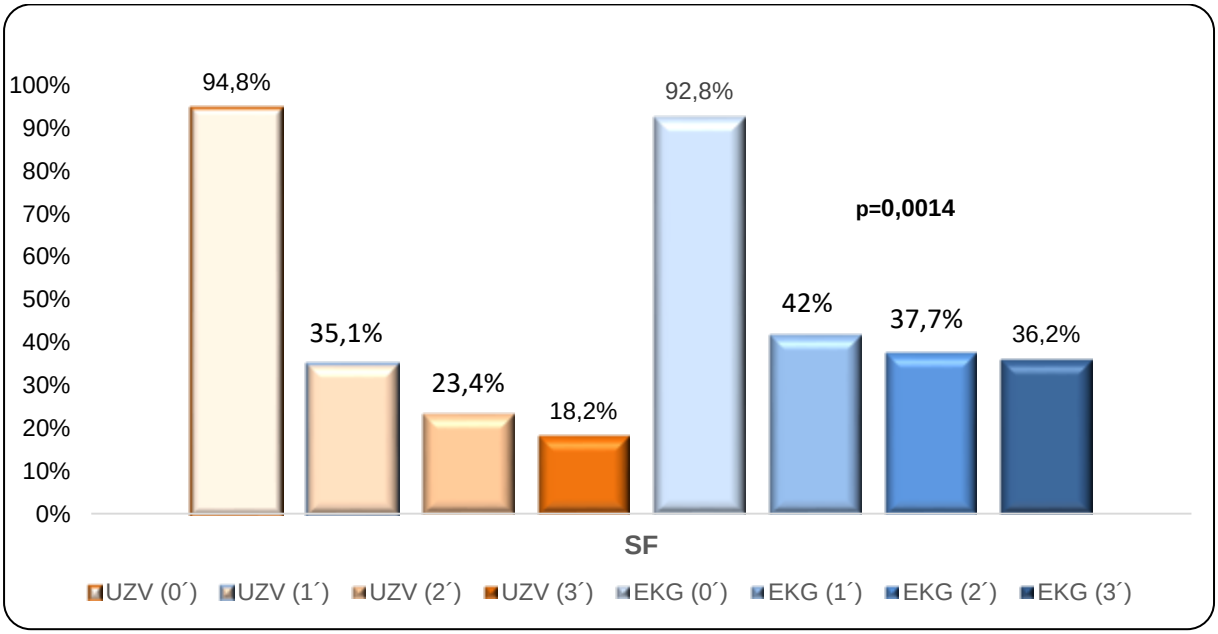
Prije ugradnje CRT uređaja u obje skupine bili su prisutni ehokardiografski znaci mehaničke disinkronije miokarda, bez statistički značajnih razlika; za SF 94,8% vs. 92,8%, p=0,607, za AVd 67,5% vs. 67,6%, p=0,792 i za VVd 56,3 ms vs 54,6 ms, p=0,718.

Nakon ugradnje CRT uređaja, još u operacijskoj sali, standardno se namještaju parametri stimulacije uključujući i vremenske intervale stimulacije između atrijske, lijeve i desne elektrode. Uobičajeno se vrijeme između desne i lijeve elektrode određuje tkv. EKG optimizacije vođene širinom QRS kompleksa. Unatoč tako ranoj EKG optimizaciji CRT uređaja, ehokardiografijom smo utvrdili da takvom optimizacijom zaostaje barem jedan oblik disinkronije u 73% ispitanika (SF 42%, AVd 42%, PV/AV 30,4%).

UZV skupini se nakon ugradnje CRT uređaja provela ehokardiografska optimizacija i potom su se mjerili parametri disinkronije. Pokazalo se da je, u odnosu na EKG skupinu, prisutan barem jedan parametar disinkronije u 59% bolesnika (SF 35,1%, AVd 29,9%, PV/AV 23,4%).

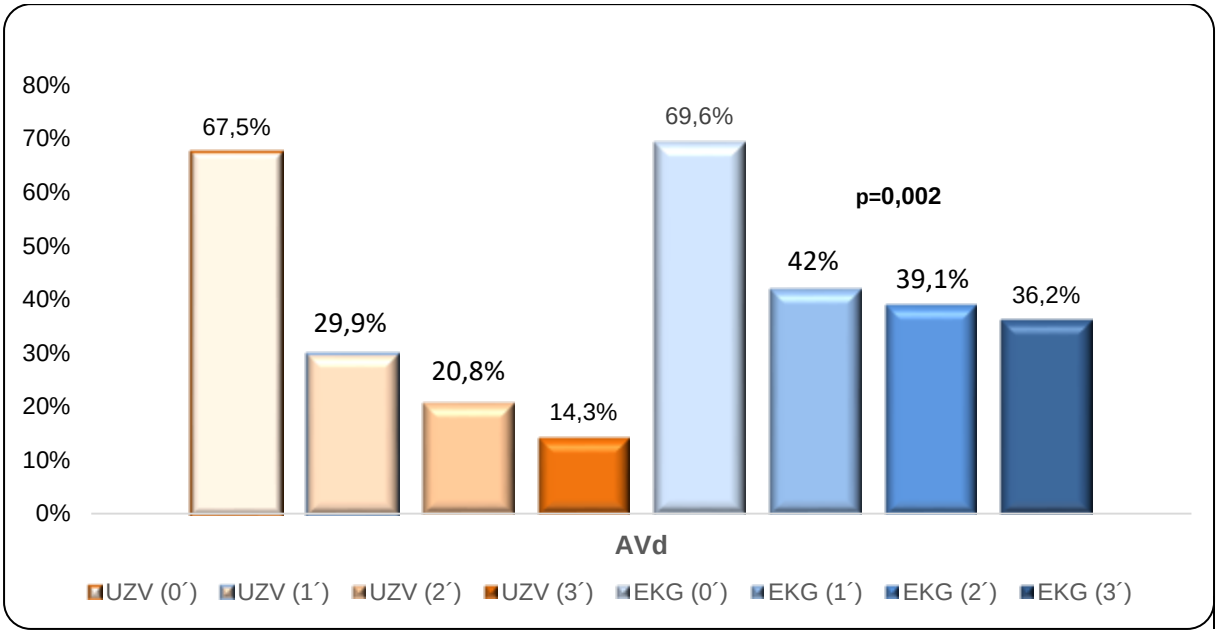
Grafički prikaz redukcije parametara disinkronije između UZV i EKG skupine u svim periodima praćenja nalazi se na slikama 11a-c. U tablici 10a je prikazano smanjenje prisutnosti SF, u tablici 10b redukcija Avd, a u tablici 10c redukcija VVd. Razvidno je da u UZV skupini dolazi do značajnijeg smanjenja intraventrikulske (SF, p=0,0014), atrioventrikulske (AVd, p=0,02) i interventrikulske (PV/AV, p=0,041) disinkronije u odnosu na EKG skupinu te da se najveća redukcija događa neposredno nakon implantacije uređaja.

U obje skupine do najvećeg smanjenja sva tri parametra disinkronije dolazi odmah po ugradnji CRT uređaja. U daljnjim periodima praćenja prati se dodatni pozitivni 'trend' u smanjenju disinkronije. Rezultati pokazuju da u UZV skupini dolazi do bržeg i boljeg oporavka sva tri parametra disinkronije u odnosu na EKG skupinu.



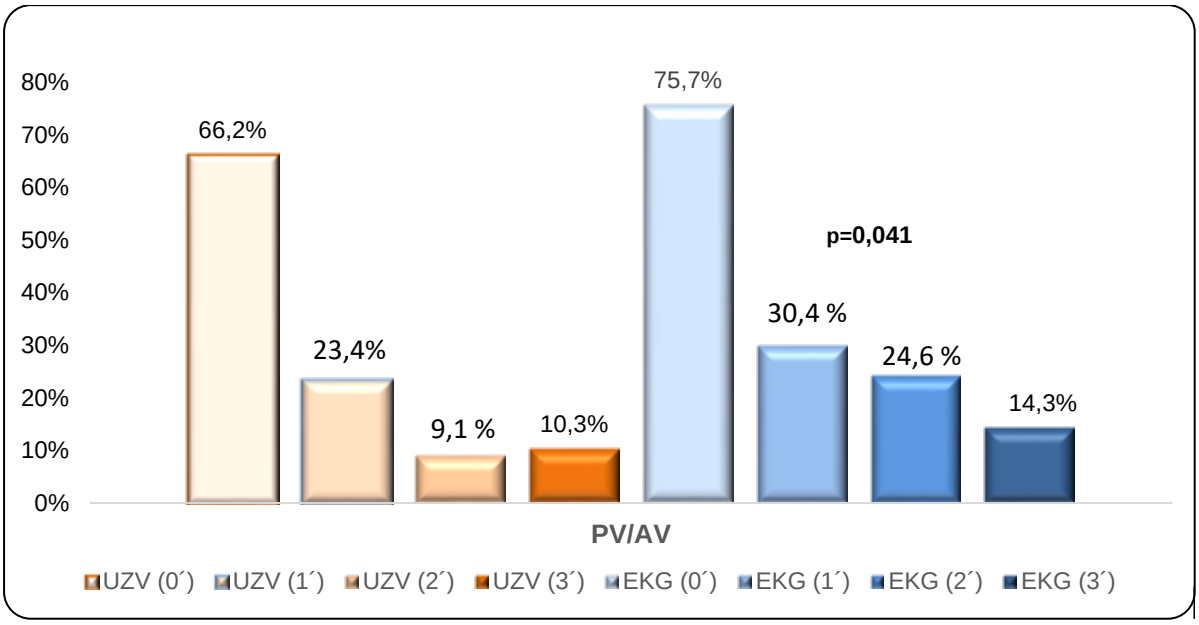
SF – flash interventrikulskog septuma

Slika 11a. Promjena u prisutnosti parametara mehaničke disinkronije (rana kontrakcija interventrikulskog septuma) po skupinama u intervalima praćenja nakon ugradnje CRT uređaja



AVd – atrioventrikulska disinkronija

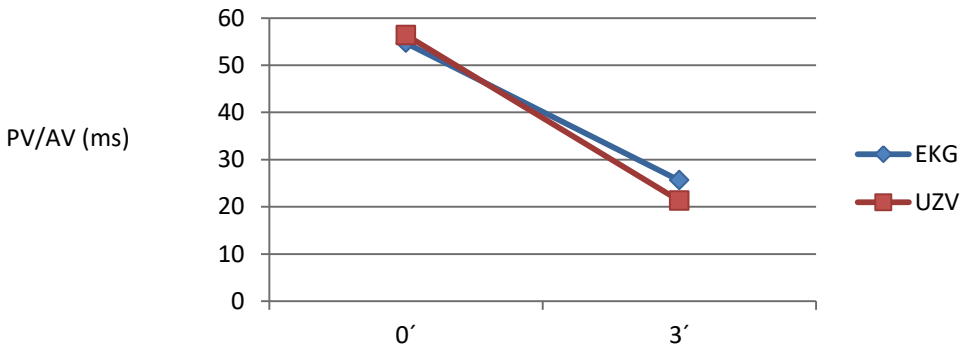
Slika 11b. Promjena u prisutnosti parametara mehaničke disinkronije (atrioventrikulske disinkronije) po skupinama u intervalima praćenja nakon ugradnje CRT uređaja



PV/AV – interventrikulska disinkronija

Slika 11c. Promjena u prisutnosti parametara interventrikulske disinkronije po skupinama u intervalima praćenja nakon ugradnje resinkronizacijskog uređaja

Interventrikulsku disinkroniju analizirali smo ne samo u postotku nego i u vremenskom trajanju u milisekundama. Rezultati ove analize također govore u prilog tome da u obje skupine dolazi do značajnog smanjenja trajanja PV/AV odmaka 6 mjeseci od ugradnje uređaja za CRT 54,68 vs. 25,59 ms u EKG a 56,35 ms vs. 21,29 ms u UZV skupini ($p<0,001$). Početne vrijednosti se nisu razlikovale između skupina ($p=0,718$). Međutim, i u ovoj analizi vidljivo je da u UZV skupini dolazi do značajnijeg smanjenja trajanja PV/AV odmaka u odnosu na EKG skupinu ($p=0,041$) (**Slika 12**).



0´-prije resinkronizacijske terapije, **3´**- 6 mjeseci nakon ugradnje uređaja za resinkronizaciju, **PV/AV** – vremenska razlika između protoka kroz plućni i aortani zalistak

Slika 12. Promjena interventrikulske disinkronije (razlika preejkecijskog perioda lijeve i desne klijetke) prije i šest mjeseci nakon ugradnje resinkronizacijskog uređaja u obje skupine

5.7. Regresijska analiza

U multivarijatnom regresijskom modelu enter metodom unesene su sve varijable, a BMI i AVd su se pokazali kao statistički značajni prediktori ehokardiografski povoljnog odgovora na CRT (E *responderi*). Za BMI razina statističke značajnosti bila je p=0,021(OR=1,23 95% CI 1,03-1,48), a za AVd p=0,047 (OR=2,63 95% CI 1,01-6,88). Modelom je ukupno objašnjeno 24,1% varijance.

Tablica 14. **Prediktori pozitivnog ehokardiografskog odgovora na resinkronizacijsku terapiju**

Varijabla	*Vrijednost koeficijenta beta*	*Standardna pogreška*	*p- vrijednost*	*Odds ratio (OR)*
DOB	-0,014	0,029	0,632	0,986 (95% CI 0,931 - 1,044)
BMI	0,214	0,092	**0,021**	1,238 (95% CI 1,033 - 1,483)
Trigliceridi	0,181	0,287	0,528	1,198 (95% CI 0,683 - 2,103)
BSA	-2,357	2,003	0,239	0,095 (95% CI 0,002 - 4,798)
EDV	-0,003	0,015	0,868	0,997 (95% CI 0,968 - 1,028)
ESV	-0,003	0,017	0,879	0,997 (95% CI 0,964 - 1,032)
GLS	-0,147	0,088	0,095	0,863 (95% CI 0,726 - 1,026)
PVAV	0,009	0,009	0,352	1,009 (95% CI 0,991 - 1,027)
SPOL (M)	0,181	0,704	0,797	1,199 (95% CI 0,301 - 4,769)
Anemija (NE)	0,054	0,518	0,917	1,055 (95% CI 0,382 - 2,914)
Povisen LDL (NE)	-0,643	0,633	0,310	0,526 (95% CI 0,152 - 1,817)
Arterijska hipertenzija (NE)	0,359	0,526	0,496	1,431 (95% CI 0,510 - 4,017)
Dijabetes tip 2 (NE)	-0,137	0,628	0,828	0,872 (95% CI 0,255 - 2,986)
Hiperlipidemija (NE)	0,421	0,557	0,450	1,524 (95% CI 0,511 - 4,541)
Bubrezna insuficijencija (NE)	0,400	0,546	0,463	1,492 (95% CI 0,512 - 4,352)
AV (DA)	0,970	0,489	**0,047**	2,639 (95% CI 1,011 - 6,887)
Septal Flash (DA)	1,152	0,883	0,192	3,164 (95% CI 0,560 - 17,861)
Constant	-1,460	3,661	0,690	0,232

6. DISKUSIJA

Cilj ovoga istraživanja bio je utvrditi postiže li se ehokardiografskim namještanjem intervala stimulacije resinkronizacijskoga uređaja brži i bolji oporavak funkcije lijeve klijetke na resinkronizacijsko liječenje u ranom praćenju bolesnika. Iz dosadašnjih istraživanja razvidno je da je CRT važna metoda u liječenju uznapredovalog srčanog popuštanja i da dovodi do poboljšanja funkcije miokarda uključujući smanjenje mehaničke disinkronije. U ovoj disertaciji nastojalo se istražiti može li EKG metoda optimizacije CRT uređaja u potpunosti ispraviti mehaničku disinkroniju miokarda ili ona ipak zaostaje te može li se ehokardiografskom optimizacijom postići dodatni povoljni učinak CRT-a koji bi bio prisutan i šest mjeseci od započinjanja CRT-a. Ishodi su definirani na više načina, sukladno definicijama korištenih u brojnim velikim randomiziranim, eksperimentalnim i opservacijskim studijama opisanih u uvodu ove doktorske disertacije. Pored navedenih pokazatelja ishoda, u ovom istraživanju dodatno smo istražili EDV, GLS, MR, mjere disinkronije miokarda, duljinu QRS-a, NTproBNP te kvalitetu života pomoću SF-36 upitnika.

Rezultati su potvrdili do sada poznate učinke CRT-a te su rezultati ovoga istraživanja u skladu s rezultatima dosadašnjih istraživanja na kojima su temeljene važeće smjernice za srčanu resinkronizaciju (43–45,102). Populacija ovoga istraživanja prema svojim karakteristikama (**Tablica 3**), kao što su dob, spol, postotak dilatacijske i ishemijske kardiomiopatije, medikamentna terapija te širina QRS-a, odgovara uobičajenim populacijama na kojima su provedena velika randomizirana istraživanja o resinkronizacijskoj terapiji. Populacija je podijeljena na UZV i EKG skupinu koje su prema odabranim obilježjima bile usporedive, bez prisutnih značajnih razlika uključujući i broj kardioloških kontrola u ispitivanom periodu, osim u vrijednostima LDL-a, a veće vrijednosti bile su češće u EKG skupini (Tablica 3). Iako se zna da smanjenje vrijednosti LDL-a ima povoljan učinak u ishemijskoj kardiomiopatiji, ali negativan u neishemijskoj (105), subanalize ovoga istraživanja utvrdile su kako nema značajne razlike unutar ishemijske

kardiomiopatije između skupina. S obzirom na to da nema jasnih podataka o utjecaju LDL-a na ishode resinkronizacijskog liječenja, smatramo da dobivena statistički značajna razlika u vrijednosti LDL-a ne utječe značajno na rezultate dobivene u ovom istraživanju.

Bolesnici uključeni u ovo istraživanje imali su iste karakteristike kao i bolesnici uključeni u studiju CARE-HF koja je analizirala mortalitet bolesnika s teškim srčanim popuštanjem i indikacijom za CRT, što pokazuje da se radi o usporedivim istraživanim populacijama. Navedena studija pokazala je da ni mehanička disinkronija ni poboljšanje u EF LK utvrđeno 3 mjeseca nakon ugradnje CRT ne utječe značajnije na mortalitet, ali da dovodi do remodeliranja lijeve klijetke. Tako rezultati CARE-HF studije potvrđuju da je disinkronija miokarda važna determinanta za poboljšanje funkcije LK uz CRT (43).

Daljnjim analizama koje su učinjene sa svrhom utvrđivanja razlika u odgovoru na CRT između dviju istraživanih skupina utvrdili smo da ehokardiografska optimizacija pokazuje tendenciju bržeg i boljeg oporavka funkcije i volumena lijeve klijetke kao i smanjenja NTproBNP-a u odnosu na EKG optimizaciju unutar šest mjeseci od ugradnje CRT uređaja. Analizirajući ulazne ehokardiografske parametre između skupina uočava se da je UZV skupina imala veće inicijalne vrijednosti EDV u odnosu na EKG skupinu, ali se nije razlikovala po parametrima koji su se u literaturi do sada povezivali s povoljnim odgovorom na CRT, npr. EF, NYHA statusu i duljini trajanja QRS-a. Navedeno upćuje na to da je u UZV skupini bilo prisutno značajnije povratno remodeliranje u odnosu na EKG skupinu. Prema tome, smanjenje volumena LK ne prati porast EF što 'govori' u prilog tome da način na koji se trenutno mjeri i prati EF nije dovoljno osjetljiv parametar učinka CRT-a. Iako smo utvrdili brži i bolji oporavak funkcije i volumena LK, u ispitivanom periodu u trajanju od šest mjeseci nije dosegnuta statistički značajna razlika u EF, ESV i NYHA između dviju skupina. Najvjerojatnije je relativno kratak vremenski period praćenja ispitanika dijelom uzrok tome, ali isto tako i manjkavost EF koji je proizvod razlike volumena LK.

Pored EDV, UZV skupina ulazi u istraživanje i s većim vrijednostima NTproBNP-a (Tablica 3 i Slika 8). U ovom istraživanju dokazano je da CRT dovodi do značajnog smanjenja vrijednosti NTProBNP-a u periodu od šest mjeseci u obje skupine. U analizama koje su uspoređivale EDV i NTproBNP između UZV i EKG skupina, tj. razlike između inicijalnih i završnih vrijednosti nakon šest mjeseci, pokazalo se da u UZV skupini, na kraju ispitivanog perioda, dolazi do značajnijeg smanjenja EDV (Tablica 5, Slika 7) i NTproBNP-a (Tablica 7, Slike 8 i 9) u odnosu na EKG skupinu. Studija CARE-HF pokazala je da su visoke vrijednosti NTproBNP-a povezane s većim mortalitetom.

Statističkom usporedbom srednjih vrijednosti i razlika između početnih i krajnjih vrijednosti EDV i NTproBNP između skupina donosimo zaključak kako ni apsolutne vrijednosti navedenih parametara nisu uvijek dovoljno dobar pokazatelj učinka liječenja nego je potrebno analizirati razlike između početnih i krajnjih vrijednosti (Tablica 4 i 5, slika 7). Iz navedenoga proizilazi da su do sada korišteni parametri za procjenu uspjeha resinkronizacijske terapije, kao što su poboljšanje EF, ESV i NYHA, pregrubi i da postoji potreba za uvrštavanjem dodatnih, finijih kriterija pri postavljanju indikacije za ugradnju CRT uređaja (102). U prilog tome 'govore' i recentno objavljeni rezultati multicentrične opservacijske studije koje je proveo Gallard sa suradnicima na 250 bolesnika s ugrađenim uređajem za CRT i kroničnim srčanim popuštanjem. Svrha istraživanja bila je utvrditi preimplantacijske kliničke i ehokardiografske karakteristike bolesnika s povoljnim odgovorom na CRT analizirajući promjene uzdužne deformacije miokarda. Vrijeme praćenja bilo je do 4 godine. Povoljan odgovor odnosio se na smanjenje ESV za više ili jednako 15%. Utvrđeno je 5 grupa s rasponom povoljnog odgovora od 50% u grupi 1 do 92,7% u grupi 5. Navedenih 5 grupa razlikovalo se prema integralu longitudinalne deformacije miokarda. Prema rezultatima navedenog istraživanja kvantitativne analize krivulja deformacije miokarda, osobito lateralne stijenke, pokazalo se jače povezano s odgovorom na CRT nego ljuljanje apeksa i SF. Ovo istraživanje jasno pokazuje složenost mehanizama mehaničkog odgovora miokarda te nudi grupaciju pokazatelja povoljnog odgovora na CRT. U skupini non-*respondera* bilo je značajno više bolesnika s većim

volumenom lijevog atrija, lošijom funkcijom desne klijetke, lošijim vrijednostima GLS-a, i onih s rjeđe prisutnim SF i ljuljanja apeksa srca (106).

U ovom istraživanju analiziran je GLS, i to prosječna vrijednost GLS-a dobivena iz sve tri apikalne projekcije snimanja. Utvrđeno je da u obje skupine dolazi do značajnog poboljšanja bez prisutne razlike među skupinama koje bi potencijalno bile prisutne da su se analizirale segmentalne razlike u GLS-u. Zanimljivi rezultati ovoga istraživanja su i razlike u smanjenju EDV između skupina prisutnih već odmah po ugradnji uređaja, nakon prve optimizacije ta tendencija se nastavlja do kraja ispitivanog perioda od šest mjeseci kada postiže i statističku značajnost u korist ehokardiografske metode (Tablica 5). Dosadašnja su istraživanja utvrdila da CRT povoljno djeluje na volumni odgovor lijeve klijetke. Ta istraživanja su pratila bolesnike dulji vremenski period, dulje od šest mjeseci (44,107). U ovom je istraživanju pokazano da dolazi do značajnog smanjenja i ESV i EDV LK već unutar šest mjeseci od ugradnje CRT uređaja. Ranije studije vodile su se vrijednostima ESV, međutim u ovom istraživanju EDV se dokazao kao finiji pokazatelj povratnog remodeliranja od ESV (38,72,79,107). Udio bolesnika s povoljnim ishodima na CRT u smislu poboljšanja NYHA stadija u MIRACLE studiji iznosio je 67%. Rezultati navedene studije prikazuju da smanjenje ESV za više ili jednako 25%, EDV za više ili jednako 15% te poboljšanje EF LK za 8% godinu dana nakon započinjanja CRT-a dovodi do značajnog povratnog remodeliranja miokarda (108). Da CRT povoljno utječe na smanjenje EDV i ESV i poboljšanje EF dokazano je i u multicentričnoj randomiziranoj studij MADIT CRT na 1366 bolesnika (100). Steendijk je sa suradnicima utvrdio da smanjenje ESV ≥ 15% ostaje i nakon šest mjeseci od ugradnje CRT-a i time potvrdio dugoročni povoljni učinak resinkronizacijske terapije (21). Uhm je sa suradnicima dokazao da smanjenje ESV i EDV za više ili jednako 15% nakon 3, 6 i 12 mjeseci od ugradnje CRT uređaja korelira s povoljnim ishodima u smislu sveukupnog mortaliteta, broja hospitalizacija zbog akutizacije srčanog popuštanja i poboljšanja NYHA statusa u skupini bolesnika s neishemijskom kardiomiopatijom, dok se u skupini bolesnika s ishemijskom CMP ESV dokazao boljim

pokazateljem povoljnog ishoda (109). U ovom istraživanju promjena EDV-a se nije pokazala povezanom s poboljšanjem NYHA stadija u periodu od šest mjeseci.

Veliki značaj ehokardiografske optimizacije CRT uređaja je i u tome da korigira zaostalu mehaničku disinkroniju nakon EKG optimizacije. Mnoge studije do sada su utvrdile da nakon EKG optimizacije, u značajnom postotku, zaostaje mehanička disinkronija što pridonosi nezadovoljavajućem odgovoru na resinkronizacijsku terapiju (32,33,36,79,110). Da zaostala disinkronija ili novonastala disinkronija stijenki miokarda (radijalni strain i anteroseptalno-posteriorno kašnjenje ≥130 ms) unutar šest mjeseci od ugradnje CRT uređaja može biti uzrok nepovoljnijih ishoda kao i ventrikulskih aritmija potvrdila je Haugaa sa suradnicima u istraživanju koje je provela na 266 bolesnika s CRT-om uz defibrilatorsku komponentu (111). Kako je u uvodu ove disertacije istaknuto, dijelovi stijenki miokarda koji kasne u kontrakciji, izloženi su većim tlakovima zbog kojih dolazi do postupne lokalizirane hipertrofije. Takva hipertrofija stijenki miokarda, u trenucima povećanih potreba može uzrokovati relativnu ishemiju, a time dodatno pogoršanje funkcije klijetke.

U inicijalnim ehokardiografskim zapisima istraživane populacije koje uključuje vrijeme prije ugradnje CRT uređaja, u obje skupine su u velikom postotku bili prisutni znaci triju vrsta disinkronije – atrioventrikulske, intraventrikulske i interventrikulske – ali bez značajne razlike između skupina (**Tablica 5**). Kako je u ovom istraživanju, nevezano uz metodu optimizacije CRT uređaja, došlo do značajnog smanjenja prisutnosti parametara disinkronije u obje skupine u svim periodima snimanja, potvrdili smo podatke ranije provedenih istraživanja (111,112). Unatoč EKG optimizaciji koja se provela u svih ispitanika ovoga istraživanja odmah po ugradnji CRT uređaja, ehokardiografijom smo utvrdili da tom metodom zaostaje barem jedan oblik disinkronije u 73% ispitanika (SF 42%, AVd 42%, PV/AV 30,4%). Nastavljajući odmah potom optimizaciju (UZV skupina) ehokardiografaskom metodom pokazalo se da se ovom metodom postiže dodatna redukcija mehaničke disinkronije, a barem jedan parametar disinkronije zaostaje svega u 59% bolesnika (SF 35,1%, AVd 29,9%, PV/AV 23,4%).

Prema utvrđenim rezultatima ovoga istraživanja jasno je da je prisutnost AV disinkronije prije ugradnje CRT uređaja prediktor većeg smanjenja EDV-a, a time i pozitivnog remodeliranja šest mjeseci od ugradnje CRT uređaja (Tablica 14). Ispravljanje AV disinkronije doprinosi boljem punjenju LK, a posljedično dovodi do povoljnijeg volumnog odgovora LK. Na brži i bolji oporavak LK vjerojatno utječu i promjene u AV provođenju impulsa što ima direktni utjecaj na hemodinamiku. AV sinkronijom omogućeno je bolje punjenje LK koje se postiže razdvajanjem brze i atrijske faze punjenja LK i otklanjanjem dijastoličke mitralne regurgitacije, a to se bolje postiže ehokardiografskom optimizacijom što je poznato iz ranijih istraživanja (25,84,85). Tako i u EKG-skupini dolazi do značajnog smanjenja parametara disinkronije. Prema tome, zaključujemo da nakon EKG optimizacije zaostaju elementi mehaničke disinkronije koji se mogu ispraviti ehokardiografskom optimizacijom i to već odmah po ugradnji uređaja za CRT (Slike 11a-c). Iako i EKG metoda optimizacije otklanja disinkroniju unutar šest mjeseci od ugradnje CRT uređaja, rezultati ovoga istraživanja jasno pokazuju da ehokardiografska optimizacija dovodi do značajnog smanjenja sve tri vrste mehaničke disinkronije (Slike 11a-c) i to već nakon prve optimizacije koja se vršila odmah po ugradnji CRT uređaja. Značajna razlika bila je prisutna i šest mjeseci od ugradnje uređaja za CRT. Navedeno upućuje na to da pomoću ehokardiografske optimizacije brže dolazi do smanjenja mehaničke disinkronije klijetki, a time do brže pozitivne remodelacije miokarda. Također, u UZV skupini vidljiva je tendencija većem smanjenju stupnja MR i vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka u plućnoj arteriji nego u EKG skupini bez postizanja statističke značajnosti (Tablica 6).

Prema rezultatima različitih klinički povoljnih odgovora, što je uključivalo i kombinirane ishode (Tablice 11 i 12), razvidno je da bolesnici s ishemijskom kardiomiopatijom numerički gledano imaju povoljnije ishode kada se podvrgnu ranoj ehokardiografskoj optimizaciji. Ipak, prilikom interpretacije rezultata treba razlikovati značenje numerički povoljnih ishoda od klinički značajnih ishoda. Naime, premda je izostala statistički značajna razlika u klinički povoljnim ishodima između skupina, zamjetna je razlika u numeričkim vrijednostima u korist ehokardiografske skupine. To upućuje na mogućnost

da bi se kod većeg uzorka ispitanika možda postigla razina statističke značajnosti. Skupina bolesnika koja se podvrgava ugradnji CRT uređaja je prilično heterogena i nužno je pri analizi stratificirati pacijente prema skupinama što je i učinjeno u ovom istraživanju. Premda se stratifikacijom dobivaju skupine koje su klinički prikladnije time se ujedno smanjuje broj ispitanika po skupinama i otežava mogućnost dobivanja statistički značajne razlike. Uzimajući u obzir navedena ograničenja može se reći da odgovor bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom upućuje da bi bilo prikladno odmah po ugradnji CRT uređaja ehokardiografski optimizirati resinkronizacijski uređaj. Razmatrajući u ovom istraživanju utjecaj etiologije CMP na ishode, zaključak je kako su rezultati iz provedenog istraživanja u skladu s već poznatim rezultatima ranije provedenih studija, tj. da dilatacijska CMP pokazuje višu stopu povoljnog odgovor na CRT u usporedbi s ishemijskom kardiomiopatijom (55,56,109). Prvo istraživanje koje je utvrdilo da kod bolesnika s neishemijskom/dilatativnom CMP dolazi do boljeg oporavka EF LK i poboljšanja NYHA stadija uz CRT u odnosu na bolesnike s ishemijskom CMP proveo je Gasparini sa suradnicima. Subanalize prospektivnih randomiziranih studija (MIRACLE, CARE-HF, REVERSE i MADIT-CRT) potvrdile su češće povoljno povratno remodeliranje u neishemijskoj/dilatativnoj CMP u odnosu na ishemijsku CMP (108). Također, prema rezultatima ovoga istraživanja, proizilazi da dilatativna kardiomiopatija rjeđe povoljno odgovara na EKG metodu optimizacije CRT-a u odnosu na ehokardiografsku optimizaciju (Tablica 11). Međutim, dodatni povoljni učinak ehokardiografske optimizacije ne postiže se u bolesnika s dilatativnom kardiomiopatijom i kroničnom bubrežnom insuficijencijom čiji uzrok vjerojatno leži u tome da se radi o težim bolesnicima s više uznapredovalim bolestima srca (Tablica 10 i 11).

Ehokardiografski, klinički, dvojni te biokemijski povoljni odgovori nisu se razlikovali između skupina ni po jednom uspoređivanom parametru (Tablica 11). Međutim, u bolesnika kod kojih je došlo do ehokardiografski povoljnog odgovora, metoda ehokardiografske optimizacije pokazala se uspješnijom ako su bili prisutni znaci mehaničke disinkronije,

osobito atrioventrikulske i interventrikulske. Opće demografske, kliničke i ehokardiografske karakteristike *non-respondera* nisu se razlikovale između skupina (**Tablica 13**).

Uz resinkronizacijsku terapiju u obje skupine je očekivano rasla i kvaliteta života što je bilo podjednako izraženo u obje skupine u vremenskom intervalu od šest mjeseci. Navedeno je objektivizirano pomoću uputnika SF-36 (Tablica 8).

Kada je riječ o duljini trajanja QRS-a, brojna su istraživanja utvrdila njezinu povezanost s ishodima resinkronizacijskog liječenja pri čemu je duljina trajanja QRS-a prediktivni čimbenik odgovora na CRT (1,47,67). Zbog toga je duljina QRS-a jedan od temeljnih parametara uvršten u procjenu indikacije za ugradnju uređaja za CRT. Pored duljine trajanja, podjednako je važna i morfologija QRS-a. Obje istraživane skupine nisu se razlikovale po duljini ni po morfologiji QRS-a. Šest mjeseci nakon implementacije CRT-a, U obje skupine došlo je do skraćenja trajanja QRS-a, međutim razlika između skupina nije dosegla razinu statističke značajnosti (Tablica 7).

Naime, duljina trajanja QRS ne mora uvijek korelirati s odgovorom na CRT (70). S obzirom na to da poremećaji u provodljivosti električnog impulsa dovode do trenutačnih i dugoročnih promjena u srcu, sasvim je očekivano da bi CRT mogao povoljno utjecati na funkciju miokarda. Kako se miokard prilagođava novonastalim promjenama, a mehanizmi prilagodbe često su maladativni i dovode do progresivnog pogoršanja funkcije miokarda, ne čudi što CRT, suprotno od farmakoloških metoda liječenja, kontinuirano povećava svoj terapeutski učinak. Međutim, mnoge su studije pokazale i da to ne mora biti slučaj. Prema tome bolesnici kod kojih zaostaju široki QRS-ovi uz CRT mogu imati povoljne ehokardiografske i kliničke ishode, a zato je nezaobilazno u procjenu odgovora na CRT uključiti dodatne parametre.

Kako je srčano popuštanje bolest obilježena učestalim hospitalizacijama s epizodama akutizacije i visokog mortaliteta, pravovremeno ispravljanje zaostale mehaničke disinkronije doima se izuzetno važnim i potencijalno ključnim za rano otkrivanje non-

respondera, a pruža dodatnu korist u smislu ranijeg postizanja povoljnije srčane hemodinamike. Ta korist je vidljiva i u rezultatima ovoga istraživanja, međutim, u pojedinim parametrima iako je jasno vidljiva tendencija, ne postiže statističku značajnost u odnosu na bolesnike kod kojih se nisu ehokardiografski optimizirali parametri disinkronije, a koja bi se vjerojatno postigla kada bi praćenje trajalo duže od šest mjeseci.

Parametri u kojima se pokazala statistički značajna razlika između dviju skupina ovoga istraživanja jesu parametri disinkronije. Naime, u UZV skupini češće dolazi do redukcije SF, AVd i VVd u odnosu na EKG skupinu. Cilj istraživanja bio je pokazati da EKG metodom zaostaje mehanička disinkronija stijenki miokarda, stoga smo se odlučili na period praćenja od 6 mjeseci koji se smatra dovoljno dugim za određivanje zaostale disinkronije. Prema tome, ako se odmah nakon ugradnje učini UZV optimizacija CRT uređaja, ranije će se postići bolji hemodinamski uvjeti unutar srčanih šupljina što u konačnici može dovesti i do povoljnih ishoda.

S obzirom na to da je visok jednogodišnji mortalitet kao i učestalost epizoda akutizacije srčanog popuštanja koje zahtijevaju hospitalizaciju bolesnika s teškim srčanim popuštanjem, od velike je važnosti pravovremeno nastojati postići što povoljnije hemodinamske uvjete. Klinički tijek kardiomiopatije jest kompleksan proces na koji utječe niz drugih čimbenika, kako sama etiologija, tako i komorbiditeti, način liječenja, adherencija, duljina QRS-a, prisutna disinkronija stijenki miokarda, aritmije, neadekvatno optimiziranje parametara CRT uređaja, pozicija postavljenih elektroda, postotak stimulacije klijetki te disfunkcija desne klijetke (12,78). Teško je izdvojiti jedan parametar koji bi sa sigurnošću mogao predvidjeti odgovor na CRT te se pozitivan odgovor temelji na postizanju pozitivnih promjena više različitih čimbenika. Mnogo je studija do sada načinjeno s ciljem utvrđivanja ehokardiografskih pokazatelja kojim bi se mogla predskazati uspješnost odgovora na CRT kao i utvrditi koji bi parametri mogli služiti u praćenju odgovora na CRT, a sve u svrhu smanjenja udjela *non-respondera*.

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja. Vrijeme praćenja ispitanika jest šest mjeseci i može se pretpostaviti da bi duže vrijeme praćenja promijenilo mjerene ishode. Također, radi se o istraživanju s relativno malim broj ispitanika s izrazito heterogenom etiologijom koja je u konačnici povezana s ranije navedenim razlikama u ishodima između različitih vrsta etiologija kardiomiopatija. Međutim, broj pacijenata sukladan je s mogućnostima kliničkog okruženja, a preporuke za resinkronizacijsku terapiju također uključuju kardiomiopatije različite etiologije. Za pretpostaviti je da bi dulji period praćenja i veći broj pacijenata koji bi mogli biti stratificirani prema odabranim obilježjima, primjerice etiologiji kardiomiopatije ili spolu, mogao detektirati razlike koje nije moguće dokazati u ovako klinički agregiranim skupinama. U ovoj disertaciji analizirane su skupine bolesnika koje udovoljavaju uključnim kriterijima za resinhronizacijsku terapiju ali preciznije analize na razini podskupina koje uključuju pacijente kod kojih je pozitivni odgovor zabilježen u svim vremenima praćenja zasigurno bi preciznije definirale prediktore i preciznije kvantificirale stvarni učinak prikazanih metoda optimizacije. Međutim, stvarno kliničko okruženje podrazumijeva heterogene skupine i relativno mali broj pacijenata stoga je ovakav dizajn israživanja moguće provesti jedino multicentričnim istraživanjima. Također, u ovom kliničkom pokusu nije bilo moguće provesti niti jednostruku niti dvostruko zaslijepljivanje jer su liječnici profilirani za pojedine pretrage, a metode optimizacije su ne samo liječnicima već i pacijentima lako prepoznatljive. Usprkos ograničenjima potvrđena je hipoteza istraživanja, međutim pri njezinoj interpretaciji treba razlikovati nepostojanje razlika između skupina u ranije istraživanim i prihvaćenim kliničkim ishodina od statistički značajne razlike u brojčanim vrijednostima pojedinih parametara. U tom smislu ehokardiografska optimizacija dovodi do bržeg i boljeg volumnog odgovora na CRT. Prema rezultatima ovoga istraživanja EDV se pokazao osjetljivijim pokazateljem ehokardiografski povoljnog odgovora od ESV i GLS.

Klinička primjenjivost rezultata ovoga istraživanja ogleda se u tome da je opravdano nakon ugradnje CRT uređaja i inicijalne EKG optimizacije, unatoč širini QRS kompleksa, utvrditi prisutnost mehaničke disinkronije. Ako se ista potvrdi, uputno je već odmah po ugradnji

CRT uređaja pristupiti korekciji iste pomoću ehokardiografske metode, bez čekanja nepovoljanog ishoda kako je do sada bila klinička praksa (1).

Radi se o području kardiologije koja uključuje izrazito heterogene i male skupine pacijenata što je najčešće popraćeno različitim definicijama povoljnih kliničkih ishoda i posve očekivano dijametralno različitim rezultatima istraživanja. Rezultati dobiveni ovim istraživanjem upućuju na povoljnije ishode u UZV skupini, međutim precizna identifikacija prediktora pozitivnog odgovora koja će imati kliničku primjenu i dalje ostaje metodološki i klinički zahtjevno područje istraživanja.

7. ZAKLJUČAK

U ovoj disertaciji iz dobivenih rezultata možemo postaviti sljedeće zaključke:

1. Ovo istraživanje potvrdilo je hipotezu. Ehokardiografsko usklađivanje CRT uređaja dovodi do statistički značajnog povratnog remodeliranja LK, smanjenja NTproBNP-a te u značajnoj mjeri ispravlja zaostalu mehaničku disinkroniju miokarda.
2. U obje skupine (UZV i EKG) dolazi do poboljšanja svih mjerenih ehokardiografskih pokazatelja povoljnog ishoda, do skraćenja trajanja QRS-a, smanjenja vrijednosti NTproBNP-a, poboljšanja NYHA stadija i kvalitete života.
3. U skupini bolesnika s ehokardiografskim usklađivanje CRT uređaja dolazi do statistički značajno bržeg oporavka funkcije i volumena LK (EDV) i smanjenja NTproBNP-a u odnosu na skupinu bolesnika s elektrokardiografskim usklađivanjem.
4. Nisu nađene razlike u metodi usklađivanja CRT u odnosu na vrstu kardiomiopatije.
5. Smanjenje volumena LK ne prati porast EF te zaključujemo da EF nije dovoljno osjetljiv pokazatelj praćenja pozitivnog odgovora na resinkronizacijsko liječenje.
6. Ehokardiografsko usklađianje CRT uređaja dovodi do statistički značajnog smanjenja vrijednosti NTproBNP-a za više ili jednako 25% od inicijalne vrijednosti u odnosu na elektrokardiografsko usklađivanje.
7. Mjera deformacije miokarda (GLS) nije pokazala prednost jedne metode usklađivanja CRT uređaja u odnosu na drugu.
8. Ehokardiografska optimizacija učinkovito i brzo dovodi do ispravljanja sva tri oblika mehaničke disinkronije (intraventrikulska, interventrikulska i atrioventrikulska) u odnosu na elektrokardiografsku optimizaciju CRT uređaja u ranom praćenju. S obzirom na specifične ciljeve utvrdili smo da u 2/3 bolesnika, nakon inicijalne elektrokardiografske optimizacije, zaostaje mehanička disinkronija miokarda a da se ehokardiografskom optimizacijom CRT uređaja postiže potpuna mehanička sinkronija u 41% bolesnika i to već nakon prve optimizacije. Taj trend prisutan je i nakon šest tjedana i šest mjeseci od ugradnje CRT uređaja.

9. Klinički odgovor, mjeren promjenom NYHA stadija, nije zabilježio razlike između skupina tijekom praćenja.
10. S obzirom na visoki udio *non-respondera* u dosadašnjim istraživanjima ishoda resinkronizacijskog liječenja, rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da bi ehokardiografska optimizacija CRT uređaja mogla doprinijeti većem udjelu povoljnijih ishoda.

8. SAŽETAK

Uvod: Resinkronizacijska terapija (CRT) predstavlja metodu liječenja uznapredovalog srčanog popuštanja u bolesnika s blokom lijeve grane čime se postiže sinkroniziranje kontrakcija stijenki miokarda, poboljšanje funkcije lijeve klijetke (LK), funkcijskog statusa i preživaljenja. Vodeći se smjernicama probira za ugradnju i praćenje CRT uređaja u značajnom postotku bolesnika ne dolazi do klinički i ehokardiografski povoljnog odgovora na CRT. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi da li ehokardiografska optimizacija dovodi do povoljnijih ishoda u odnosu na standardnu, elektrokardiografsku metodu usklađivanja stimulacije triju elektroda CRT-a.

Metode: U ovo multicentrično, prospektivno i randomizirano istraživanje uključeno je ukupno 147 ispitanika, neovisno spolu, stariji od 18 godina, kojima je prema smjernicama ugrađen CRT uređaj i koji su u redovitom kardološkom praćenju. Nakon inicijalne elektrokardiografske optimizacije CRT uređaja, ispitanici su randomizirani u dvije skupine. Prvoj, kontrolnoj, skupini (N=70) CRT uređaj je usklađivan elektrokardiografskom metodom a drugoj skupini (N=77) ehokardiografskom metodom pomoću ehokardiografije. Ispitanici su praćeni u četiri intervala, prije, neposredno nakon ugradnje, šest tjedana i šest mjeseci od ugradnje CRT uređaja. Ispitivani su relevantni ehokardiografski pokazatelji, istisna frakcija lijeve klijetke, end-dijastolički i end-sistolički te udarni volumen LK, globalna longitudinalna deformacija miokarda LK, mitralna regurgitacija, maksimalni sistolički tlak u plućnoj arteriji te klinički i biokemijski pokazatelji kao što su NYHA status, kvaliteta života pomoću SF-36 uputnika i vrijednost markera srčanog popuštanja (NTproBNP). Ispitivana je i prisutnost pokazatelja mehaničke disinkronije pomoću ehokardiografskog transmitralnog zapisa (AVd), Septal flash-a (SF) i vremenske razlike između protoka u izgonoskom traktu desne i lijeve klijetke (PV/AV).

Rezultati: Nakon elektrokardiografske metode optimizacije CRT uređaja zaostaje barem jedan oblik disinkronije u 73% ispitanika (SF 42%, AVd 42%, PV/AV 30,4%). Ehokardiografskom metodom postiže se bolja mehanička sinkronija, a u 41% postiže se potpuna sinkronija stijenki miokarda. Ehokardiografska optimizacija dovodi do statistički značajnog smanjenja EDV

(p=0,045) i NTproBNP (p=0,037) u odnosu na elektrokardiografsku metodu nakon šest mjeseci od ugradnje CRT uređaja.

Zaključak: Ehokardiografsko usklađivanje CRT uređaja dovodi do značajnog pozitivnog povratnog remodeliranja LK, smanjenja vrijednosti NTproBNP-a te u značajnom postotku ispravlja zaostalu mehaničku disinkroniju koja je prisutna u 2/3 ispitanika nakon elektrokardiografske optimizacije. Potencijalni klinički značaj ovog istraživanja očituje se u tome da ehokardiografska optimizacija CRT uređaja može dovesti do boljih kliničkih ishoda bolesnika sa ugrađenim CRT uređajem.

Ključne riječi: CRT optimizacija, resinkronizacijska terapija, ehokardiogfska optimizacija CRT uređaja

9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU

Benefits of echocardiographic optimization of bivetricular electrostimulator on cardiac resynchronization treatment outcomes

Marija Brestovac, 2022

Introduction

According to the guidelines for CRT, a significant percentage of patients are nonresponders to CRT. The aim of this study was to determine whether echocardiographic optimization (ECHO) of CRT leads to more favorable outcomes compared to electrocardiographic method (ECG).

Methods

A total of 147 CRT patients were included in this multicenter, prospective and randomized study. After initial ECG optimization of CRT, patients were randomized into two groups. The first, control, group (N = 70) was optimized using ECG methode and the second group (N = 77) using ECHO method. Patients were monitored before, immediately after, six weeks and six months after of CRT implantation. LV ejection fraction, volumes and global longitudinal strain, mitral regurgitation, systolic pulmonary artery pressure, NYHA status, NTproBNP and indicators of mechanical dynchrony (Avd, SF, PV/AV delay.

Results

After ECG optimization, at least one form of mechanical dysynchrony was present in 73% of patients. ECHO methode achieved better mechanical synchrony, reduction in EDV ($p = 0.045$) and NTproBNP ($p = 0.037$) compared to ECG group.

Conclusion

Echocardiographic optimization of CRT leads to significant positive reverse remodeling of LV, reduction of NTproBNP and reduces residual mechanical dysynchrony after six months of CRT.

10. LITERATURA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i ostali. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016.;37(27):2129-2200m.
2. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G i ostali. 213 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J. 2013.;34(29):2281–329.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007.;93(9):1137–46.
4. LaCombe P, Jose A, Lappin SL. Physiology, Starling Relationships. StatPearls. 2021;
5. Vanderheyden M, Vrints C, Bartunek J. The molecular fingerprint of cardiac dyssynchrony and cardiac resynchronization therapy. Heart Fail Rev. 2011;16(3):227-33
6. Kirk JA, Kass DA. Cellular and Molecular Aspects of Dyssynchrony and Resynchronization. Card Electrophysiol Clin. 2015;7(4):585
7. Spragg DD, Akar FG, Helm RH, Tunin RS, Tomaselli GF, Kass DA. Abnormal conduction and repolarization in late-activated myocardium of dyssynchronously contracting hearts. Cardiovasc Res. 2005;67(1):77–86.
8. Patberg KW, Plotnikov AN, Quamina A i ostali. Cardiac memory is associated with decreased levels of the transcriptional factor CREB modulated by angiotensin II and calcium. Circ Res. 2003;93(5):472–8.
9. Middendorp LB van, Kuiper M, Munts C i ostali. Local microRNA-133a downregulation is associated with hypertrophy in the dyssynchronous heart. ESC Hear Fail. 2017;4(3):241.
10. Wang J, Gong X, Chen H i ostali. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Myocardial Fibrosis and Relevant Cytokines in a Canine Model With Experimental Heart Failure. J Cardiovasc Electrophysiol. 2017;28(4):438–45.
11. Vanderheyden M, Mullens W, Delrue L i ostali. Myocardial gene expression in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy responders versus nonresponders. J Am Coll Cardiol. 2008;51(2):129–36
12. Nguyên UC, Verzaal NJ, van Nieuwenhoven FA, Vernooy K, Prinzen FW. Pathobiology of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy. Europace. 2018;20(12):1898–909.

13. Van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T i ostali. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. Circulation. 1998;98(6):588–95.
14. Durrer D, van Dam RT, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaecher RC. Total excitation of the isolated human heart. Circulation. 1970.;41(6):899–912.
15. Eriksson P, Hansson, Per-Olof, Eriksson H, Dellborg M. Bundle-Branch Block in a General Male Population The Study of Men Born 1913. Circulation. 1998 Dec 1;98(22):2494-500
16. El-Sherif N, Amat-Y-Leon F, Schonfield C i ostali. Normalization of Bundle Branch Block Patterns by Distal His Bundle Pacing Clinical and Experimental Evidence of Longitudinal Dissociation in the Pathologic His Bundle. Circulation. 1978;57(3):473-83
17. Narula OS. Longitudinal dissociation in the His bundle. Bundle branch block due to asynchronous conduction within the His bundle in man. Circulation. 1977;56(6):996–1006.
18. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F i ostali. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. Circulation. 2004;109(9):1133–9.
19. Fantoni C, Kawabata M, Massaro R i ostali. Right and left ventricular activation sequence in patients with heart failure and right bundle branch block: a detailed analysis using three-dimensional non-fluoroscopic electroanatomic mapping system. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005;16(2):112–9.
20. Kroon W, Lumens J, Potse M i ostali. In vivo electromechanical assessment of heart failure patients with prolonged QRS duration. Hear Rhythm. 2015;12(6):1259–67.
21. Steendijk P, Tulner SA, Bax JJ i ostali. Hemodynamic effects of long-term cardiac resynchronization therapy: analysis by pressure-volume loops. Circulation. 2006;113(10):1295–304.
22. Aalen J, Storsten P, Remme EW i ostali. Afterload Hypersensitivity in Patients With Left Bundle Branch Block. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(6):967–77.
23. Gorcsan J, Abraham T, Agler DA i ostali. Echocardiography for Cardiac

Resynchronization Therapy: Recommendations for Performance and Reporting-A Report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group Endorsed by the Heart Rhythm Society. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(3):191–213.

24. Burchell HB. A clinical appraisal of atrial transport function. Lancet. 1964, 11;1(7337):775-9.

5. Muñoz DR, Mur JLM, Moreno J i ostali. Mitral-Aortic Flow Reversal in Cardiac Resynchronization Therapy. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2017;10(5).

26. Fung JW-H, Yu C-M, Yip G, Zhang Y, Chan H, Kum C-C. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. Heart. 2004; 90(1):17-9.

27. Weber KT, Janicki JS, Schroff S, Fishman AP. Contractile mechanics and interaction of the right and left ventricles. Am J Cardiol. 1981;47(3):686–95.

28. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman B, McVeigh ER. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. J Am Coll Cardiol. 1999 Svibanj, 33 (6) 1735–1742

29. Beela AS, Ünlü S, Duchenne J i ostali. Assessment of mechanical dyssynchrony can improve the prognostic value of guideline-based patient selection for cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019.;20(1):66–74.

30. Smiseth OA, Russel K, Skulstad H. The role of echocardiography in quantification of left ventricular dyssynchrony: state of the art and future directions. Eur Hear journal Cardiovasc Imaging. 2012;13(1):61–8.

31. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP i ostali. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med. 2013;369(15):38

32. Spartalis M, Tzatzaki E, Spartalis E i ostali. The Role of Echocardiography in the Optimization of Cardiac Resynchronization Therapy: Current Evidence and Future Perspectives. Open Cardiovasc Med J. 2017;11(1):133.

33. Bank AJ, Kaufman CL, Kelly AS i ostali. Results of the Prospective Minnesota Study of ECHO/TDI in Cardiac Resynchronization Therapy (PROMISE-CRT) study. J Card Fail.

2009;15(5):401–9.

34. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L i ostali. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. 2008.
35. Rouleau F, Merheb M, Geffroy S i ostali. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol. 2001;24(10):1500–6.
36. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A i ostali. Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PREDICT-CRT). Eur Hear journal Cardiovasc Imaging. 2016;17(3):262–9.
37. Berlo JH van, Maillet M, Molkentin JD. Signaling effectors underlying pathologic growth and remodeling of the heart. J Clin Invest. 2013;123(1):37.
38. Vernooy K, Verbeek XA, Peschar M i ostali. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. Eur Heart J. 2005.;26(1):91–8.
39. Vernooy K, Cornelussen RNM, Verbeek XAAM i ostali. Cardiac resynchronization therapy cures dyssynchronopathy in canine left bundle-branch block hearts. Eur Heart J. 2007;28(17):2148–55.
40. Orrego CM, Nasir N, Oliveira GH i ostali. Cellular Evidence of Reverse Cardiac Remodeling Induced by Cardiac Resynchronization Therapy. Congest Heart Fail. 2011;17(3):140-6
41. De Maria R, Landolina M, Gasparini M i ostali. Genetic variants of the renin-angiotensin-aldosterone system and reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. J Card Fail [Internet]. listopad 2012;18(10):762–8.
42. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E i ostali. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. N Engl J Med. 2005;352(15):1539-49.
43. Anand IS, Carson P, Galle E i ostali. Cardiac Resynchronization Therapy Reduces the Risk of Hospitalizations in Patients With Advanced Heart Failure Results From the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. Circulation. 2009 Feb 24;119(7):969-77.

44. Young LB, Abraham WT, Smith AL. Combined CRT/ICD Devices Show Promise: MIRACLE ICD Trial. JAMA. 2003 May 28;289(20):2685-94

45. Tang ASL, Wells GA, Talajic M i ostali. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. N engl j med. 2010.;25(16):2385–95.

46. Moss AJ, Jackson Hall W, Cannom DS i ostali. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events From the Departments of Medicine. N engl j med. 2009.;14(1):1329–67.

47. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. Circulation. 2003;108(21):2596–603.

48. Van Everdingen WA, Cramer MJ, Doevendans PA, Meine M. Quadripolar Leads in Cardiac Resynchronization Therapy. JACC Clin Electrophysiol. 2015 Aug;1(4):225-237

49. Gorcsan J, Sogaard P, Bax JJ i ostali. Association of persistent or worsened echocardiographic dyssynchrony with unfavourable clinical outcomes in heart failure patients with narrow QRS width: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. Eur Heart J. 2016.;37:49–59.

50. Bakos Z, Chatterjee NC, Reitan C, Singh JP, Borgquist R. Prediction of clinical outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy - the role of NT-ProBNP and a combined response score. BMC Cardiovasc Disord. 2018;18(1):1–9.

51. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU i ostali. Survival with Cardiac-Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure. N Engl J Med. 2014.;18(1):1694–701.

52. Upadhyay GA, Chatterjee NA, Kandala J i ostali. Assessing mitral regurgitation in the prediction of clinical outcome after cardiac resynchronization therapy. Hear Rhythm. 2015;12(6):1201–8.

53. Leong DP, Hoke U, Delgado V i ostali. Right ventricular function and survival following cardiac resynchronisation therapy. Heart. 2013;99(10):722–8.

54. Barold SS, Herweg B. Cardiac Resynchronization in Patients with Atrial Fibrillation. J Atr Fibrillation. 2015;8(4).

55. Cipriani M, Landolina M, Oliva F i ostali. Women with nonischemic cardiomyopathy have

a favorable prognosis and a better left ventricular remodeling than men after cardiac resynchronization therapy. J Cardiovasc Med. 2016;17(4):291–8.

56. Shanks M, Delgado V, Bax JJ. Cardiac Resynchronization Therapy in Non-Ischemic Cardiomyopathy. J Atr Fibrillation. 2016;29;8(5):1362.

57. Bilchick KC, Kuruvilla S, Hamirani YS i ostali. Impact of mechanical activation, scar, and electrical timing on cardiac resynchronization therapy response and clinical outcomes. J Am Coll Cardiol. 2014.;63(16):1657–66.

58. Morgan JM, Biffi M, Geller L i ostali. Alternate Site Cardiac Resynchronization (ALSYNC): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J. 2016;37(27):2118–27.

59. Brenyo A, Barsheshet A, Rao M. Brain natriuretic peptide and cardiac resynchronization therapy in patients with mildly symptomatic heart failure. Circ Heart Fail. 2013 Sep 1;6(5):998-1004.

60. Lappegard KT, Bjornstad H. Anti-inflammatory effect of cardiac resynchronization therapy. Pacing Clin Electrophysiol. 2006;29(7):753–8.

61. Van Der Bijl P, Kostyukevich M V, Khidir M, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular remodelling and change in left ventricular global longitudinal strain after cardiac resynchronization therapy: prognostic implications. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019 Oct 1;20(10):1112-1119.

62. Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ i ostali. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. Circulation. 2000;102(25):3053–9.

63. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P i ostali. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. Circulation 2010;121(18):1985–91.

64. Wu H, Cao Y, Liang L. Effect of dynamic atrioventricular and interventricular delay optimization for cardiac resynchronization therapy on cardiac function and neuroendocrine factors in patients with congestive heart failure. Arch Med Sci

2021;17(2):551–6.

65. Pujol-López M, San Antonio R, Mont L i ostali. Electrocardiographic optimization techniques in resynchronization therapy. Europace. 2019.;21(9):1286–96.

66. Khidir JH, Delgado V, Marsan NA, Schalij MJ, Bax JJ. QRS duration versus morphology and survival after cardiac resynchronization therapy. ESC Heart Fail. 2017;4(1):23-30.

67. Van Der Bijl P, Khidir M, Leung M i ostali. Impact of QRS complex duration and morphology on left ventricular reverse remodelling and left ventricular function improvement after cardiac resynchronization therapy Methods and results. Eur J Heart Fail. 2017.;19:1145–51.

68. Karaca O, Cakal B, Omaygenc MO i ostali. Native Electrocardiographic QRS Duration after Cardiac Resynchronization Therapy: The Impact on Clinical Outcomes and Prognosis. J Card Fail. 2016;22(10):772–80.

69. Mollema SA, Bleekee GB, Van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Usefulness of QRS duration to predict response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. Am J Cardiol. 2007;100(11):1665–70.

70. Sinner GJ, Gupta VA, Seratnahaei A i ostali. Atrioventricular dyssynchrony from empiric device settings is common in cardiac resynchronization therapy and adversely impacts left ventricular morphology and function. Echocardiography. 2017.;34(4):496–503.

71. Spartalis M, Tzatzaki E, Spartalis E i ostali. The Role of Echocardiography in the Optimization of Cardiac Resynchronization Therapy: Current Evidence and Future Perspectives. Open Cardiovasc Med J. 2017.;11:133–45.

72. Mele D, Agricola E, Galderisi M i ostali. Echocardiographic Myocardial Scar Burden Predicts Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Ischemic Heart Failure. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(6):702–8.

73. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE ostali. Primary Results From the SmartDelay Determined AV Optimization: A Comparison to Other AV Delay Methods Used in Cardiac Resynchronization Therapy (SMART-AV) Trial A Randomized Trial Comparing Empirical, Echocardiography-Guided, and Algorithmic Atrioventric. Circulation. 2010 Dec

21;122(25):2660-8.

74. Gras D, Gupta MS, Boulogne E, Guzzo L, Abraham WT. Optimization of AV and VV delays in the real-world CRT patient population: an international survey on current clinical practice. Pacing Clin Electrophysiol. 2009;32 Suppl 1.

75. Auricchio A, Heggermont WA. Technology Advances to Improve Response to Cardiac Resynchronization Therapy: What Clinicians Should Know. Rev Española Cardiol. 2018;71(6):477–84.

76. Birnie D, Lemke B, Aonuma K i ostali. Clinical outcomes with synchronized left ventricular pacing: analysis of the adaptive CRT trial. Hear Rhythm. 2013;10(9):1368–74.

77. Mullens W, Grimm RA, Verga T i ostali. Insights From a Cardiac Resynchronization Optimization Clinic as Part of a Heart Failure Disease Management Program. JACC. 2009.;53(9):765–73.

78. Parsai C, Bijnens B, Sutherland GR i ostali. Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. Eur Heart J. 2009;30(8):940–9.

79. Doltra A, Bijnens B, Tolosana JM i ostali. Mechanical abnormalities detected with conventional echocardiography are associated with response and midterm survival in CRT. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(10):969–79.

80. Calle S, Delens C, Kamoen V, De Pooter J, Timmermans F. Septal flash: At the heart of cardiac dyssynchrony. Trends Cardiovasc Med. 2020;30(2):115–22.

81. Smiseth OA, Russell K, Skulstad H. The role of echocardiography in quantification of left ventricular dyssynchrony: state of the art and future directions. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2012;13(1):61-8

82. Sohal M, Amraoui S, Chen Z i ostali. Combined identification of septal flash and absence of myocardial scar by cardiac magnetic resonance imaging improves prediction of response to cardiac resynchronization therapy. J Interv Card Electrophysiol. 2014;40(2):179–90.

83. Gjesdal O, Remme EW, Opdahl A i ostali. Mechanisms of abnormal systolic motion of the

interventricular septum during left bundle-branch block. Circ Cardiovasc Imaging. 2011;4(3):264–73.

84. Waggoner AD, Fuentes L, Davila-Roman VG. Doppler Echocardiographic Methods for Optimization of the Atrioventricular Delay during Cardiac Resynchronization Therapy. Echocardiography 2008;25(9):1047.

85. Barold SS, Ilercil A, Herweg B. Echocardiographic optimization of the atrioventricular and interventricular intervals during cardiac resynchronization. Europace. 2008.;10 Suppl 3:88–95.

86. Spartalis M, Tzatzaki E, Spartalis E. Pathophysiology and Current Evidence for Detection of Dyssynchrony. Cardiol Res. 2017.;8(5):179–83.

87. Cabrera-Bueno F, Manuel García-Pinilla J, Peña-Hernández J i ostali. Repercussion of functional mitral regurgitation on reverse remodelling in cardiac resynchronization therapy. Europace. 2007 Sep;9(9):757-61.

88. Yanez IK, Egea-Serrano P, Franco SD. The use of cardiac resynchronisation to manage mitral regurgitation. E-Journal of Cardiology Practice. 2016; 14, 28.

89. Van der Bijl P, Khidir M, Ajmone Marsan N i ostali. Effect of Functional Mitral Regurgitation on Outcome in Patients Receiving Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. Am J Cardiol.2019.;123(1):75–83.

90. Binda C, Menet A, Appert L i ostali. Time course of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: Impact on long-term outcome beyond left ventricular reverse remodelling. Arch Cardiovasc Dis. 2018 May;111(5):320-331.

91. D'andrea A, Caso P, Scarafile R i ostali. Effects of global longitudinal strain and total scar burden on response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2009 Jan;11(1):58-67.

92. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? Eur Heart J. 2016;37(15):1196-1207b.

93. D'Elia N, Caselli S, Kosmala W i ostali. Normal Global Longitudinal Strain: An Individual

Patient Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(1):167–9.

94. Ma CY, Liu S, Yang J i ostali. Evaluation of global longitudinal strain of left ventricle and regional longitudinal strain in the region of left ventricular leads predicts the response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic heart failure. Cell Biochem Biophys. 2014;70(1):143–8.
95. Appadurai V, D'Elia N, Mew T i ostali. Global longitudinal strain as a prognostic marker in cardiac resynchronisation therapy: A systematic review. IJC Hear Vasc. 2021.;35:100849.
96. Kutyifa V, Stockburger M, Daubert JP i ostali. PR Interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block a multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy substudy. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2014.;7(4):645–51.
97. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA i ostali. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2019.;32(1):1–64.
98. Stephansen C, Mads |, Kronborg B i ostali. Reproducibility of measuring QRS duration and implications for optimization of interventricular pacing delay in cardiac resynchronization therapy. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2019.;24:12621.
99. Fornwalt BK, Sprague WW, Bedell P i ostali. Arrhythmia/Electrophysiology Agreement Is Poor Among Current Criteria Used to Define Response to Cardiac Resynchronization Therapy. Circulation. 2010.;121:1985–91.
100. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ i ostali. Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). Circulation. 2011;124(14):1527–36.
101. Abraham WT, Young JB, León AR i ostali. Effects of Cardiac Resynchronization on Disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure.

Circulation. 2004;110(18):2864–8.

102. Agir AA; Celikyurt U, Sahin T i ostali. What is the lowest value of left ventricular baseline ejection fraction that predicts response to cardiac resynchronization therapy? Med Sci Monit. 2014; 20: 1641–1646.

103. Večerić S. Ultrazvučna optimizacija resinkronizacijskog uređaja i kvaliteta života. 2015;

104. Hrvatsko antropološko društvo. V, School of Biological Anthropology. Collegium antropologicum. Vuletić G, Babić-Banaszak A, Srček I i ostali. Coll Antropol. 2000;24(1):69–78.

105. Sakatani T, Shirayama T, Suzaki Y i ostali. The association between cholesterol and mortality in heart failure: Comparison between patients with and without coronary artery disease. Int Heart J. 2005.;46(4):619–29.

106. Gallard A, Bidaut A, Hubert A, Sade E, Marechaux S. Characterization of Responder Profiles for Cardiac Resynchronization Therapy through Unsupervised Clustering of Clinical and Strain Data. J Am Soc Echocardiogr. 2021.;34(5):483–93.

107. Sant J, Mast TP, Bos MM i ostali. Echo response and clinical outcome in CRT patients. Netherlands Hear J. 2016.;24(1):47.

108. Yokoshiki H, Mitsuyama H, Watanabe M, Mitsuhashi T, Shimizu A. Cardiac resynchronization therapy in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. J Arrhythmia. 2017.;33(5):410–6.

109. Uhm JS, Oh J, Cho IJ i ostali. Left Ventricular End-Systolic Volume Can Predict 1-Year Hierarchical Clinical Composite End Point in Patients with Cardiac Resynchronization Therapy. Yonsei Med J- 2019;60(1):48.

110. Gorcsan J, Marek JJ, Onishi T. The Contemporary Role of Echocardiography in Improving Patient Response to Cardiac Resynchronization Therapy. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2012.;5(6):462–72.

111. Haugaa KH, Marek JJ, Ahmed M i ostali. Mechanical dyssynchrony after cardiac resynchronization therapy for severely symptomatic heart failure is associated with risk for ventricular arrhythmias. J Am Soc Echocardiogr. 2014.;27(8):872–9.

112. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH i ostali. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol. 2004.;44(9):1834–40.

11. ŽIVOTOPIS

Marija Brestovac rođena je u Tuzli, BiH, 4. siječnja 1988. god. Dio djetinjstva provela je u Njemačkoj gdje je završila četiri razreda osnovne škole i četverogodišnju glazbenu školu svirajući orgulje. Po povratku u rodnu Tuzlu, dovršila je osnovnu školu, a potom i gimnaziju u KŠC "Sv. Franjo" kao najbolja učenica svoje generacije. Tijekom osnovne i srednje škole u više je navrata sudjelovala na natjecanjima iz matematike i fizike iz koje je osvojila drugo mjesto u Federaciji BiH. Kao vođa ekipe prve pomoći osvajala je prva mjesta državnih natjecanja u BiH nekoliko godina za redom. Bavila se i stolnim tenisom, odbojkom, nogometom i plivanjem u čemu je bila i članica Državne reprezentacije te višegodišnja državna prvakinja s ukupno tri državna rekorda u BiH te triatlonom u kojem je tri uzastopne godine bila prvakinja BiH. Studij na Medicinskom fakultetu u Osijeku započela je 2006. god. gdje je bila demonstrator na predmetima anatomija, histologija, embriologija i fiziologija. Dobitnica je Dekanove nagrade Medicinskog fakulteta Osijek. Sedam godina radila je kao trener plivanja mlađih uzrasta u plivačkim klubovima "Sloboda" iz Tuzle i "Žito" iz Osijeka. Godine 2009. studij medicine nastavlja u Zagrebu, gdje je bila demonstrator na predmetu Klinička propedeutika. Diplomirala je 2012. god. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu s prosjekom ocjena 4,97. Pripravnički staž obavila je u 2013. god. na Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo "Andrija Štampar". Potom su uslijedila prva radna iskustva, i to u primarnoj praksi u ambulanti obiteljske medicine "Dr. Ida Šita" u Zagrebu, potom u Zavodu za hitnu medicine Ličko-Senjske županije, ispostava Novalja. Željenu specijalizaciju iz kardiologije započela je u SLK Kliniken Heilbronn, Njemačka u 2014. god., a godinu dana kasnije vraća se u Zagreb gdje započinje specijalizaciju iz kardiologije u KBC Zagreb. Tijekom studija je obavila višestruke prakse kako u Hrvatskoj tako i u inozemstvu:

08/2008. stručna praksa u bolnici La Timon, Odjel gastroenterologije i neurologije Marseille, Francuska; 09/2008. i 2010. g. stručna praksa u bolnici "Centar za srce BH" Tuzla (Kateterizacijski laboratorij), BiH; 2008./09. g. stručna praksa u Laboratoriju za fiziologiju

cirkulacije, Osijek, 07 i 08/2009.; 2010. g. stručna praksa u “Institut für Biochemie 2”, Frankfurt pod vodstvom prof.dr.sc. Ivana Đikića, a u 04/2018. g. u Sveučilišnom kliničkom centru Heidelberg na Odjelu za aritmije i elektrostimulaciju. U akademskoj godini 2016./17. god. započela je Poslijediplomski sveučilišni doktorski studij biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Zagreb. U prosincu 2020. g. položila je specijalistički ispit iz kardiologije te od tada radi kao specijalist kardiologije na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb.