

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Gabrijela S. Nikčević

DOPRINOS DOBUTAMINSKE
STRESS-EHOKARDIOGRAFIJE U
SELEKCIJI BOLESNIKA ZA
RESINHRONIZACIONU TERAPIJU
SRČANE SLABOSTI

doktorska disertacija

Beograd, 2015

SCHOOL OF MEDICINE
UNIVERSITY OF BELGRADE

Gabrijela S. Nikčević

**CONTRIBUTION OF DOBUTAMINE
STRESS ECHOCARDIOGRAPHY
TO SELECTION OF PATIENTS FOR
CARDIAC RESYNCHRONIZATION
THERAPY**

PhD Thesis

Belgrade, 2015

MENTOR:

Prof. dr Goran Milašinović, vanredni profesor na Katedri interne medicine
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR:

Prof. dr Ana Đorđević Dikić, vanredni profesor na Katedri interne medicine
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Siniša U. Pavlović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta,
Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Vladan Vukčević, docent na Medicinskom fakultetu,
Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Danica Cvetković Matić, redovni profesor Medicinskog
fakulteta, Univerziteta u Beogradu, u penziji

DATUM ODBRANE: _____

Profesoru Dr Goranu Milašinoviću, mentoru ovog rada, i učitelju, dugujem najveću zahvalnost za nesebičnu pomoć i stalnu podršku koju mi pruža od početka mog rada u Pejsmejker centru. Svakodnevna saradnja sa njim za mene predstavlja istinsku privilegiju.

Prof Dr Ani Dikić Đorđević, komentoru rada, zahvaljujem na velikom prijateljstvu i stručnoj podršci. Bila mi je vetar u jedra u trenucima kad sam mislila da neću moći da se izborim sa zadatkom kojeg sam se prihvatila. Bez nje, mnoge ideje bi ostale samo to, ideje.

Prof Dr Siniši U. Pavloviću zahvaljujem na najširem osmehu na svetu i datim rešenjima za sve ono što sam, tokom izrade ove teze, mogla nazvati problemom.

Kolegama iz Pejsmejker centra zahvaljujem na divnoj saradnji i timskom radu, bez kojih izrada ove teze ne bi bila moguća. Oni su svojom požrtvovanošću i stručnim usavršavanjem podigli nivo rada na visoko profesionalni nivo, i time doprineli značaju ovog, i drugih naučno-istraživačkih projekata koji potiču iz Pejsmejker centra, na evropskoj i svetskoj stručnoj sceni.

Svome suprugu Vladu i sinovima Luki i Vasiliju zahvaljujem što postoje i daju smisao mom životu.

*Mojoj majci Radojki i ocu Stojanu,
posvećujem ovaj rad sa zahvalnošću i ljubavlju.*

DOPRINOS DOBUTAMINSKE STRESS- EHOKARDIOGRAFIJE U SELEKCIJI BOLESNIKA ZA RESINHRONIZACIONU TERAPIJU SRČANE SLABOSTI

REZIME

Uvod: Kardiološki implantabilni elektronski uređaji su izmenili lečenje bolesnika sa sistolnom srčanom slabošću (SI). Nakon dve prospektivne randomizovane studije, COMPANION i CARE-HF, usvojene su jasne preporuke od strane Evropskog i Američkog kardiološkog udruženja (European Society of Cardiology and American College of Cardiology/American Heart Association), po kojima su indikacije za lečenje bolesnika sa srčanom slabošću resinhrizacionom terapijom srca (CRT) sledeće: NYHA klasa II, III ili IV, ejekciona frakcija leve komore (LVEF)<35%, QRS širi od 150 msec.

Pozitivan klinički odgovor na CRT (risponseri) se, prema dosadašnjim studijama, viđa kod 60 do 75% bolesnika, mada, kada se kao pozitivan klinički odgovor razmatraju i objektivni parametri reverznog remodelovanja leve komore, procenat rispondera je značajno niži i iznosi oko 50%. Prema ovome, potrebno je definisati bolje kriterijume selekcije bolesnika da bi se smanjio broj nonrispondera. Brojna istraživanja su pokazala da bi bolji odgovor na CRT mogao biti pretpostavljen prethodnim utvrđivanjem postojanja mehaničke asinhronije.

Primena stresehokardiografije dobutaminom može doprineti boljoj selekciji bolesnika za resinronizacionu terapiju srčane slabosti. Preliminarni rezultati ukazuju da se ovom metodom može detektovati nekoliko pouzdanih prediktora: određivanje *zona vitalnog miokarda i zone ožiljka*, određivanje *kontraktilne rezerve miokarda* na osnovu promene indeksa pokretljivosti zida leve komore (WMSI) i ejekcione frakcije po Simpson metodi. Takođe

pozitivni inotropni i hronotropni efekat dobutamina bi mogao *razotkriti mehaničku asinhroniju* koja se u bazalnom stanju ne ispoljava, što može biti potpuno nov prediktor pozitivnog odgovora na CRT.

Ciljevi: Ciljevi naše studije bili su da se ispita značaj *očuvane kontraktilne rezerve miokarda* određene dobutaminskom stresehokardiografijom kao i značaj *funkcionalne asinhronije* (promene mehaničke asinhronije nastale tokom stresehokardiografije sa dobutaminom) u boljoj selekciji bolesnika za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti. Ispitivan je i značaj *pozicije elektrode* za stimulaciju LK u odnosu na vijabilnost miokarda u regiji neposredne električne stimulacije. Stresehokardiografijom sa adenozinom ispitivana je uloga *očuvane rezerve koronarnog protoka* u predikciji oporavka ovih bolesnika lečenih resinhronizacionom terapijom.

Materijal i metode: U studiju, koja je prospektivna, uključen je 51 konsekutivni bolesnik sa preporučenim kriterijumima za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti (CRT P) sa ili bez potrebe za ugradnjom i kardioverter defibrilatora (CRT D): kardiomiopatija (CMP), sa i bez ishemijske bolesti srca, ehokardiografski procenjena EF (metodom po Simpsonu) $\leq 35\%$, NYHA funkcionalna klasa III ili IV i intraventrikularne smetnje provođenja, QRS >120 msec, na prethodno optimalnoj medikamentnoj terapiji.

Bolesnicima je pre ugradnje CRT P (CRT D) urađena ehokardiografija u miru na aparatu Esaote MyLab 60, sa svim standardnim merenjima, uz procenu mehaničke asinhronije pulsним tkivnim doplerom (PWTD), kao i kvalitativna procena mehaničke asinhronije utvrđivanjem postojanja „apical rocking“ i „septal flash“ parametara. Rađena je i stresehokardiografija sa niskodoznim dobutaminom (20 mcg/kg/min) uz istovremenu procenu vitalnosti miokarda (doza za procenu vitalnosti miokarda) i ponovljenim merenjima za procenu mehaničke asinhronije. Bolesnicima je nakon standardnog ehokardiografskog pregleda i

stresihokardiografije sa dobutaminom, rađena i procena rezerve koronarnog protoka (CFR) stresihokardiografijom sa adenozinom (140 mcg/kg tokom 2 min intravenski) pre ugradnje CRT, a potom i na kontrolama nakon 6 i 12 meseci. Klinički status je procenjivan 6 minutnim testom hodanja (6MHWT) i ambulantnom procenom NYHA klase pre ugradnje pejsmejкера i pri svakoj sledećoj kontroli.

Period praćenja bolesnika bio je 12 meseci, s tim da se nakon 6 meseci od ugradnje CRT P (ili CRT D), a potom i nakon 12 meseci, u celini izvode sva navedena merenja i testiranja. Risponderima su označeni oni bolesnici čiji je kvalitet života poboljšan za najmanje 1 NYHA klasu, poboljšan 6MHWT, a objektivnim merenjima utvrđeno smanjenje volumena leve komore na kraju sistole (ESV) za više ili jednako 15%, i porast EF za više od 5%.

Svi podaci su uneti u specijalno kreiranu bazu podataka, a potom statistički obrađeni u statističkom programu SPSS (verzija 17.0). Vrednosti su predstavljene kao srednja vrednost \pm standardna devijacija. U statističkoj analizi su korišćene metode deskriptivne statistike, zatim Student-ov t test za uzorke parova i nezavisne uzorke. Kategorijalne varijable su upoređivane upotrebom Hi kvadrat testa. Poređenje hemodinamskih varijabli je rađeno Pearson-ovom korelacijom. Za utvrđivanje prognostičkog značaja, varijable koje su se pokazale značajnim Student-ovim t testom za nezavisne uzorke, su potom testirane putem univarijatne i multivarijatne regresione analize. Za definisanje graničnih vrednosti koje diferenciraju prognostički značaj pojedinih varijabli rađene su ROC (receiver operating characteristic) krive, uz određivanje »cut-off« tačaka koje su definisane najvećim vrednostima senzitivnosti i specifičnosti. Za definisanje senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i dijagnostičke tačnosti su korišćene standardne formule. Statistička značajnost je postavljena na $p \leq 0,05$.

Rezultati: U našoj studiji, nakon 12 meseci praćenja, u posmatranoj grupi od 51-og bolesnika bilo je 30 rispondera (58,8%) i 21 nonrisponder (41,2%); 8 bolesnika je umrlo (15,7%).

Prema univarijantnoj regresionoj analizi najznačajniji prediktori rispondera su: tip CMP (ishemijska ili neishemijska dilatativna), (CMP $p=0,028$), prisustvo LBBB (LBBB $p=0,005$), WMSI u miru i tokom DSE (WMSImir $p=0,032$ i WMSIdob $p=0,020$), „apical rocking“ u miru i tokom DSE (AR $p=0,025$ i ARdob $0,002$), „septal flash“ tokom DSE (SFdob $p=0,045$), delta varijacija WMSI mir-stres $\geq 0,20$ ($\Delta WMSI \geq 0,20$ $p=0,003$) i CFR pre ugradnje CRT (CFRpreCRT $p=0,001$).

Multivarijantnom regresionom analizom su se kao nezavisni prediktori izdvojili „apical rocking“ tokom DSE (ARdob $p=0,001$) i CFR pre ugradnje CRT (CFR pre CRT $p=0,0001$).

Koristeći ROC analizu, CFR $\geq 1,79$ izmeren pre ugradnje resinhronizacionog pejsmejkeera definiše rispondere sa senzitivnošću od 82% i specifičnošću 78% (površina ispod krive = 0,78; 95% CI 0,626-0,938; $P<0,002$),

Upotrebom tablica kontigencije izračunato je da je senzitivnost ARdob (pozitivna prediktivna vrednost) 36%, a specifičnost (negativna prediktivna vrednost) 95%, u predikciji rispondera.

Zaključak: Iz svega iznetog može se zaključiti da strešehokardiografija sa niskodoznim dobutaminom, može doprineti boljoj selekciji bolesnika za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti, pre svega razotkrivanjem kvalitativnih parametara mehaničke asinhronije, takozvana funkcionalna asinhronija, „septal flash“ i „apical rocking“. Takođe se ovom metodom može ustanoviti prisustvo kontraktilne rezerve miokarda leve komore kao značajnog fiziološkog preduslova za njen funkcionalni oporavak na primenjeno lečenje.

Ovom studijom smo pokazali da, bolesnici sa teško kompromitovanom rezervom koronarnog protoka, $CFR \leq 1,79$, nemaju značajan funkcionalni oporavak leve komore. Udruženi efekat nekoliko pobrajanih mehanizama najverovatnije doprinosi tome: povišen end-dijastolni pritisak leve komore, izražen stress zidova LK i redukovana kapilarna mreža vode u patofiziološko stanje u kome je ceo kapilarni volumen već regrutovan da prilagodi koronarni protok, bez mogućnosti za dodatnom vazodilatacijom i porastom koronarnog protoka pri hiperemiji, uzrokujući snižen CFR.

Ključne reči: resinhronizaciona terapija srčane slabosti, stresehokardiografija sa dobutaminom, kontraktilna rezerva, rezerva koronarnog protoka, mehanička asinhronija

Naučna oblast: kardiologija

Uža naučna oblast: ehokardiografija

CONTRIBUTION OF DOBUTAMINE STRESS ECHOCARDIOGRAPHY TO SELECTION OF PATIENTS FOR CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

ABSTRACT

Introduction: Cardiac implantable electronic devices changed the treatment of patients with systolic heart failure (HF). Two prospective randomized studies, COMPANION and CARE-HF, led to adoption of clear recommendations by the European Society of Cardiology and American College of Cardiology/American Heart Association, according to which the indications for cardiac resynchronization therapy (CRT) in the treatment of heart failure patients include: NYHA functional class II, III or IV, left ventricular ejection fraction (LVEF) <35% and QRS complex wider than 150 msec.

According to the studies conducted so far, a positive clinical response to CRT is seen in 60 to 75% of patients ('responders'), however, when the positive clinical response includes consideration of objective parameters of left ventricular reverse remodelling, the percentage of responders becomes significantly lower and corresponds to approximately 50%. Accordingly, improved patient selection criteria need to be established in order to reduce the CRT non-responder rate. Numerous trials have demonstrated that prior detection of the presence of mechanical dyssynchrony could be predictive of an improved response to CRT.

Use of dobutamine stress echocardiography may contribute to an improved selection of patients for cardiac resynchronization therapy. As suggested by preliminary results, this method can be used to identify a number of reliable predictors, namely: determination of *the extent of viable myocardium* and *scar tissue*, determination of *myocardial contractile reserve* based on the change in left ventricular wall motion score index

(WMSI) and ejection fraction assessed by Simpson's *method*. Furthermore, the positive inotropic and chronotropic effects of dobutamine could reveal *mechanical dyssynchrony* not manifest at rest, which can be used as an entirely new predictor of a positive CRT-response.

Objectives: The objectives of our study were to investigate the value of *a preserved myocardial contractile reserve* determined by dobutamine stress echocardiography, as well as the significance of *functional dyssynchrony* (changes in mechanical dyssynchrony occurring during dobutamine stress echocardiography), for an improved selection of patients for cardiac resynchronization therapy. The study also investigated the impact of LV *lead position* with respect to myocardial viability in the region of direct electrical stimulation. Adenosine stress echocardiography was used to investigate the role of *a preserved coronary flow reserve* in the prediction of recovery of such patients treated with resynchronization therapy.

Materials and methods: The study was prospective and enrolled 51 consecutive patients meeting the recommended criteria for cardiac resynchronization therapy, either requiring cardioverter defibrillator implantation (CRT D) or not (CRT P), which included: cardiomyopathy (CMP), with or without ischaemic heart disease, EF assessed by echocardiography (Simpson's method) $\leq 35\%$, NYHA functional class III or IV and intraventricular conduction abnormalities, with QRS >120 msec, on prior optimal medical therapy.

Prior to CRT P (CRT D) implantation, echocardiography was performed at rest in all patients, using Esaote MyLab 60 electrocardiograph, including all standard measurements, along with the assessment of mechanical dyssynchrony using a pulsed-wave tissue Doppler (PWTD), as well as a qualitative assessment of mechanical dyssynchrony by determining the presence of apical rocking and septal flash. Also performed was a low dose (20 mcg/kg/min) dobutamine stress echocardiography, with simultaneous assessment of myocardial viability (myocardial viability assessment dose)

and repeated measurements to assess mechanical dyssynchrony. After undergoing a standard echocardiography and dobutamine stress echocardiography, patients were also assessed for coronary flow reserve (CFR) by means of adenosine stress echocardiography (140 mcg/kg intravenously over 2 min), first before CRT implantation, and then at 6- and 12-month follow-ups. Clinical status was assessed by 6 minute hall walk test (6MHWT) and the outpatient assessment of NYHA class, performed prior to pacemaker implantation and at each subsequent follow-up visit.

The patients were followed up over a 12 month period, with all specified tests and measurements fully performed at 6 months, as well as at 12 months after CRT P (or CRT D) implantation. Responders were defined as the patients showing improvement in quality of life by at least 1 NYHA class, improvement in 6MHWT distance, with a reduction in left ventricular end-systolic volume (ESV) greater than or equal to 15% and an increase in EF greater than 5%, as established by objective measurements.

All the data were entered into a specially created database, followed by statistical analysis performed using the SPSS statistics software (version 17.0). The values were presented as mean value \pm standard deviation. The methods used in statistical analysis included descriptive statistics, as well as Student's t-test for paired samples and independent samples. Categorical variables were compared using the Chi-square test. Pearson's correlation was used for comparison of haemodynamic variables. In order to assess the predictive value, the variables shown to be significant by Student's t-test for independent samples were then tested by univariate and multivariate regression analyses. In order to determine the cut-off values differentiating the predictive significance of individual variables, the receiver operating characteristic (ROC) curves were generated, with the cut-off points determined by the maximum sensitivity and specificity values. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and diagnostic accuracy

were calculated using standard formulae. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

Results: After a 12 month follow up, out of 51 patients enrolled in our study, there were 30 responders (58.8%) and 21 non-responders (41.2%); 8 patients died (15.7%).

Based on the univariate regression analysis, the most significant predictors of responders are: the CMP type (ischaemic or non-ischaemic dilated), (CMP $p=0.028$), presence of LBBB (LBBB $p=0.005$), WMSI at rest and during DSE (WMSIrest $p=0.032$ and WMSIdob $p=0.020$), apical rocking at rest and during DSE (AR $p=0.025$ and ARdob 0.002), septal flash during DSE (SFdob $p=0.045$), a delta variation of WMSI rest-stress ≥ 0.20 ($\Delta WMSI \geq 0.20$ $p=0.003$) and CFR before CRT implantation (CFR before CRT $p=0.001$).

Multivariate regression analysis identified apical rocking during DSE (ARdob $p=0.001$) and CFR before CRT implantation (CFR before CRT $p=0.0001$) as independent predictors.

By applying ROC analysis, the $CFR \geq 1.79$ measured before the cardiac resynchronization pacemaker implantation identifies responders with sensitivity of 82% and specificity of 78% (area under the curve = 0.78; 95% CI 0.626-0.938; $P < 0.002$),

Using contingency tables, the sensitivity of ARdob (positive predictive value) was calculated to be 36%, while specificity (negative predictive value) was 95%, in predicting responders.

Conclusion: Based on the aforementioned facts, it may be concluded that low dose dobutamine stress echocardiography can contribute to an improved selection of patients for cardiac resynchronization therapy, primarily by detecting the qualitative parameters of mechanical dyssynchrony, the so-called functional dyssynchrony, septal flash and apical rocking. Furthermore, this method can be used to establish the presence of

left ventricular myocardial contractile reserve as a significant physiological prerequisite for its functional recovery in response to the treatment.

In this study we have demonstrated that patients with severely compromised coronary flow reserve, $CFR \leq 1.79$, show no significant recovery of left ventricular function. This is most probably contributed by a combined effect of several aforementioned mechanisms, such as: elevated left ventricular end-diastolic pressure, high LV wall stress and decreased capillary density, resulting in a pathophysiological state in which the entire capillary volume is already recruited to adjust the coronary flow, with no potential for an additional vasodilation or increase in coronary flow during hyperaemia, which results in a decreased CFR.

Key words: cardiac resynchronization therapy, dobutamine stress echocardiography, contractile reserve, coronary flow reserve, mechanical dyssynchrony

Scientific field: Cardiology

Narrow scientific field: Echocardiography

S A D R Ž A J

1. UVOD.....	1
1.1. Resinhronizaciona terapija srčane slabosti.....	1
1.1.1. Epidemiologija, prognoza i patofiziologija srčane slabosti pogodne za resinhronizacionu terapiju.....	1
1.1.2. Indikacije za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti.....	4
1.1.3. Klinički uspeh lečenja srčane slabosti resinhronizacionom terapijom.....	7
1.2. Selekcija bolesnika za resinhronizacionu terapiju.....	9
1.2.1. Elektrokardiografska procena asinhronije: širina QRS kompleksa.....	9
1.2.2. Ehokardiografska procena mehaničke asinhronije.....	11
1.2.3. Odredjivanje interventrikularne asinhronije.....	12
1.2.4. Odredjivanje intraventrikularne asinhronije.....	12
1.2.5. Odredjivanje atrioventrikularne asinhronije.....	14
1.3. Uloga dobutaminske stres ehokardiografije u srčanoj slabosti.....	15
1.3.1. Mehanizam dejstva dobutamina.....	15
1.3.2. Utvrđivanje vijabilnosti miokarda.....	16
1.3.3. Senzitivnost i specifičnost dobutaminske stress ehokardiografije.....	17
1.3.4. Procena kontraktilne rezerve kod bolesnika sa neishemijskom dilatativnom kardiomiopatijom.....	18
1.3.5. Dobutaminska stress ehokardiografija u predikciji odgovora na CRT...	19
1.4. Procena rezerve koronarnog protoka kod bolesnika sa kardiomiopatijom.....	20
2. CILJ RADA.....	23
3. MATERIJAL I METODE.....	24
3.1. Selekcija bolesnika.....	24
3.2. Dizajna naučne studije.....	25
3.3. Ehokardiografska merenja.....	26
3.4. Protokol za stres ehokardiografiju dobutaminom (DSE).....	27

3.5.	Protokol za procenu rezerve koronarnog protoka sa adenozinom.....	27
3.6.	Implantacija pejsmejкера.....	28
3.7.	Optimizacija biventrikularnog pejsmejкера, AV i VV interval.....	28
3.8.	Elektronska kontrola pejsmejкера.....	29
3.9.	Statistička analiza.....	30
4.	REZULTATI.....	32
4.1.	Kliničke karakteristike posmatrane populacije bolesnika.....	34
4.1.1.	Kliničke karakteristike posmatrane populacije bolesnika: poredjenje rispondera i nonrispondera.....	39
4.2.	Hemodinamski poremećaji ispitivane grupe bolesnika.....	43
4.2.1.	Osnovni hemodinamski parametri: ehokardiografija u miru (TEE).....	44
4.2.2.	Osnovni hemodinamski parametri: poredjenje TTE i DSE.....	44
4.2.3.	Kvantitativna i kvalitativna obeležja mehaničke asinhronije: ehokardiografija u miru (TTE).....	48
4.2.4.	Kvantitativna i kvalitativna obeležja asinhronije: stres ehokardiografija sa dobutaminom (DSE).....	49
4.3.	Testiranje vijabilnosti i očuvane kontraktilne rezerve u ispitivanoj grupi bolesnika (WMSI).....	52
4.4.	Rezerva koronarnog protoka (CFR) u ispitivanoj grupi bolesnika.....	57
4.5.	Praćenje ispitivane grupe bolesnika tokom 12 meseci.....	58
4.5.1.	Praćenje kliničkih parametara.....	59
4.5.2.	Praćenje hemodinamskih parametara.....	60
4.5.3.	Praćenje parametara mehaničke asinhronije.....	62
4.5.4.	Prediktori pozitivnog odgovora (rispondera) na resinhronizacionu terapiju.....	65
5.	DISKUSIJA.....	70
5.1.	Kliničke i epidemiološke karakteristike ispitivane grupe bolesnika.....	71
5.2.	Pozicioniranje elektrode za stimulaciju LV u odnosu na vijabilnost miokarda.....	72
5.3.	Opšte kliničke karakteristike rispondera vs nonrispondera.....	74

5.4.	Osnovni hemodinamski parametri.....	75
5.4.1.	Ehokardiografija u miru (TTE).....	75
5.4.2.	Stresehokardiografija sa niskodoznim dobutaminom (DSE).....	77
5.5.	Kvantitativna i kvalitativna obeležja mehaničke asinhronije.....	79
5.5.1.	Kvantitativna i kvalitativna obeležja mehaničke asinhronije: ehokardiografija u miru (TTE).....	80
5.5.2.	Kvantitativna i kvalitativna obeležja mehaničke asinhronije: ehokardiografija sa dobutaminom (DSE).....	82
5.6.	Testiranje vijabilnosti i očuvane kontraktilne rezerve (WMSI).....	83
5.7.	Procena rezerve koronarnog protoka (CFR) u ispitivanoj grupi bolesnika.....	86
5.8.	Praćenje ispitivane grupe bolesnika tokom 12 meseci.....	88
5.8.1.	Praćenje kliničkih parametara tokom 12 meseci.....	88
5.8.2.	Praćenje hemodinamskih parametara tokom 12 meseci.....	89
5.8.3.	Praćenje parametara mehaničke asinhronije tokom 12 meseci.....	89
5.9.	Prediktori pozitivnog odgovora na resinhronizacionu terapiju srčane slabosti (risponderi).....	92
5.9.1.	Značaj očuvane kontraktilne rezerve.....	92
5.9.2.	Značaj mehaničke asinhronije.....	93
5.9.3.	Značaj procene rezerve koronarnog protoka (CFR).....	95
5.9.4.	Univarijatna i multivarijantna regresija analize.....	96
6.	ZAKLJUČAK.....	97
7.	LITERATURA.....	101

1. U V O D

1.1 Resinhronizacijska terapija srčane slabosti

1.1.1 Epidemiologija, prognoza i patofiziologija srčane slabosti

pogodne za resinhronizacionu terapiju

U razvijenim zemljama približno 2% populacije ima srčanu slabost (SI), većina bolesnika su stariji od 70 godina, a oko polovine ima ejakcionu frakciju leve komore (LVEF) < 50%. (1) Oko 4% svih urgentnih hospitalizacija su zbog simptoma srčane slabosti, mada je taj broj verovatno podcenjen. (1) U Evropskom registru srčane slabosti (EuroHeart Failure survey) 36% bolesnika sa procenjenom srčanom funkcijom ima LVEF \leq 35%, a od tih, 41% ima trajanje QRS \geq 120 ms; 7% ima blok desne grane Hisovog snopa (RBBB), 34% ima blok leve grane Hisovog snopa (LBBB) ili druge poremećaje interventrikularnog električnog sprovođenja (IVCD), a 17% ima QRS \geq 150 ms. (2) Godišnja incidenca LBBB kod ambulantnih bolesnika sa disfunkcijom leve komore i simptomima SI je oko 10% (3)

Atrioventrikularna, sinhronizovana biventrikularna električna stimulacija (pejsing) srca, poznata kao resinhronizacijska terapija srčane slabosti (CRT), je uvedena ranih '90-tih i, od tada je, uz optimalno medikamentno lečenje, standard u lečenju određene grupe bolesnika sa SI. (4)

Prema sadašnjim preporukama, (5) samo mali procenat bolesnika sa srčanom slabošću, možda 5-10%, ima indikacija za CRT, ali je to još uvek veliki broj bolesnika. Prema podacima Evropskog registra srčane slabosti i statističkom obradom podataka dobijenih iz bolničkih registara, pretpostavlja se da je oko 400 bolesnika na 1 milion stanovnika pogodno za CRT, što u zemljama Evropske Unije čini oko 400 000 bolesnika godišnje. (2, 6-7)

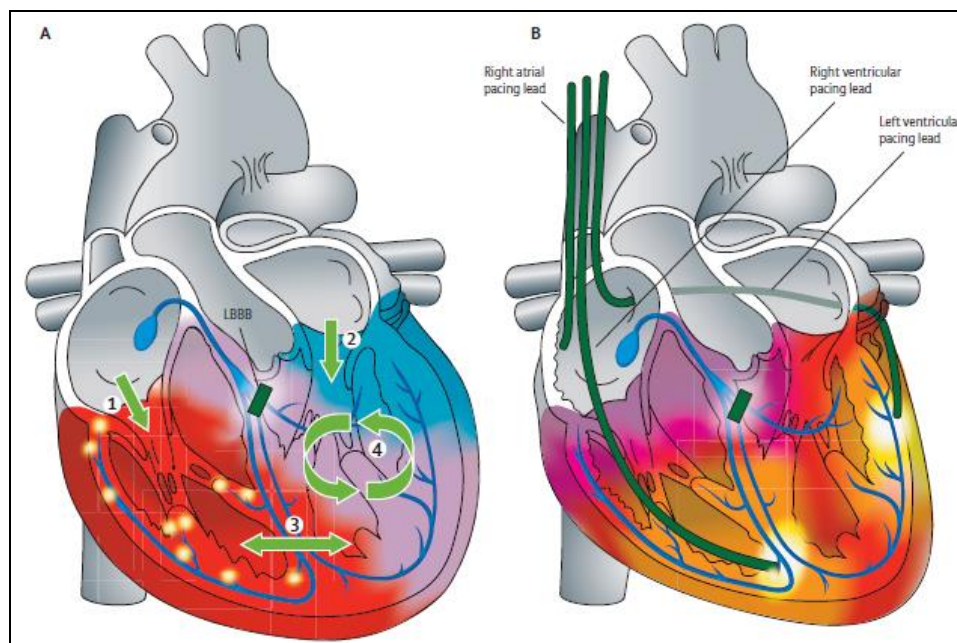
Prognoza obolelih od srčane slabosti je generalno loša. Jednogodišnji mortalitet bolesnika hospitalizovanih zbog SI je oko 20%, a onih starijih od 75 god, i pored optimalnog medikamentnog lečenja, veći od 40%. (7-8) Do pouzdanih informacija o prognozi bolesnika koji nisu hospitalizovani je teško doći, bolesnici uključeni u kliničke studije su uglavnom mlađi, sa manje komorbiditeta nego što je slučaj u praksi, i posledično imaju bolju prognozu. U nedavnim studijama jednogodišnji mortalitet obolelih od SI je oko 5-10%. (9-10) Novim vidovima lečenja se prognoza obolelih od SI u poslednjih 20 godina značajno poboljšala. Prema podacima iz registara Evropskog kardiološkog udruženja (ESC), bolesnici kojima je ugrađen resinhronizacioni pejsmejker (CRT) imaju jednogodišnji mortalitet manji od 10%. (11)

Racionalna osnova za primenu resinhronizacione terapije se nalazi u abnormalnoj električnoj aktivaciji srca (12), pre svega kao produžen PR interval i QRS kompleks, najčešće po tipu LBBB. Poremećaji električnog provođenja, odnosno depolarizacije, doprinose modifikaciji srca na različitim nivoima: dovode do različite regionalne ekspresije proteina, hipertrofije miocita, apoptoze, fibroze, kao i poremećaja u sprovodnom sistemu komora i do procesa poznatog kao remodelovanje komora; (13-14)

Poremećaj električnog provođenja uzrokuje mehaničku asinhroniju na različitim nivoima: interatrijalna, atrioventrikularna, interventrikularna i intraventrikularna asinhronija. (12) (Slika 1.)

Uticaj mehaničke asinronije na hemodinamiku srčanog ciklusa je kompleksan. Produžavanje AV intervala odlaže sistolnu kontrakciju, što može poremetiti rano dijastolno punjenje LV. Kako se pretkomore relaksiraju tako pritisak u njima pada, i ako je komorska kontrakcija odložena, dijastolni pritisak u LV će nadvladati pretkomorski, uzrokujući na taj način, ili povećavajući već postojeću, mitralnu regurgitaciju (MR). Smanjenje komorskog pritiska punjenja (pre-load) vodi smanjenju kontraktilnosti LV, gubitkom Frank-Starlingovog mehanizma. Kašnjenja u

intra- i inter-ventrikularnoj električnoj stimulaciji uzrokuje asinhronu kontrakciju pojedinih delova zidova LV, remetiivši, na taj način, efikasnost srčane kontrakcije, smanjujući udarni volumen i sistolni krvni pritisak. Loša kordinacija papilarnih mišića dodatno povećava MR. Poremećena hemodinamska aktivnost dalje pogoršava remodelovanje komora. (12)



Slika 1.

(A) Poremećaj električnog provođenja uzrokuje mehaničku asinhroniju na više nivoa: atrioventrikularnu (1,2), interventrikularnu (3), i unutar leve komore (4), što za posledicu ima poremećenu mehaničku funkciju srčanog ciklusa i smanjenje udarnog volumena. LBBB ima najveći uticaj na pojavu mehaničke asinhronije; rana električna aktivnost je označena crveno, a kasna plavo;

(B) Standardni CRT sistem se sastoji od elektroda za stimulaciju desne pretkomore, desne komore i leve komore koja se plasira kanulacijom koronarnog sinusa u neku od epikardnih vena, najčešće na lateralnom i posterolateralnom zidu LV. CRT obezbeđuje sinhronu električnu stimulaciju biventrikularnim pejsingom

(Preuzeto iz: Holzmeister, J. Leclercq C Implantable cardioverter defi brillators and cardiacresynchronisation therapy; *Lancet* 2011; 378: 722–30)

Resinhronizaciona terapija srca pomaže da se uspostavi atrioventrikularna (AV), inter- i intra-ventrikularna sinhronizacija, popravljaju funkciju LV, smanjuje funkcionalnu MR i uzrokuje reverzno remodelovanje LV (ehokardiografska procena), što se odražava u produžavanju vremena punjenja LV i porasta LVEF, a smanjuju se endsistolni (ESV) i enddiastolni volumen (EDV), septalna diskinezija i mitralna regurgitacija. (15-17)

1.1.2 Indikacije za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti

Bolesnici uključeni u prve CRT studije su imali NYHA klasu III i IV srčane slabosti, LVEF manju od 35%, proširenu levu komoru, a električna asinhronija bila je definisana produženim QRS kompleksom. Granična vrednost trajanja QRS-a u, jednoj od prvih, MUSTIC studiji (18) je bila 150 ms, i ta se vrednost progresivno smanjivala na 130-120 ms u MIRACLE, (15) COMPANION, (19) i CARE-HF (20) studiji. MUSTIC studija (18), u koju je uključeno 67 bolesnika, pokazala je da CRT smanjuje simptome SI, popravljaju podnošljivost fizičkog napora (ustanovljenu 6-min testom hodanja, 6MHW) i kvalitet života ovih bolesnika. Istovremeno dizajnirana MIRACLE studija (15) koja je uključila je 453 bolesnika sa QRS-om većim od 130 ms, potvrdila je ova zapažanja. Funkcionalni oporavak bolesnika sa CRT bio je udružen sa reverznim remodelovanjem LV, i značajno ređim, za 40%, hospitalizacijama zbog simptoma SI. U COMPANION studiju (19) je bilo uključeno 1520 bolesnika sa NYHA klasom III i IV srčane slabosti, LVEF \leq 35%, i QRS-om većim od 120 ms. Bolesnici su randomizovani u tri grupe: jedna sa optimalnom medikamentnom terapijom (OMT), druga sa CRT i samo biventrikularnim pejsingom (CRT P) i OMT, i treća sa CRT sa funkcijom defibrilatora (CRT-D). Iako su obe CRT grupe pokazale značajno smanjenje ukupnog mortaliteta i hospitalizacija zbog simptoma SI, samo je CRT D grupa imala značajno smanjenje mortaliteta zbog kardiovaskularnih uzroka.

U CARE-HF studiju (20) bilo je uključeno 813 bolesnika sa istim kliničkim kriterijumima, $LVEF \leq 35\%$, i QRS-om većim od 120 ms. Bolesnici čiji je QRS bio između 120 i 149 ms su morali da imaju 2 od 3 kriterijuma asinhronije: aortno preejekciono vreme duže od 140 ms (ehokardiografski), interventrikularnu asinhroniju veću od 40 ms, ili zakasnelu aktivaciju posterolateralnog zida LV. (21-23) Bolesnici su randomizovani u dve grupe: na one lečene samo OMT, i na one kojima je pored OMT ugrađen i CRT pejsmejker. Praćeni su prosečno 29 meseci. Studija je pokazala da je ukupni mortalitet i broj hospitalizacija značajno smanjen u grupi sa CRT, za 39%, sam mortalitet smanjen je za 36%, što je potvrđeno i nakon 36 meseci praćenja. (24) Pored toga, studija je pokazala da CRT značajno doprinosi reverznom remodelovanju LV koje se vremenom održavalo i dalje popravljalo. (24) Nakon objavljivanja rezultata CARE-HF studije, 2001. god, CRT je ušao u Evropske i Američke preporuke za terapiju srčane slabosti bolesnika sa NYHA klasom III i IV, $LVEF \leq 35\%$, i QRS-om većim od 120 ms. (4, 25) (Tabela 1.)

Tabela 1.

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
1) LBBB sa trajanjem QRS >150 ms CRT se preporučuje kod bolesnika sa hroničnom SI i LVEF ≤ 35%, koji su u NYHA funkcionalnoj klasi II, III i ambulantno IV i pored OMT	I	A
2) LBBB sa trajanjem QRS 120-150 ms CRT se preporučuje kod bolesnika sa hroničnom SI i LVEF ≤ 35%, koji su u NYHA funkcionalnoj klasi II, III i ambulantno IV i pored OMT	I	B
3) Bez LBBB sa dužinom QRS > 150 ms CRT treba razmotriti kod bolesnika sa hroničnom SI i LVEF ≤ 35%, koji su u NYHA funkcionalnoj klasi II, III i ambulantno IV i pored OMT	IIa	B
4) Bez LBBB sa dužinom QRS 120-150 ms CRT bi se mogao razmotriti kod bolesnika sa hroničnom SI i LVEF ≤ 35%, koji su u NYHA funkcionalnoj klasi II, III i ambulantno IV i pored OMT ^c	Ib	B
5) Kod bolesnika sa sa hroničnom SI i QRS manjim od 120 ms se CRT ne preporučuje	III	B
<p>CRT-resinhronizaciona terapija srca, SI-srčana slabost, LBBB-blok leve grane Hisovog snopa, LVEF-ejekciona frakcija leve komore, NYHA-New York Heart Association, OMT-optimalna medikamentna terapija</p> <p>a Klasa preporuke</p> <p>b Nivo preporuke</p> <p>c CRT se ne ugrađuje kod bolesnika koji su hospitalizovani zbog akutne dekompenzacije; indikacije se razmatraju tek nakon optimalnog lečenja</p>		

1.1.3 Klinički uspeh lečenja srčane slabosti resinhronizacionom terapijom

Dosadašnje kliničke studije su imale za cilj da uvedu CRT u standardni protokol lečenja određene grupe bolesnika sa SI. Pozitivan ishod ovih studija je ukazivao na očekivani tok lečenja u grupi bolesnika sa CRT, bolju toleranciju fizičkog napora (6 min test hodanja-6MHWt), smanjenje simptoma SI (klinički, redukcija NYHA klase za I ili više, ehokardiografski, smanjenje ESV za $\geq 15\%$, objektivni parametar reverznog remodelovanja) i redukciju ukupnog mortaliteta i hospitalizacija zbog SI, ali nisu pružile uvid u individualni klinički odgovor na intervenciju. (26) Poznato je da su neki bolesnici izrazito pozitivno reagovali na lečenje CRT-om (superrisponderi) u odnosu na druge (risponderi), dok neki nisu imali nikakve koristi (nonrisponderi), a kod nekih je došlo do pogoršanja osnovne bolesti.

Procenat rispondera, bolesnika sa pozitivnim kliničkim odgovorom na CRT, je u većini kliničkih studija oko 60-75%, (27) mada neki autori ukazuju da, kada se za pozitivan klinički odgovor uzmu objektivni parametri, kao što je reverzno remodelovanje komora, taj broj dodatno opada na 50%. (28) Različiti odgovor na CRT može biti uslovljen sa nekoliko razloga: etiologija SI, različiti oblici mehaničke asinhronije, i različite pozicije elektrode za stimulaciju LV.(28-29) Poznato je da je reverzno remodelovanje veće kod bolesnika sa CMP neishemijske etiologije, dok je pozitivan klinički odgovor nezavisan od etiologije SI. (20)

Sigurno je da bolji odgovor na CRT zahteva, pored bolje selekcije bolesnika, i adekvatno pozicioniranje elektroda i optimizaciju CRT nakon ugradnje. (25)

Pozicija elektroda

Nekoliko studija su ukazale na uticaj optimalne pozicije elektrode za stimulaciju LV na ishod i tok lečenja bolesnika sa CRT. (30-31)

Uobičajeno je da se LV stimuliše plasiranjem elektrode kroz neku od epikardnih vena putem kanulacije koronarnog sinusa. U većini slučajeva elektroda se

postavlja u neku od optimalnih anatomskih pozicija kao što je lateralni ili posterolateralni zid. (32) Anatomija koronarnih vena, visok prag za stimulaciju LV, nestabilna pozicija elektrode ili stimulacija freničnog nerva mogu da utiču na samu proceduru implantacije i izbor manje optimalne pozicije. Retrospektivne subanalize MADIT-CRT studije su pokazale da nema značajne razlike u kliničkom toku među bolesnicima kod kojih je elektroda postavljena na lateralnom zidu ili na ne-lateralnoj poziciji. Ali, apikalno pozicioniranje elektrode, u poređenju sa bazalnim ili midventrikularnim, ima lošiji klinički tok i prognozu. (33)

Zhang i saradnici su, u studiji koja je pratila 134 bolesnika sa SI i CRT-om, period praćenja 39 ± 24 meseca, dokazali da je pozicija elektrode na posterolateralnom zidu LV prediktor značajno nižeg ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta. (31) Pa ipak, plasiranje elektrode u segmentu najkasnije električne i mehaničke aktivacije može da obezbedi najveću korist od CRT. (30, 34-35) U TARGET studiji, (36) LV elektroda je plasirana u segment koji je poslednji električno aktiviran i vijabilan, što je prethodno utvrđeno ehokardiografskom metodom „speckle-tracking“. U kontrolnoj grupi su bili bolesnici sa standardnom implantacijom elektrode za LV. U tretiranoj grupi je bio značajno veći procenat rispondera, manji ukupan mortalitet i manji broj hospitalizacija. (36)

Ukoliko standardna implantacija elektrode za LV kroz koronarni sinus tehnički nije moguća, što je slučaj u 5-10% procedura, može da se obezbedi epikardni pejsing minitorakotomijom ili torakoskopijom. (37)

CRT optimizacija

Praćenje bolesnika posle ugradnje CRT podrazumeva kompleksan pristup radi obezbeđivanja maksimalnog uspeha lečenja. Prema dosadašnjim podacima, da bi se postigao klinički uspeh CRT lečenja, neophodan je procenat biventrikularnog (BiV) pejsinga veći od 92%. (38) Osnovne parametre uređaja, kao što su bazalna frekvencija pejsinga, gornji limit pejsinga, upotreba senzora (rate response funkcija), neophodno je dobro podesiti individualno za svakog bolesnika.

Optimizacija atrioventrikularnog (AV) i interventrikularnog (VV) vremena stimulacije daje značajan doprinos uspehu CRT lečenja. (39) Ehokardiografija je najčešći metod hemodinamske optimizacije AV i VV vremena, ali zahteva vreme i veštinu lekara i nije komforna za rutinsku praksu. Neki uređaji sadrže inkorporirane algoritme za automatsko podešavanje najoptimalnijih AV i VV vremena. Da li je optimizacija CRT pejsmejкера neophodna za svakog bolesnika sa ugrađenim CRT-om, ili samo kod nonrispondera, za sada nije poznato.

1.2 Selekcija bolesnika za resinhronizacionu terapiju

Nemogućnost da se predvide risponderi na CRT je „Ahilova peta“ svih CRT studija. Mnogi naponi se ulažu da bi se otkrile metode koje indentifikuju rispondere pre ugradnje CRT-a.

1.2.1 Elektrokardiografska procena asinhronije: širina QRS kompleksa

Identifikacijom boljih kriterijuma za selekciju bolesnika za CRT bi se mogao povećati broj rispondera. Mnogi autori su ukazali na to da bi utvrđivanje postojanja mehaničke asinhronije LV mogao biti ključni kriterijum. (40-41) Pa, ipak, postojanje mehaničke asinhronije verovatno da nije i jedini prediktor, jer su studije pokazale da i bolesnici sa mehaničkom asinhronijom mogu biti nonrisponderi. (42)

Važeće ESC preporuke podrazumevaju da je marker električne asinhronije, širina QRS, odraz mehaničke asinhronije LV. Granična (cutoff) vrednost od 120 ms je, međutim, diskutabilna (12) obzirom da je prosečna širina QRS kod bolesnika sa SI u većini CRT studija bila 160 ms. (18, 20) Ove studije su pokazale da je biventrikularni pejsing efikasniji kod šireg QRS (>150-160 ms). Podaci ukazuju da bolesnici sa poremećajem električnog provođenja po tipu LBBB imaju više koristi lečenjem CRT-om od onih sa RBBB ili drugim IVCD(43). Međutim, od ranije je

poznato da jedna trećina bolesnika sa LBBB i SI nema mehaničku asinroniju LV, ali i da je prisutna kod 40-50% bolesnika sa SI i uskim QRS-om (<120 ms). (44)

Prospektivna studija je utvrđivala sistolnu i dijastolnu asinhroniju kod 67 bolesnika sa SI (LVEF < 50%) i normalnom širinom QRS, i kod 45 bolesnika sa SI i proširenim QRS-om (>120 ms). U kontrolnoj grupi je bilo 88 zdravih ljudi. Sistolna (dijastolna) asinhronija je utvrđena kod 51% (46%) bolesnika sa uskim QRS kompleksom, i kod 73% (69%) bolesnika sa proširenim QRS-om. Autori su zapravo ukazali da je postojanje asinhronije često kod bolesnika sa SI i bez proširenog QRS kompleksa. (45)

Slično je potvrđeno i u studiji 158 bolesnika sa SI i LVEF < 35%, koji su bili podjeljeni u tri podgrupe: grupa 1 bez (<120 ms), grupa 2 sa umerenim (120-150 ms) i grupa 3 sa izraženim (>150 ms) LBBB. Interventrikularna asinhronija je definisana kao interventrikularno mehaničko kašnjenje (IVMD) veće od 40 ms, a intraventrikularno veće od 50 ms (utvrđivano ehokardiografski sa pulsним Doplerom i pulsним tkivnim Doplerom). Asinhronija je utvrđena u sve tri grupe, ali nije bilo korelacije između intra- i interventrikularne asinhronije. (46)

Objavljene su i studije koje dokazuju da uspešan biventrikularni pejsing i resinhronizaciona terapija SI može biti postignuta i kod bolesnika sa QRS-om normalne širine i postojanjem mehaničke asinhronije. (47-48) Ovi kontraverzni podaci ukazuju da je nophodna još bolja selekcija bolesnika za CRT.

Brojni ehokardiografski parametri su razmatrani kao prediktori uspešnosti CRT. Upoređivani sa širinom QRS, u prospektivnim kliničkim studijama, nijedan ehokardiografski kriterijum nije u tom smislu i dokazan. (49) Iako je širina QRS daleko od idealnog prediktora rispondera za CRT, za sada nema druge definicije asinhronije oko koje je postignuta saglasnost. Sadašnje preporuke za ugradnju CRT ne podrazumevaju određivanje mehaničke asinhronije u proceni bolesnika za CRT. (20, 25, 50)

1.2.2 *Ehokardiografska procena mehaničke asinhronije*

Inicijalno su male studije u pojedinačnim centrima sugerisale nekoliko ehokardiografskih merenja mehaničke asinhronije kao potencijalne prediktore rispondera. (26, 40) Međutim, u velikoj prospektivnoj multicentričnoj studiji, PROSPECT, nije indentifikovano nijedno korisno konvencionalno ehokardiografsko merenje, kao ni merenja zasnovana na metodama tkivnog Doplera koje bi zadovoljilo potrebnu senzitivnost i specifičnost. (51) Ova studija nije dokazala da su merenja mehaničke asinhronije LV dobri prediktori rispondera najverovatnije zbog velike interobserverske (koje su se kretale od 32-72%) i intraobserverske (od 16-24%) varijabilnosti u izvođenju ovih tehnika, (51) kao i zbog toga što mehanička asinhronija verovatno nije jedini prediktor uspeha CRT, već i prisustvo i rasprostranjenost fibroznog tkiva ili ožiljka, (52) kao i neadekvatne pozicije elektrode za stimulaciju LV. (53)

Nakon PROSPECT studije druge dijagnostičke metode, „imaging“ tehnike, su ispitivane u preselekciji bolesnika za CRT. Sve one su ponudile nekoliko parametara mehaničke asinhronije LV kao nezavisne prediktore odgovora na CRT i dugoročne prognoze ovih bolesnika.

Mehanička asinhronija se može određivati konvencionalnim 2D, M mod i Dopler ehokardiografskim tehnikama. Noviji modaliteti uključuju i tkivni dopler (TDI), „strain rate“ i „speckle tracking“, tehnike tkivne sinhronizacije (TSI), „real time“ trodimenzionalna ehokardiografija (RT3DE)

Sve ove tehnike imaju svoje prednosti i nedotatke. Varijabilnosti nastupaju ne samo zbog širine QRS kompleksa, već i zbog nivoa volumnog opterećenja LV, etiologije SI, težine koronarne bolesti, kao i zbog sonografskih tehnika, karakteristika ehokardiografskih aparata, intra- i interobserverskih razlika, itd. Parametar (merenje) za kojim se traga, bi trebalo da bude lak za primenu, nezavisan od navedenih uticaja, pouzdan i jednostavan za reprodukciju.(54)

1.2.3 *Određivanje interventrikularne asinhronije*

Interventrikularna asinhronija (IVMD) se određuje Dopler ehokardiografijom. Označena je kao razlika između preejekcionih vremena leve i desne komore. Izračunava se kao razlika intervala od početka QRS kompleksa do početka aortnog, odnosno pulmonalnog protoka (pulsni Dopler PWD). Smatra se da postoji interventrikularna asinhronija kada je ovo vreme duže od 40 ms. (55) Dve multicentrične studije su potvrdile značaj IVMD kao prediktora rispondera: retrospektivna SCART studija, (56), i prospektivna CARE-HF studija u kojoj je IVMD dokazan kao nezavisni prediktor pozitivnog odgovora na CRT. (57)

1.2.4 *Određivanje intraventrikularne asinhronije*

Smatra se da je intraventrikularna asinhronija najvažniji aspekt elektromehaničkog kašnjenja. Može se meriti različitim metodama. U primeni su brojne kvantitativne tehnike a, u novije vreme, značajno mesto zazuzimaju jednostavne, primenljive, kvalitativne metode.

Najjednostavniji način izračunavanja LV asinhronije je kašnjenje između sistolnog pokreta septuma i posteriornog zida, koje se izračunava u M modu u dugoj ili kratkoj parasternalnoj osovini, i smatra se značajnim ako je duže od 130 ms. Ova metoda je primenljiva kod neishemijskih CMP, ali postojanje ožiljka u ovim regijama čini ovo merenje nerelevantnim.(41, 58)

Tkivni Dopler (tissue Doppler imaging TDI) je novija metoda vizuelizacije miokarda, meri brzinu regionalnog kretanja zida LV, i njime može da se kvantitativno izrazi regionalna funkcija LV. (59) Pulsni tkivni Dopler (PWTDI) ne omogućava simultanu komparaciju regionalnog kretanja zidova u jednom srčanom ciklusu. Color TDI smanjuje varijabilnost između dva srčana ciklusa i ima veliku vremensku rezoluciju od 10 ms. TDI tehnika uključuje “tissue tracking” i “strain”. “Tissue tracking” omogućava merenje i vizuelizaciju brzine longitudinalnih pokreta u svakom

segment miokarda u različitim srčanim ciklusima. "Strain" meri kompresiju i distenziju segmenata miokarda (deformaciju miokarda), a "strain rate" izražava promene deformacije miokarda u jedinici vremena. (60)

Elektromehaničko kašnjenje (EMD), mehanička asinhronija, se izračunava prema „time to peak“ metodi, a podrazumava merenje vremena od početka QRS kompleksa do maksimalne sistolne brzine (odnosno maksimalne sistolne deformacije kod "strain" metode) jednog od 12 bazalnih i medijalnih segmenata koji se prate i upoređuju. Regionalne razlike se izražavaju standardnom devijacijom svih 12 segmenata, označene kao sistolni index sinhronizacije, i pokazano je da je dobar prediktor reverznog remodelovanja u brojnim manjim studijama sa CRT. (40, 61) Smatra se da je merenje asinhronije izračunato iz deformacije tkiva preciznije i korisnije u predikciji reverznog remodelovanja. (62-63)

Tehnika tkivne sinhronizacije (TSI) koristi color tkivni dopler brzina, tehnikom "time to peak" vizuelizuje asinhronne segmente u relnom vremenu superponirajući ove podatke na 2D sliku. TSI analiza je moguća u svim segmentima miokarda izuzev apeksa. Različite boje označavaju različit stepen asinhronije (zelena 20-150 ms; žuta 150-300ms; crvena 300-500 ms). (26)

U novije vreme indetifikovana su dva kvalitativna ehokardiografska obeležja mehaničke asinhronije LV: rani presistolni pokret septuma, „septal flash“, (SF) i ljuljanje apeksa, „apical rocking“ (AR)

Septal flash je abnormalni pokret septuma koji se viđa kod nekih bolesnika sa LBBB, i uočava se u M modu sive skale, ili u 2D, kao nagli preejekcioni pokret septuma u levo, potom u desno, pojam koji je označen kao „septalni kljun“, a u color TDI tehnici se označava kao "septal flash". (64).

Kod zdravih osoba prilikom kontrakcije LV longitudinalno pomeranje miokarda ka apeksu je sinhrono i pozitivno. Kod bolesnika sa asinhronijom, zid koji se prvi depolariše i kontrahuje pokreće se od prvobitne pozicije u „negativnom

smeru“, bez kontrakcije kontralateralnog zida koji se pokreće u „pozitivnom smeru“ ka apeksu, čime se čini prvi deo pokreta ljuľanja. Kada se kontralateralni zid konačno kontrahuje on se pomera od apeksa u „negativnom smeru“, dok se na suprotnoj strani odigrava obratni proces. Time se kompletira pokret ljuľanja ili transverzalni pokret apeksa (ATM), „apical rocking“. Ovaj pokret se može i kvantitativno izraziti. (65)

1.2.5 Određivanje atrioventrikularne asinhronije

Ukoliko je trajanje dijastolnog punjenja LV kraće od 39% trajanja srčanog ciklusa (RR interval), smatra se da postoji atrioventrikularna asinhronija. Određuje se trajanjem mitralnog protoka (E i A talas) sa PWD na mitralnom zalisku iz preseka 4 šupljine (4CH) za zadati srčani ciklus (u procentima).

Mehanička asinhronija unutar leve komore nema samo dijagnostičku vrednost u selekciji bolesnika za CRT, nego i prognostičku. Bader i saradnici (66) su ispitivali inter- i intraventrikularnu asinhroniju kao nezavisni predictor pogoršanja SI: uključeno je 104 bolesnika sa hroničnom stabilnom SI (LVEF<45%), bez prethodnog infarkta miokarda, praćeni su ehokardiografski godinu dana. Cilj studije je bila učestalost pogoršanja SI i hospitalizacija zbog srčane dekompenzacije. Intraventrikularna asinhronija je bila nezavisni predictor teških kardioloških događaja. Ustanovljena je slaba korelacija između širine QRS kompleksa i inter- i intraventrikularne asinhronije.

Postojanje i rasprostranjenost ožiljka miokarda utiče na uspeh CRT lećenja. Kod bolesnika sa transmuralnim ožiljkom ili velikom ožiljnom zonom taj uspeh je značajno manji. (52, 67-68) Ostaje da se prediktivna uloga miokardnog ožiljka na klinički tok i prognozu lećenja CRT-om dodatno ustanovi. U proceni veličine ožiljka i zahvaćenosti miokarda svoje mesto imaju MRI, nuklerane metode i ehokardiografske, „speckle tracking“ i radijalna deformacija (radial strain). (69)

Prilikom procene u selekciji bolesnika za CRT, posebno onih sa kardiomiopatijom (CMP) ishemijskog porekla, neophodan je sveobuhvatan pristup, kao što je utvrđivanje: mehaničke asinhronije, segmenata koji se poslednji električno aktiviraju, postojanja i distribucije ožiljka.

1.3 Uloga dobutaminske stres ehokardiohgrafije u srčanoj slabosti

Ehokardiohgrafija pruža mogućnost neinvazivnog istraživanja hemodinamskih parametara tokom stress testa opterećenjem ili farmakološkog stress testa, kod bolesnika sa srčanom slabošću. Identifikacija vijabilnog hibernisanog miokarda kod bolesnika sa koronarnom bolesti i disfunkcijom LV je, do sada, najčešća indikacija za primenu stress ehokardiohgrafije. Osim toga, upotrebom Dopler ehokardiohgrafije tokom i/ili neposredno nakon opterećenja miokarda, stiče se uvid u sistolnu i diastolnu funkciju LV, pritisak u plućnoj cirkulaciji kao i funkcionisanje zalistaka.

1.3.1 Mehanizam dejstva dobutamina

Dobutamin je simpatikomimetik sa predominantnim dejstvom na β receptore, sa izraženijim efektom na β_1 nego na β_2 receptore, i minornim dejstvom na α_1 receptore. Stimulacijom β receptora izaziva pozitivne inotropne, hronotropne i dromotropne efekte na srce. Periferna arterijska cirkulacija i bronhije reaguju dilatacijom. Vreme poluraspadanja u plazmi je 2 min. (70)

Sun i saradnici su demonstrirali mehanizam kojim dobutamin stimuliše i izaziva kontraktilnu rezervu u hipoperfundovanim disfunkcionalnim segmentima miokarda ne izazivajući ishemiju. (71) Istovremenom primenom ehokardiohgrafije i pozitronske emisije tomografije su dokazali da je poboljšanje kontraktilne funkcije tokom infuzije dobutamina uzrokovano istovremenim povećanjem prokrvljenosti miokarda. Povećanje protoka u miokardu nastaje usled efekta dobutamina na

očuvanu, mada redukovanu, koronarnu rezervu distalno od mesta stenozе. Drugi mehanizam je efekat dobutamina kao perifernog vazodilatatora, čime se smanjuje after-load i time end-sistolni pritisak na zidove LV. (71)

1.3.2 Utvrđivanje vijabilnosti miokarda

Kod bolesnika sa koronarnom bolešću i hroničnom disfunkcijom LV, od posebnog je značaja razdvojiti vijabilno od fibrotičnog tkiva radi donošenja adekvatnih kliničkih odluka. Nekontraktilno ali vijabilno tkivo može da reprezentuje različita stanja koja je važno, ali teško, razdvojiti: ishemiju, ošamućen ili hibernisan miokard, infarkt koji nije transmuralni. Ova stanja miokarda mogu i da koegzistiraju. (72)

Sposobnost koronarnih arterija da povećaju protok krvi, je smanjena kod značajno suženih krvnih sudova. Suženje koronarne arterije veće od 70% je udruženo sa značajno smanjenim protokom u uslovima stresa. (73) Promene u miokardu koje su provocirane ishemijom započinju čitav patofiziološki proces koje se označava kao „ishemijska kaskada“. Najpre nastaje heterogenost u perfuziji koja vodi metaboličkim promenama miocita koje uzrokuju dijastolnu disfunkciju i regionalne poremećaje kontraktilnosti u sistoli, EKG promene i anginu pectoris.(73) Ehokardiografijom možemo registrovati regionalne poremećaje kinetike uzrokovane ishemijom.

Miokard u regijama poremećene kinetike ne mora obavezno da bude ireverzibilno oštećen ili ožiljno promenjen. Kratkotrajna okluzija koronarne arterije izaziva disfunkciju miokarda. Ukoliko dođe do reperfuzije u kratkom vremenskom intervalu, postoji potencijal da se poremećena kontraktilna funkcija oporavi. Ovaj fenomen je označen kao „ošamućeni miokard“. (74) Poremećena funkcija miokarda uzrokovana hroničnom ishemijom koja ima potencijal da se oporavi nakon normalizovanja koronarnog protoka (revaskularizacije) označena je kao „hibernisani miokard“. (75) Ošamućeni i hibernisani miokard imaju pozitivnu inotropnu rezervu

koja može biti stimulirana dobutaminom, a oporavljena pokretljivost i kontraktilnost miokarda mogu biti detektovani ehokardiografijom.

Akinetični segmenti koji na kraju diastole imaju debljinu zida < 6 mm ne sadrže vijabilni miokard i ne oporavljaju se nakon revaskularizacije. Za segmente debljine ≥ 6 mm neophodna je dodatna procena jer 40% ovakvih segmenata ne sadrži vijabilni miokard. (76)

Tokom dobutaminske stres ehokardiografije registruje se četiri tipa odgovora u segmentnoj pokretljivosti LV: normalna, ishemijska, vijabilna i nekrotična. Kod normalnog odgovora na stimulaciju dobutaminom segmenti su normalne kinetike ili hiperkinetični. Kod ishemijskog poremećaja pokretljivost varira od normalne, preko hipokinetične do akinetične. Kod nekrotičnog poremećaja, akinetični segmenti ostaju akinetični, a kod vijabilnog odgovora, segmenti koji su poremećene funkcije u miru se tokom testa oporavljaju. Poznat je i „bifazičan odgovor“ kada se pri manjim dozama dobutamina kontraktilnost popravlja, a pri većim pogoršava po tipu ishemije. To govori u prilog kritične stenoze koronarne arterije. Akinetični segmenti u miru koji postaju diskinetični tokom testa su pasivno pokretljivi pre nego da se radi o dinamičnoj ishemiji. (73)

1.3.3 Senzitivnost i specifičnost dobutaminske stres ehokardiografije

Sveukupna senzitivnost DSE u predikciji oporavka regionalne funkcije nakon revaskularizacije je 84%, a specifičnost 81%. (77) U studiji Afrida i saradnika najveću prediktivnu vrednost funkcionalnog oporavka miokarda nakon revaskularizacije je imao ishemijski odgovor miokarda tokom stres ehokardiografije sa dobutaminom, pri svim protokolima. S druge strane, stabilan oporavak kontraktile funkcije tokom testa je bio loš marker oporavka nakon revaskularizacije. (78)

Najveći klinički značaj ima potraga za vijabilnim miokardom kod bolesnika koji imaju zapravo hibernisan miokard, jer oni imaju lošu prognozu i veliku

incidencu kardiovaskularnih događaja ukoliko se ne podvrgnu revaskularizaciji. (79) U suprotnom, imaju poboljšanje u simptomima i funkciji LV, kao i značajno bolje preživljavanje. (80) Prisustvo vijabilnog miokarda je od relativnog značaja kod bolesnika sa izraženom disfunkcijom LV, i taj značaj ima prognostičku vrednost samo ukoliko je očuvana vijabilnost većeg dela miokarda. Cilj potrage za vijabilnošću je da se predvidi globalni oporavak funkcije miokarda nakon revaskularizacije. U tu svrhu se uspostavlja veza između oporavka LVEF i broja segmenata sa oporavljenom kontraktilnošću, što nam ukazuje na rasprostranjenost ugroženog ali vijabilnog miokarda, determinišući stepen oporavka funkcije LV nakon revaskularizacije. *Uobičajeno je da se ≥ 4 vijabilna segmenta, što odgovara indeksu poretljivosti zidova (WMSI) > 0.25 , odnosno više od 20% LV, smatra graničnom vrednošću u predikciji funkcionalnog oporavka LV.* (81) Kod bolesnika kod kojih je $ESV \geq 140$ ml, kao posledica remodelovanja i uvećanja LV, šansa za oporavkom, bez obezira na procenjenu vijabilnost, je značajno manja. (82)

1.3.4 Procena kontraktilne rezerve kod bolesnika sa neishemijskom dilatativnom kardiomiopatijom

Rasprostranjeno je uverenje da je utvrđivanje kontraktilne rezerve i postojanje vijabilnih segmenata miokarda klinički opravdano kod bolesnika sa disfunkcijom LV i koronarnom arterijskom bolešću. U literaturi je sve više podataka koji ukazuju na opravdanost potrage za kontraktilnom rezervom kod bolesnika sa neishemijskom dilatativnom kardiomiopatijom (CMP). Dok je kod ishemijske CMP potraga za vijabilnim miokardom fokusirana na razotkrivanju segmentne disfunkcije LV koja se može oporaviti nakon revaskularizacije, kod dilatativne CMP primarni je cilj ispitati postojanje rezidualne kontraktilne rezerve. Testovi fizičkim opterećenjem i dobutaminom jednako su se primenjivali u tu svrhu, ali se ispostavila jasna predominacija dobutaminske stres ehokardiografije. Protokoli doziranja dobutamina su varirali pri istraživanjima, ali se ispostavilo da su bezbedni i oni sa najvećom

dozom kao što je 40 µg/kg/min. U interpretaciji rezultata mora se razmatrati i WMSI i ESV i izračunata LVEF. Smatra se da je *povećanje LVEF za 5 apsolutnih jedinica* na maksimalnoj DSE marker očuvane kontraktilne rezerve. (83-84)

Do sada se smatralo da je sistolna funkcija LV u trenutku dijagnostikovanja dilatativne CMP neishemijske etiologije, najjači predictor preživljavanja. Sada se zna da je očuvana kontraktilna rezerva ustanovljena sa DSE najbolji marker dobre prognoze ovih bolesnika. (83, 85) Bolesnici sa značajnim poboljšanjem WMSI i LVEF tokom DSE imaju bolji procenat preživljavanja i oporavak LVEF tokom perioda praćenja. (83) Ova grupa bolesnika, takođe, ima bolji odgovor na terapiju beta-blokatorima. Nasuprot tome, bolesnici koji nemaju očuvanu kontraktilnu rezervu (kada su miociti zamenjeni fibroznim tkivom), ne mogu da oporave funkciju LV jer nema dovoljno kontraktilnih jedinica na kojima bi se ostavrio simpatolitički efekat beta-blokatora. (86)

1.3.5 Dobutaminska stress ehokardiografija u predikciji odgovora na CRT

U poslednjih nekoliko godina su se istraživači u pojedinim centrima počeli baviti ulogom očuvane kontraktilne rezerve u predikciji odgovora na CRT. Među prvima su Da Costa i saradnici ukazali na ulogu DSE u preselekciji bolesnika za CRT. (87) Oni su pokazali da je očuvana kontraktilna rezerva tokom DSE nezavistan prediktor pozitivnog kliničkog odgovora na CRT. Do sličnog zaključka se došlo u prospektivnoj, multicentričnoj studiji, LODO-CRT, (88) sa 221 bolesnikom sa predviđenim kriterijumima za ugradnju CRT.

Nakon što su brojne studije pokazale vrlo različite rezultate po pitanju prediktivne uloge mehaničke asinhronije u kliničkom odgovoru na CRT, nekoliko pilot studija se bavilo ulogom i dinamikom promene mehaničke asinhronije tokom stress ehokardiografije u ovoj grupi bolesnika. Bolesnici se generalno mogu podeliti u četiri grupe: one bez asinhronije u miru, i njenom pojavom pri naporu (mreno

ehokardiografski TDI metodama), bolesnike sa asinhronijom u miru i njenom normalizacijom u naporu, one koje asinhronije nemaju ni u miru ni u naporu, i one koji je imaju u miru kao i pri naporu. U studiji Lafitte i saradnika, autori sugerišu da se u grupama bolesnika sa promenama asinhronije (njenom pojavom ili normalizacijom) tokom opterećenja, nalaze potencijalni risponderi na CRT. (89) Rocchi i saradnici su u svojoj pilot studiji pokazali da je asinhronija pri maksimalnom opterećenju bolji predictor oporavka i LV remodelovanja nego asinhronija u miru. Studija je uključila 64 bolesnika, a mehanička asinhronija je merena metodama TDI u miru i pri opterećenju. (90) Parsai i saradnicu su u studiji sa niskodoznom dobutaminskom stress ehokardiografijom pokazali da je rani presistolni pokret septuma, označen kao „septal flash” dobar marker mehaničke asinhronije, i da su svi bolesnici kod kojih je registrovan, bili volumetrijski risponderi na CRT, kao i oni kod kojih je registrovano značajno uvećanje njegovih pokreta tokom DSE. Takođe je 24% bolesnika koji su ovaj marker ispoljili na maksimalnom DSE, a nisu ga imali u miru, pozitivno reagovalo na CRT. Svi oni su ovaj marker izgubili nakon implantacije. (91)

Svakako da su potrebne kliničke studije sa većim brojem bolesnika da bi pokazale ulogu dinamičke mehaničke asinhronije u predikciji kliničkog odgovora na CRT.

1.4 Procena rezerve koronarnog protoka kod bolesnika sa kardiomiopatijom

Koronarna cirkulacija, kao i vaskulatura drugih tkiva, ima sposobnost održavanja konstantnog protoka čak i u slučaju promena pritiska punjenja miokarda. Ovaj fiziološki mehanizam adaptacije označen je kao autoregulacija. Koncept procene rezerve koronarnog protoka (CFR) se zasniva na odnosu između koronarnog protoka nakon maksimalne vazodilatacije i koronarnog protoka u miru. (92)

Najveći CFR je u subepikardnom sloju miokarda, a najmanji u subendokardnom. Smanjenje perfuzije miokarda najpre se odražava na koronarni protok u epikardnom sloju. Poznato je da smanjenje CFR u odsustvu makroskopski uočljive koronarne bolesti, može da se pripíše promenama u mikrovaskularnoj cirkulaciji. (93) CFR se može meriti magnetnom rezonancom (MRI), pozitronom emisionom tomografijom (PET), koronarografijom i transtoraknom ehokardiografijom (TTE). Poslednja tehnika je posebno prihvatljiva zbog njene izvodljivosti, rasprostranjenosti, niskih troškova i ne izlaganja zračenju.

Najniža vrednost CFR koja je predložena od strane Dmitrova i saradnika (94) koji su upotrebljavali različite metode u kontrolnim grupama je 3.0. Smanjenje CFR-a se može videti kod oboljenja koji zahvataju mikrocirkulaciju miokarda kao što je hipetrofična CMP (CFR 2.21 ± 0.2), dilatativna kardiomiopatija (DCM) (CFR 1.9 ± 0.2) i Syndrome X (CFR 2.27 ± 0.3) (95)

Utvrđivanje CFR se takođe koristi kao prognostički kriterijum u različitim kardiovaskularnim oboljenjima. Marks i saradnici (96) su istakli da je povećan mortalitet kod bolesnika sa normalnim koronarnim angiogramom i sniženim CFR. Dokazano je, takođe, da je CFR kod normalnih do blago izmenjenih koronarnih arterija, nezavistan prediktor dugoročne prognoze ateroskleroze tokom naredne decenije. (97)

Rigo i saradnici (98) su utvrdili, u studiji na 129 bolesnika sa neishemijskom CMP, prognostički značaj CFR na teritoriji LAD, transtoraknom stres ehokardiografijom sa dipiridamolom. Definisali su abnormalni CFR da je ≤ 2.0 . Događaji koji su praćeni su smrt od svih uzroka, kardiološka smrt, razvoj ili pogoršanje simptoma srčane slabosti. Zaključili su da je redukovani CFR tokom vazodilatatornog stresa nezavisan prognostički marker lošeg ishoda bolesti. Bolesnici koji su imali abnormalan CFR (njih 70%) su imali lošiju prognozu od ostalih. Pre ove studije Neglia i saradnici (99) su opisali lošu prognozu bolesnika sa DCM i sniženim CFR koji je utvrđen PET-om u miru i nakon infuzije dipiridamola. Relativni rizik od

smrti ili progresije SI je bio 3.5 puta veći kod onih sa redukovanim miokardnim protokom. Rezultati su bili nezavisni od stepena poremećaja kontraktilne funkcije LV. Rezultati Rigoa i saradnika su bili slični ali su dali kredibilitet TTE kao metodi koja je daleko primenljivija u rutinskoj kliničkoj praksi.

Od posebnog je značaja činjenica da je redukovani CFR u pojedinim oboljenjima potpuno reverzibilan. Objavljeno je nekoliko studija u kojima dolazi do oporavka mikrocirkulacije miokarda nakon lečenja osnovnog oboljenja (hiperholesterolemije, hipertenzije, stenoz aortne valvule)(100-101). Utvrđivanje veze između oporavka CFR i terapije DCM je svakako zadatak za nove kliničke studije. Takođe može da razotkrije bolesnike sa lošijom prognozom kod kojih je neophodno agresivnije lečenje.

2. CILJ RADA

Cilj rada je da se ispita uloga stresehokardiografije sa niskodoznim dobutaminom u selekciji bolesnika za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti.

2.1 Ispitati značaj očuvane *kontraktilne rezerve* miokarda određene dobutaminskom stresehokardiografijom u predikciji funkcionalnog oporavka i ishoda resinhronizacionog lečenja bolesnika sa srčanom slabošću

2.2 Ispitati značaj *funkcionalne asinhronije* (promene mehaničke asinhronije nastale tokom stresehokardiografije sa dobutaminom) označene kvantitativnim i kvalitativnim parametrima, u predikciji funkcionalnog oporavka bolesnika sa srčanom slabošću lečenih resinhronizacionom terapijom

2.3 Ispitati potencijalni značaj *pozicije elektrode* za stimulaciju LK u odnosu na vijabilnost miokarda u regiji neposredne električne stimulacije u predikciji funkcionalnog oporavka bolesnika sa srčanom slabošću, lečenih resinhronizacionom terapijom

3. MATERIJAL I METODE

3.1 Selekcija bolesnika

Bolesnici starosti između 18 i 75 god su prospektivno uključivani u studiju u periodu od marta 2010. god do decembra 2011. god. Uključen je 51 uzastopni bolesnik prema preporučenim kriterijumima za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti sa ili bez potrebe za ugradnjom kardioverter defibrilatora (CRT P ili CRT D). Studija je obavljena u Pejsmejker centru Kliničkog Centra Srbije (PMC KCS).

Kriterijumi za uključivanje:

- 1) Kardiomiopatija (CMP), sa i bez ishemijske bolesti srca,
- 2) ehokardiografski procenjena LVEF (metodom po modifikovanom Simpson pravilu) < 35%,
- 3) NYHA funkcionalna klasa III ili IV i intraventrikularne smetnje provođenja, QRS >120 msec, na prethodno optimalnoj medikamentnoj terapiji.

Kriterijumi za isključivanje:

- 1) bolesnici kojima je indikovana resinhronizaciona terapija usled CMP druge etiologije,
- 2) bolesnici sa prethodno ugrađenim antibradikardnim pejsmejkerima.
- 3) suspektan akutni koronarni sindrom
- 4) suspektan akutni miokarditis
- 5) bolesnici sa atrijskom fibrilacijom
- 6) bolesnici sa valvularnom manom koja se može hirurški korigovati

7) bolesnici kojima je u prethodnom periodu kraćem od 6 meseci urađena revskularizaciona procedura, aortokoronarni bypass graft (ACBG) ili perkutana koronarna intervencija (PCI).

8) bolesnici sa očekivanim trajanjem života manjim od 12 meseci uzrokovanim oboljenjima koja nisu kardiovaskularne etiologije

3.2 Dizajn naučne studije

Na početku studije (baseline) bolesnici su pregledani klinički, urađen je 12-to kanalni EKG, procenjena NYHA klasa, urađen 6-to minutni test hodanjem (6MHWT), osnovne biohemijske analize. Ehokardiografija sa svim standardnim merenjima i procenom mehaničke asinhronije, kao i stresehokardiografija sa niskodoznim dobutaminom (DSE), urađena je unutar 30 dana do dana operacije. Pregled je obavljen na aparatu Esaote my Lab 60, sa sondom 2.5 MHz u M modu. 1 dan nakon implantacije urađena je optimizacija CRT pejsmejкера Dopler ehokardiografijom i za svakog bolesnika određena i programirana optimalna AV i VV vremena. Period praćenja bolesnika je 12 meseci s tim da se nakon 6, potom i 12 meseci obavljaju sva navedena ehokardiografska merenja i testiranja. Elektronske kontrole pejsmejкера se obavljaju 1. mesec, 3, 6 i 12 meseci nakon ugradnje CRT, potom svakih 6 meseci.

Tokom kliničkog praćenja bolesnika evidentirani su veliki (major) događaju kao što je: 1) smrtni ishod, 2) hospitalizacija zbog simptoma SI, 3) pojava malignih poremećaja ritma (VT/VF), 4) pojava akutnog koronarnog sindroma 5) revaskularizacione procedure (PCI, ACBG).

Za parametre pozitivnog kliničkog odgovora (risponderi) smatralo se poboljšanje u NYHA klasi za I, poboljšanje u 6MHWT, i procena globalnog statusa, a za parametre reverznog remodelovanja LV smatrani su povećanje LVEF za 10% i smanjenje ESV za 15%.

3.3 Ehokardiografska merenja

Transtoraksna ehokardiografija u miru je rađena kod svakog pacijenta u levom lateralnom položaju. Rađeni su standardni ehokardiografski preseki: parasternalni presek kratke i duge osovine, kao i apikalni presek sa evaluacijom 2, 4 i 5 srčanih šupljina, kao i sva standardna ehokardiografska merenja, 2D, M mod, enddijastolni- i endsistolni dijametar LV (EDD i ESD), dimenzije atrijuma. Kontratilna funkcija LV (LVEF), enddijastolni i endsistolni volumen (EDV i ESV), su se izračunavala po modifikovanom Simpson pravilu iz 4 i 2 šupljine iz apikalne projekcije. Mitralna regurgitacija je procenjivana kvalitativno standardnim ehokardiografskim markerima, i smatrano je da je značajna ako je $\geq 3+$. Doplerom su mereni svi protoci.

Interventrikularna asinhronija: ili kašnjenje je definisano kao razlika preejekcionih vremena izlaznog trakta leve i desne komore, i smatrano je da je značajna ako je veća od 40 ms.

Atrioventrikularna asinhronija: označena je i kao vreme punjenja LV, izračunava se kao procenat trajanja mitralnog protoka (dijastolno vreme punjenja DFT) za zadati srčani ciklus (RR interval). Smatrano je da postoji AV asinhronija ako je taj procenat manji od 40% trajanja srčanog ciklusa.

Intraventrikularna asinhronija: je određivana kvalitativnim i kvantitativnim parametrima. Od kvalitativnih parametara procenjivano je prisustvo dva znaka intraventrikularne asinhronije: “septal flash” (SF) i “apickal rocking” (AR). Kvantitativno je asinhronija procenjivana pulsним tkivnim doplerom (PWTD) pri brzini trake od 50 mm/s: iz apikalne projekcije u 4, 2 i 3 šupljine, “sample volume” veličine 5 mm je pozicioniran na bazalne segmente septuma i lateralnog zida, anteriornog i inferiornog zida, i posteriornog i posteriornog septuma. Gain i filteri su podešeni da se dobije najčistiji signal. Merenja su rađena off-line, i po metodi “time to peak”: izračunavana su vremena od nastanka QRS kompleksa do maksimalne sistolne brzine mitralnog anulusa kod navedenih 6 segmenata. Smatralo se da postoji

intraventrikularna asinhronija ako su kašnjenja između dva naspramna zida veća od 60 ms.

3.4 Protokol za stresehokardiografiju dobutaminom (DSE)

Neposredno nakon standardnog ehokardiografskog pregleda bolesnici su testirani stresehokardiografijom sa niskodoznim dobutaminom (doza za procenu vitalnosti miokarda). Rađeni su standardni ehokardiografski preseki: parasternalni presek kratke i duge osovine, kao i apikalni presek sa evaluacijom 2, 4 i 5 srčanih šupljina. Počinjalo se sa $5 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}\text{min}^{-1}$, intravenski, i doza se postepeno povećavala svakih 5 min na preporučenih $20 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}\text{min}^{-1}$. Test se prekidao u slučaju pojave aritmija ili bilo kog neželjenog efekta. Snimci su pravljani u miru i pri kraju svakog stadijuma. Stres ehokardiografski test je interpretiran posle testa. Pri maksimalnoj dozi dobutamina ponavljala su se sva standardna merenja (uključujući i LVEF, EDV i ESV), kao i merenja asinhronije (PWTD, SF i AR), kao kod standardne ehokardiografije. Smatralo se da je očuvana kontraktilna rezerva LV (CR) ukoliko se LVEF povećala za 5 apsolutnih jedinica u odnosu na bazalne vrednosti. Procenom kinetike 16 segmenata, sa ocenama od 1=normokinetičan do 4=diskinetičan, izračunavao se indeks pokretljivosti zidova (Wall Motion Score Index WMSI) prema preporukama Evropskog i Američkog ehokardiografskog društva, koji je računat kao količnik ukupnog skora sa brojem segmenata. (102-103) Očuvanom CR se takođe smatrala delta varijacija (mir-stres) $\text{WMSI} \geq 0.20$.

3.5 Protokol za procenu rezerve koronarnog protoka sa adenozinom

Bolesnicima je nakon standardnog ehokardiografskog pregleda i stresehokardiografije sa dobutaminom, rađena procena rezerve koronarnog protoka (CFR) stresehokardiografijom sa adenozinom ($140\text{mcg}/\text{kg}$ tokom 2 min intravenski) pre ugradnje CRT, a potom i na kontrolama nako 6 i 12 meseci. Bolesnicima sa

hroničnom obstruktivnom bolesti pluća, kao i onima kod kojih je Dopler signal bio suboptimalan nije rađena ova dijagnostička metoda.

Transtoraksna Dopler ehokardiografija (TDE) je obavljena na aparatu Sequoia C256 Acuson Siemens Mountain View, CA, sa 3V2C multifrekventnom sondom koristeći harmonik tehnologiju. Distalna Leva descendna koronarna arterija (LAD) je ispitivana sa 4MHz sondom. U Color Dopler mapi brzine su podešene u opsegu 16-24 cm/s. Za pregled LAD ehosonografski „prozor“ je bio u 4 i 5 interkostalnom prostoru u midklavikularnoj liniji, u položaju levog lateralnog dekubitusa. Uzorak PWD, („Sample volume“), širine 3-5mm, je pozicioniran na kolor signalu LAD. Brzine protoka su određivane pri stabilnoj poziciji sonde u miru i nakon intravenskog davanja adenzina (140 mcg/kg tokom 2 min). Video zapis je sačuvan na magnetno-optičkom disku radi „off-line“ analize. CFR je izračunavan kao odnos između maksimalnih brzina protoka u hiperemičnom stanju i u miru.

3.6 Implantacija pejsmejkera

Resinhronizacioni pejsmejkeri sa ili bez funkcije defibrilatora su ugrađivani standardnom procedurom, transvenski, kroz venu subklaviju. Elektroda za stimulaciju LV plasirana je putem kanulacije koronarnog sinusa, uz uvid u koronarni venogram, elektroda se postavljala najčešće na lateralnom ili posterolateralnom zidu, ukoliko je bilo moguće u regiju prethodno procenjenog vijabilnog miokarda,. Izbegavala se prethodno procenjena zona ožiljka.

3.7 Optimizacija biventrikularnog pejsinga, AV i VV intervala

Podešavanjem bazičnih parametara CRT za svakog bolesnika pojedinačno obezbeđivao se maksimalni procenat biventrikularnog pejsinga.

Optimizacija AV i VV intervala vršila se Dopler ehokardiografijom. Najpre je određivano najoptimalnije VV vreme tako što je AV interval podešen na 60 ms (senzovani i pejsovani) da bi se izbegle fuzije, a za najoptimalnije VV vreme je proglašeno ono kod koga je Dopler ehokardiografijom bila određena najveća vrednost VTI aortnog protoka (PWD) kada se sample volume pozicionira 1 cm od aortnih listića, a vrednost izračunava kao srednja iz tri ciklusa. Vremena su menjana od VV intervala od 40 ms sa prvom stimulacijom LV, smanjivana za 20 ms, potom stimulisano prvo iz RV sa VV 20 ms, a potom 40 ms. Pri tom najoptimalnijem VV intervalu menjalo se AV vreme, od 80 ms postepeno se povećavalo za 10 ms, a Dopler ehokardiografijom je meren mitralni protok, PWD iz apikalnog preseka 4 šupljine, gde je SV pozicioniran na vrhu mitralnih listića. Najoptimalnije je bilo ono vreme kod kojeg je dobijen najveći mitralni VTI uz najduže trajanje mitralnog protoka, „diastolic filling time” (DFT), za zadati srčani ciklus.

3.8 Elektronska kontrola pejsmejkera

Interogacijom pejsmejkera dobijali su se podaci o integritetu i stabilnosti elektroda, impedanci i pragova za stimulaciju, voltaži baterije, procenatu biventrikularnog pejsinga, kao i pojavi pretkomorskih i komorskih poremećaja ritma. (Tabela 2.)

Tabela 2: Pregledi koji su obavljani na predviđenim kontrolama

	Preoperativno (baseline)	1. mesec	6. meseci	12. meseci
EKG	+	+	+	+
6MHWT	+	-	-	-
Biohemija	+	-	+	+
Standardni EHO	+	-	-	-
DSE	+	+	+	+
CFR	+	-	+	+
CRT kontrola	+	-	-	+
NYHA klasa	+	+	+	+

3.9 Statistička analiza

Veličina potrebnog uzorka je izračunata na osnovu statističkog izračunavanja dovoljnog broja jedinica posmatranja («sample size calculation») sa definisanjem rispondera kroz smanjenje ESV za 15% i povećanje EF za 5%.

Svi podaci su unešeni u specijalno kreiranu bazu podataka, a potom statistički obrađeni u statističkom programu SPSS (verzija 17.0). Vrednosti su predstavljene kao srednja vrednost \pm standardna devijacija. U statističkoj analizi su korišćene metode deskriptivne statistike, zatim Student-ov t test za uzorke parova i nezavisne uzorke. Kategorijalne varijable su upoređivane upotrebom Hi kvadrat testa. Poređenje hemodinamskih varijabli je rađeno Pearson-ovom korelacijom. Za utvrđivanje prognostičkog značaja, varijable koje su se pokazala značajnim Student-ovim t testom za nevezane uzorke, su potom testirane putem univarijantne i multivarijantne regresione analize. Za definisanje graničnih vrednosti koji diferenciraju prognostički

značaj pojedinih varijabli rađene su ROC krive, uz određivanje »cut-off« tačaka koje su definisane najvećim vrednostima senzitivnosti i specifičnosti. Za definisanje senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i dijagnostičke tačnosti su korišćene standardne formule. Statistička značajnost je postavljena na $p \leq 0.05$.

4. REZULTATI

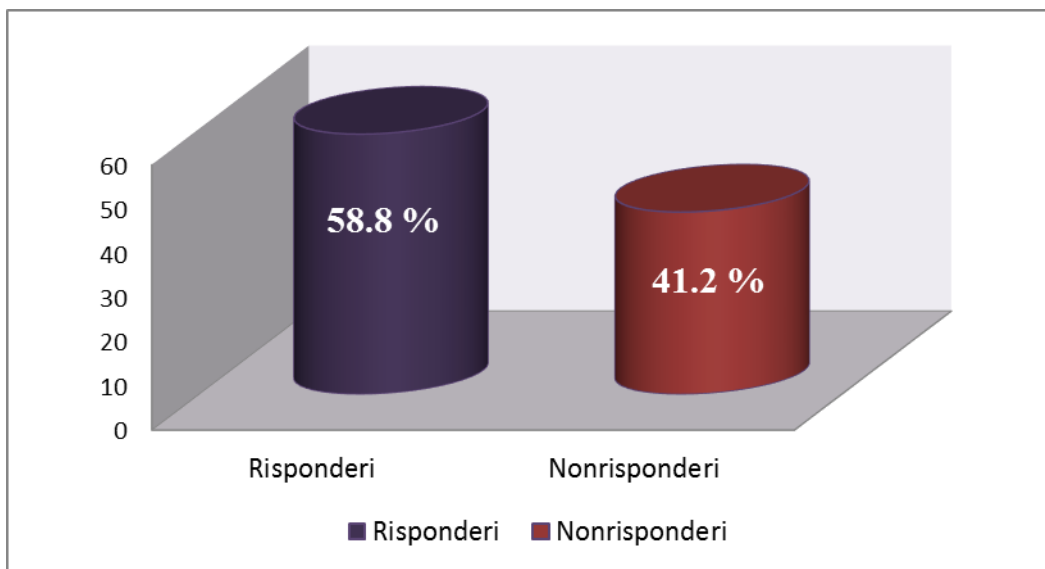
U studiju je uključen 51 uzastopni bolesnik prema preporučenim kriterijumima za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti sa ili bez potrebe za ugradnjom kardioverter defibrilatora (CRT P ili CRT D), starosti između 18-75 god.

Za parametre pozitivnog kliničkog odgovora (risponderi) smatralo se poboljšanje u NYHA klasi za I, poboljšanje u 6MHWT, i procena globalnog statusa, a za parametre reverznog remodelovanja LV smatrani su povećanje ejskione frakcije leve komore (EF) za 10% i smanjenje ESV za 15%.

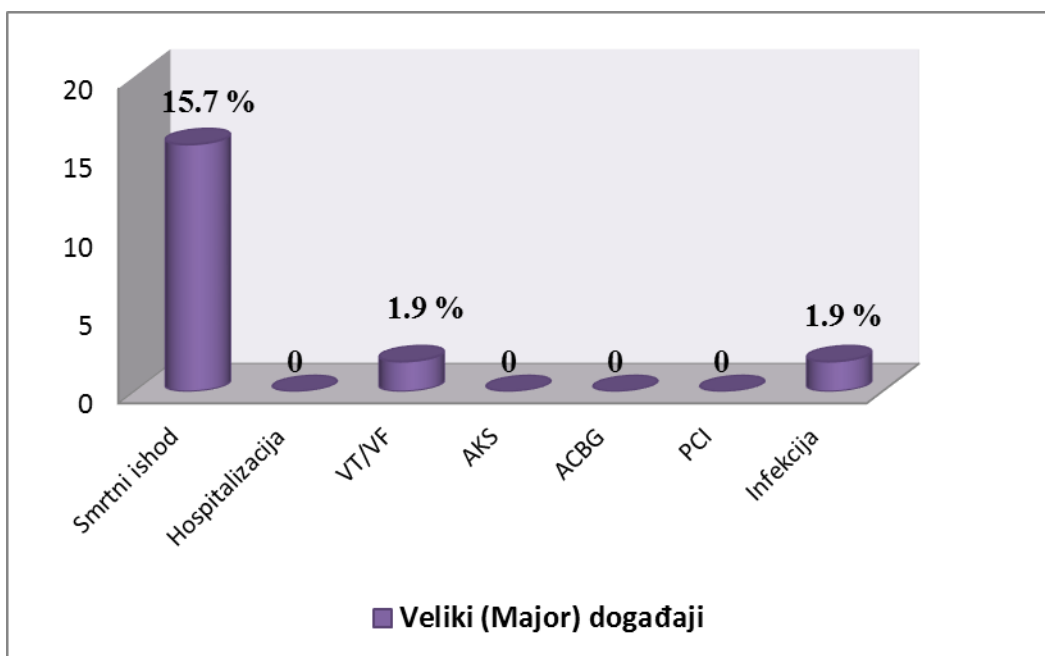
Prema ovim parametrima bilo je 30 rispondera (58,8%) i 21 nonresponder (41,2%). (Grafikon 1.)

Tokom kliničkog praćenja bolesnika evidentirani su veliki (major) događaju kao što je: 1) smrtni ishod, 2) hospitalizacija zbog simptoma SI, 3) pojava malignih poremećaja ritma (VT/VF), 4) pojava akutnog koronarnog sindroma 5) revaskularizacione procedure (PCI, ACBG).

Tokom dvanaestomesečnog praćenja umrlo je osmoro bolesnika (15,7%), jedan je imao VT/VF (1,9%) i jedan je imao infekciju lože pejsmejкера zbog čega je učinjena ekstrakcije celog sistema (1,9%). (Grafikon 2.)



Grafikon 1. Procenat rispondera/nonrispondera od ukupnog broja bolesnika



(VT/VF-ventrikularna tahikardija/fibrilacija, AKS-akutni koronarni sindrom, ACBG-aortokoronarni bypass, PCI-perkutana koronarna intervencija)

Grafikon 2. Distribucija Velikih (Major) događaja u posmatranoj grupi bolesnika tokom perioda praćenja

4.1 Kliničke karakteristike posmatrane populacije bolesnika

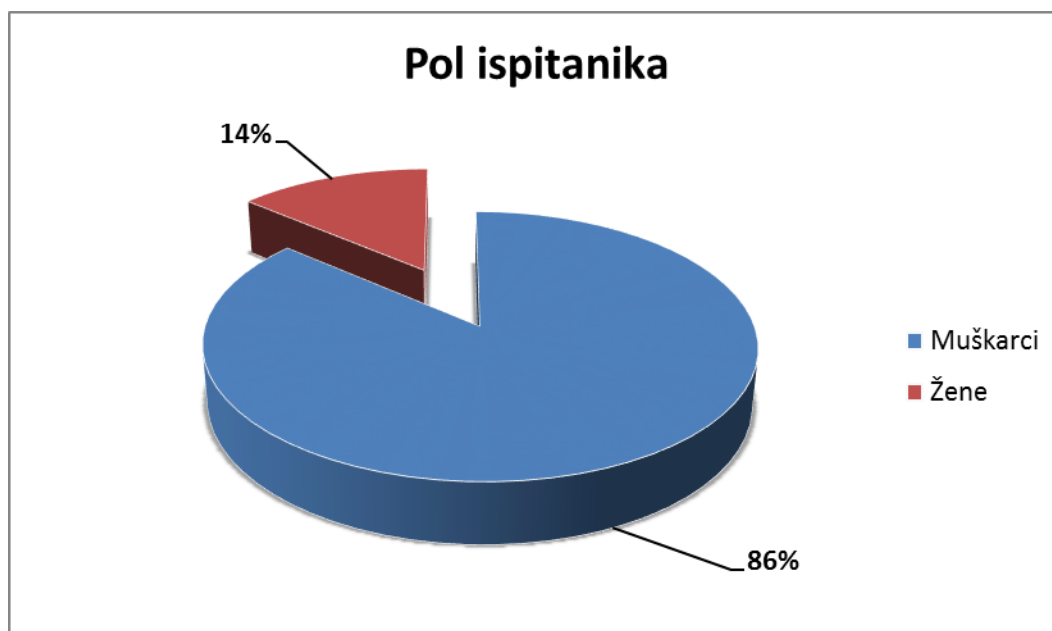
U tabeli 3. Prikazane su osnovne kliničke karakteristike i komorbiditeti ispitivane grupe bolesnika.

Tabela 3. Opšte kliničke karakteristike i komorbiditeti ispitivane grupe bolesnika

	Svi bolesnici (n=51)	Stand. Dev.
Godine	61	9.682
Trajanje QRS (ms)	158.65	21.359
6MHWT (m)	309.22	71.319
AIM (%)	29	0.46
ACBG (%)	18	0.385
PCI (%)	12	0.325
HTA (%)	53	0.504
DM (%)	14	0.348
HBI (%)	8	0.272

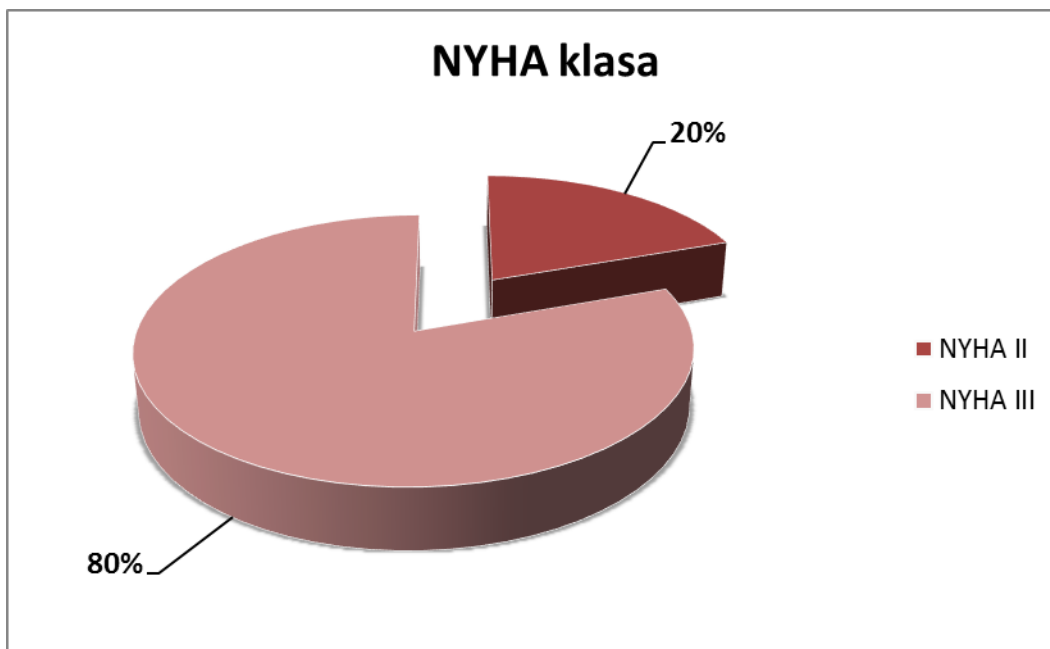
(6MHWT-šestominutni test hodanja, AIM-akutni infarkt miokarda, ACBG-aortnokoronarni bypass, PCI-perkutana koronarna intervencija, HTA-arterijska hipertenzija, DM-dijabetes melitus, HBI-hronična bubrežna insuficijencija)

U posmatranoj grupi bolesnika bilo je 44 muškarca (86.3%) i 7 žena (13.7%).
(Grafikon 3.)



Grafikon3. Učestalost polova u posmatranoj grupi bolesnika

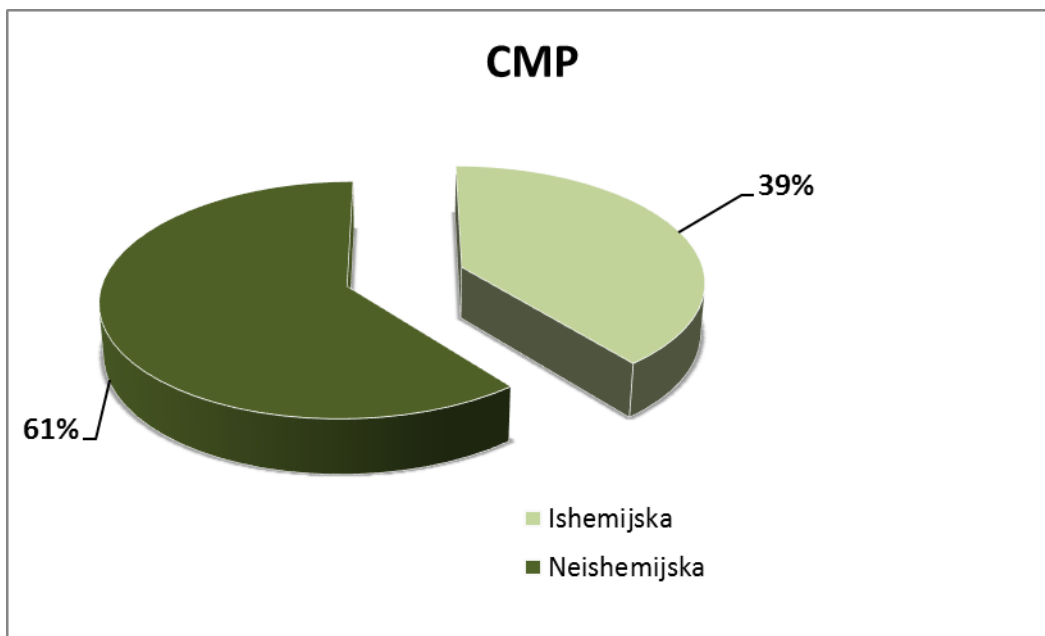
Na grafikonima 4., 5. i 6. je prikazana distribucija NYHA klase, poremećaja interventrikularnog provođenja i tipova CMP u ispitivanoj grupi bolesnika. NYHA II klasa je registrovana kod 10 (19.6%) bolesnika, a NYHA III kod 41 (80.4%) bolesnika; LBBB kod 40 (78,4%), RBBB kod 3 (5.9%) a drugi poremećaji provođenja kod 8 (15.7%) bolesnika; ishemijska i neishemijska dilatativne kardiomiopatije kod 20 (39.2%), odnosno 31 (60.8%). Zastupljenost ugrađenog CRT P i CRT-ICD, u celoj grupi, prikazana je u grafikonu 7.



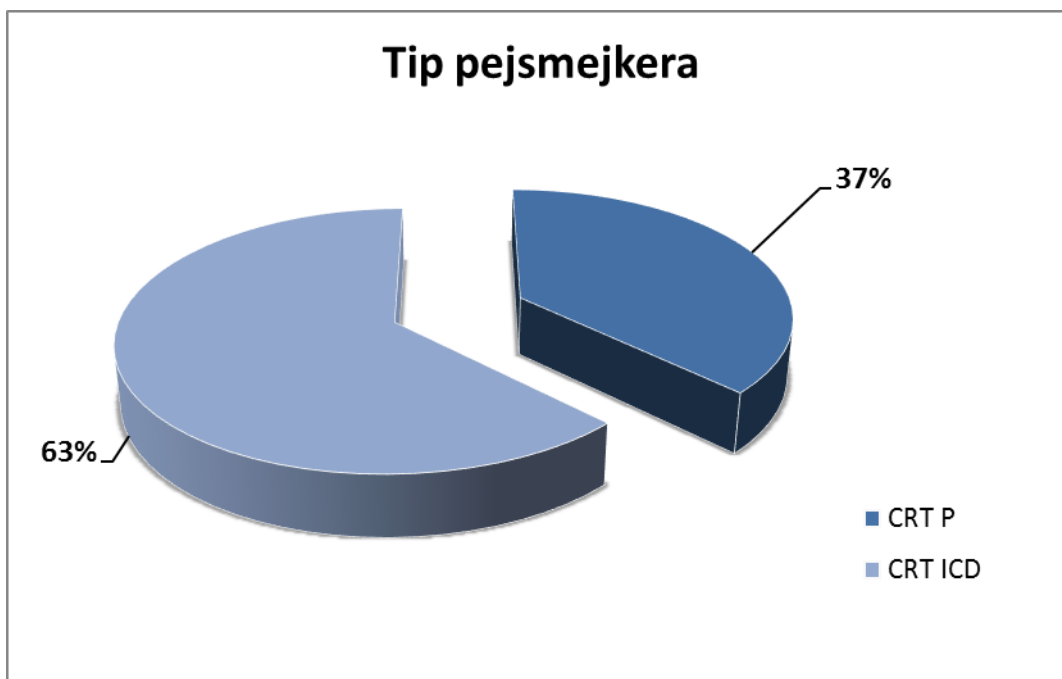
Grafikon 4. Učestalost NYHA klase u celoj ispitivanoj grupi bolesnika



Grafikon 5. Učestalost LBBB, RBBB i ostalih poremećaja provođenja u ispitivanoj grupi bolesnika



Grafikon 6. Učestalost ishemijske i neishemijske dilatativne kardiomiopatije (CMP) u ispitivanoj grupi bolesnika



Grafikon 7. Zastupljenost CRT P i CRT-ICD pejsmejкера u ispitivanoj grupi bolesnika

Većina bolesnika je primala optimalnu medikamentnu terapiju, dok amiodaron i antikoagulantna terapija nisu primenjeni kod svih bolesnika. (Tabela 4.)

Tabela 4. Zastupljenost medikamentne terapije u ispitivanoj grupi bolesnika

Terapija (%)	Svi bolesnici (n=51)	Stand. Dev.
Beta blokatori	100	0.000
ACE inhibitori	98	0.140
Amiodaron	61	0.493
Antikoagulantna	69	0.469
Diuretici	100	0.000

Prilikom implantacije CRT, elektroda za stimulaciju LV je plasirana putem kanulacije koronarnog sinusa u najoptimalniju venu (Tabela 5.). Kod svakog bolesnika pokušalo se pozicioniranje ove elektrode u vijabilnoj regiji (Tabela 6.)

Tabela 5. Pozicija elektrode za stimulaciju LV

Pozicija elektrode	Broj bolesnika (n=51)	%
Posteriorna	6	11.8
Posterolateralna	15	29.4
Lateralna	23	45.1
Anteriorna	7	13.7

Tabela 6. Pozicija elektrode u odnosu na vijabilnost zida LV

Pozicija elektrode i vijabilnost	Broj bolesnika (n=51)	%
Normokinetičan	6	11.8
Vijabilan	42	82.4
Akinetičan	3	5.9

4.1.1 Kliničke karakteristike posmatrane grupe bolesnika:

poređenje rispondera i nonrispondera

Nakon 12 meseci praćenja, prema definisanim kriterijumima, bilo je 30 repondera (58,8%) i 21 nonresponder (41,2%). Nije bilo statistički značajne razlike između ovih grupa u zastupljenosti polova, prosečnoj starosti, trajanju QRS, 6MHWT i pratećim komorbiditetima (Tabela 7.), kao ni u primeni navedenih grupa lekova (Tabela 8.)

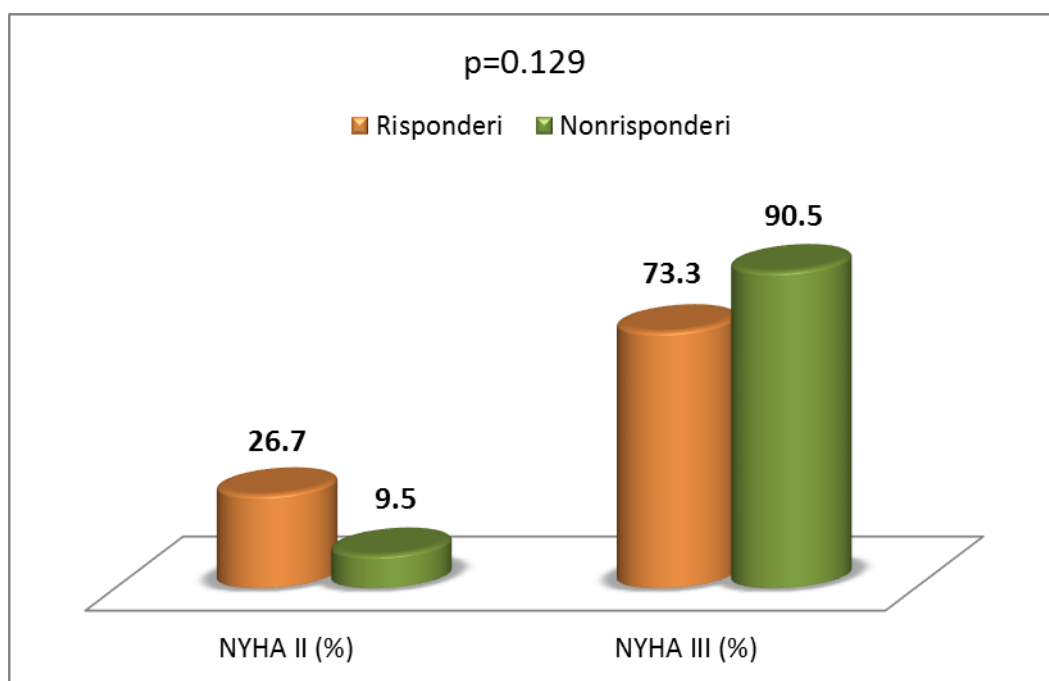
Tabela 7. Opšte kliničke karakteristike i komorbiditeti: risponderi vs. nonrisponderi

	Responderi (±SD) (n=30)	Nonresponderi (±SD) (n=21)	Značajnost
Pol (žene) (%)	10±0.30	19±0.40	0.365
Godine	59.97±10.49	61.24±8.58	0.649
Trajanje QRS (ms)	159.77±20.161	157.05±23.37	0.659
6MHWT	308.17±82.14	310.71±54.11	0.902
AIM (%)	20±0.40	43±0.50	0.095
ACBG (%)	10±0.30	29±0.46	0.117
PCI (%)	10±0.30	14±0.36	0.648
HTA (%)	53±0.50	52±0.51	0.948
DM (%)	13±0.34	14±0.35	0.924
HBI (%)	3±0.18	14±0.35	0.209

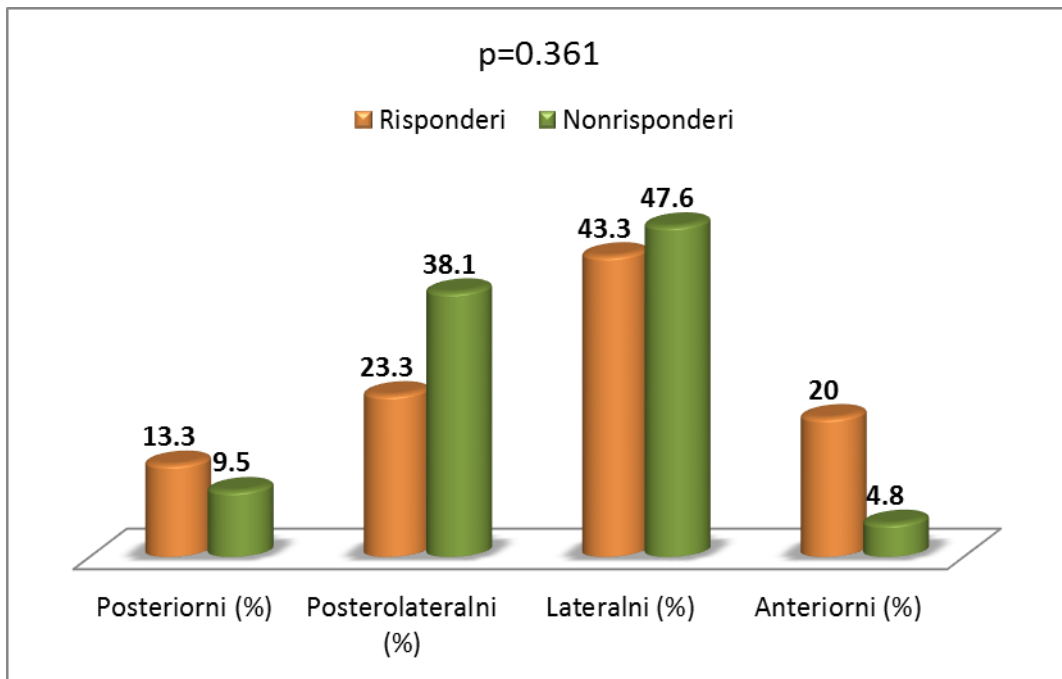
Tabela 8. Zastupljenost medikamentne terapije: risponderi vs. nonrisponderi

Terapija (%)	Responderi (\pm SD)(n=30)	Nonresponderi (\pm SD) (n=21)	Značajnost
Beta blokatori	100	100	
ACE inhibitori	100	95 \pm 0.21	0.329
Amiodaron	57 \pm 0.50	67 \pm 0.48	0.482
Antikoagulantna	60 \pm 0.49	81 \pm 0.40	0.104
Diuretici	100	100	

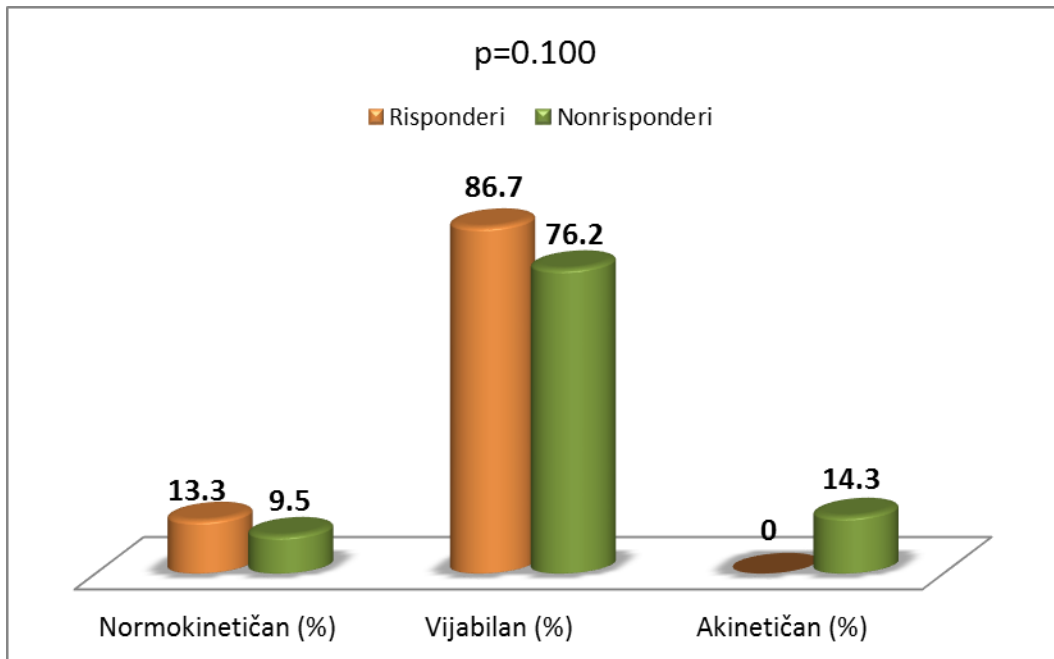
Zastupljenost NYHA II i NYHA III klase nije bila značajno različita u grupi rispondera i non rispondera (Grafikon 8). Takođe nije bilo značajne razlike između ove dve grupe bolesnika u distribuciji pozicije elektrode za stimulaciju LV (Grafikon 9.), kao ni u njenom odnosu sa zonom vijabilnog miokarda. (Grafikon 10.)



Grafikon 8. Zastupljenost NYHA klase: risponderi vs. nonrisponderi

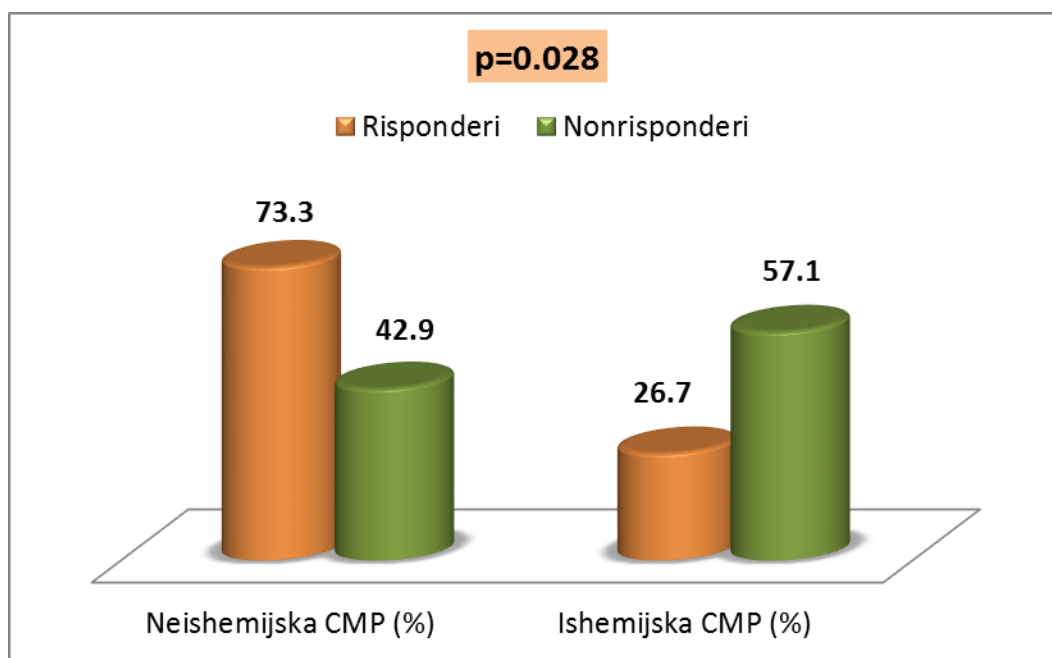


Grafikon 9. Pozicija elektrode za stimulaciju LV: risponderi vs. nonrisponderi

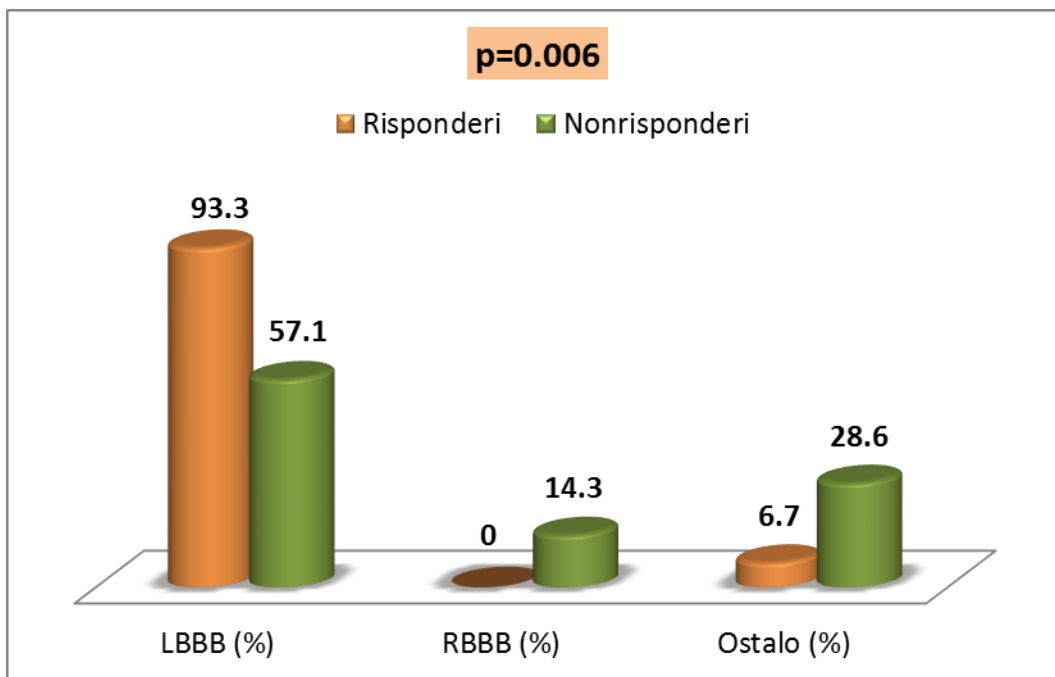


Grafikon 10. Pozicija elektrode za stimulaciju LV u odnosu na vijabilnu regiju: risponderi vs. nonrisponderi

U ispitivanoj grupi bolesnika, kardiomiopatija (CMP) je bila neishemijske (dilatativne) i ishemijske etiologije. Bolesnika sa ishemijskom CMP bilo je više u grupi nonrispondera 12 bolesnika (57,1%), a bolesnika sa dilatativnom CMP u grupi rispondera, 22 (73,3%), što je statistički značajno. (Grafikon 11.) Takođe, značajno više bolesnika sa LBBB u odnosu na druge poremećaje interventrikularnog provođenja bilo je u grupi rispondera 28 (93,3%). (Grafikon 12.)



Grafikon 11. Učestalost ishemijske i neishemijske (dilatativne) CMP: risponderi vs. nonrisponderi



Grafikon 12. Učestalost interventrikularnih smetnji provođenja: risponderi vs. nonrisponderi

4.2 Hemodinamski parametri ispitivane grupe bolesnika

Neposredno pre ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера, i tokom perioda praćenja, bolesnicima je rađen transtoraksni ehokardiografski pregled (TTE) sa svim standardnim merenjima, merenjima intra- i interventrikularne asinhronije pulsnim tkivnim doplerom (PWTDI), kvalitativna merenja asinhronije („apickal rocking“ i „septal flash“). Zatim je rađeno stresehokardiografsko testiranje sa niskodoznim dobutaminom (DSE) tokom kojeg su ponavljana hemodinamska merenja (EF i volumeni), mehanička asinhronija PWTDI metodom, kvalitativna merenja asinhronije i procenjivana kontraktilna rezerva. Kod bolesnika, kod kojih nije bilo kontraindikacija, i bio je moguć adekvatan ehokardiografski pristup, procenjivana je rezerva koronarnog protoka (CFR).

4.2.1 Osnovni hemodinamski parametri: ehokardiografija u miru (TTE)

U tabeli 9. dati su osnovni hemodinamski parametri ispitivane grupe bolesnika pre ugradnje resinhronizacionog pejsmjekera, dobijeni standardnim transtoraksnim ehokardiografskim pregledom (TTE) u miru.

Tabela 9. Osnovni hemodinamski parametri (prosečne vrednosti) u ispitivanoj grupi bolesnika

	Svi bolesnici (n=51)	Stand. Dev.
EF (%)	26.84	4.772
EDV (ml)	244.02	72.48
ESV (ml)	178.91	56.68
EDD (mm)	73.63	6.86
ESD (mm)	61.96	7.57
LP (mm)	48.71	6.4

(EF-ejekciona frakcija, EDV-endijastolni volume, ESV-endsistolni volume, EDD-endijastolni dijametar, ESD-endsistolni dijametar, LP-dimenzije leve pretkomore)

4.2.2 Osnovni hemodinamski parametri: poređenje TTE i DSE

Stresehokardiografskim testiranjem sa niskodoznim dobutaminom (DSE) su dobijeni hemodinamski parametri čije su prosečne vrednosti za celu grupu izneti u Tabeli 10.

Tabela 10. Osnovni hemodinamski parametri (prosečne vrednosti): DSE

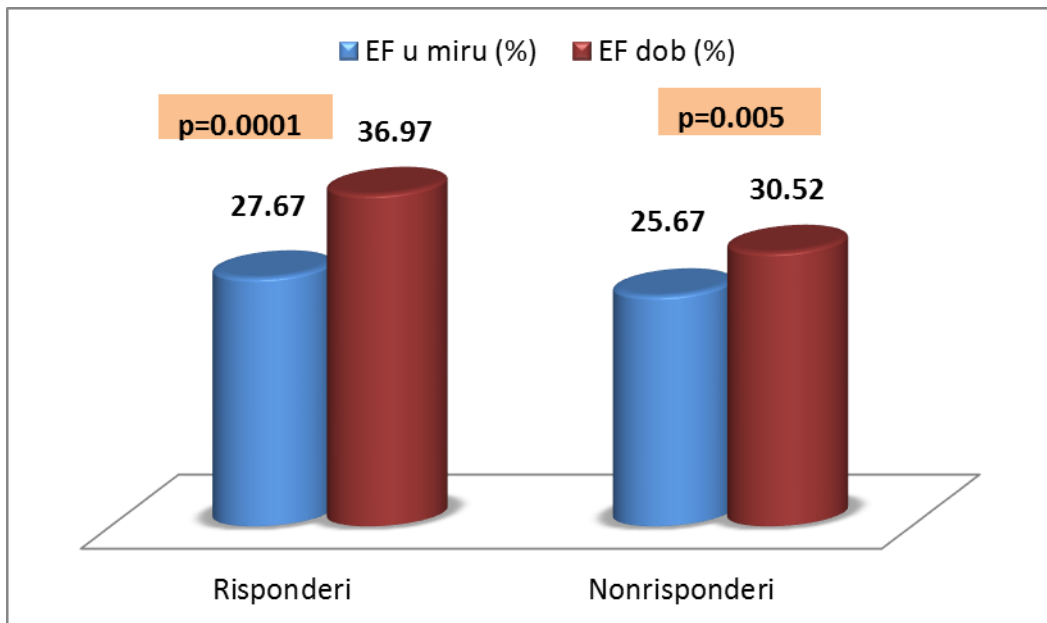
	Svi bolesnici (n=51)	Stand. Dev.
EFdob (%)	34.31	8.62
EDVdob (ml)	226.92	76.07
ESVdob (ml)	148.74	56.70

Poređenjem osnovnih hemodinamskih parametara (EF, EDV i ESV), u ispitivanoj grupi bolesnika, izmerenih ehokardiografskim pregledom u miru i sa niskodoznim dobutaminom, dobijeno je da su sve vrednosti značajno različite između ova dva testiranja: EF veća, a volumeni značajno manji. (Tabela 11.)

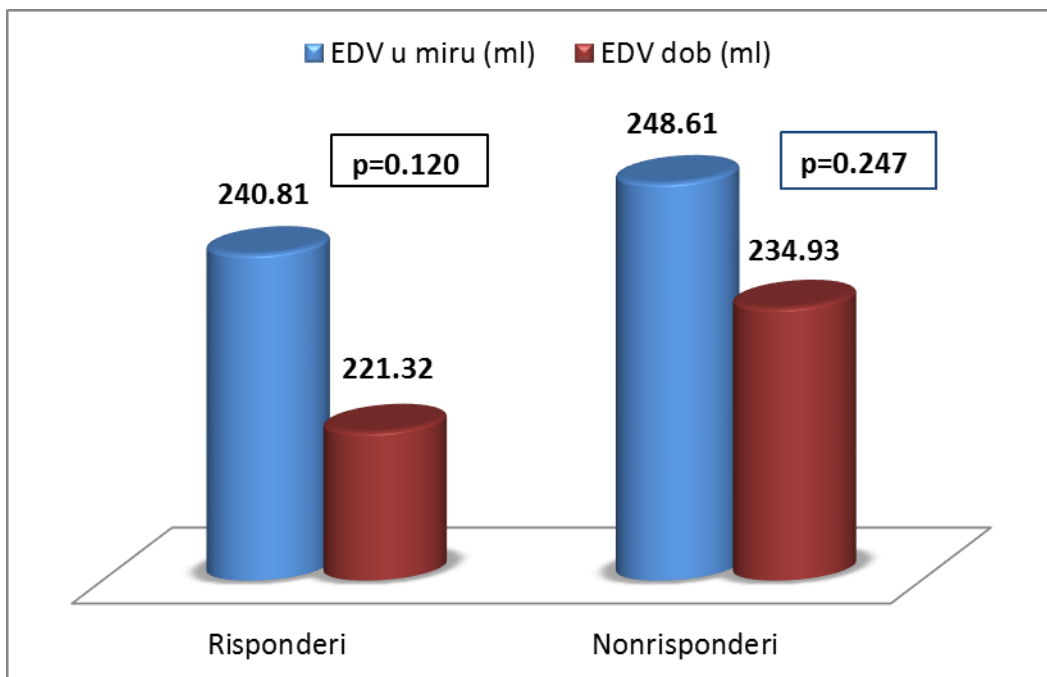
Tabela 11. Osnovni hemodinamski parametri za ispitivanu grupu bolesnika: TTE vs. DSE

	TTE (\pm SD)	DSE (\pm SD)	Značajnost
EF (%)	26.84 \pm 4.77	34.31 \pm 8.62	0.0001
EDV (ml)	244.02 \pm 72.48	226.92 \pm 76.07	0.050
ESV (ml)	178.91 \pm 56.68	148.74 \pm 56.70	0.0001

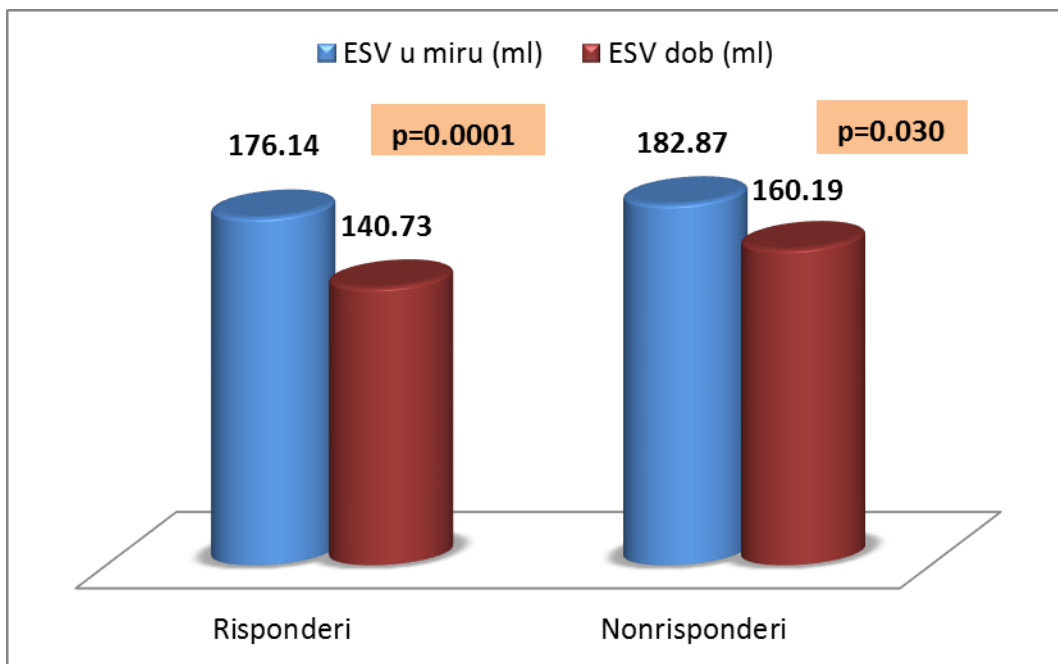
Posmatrajući ove parametre odvojeno po grupama, rispondera i nonrispondera, dobijeno je da je u obe grupe značajna razlika u vrednostima EF i ESV izmerenim ehokardiografijom u miru i DSE, s tim što je ta razlika u grupi rispondera visoko statistički značajna. EDV izmeren u miru i DSE nije značajno različit ni u jednoj od ove dve grupe. (Grafikoni 13., 14. i 15.)



Grafikon 13. Responderi i nonresponderi: poređenje EF u miru i DSE



Grafikon 14. Responderi i nonresponderi: poređenje EDV u miru i DSE



Grafikon 15. Risponderi i nonrisponderi: poređenje ESV u miru i DSE

Poređenjem osnovnih hemodinamskih parametara, dobijenih ehokardiografskim pregledom u miru i DSE na početku ispitivanja, između grupa rispondera i nonrispondera, dobijeno je da je značajno veća EF procenjivana na dobutaminu u grupi rispondera u odnosu na nonrispondere (36.97% vs. 30.52%; $p=0.007$), dok između ostalih prikazanih hemodinamskih parametara, bazično, nije bilo razlike između ove dve grupe. (Tabela 12.)

Tabela 12. Hemodinamski parametri procenjeni ehokardiografijom u miru i DSE: risponderi vs. nonrisponderi

	Risponderi (\pm SD) (n=30)	Nonrisponderi (\pm SD) (n=21)	Značajnost
EF (%)	27.67 \pm 4.64	25.67 \pm 4.81	0.142
EDV (ml)	240.81 \pm 82.23	248.61 \pm 57.39	0.709
ESV (ml)	176.14 \pm 63.33	182.87 \pm 46.78	0.68
EFdob (%)	36.97 \pm 8.12	30.52 \pm 8.02	0.007
EDVdob (ml)	221.32 \pm 80.23	234.93 \pm 70.84	0.535
ESVdob (ml)	140.73 \pm 58.29	160.19 \pm 53.64	0.231

Prosečno smanjenje ESV tokom testiranja DSE u odnosu na vrednosti izmerene u miru (Δ ESV), iznosi 30,168 ml \pm 6.44 (standardna greška sredine). Poređenjem Δ ESV u grupama rispondera i nonrispondera, nije dobijena statistička značajnost. (Tabela 13.)

Tabela 13. Δ ESV: risponderi vs. nonrisponderi

	Responderi (n=30) (\pm stand. greška sredine)	Nonresponderi (n=21) (\pm stand. greška sredine)	Značajnost
ΔESV (ml)	35.41 \pm 8.583	22.68 \pm 9.723	0.336

4.2.3 *Kvantitativna i kvalitativna obeležja mehaničke*

asinhronije: ehokardiografija u miru (TTE)

Kvantitativna i kvalitativna obeležja mehaničke asinhronije rađena su prilikom svih ehokardiografskih pregleda, TTE u miru i DSE, pre ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера i tokom perioda praćenja (nakon 6. i 12. meseci od ugradnje).

Kvantitativne vrednosti mehaničke asinhronije određivane su inter (VV)- i intraventrikularno (IV), kao i atrioventrikularno (AV), dok su kao kvalitativna obeležja mehaničke asinhronije indentifikovani fenomeni označeni kao „apickal rocking“ (AR) i „septal flash“ (SF).

Učestalost mehaničke asinhronije prilikom TTE u miru, kvantitativne i kvalitativne, u ispitivanoj grupi bolesnika dati su u Tabeli 14.

Tabela 14. Distribucija mehaničke asinhronije u ispitivanoj grupi bolesnika

	Svi bolesnici (n=51)	Stand. Dev.
VVasinh (%)	39	0.493
AVasinh (%)	24	0.431
IVasinh (%)	75	0.440
AR (%)	20	0.401
SF (%)	39	0.493

(VVasinh-interventrikularna asinhronija, IVasinh-intraventrikularna asinhronija, AVasinh-atrioventrikularna asinhronija, AR-apickal rocking, SF-septal flash)

Poređenjem ovih parametara mehaničke asinhronije između grupa rispondera i nonrispondera, dobijeno je, da je „apickal rocking“ (AR) značajno češći u grupi rispondera (30% vs 5%; $p=0.013$). Nije bilo statistički značajne razlike između ove dve ispitivane grupe bolesnika poredivši ostale oblike mehaničke asinhronije. (Tabela 15.)

Tabela 15. Distribucija mehaničke asinhronije (TTE pre ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера): risponderi vs. nonrisponderi

	Risponderi (n=30) (±SD)	Nonrisponderi (n=21) (±SD)	Značajnost
VVasinh (%)	47±0.507	29±0.463	0.193
AVasinh (%)	28±0.455	19±0.402	0.495
IVasinh (%)	67±0.479	86±0.359	0.111
AR (%)	30±0.466	5±0.218	0.013
SF (%)	43±0.504	33±0.483	0.482

4.2.4 Kvantitativna i kvalitativna obeležja mehaničke asinhronije:

stresehokardiografija sa dobutaminom (DSE)

Tokom stresehokardiografije sa dobutaminom ponovljena su sva ehokardiografska merenja mehaničke asinhronije. Distribucija ovih parametara u ispitivanoj grupi bolesnika prikazana je u Tabeli 16.

Tabela 16. Distribucija mehaničke asinhronije u ispitivanoj grupi bolesnika: DSE

	Svi bolesnici (n=51)	Stand. Dev.
VVasinh dob (%)	33	0.476
AVasinh dob (%)	27	0.449
IVasinh dob (%)	45	0.503
AR dob (%)	27	0.451
SF dob (%)	55	0.503

Poređenjem navedenih parametara između grupa rispondera i nonrispondera dobijeno je da je značajno veća učestalost kvalitativnih obeležja asinhronije, ARdob i SFdob, u grupi rispondera (ARdob 43% vs. 5%, $p=0.001$, SFdob 67% vs. 38%, $p=0.045$). Nije bilo statistički značajne razlike među grupama prilikom poređenja kvantitativnih parametara asinhronije. (Tabela 17.)

Tabela 17. Distribucija mehaničke asinhronije tokom DSE: risponderi vs. nonrisponderi

	Risponderi (n=30) (\pm SD)	Nonrisponderi (n=21) (\pm SD)	Značajnost
VVasinh dob (%)	40 \pm 0.498	24 \pm 0.436	0.225
AVasinh dob (%)	29 \pm 0.460	25 \pm 0.444	0.789
IVasinh dob (%)	47 \pm 0.507	43 \pm 0.507	0.793
AR dob (%)	43 \pm 0.504	5 \pm 0.218	0.001
SF dob (%)	67 \pm 0.479	38 \pm 0.498	0.045

Poređenjem svih parametara mehaničke asinhronije testiranih u miru i sa DSE u ispitivanoj grupi bolesnika, dobijena je značajna razlika između kvalitativnih obeležja asinhronije (AR i SF), dok kvantitativno obeležje interventrikularne asinhronije (VVasinh) nije bilo značajno različito. Intraventrikularna asinhronija (IVasinh) bila je značajno manja tokom DSE. (Tabela 18.)

Tabela 18. Parametri mehaničke asinhronije: TTE vs. DSE

	TTE (\pm SD) (n=51)	DSE (\pm SD) (n=51)	Značajnost
VVasinh (%)	39 \pm 0.493	33 \pm 0.476	0.411
IVasinh (%)	75 \pm 0.440	45 \pm 0.503	0.004
AR (%)	20 \pm 0.401	27 \pm 0.451	0.044
SF (%)	39 \pm 0.493	55 \pm 0.503	0.004

U grupi rispondera značajna je razlika između kvalitativnih obeležja mehaničke asinhronije (AR i SF), između kvantitativnih (VVasinh i IV asinh) nema značajne razlike. (Tabela 19.) U grupi nonrispondera nema značajne razlike između kvalitativnih obeležja asinhronije, ali je IVasinh značajno manja u ovoj grupi tokom DSE (Tabela 20.)

Tabela 19. Parametri mehaničke asinhronije u grupi rispondera: TTE vs. DSE

	TTE (\pm SD) (n=30)	DSE (\pm SD) (n=30)	Značajnost
VVasinh (%)	47 \pm 0.507	40 \pm 0.498	0.536
IVasinh (%)	67 \pm 0.479	47 \pm 0.507	0.161
AR (%)	30 \pm 0.466	43 \pm 0.504	0.043
SF (%)	43 \pm 0.504	67 \pm 0.479	0.006

Tabela 20. Parametri mehaničke asinhronije u grupi nonrispondera: TTE vs. DSE

	TTE (\pm SD) (n=21)	DSE (\pm SD) (n=21)	Značajnost
VVasinh (%)	24 \pm 0.436	29 \pm 0.463	0.576
IVasinh (%)	86 \pm 0.359	43 \pm 0.507	0.004
AR (%)	5 \pm 0.218	5 \pm 0.218	
SF (%)	33 \pm 0.483	38 \pm 0.498	0.329

4.3 Testiranje vijabilnosti i očuvane kontraktilne rezerve u ispitivanoj grupi bolesnika (WMSI)

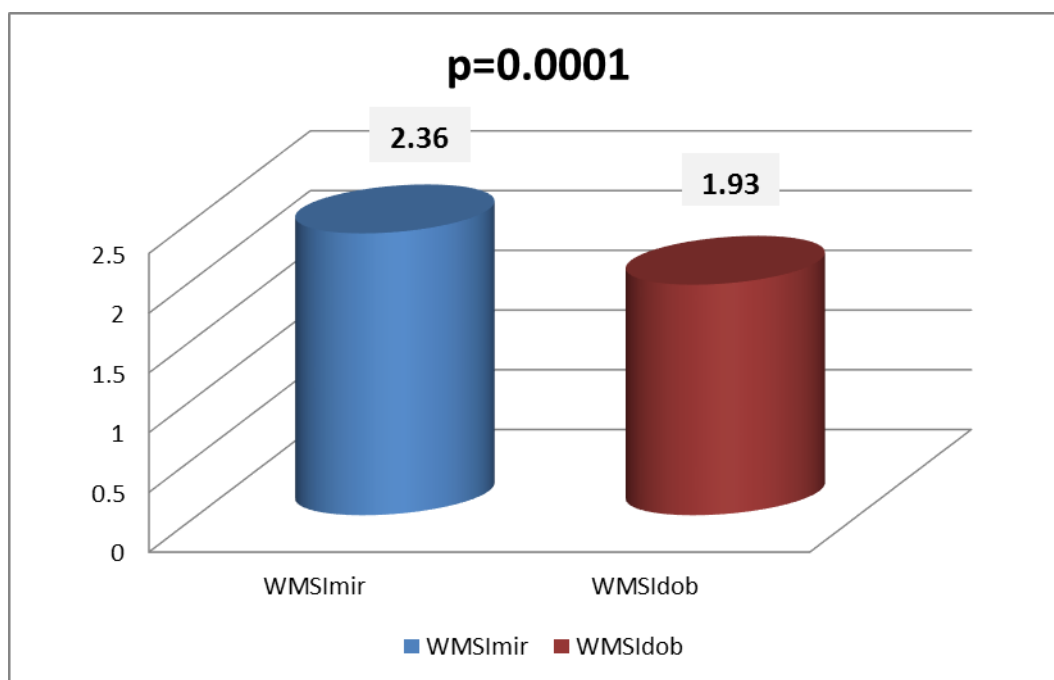
Tokom TTE u miru i DSE rađena je procena kinetike 16 segmenata, sa ocenama od 1=normokinetičan do 4=diskinetičan. Indeks pokretljivosti zidova (Wall

Motion Score Index WMSI) izračunavao se prema preporukama Evropskog i Američkog ehokardiografskog društva. *Očuvanom kontraktilnom rezervom (CR) se smatrala delta varijacija (mir-stres) WMSI ≥ 0.20 .* Prosečne vrednosti WMSI za celu grupu izračunate u miru i tokom DSE prikazane su u Tabeli 21. Statistički je značajna razlika između prosečnih vrednosti tokom ova dva testiranja u ispitivanoj grupi bolesnika. (Grafikon 16.)

Tabela 21. WMSI u ispitivanoj grupi bolesnika: TTE i DSE

	Svi bolesnici (n=51)	Stand. Dev
WMSImir	2.36	0.217
WMSIdob	1.93	0.320

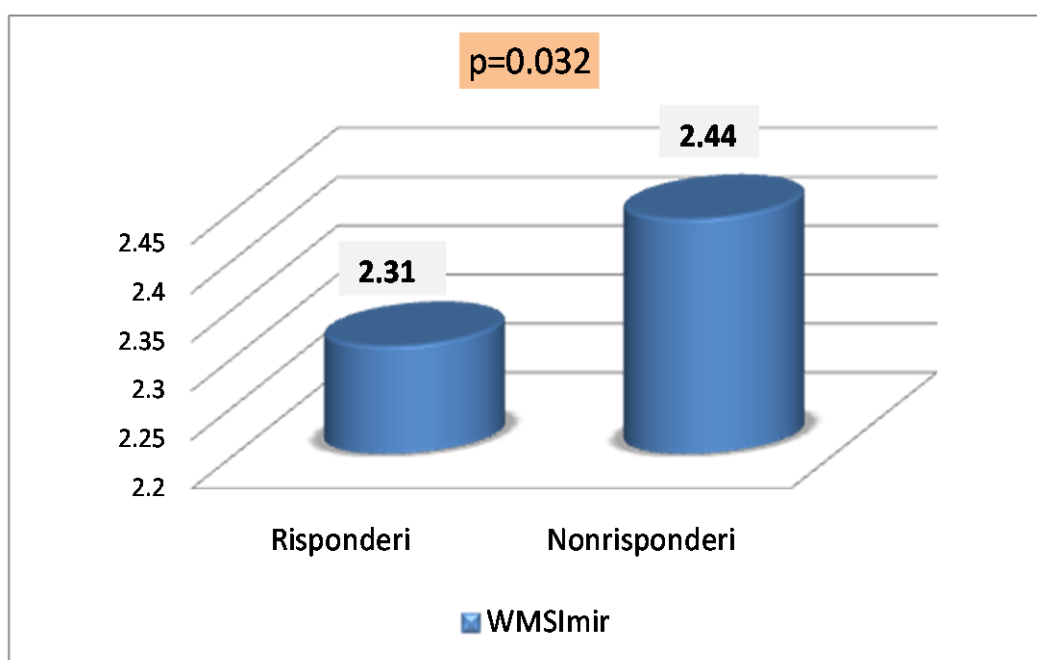
(WMSImir-Wall Motion Score Index TTE, WMSIdob-Wall Motion Score Index DSE)



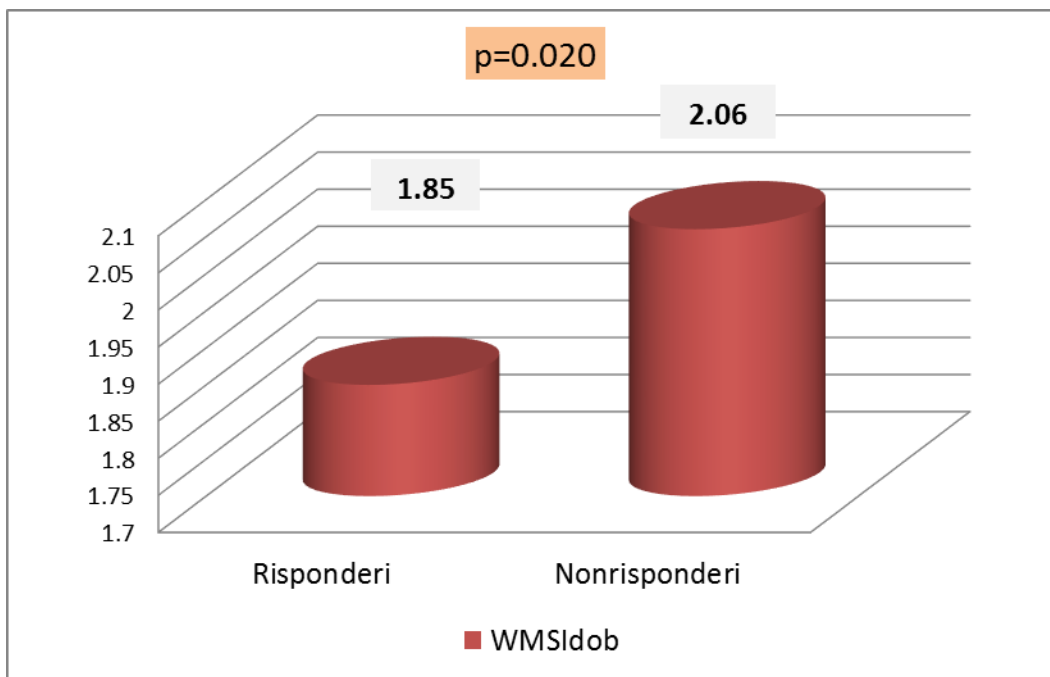
Grafikon 16. WMSI u ispitivanoj grupi bolesnika: TTE vs. DSE

Poređenjem WMSI u miru, tokom TTE, pre ugradnje CRT, između grupa rispondera i nonrispondera, dobijeno je da je WMSImir značajno bolji u grupi rispondera (2.31 ± 0.218 vs. 2.44 ± 0.196 , $p=0.032$). (Grafikon 17.)

Takođe je značajna razlika WMSI u ove dve grupe tokom DSE, u grupi rispondera je značajno bolji (1.85 ± 0.290 vs. 2.06 ± 0.328 , $p=0.020$). (Grafikon 18.)

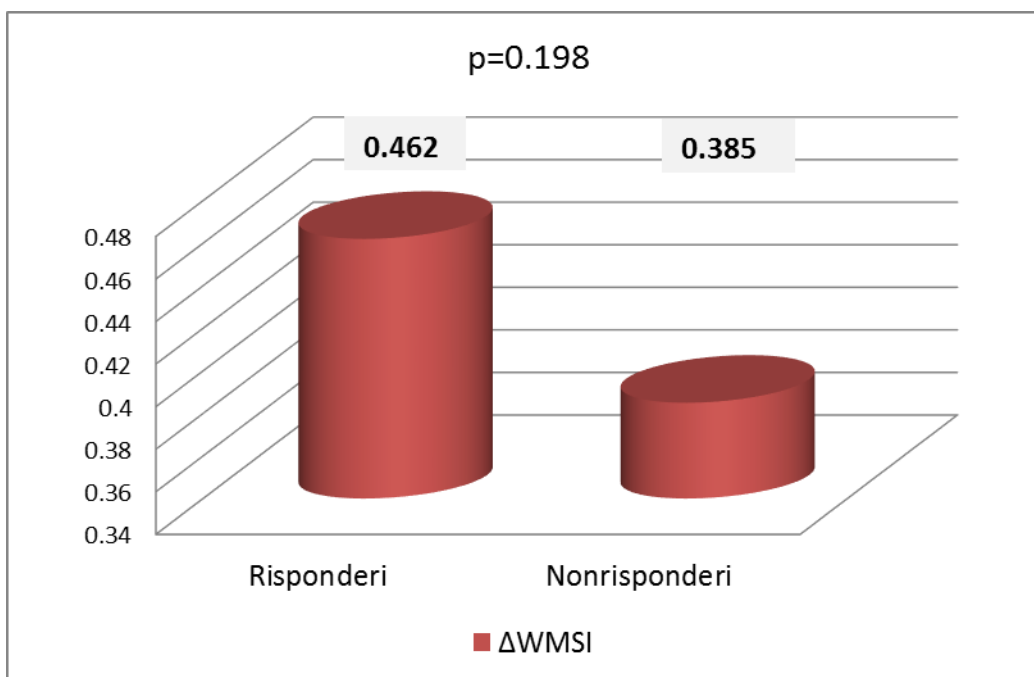


Grafikon 17. WMSI tokom TTE: risponderi vs. nonrisponderi



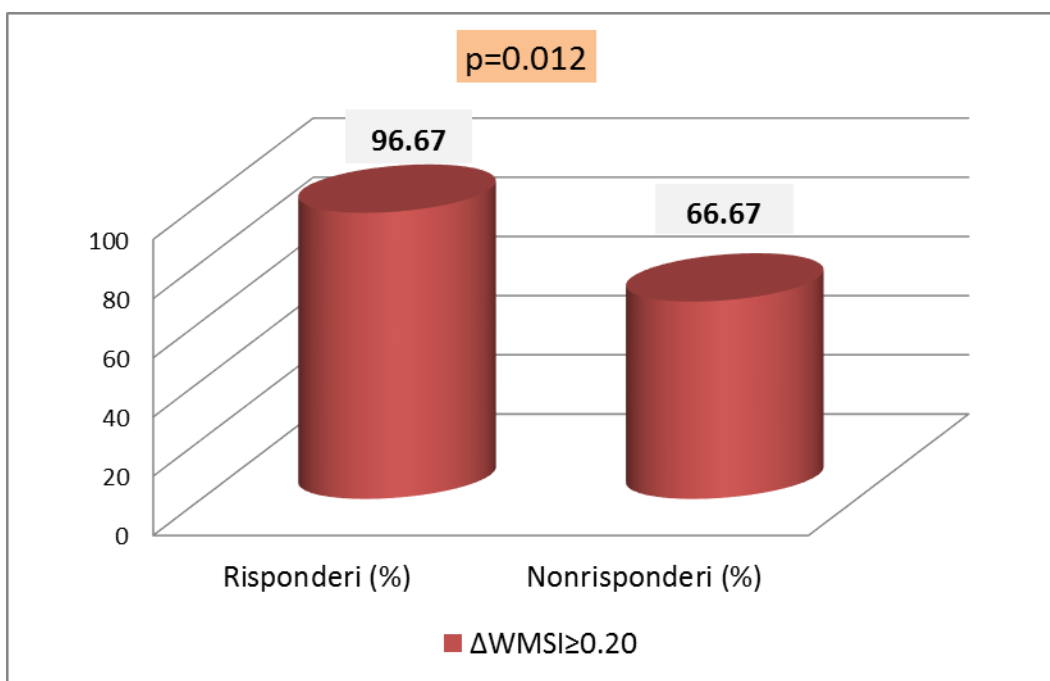
Grafikon 18. WMSI tokom DSE: risponderi vs. nonrisponderi

Poređenjem prosečnih delta varijacija (mir-stres) Δ WMSI, nisu dobijene statistički značajne razlike između grupa rispondera i nonrispondera (0.462 ± 0.175 vs. 0.385 ± 0.248 , $p=0.198$). (Grafikon 19.)



Grafikon 19. Δ WMSI: risponderi vs. nonrisponderi

$\Delta WMSI \geq 0.20$, prilikom stresokardiografije sa niskodoznim dobutaminom, označava očuvanu kontraktilnu rezervu. Posmatrajući celu grupu ispitivanih bolesnika, $\Delta WMSI \geq 0.20$ je bio zastupljen kod 84.31% (± 0.051) bolesnika. Poređenjem između grupa rispondera i nonrispondera, dobija se statistički značajno veća zastupljenost ovog indeksa u grupi rispondera ($96,67\% \pm 0.182$ vs. $66.67\% \pm 0.483$, $p=0.012$) (Grafikon 20.)

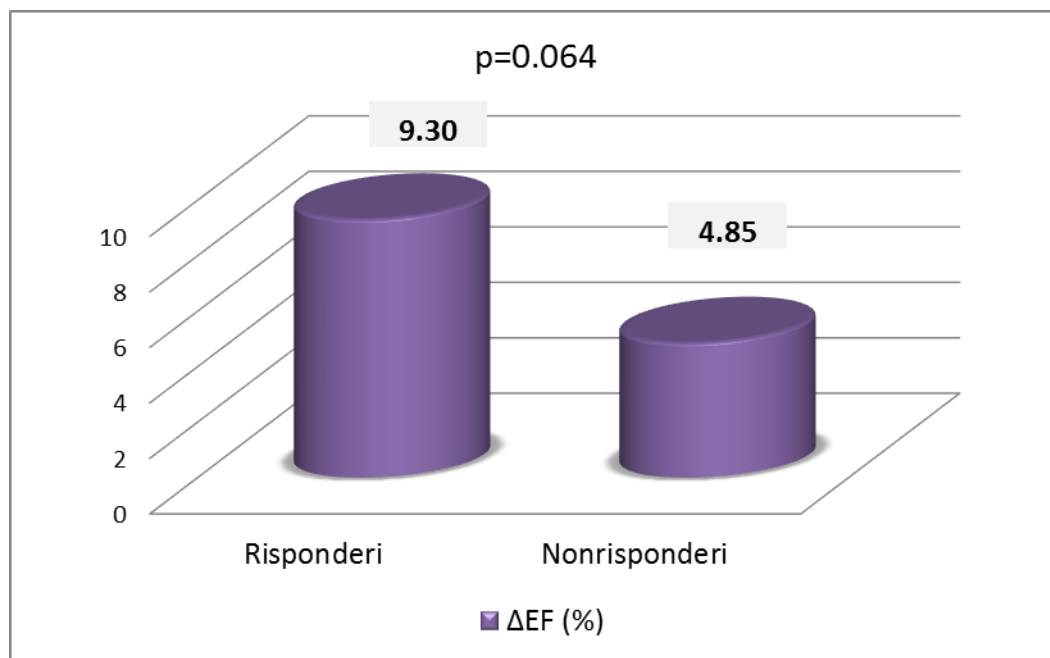


Grafikon 20. $\Delta WMSI \geq 0.20$: risponderi vs. nonrisponderi

Kada se posmatra smanjenje EF (ΔEF) kao odraz očuvane kontraktilne rezerve, tj. varijacija EF mir-stres (TTE-DSE), prosečno ΔEF za celu grupu ispitivanih bolesnika 7.47% uz standardnu grešku sredine od 1.183. (Tabela 22.) Uporedivši ΔEF između grupa rispondera i nonrispondera nije dobijena statistički značajna razlika ($9.30\% \pm 1.630$ vs. $4.85\% \pm 1.552$, $p=0.064$) (Grafikon 21.)

Tabela 22. ΔEF u ispitivanoj grupi bolesnika

	Srednja vrednost	Std. greška sredine	Stand. Dev.
ΔEF (EF _{mir} -EF _{dob})	-7.47	1.183	8.448



Grafikon 21. ΔEF : risponderi vs. nonrisponderi

4.4 Rezerva koronarnog protoka (CFR) u ispitivanoj grupi bolesnika

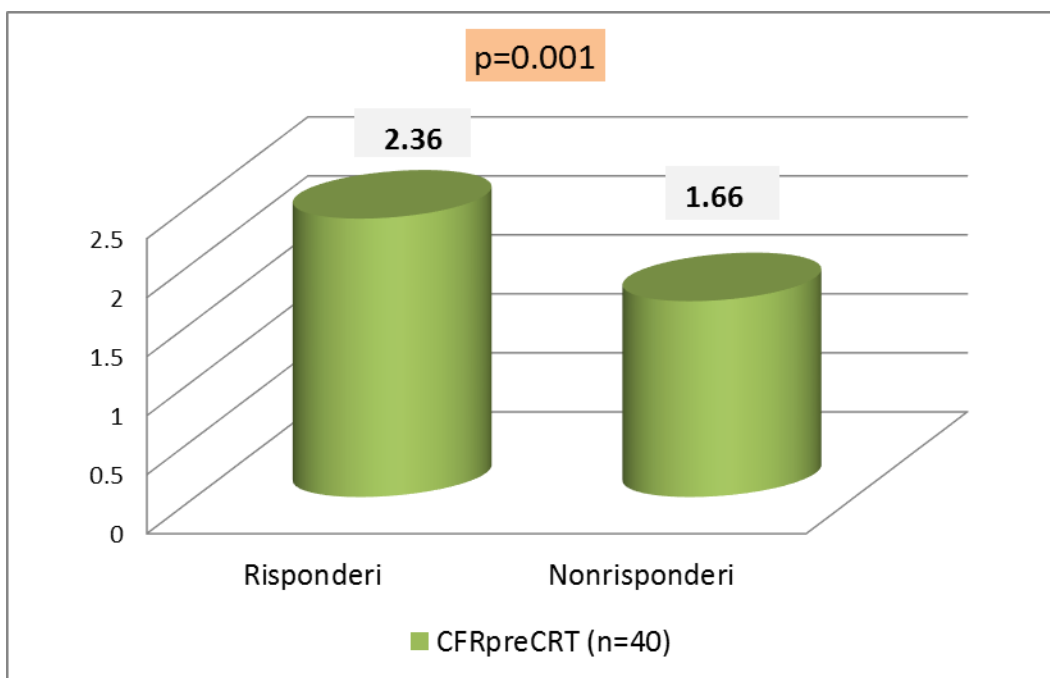
Procena rezerve koronarnog protoka sa adenozinom, pre ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера, urađena je kod 40 bolesnika (kod ostalih nije urađena zbog postojećih kontraindikacija ili lošeg ehokardiografskog prozora). Prosečne vrednosti u ispitivanoj grupi bolesnika su prikazane u Tabeli 23.

Tabela 23. CFR u ispitivanoj grupi bolesnika

	Prosečna vrednost (n=40)	Sand. Dev.
CFR preCRT	2.05	0.691

(CFRpreCRT-CFR pre ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера)

Poređenjem između grupa rispondera i nonrispondera CFR pre ugradnje CRT je bio značajno veći u grupi rispondera (2.36 ± 0.689 vs. 1.66 ± 0.466 , $p=0.001$) (Grafikon 22.)



Grafikon 22. CFR pre ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера: risponderi vs. nonrisponderi

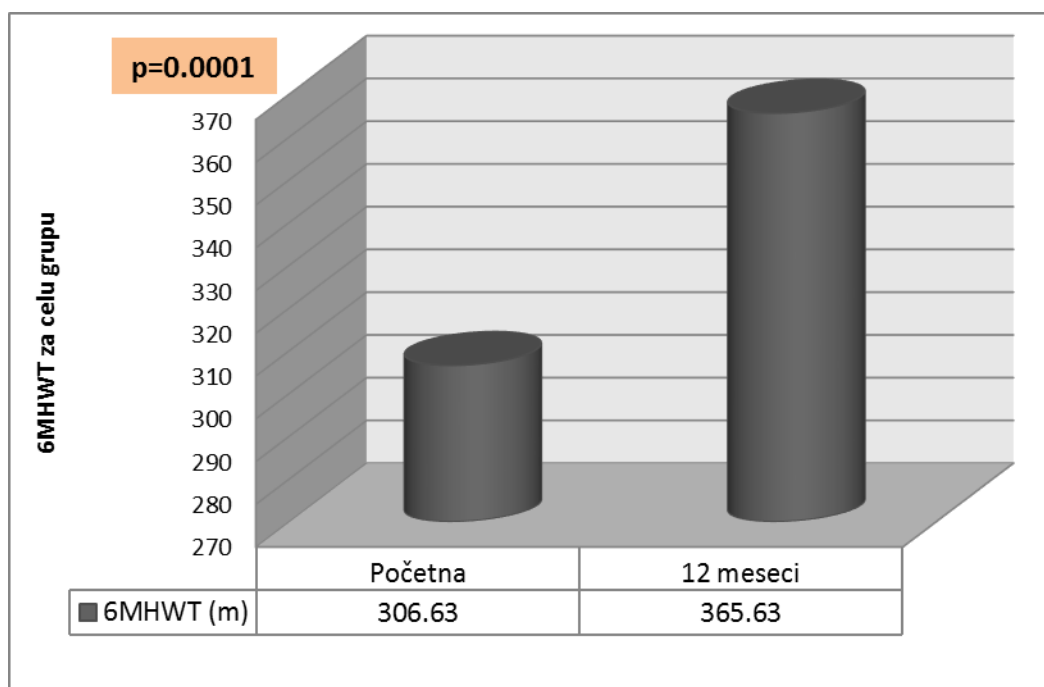
4.5 Praćenje ispitivane grupe bolesnika tokom 12 meseci

Za parametre reverznog remodelovanja označeni su redukcija ESV za $\geq 15\%$, i porast EF za 5%. Na osnovu tih parametara u ispitivanoj grupi bolesnika bilo je 30

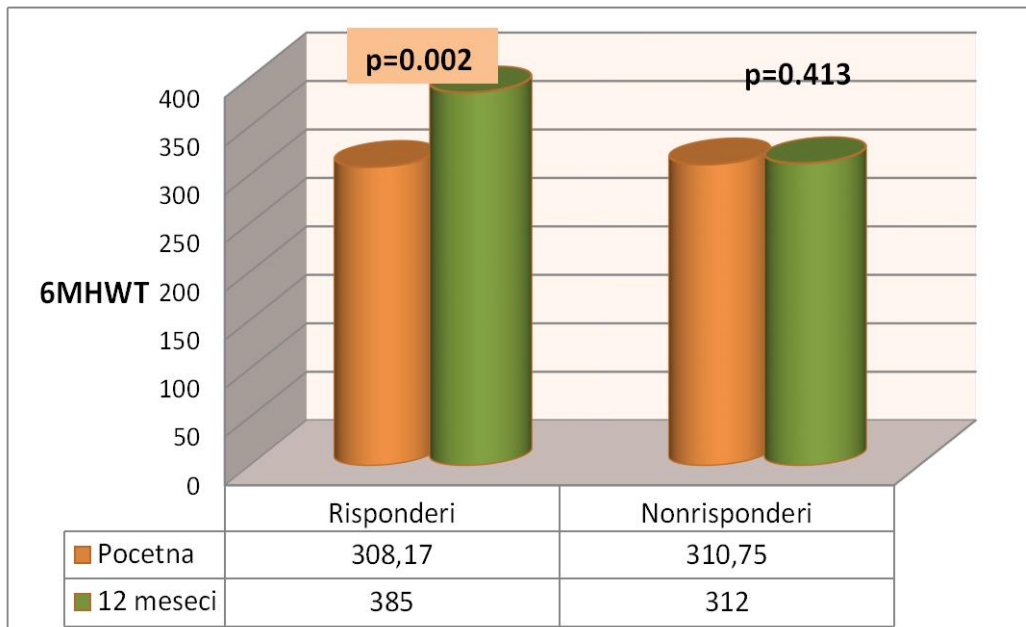
rispondera (58.8%) i 21 nonresponder (41.2%). 43 bolesnika je završilo 12-mesečno praćenje (84%).

4.5.1 Praćenje kliničkih parametara

Tokom perioda posmatranja bolesnici su praćeni klinički i hemodinamski. Od kliničkih parametara došlo je do značajnog poboljšanja 6MHWТ за целу групу bolesnika. (Grafikon 23.) Nakon 12 meseci praćenja u grupi rispondera 6MHWТ je značajno bolji u poređenju sa početnim vrednostima, dok je u grupi nonrispondera taj boljitak neznačajan. (Grafikon 24.)



Grafikon 23. 6MHWТ u celoj grupi bolesnika: početna vs. 12 mesečna kontrola



Grafikon 24. 6MHWT tokom 12 meseci praćenja: risponderi vs. nonrisponderi

4.5.2 Praćenje hemodinamskih parametara

Tokom perioda praćenja došlo je do značajnog povećanja EF u ispitivanoj grupi bolesnika, kao i do značajnog smanjenja EDV i ESV. (Tabela 24.)

Tabela 24. Hemodinamski parametri tokom 12 meseci praćenja u ispitivanoj grupi bolesnika

	Na početku praćenja (n=43) (±SD)	Posle 12 meseci (n=43) (±SD)	Značajnost
EF (%)	27.51±4.388	39.56±11.550	0.0001
EDV (ml)	240.79±73.951	198.76±73.260	0.0001
ESV (ml)	174.77±56.210	125.33±62.128	0.0001

Kada su ispitivani bolesnici podeljeni u grupe rispondera i nonrispondera na osnovu parametara reverznog remodelovanja, hemodinamski parametri su se u grupi rispondera statistički značajno promenili, došlo je do značajne redukcije prosečnih volumena i porasta EF. (Tabela 25.) U grupi nonrispondera je došlo do porasta prosečne vrednosti EF ali to hemodinamsko poboljšanje nije bilo statistički značajno. S druge strane dolazi do porasta prosečnih vredosti volumena u odnosu na početne. Ta promena takođe nije statistički značajna. (Tabela 26.)

Tabela 25. Hemodinamski parametri tokom 12 meseci praćenja u grupi rispondera

	Na početku praćenja (n=30) (±SD)	Posle 12 meseci (n=30) (±SD)	Značajnost
EF (%)	27.67±4.649	44.00±10.215	0.0001
EDV (ml)	240.81±82.234	173.65±68.162	0.0001
ESV (ml)	176.14±63.33	100.78±51.419	0.0001

Tabela 26. Hemodinamski parametri tokom 12 meseci praćenja u grupi nonrispondera

	Na početku praćenja (n=13) (±SD)	Posle 12 meseci (n=13) (±SD)	Značajnost
EF (%)	27.15±3.870	29.31±7.181	0.350
EDV (ml)	240.754±52.894	256.70±48.412	0.144
ESV (ml)	171.63±36.723	182.00±46.201	0.266

4.5.3 Praćenje parametara mehaničke asinhronije

Standardni transtoraksni ehokardiografski pregled (TTE) i stres-ehokardiografija sa dobutaminom (DSE), rađena je kod ispitivane grupe bolesnika pre ugradnje CRT, nakon 6 i 12. meseci od resinhronizacione terapije. Tada su procenjivani i parametri mehaničke asinhronije, kvalitativni i kvantitativni.

Tokom perioda praćenja došlo je do značajne korekcije mehaničke asinhronije, i to one definisane kvalitativnim parametrima, u ispitivanoj grupi bolesnika. (Tabela 27.)

Tabela 27. Kvalitativni i kvantitativni parametri mehaničke asinhronije, TTE i DSE, kod ispitivane grupe bolesnika tokom perioda praćenja od 12 meseci

	Na početku praćenja (n=43) (\pm SD)	Posle 12 meseci (n=43) (\pm SD)	Značajnost
VVasinh (%)	44 \pm 0.502	30 \pm 0.465	0.183
IVasinh (%)	72 \pm 0.454	56 \pm 0.502	0.109
AR (%)	23 \pm 0.427	0	0.001
SF (%)	42 \pm 0.499	5 \pm 0.213	0.0001
ARdob (%)	33 \pm 0.477	0	0.0001
SFdob (%)	60 \pm 0.497	7 \pm 0.261	0.0001

U grupi rispondera kvalitativni parametri mehaničke asinhronije značajno se koriguju već nakon 6 meseci praćenja (Tabela 28.), i taj se trend održava i posle 12 meseci od ugradnje CRT. (Tabela 29.)

Tabela 28. Kvalitativni i kvantitativni parametri mehaničke asinhronije, TTE i DSE, u grupi rispondera, nakon 6 meseci praćenja

	Na početku praćenja (n=30) (\pm SD)	Posle 6 meseci (n=30) (\pm SD)	Značajnost
VVasinh (%)	47 \pm 0.507	40 \pm 0.498	0.573
IVasinh (%)	67 \pm 0.479	50 \pm 0.509	0.202
AR (%)	30 \pm 0.466	0	0.001
SF (%)	43 \pm 0.504	3 \pm 0.183	0.0001
ARdob (%)	43 \pm 0.504	3 \pm 0.183	0.0001
SFdob (%)	67 \pm 0.479	20 \pm 0.407	0.0001

Tabela 29. Kvalitativni i kvantitativni parametri mehaničke asinhronije, TTE i DSE, u grupi rispondera, nakon 12 meseci praćenja

	Na početku praćenja (n=30) (\pm SD)	Posle 12 meseci (n=30) (\pm SD)	Značajnost
VVasinh (%)	47 \pm 0.507	37 \pm 0.490	0.448
IVasinh (%)	67 \pm 0.479	50 \pm 0.509	0.202
AR (%)	30 \pm 0.466	0	0.001
SF (%)	43 \pm 0.504	3 \pm 0.183	0.0001
ARdob (%)	45 \pm 0.506	0	0.0001
SFdob (%)	69 \pm 0.471	7 \pm 0.258	0.0001

U grupi nonrispondera, tokom perioda praćenja, postoji statistički značajna razlika učestalosti kvalitativnih parametara mehaničke asinhronije, pre svega SF, tokom TTE nakon 6 meseci, odnosno SF tokom TTE i DSE nakon 12 meseci praćenja. Nakon 6 meseci praćenja značajno je smanjena i IV asinhronija, ali se ta značajnost nakon 12 meseci praćenja gubi. (Tabela 30. i 31.)

Tabela 30. Kvalitativni i kvantitavni parametri mehaničke asinhronije, TTE i DSE, u grupi nonrispondera, nakon 6 meseci praćenja

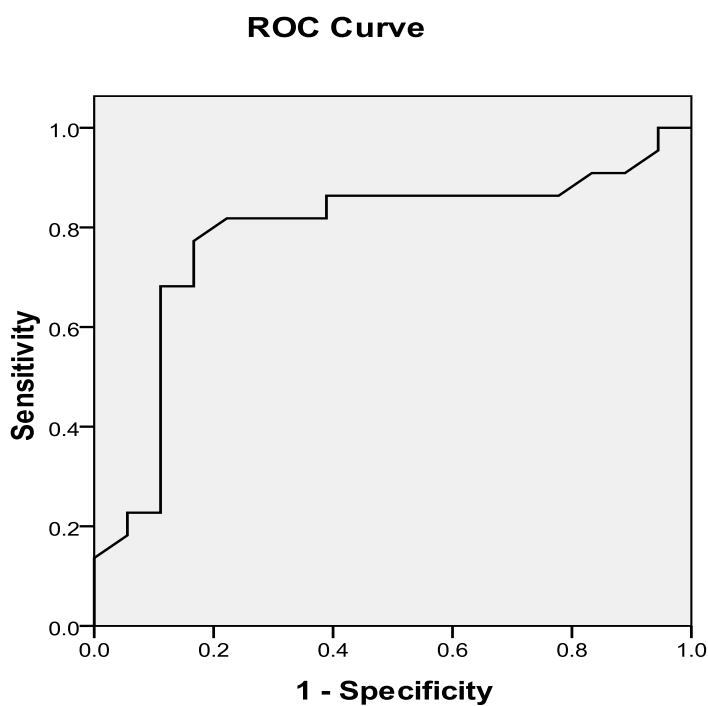
	Na početku praćenja (n=20) (\pm SD)	Posle 6 meseci (n=20) (\pm SD)	Značajnost
VVasinh (%)	30 \pm 0.470	15 \pm 0.366	0.267
IVasinh (%)	85 \pm 0.366	45 \pm 0.510	0.008
AR (%)	5 \pm 0.224	0	0.330
SF (%)	35 \pm 0.489	10 \pm 0.308	0.021
ARdob (%)	5 \pm 0.224	0	0.330
SFdob (%)	40 \pm 0.503	20 \pm 0.410	0.104

Tabela 31. Kvalitativni i kvantitavni parametri mehaničke asinhronije, TTE i DSE, u grupi nonrispondera, nakon 12 meseci praćenja

	Na početku praćenja (n=13) (\pm SD)	Posle 12 meseci (n=13) (\pm SD)	Značajnost
VVasinh (%)	38 \pm 0.506	15 \pm 0.376	0.190
IVasinh (%)	85 \pm 0.376	69 \pm 0.480	0.337
AR (%)	8 \pm 0.277	0	0.337
SF (%)	38 \pm 0.506	8 \pm 0.277	0.040
ARdob (%)	8 \pm 0.277	0	0.337
SFdob (%)	38 \pm 0.506	8 \pm 0.277	0.040

4.5.4 Prediktori pozitivnog odgovora (rispondera) na resinhronizacionu terapiju

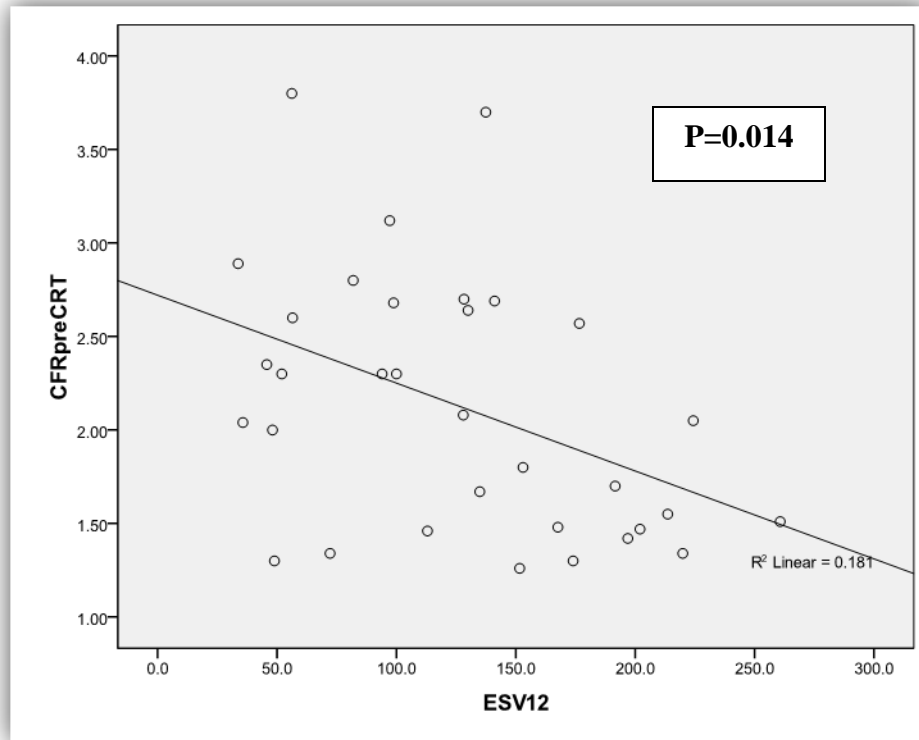
Koristeći ROC analizu (receiver operating characteristic analysis), CFR ≥ 1.79 izmeren pre ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера definiše rispondere sa senzitivnošću od 82% i specifičnošću 78% ; (površina ispod krive = 0.78; 95% CI 0.626-0.938; $P < 0.002$) (Grafikon 26.)



Površina	Stand Dev	Značajnost	95% Confidence interval	
			Donja granica	Gornja granica
0.783	0.079	0.002	0.627	0.938

Grafikon 26. ROC analiza: CFR u predikciji rispondera

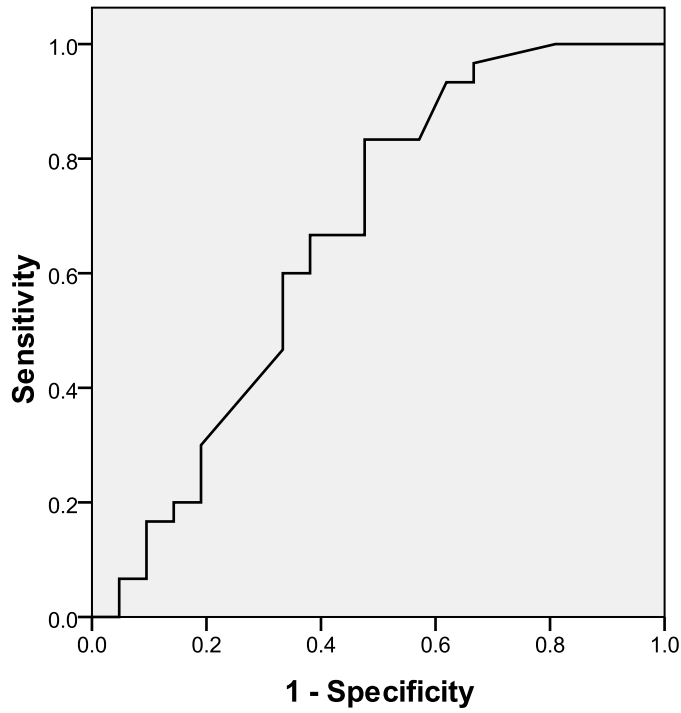
CFR pre ugradnje CRT takođe značajno korelira sa smanjenjem ESV nakon 12 meseci praćenja, markerom reverznog remodelovanja leve komore. (Grafikon 27.)



Grafikon 27. Korelacija između CFRpreCRT i ESV nakon 12 meseci praćenja

ROC analizom se dobija i prediktivni značaj očuvane kontraktilne rezerve. Sa senzitivnošću od 83% i specifičnošću od 52% delta WMSI (razlika WMSI u miru i tokom DSE) definiše rispondere, sa “cut off” vrednošću od $\Delta WMSI \geq 0.28$ (area ispod krive = 0.66; 95% CI 0.502-0.826; $P < 0.048$) (Grafikon 28.)

ROC Curve

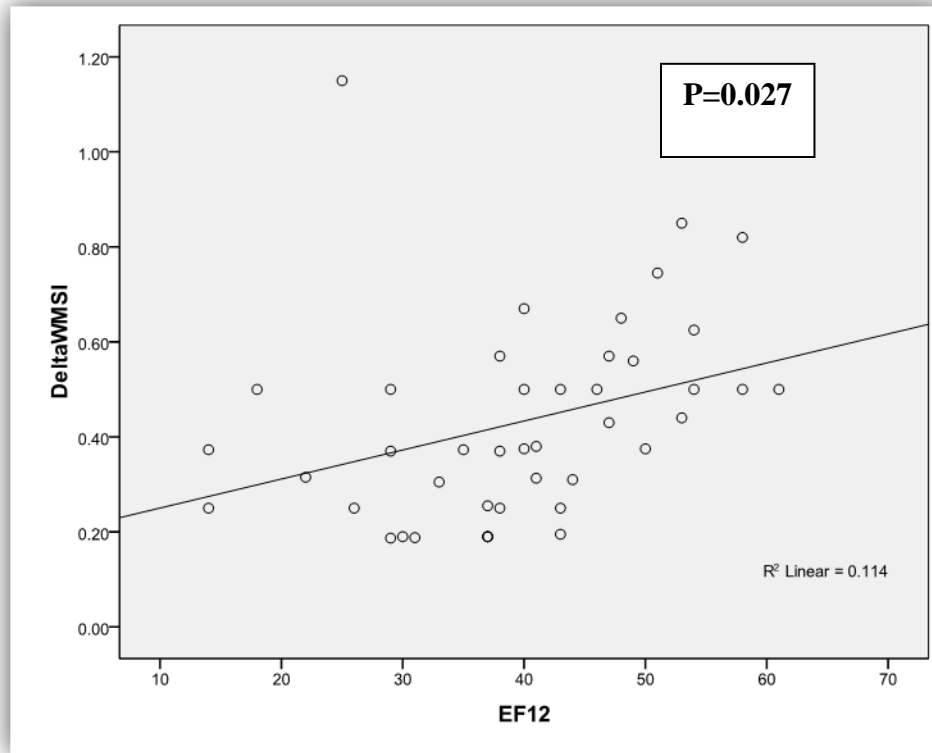


Diagonal segments are produced by ties.

Area	Stand Dev	Značajnost	95% Confidence Interval	
			Donja granica	Gornja granica
0.664	0.083	0.048	0.502	0.826

Grafikon 28. ROC analiza: deltaWMSI u predikciji rispondera

Ustanovljena je i značajna korelacija između deltaWMSI pre CRT i EF nakon 12 meseci praćenja. (Grafikon 29).



Grafikon 29. Korelacija između deltaWMSI i EF nakon 12 meseci praćenja

Prema univarijantnoj regresionoj analizi najznačajniji prediktori respondra su tip CMP (ishemijska ili nesihemijska dilatativna), (CMP $p=0.028$), prisustvo LBBB (LBBB $p=0.005$), WMSI u miru i tokom DSE (WMSImir $p=0.032$ i WMSIdob $p=0.020$), „apical rocking“ u miru i tokom DSE (AR $p=0.025$ i ARdob 0.002), „septal flash“ tokom DSE (SFdob $p=0.045$), delta varijacija WMSI mir-stres ≥ 0.20 ($\Delta WMSI \geq 0.20$ $p=0.003$) i CFR pre ugradnje CRT (CFRpreCRT $p=0.001$). (Tabela 32.)

Tabela 32. Univarijantna regresiona analiza za predikciju rispondera

Ispitivana varijabla	F	Značajnost (p)
CMP	5.106	0.028
LBBB	8.601	0.005
WMSImir	4.860	0.032
WMSIdob	5.745	0.020
ΔWMSI\geq0.20	9.670	0.003
AR	5.316	0.025
ARdob	10.825	0.002
SFdob	4.253	0.045
CFRpreCRT	13.787	0.001

Multivarijantnom regresionom analizom su se kao nezavisni prediktori izdvojili „apickal rocking“ tokom DSE (ARdob p=0.001) i CFR pre ugradnje CRT (CFR pre CRT p= 0.0001) (Tabela 33.)

Tabela 33. Multivarijantna regresiona analiza za predikciju rispondera

Ispitivana varijabla	F	Značajnost (p)
ARdob	13.024	0.001
CFRpreCRT	13.311	0.0001

Upotrebom tablica kontigencije izračunato je da je senzitivnost ARdob (pozitivna prediktivna vrednost) 36%, a specifičnost (negativna prediktivna vrednost) 95%.

5. DISKUSIJA

U razvijenim zemljama približno 2% populacije ima srčanu slabost (SI), a većina bolesnika su stariji od 70 godina. Jednogodišnji mortalitet bolesnika hospitalizovanih zbog SI je oko 20%, a onih starijih od 75 god, i pored optimalnog medikamentnog lečenja, veći od 40%. (7) Novim vidovima lečenja se prognoza obolelih od SI u poslednjih 20 godina značajno poboljšala. Prema sadašnjim preporukama, (5) 5-10% bolesnika sa srčanom slabošću, ima indikacija za resinhronizacionu terapiju (CRT), ali je to još uvek veliki broj bolesnika. Prema podacima iz registara Evropskog kardiološkog udruženja (ESC), bolesnici kojima je ugrađen resinhronizacioni pejsmejker (CRT) imaju jednogodišnji mortalitet manji od 10%. (11)

Brojne kliničke studije resinhronizacione terapije srčane slabosti su nedvosmisleno dokazale poboljšanje funkcionalnog statusa, morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika. 2001. god, CRT je ušao u Evropske i Američke preporuke za terapiju srčane slabosti bolesnika sa NYHA klasom III i IV, LVEF \leq 35%, i QRS-om većim od 120 ms. (4, 25) (Tabela 1.)

Uprkos preporučenim kriterijumima, koji ne uključuju ehokardiografsku procenu, mnogi kliničari se na njih ne oslanjaju u potpunosti, i koriste ehokardiografiju za bolju selekciju bolesnika za CRT. Potencijalni „razlog“ za to leži i u činjenici da se trećina CRT bolesnika ne oporavlja klinički, niti popravlja hemodinamske ehokardiografske parametre reverznog remodelovanja leve komore (takozvani „nonrisponderi“). Procenat rispondera, bolesnika sa pozitivnim kliničkim odgovorom na CRT, je u većini kliničkih studija oko 60-75%, (27) mada neki autori ukazuju da, kada se za pozitivan klinički odgovor uzmu objektivni parametri, kao što je reverzno remodelovanje komora, taj broj dodatno opada na 50%. (28)

U našu studiju je uključen 51 uzastopni bolesnik sa preporučenim kriterijumima za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti sa ili bez potrebe za ugradnjom kardioverter defibrilatora (CRT P ili CRT D). Studija je obavljena u Pejsmejker centru Kliničkog Centra Srbije (PMC KCS), u period od marta 2010. god do decembra 2011. god. Bolesnici su praćeni godinu dana.

Kao parametri pozitivnog kliničkog odgovora (risponderi) oznaćeni su poboljšanje u NYHA klasi za I, poboljšanje u 6MHWT, i procena globalnog statusa, a za parametre reverznog remodelovanja LV smatrani su povećanje ejekcione frakcije leve komore (EF) za 10% i smanjenje ESV za 15%.

Prema ovim parametrima, nakon 12 meseci praćenja, u posmatranoj grupi bolesnika bilo je 30 rispondera (58,8%) i 21 nonrisponder (41,2%). (Grafikon 1.) Uspeh CRT lećenja, u našoj studiji, je u skladu sa rezultatima koji se postižu ovim naćinom lećenja srćane slabosti u razvijenim evropskim zemljama.

5.1. Klinićeke i epidemiološke karakteristike ispitivane grupe bolesnika

U našoj studiji prosećna starost bolesnika bila je oko 60 god (Tabela 3.), većinom muškog pola (86,3%), u NYHA III klasi (80%), sa kardiomiopatijom (CMP) dominantno neishemijske etiologije (61%) (Tabela 3., Garfikoni 3., 4., 6.).

Tokom perioda praćenja umrlo je osmoro bolesnika koji ćine 15,7% posmatrane populacije, što je približno mortalitetu ovih bolesnika i u razvijenim evropskim zemljama. Tokom 12 meseci praćenja samo je jedan bolesnik imao komorske poremećaje ritma (1,9%) koji su prekinuti DC šokom, a kod jednog je, zbog infekcije lože pejsmejкера, ućinjena ekstrakcija sistema u celini, bez daljih komplikacija u vidu sepse (1.9%). Ostali bolesnici nisu bili hospitalizovani zbog

simptoma SI tokom perioda praćenja, niti su imali druga kardiološka oboljenja i intervencije (AKS, PCI, ACBG). (Grafikon 2.)

Od pridruženih komordbiditeta, 53% posmatranih bolesnika imalo je hipertenziju, 14% dijabetes, a 8% je bolovalo od hronične bubrežne insuficijencije. 29% bolesnika je preležalo infarkt miokarda, a revaskularizacione procedure su bile učinjene kod 18% (ACBG) i 12% (PCI) bolesnika. (Tabela 3.)

Važeće ESC preporuke podrazumevaju da je marker električne asinhronije, širina QRS, odraz mehaničke asinhronije LV. Prosečna širina QRS kod bolesnika sa SI u većini CRT studija bila 160 ms. (18, 20) Ove studije su pokazale da je biventrikularni pejsing efikasniji kod šireg QRS (>150-160 ms). Podaci ukazuju da bolesnici sa poremećajem električnog provođenja po tipu LBBB imaju više koristi lečenjem CRT-om od onih sa RBBB ili drugim IVCD(43).

Prosečna širina (trajanje) QRS kompleksa u EKG-u kod posmatrane grupe bolesnika bila je 159 ms (± 21.359) (Tabela 3.) i bio je dominantno po tipu LBBB (78%) (Grafikon 5.)

5.2 Pozicioniranje elektrode za stimulaciju LV u odnosu na vijabilnost miokarda

Više studija je ukazalo na uticaj optimalne pozicije elektrode za stimulaciju LV na ishod i tok lečenja bolesnika sa CRT. (30-31) U većini slučajeva elektroda se postavlja u neku od optimalnih anatomskih pozicija kao što je lateralni ili posterolateralni zid. (32) Neke studije su pokazale da nema značajne razlike u kliničkom toku među bolesnicima kod kojih je elektroda postavljena na lateralnom zidu ili na ne-lateralnoj poziciji. Retrospektivne subanalize MADIT-CRT su pokazale da apikalno pozicioniranje elektrode, u poređenju sa bazalnim ili midventrikularnim, ima lošiji klinički tok i prognozu. (33)

Postojanje i rasprostranjenost ožiljka miokarda utiče na uspeh CRT lečenja. Kod bolesnika sa transmuralnim ožiljkom ili velikom ožiljnom zonom taj uspeh je značajno manji. (52, 67-68)

Pretpostavka je da je neophodna vijabilnost stimulisane zone leve komore da bi se obezbedio efikasan LV pejsing i uspeh CRT lečenja. Bleeker i saradnici (52) su podržali ovu pretpostavku, dokazavši da bolesnici sa transmuralnim ožiljkom u posterolateralnoj regiji nisu bili risponderi na CRT, dok je njih 81% bez ožiljka u ovoj regiji, pozitivno reagovalo na CRT lečenje. Hummel i saradnici (104) su koristeći kontrastnu ehokardiografiju identifikovali zone vijabilnog miokarda, i imali su slične rezultate prilikom praćenja 21 bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom i CRT. Vijabilnost u lateralnoj i posteriornoj regiji je bila povezana sa poboljšanjem LVEF nakon 6 meseci od CRT.

U našoj studiji, tokom stresehokardiografije sa niskodoznim dobutaminom (DSE), pored procene kontraktilne rezerve i ehokardiografskog merenja različitih hemodinamskih parametara, kod svakog bolesnika određivane su regije vijabilnog miokarda. Uz odgovarajuću anatomiju vena i ograničenja kao što su visok prag za stimulaciju, nestabilna pozicija elektrode ili stimulacija freničnog nerva, elektroda za stimulaciju LV je postavljana u regiju vijabilnog miokarda.

Najveći broj bolesnika je imao i najoptimalniju poziciju elektrode za stimulaciju LV: posterolateralna i lateralna pozicije je bila kod 29,4% odnosno 45,1% bolesnika, dok je kod 11,8% bila u posteriornoj, a kod 13,7% u anteriornoj veni (Tablea 5.) Kod 82,4% bolesnika ta pozicija je bila u vijabilnoj regiji miokarda, kod 11,8% u normokinetičnoj, a kod 5,9% u akinetičnoj regiji. (Tabela 6.)

Poređenjem grupa rispondera i nonrispondera nije bilo značajne razlike u anatomske pozicije elektrode za stimulaciju LV, u obe grupe najčešća pozicija je bila na lateralnom zidu (43,3% vs. 47,6%) i posterolateralnom (23,3% vs. 38,1%), $p=0.361$. (Grafikon 9.) Nije bilo značajne razlike ni u njenom odnosu sa vijabilnim

miokardom. U obe grupe elektroda je najčešće bila postavljena u regiji vijabilnog miokarda (86.7% vs. 76.2% $p=0.100$). (Grafikon 10.)

5.3 Opšte kliničke karakteristike: risponderi vs. nonrisponderi

Prema rezultatima velikih kliničkih studija, bolesnici koji su randomizovano lečeni CRT terapijom, prema preporučenim kriterijumima, i imali blage ili srednje teške simptome srčane slabosti, NYHA klasa II i III, su imali koristi od ovog tipa lečenja (oporavak kontraktilne funkcije LV, smanjenje učestalosti hospitalizacija zbog SI i smanjenje mortaliteta).(16) Većina uključenih bolesnika imalo je NYHA II klasu, dok su bolesnici sa NYHA I klasom bili retko uključivani u studije, samo njih 15% u REVERSE studiji i 18% u MADIT-CRT studiji. (16, 105) CRT terapija nije doprinela poboljšanju kontraktilne funkcije LV kod ovih bolesnika, niti redukciji u hospitalizacijama i mortalitetu.

U našoj studiji lečeni bolesnici su većinom bili u NYHA III klasi (80%) (Grafikon 4.), Nije bilo statistički značajne razlike između grupa rispondera i nonrispondera u zastupljenosti NYHA II i III klase, $p=0.129$ (Grafikon 8.)

Analize podgrupa zasnovane na morfologiji QRS kompleksa u MADIT-CRT, RAFT i REVERSE (106) studiji ukazuju da bolesnici sa kompletnim LBBB imaju veću korist (udruženo morbiditet/mortalitet) od CRT terapije u poređenju sa bolesnicima sa RBBB morfologijom QRS-a i nespecifičnim poremećajima provođenja. Da li se to odnosi i samo na smanjenje mortaliteta nije sigurno. Bolesnici sa LBBB najčešće imaju i širi QRS kompleks, tako da se analiza prema morfologiji može podvesti pod trajanje QRS kompleksa. To je posebno naglašeno u MADIT-CRT studiji gde su bolesnici sa LBBB u CRT-D grupi imali značajno niži rizik od smrti u poređenju sa grupom kod koje je ugrađen samo kardioverterdefibrilator (ICD), dok bolesnici bez LBBB nisu imali koristi od CRT terapije.(107)

U posmatranoj grupi bolesnika, u našoj studiji, značajno više LBBB morfologije QRS kompleksa bilo je u grupi rispondera 93,3%, vs 57,1% u grupi nonrispondera, $p=0.006$, što se podudara sa postojećim preporukama za selekciju bolesnika za CRT terapiju srčane slabosti. (Grafikon 12.)

Daljim analizama podgrupa u COMPANION i REVERSE studijama se ukazalo da značajan klinički odgovor imaju bolesnici sa kardiomiopatijom neishemijske etiologije (19, 105), dok u CARE-HF studiji nije bilo značajne razlike u kliničkom odgovoru između bolesnika sa kardiomiopatijom ishemijske i neishemijske etiologije. (108) Pa ipak, u većini kliničkih studija, ishemijska bolest srca je dosledan, nezavistan prediktor slabijeg odgovora (upotreбивši surogatne ciljeve) na CRT. (109)

U našoj studiji je u grupi rispondera bilo značajno više bolesnika sa CMP neishemijske etiologije (73,7% vs. 42.9%), dok je u grupi nonrispondera bilo značajno više bolesnika sa CMP ishemijske etiologije (57.1% vs. 26.7% u grupi rispondera), $p=0.028$. (Grafikon 11.)

Poređenjem grupa rispondera i nonrispondera nije bilo značajne razlike u zastupljenosti polova (žene 10% vs. 19%), prosečnoj starosti (60 vs. 61 god), 6MHWT (308 vs. 311 m), komorbiditetima i primenjenoj terapiji. (Tabela 7. i 8.)

5.4 Osnovni hemodinamski parametri

5.4.1 Ehokardiografija u miru (TTE)

Ehokardiografija igra važnu ulogu u preselekciji i praćenju bolesnika sa srčanom slabošću lečenih resinhronizacionom terapijom. U većini studija, pozitivan klinički odgovor je različito definisan, uglavnom ne podrazumevajući čvrste ciljeve kao što su hospitalizacije ili mortalitet. Većinom je definisan kroz sumirana merenja funkcionalnog statusa bolesnika kao što je šestominutni test hodanjem (6MHWT), (110) maksimalna potrošnja kiseonika prilikom ergospirometrije (110), ocenu

kvaliteta života (111) i transplatacije (109). Dodatno, klinička merenja su podložna placebo efektu: u MIRACLE studiji 39% bolesnika u kontrolnoj grupi, kao i 67% u tretiranoj grupi su bili risponderi.(15) Volumetrijska merenja dobijena ehokardiografijom su surogati čvrstih ciljeva (mortalitet i hospitalizacije). Međutim, objektivna su i pružaju uvid u mehaniku i hemodinamiku srca. Smanjenje ESV \geq 15% je klinički relevantno, jer ova vrednost ima visoku senzitivnost i specifičnost u predikciji dugoročnog ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta. Takođe, ova granična vrednost reverznog remodelovanja leve komore je dobar prediktor kardiovaskularnih uzroka hospitalizacije i mortaliteta, udruženo. Zapravo, remodelovanje leve komore je snažan prediktor dugoročnog preživljavanja nakon CRT. Time, volumetrijska merenja dobijena ehokardiografijom nisu samo surogatni marker pozitivnog odgovora na CRT, nego i objektivna merenja koja dugoročno predviđaju klinički ishod ove terapije. (112-113)

Prosečne vrednosti kliničkih i hemodinamskih parametara bolesnika uključenih u nekoliko velikih kliničkih studija navedene su u Tabeli 34.

Tabela 34. Hemodinamske karakteristike bolesnika uključenih u CRT studije

	MUSTIC (n=67)	PATH-CHF (n=36)	MIRACLE (n=453)	MIRACLE-ICD (n=369)	CONTAK (n=490)	COMPANION (n=1520)
Ritam	SR	SR	SR	SR	SR	SR
NYHA klasa	III	III,IV	III,IV	III,IV	II,III,IV	III,IV
Distribucija (%)	100	86/14	91/9	89/9	33/59/8	85/15
ICM/DCM (%)	37/63	29/71	54/46	70/30	69/31	55/45
QRS ms \pm SD	176 \pm 19	175 \pm 32	166 \pm 20	164 \pm 22	158 \pm 26	160
LVEF	0.23 \pm 7	0.21 \pm 7	0.22 \pm 6.3	0.24 \pm 0.06	0.21 \pm 7	0.22
LVEDD	73 \pm 10	73 \pm 11	69 \pm 10	76 \pm 10	71 \pm 10	67
6MHW m \pmSD	320 \pm 97	357 \pm 20	298 \pm 93	243 \pm 123	318 \pm 120	262

(ICM-ishemijska kardiomiopatija, DCM-dilatativna kardiomiopatija, LVEF-ejekciona frakcija leve komore, LVEDD-enddijastolni dijametar leve komore, &MHWT-šestominutni test hodanjem)

(Preuzeto iz: Strickberger A.; Conti J; Daoud E. G. et al, Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy, Circulation. 2005;111:2146-2150)

Osnovni hemodinamski parametri bolesnika u našoj studiji dati su u Tabeli 9. Prosečna vrednosi EF bila je 26.84%, EDV 244.02 ml, ESV 178,91 ml, EDD 73.63 mm, što je približno hemodinamskim karakteristikama ispitivanih bolesnika u velikim kliničkim studijama. Izrazito remodelovanu levu komoru, uprkos postojanju korektabilne asinhronije, je nemoguće oporaviti resinhronizacijom.(114) U mnogim istraživanjima se pokazalo da je izrazita dilatacija LV, kao i velika mitralna regurgitacija nezavisni prediktor izostanka reverznog remodelovanja i lošijeg kliničkog ishoda.(56, 109, 115) Ovo nije iznenađujuće. Resinhronizacija kordinira postojeću kontraktilnost. Globalno dilatirane i oslabljeno kontraktilne komore imaju mali kapacitet oporavka. Meta analize kliničkih studija bi mogle da pokažu da li postoji dijastolni dijametar LV za koji je resinhronizacija neefektivna.

5.4.2 *Strešehokardiografija sa niskodoznom dobutaminom (DSE)*

Pokazano je, da prisustvo očuvane kontraktilne rezerve miokarda ustanovljene strešehokardiografijom sa niskodoznom dobutaminom (DSE), predstavlja značajnu prognostičku informaciju za bolesnike sa kardiomiopatijom, kako ishemijske tako i neishemijske etiologije. (116-118) Ramahi i saradnici su pokazali na 62 bolesnika sa kardiomiopatijom neishemijske etiologije, da poboljšanje EF leve komore (LVEF) tokom DSE za $\geq 8\%$, ukazuje da je stepen trogodišnjeg preživljavanja ovih bolesnika 97%, u poređenju sa 56% stopom preživljavanja bolesnika čiji je oporavak LVEF tokom DSE bio $\leq 8\%$ ($p < 0.001$). (118)

Shodno tome, opravdana je pretpostavka da bi očuvana kontraktilna rezerva (CR) mogla da bude prediktor funkcionalnog oporavka bolesnika nakon CRT. Do sada je objavljeno nekoliko studija koje se bave ovom problematikom, sa, uglavnom, nekonzistentnim rezultatima, naročito razmatrajući pojavu funkcionalne mehaničke asinhronije (mehanička asinhronija tokom DSE).

Među prvima su primenu DSE u predikciji rispondera na CRT ispitivali Da Costa i saradnici (87) Oni su ustanovili, ispitujući 67 bolesnika sa CRT (od toga 34% sa CMP ishemijskog porekla), da je očuvana CR nezavistan prediktor oporavka ovih bolesnika, odnosno redukcije morbiditeta i mortaliteta tokom perioda praćenja. U grupi bez novih događaja, 60% bolesnika je imalo očuvanu CR na početku ispitivanja, u poređenju sa 30% u grupi bolesnika koji su imali simptome srčane slabosti tokom perioda praćenja ($p=0.008$). Oni su označili porast LVEF tokom DSE za 25%, kao graničnu prediktivnu vrednost morbiditeta i mortaliteta nakon CRT, sa senzitivnošću od 70% i 62% specifičnosti.

Studija koju su sproveli Ypenburg i saradnici (119) na 31 bolesniku je pokazala da je porast LVEF tokom DSE za $\geq 7.5\%$ marker očuvane CR i prediktor reverznog remodelovanja LV (smanjenje ESV za $\geq 15\%$) i funkcionalnog oporavka ovih bolesnika nakon 6 meseci od CRT sa 76% senzitivnosti i 86% specifičnosti. Time su opravdali pretpostavku da je određena „količina“ očuvanog miokarda neophodna za oporavak LV nakon CRT. Miokard sa odmaklim remodelovanjem, fibrozom i gubitkom kontraktilnog tkiva može značajno da utiče na kontraktilne sposobnosti na koje utiče biventrikularni pejsing. Ova pretpostavka može da utiče na odluku da se CRT primenjuje kod manje uznapredovale srčane slabosti dok je reverzno remodelovanje još uvek moguće.

U našoj studiji, bolesnici su, pre resinhronizacione terapije testirani sa niskodoznim dobutaminom (protokol za vijabilnost). Prosečne vrednosti hemodinamskih parametara tokom DSE dati su u tabeli 10. Prosečna vrednost EF za celu grupu bila je $34.31 \pm 8.62\%$, EDV 226.92 ± 76.07 ml i ESV 148.7 ± 56.70 ml. Poređenjem ovih vrednosti sa onima izmerenim TTE u miru dobijaju se značajno veća EF, i značajno smanjeni EDV i ESV u celoj posmatranoj grupi bolesnika. (Tabela 11.)

Poređenjem ovih hemodinamskih parametara unutar grupa rispondera i nonrispondera dobijeno je da je porast EF testiranjem sa niskodoznim dobutaminom

značajan u obe grupe, s tim što je taj porast u grupi rispondera visoko statistički značajan (EFmir vs EF dob: 27.67% vs 36.97%, $p=0.0001$). (Grafikon 13.) EDV tokom DSE testiranja nije značajno manji ni u grupi rispondera, niti u grupi nonrispondera. (Grafikon 14.) ESV je značajno manji u obe grupe, s tim da je ta razlika u grupi rispondera takođe visoko statistički značajna (ESV mir vs ESV dob: 176.14% vs 140.73%, $p=0.0001$) (Grafikon 15.)

Poređenjem osnovnih hemodinamskih parametara, dobijenih ehokardiografskim pregledom u miru i tokom DSE na početku ispitivanja, između grupa rispondera i nonrispondera, dobijeno je da je značajno veća EF procenjena na dobutaminu u grupi rispondera u odnosu na nonrispondere ($36.97 \pm 8.12\%$ vs. $30.52 \pm 8.02\%$; $p=0.007$), dok između ostalih merenih hemodinamskih parametara, bazično, nije bilo razlike između ove dve grupe. (Tabela 12.)

Kada se posmatra povećanje EF (ΔEF) tokom DSE kao odraz očuvane kontraktilne rezerve, tj. varijacija EF mir-stres (TTE u miru-DSE), prosečno ΔEF za celu grupu ispitivanih bolesnika je 7.47% uz standardnu grešku sredine od 1.183. (Tabela 22.) Uporedivši ΔEF između grupa rispondera i nonrispondera nije dobijena statistički značajna razlika ($9.30 \pm 1.630\%$ vs. $4.85 \pm 1.552\%$, $p=0.064$) (Grafikon 21.)

Ukolikoliko se ΔEF označi kao marker očuvane kontraktilne rezerve, u našoj studiji na 51-om bolesniku nije dokazano da je porast $EF \geq 7.5\%$ (označen kao “cut off” vrednost u gore navedenim studijama) tokom DSE prediktor reverznog remodelovanja LV primenom CRT lečenja srčane slabosti. Većina studija koja se bavila primenom DSE u predikciji rispondera na CRT lečenje SI, testirala je sličan broj bolesnika (87, 118-119)

5.5 Kvantitativna i kvalitativna obeležja mehaničke asinhronije

Pod pretpostavkom da je glavni terapijski mehanizam CRT korekcija asinhronih mehaničkih kontrakcija, brojne neinvazivne tehnike su istraživane da bi se

detektovala i kvantifikovala mehanička asinhronija u predikciji odgovora na resinhronizacionu terapiju srčane slabosti. Mnogi ehokardiografski parametri asinhronije su u primeni, ali nedostaje velika prospektivna klinička studija koja bi opravdala njihovu kliničku primenu. Multicentrična CRT studija, poznatija kao PROSPECT studija (51), pokazala je da 12 ehokardiografskih parametara asinhronije (konvencionalnih i TDI), nisu imali dovoljno prediktivne moći da zamene dosadašnji rutinski kriterijum, a to je širina QRS kompleksa. Ograničenja konvencionalnih i TDI metoda dovela su do razvoja novih ehokardiografskih tehnika radi bolje selekcije bolesnika za CRT.

5.5.1 Kvantitativna i kvalitativna obeležja mehaničke asinhronije:

ehokardiografija u miru (TTE)

U post-PROSPECT eri sprovedene su mnoge studije sa ciljem da se ispita vrednost mehaničke asinhronije u predikciji uspeha CRT. Primenjene ehokardiografske tehnike su uglavnom uključivale tkivni dopler (TDI), „strain rate“ i „speckle tracking“, tehnike tkivne sinhronizacije (TSI), „real time“ trodimenzionalna ehokardiografija (RT3DE). Većina ovih tehnika merenja asinhronije bazirana je na vremenskom kašnjenju mehanike u odnosu na električnu stimulaciju miokarda (“time to peak” ili “time to onset” metod). Ova merenja nisu u direktnoj vezi sa regionalnom miokardnom funkcijom i zbog toga mogu delimično da reflektuju temporalnu nehomogenost, ali ne i da detektuju razlike u regionalnoj miokardnoj funkciji. (120) S druge strane mesto i rasprostranjenost disfunkcionalnog miokarda utiče na uspeh resinhronizacionog lečenja. Alternativne metode koriste ehokardiografiju da utvrdi prisustvo, težini i /ili distribuciju disfunkcionalnog miokarda uzrokovanog asinhronom električnom aktivacijom. Najlakši i najrasprostranjeniji metod je prepoznavanje i utvrđivanje postojanja karakterističnih abnormalnosti u pokretima LV udruženih sa LBBB distribucijom električnog impulsa, a to su “septal flash” i “apical rocking” poznat i kao “apical transversal motion (ATM)”. U tim studijama

je takođe ustanovljen limitiran prediktivni značaj merenja asinhronije “time to peak” ili “time to onset” metodom. (64, 121-123)

U našoj studiji kvantitativna i kvalitativna obeležja mehaničke asinhronije rađena su prilikom svih ehokardiografskih pregleda, TTE u miru i DSE, pre ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера i tokom perioda praćenja (nakon 6. i 12. meseci od ugradnje). Kvantitativne vrednosti mehaničke asinhronije određivane su inter (VV)- i intraventrikularno (IV), kao i atrioventrikularno (AV), dok su kao kvalitativna obeležja mehaničke asinhronije označeni abnormalni pokreti zidova LV definisani kao „apickal rocking“ (AR) i „septal flash“ (SF).

Učestalost mehaničke asinhronije prilikom TTE u miru, kako kvantitativne tako i kvalitativne, u ispitivanoj grupi bolesnika, data je u Tabeli 14. Najčešći oblik asinhronije bila je intraventrikularna (IV), zastupljena kod 75% bolesnika, VV asinhronija je registrovana kod 39%, AV kod 24% bolesnika, dok su kvalitativni markeri asinhronije registrovani kod 20% (AR) odnosno 39% (SF) bolesnika.

Poređenjem grupa rispondera i nonrispondera, dobijeno je da je samo “apickal rocking” (AR), kao marker mehaničke asinhronije, inicijalno bio značajno češći u grupi rispondera ($30 \pm 0.466\%$ vs $5 \pm 0.218\%$, $p=0.013$). Drugi posmatrani markeri asinhronije, mereni u miru, nisu se po učestalosti značajno razlikovali između ove dve grupe bolesnika (Tabela 15.)

Ovi rezultati našeg istraživanja su u potpunosti u skladu sa objavljenim rezultatima drugih studija. U studiji Tournoux F. i saradnika ispitivano je 40 bolesnika sa standardnim kriterijumima za CRT. Prisustvo AR kod više od 31% bolesnika imalo je 95% senzitivnosti i 80% specifičnosti u predikciji rispondera.(124)

5.5.2 *Kvantitativna i kvalitativna obeležja mehaničke asinhronije:*

ehokardiografija sa dobutaminom (DSE)

U poslednjih nekoliko godina se došlo do saznanja da utvrđivanje mehaničke asinhronije u miru možda nije adekvatno, niti dovoljno, kod bolesnika sa srčanom slabošću. U nekoliko pilot studija se pokazalo da fizičkom aktivnošću (stresom) uzrokovana asinhronija kod ovih bolesnika dovodi do povećanja mitralne regurgitacije, pogoršanja simptoma SI i smanjuje toleranciju napora. Ove studije su ispitivale uticaj fizičke aktivnosti na mehaničku asinhroniju LV, uglavnom koristeći TDI ehokardiografske tehnike. Ustanovljene su velike varijacije dinamičke asinhronije, od bolesnika do bolesnika, koja se kod nekih povećavala, kod drugih smanjivala, a kod nekih bolesnika je bivala nepromenjena. (89, 125)

U našoj studiji, tokom stresehokardiografije sa dobutaminom, ponovljena su sva ehokardiografska merenja mehaničke asinhronije. Distribucija ovih parametara u ispitivanoj grupi bolesnika prikazana je u Tabeli 16. Poređenjem svih parametara mehaničke asinhronije testiranih u miru i sa DSE u ispitivanoj grupi bolesnika, dobijena je značajna razlika u učestalosti kvalitativnih obeležja asinhronije između ova dva testiranja. AR u celoj grupi bolesnika je bio značajno češći tokom DSE (DSE vs TTE: $27 \pm 0.451\%$ vs. $20 \pm 0.401\%$; $p=0.044$), kao i SF (DSE vs. TTE: $55 \pm 0.503\%$ vs. $39 \pm 0.493\%$; $p=0.004$). Kvantitativno obeležje interventrikularne asinhronije (VVasinh) nije bilo značajno različito. Intraventrikularna asinhronija (IVasinh) bila je značajno češća tokom DSE (DSE vs. TTE: $45 \pm 0.503\%$ vs. $75 \pm 0.440\%$; $p=0.004$). (Tabela 18.)

Poređenjem parametara mehaničke asinhronije tokom DSE između grupa rispondera i nonrispondera dobijeno je da je značajno veća učestalost kvalitativnih obeležja asinhronije, AR i SF, u grupi rispondera (ARdob $43 \pm 0.504\%$ vs. $5 \pm 0.218\%$, $p=0.001$, SFdob $67 \pm 0.479\%$ vs. $38 \pm 0.498\%$, $p=0.045$). Nije bilo statistički značajne razlike među grupama prilikom poređenja kvantitativnih parametara asinhronije izmerenih tokom DSE. (Tabela 17.)

Kada parametre mehaničke asinhronije, kvantitativne i kvalitativne, izmerene tokom TTE u miru i DSE, poredimo unutar grupa rispondera i non rispondera, dobijeno je da su kvalitativni marker asinhronije AR i SF, u grupi rispondera, značajno češći tokom DSE testiranja (DSE vs TTE: AR $43\pm 0.504\%$ vs. $30\pm 0.466\%$; $p=0.043$, odnosno SF $67\pm 0.479\%$ vs. $43\pm 0.504\%$; $p=0.006$) (Tabela 19.). U grupi nonrispondera samo je značajno ređa intraventrikularna asinhronijna tokom DSE (DSE vs. TTE: IVasinh $43\pm 0.507\%$ vs. $86\pm 0.359\%$; $p=0.004$), dok se učestalost kvalitativnih markera (AR i SF) ne razlikuje značajno u ovoj grupi bolesnika tokom TTE u miru i DSE (Tabela 20.)

Mali je broj studija, uglavnom pojedinačnih centara, na manjem uzorku bolesnika, koje su se bavile ulogom dinamičke funkcionalne asinhronije u predikciji odgovora na resinhronizaciono lečenje srčane slabosti. (89-90) Parsai i saradnicu su u studiji sa niskodoznom dobutaminskom stress ehokardiografijom pokazali da je rani presistolni pokret septuma, označen kao „septal flash” (SF) dobar marker mehaničke asinhronije, i da su svi bolesnici kod kojih je registrovan, bili volumetrijski risponderi na CRT, kao i oni kod kojih je registrovano značajno uvećanje njegovih pokreta tokom DSE. Takođe je 24% bolesnika koji su ovaj marker ispoljili na maksimalnom DSE, a nisu ga imali u miru, pozitivno reagovalo na CRT. Svi oni su ovaj marker izgubili nakon implantacije. (91)

5.6 Testiranje vijabilnosti i očuvane kontraktilne rezerve (WMSI)

Prisustvo vijabilnog miokarda može da ima značajnu ulogu u uspehu resinhronizacionog lečenja srčane slabosti. Kod bolesnika sa ili bez koronarne bolesti, kontraktilna funkcija miokarda može biti poremećena zbog prisustva ireverzibilno oštećenog nekrotičnog tkiva ili kao posledica hibernisanog miokarda. (79, 118, 126) Razdvajanje reverzibilnog od ireverzibilnog oštećenja kontraktilnosti miokarda bi moglo biti od kliničkog značaja za lečenje bolesnika sa CRT. Nedostatak kontraktilne rezerve tokom niskodoznog dobutaminskog stresehokardiografskog testiranja može

da ukazuje na malu verovatnoću oporavka kontraktilne funkcije LV uprkos CRT, naročito ako je pejsovana zona prožeta nekrotičnim ili fibroznim tkivom.

Prisustvo vijabilnog miokarda može se ustanoviti različitim dijagnostičkim metodama. Utvrđivanje kontraktilne rezerve (CR) strešokardiografijom sa dobutaminom korelira sa rasprostranjenošću miokardne fibroze. (127-128) To je metoda koja je široko dostupna, sa visokom senzitivnošću i specifičnošću, (129) jednako primenljiva kod ishemijskih i neishemijskih kardiomiopatija.

Lim i saradnici su ispitivali grupu od 19 bolesnika sa standardnim kriterijuma za CRT. Elektroda za stimulaciju LV bila je plasirana na lateralnom ili posterolateralnom zidu koji je imao poremećenu regionalnu kinetiku. Nakon ugradnje CRT, sa isključenim uređajem, testiranjem sa DSE je procenjena kontraktilna rezerva u zoni stimulacije LV, a kao risponderi su označeni oni bolesnici kod kojih je došlo do reverznog remodelovanja LV nakon 6 meseci praćena. Kod svih nonrispondera elektroda je bila plasirana u regiji bez očuvane CR, a kod rispondera je kod 10 od 13 bila očuvana CR, $p=0.02$.(130)

U našoj studiji kod svakog bolesnika rađena je procena kinetike 16 segmenata LV, sa TTE u miru i tokom strešokardiografije sa niskodoznim dobutaminom, sa ocenama od 1=normokinetičan do 4=diskinetičan, izračunavao se indeks pokretljivosti zidova (Wall Motion Score Index WMSI) prema preporukama Evropskog i Američkog ehokardiografskog društva, koji je je računat kao količnik ukupnog skora sa brojem segmenata. (102-103) Uobičajeno je da se ≥ 4 vijabilna segmenta, što odgovara indeksu poretljivosti zidova (WMSI) > 0.25 , odnosno više od 20% LV, smatra graničnom vrednošću u predikciji funkcionalnog oporavka LV nakon revsakularizacije. (81) U našoj studiji smatralo se da je očuvana kontraktilna rezerva LV (CR) ukoliko se LVEF povećala za 5 aboslutnih jedinica u odnosu na bazalne vrednosti. Očuvanom CR se takođe smatrala delta varijacija (mir-stres) $WMSI \geq 0.20$. (83, 131)

Prosečne vrednosti WMSI za celu grupu izračunate u miru i tokom DSE prikazane su u Tabeli 21. Dobijene prosečne vrednosti WMSI tokom ova dva testiranja u ispitivanoj grupi bolesnika su statistički značajno različite (WMSImir vs WMSIdob; 2.36 vs. 1.93; $p=0.0001$). (Grafikon 16.)

Poređenjem WMSI u miru, tokom TTE, pre ugradnje CRT, između grupa rispondera i nonrispondera, dobijeno je da je WMSImir značajno bolji u grupi rispondera (2.31 ± 0.218 vs. 2.44 ± 0.196 , $p=0.032$). (Grafikon 17.) Takođe je značajna razlika WMSI u ove dve grupe tokom DSE, u grupi rispondera je značajno bolji (1.85 ± 0.290 vs. 2.06 ± 0.328 , $p=0.020$). (Grafikon 18.)

Poređenjem prosečnih delta varijacija (mir-stres) Δ WMSI između grupa rispondera i nonrispondera, nisu dobijene statistički značajne razlike (0.462 ± 0.175 vs. 0.385 ± 0.248 , $p=0.198$). (Grafikon 19.) Ako se kao marker očuvane CR označi Δ WMSI ≥ 0.20 (83, 131-132), Δ WMSI ≥ 0.20 je bio zastupljen kod 84.31% (± 0.051) bolesnika. Poređenjem između grupa rispondera i nonrispondera, dobija se statistički značajno veća zastupljenost ovog indeksa u grupi rispondera ($96.67\% \pm 0.182$ vs. $66.67\% \pm 0.483$, $p=0.012$) (Grafikon 20.)

Ovi rezultati ukazuju na potencijalni značaj očuvane kontraktilne rezerve i prisustva vijabilnog miokarda u predikciji uspeha resinhronizacionog lečenja srčane slabosti i potpuno su u skladu sa do sada objavljenim studijama koje su ispitivale taj značaj.

Ciampi i saradnici su ispitivali 69 bolesnika sa kriterijumima za CRT. Nakon 12 meseci praćenja bilo je 78% kliničkih rispondera i 69% ehokardiografskih (parametri reverznog remodelovanja). Nije bilo značajne razlike u WMSI tokom ehokardiografije u miru i na dobutaminu (2.09 ± 0.3 vs. 1.88 ± 0.5 , $p=NS$). Međutim, indeks očuvane CR, Δ WMSI ≥ 0.20 , je bio značajno različito zastupljen u grupama rispondera i nonrispondera: u grupi rispondera bilo je 85% bolesnika sa očuvanom CR, a kod nonrispondera 52%, $p=0.005$. Kvantitativni parametar asinhronije

(intraventrikularna asinhronija) nije se značajno razlikovala između ove dve grupe bolesnika.(132)

5.7 Procena rezerve koronarnog protoka (CFR) u ispitivanoj grupi bolesnika

Uspeh resinhronizacionog lečenja srčane slabosti zavisi od brojnih kliničkih i proceduralnih faktora uključujući poziciju elektrode za stimulaciju LV, optimizaciju uređaja, kao i od optimalnog medikamentnog lečenja. (39, 133-134) Jedan od mogućih faktora mogao bi biti i sam fiziološki substrat bolesti.

Poznato je da, kod bolesnika sa neishemijskom CMP, abnormalni CFR izmeren Dopler ehokardiografijom, ima prognostički značaj u predikciji daljeg remodelovanja leve komore, pogoršanja srčane slabosti i smrtnog ishoda.(98-99, 135) Pošto bolesnici sa neishemijskom CMP nemaju stenozu epikardnih krvnih sudova koje bi uticale na CFR, vrednost CFR merena transtoraksnom Dopler ehokardiografijom odražava stanje i funkciju mikrovaskularne cirkulacije kod ovih bolesnika. Različite tehnike su korištene da se ispita uticaj CRT na protok krvi u miokardu, sa nekonzistentnim rezultatima, ali svi oni ukazuju da CRT dovodi do normalizacije protoka krvi kroz koronarne krvne sudove. (136-137)

U našoj studiji CFR je meren neinvazivno, transtoraksnom Dopler ehokardiografijom sa adenzinom, pre ugradnje CRT, kod 40 bolesnika, sa idejom da se dođe do dodatne informacije koja bi mogla odrediti klinički tok i prognozu ovih bolesnika. Pretpostavili smo da bi bolesnici sa očuvanom rezervom koronarnog protoka mogli pozitivno da reaguju na ovaj vid lečenja. Kod ostalih bolesnika merenje nije urađeno zbog postojećih kontraindikacija ili lošeg ehokardiografskog prozora.

Prosečne vrednosti u ispitivanoj grupi bolesnika su prikazane u Tabeli 23. (2.05±0.691) Poređenjem između grupa rispondera i nonrispondera CFR pre ugradnje

CRT je bio značajno veći u grupi rispondera (2.36 ± 0.689 vs. 1.66 ± 0.466 , $p=0.001$) (Garfikon 22).

Mehanizami koji su odgovorni za redukovan koronarni protok kod dilatativnih kardiomiopatija su: anatomske poremećaj mikrocirkulacije zbog polja intersticijalne i perivaskularne fibroze, (138) smanjenje gustine mreže miokardnih kapilara, (139) povećanje ekstravaskularnih kompresivnih sila koje su posledica povećanja end-dijastolnog pritiska (140) i poremećaj endotelno zavisne i nezavisne vazodilatacije. (141-142) Takođe poremećena depolarizacija u uslovima LBBB povećava dijastolnu ekstravaskularnu kompresiju smanjujući i usporavajući mikrovaskularni protok u dijastoli, smanjujući time CFR. (143) Pod ovim uslovima, miokardna ishemija nastupa čak i bez značajne epikardne stenoze, kao posledica izraženog pritiska na zid LV, mikrovaskularne disfunkcije i smanjenog snabdevanja kiseonikom. Ponovljene epizode miokardne ishemije doprinose difuznoj ćelijskoj smrti i i progresivnoj zameni miokarda fibroznim tkivom. Ovaj proces bi mogao imati nezavisnu ulogu u progresiji bolesti. (144-145)

Van der Heuvel i saradnici (146) su utvrdili vezu između visokog stresa na zidove leve komore u sistoli i smanjenog koronarnog protoka kod bolesnika sa idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom. Visok stress na zidove LV je udružen sa smanjenim snabdevanjem miokarda kiseonikom i tranferom aerobnih u anaerobne metaboličke procese, što vodi hibernaciji i hroničnoj ishemiji.

Prethodne studije sa bolesnicima sa neishemijskom dilatativnom CMP su pokazale da abnormalni $CFR < 2.0$ označava bolesnike sa visokim rizikom za progresiju srčane slabosti i dalje remodelovanje LV. Ova grupa bolesnika ima lošiju prognozu u poređenju sa onima kod kojih je CFR očuvan.

5.8 Praćenje ispitivane grupe bolesnika tokom 12 meseci

Ispitivana grupa bolesnika praćena je 12 meseci. Praćeni su klinički i ehokardiografski. Za parametre pozitivnog kliničkog odgovora (risponderi) smatralo se poboljšanje u NYHA klasi za I, poboljšanje u 6MHWT, i procena globalnog statusa, a za parametre reverznog remodelovanja LV (surogat ciljevi) smatrani su povećanje ejectionne frakcije leve komore (EF) za 10% i smanjenje ESV za 15%.

Na osnovu ovih kriterijuma u ispitivanoj grupi bolesnika bilo je 30 rispondera (58.8%) i 21 nonrisponder (41.2%). 43 bolesnika je završilo 12-mesečno praćenje (84%). (Grafikon 1.)

Uspeh CRT lečenja u našoj studiji, nakon 12 meseci praćenja, je u skladu sa uspehom ovog načina lečenja srčane slabosti koji je postignut u većini kliničkih studija. (18, 20)

5.8.1. Praćenje kliničkih parametara tokom 12 meseci

Od kliničkih parametara došlo je do značajnog poboljšanja 6MHWT za celu grupu bolesnika u odnosu na početnu vrednost (306.63m vs. 365.63m; $p=0.0001$). (Grafikon 23.) Nakon 12 meseci praćenja u grupi rispondera 6MHWT je značajno bolji u poređenju sa početnim vrednostima (308.17m vs. 385m; $p=0.002$), dok je u grupi nonrispondera taj boljitak neznačajan (310.75m vs. 312m; $p=0.413$) (Grafikon 24.), što je u skladu sa kliničkim uspehom CRT lečenja ovih bolesnika u dosadašnjim studijama. (26-27)

5.8.2 *Praćenje hemodinamkih parametara tokom 12 meseci*

Tokom perioda praćenja, standardni hemodinamski ehokardiografski parametri su procenjivani transtoraknom ehokardiografijom u miru (TTE u miru) i tokom stresehokardiografije sa niskodoznim dobutaminom (DSE) kod svih bolesnika nakon 6 i 12 meseci od CRT. Za parametre reverznog remodelovanja LV smatrani su povećanje ejskione frakcije leve komore (EF) za 10% i smanjenje ESV za 15%. (112-113)

U celoj posmatranoj grupi bolesnika došlo je do značajnog povećanja EF leve komore i do značajnog smanjenja ESV i EDV nakon 12 meseci praćenja u odnosu na početne vrednosti (EF: 27.51% vs. 39.56%; $p=0.0001$; ESV: 174.77ml vs. 125.33ml; $p=0.0001$; EDV: 240.79ml vs. 198.76ml; $p=0.0001$) (Tabela 24)

Kada su ispitivani bolesnici podeljeni u grupe rispondera i nonrispondera na osnovu parametara reverznog remodelovanja, hemodinamski parametri su se u grupi rispondera statistički značajno promenili tokom perioda praćenja, došlo je do značajne redukcije prosečnih volumena (ESV: 176.14ml vs. 100.78ml; $p=0.0001$; EDV: 240.81ml vs. 173.65ml; $p=0.0001$) i porasta EF (27.67% vs. 44.00%; $p=0.0001$). (Tabela 25.) U grupi nonrispondera je došlo do porasta prosečne vrednosti EF ali to hemodinamsko poboljšanje nije bilo statistički značajno (27.15% vs. 29.31%; $p=0.350$). S druge strane *dolazi do porasta prosečnih vrednosti volumena* nakon 12 meseci praćenja u odnosu na početne. Ta promena takođe nije statistički značajna (ESV: 171.63ml vs. 182.00ml; $p=0.266$; EDV: 240.75ml vs. 256.70ml; $p=0.144$). (Tabela 26.)

5.8.3 *Praćenje parametara mehaničke asinhronije tokom 12 meseci*

Osnovna je pretpostavka da resinhronizaciona terapija srčane slabosti koriguje postojeću asinhronu kontrakciju leve i desne komore, kao i mehaničku asinhroniju unutar leve komore, koje su posledica poremećene električne depolarizacije

miokarda. Nekoliko studija su sprovele retrospektivnu analizu prethodnih markera asinhronije i uspeha CRT.

Lafitte i saradnici (147) su pratili 15 bolesnika sa neishemijskom CMP i standardnim kriterijumima za CRT. Merenja elektro-mehaničke disocijacije, ili asinhronije, su sprovedi na bazalnim segmentima LV inicijalno, i nakon mesec dana od CRT. U ovoj studiji su utvrdili da biventrikularni pejsing (BVP) značajno redukuje mehaničku asinhroniju lateralnog zida.

Schuster i saradnici (148) su ispitivali, kod 18 bolesnika, segmente sa najboljom resinhronizacijom. Procenjivali su mehaničku asinhroniju inicijalno, i nakon mesec dana BVP. Primenili su Color TDI iz apikalnog preseka 4 šupljine, maksimalne brzine i regionalne “time to peak” razlike su pratili na bazalnim i mid segmentima LV. Nakon mesec dana došlo je do korekcije mehaničke asinhronije samo u bazalnim segmentima, i kao zaključak su izneli da hemodinamsko poboljšanje nastupa samo u bazalnim segmentima LV.

Kod 25 bolesnika su, Yu CM i saradnici, (61) ispitivali reverzno remodelovanje i oporavak sinhronizacije LV, inicijalno i nakon 3 meseca od ugradnje CRT. Asinhronija je procenjivana “time to peak” metodom. Posle 3 meseca BVP utvrdili su korekciju interventrikularne asinhronije i skraćenje vremena izovolumne kontrakcije i povećanje trajanja dijastolnog punjenja LV. Ovi pozitivni efekti su nestajali sa isključivanjem BVP. U univarijantnoj analizi, sistolna interventrikularna asinhronija je bila jedini nezavisni prediktor reverznog remodelovanja LV nakon 3 meseca.

U našoj studiji standardni transtoraksni ehokardiografski pregled (TTE) i stres-ehokardiografija sa dobutaminom (DSE), rađena je kod ispitivane grupe bolesnika pre ugradnje CRT, nakon 6 i 12. meseci od resinhronizacione terapije. Tada su procenjivani i parametri mehaničke asinhronije, kvalitativni i kvantitativni, kao i njihova sinhronizacija tokom perioda praćenja.

U ispitivanoj grupi bolesnika, nakon 12 meseci praćenja, došlo je do značajne korekcije mehaničke asinhronije u odnosu na početni nalaz, i to one definisane kvalitativnim parametrima, kako mereni ehokardiografijom u miru, tako i tokom DSE (AR: 23% vs. 0%; $p=0.001$; SF: 42% vs. 5%; $p=0.0001$; ARdob: 33% vs. 0%; $p=0.0001$; SFdob: 60% vs. 7%; $p=0.0001$). **“Apickal rocking” je jedini parameter asinhronije koji je u potpunosti korigovan biventrikularnim pejsingom, i do kraja praćenja (12 meseci), nije detektovan ni kod jednog bolesnika u posmatranoj grupi.** Učestalost kvantitativnih parametara mehaničke asinhronije, inter- i intraventrikularna asinhronija, su se u posmatranoj grupi bolesnika smanjili tokom perioda praćenja, ali to smanjenje nije bilo statistički značajno (VVasinh: 44% vs. 30%; $p=0.183$; IVasinh: 72% vs. 56%; $p=0.109$). (Tabela 27.)

U grupi rispondera kvalitativni parametri mehaničke asinhronije značajno se koriguju već nakon 6 meseci praćenja u odnosu na početni nalaz (Tabela 28.). Taj se trend održava i posle 12 meseci od ugradnje CRT, i to kako TTE u miru, tako i tokom DSE (AR: 30% vs. 0%; $p=0.001$; SF: 43% vs. 3%; $p=0.0001$; ARdob 45% vs. 0%; $p=0.0001$, SFdob: 69% vs. 7%; $p=0.0001$). Ta razlika je visoko statistički značajna. Kvantitativni takođe imaju trend smanjenja, ali statistički neznačajnog. (Tabela 29.)

U grupi nonrispondera tokom 6 meseci praćenja dolazi do značajne korekcije kvalitativne asinhronije, i to samo markera označenog kao “septal flash” tokom TTE u miru (SF:35% vs. 10%; $p=0.021$), ali se testiranjem DSE postojanje i tog markera asinhronije razotkrilo kod 20% bolesnika i nakon 6 meseci biventrikularnog pesinga (SFdob: 40% vs 20%; $p=0.104$). (Tabela 30.) 12 meseci biventrikularnog pejsinga u grupi nonrispondera dovodi do značajne korekcije ovog pokazatelja mehaničke asinhronije (SF: 38% vs. 8%; $p=0.040$), i ta korekcija se održava i tokom DSE (SFdob: 38% vs. 8%; $p=0.040$). U ovoj grupi bolesnika ostali izmereni parametri asinhronije nisu korigovani tokom perioda praćenja, mada je došlo do smanjenja prosečnih vrednosti kvalitativnih parametara asinhronije, ali bez statističke značajnosti. (Tabela 31.)

5.9. Prediktori pozitivnog odgovora na resinhronizacionu terapiju srčane slabosti (risponderi)

U našoj studiji izračunavali smo “Receiver operating characteristics” (ROC) krive i površinu ispod kriv, “area under the curve” (AUC) da bi utvrdili diskriminativnu moć parametra u predikciji rispondera.

5.9.1 Značaj očuvane kontraktilne rezerve

ROC analizom se dobija prediktivni značaj očuvane kontraktilne rezerve. Sa senzitivnošću od 83% i specifičnošću od 52% delta WMSI (razlika WMSI u miru i tokom DSE) definiše rispondere, sa “cut off” vrednošću od $\Delta WMSI \geq 0.28$ (area ispod krive = 0.66; 95% CI 0.502-0.826; $P < 0.048$) (Grafikon 28.)

Ustanovljena je i značajna korelacije između $\Delta WMSI$ pre ugradnje CRT i EF posle 12 meseci, $p = 0.027$. (Grafikon 29.)

WMSI je u malom broju objavljenih studija označavan kao marker očuvane kontraktilne rezerve, i vrednost $\Delta WMSI \geq 0.20$ smatrana je parametrom očuvane CR (testovi vijabilnosti). Dokazan je značaj prisustva vijabilnog miokarda, ali vrednost ovog parametra u predikciji rispondera na CRT, senzitivnost i specifičnost metode, kao i granične vrednosti, nisu do sada opisivane.

U većini studija kao marker očuvane kontraktilne rezerve označen je ΔEF (varijacija mir-stres), i ispitivana je uloga ovog markera u predikciji rispondera. “Cut-off” vrednost u ovim studijama kretala se između $\Delta EF \geq 7.5-8\%$. (118-119) U našoj studiji varijacija EF mir-stres (ΔEF) nije bila statistički značajno različita između grupa rispondera i nonrispondera, prosečno ΔEF za celu grupu ispitivanih bolesnika je 7.47% uz standardnu grešku sredine od 1.183. (Tabela 22.) Uporedivši ΔEF

između grupa rispondera i nonrispondera nije dobijena statistički značajna razlika ($9.30 \pm 1.630\%$ vs. $4.85 \pm 1.552\%$, $p=0.064$) (Grafikon 21.)

LODO-CRT studija (149), čiji su rezultati objavljeni 2012. god, je testirala uticaj očuvane kontraktilne rezerve leve komore (CR) tokom stres-ehokardiografije sa niskodoznim dobutaminom (DSE) na uspeh CRT lečenja. Kao marker očuvane CR označen je porast EF tokom DSE testiranja (ΔEF) za 5 apsolutnih jedinica. U posmatranoj grupi bolesnika ($n=221$) kod 80% bila je očuvana CR. Procenat ehokardiografskih rispondera u grupi sa očuvanom CR bio je 87%, dok je u grupi bez očuvane CR bilo 42% rispondera, $p=0.001$. Predikvna vrednost očuvane CR u ovoj studiji je pokazala 99% specifičnosti i 87% senzitivnosti.

Moguće je da prediktivna vrednost ΔEF tokom DSE u našoj studiji nije dokazana zbog nedovoljne veličine testiranog uzorka bolesnika.

5.9.2 *Značaj mehaničke asinhronije*

Nakon PROSPECT studije, (51) koja nije dokazala vrednost 12 ehokardiografskih tehnika merenja mehaničke asinhronije u predikciji rispondera nakon CRT, pojavile su se brojne studije manjih centara koje su, testirajući nove ehokardiografske tehnike, dokazale da merenje mehaničke asinhronije ima svoj značaj u prethodnoj selekciji bolesnika za CRT.(120)

Najlakši i najrasprostranjeniji metod za utvrđivanje mehaničke asinhronije su određivanje kvalitativnih markera udruženih sa LBBB distribucijom električnog impulsa, a to su “septal flash” i “apickal rocking”, koji može da se kvantifikuje i tada se označava “apickal transversal motion (ATM)”. Nekoliko studija se bavilo ulogom ovih markera u boljoj selekciji bolesnika za CRT. U tim studijama je takođe ustanovljen limitiran prediktivni značaj merenja asinhronije “time to peak” ili “time to onset” metodom. (64, 121-123)

U našoj studiji kvalitativni markeri asinhronije, “septal flash” (SF) i “apickal rocking”(AR) su bili značajno češći u grupi rispondera, kako mereni tokom transtoraksne ehokardiografije u miru, tako i tokom DSE. (Tabele 15. I 17.) Takođe je ustanovljeno da se kvalitativni parametri asinhronije, SF i AR, značajno češće razvijaju tokom DSE testiranja. (Tabela 18.)

Kvantitativni marker asinhronije, interventrikularna (VV) i intraventrikularna (IV), nisu se značajno razlikovali tokom TTE u miru između rispondera i nonrispondera (Tabela 15.), kao ni mereni tokom tokom DSE. (Tabela 17.) Unutar grupe rispondera nije bilo značajne razlike u VV i IV asinhroniji niti tokom TTE u miru, niti tokom DSE.(Tabela 19) Potrebno je napomenuti da je IV asinhronija tokom testiranja sa DSE u grupi nonrepondera značajno ređa nego tokom TTE u miru, $p=0.004$. (Tabela 20.)

Da Costa i saradnici (87) su u svojoj studiji na 67 bolesnika dokazali značaj interventrikularne asinhronije kao nezavisnog prediktora rispondera. Većina ostalih studija nisu pokazale konzistentne rezultate kada su kao marker asinhronije označena kvantitativna merenja.

U našoj studiji, upotrebom tablica kontigencije izračunato je da je senzitivnost ARdob (pozitivna prediktivna vrednost) 36%, a specifičnost (negativna prediktivna vrednost) 95%, u predikciji rispondera.

Takođe, multivarijantnom regresionom analizom se „apickal rocking“ tokom DSE (ARdob $p=0.001$), izdvojio kao nezavisni prediktor rispondera. (Tabela 33.)

Ovi rezultati našeg istraživanja su u potpunosti u skladu sa objavljenim rezultatima drugih studija. U studiji Tournoux F. i saradnika ispitivano je 40 bolesnika sa standardnim kriterijumima za CRT. Prisustvo AR kod više od 31% bolesnika imalo je 95% senzitivnosti i 80% specifičnosti u predikciji rispondera.(124)

U studiji Szulik M. i saradnika (65) praćeno je 69 bolesnika sa CRT. Ispitivana je prediktivna vrednost različitih parametara asinhronije u uspehu CRT, gde su risponderi konvencionalno definisani kroz parametre reverznog remodelovanja LV. Kvantifikovan ATM je imao prediktivnu vrednost od 75% senzitivnosti i 96% specifičnosti, kao i vizualnu ustanovljen AR sa 89% senzitivnosti i 75% specifičnosti. Vrednost konvencionalnih merenja asinhronije bila je značajno manja.

5.9.3 *Značaj procene rezerve koronarnog protoka (CFR)*

Koristeći ROC analizu (receiver operating characteristic analysis) CFR \geq 1.79 izmeren pre ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера definiše rispondere sa senzitivnošću od 82% i specifičnošću 78% (area ispod krive = 0.78; 95% CI 0.626-0.938; $P < 0.002$) (Grafikon 26.)

CFR pre ugradnje CRT takođe značajno korelira sa smanjenjem ESV nakon 12 meseci praćenja, markerom reverznog remodelovanja leve komore. (Grafikon 27.)

Naša studija ukazuje da kod bolesnika sa CMP, očuvan CFR može da predvidi pozitivan odgovor i oporavak LV nakon CRT. Ovo najverovatnije potiče od očuvane mikrovaskularne mreže i njene funkcije, kao fiziološki preduslov funkcionalnog oporavka LV. CFR određen neinvazivno, transtoraksnom Dopler ehokardiografijom, pre ugradnje CRT, ima prediktivni potencijal da odredi bolesnike sa najvećom verovatnoćom oporavka u period praćenja, nakon CRT. Prema našem saznanju, ovo je prva studija koja je pokazala prediktivnu vrednost neinvazivnog CFR u funkcionalnom oporavku LV nakon CRT.

5.9.4 Univarijatna i multivarijantna regresiona analiza

Prema univarijatnoj regresionoj analizi najznačajniji prediktori respondra su tip CMP (ishemijska ili nesihemijska dilatativna), (CMP $p=0.028$), prisustvo LBBB (LBBB $p=0.005$), WMSI u miru i tokom DSE (WMSImir $p=0.032$ i WMSIdob $p=0.020$), „apickal rocking“ u miru i tokom DSE (AR $p=0.025$ i ARdob 0.002), „septal flash“ tokom DSE (SFdob $p=0.045$), delta varijacija WMSI mir-stres ≥ 0.20 ($\Delta WMSI \geq 0.20$ $p=0.003$) i CFR pre ugradnje CRT (CFRpreCRT $p=0.001$). (Tabela 32.)

Multivarijantnom regresionom analizom su se kao nezavisni prediktori izdvojili „apickal rocking“ tokom DSE (ARdob $p=0.001$) i CFR pre ugradnje CRT (CFR pre CRT $p= 0.0001$) (Tabela 33.)

6. ZAKLJUČAK

➤ U našoj studiji, nakon 12 meseci praćenja, u posmatranoj grupi od 51-og bolesnika bilo je 30 rispondera (58,8%) i 21 nonrisponder (41,2%), 8 bolesnika je umrlo (15.7%). Uspeh CRT lečenja, u našoj studiji, je u skladu sa rezultatima koji se postižu ovim načinom lečenja srčane slabosti u razvijenim evropskim zemljama.

➤ U celoj posmatranoj grupi bolesnika došlo je do značajnog povećanja EF leve komore i do značajnog smanjenja ESV i EDV nakon 12 meseci praćenja u odnosu na početne vrednosti (EF: 27.51% vs. 39.56%; $p=0.0001$; ESV: 174.77ml vs. 125.33ml; $p=0.0001$; EDV: 240.79ml vs. 198.76ml; $p=0.0001$)

➤ Kada su ispitivani bolesnici podeljeni u grupe rispondera i nonrispondera na osnovu parametara reverznog remodelovanja, hemodinamski parametri su se u grupi rispondera statistički značajno promenili tokom perioda praćenja, došlo je do značajne redukcije prosečnih volumena (ESV: 176.14ml vs. 100.78ml; $p=0.0001$; EDV: 240.81ml vs. 173.65ml; $p=0.0001$) i porasta EF (27.67% vs. 44.00%; $p=0.0001$). U grupi nonrispondera je došlo do porasta prosečne vrednosti EF ali to hemodinamsko poboljšanje nije bilo statistički značajno (27.15% vs. 29.31%; $p=0.350$). S druge strane *dolazi do porasta prosečnih vrednosti volumena* nakon 12 meseci praćenja u odnosu na početne. Ta promena takođe nije statistički značajna (ESV: 171.63ml vs. 182.00ml; $p=0.266$; EDV: 240.75ml vs. 256.70ml; $p=0.144$).

➤ U ispitivanoj grupi bolesnika, nakon 12 meseci praćenja, došlo je do značajne korekcije mehaničke asinhronije u odnosu na početni nalaz, i to one definisane kvalitativnim parametrima, kako mereni ehokardiografijom u miru, tako i tokom DSE (AR: 23% vs. 0%; $p=0.001$; SF: 42% vs. 5%; $p=0.0001$; ARdob: 33% vs.

0%; $p=0.0001$; SFdob: 60% vs. 7%; $p=0.0001$). **“Apickal rocking” je jedini parameter asinhronije koji je u potpunosti korigovan biventrikularnim pejsingom, i do kraja praćenja (12 meseci), nije detektovan ni kod jednog bolesnika u posmatranoj grupi.** Učestalost kvantitativnih parametara mehaničke asinhronije, inter- i intraventrikularna asinhronija, su se u posmatranoj grupi bolesnika smanjili tokom perioda praćenja, ali to smanjenje nije bilo statistički značajno (VVasinh: 44% vs. 30%; $p=0.183$; IVasinh: 72% vs. 56%; $p=0.109$).

➤ U grupi rispondera kvalitativni parametri mehaničke asinhronije značajno se koriguju već nakon 6 meseci praćenja u odnosu na početni nalaz. Taj se trend održava i posle 12 meseci od ugradnje CRT, i to kako TTE u miru, tako i tokom DSE (AR: 30% vs. 0%; $p=0.001$; SF: 43% vs. 3%; $p=0.0001$; ARdob 45% vs. 0%; $p=0.0001$, SFdob: 69% vs. 7%; $p=0.0001$). Ta razlika je visoko statistički značajna. Kvantitativni takođe imaju trend smanjenja, ali statistički neznačajnog.

➤ U grupi nonrispondera tokom 6 meseci praćenja dolazi do značajne korekcije markera kvalitativne asinhronije označenog kao “septal flash” tokom TTE u miru (SF:35% vs. 10%; $p=0.021$), ali se testiranjem DSE postojanje i tog markera asinhronije razotkrilo kod 20% bolesnika i nakon 6 meseci biventrikularnog pesinga (SFdob: 40% vs 20%; $p=0.104$). 12 meseci biventrikularnog pejsinga u grupi nonrispondera dovodi do značajne korekcije ovog pokazatelja mehaničke asinhronije (SF: 38% vs. 8%; $p=0.040$), i ta korekcija se održava i tokom DSE (SFdob: 38% vs. 8%; $p=0.040$). U ovoj grupi bolesnika ostali izmereni parametri asinhronije nisu korigovani tokom perioda praćenja, mada je došlo do smanjenja prosečnih vrednosti kvalitativnih parametara asinhronije, ali bez statističke značajnosti.

➤ U našoj studiji kod svakog bolesnika rađena je procena kinetike 16 segmenata LV, sa TTE u miru i tokom strehokardiografije sa niskodoznim dobutaminom, sa ocenama od 1=normokinetičan do 4=diskinetičan, izračunavao se indeks pokretljivosti zidova (Wall Motion Score Index WMSI) prema preporukama

Evropskog i Američkog ehokardiografskog društva, koji je je računat kao količnik ukupnog skora sa brojem segmenata. Poređenjem WMSI u miru, tokom TTE, pre ugradnje CRT, između grupa rispondera i nonrispondera, dobijeno je da je WMSImir značajno bolji u grupi rispondera (2.31 ± 0.218 vs. 2.44 ± 0.196 , $p=0.032$). Takođe je značajna razlika WMSI u ove dve grupe tokom DSE, u grupi rispondera je značajno bolji (1.85 ± 0.290 vs. 2.06 ± 0.328 , $p=0.020$).

➤ **ROC analizom se dobija prediktivni značaj očuvane kontraktilne rezerve. Sa senzitivnošću od 83% i specifičnošću od 52% delta WMSI (razlika WMSI u miru i tokom DSE) definiše rispondere, sa “cut off” vrednošću od $\Delta WMSI \geq 0.28$ (area ispod krive = 0.66; 95% CI 0.502-0.826; $P < 0.048$)**

➤ **Ustanovljena je i značajna korelacije između $\Delta WMSI$ pre ugradnje CRT i EF posle 12 meseci, $p=0.027$.**

➤ **U našoj studiji, upotrebom tablica kontigencije izračunato je da je senzitivnost ARdob (pozitivna prediktivna vrednost) 36%, a specifičnost (negativna prediktivna vrednost) 95%, u predikciji rispondera.**

➤ **Takođe, multivarijantnom regresionom analizom se „apickal rocking“ tokom DSE (ARdob $p=0.001$), izdvojio kao nezavisni prediktor rispondera.**

➤ **Koristeći ROC analizu (receiver operating characteristic analysis) CFR ≥ 1.79 izmeren pre ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера definiše rispondere sa senzitivnošću od 82% i specifičnošću 78% (area ispod krive = 0.78; 95% CI 0.626-0.938; $P < 0.002$)**

➤ **CFR pre ugradnje CRT takođe značajno korelira sa smanjenjem ESV nakon 12 meseci praćenja, markerom reverznog remodelovanja leve komore.**

➤ Prema univarijantnoj regresionoj analizi najznačajniji prediktori respondra su tip CMP (ishemijska ili nesihemijska dilatativna), (CMP $p=0.028$), prisustvo LBBB (LBBB $p=0.005$), WMSI u miru i tokom DSE (WMSImir $p=0.032$ i WMSIdob $p=0.020$), „apickal rocking“ u miru i tokom DSE (AR $p=0.025$ i ARdob 0.002), „septal flash“ tokom DSE (SFdob $p=0.045$), delta varijacija WMSI mir-stres ≥ 0.20 ($\Delta WMSI \geq 0.20$ $p=0.003$) i CFR pre ugradnje CRT (CFRpreCRT $p=0.001$).

➤ **Multivarijantnom regresionom analizom su se kao nezavisni prediktori izdvojili „apickal rocking“ tokom DSE (ARdob $p=0.001$) i CFR pre ugradnje CRT (CFR pre CRT $p= 0.0001$)**

Iz svega iznetog može se zaključiti da stresehokardiografija sa niskodoznim dobutaminom, neinvazivna metoda, primenljiva u većini ehokardiografskih laboratorija, može doprineti boljoj selekciji bolesnika za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti, pre svega razotkrivanjem kvalitativnih parametara mehaničke asinhronije, takozvana funkcionalna asinhronija, “septal flash” i “apickal rocking” koji su jednostavni za detekciju, a moguće ih je i kvantitativno izraziti. Takođe se ovom metodom može ustanoviti prisustvo kontraktilne rezerve miokarda leve komore kao značajnog fiziološkog preduslova za njen funkcionalni oporavak na primenjeno lečenje.

Ovom studijom smo pokazali da, i kad je najbolje raspoloživo lečenje srčane slabosti u potpunosti primenjeno (medikamentno i CRT), bolesnici sa teško kompromitovanom rezervom koronarnog protoka, $CFR \leq 1.79$, nemaju značajan funkcionalni oporavak leve komore. Udruženi efekat nekoliko pobrojanih mehanizama najverovatnije doprinosi tome: povišen end-dijastolni pritisak leve komore, izražen stress zidova LV i redukovana kapilarna mreža vode u patofiziološko stanje u kome je ceo kapilarni volumen već regrutovan da prilagodi koronarni protok, bez mogućnosti za dodatnom vazodilatacijom i porastom koronarnog protoka pri hiperemiji, uzrokujući snižen CFR.

.

7. LITERATURA

1. Martin DO, Lemke B, Birnie D, Krum H, Lee KL, Aonuma K, et al. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm*. 2012 Nov;9(11):1807-14.
2. Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Vilorio E, De Lurgio D, Foster E. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation*. 2007 Apr 24;115(16):2136-44.
3. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, Ravazzi PA, Santini M, Zardini M, et al. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J*. 2006 Jul;152(1):155 e1-7.
4. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008 Oct;29(19):2388-442.
5. Boriani G, Kranig W, Donal E, Calo L, Casella M, Delarche N, et al. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. *Am Heart J*. 2010 Jun;159(6):1052-8 e1.

6. Liang Y, Pan W, Su Y, Ge J. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing isolated left ventricular and biventricular pacing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2011 Oct 15;108(8):1160-5.
7. Thibault B, Ducharme A, Harel F, White M, O'Meara E, Guertin MC, et al. Left ventricular versus simultaneous biventricular pacing in patients with heart failure and a QRS complex ≥ 120 milliseconds. *Circulation.* 2011 Dec 20;124(25):2874-81.
8. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2011 Oct;32(19):2420-9.
9. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2002 Nov;23(22):1780-7.
10. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Oct 7;52(15):1239-46.
11. Bogale N, Witte K, Priori S, Cleland J, Auricchio A, Gadler F, et al. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *Eur J Heart Fail.* 2011 Sep;13(9):974-83.
12. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):194-201.
13. Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M, Faris OP, Tunin RS, DiSilvestre D, et al. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation.* 2003 Aug 26;108(8):929-32.
14. Chakir K, Daya SK, Tunin RS, Helm RH, Byrne MJ, Dimaano VL, et al. Reversal of global apoptosis and regional stress kinase activation by cardiac resynchronization. *Circulation.* 2008 Mar 18;117(11):1369-77.

15. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346(24):1845-53.
16. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1;361(14):1329-38.
17. Brignole M, Botto GL, Mont L, Oddone D, Iacopino S, De Marchi G, et al. Predictors of clinical efficacy of 'Ablate and Pace' therapy in patients with permanent atrial fibrillation. *Heart*. 2012 Feb;98(4):297-302.
18. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001 Mar 22;344(12):873-80.
19. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2140-50.
20. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Apr 14;352(15):1539-49.
21. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The CARE-HF study (CArdiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail*. 2001 Aug;3(4):481-9.
22. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2005 Mar 2;7(2):243-51.
23. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Baseline characteristics of patients recruited into the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2005 Mar 2;7(2):205-14.

24. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 2006 Aug;27(16):1928-32.
25. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(21):2677-87.
26. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, Vanderheyden M, Goethals M, De Zutter M, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation*. 2004 Mar 2;109(8):978-83.
27. Yu CM, Fung JW, Chan CK, Chan YS, Zhang Q, Lin H, et al. Comparison of efficacy of reverse remodeling and clinical improvement for relatively narrow and wide QRS complexes after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004 Sep;15(9):1058-65.
28. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Genovese L, Pini D, Faletra F, et al. Is the outcome of cardiac resynchronization therapy related to the underlying etiology? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Jan;26(1 Pt 2):175-80.
29. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Bocciolone M, Genovese L, Mangiavacchi M, et al. Is the left ventricular lateral wall the best lead implantation site for cardiac resynchronization therapy? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Jan;26(1 Pt 2):162-8.
30. Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, Mollema SA, Bleeker GB, Boersma E, et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 21;52(17):1402-9.

31. Zhang Q, Yip GW, Chan YS, Fung JW, Chan W, Lam YY, et al. Incremental prognostic value of combining left ventricular lead position and systolic dyssynchrony in predicting long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Dec;117(11):397-404.
32. Gras D, Bocker D, Lunati M, Wellens HJ, Calvert M, Freemantle N, et al. Implantation of cardiac resynchronization therapy systems in the CARE-HF trial: procedural success rate and safety. *Europace*. 2007 Jul;9(7):516-22.
33. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2011 Mar 22;123(11):1159-66.
34. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Feb 6;39(3):489-99.
35. Becker M, Franke A, Breithardt OA, Ocklenburg C, Kaminski T, Kramann R, et al. Impact of left ventricular lead position on the efficacy of cardiac resynchronisation therapy: a two-dimensional strain echocardiography study. *Heart*. 2007 Oct;93(10):1197-203.
36. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Apr 24;59(17):1509-18.
37. Ailawadi G, Lapar DJ, Swenson BR, Maxwell CD, Girotti ME, Bergin JD, et al. Surgically placed left ventricular leads provide similar outcomes to percutaneous leads in patients with failed coronary sinus lead placement. *Heart Rhythm*. 2010 May;7(5):619-25.
38. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 27;53(4):355-60.

39. Mullens W, Grimm RA, Verga T, Dresing T, Starling RC, Wilkoff BL, et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 3;53(9):765-73.
40. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 2;44(9):1834-40.
41. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Nov 6;40(9):1615-22.
42. Marcus GM, Rose E, Vilorio EM, Schafer J, De Marco T, Saxon LA, et al. Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 20;46(12):2208-14.
43. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2009 Jul;11(7):699-705.
44. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):e391-479.
45. Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart*. 2003 Jan;89(1):54-60.
46. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J*. 2004 Apr;25(7):571-8.

47. Vinereanu D, Bleasdale R, Turner M, Frenneaux MP, Fraser AG. Comparison of left ventricular-biventricular pacing on ventricular synchrony, mitral regurgitation, and global left ventricular function in patients with severe chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2004 Aug 15;94(4):519-21.
48. Turner MS, Bleasdale RA, Vinereanu D, Mumford CE, Paul V, Fraser AG, et al. Electrical and mechanical components of dyssynchrony in heart failure patients with normal QRS duration and left bundle-branch block: impact of left and biventricular pacing. *Circulation.* 2004 Jun 1;109(21):2544-9.
49. Gorcsan J, 3rd, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, et al. 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 Mar;21(3):191-213.
50. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 14;53(15):e1-e90.
51. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008 May 20;117(20):2608-16.
52. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, de Roos A, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2006 Feb 21;113(7):969-76.
53. Becker M, Hoffmann R, Schmitz F, Hundemer A, Kuhl H, Schauerte P, et al. Relation of optimal lead positioning as defined by three-dimensional echocardiography to long-term benefit of cardiac resynchronization. *Am J Cardiol.* 2007 Dec 1;100(11):1671-6.

54. Vesely MR, Li S, Kop WJ, Reese A, Marshall J, Shorofsky SR, et al. Test-retest reliability of assessment for intraventricular dyssynchrony by tissue Doppler imaging echocardiography. *Am J Cardiol.* 2008 Mar 1;101(5):645-50.
55. Cazeau S, Jauvert G, Alonso C, Bordachar P, Lazarus A, Ritter P. [Echocardiographic modelling of cardiac asynchronism: prospective evaluation before and after multisite stimulation]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2003 Jun;96(6):659-64.
56. Achilli A, Peraldo C, Sassara M, Orazi S, Bianchi S, Laurenzi F, et al. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy: the selection of candidates for CRT (SCART) study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006 Dec;29 Suppl 2:S11-9.
57. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, Cleland JG, Tavazzi L. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *Eur Heart J.* 2007 Aug;28(15):1827-34.
58. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jan 4;45(1):65-9.
59. Borges AC, Kivelitz D, Walde T, Reibis RK, Grohmann A, Panda A, et al. Apical tissue tracking echocardiography for characterization of regional left ventricular function: comparison with magnetic resonance imaging in patients after myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003 Mar;16(3):254-62.
60. Mele D, Pasanisi G, Heimdal A, Cittanti C, Guardigli G, Levine RA, et al. Improved recognition of dysfunctioning myocardial segments by longitudinal strain rate versus velocity in patients with myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Apr;17(4):313-21.
61. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2004 Jul 6;110(1):66-73.

62. Gorcsan J, 3rd, Oyenuga O, Habib PJ, Tanaka H, Adelstein EC, Hara H, et al. Relationship of echocardiographic dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010 Nov 9;122(19):1910-8.
63. Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, Tops LF, Mollema SA, Marsan NA, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 20;51(20):1944-52.
64. Parsai C, Bijnens B, Sutherland GR, Baltabaeva A, Claus P, Marciniak M, et al. Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. *Eur Heart J*. 2009 Apr;30(8):940-9.
65. Szulik M, Tillekaerts M, Vangeel V, Ganame J, Willems R, Lenarczyk R, et al. Assessment of apical rocking: a new, integrative approach for selection of candidates for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr*. 2010 Dec;11(10):863-9.
66. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan 21;43(2):248-56.
67. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, Steendijk P, Boersma E, Dibbets-Schneider P, et al. Extent of viability to predict response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure patients. *J Nucl Med*. 2006 Oct;47(10):1565-70.
68. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, Steendijk P, Boersma E, Dibbets-Schneider P, et al. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(1):33-41.
69. Becker M, Bilke E, Kuhl H, Katoh M, Kramann R, Franke A, et al. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function. *Heart*. 2006 Aug;92(8):1102-8.

70. Sonnenblick EH, Frishman WH, LeJemtel TH. Dobutamine: a new synthetic cardioactive sympathetic amine. *N Engl J Med*. 1979 Jan 4;300(1):17-22.
71. Sun KT, Czernin J, Krivokapich J, Lau YK, Bottcher M, Maurer G, et al. Effects of dobutamine stimulation on myocardial blood flow, glucose metabolism, and wall motion in normal and dysfunctional myocardium. *Circulation*. 1996 Dec 15;94(12):3146-54.
72. Schulz R, Heusch G. Characterization of hibernating and stunned myocardium. *Eur Heart J*. 1995 Oct;16 Suppl J:19-25.
73. Picano E. Stress echocardiography. From pathophysiological toy to diagnostic tool. *Circulation*. 1992 Apr;85(4):1604-12.
74. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982 Dec;66(6):1146-9.
75. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J*. 1989 Jan;117(1):211-21.
76. Schinkel AF, Bax JJ, Boersma E, Elhendy A, Vourvouri EC, Roelandt JR, et al. Assessment of residual myocardial viability in regions with chronic electrocardiographic Q-wave infarction. *Am Heart J*. 2002 Nov;144(5):865-9.
77. Senior R, Lahiri A. Role of dobutamine echocardiography in detection of myocardial viability for predicting outcome after revascularization in ischemic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001 Mar;14(3):240-8.
78. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation*. 1995 Feb 1;91(3):663-70.
79. Picano E, Sicari R, Landi P, Cortigiani L, Bigi R, Coletta C, et al. Prognostic value of myocardial viability in medically treated patients with global left ventricular dysfunction early after an acute uncomplicated myocardial infarction: a dobutamine stress echocardiographic study. *Circulation*. 1998 Sep 15;98(11):1078-84.

80. Nesto RW, Cohn LH, Collins JJ, Jr., Wynne J, Holman L, Cohn PF. Inotropic contractile reserve: a useful predictor of increased 5 year survival and improved postoperative left ventricular function in patients with coronary artery disease and reduced ejection fraction. *Am J Cardiol.* 1982 Jul;50(1):39-44.
81. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, Rambaldi R, et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Jul;34(1):163-9.
82. Schinkel AF, Poldermans D, Rizzello V, Vanoverschelde JL, Elhendy A, Boersma E, et al. Why do patients with ischemic cardiomyopathy and a substantial amount of viable myocardium not always recover in function after revascularization? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Feb;127(2):385-90.
83. Pratali L, Picano E, Otasevic P, Vigna C, Palinkas A, Cortigiani L, et al. Prognostic significance of the dobutamine echocardiography test in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2001 Dec 15;88(12):1374-8.
84. Muto C, Gasparini M, Iacopino S, Peraldo C, Curnis A, Sassone B, et al. Efficacy of LOw-dose DObutamine stress-echocardiography to predict cardiac resynchronization therapy response (LODO-CRT) multicenter prospective study: design and rationale. *Am Heart J.* 2008 Oct;156(4):656-61.
85. Drozd J, Krzeminska-Pakula M, Plewka M, Ciesielczyk M, Kasprzak JD. Prognostic value of low-dose dobutamine echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Chest.* 2002 Apr;121(4):1216-22.
86. Eichhorn EJ, Grayburn PA, Mayer SA, St John Sutton M, Appleton C, Plehn J, et al. Myocardial contractile reserve by dobutamine stress echocardiography predicts improvement in ejection fraction with beta-blockade in patients with heart failure: the Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *Circulation.* 2003 Nov 11;108(19):2336-41.

87. Da Costa A, Thevenin J, Roche F, Faure E, Romeyer-Bouchard C, Messier M, et al. Prospective validation of stress echocardiography as an identifier of cardiac resynchronization therapy responders. *Heart Rhythm*. 2006 Apr;3(4):406-13.
88. Muto C, Gasparini M, Neja CP, Iacopino S, Davinelli M, Zanon F, et al. Presence of left ventricular contractile reserve predicts midterm response to cardiac resynchronization therapy--results from the LOw dose DObutamine stress-echo test in Cardiac Resynchronization Therapy (LODO-CRT) trial. *Heart Rhythm*. 2010 Nov;7(11):1600-5.
89. Lafitte S, Bordachar P, Lafitte M, Garrigue S, Reuter S, Reant P, et al. Dynamic ventricular dyssynchrony: an exercise-echocardiography study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 6;47(11):2253-9.
90. Rocchi G, Bertini M, Biffi M, Ziacchi M, Biagini E, Gallelli I, et al. Exercise stress echocardiography is superior to rest echocardiography in predicting left ventricular reverse remodelling and functional improvement after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2009 Jan;30(1):89-97.
91. Parsai C, Baltabaeva A, Anderson L, Chaparro M, Bijmens B, Sutherland GR. Low-dose dobutamine stress echo to quantify the degree of remodelling after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2009 Apr;30(8):950-8.
92. Mosher P, Ross J, Jr., McFate PA, Shaw RF. Control of Coronary Blood Flow by an Autoregulatory Mechanism. *Circ Res*. 1964 Mar;14:250-9.
93. Hoffman JI. Problems of coronary flow reserve. *Ann Biomed Eng*. 2000 Aug;28(8):884-96.
94. Dimitrow PP, Galderisi M, Rigo F. The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:18.
95. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:8.

96. Marks DS, Gudapati S, Prisant LM, Weir B, diDonato-Gonzalez C, Waller JL, et al. Mortality in patients with microvascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004 Jun;6(6):304-9.
97. Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis*. 2004 Aug;15(5):259-64.
98. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Pratali L, Cortigiani L, Sicari R, et al. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006 Jun;27(11):1319-23.
99. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2002 Jan 15;105(2):186-93.
100. Yokoyama I, Inoue Y, Moritan T, Ohtomo K, Nagai R. Impaired myocardial vasodilatation during hyperaemic stress is improved by simvastatin but not by pravastatin in patients with hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2004 Apr;25(8):671-9.
101. Hildick-Smith DJ, Shapiro LM. Coronary flow reserve improves after aortic valve replacement for aortic stenosis: an adenosine transthoracic echocardiography study. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov 15;36(6):1889-96.
102. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.
103. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2008 Jul;9(4):415-37.

104. Hummel JP, Lindner JR, Belcik JT, Ferguson JD, Mangrum JM, Bergin JD, et al. Extent of myocardial viability predicts response to biventricular pacing in ischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2005 Nov;2(11):1211-7.
105. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 2;52(23):1834-43.
106. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2012 Feb;163(2):260-7 e3.
107. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011 Mar 15;123(10):1061-72.
108. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jun;14(6):628-34.
109. Diaz-Infante E, Mont L, Leal J, Garcia-Bolao I, Fernandez-Lozano I, Hernandez-Madrid A, et al. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2005 Jun 15;95(12):1436-40.
110. Lecoq G, Leclercq C, Leray E, Crocq C, Alonso C, de Place C, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2005 Jun;26(11):1094-100.
111. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2002 Feb 1;89(3):346-50.

112. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005 Sep 13;112(11):1580-6.
113. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):1957-65.
114. De Boeck BW, Meine M, Leenders GE, Teske AJ, van Wessel H, Kirkels JH, et al. Practical and conceptual limitations of tissue Doppler imaging to predict reverse remodelling in cardiac resynchronisation therapy. *Eur J Heart Fail*. 2008 Mar;10(3):281-90.
115. Gradaus R, Stuckenburg V, Loher A, Kobe J, Reinke F, Gunia S, et al. Diastolic filling pattern and left ventricular diameter predict response and prognosis after cardiac resynchronisation therapy. *Heart*. 2008 Aug;94(8):1026-31.
116. Chaudhry FA, Tauke JT, Alessandrini RS, Vardi G, Parker MA, Bonow RO. Prognostic implications of myocardial contractile reserve in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Sep;34(3):730-8.
117. Senior R, Kaul S, Lahiri A. Myocardial viability on echocardiography predicts long-term survival after revascularization in patients with ischemic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jun;33(7):1848-54.
118. Ramahi TM, Longo MD, Cadariu AR, Rohlf K, Slade M, Carolan S, et al. Dobutamine-induced augmentation of left ventricular ejection fraction predicts survival of heart failure patients with severe non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2001 May;22(10):849-56.
119. Ypenburg C, Sieders A, Bleeker GB, Holman ER, van der Wall EE, Schalij MJ, et al. Myocardial contractile reserve predicts improvement in left ventricular function after cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J*. 2007 Dec;154(6):1160-5.
120. Breithardt OA, Stellbrink C, Herbots L, Claus P, Sinha AM, Bijnens B, et al. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in

patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Aug 6;42(3):486-94.

121. Tanaka H, Kawai H, Tatsumi K, Kataoka T, Onishi T, Yoshida A, et al. Large response to cardiac resynchronization therapy in a patient with segmental paradoxical systolic expansion identified by strain imaging. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Oct;10(7):889-92.

122. Carasso S, Rakowski H, Witte KK, Smith P, Carasso D, Garceau P, et al. Left ventricular strain patterns in dilated cardiomyopathy predict response to cardiac resynchronization therapy: timing is not everything. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Mar;22(3):242-50.

123. Soliman OI, Theuns DA, Geleijnse ML, Anwar AM, Nemes A, Caliskan K, et al. Spectral pulsed-wave tissue Doppler imaging lateral-to-septal delay fails to predict clinical or echocardiographic outcome after cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2007 Feb;9(2):113-8.

124. Tournoux F, Singh JP, Chan RC, Chen-Tournoux A, McCarty D, Manzke R, et al. Absence of left ventricular apical rocking and atrial-ventricular dyssynchrony predicts non-response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 Jan;13(1):86-94.

125. Izumo M, Lancellotti P, Suzuki K, Kou S, Shimozato T, Hayashi A, et al. Three-dimensional echocardiographic assessments of exercise-induced changes in left ventricular shape and dyssynchrony in patients with dynamic functional mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Dec;10(8):961-7.

126. Scrutinio D, Napoli V, Passantino A, Ricci A, Lagioia R, Rizzon P. Low-dose dobutamine responsiveness in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to exercise capacity and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2000 Jun;21(11):927-34.

127. Otasevic P, Popovic ZB, Vasiljevic JD, Vidakovic R, Pratali L, Vlahovic A, et al. Relation of myocardial histomorphometric features and left ventricular contractile reserve assessed by high-dose dobutamine stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2005 Jan;7(1):49-56.

128. Nagueh SF, Mikati I, Weilbaecher D, Reardon MJ, Al-Zaghrini GJ, Cacela D, et al. Relation of the contractile reserve of hibernating myocardium to myocardial structure in humans. *Circulation*. 1999 Aug 3;100(5):490-6.
129. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov 15;30(6):1451-60.
130. Lim P, Bars C, Mitchell-Heggs L, Roiron C, Elbaz N, Hamdaoui B, et al. Importance of contractile reserve for CRT. *Europace*. 2007 Sep;9(9):739-43.
131. Pratali L, Otasevic P, Neskovic A, Molinaro S, Picano E. Prognostic value of pharmacologic stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a prospective, head-to-head comparison between dipyridamole and dobutamine test. *J Card Fail*. 2007 Dec;13(10):836-42.
132. Ciampi Q, Pratali L, Citro R, Piacenti M, Villari B, Picano E. Identification of responders to cardiac resynchronization therapy by contractile reserve during stress echocardiography. *Eur J Heart Fail*. 2009 May;11(5):489-96.
133. Bleeker GB, Schalij MJ, Van Der Wall EE, Bax JJ. Postero-lateral scar tissue resulting in non-response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Aug;17(8):899-901.
134. Hawkins NM, Petrie MC, Burgess MI, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: the fallacy of echocardiographic dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 26;53(21):1944-59.
135. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Sicari R, Picano E. The independent prognostic value of contractile and coronary flow reserve determined by dipyridamole stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007 Apr 15;99(8):1154-8.

136. Knaapen P, van Campen LM, de Cock CC, Gotte MJ, Visser CA, Lammertsma AA, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on myocardial perfusion reserve. *Circulation*. 2004 Aug 10;110(6):646-51.
137. Lindner O, Vogt J, Kammeier A, Wielepp P, Holzinger J, Baller D, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on global and regional oxygen consumption and myocardial blood flow in patients with non-ischaemic and ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2005 Jan;26(1):70-6.
138. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, Kaandorp TA, de Roos A, Schalij MJ, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2007 Mar 1;99(5):657-60.
139. Tsagalou EP, Anastasiou-Nana M, Agapitos E, Gika A, Drakos SG, Terrovitis JV, et al. Depressed coronary flow reserve is associated with decreased myocardial capillary density in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 21;52(17):1391-8.
140. Vanderheyden M, Bartunek J, Verstreken S, Mortier L, Goethals M, de Bruyne B. Non-invasive assessment of coronary flow reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy: hemodynamic correlations. *Eur J Echocardiogr*. 2005 Jan;6(1):47-53.
141. Treasure CB, Vita JA, Cox DA, Fish RD, Gordon JB, Mudge GH, et al. Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1990 Mar;81(3):772-9.
142. Nitenberg A, Foulst JM, Blanchet F, Zouieueche S. Multifactorial determinants of reduced coronary flow reserve after dipyridamole in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1985 Mar 1;55(6):748-54.
143. Skolidis EI, Kochiadakis GE, Koukouraki SI, Parthenakis FI, Karkavitsas NS, Vardas PE. Phasic coronary flow pattern and flow reserve in patients with left bundle branch block and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Apr;33(5):1338-46.
144. Neglia D, Parodi O, Gallopin M, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, et al. Myocardial blood flow response to pacing tachycardia and to dipyridamole infusion in

patients with dilated cardiomyopathy without overt heart failure. A quantitative assessment by positron emission tomography. *Circulation*. 1995 Aug 15;92(4):796-804.

145. Skolidis EI, Parthenakis FI, Patrianakos AP, Hamilos MI, Vardas PE. Regional coronary flow and contractile reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 16;44(10):2027-32.

146. van den Heuvel AF, van Veldhuisen DJ, van der Wall EE, Blanksma PK, Siebelink HM, Vaalburg WM, et al. Regional myocardial blood flow reserve impairment and metabolic changes suggesting myocardial ischemia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan;35(1):19-28.

147. Lafitte S, Garrigue S, Perron JM, Bordachar P, Reuter S, Jais P, et al. Improvement of left ventricular wall synchronization with multisite ventricular pacing in heart failure: a prospective study using Doppler tissue imaging. *Eur J Heart Fail*. 2004 Mar 1;6(2):203-12.

148. Schuster P, Faerestrand S, Ohm OJ. Colour tissue velocity imaging can show resynchronisation of longitudinal left ventricular contraction pattern by biventricular pacing in patients with severe heart failure. *Heart*. 2003 Aug;89(8):859-64.

149. Gasparini M, Muto C, Iacopino S, Zanon F, Dicandia C, Distefano G, et al. Low-dose dobutamine test associated with interventricular dyssynchrony: a useful tool to identify cardiac resynchronization therapy responders: data from the LOW dose DObutamine stress-echo test in Cardiac Resynchronization Therapy (LODO-CRT) phase 2 study. *Am Heart J*. 2012 Mar;163(3):422-9.

BIOGRAFIJA

Gabrijela Nikčević rođena 18.04.1970.u Beogradu.

Medicinski fakultet: Diplomirala na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu (1988-1994), srednja ocena 9.04.

Stalno zaposlenje: Zaposlena u Kliničkom centru Srbije od 1995. Godine Institutu za kardiovaskularne bolesti- Urgentni centar, urgentna kardiologija, od 2007. god u Pejсмеjker centru KCS.

Klinička specijalnost: specijalista Interne medicine od 2001.

Akademski karijera: magistar iz oblasti kardiologije od 2010.,

Treninzi, veštine i oblasti rada u kardiologiji: urgentna kardiologija (1994-2007), ehokardiografija, pejsmejkeri, resinhronizaciona terapija srčane slabosti (od 2007)

Naučni rad: Učestvovala kao ko-istraživač u više multicentričnih, internacionalnih i domaćih naučnih studija iz oblasti pejsmejkera, od kojih su najvažnije:

- „Inovate HF study“, Biocontrol, 2011 – u toku, koistraživač
- “aCRT”: Medtronic, USA, 2010, koistraživač

Održala više predavanja na domaćim i inostranim sastancima i kongresima.

Objavila više sažetaka radova na međunarodnim i domaćim kongresima.

Citirana u radu:

Lancellotti P, Magne J, Sicari R, Kitsiou A, Frank H, Miller O, and Badano L.P.EuroEcho and other imaging modalities:highlights, European Heart Journal – Cardiovascular Imaging (2013) 14, 195–200doi:10.1093/ehjci/jet007

Objavila 3 rada in-extenso u CCI:

1. Ehokardiografska procena mitralne stenoze

Tomić M., Vukčević-Milošević G. Kostić J., Nikčević G., Boričić M., Nedeljković O., Radovanović M., Radovanović N., Draganić G., Petrović M., Vujisić-Tešić B., Acta Clinica 2011, vol. 11, br. 2, str. 100-115

2. Pacemaker Optimization Guided by Echocardiography in Cardiac Resynchronization Therapy

Trifunović D., Petrović M., Milašinović G., Vujisić-Tešić B., Boričić-ostić M., Nedeljković I., Jelić V., Živković M., Jivanović V., Petrović O., Banović M., Nikčević G., Ostojić M. SRPSKI ARHIV ZA CELOKUPNO LEKARSTVO, (2009), vol. 137 br. 7-8, str. 416-422

3. Prognostic role of coronary flow reserve for left ventricular functional improvement after cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy

Djordjevic Dikic A., Nikcevic G., Raspopovic S., Jovanovic V., Tesic M., Beleslin B., Stepanovic J., Giga V., Milasinovic G., European Heart Journal – Cardiovascular Imaging; 2014 Dec;15(12):1344-9

Član Srpskog lekarskog društva, Srpskog kardiološkog udruženja

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Dr Gabrijela Nikčević

broj upisa _____

Izjavljujem

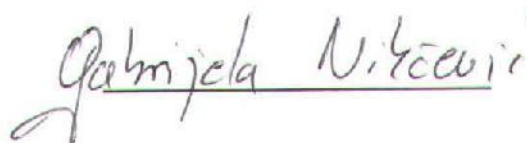
da je doktorska disertacija pod naslovom

*Doprinos dobutaminske stress-ehokardiografije u selekciji bolesnika
za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti*

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 01.06.2015.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Gabrijela Nikčević

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada Doprinos dobutamiske stress-ehokardiografije u selekciji
bolesnika za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti

Mentor Prof Dr Goran Milašinović

Potpisani Dr Gabrijela Nikčević

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 01.06.2015.

Gabrijela Nikčević

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Doprinos dobutaminske stress-ehokardiografije u selekciji bolesnika za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 01.06.2015.

