

Univerzitet u Beogradu
Medicinski fakultet

Dr Dejan D. Vukajlović

Kontraktilna rezerva miokarda kao prediktor odgovora na resinhronizacionu terapiju srca

Doktorska disertacija

Beograd, 2014. godine

Belgrade University
Medical School

Dr Dejan Vukajlović

Myocardial contractile reserve as a predictor
of reponse to cardiac resynchronization
therapy

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014. godine

Informacije o Mentoru

Mentor:

Prof.Dr.Goran Milasinović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Informacije o Komisiji za ocenu doktorata:

Prof. dr Siniša Pavlović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. dr Rade Babić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. dr Dragan Kovačević, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Rezime na srpskom jeziku

Uvod: Broj bolesnika sa srčanom slabošću i širokim QRS-kompleksom, kod kojih izostaje efekat srčane resinhronizacione terapije (CRT) je i dalje visok, uprkos skorašnjem napretu u selekciji bolesnika za ovaj vid lečenja. U ovom doktoratu ispituje se prediktivnu vrednost kontraktile rezerve miokarda, određene pomoću dobutaminske stres-ehokardiografije (DSE), na efekat srčane resinhronizacione terapije u bolesnika sa srčanom slabošću i širokim QRS kompleksom.

Metodologija: U studiju se uključuju bolesnici sa neishemijskom kardiomiopatijom, i konvencionalnom indikacijom za ugradnju CRT-pejsmejkera. DSE se izvodi kod svih bolesnika pre implantacije pejsmejkera, sa maksimalnom dozom dobutamina od 20mcg/kg/min. Ispituje se uticaj indeksa kontraktilne rezerve miokarda – promena ejekcione frakcije leve komore (ΔEF) i promene u indeksu pokretljivosti zidova leve komore ($\Delta WMSI$), kao i različitih drugih demografskih, kliničkih, elektrokardiografskih i ehokardiografskih parametara, uključujući i parametre asinhronije, na efekat CRT. Pozitivan ukupni klinički odgovor na CRT je definisan kao poboljšanje NYHA klase za 1 klasu, 10% poboljšanje 6-minutnog testa hodanja, 10% poboljšanje vrednosti Kansas skora, odsustvo hospitalizacija zbog pogoršanja srčane slabosti tokom jednogodišnjeg praćenja nakon imlantacije CRT pejsmejekra, i pojava reverznog remodelovanja leve komore , definisano kao redukcija endsistolnog dijametra leve komore za 15% i povećanje ejekcione frakcije leve komore za 10%-ih poena. Super-responderima se smatraju bolesnici u kojih je došlo do popravljavanja ejekcione frakcije na preko 50%.

Rezultati: Multivarijantna analiza je pokazala da su ΔEF (OR 2,013 95% CI 1,168-3,469 $p < 0,05$), EF pre implantacije CRT pejsmejkera (OR 1,206, 95%CI 1,011-1,439, $p < 0,05$) i promena širine QRS kompleksa pre i nakon CRT-pejsinga (ΔQRS)

(OR 1,079, 95%CI 1,012-1,159 $p<0,05$) nezavisni prediktori ukupnog kliničkog odgovora na CRT. Slično tome, LVEF pre implantacije (OR 1,452, 95% CI:1,027-1,053; $p<0,05$), Δ QRS (OR 1,153, 95%CI:1,009-1,317; $p<0,05$), i Δ EF (OR 2,525, 95% CI 0,996-6,405; $p=0,51$) su nezavisni prediktori reverznog remodelovanja leve komore tokom CRT. Δ EF (OR=1,441, 95%CI:0,366-5,682; $p=0,047$) i širina QRS kompleksa pre implantacije CRT pejsmejker (OR=1,007, 95%CI:0,694-1,463; $p=0,047$) su nezavisni prediktori pojave super-respondera na CRT. Bolesnici sa Δ EF $>8,5\%$ i Δ WMSI $>0,27$ imaju značajno bolje preživljavanje bez hospitalizacije zbog pogoršanja srčane slabosti tokom jednogodišnjeg praćenja nakon implantacije CRT-pejsmejker (Log rank =13,423 $p<0,001$, i 9,952 $p=0,003$, respektivno).

Zaključak: Klinički i ehokardiografski odgovor na CRT u velikoj meri zavisi od postojanja kontraktilne rezerve miokarda, određene DSE. Bolesnici sa pozitivnim indeksa za postojanje kontraktilne rezerve imaju značajno bolje preživljavanje bez potrebe za rehospitalizacijom zbog pogoršanja srčane slabosti. Visoke vrednosti ovih indeksa, Δ WMSI $>0,7$ and Δ EF $>14\%$ ukazuju na bolesnike u kojih je moguć potpuni oporavak sistolne funkcije leve komore primenom CRT.

Ključne reci: srčana resinhronizaciona terapija, kontraktina rezerva miokarda, dobutamiska stres ehokardiografija

Abstract

Introduction: Despite the recent advances in selection of patients for cardiac resynchronization therapy (CRT) the rate of nonresponders to it remains high. In this study we evaluate the predictive role of myocardial contractile reserve assessed by dobutamine stress echocardiography (DSE) in candidates for CRT.

Methods: In this study we included 55 patients with non-ischaemic cardiomyopathy and conventional indication for CRT. Low dose DSE was performed with the maximum dose of 20mcg/kg/min. Indices of CR such as change in LVEF (Δ EF) and change in wall motion score index (Δ WMSI), as well as various other clinical, electrocardiographic and echocardiographic data, including parameters of asynchrony were assessed. Positive total clinical response to CRT was defined as improvement in NYHA class for 1 point, 10% improvement in 6 minute walking test, absence of hospitalization for worsening of heart failure 1 year after CRT implantation, and presence of reverse remodeling of left ventricle defined as reduction of LVESD for 15% and improvement of LVEF for 10%. Super-response to CRT was defined as improvement of LVEF to >50%.

Results: Multivariate analysis showed Δ EF (OR 2,013 95% CI 1,168-3,469 $p<0,05$), baseline EF (OR 1,206, 95%CI 1,011-1,439, $p<0,05$) and a change in QRS complex duration before and after pacemaker implantation (Δ QRS) (OR 1,079, 95%CI 1,012-1,159 $p<0,05$) to be independent predictors of positive total clinical CRT response. Similarly, baseline LVEF (OR 1,452, 95% CI:1,027-1,053; $p<0,05$), Δ QRS (OR 1,153, 95%CI:1009-1,317; $p<0,05$), and Δ EF (OR 2,525, 95% CI 0,996-6,405; $p=0,51$) were predictors of reverse remodeling. Δ EF (OR=1,441, 95%CI:0,366-5,682; $p=0,047$) and baseline QRS complex duration (OR=1,007, 95%CI:0,694-1,463; $p=0,047$) were independent predictors of super-response to CRT. Patients with

$\Delta EF > 8.5\%$ and $\Delta WMSI > 0,27$ have better survival free of rehospitalization for heart failure (Log rank =13,423 $p < 0,001$, and 9,952 $p = 0.003$, respectively) .

Conclusion: clinical response to CRT largely depends on CR as assessed by DSE.

Patients with positive indices for contractile reserve on DSE have better survival on CRT. High values for contractile reserve indices, $\Delta WMSI > 0,7$ and $\Delta EF > 14\%$ identify patients whose LV function might nearly completely recover under CRT.

Key words: cardiac resynchronization therapy, myocardial contractile reserve, dobutamine stress echocardiography

Sadržaj:

I. Uvod	1
II. Cilj rada	5
III. Metodologija	6
III.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju	6
III.2. Kriterijumi za isključivanje iz studije	7
III.3. Ehokardiografija	7
III.3.1. Dijametri srčanih šupljina	7
III.3.2. Ejekciona frakcija leve komore	8
III.3.3. Ehokardiografski parametri asinhronije	8
III.4. Dobutaminska stres ehokardiografija	9
III.5 Kontraktilna rezerva	10
III.5.1. Indeks pokreta zidova leve komore	10
III.5.2. Promena ejekcione frakcije	11
III.6. Implantacija pejsmejкера sa resinhronizacionom funkcijom	11
III.7. Praćenje bolesnika	12
III.8. Definicija ishoda	13
III.9. Statistička obrada podataka	13
IV. Rezultati	16
IV.1. Opšti podaci	16
IV.2. Ehokardiografski parametri	16
IV.3. Ehokardiografski parametri asinhronije	16
IV.4. Dobutaminski test	17
IV.5. Implantacija pejsmejкера	18
IV.6. Efekat resinhronizacione terapije	18
IV.7. Poredjenje različitih parametara u grupi sa i bez reverznog remodelovanja LK, odnosno sa i bez ukupnog kliničkog odgovora na CRT	20
IV.8. Poređenje različitih parametara u grupi super-respondera i non-super-respondera na resinhronizacionu terapiju	21
IV.9. Ranije definisane tačke razdvanja indeksa kontraktilne rezerve miokarda u dobutaminskom testu i odgovor na resinhronizacionu terapiju	21
IV.10. ROC krivulje	23
IV.10.a. ROC krivulje za predikciju ukupnog kliničkog odgovora na CRT	23

IV.10.b. ROC krivulja za predikciju reverznog remodelovanja	24
IV.10.c. ROC krivulja za predikciju pojave super-respondera	24
IV.11. Regresiona analiza prediktora reverznog remodelovanja	24
IV.12. Regresiona analiza prediktora ukupnog kliničkog odgovora	25
IV.13. Regresiona analiza prediktora pojave super-respondera	25
IV.14. Indeksi kontraktilne rezerve i preživljavanje bolesnika bez rehospitalizacije zbog pogoršanja srčane slabosti	25
V. Diskusija	27
V.1. Glavni rezultati studije	27
V.2. Efekat resinhronizacione terapije	28
V.3. Prediktori odgovora na resinhronizacionu terapiju	36
V.3.1. Problem definicije „respondera“ na resinhronizacionu terapiju	36
V.3.2. Širina QRS kompleksa	39
V.3.3. Mehanička asinhronija	43
V.3.3.1. konvencionalni ehokardiografski parametri	43
V.3.3.2. Tkivni dopler, „strain rate“, 3-D EHO	45
V.3.3.3. Neehokardiografske metode u proceni odgovora na CRT	51
V.3.3.3 A Radionuklidnska ispitivanja	51
V.3.3.3.B. Magnetna rezonanca	53
V.3.4. Etiologija srčane slabosti	54
V.3.5. Položaj elektrode	54
V.4. Kontraktilna rezerva miokarda i odgovor na resinhronizacionu terapiju	55
V.4.1. Primena dobutaminskog test u evaluaciji bolesnika sa srčanom slabosti i dilatativnom kardiomiopatijom	55
V.4.2. Izbor indeksa kontraktilnosti	57
V.4.3. Indeks pokreta zidova leve komore	58
V.4.4. Ejekciona frakcija	60
V.5. Primena dobutaminskog testa u evaluaciji odgovora na resinhronizacionu terapiju	62
V.6. Super-responderi	69
V.7. Kliničke implikacije	71
VI. Zaključci	72
VII. Literatura	73
VIII. Prilozi	85

a) Tabele	85
b) Grafikoni	93
IX.Biografija autora	106

Lista skraćenica korišćenih u tekstu:

BLG – blok leve grane Hisovog snopa

CRT - resinhronizaciona terapija srca, (engl.:cardiac resynchronization therapy)

EFLK- ejecciona frakcija leve komore

DTI- tkivni dopler (eng.: tissue doppler imaging)

IVMD – medjuventrikularno zaostajanje u kontrakciji (engl.: interventricular mechanical delay)

SPWMD – vremenska razlika u kontrakciji septuma i posteriornog zida leve komore (engl.:septal to posterior wall motion delay)

DTImax - Maksimalna razlika u vremenu do postizanja maksimalne sistolne brzine ejeckione faze između bilo koja 2 od 12 segmenata leve komore, DTI mera asinhronije

DTIsd – Standardna devijacija vremenu do postizanja maksimalne sistolne brzine ejeckione faze između bilo koja 2 od 12 segmenata leve komore, DTI mera asinhronije

NYHA- New York Heart Association klasifikacija simptoma srčane slabosti

LVEDD – enddijastolni dijametar leve komore, (Engl.:left ventricular enddiastolic diameter)

LVESD- endsistolni dijametar leve komore (engl.: left ventricular endsystolic diameter)

WMSI- „wall motion score index “, indeks pokretljivosti zidova tokom dobutaminskog testa

Δ WMSI – razlika indeksa pokretljivosti zidova leve komore na početku i na kraju dobutaminsog testa

Δ EF – razlika vrednosti ejeckione frakcije leve komore na kraju i na početku dobutaminskog testa

RV desna srčana komora, (engl.:right ventricle)

LV leva srčana komora (engl.:left ventricle)

RVA- apex desne komore

RVOT izlazni trakt desne komore, (engl.: right ventricular outflow tract)

MR – mitralna regurgitacija

PCWP – „peripheral capillary wedge pressure“, kapilarni pritisak u plućnoj cirkulaciji

CR - kontraktilna rezerva, „contractile reserve“

DSE- dobutaminski stres-ehokardiografski test

I. UVOD

Srčana slabost je klinički sindrom koji nastaje kao posledica strukturnog ili funkcionalnog oboljenja srca, u kojem je istiskivanje krvi i/ili punjenje srčanih komora krvlju, bez povišenih pritisaka punjenja leve i desne komore, nedovoljno u odnosu na potrebe organizma. Srčana slabost se manifestuje simptomima i znacima kongestije, odnosno zastoja krvi u pulmonalnom i sistemskom venskom krvotoku sa jedne, i simptomima i znacima nedovoljne perfuzije organa i tkiva, sa druge strane.

Srčana slabost u zemljama razvijenog sveta ima razmere epidemije. U SAD se procenjuje da svake godine ima preko 550 000 novoobolelih od srčane slabosti, dok se ukupan broj novoobolelih procenjuje na 4.9 miliona (1). Prevalenca srčane slabosti prema podacima najveće populacione studije bazirane na kliničkim kriterijumima srčane slabosti, Framingemske studije, iznosi 7.4 na 1000 za muškarce i 7.7 slučajeva na 1000 za žene, sa jasnim porastom oboljevanja u starijoj životnoj dobi (2). Imajući u vidu napredak u lečenju akutnog infarkta miokarda i ishemijske bolesti srca, koji povećava preživljavanje akutne faze miokarda, a samim tim i broj bolesnika sa hroničnim ishemijskom srčanom slabošću, kao i opšti trend starenja stanovništva, za očekivati je dalje povećanje oboljevanja od ovog sindroma.

Srčana slabost ima veliki značaj pre svega zbog visokog mortaliteta udruženog sa ovim stanjem, ali i zbog ozbiljnih socioekonomskih posledica. Aproksimativno između 1 i 2 % ukupnih izdataka iz zdravstvenog budžeta razvijenih zemalja zapadnog sveta se odvaja na lečenje srčane slabosti (3). Smrtnost bolesnika sa uznapredovalom srčanom slabošću je slična kao kod najtežih malignih oboljenja. Bolesnici u stadijumu A srčane slabosti imaju 5-godišnje preživljavanje 97%, dok je ono kod bolesnika sa stadijumom D smanjeno na svega 20% (4). Osim težine kliničke slike, veliki uticaj na preživljavanje bolesnika sa srčanom slabošću ima i pojava intraventrikularnog poremećaja srpovođenja, odnosno produženje trajanja QRS kompleksa. Postoje čvrsti dokazi da je mortalitet značajno povišen u bolesnika sa kardiomiopatijama različite etiologije, kod kojih postoji blok leve grane. Bolesnici sa srčanom slabošću i QRS kompleksom trajanja ispod 120 msec, imali su u toku trogodišnjeg praćenja smrtnost 20%, dok je mortalitet bolesnika sa QRS kompleksom dužim od 160 msec bio 58,3% (5). Epidemiološke studije su nedvosmisleno

pokazale ne samo da je incidenca intraventrikularnog poremećaja sprovođenja i bloka leve grane viša u bolesnika sa srčanom slabošću, nego i to da se u bolesnika sa ovim stanjem tokom trajanja bolesti povećava rizik od nastanka bloka leve grane.

Blok leve grane (BLG), odnosno intraventrikularni blok uzrokuje pojavu nesinhronne kontrakcije lateralnog i septalnog dela miokarda leve komore. Septalni delovi leve komore se kontrahuju dok aortna valvula još nije otvorena, dok se kasno kontrahujući delovi posterolateralnog zida leve komore kontrahuju nakon završene ejskzione faze sistole, ponekad i u ranoj dijastoli, uzrokujući , odnosno povećavajući sistolnu i nekad uzrokujući i dijastolnu mitralnu regurgitaciju. Nesinhrona kontrakcija miokarda leve komore uzrokuje povećanje intramiokardnog stresa, dovodi do distenzije nekontrahovanih delova miokarda, uslovljava slabiju perfuziju miokarda, i kao konačni efekat, uzrokuje smanjenje efikasnosti kontrakcije miokarda leve komore. Sve ovo ubrzava štetni proces remodelovanja leve komore, dovodeći do daljeg uvećanja leve komore i slabljenja istisne frakcije leve komore (ejskciona frakcija leve komore, EFLK). Osim poremećaja sistolne funkcije, asinhronija se ogleda i u slabljenju dijastolne funkcije, i povećanoj sklonosti ka atrijalnoj fibrilaciji, ali i malignim ventrikularnim poremećajima ritma. Krajnja posledica je povećanja stopa morbiditeta i mortaliteta bolesnika sa asinhronom kontrakcijom srca.

Srčana resinhronizaciona terapija („cardiac resynchronization therapy“, CRT) je vid nefarmakološkog lečenja bolesnika sa srčanom slabosti i intraventrikularnim blokom. Ona se sastoji u sinhronizovanoj električnoj stimulaciji pretkomore, desne i leve komore, pri čemu su vremenski odnosi između stimulusa u ove tri srčane šupljine tako podešeni da se neutrališe asinhronija, koja može postojati na atrioventrikularnom, interventrikularnom i intraventrikularnom nivou. CRT se sprovodi implantacijom posebnih pejsmejкера, sa jednom pretkomorskom i najčešće 2 komorske elektrode. Jedna se plasira na endokard desne srčane šupljine, dok se druga preko koronarnog sinusa i jedne od tributnih grana koronarnog sinusa plasira na epikard, optimalno posterolateralnog dela leve komore. Podešavanjem intervala između stimulacije desne i leve komore može se neutralisati asinhronija na intra- i inter- ventrikularnom nivou.

Efekti CRT su ispitani u više velikih multicentričnih, randomizovanih studija. Pokazano je da CRT popravlja subjektivno stanje bolesnika sa srčanom slabosti i blokom leve

grane, popravlja toleranciju fizičkog napora, dovodi do reverznog remodelovanja leve komore i konačno, smanjuje stopu hospitalizacije i smanjuje mortalitet ovih bolesnika. CRT u bolesnika sa sistolnom disfunkcijom leve komore ishemijske ili neishemijske etiologije, sa EFLK manjom od 35% i asinhronom kontrakcijom srca, za šta je u većini studija kao pokazatelj korišćeno postojanje BLG, povećava maksimalnu potrošnju kiseonika u toku ergospirometrijskog testa, popravlja kvalitet života bolesnika, vrednost šestominutnog testa hodanja, smanjuje NYHA klasu i smanjuje broj hospitalizacija (6,7). COMPANION studija je pokazala da primena CRT u bolesnika sa uznapredovalom srčanom slabošću i produženim trajanjem QRS kompleksa preko 120 msec, smanjuje ukupni mortalitet i učestalost hospitalizacija zbog bilo kog razloga, (stopa rizika 0.81; $p=0.014$), dok kombinovana primena CRT i implantabilnog defibrilatora značajno smanjuje mortalitet (8). CARE-HF studija je pokazala da CRT u bolesnika sa mehaničkom asinhronijom srčanog rada i srčanom slabošću smanjuje ukupni mortalitet i broj hospitalizacija zbog teških kardiovaskularnih događaja (stopa rizika 0.63; $p<0.001$). Ukupni mortalitet bolesnika sa uznapredovalom srčanom slabošću je implantacijom CRT pejsmejkeera u ovoj studiji smanjen za 36% (9).

Međutim, terapijski efekat CRT se ne uočava u svih bolesnika kod kojih primenjujemo ovu vrstu lečenja. U zavisnosti od definisanja pokazatelja kliničkog poboljšanja, udeo bolesnika koji imaju pozitivan odgovor na resinhronizacionu terapiju se kreće između 60 i 70%. Klinički i laboratorijski pokazatelji izostanka odgovora na CRT su u fokusu interesovana kardiološke javnosti poslednjih nekoliko godina. Identifikovano je nekoliko parametara koji mogu predvideti odgovor na ovaj vid lečenja srčane slabosti, a to su odsustvo mehaničke asinhronije kod manifestne električke asinhronije, neadekvatno pozicioniranje leve komorske elektrode na delu miokarda koji nema veliko kašnjenje, pozicioniranje elektrode na delu zahvaćenom postinfarktnim ožiljkom i slično. Ipak, čak i eventualnom korekcijom ovih pokazatelja se dalje ne povećava udeo bolesnika sa pozitivnim odgovorom na resinhronizacionu terapiju, selekcionisanih na osnovu važećih preporuka dobre kliničke prakse.

Kontraktalna rezerva miokarda se kod bolesnika sa srčanom slabosti može odrediti dobutaminskim testom. Pojedini bolesnici imaju hibernisan miokard, koji je u bazalnim uslovima slabe kontraktilnosti, ali se nakon davanja beta-agonista dobutamina u srednjoj

ili visokoj dozi uočava poboljšanje kinetike prethodno hipo- ili akintečnih segmenata, i/ili poboljšanje snižene EFLK. Bolesnici sa sračnom slabošću ishemijske etiologije, u kojih je dobutaminskim testom nadjena vijabilnost velikog dela zida LK, žive duže nakon hirurške revaskularizacije miokarda, nego oni bolesnici u kojih nije nadjen vijabilni miokard (10). Pokazano je da bolesnici sa neishemisjkom kardiomiopatijom sa očuvanom kotraktilnom rezervom miokarda, imaju nižu stopu morbiditeta i mortaliteta (11), i da imaju bolji odgovor na terapiju beta-blokerima nego oni bolesnici koji nemaju očuvanu kontraktilnu rezervu (12).

Nije poptuno razjašnjeno da li bolesnici sa srčanom slabošću, teško oslabljenom EFLK, intraventrikularnim poremećajem sprovođenja, kod kojih je moguće pokazati postojanje kontraktilne rezerve dobutaminskim testom, imaju bolji odgovor na resinhronizacionu terapiju od onih bolesnika koji nemaju kontraktilnu rezervu.

II. CILJ RADA

Primarni cilj doktorske teze je ispitati da li bolesnici sa srčanom slabosti neishemijske etiologije, teško oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, i intra- i/ili interventrikularnim poremećajem sprovođenja, kod kojih je pokazano postojanje kontraktilne rezerve miokarda dobutaminskim testom, imaju bolji odgovor na resinhronizacionu terapiju, od bolesnika koji nemaju kontraktilnu rezervu.

Sekundarni cilj studije je ispitati prediktivnu moć kontraktilne rezerve dobutaminskog testa i uporediti je sa drugim kliničkim i ehokardiografskim prediktorima odgovora na resinhronizacionu terapiju.

III METODOLOGIJA

III.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju

Svi bolesnici pre uključivanja u studiju potpisuju dokument informisanog pristanka za uključivanje u studiju. Bolesnici koji odbijaju da potpišu ovaj dokument ne uključuju se u studiju. U studiju su uključivani pacijenti starosti između 18 i 75 godina, koji ispunjavaju sledeće kriterijume:

- Postojanje simptoma i znakova srčane slabosti, na osnovu kojih se bolesnik po funkcionalnom statusu svrstava u grupu 2., 3. ili 4. grupu po NYHA klasifikaciji, u trajanju najmanje 6 meseci pre uključivanja u studiju
- Postojanje sistolne disfunkcije leve komore, definisano kao smanjena e젝ciona frakcija leve komore od 35% i manje
- Postojanje dilatacije leve komore, definisano kao enddijastolni dijametar od preko 58mm, i/ili endsistolni dijametar od preko 40mm
- Optimalna farmakološka terapija srčane slabosti, koja uključuje inhibitore angiotenzin kovertujućeg enzima (ACI), (ili blokatore angiotenzinskog receptora kod bolesnika koji ne podnose ACI), blokatore beta-adrenergičkog receptora, aldosteronske antagoniste (aldakton ili eplerenon); optimalna farmakološka terapija srčane slabosti mora biti uključena kod svakog bolesnika najmanje 6 meseci pre uključivanja u studiju, osim u slučajevima gde postoji nepodnošenje ili kontraindikacije za primenu jednog ili više ovih lekova
- Postojanje bloka leve grane Hissovog snopa, sa trajanjem QRS kompleksa od najmanje 150 msec, ili trajanje QRS kompleksa veće od 120 msec i postojanje ehokardiografskih znakova asinhronije srčane kontrakcije, odnosno postojanja interventrikularne asinhronije, definisane kao razlike u preejekcionim vremenima leve i desne komore od najmanje 50 msec.
- odgovarajući ehokardiografski prozor, definisan kao vizualizacija najmanje 13/16 segmenata leve komore
- Dijagnoza idiopatske dilatacione kardiomiopatije je postavljena na osnovu kliničkih, laboratorijskih i ehokardiografskog nalaza ukoliko nije bilo podataka o

prekomernoj upotrebi alkohola, malignoj arterijskoj hipertenziji, izloženosti toksinima, miokarditisu, hipertrofičnoj kardiomiopatiji, valvularnoj bolesti i/ili značajnoj koronarnoj bolesti (definisana kao $\geq 50\%$ dijametar stenoza velike epikardne arterije).

III. 2. Kriterijumi za isključivanje iz studije

U studiju se ne mogu uključiti bolesnici koji imaju:

- Kardiomiopatiju ishemijske etiologije - preboleli infarkt miokarda, stanje nakon hirurške ili perkutane revaskularizacije miokarda, postojanje indikacije za hiruršku ili perkutanu revaskularizaciju miokarda, tipične stenokardije, sa dokazanim postojanjem ishemije miokarda.
- Postojanje oboljenja srčanih zalistaka koje zahteva hirurško lečenje
- Oboljenje ili stanje koje smanjuje očekivanu dužinu života na manje od 12 meseci

Kod svih bolesnika se nakon uključivanja u studiju radi klinički pregled, snima standardni 12-kanalni EKG, određuje NYHA funkcionalna klasa. Bolesnici pre implantacije pesjmejkera popunjavaju Kansas upitnik o kvalitetu života (Kansas city questionnaire).(13) Dan pre implantacije bolesnici rade 6-minutni test hoda.

III. 3. Ehokardiografija

Svi pregledi su radjeni na ehokardiografskom aparatu VIVID 7 ili VIVID 5, firme Siemens, korišćenjem sonde od 2.5 MHz, i snimani su na video trake i/ili CD radi naknadne analize.

III. 3. 1. Dijametri srčanih šupljina

Dijametar leve komore, leve pretkomore, debljine intrventrikularnog septuma, i desne komore je meren u uzdužnom parasternalnom preseku korišćenjem M-mod

ehokardiografije. Intenzitet mitralne regurgitacije je određivan semikvantitativnom metodom.

III. 3. 2. Ejekciona frakcija leve komore

Volumeni leve komore i ejekciona frakcija su izračunavani na osnovu biplanarne metode sumacije diskova (modifikovano Simpsonovo pravilo). Merenja volumena leve komore su radjena u apikalnim presecima četiri, odnosno dve šupljine, prema preporukama Američkog društva za ehokardiografiju (14). Prilikom merenja teledijastolnog volumena i telesistolnog volumena leve komore, endokard je trasiran u teledijastoli i telesistoli u tehnički najuspelijem srčanom ciklusu.

III.3.3. Ehokardiografski parametri asinhronije

Asinhronija srčane kontrakcije je određivana primenom konvencionalne ehokardiografije, kao i primenom tkivnog doplera (DTI, Doppler tissue imaging).

Primenom konvencionalnih ehokardiografskih metoda određivana je interventrikularna i intraventrikularna asinhronija. Kao mera interventrikularne asinhronije u ovoj doktorskoj tezi je određivana vrednost međuventrikularnog mehaničkog zaostajanja (IVMD, “interventricular mechanical delay”). IVMD se određuje kao razlika u preejekcionom vremenu pulmonalnog i aortnog protoka; preejekciono vreme pulmonalnog protoka je vreme između početka QRS kompleksa i početka krivulje transpulmonalnog protoka snimljenog pulsni doplerom u početnom delu pulmonalne arterije, dok je preejekciono vreme aortnog protoka analogno tome, vreme između početka QRS kompleksa i početka krivulje protoka registrovanog pulsni doplerom u početnom delu aorte. CARE-HF studija je na uzorku od 735 bolesnika pokazala da je medijana IVMD 49.2 msec; u toj studiji bolesnici koji su imali IVMD preko vrednosti medijane, imali su bolji odgovor na CRT. U našoj studiji je vrednost IVMD od 50 msec predstavljala graničnu vrednost za postojanje interventrikularne asinhronije.

Intraventrikularna, odnosno asinhronija kontrakcija zidova leve komore je u našoj studiji određivana na osnovu konvencionalnih i DTI ehokardiografskih parametara.

Konvencionalna ehokardiografska mera postojanja intraventrikularne asinhronije je u našoj studiji vrednost zaostajanja kontrakcije posteriornog zida u odnosu na septum (SPWMD, „septal to posterior wall motion delay“). SPWMD se meri M-mod tehnikom u uzdužnom parasternalnom preseku, kao vremenska razlika između početka kontrakcije septuma i početka kontrakcije posteriornog zida. Pokazano je da vrednost SPWMD od preko 130 msec predviđa reverzno remodelovanje leve komore nakon imalntacije CRT pejsmejкера sa specifičnošću 63% i pozitivnom prediktivnom vrednosšću od 80% (15), te se u našoj studiji ova vrednost uzima kao pokazatelj postojanja intraventrikularne asinhronije.

DTI je specijalna forma dopler-ehokardiografskog snimanja kojom se zahvaljujući podešavanju filtera može odrediti brzina i pravac kontrakcije odnosno relaksacije miokarda. Tkivni dopler imidžing je u našoj studiji korišćen za određivanje intraventrikularne asinhronije. DTI je određivan u apikalnim presecima 4 i 2 šupljine. Mereno je vreme od početka QRS kompleksa do trenutka postizanja maskimalne sistolne brzine miokarda, i to u bazalnom i srednjem segmentu lateralnog, prednjeg, anteroseptalnog, inferoseptalnog, inferiornog i posterionog zida, ukupno 12 segmenata. Određivani su sledeći indikatori asinhronije:

- Maksimalna razlika u vremenu do postizanja maksimalne sistolne brzine ejeckione faze (DTImax) između bilo koja 2 od pomenutih 12 segmenata; Yu i saradnici su publikovali podatke prema kojima bolesnici kod kojih je vrednost Ts-max prelazi 100 msec, imaju značajnu mehaničku intraventrikularnu asinhroniju, i bolji odgovor na CRT, koji je u toj studiji definisan slično kao i u ovoj tezi, relativno povećanje EFLK za 20% i smanjenje ESDLK za 15%; senzitivnost ovog pokazatelja je prema podacima Yua i saradnika bila 90%, a specifičnost 76% (16).
- Standardna devijacija izmerenog perioda do maksimalne sistolne brzine ejeckione faze (DTIsd) svih 12 segmenata. Pokazano je da vrednost Ts-SD preko 33 msec izdvaja bolesnike koji imaju dobar odgovor na CRT sa senzitivnošću 96% i specifičnošću 78%.

III. 4. Dobutaminska stres ehokardiografija

Stres-ehokardiografski testovi su radjeni u progresivnim nivoima trajanja 3 minuta svaki. Korišćena je početna doza od 5 mcg/kg/min, koja je zatim povećavana na 10 mcg/kg/min, i konačno na 20 mcg/kg/min. Dobutamin stres-ehokardiografski test je prekidan pre maksimalne doze ukoliko je ispitivani bolesnik dostigao 85% maksimalno predviđene srčane frekvencije za starosnu dob ili ukoliko je na monitorskom elektrokardiografskom odvodu uočena kratkotrajna komorska tahikardija, dugotrajna komorska tahikardija ili komorska fibrilacija. Kao niska doza dobutamina je smatrana doza od 10 mcg/kg/min dok je viskom dozom smatrana doza pri kojoj je test prekinut zbog neželjenih efekata, dostignuta submaksimalna frekvencija ili, u odsustvu prethodnog, doza od 20 mcg/kg/min. Svim bolesnicima je objašnjena eksperimentalna priroda navedenog protokola i od svih je dobijen pristanak za uključivanje u studiju. Kod onih bolesnika čiji je hemodinamski status to dozvoljavao, beta-blokatori su u potpunosti obustavljeni 48 časova pre stres-ehokardiografskog testa.

III 5. Kontraktilna rezerva

Od indeksa kontraktilnosti leve komore za potrebe ove studije su izabrani indeks pokreta zidova leve komore i ejskciona frakcija,. Ovi indeksi su izabrani zbog toga što se radi o parametrima koji se mogu dobiti neinvazivnim metodama, korišćenjem relativno široko dostupne tehnologije i što njihovo računanje nije previše komplikovano. Oba indeksa su merena u bazalnim uslovima i pri maksimalnoj dozi dobutamina. Kontraktilna rezerva je definisana kao razlika izmedju vrednosti ovih indeksa pri maksimalnoj dozi dobutamina i njihovih vrednosti u bazalnim uslovima.

III. 5. 1. Indeks pokreta zidova leve komore

Regionalna pokretljivosti zidova leve komore je analizirana na osnovu podele leve komore na 16 segmenata. Regionalna pokretljivost je označavana kao: normalna (bodovano kao 1 poen), hipokinezija - značajno smanjenje pokretljivosti (2 poena),

akinezija - nepostojanje sistolnog debljanja zida (3 poena) i diskinezija - paradoksalno kretanje segmenta zida leve komore u sistoli (4 poena). Zbir poena dobijen bodovanjem pojedinačnih segmenata podeljen brojem bodovanih segmenata, označen je kao indeks pokreta zidova leve komore (WMSI, “ wall motion score index”). Segmenti koji nisu dobro vizualizovani nisu bodovani. U ranijim studijama ROC kriva je identifikovala promenu indeksa pokreta zidova leve komore (Δ WMSI) za ≥ 0.19 kao najbolju tačku razdvajanja bolesnika u odnosu na povoljnu i nepovoljnu petogodišnju prognozu (17).

III. 5. 2. Ejekciona frakcija

Merenje ejekcione frakcije je detaljno objašnjeno u pasusu “Volumeni leve komore i ejekciona frakcija”. S obzirom da su pregledom literature nadjene različite vrednosti dobutaminom uzokovane promene ejekcione frakcije kao pokazatelja povoljne prognoze bolesnika, odlučili smo da na osnovu podataka radne grupe našeg Insituta konstruišemo ROC krivu koja definiše tačku razdvajanje bolesnika sa povoljnom od onih sa nepovoljnom prognozom. Na ovaj način je dobijeno da je tačka razdvajanja bolesnika sa povoljnom u odnosu na nepovoljnu petogodišnju prognozu promena ejekcione frakcije (Δ EF) za $\geq 6\%$ (17).

III 6. Implantacija pejsmejkera sa resinhronizacionm funkcijom

Nakon uobičajene preoperativne pripreme, bolesnici su operisani u postapsorpcionom periodu, uz primenu lokalne anestezije i sedacije midazolamom i eventualno fentanilom. Punkcijom leve potključne vene (v.subclavia) plasiraju se sve tri elektrode, i to u desnu pretkomoru, apeks desne komore i u tributarnu granu koronarnog sinusa. Korišćene su elektrode sa aktivnom fiksacijom za apeks desne komore. Elektroda za elektrostimulaciju leve komore je plasirana u posterolateralnu tributarnu vensku granu koronarnog sinusa (CS), kada god je to anatomija venskog sistema dozvoljavala, i to uz pomoć specijalnih venskih uvodnika za koroarni sinus. Nakon intubacije ostijuma koronarnog sinusa radi se

rutinski venografija koronarnog sinusa i tributarnih grana, i to nakon prethodne okluzije terminalnog dela CSA inflacijom balona za perkutane koronarne intervencije. Plasirane su elektrode metodologijom „preko žice“ („over the wire“), kao i elektrode uvedene uz pomoć stileta. Ukoliko nije bilo moguće pronaći adekvatnu posterolateralnu venu, elektroda je plasirana u lateralnu ili posteriornu granu koronarnog sinusa. Konačno, u slučajevima gde nije bilo moguće plasirati elektrodu ni u lateralnu, ni u posteriornu venu, elektroda je plasirana u anteriornu ili anterolateralnu venu. U slučajevima kada nije bilo moguće plasirati elektrodu transvenskim putem, elektroda se plasira hirurški, minimalno invazivnom intervencijom na epikard leve komore. Uz obavezno rutnisko određivanje praga stimulacije, amplitude registrovanog signala, i impedance stimulacije, kod elektrode za koronarni sinus je ispitivano i da li postoji stimulacija n.phrenicusa. Ukoliko se registruje stimulacija n.phrenicusa pri elektrostimulaciji od 10V, tražena je nova pozicija za elektrodu u koronarnom sinusu.

III 7. Praćenje bolesnika

Bolesnici su pozivani na kontrole pejsmekera nakon mesec dana, zatim na svakih 3 meseca. Na svakoj kontroli se određuju prag stimulacije, senzing i impedanca za svaku od implantiranih elektroda, zatim napon baterije pejsmejкера kao i procenat biventrikularnog pejsinga. U memoriji pejsmejкера se proverava da li je bilo značajnih ventrikularnih i arijalnih poremećaja ritma. Posebno se proverava da li nastaju fascikulacije dijafragme pri stimulaciji LV elektrode maksimalnim naponom i dužinom trajanja stimulusa.

Bolesnici pre implantacije CRT pejsmejкера, kao i nakon 3, 6 i 12 meseci popunjavaju Kansas upitnik o kvalitetu života. Na svakoj od kontrola se određuje NYHA klasa; na kontrolama na 3,6 i 12 meseci bolesnici ponavljaju 6-minuti test hodanja. Nakon isteka 12 meseci bolesnici se dalje prate na redovnim kontrola pejsmejкера, koje se obavljaju u 3 mesečnim intervalima. Ukoliko je između 2 kontrole bolesnik hospitalno lečen u drugoj ustanovi, na osnovu uvida u medicinsku dokumentaciju se utvrđuje da li se radi o pogoršanju srčane slabosti kao razlogu hospitalnog lečenja. Eventualni smrtni ishod se utvrđuje na osnovu kontakta sa članovima porodice i uvidom u medicinsku

dokumentaciju, ako je ista na raspolaganju. Nakon 12 meseci se određuje klinički kompozitni odgovor na resinhronizacionu terapiju.

Radi se ehokardiografski pregled na kojem se posebno, mere dijometri leve komore na kraju sistole i diastole, određuje ejskciona frakcije 2-D Simpson metodom i određuje intenzitet mitralne regurgitacije, i to nakon 3, 6 i 12 meseci.

III 8. Definicija ishoda

Reverzno remodelovanje za bolesnike uključene u ovu studiju se definiše kao smanjenje endsistolnog volumena leve komore za najmanje 15%, i/ili povećanje ejskcionne frakcije leve komore za najmanje 10%.

Pozitivan klinički odgovor na CRT imaju oni bolesnici sa kod kojih je došlo do:

1. smanjenja NYHA klase za najmanje 1 klasu
2. povećanja distance pređene u toku 6-minunog testa hodanja za najmanje 10%
3. povećanja vrednosti Kansas skora za najmanje 10%

Bolesnici kod kojih u toku praćenja nastupi smrtni ishod bilo koje etiologije, nemaju pozitivan klinički odgovor na CRT. Slično tome, bolesnici koji su u toku ukupnog kliničkog praćenja bili hospitalizovani zbog pogoršanja srčane slabosti, po definiciji se smatraju kliničkim non-responderima na resinhronizacionu terapiju.

Pozitivan ukupni odgovor na CRT se definiše kao postojanje i reverznog remodelovanja i kliničkog odgovora na CRT.

U toku trajanja studije je posebno praćena grupa bolesnika kod kojih je nakon 12-mesečnog ehokardiografskog praćenja došlo do skoro potpune normalizacije sistolne funkcije leve komore, odnosno EFLK > 50%, i do smanjenja endsistolnog i enddiastolnog dijametra leve komore na vrednosti koje su u okviru normalnog raspona (enddiastolni dijametar leve komore, LVEDD < 58 mm, i endsistolni dijametar leve komore, LVESD < 40 mm). Ova grupa bolesnika je označena kao super-responderi na resinhronizacionu terapiju.

III 9. Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka je rađena uz pomoć specijalizovanog softvera PASW Statistics 18 (SPSS Inc. Chicago IL).

Podaci su opisani sledećim metodama deskriptivne statistike:

- aritmetička sredina i standardna devijacija za kontinuirane varijable
- apsolutne i relativne frekvencije za kategoričke varijable

Parametri kliničkog odgovora na CRT (NYHA, Kansas skor, 6-minutni test hodanja, LVEDD, LVESD, LVEF) su mereni posle 3, 6 i 12 meseci. Odgovor na CRT je analiziran pomoću ANOVA za ponovljena merenja (sa „Repeated“ kontrastom) za parametarska (Kansas skor, 6-minutni test hodanja, LVEDD, LVESD, LVEF), odnosno Friedman-ovom ANOVOM (sa post-hoc Wilcoxon-ovim testom ekvivalentnih parova) za neparametarska obeležja.

Demografske, kliničke, ehokardiografske karakteristike, kao i parametri asinhronije i indeksi očuvanosti koronarne rezerve poredjeni su između grupe bolesnika sa i grupe bolesnika bez postojanja reverznog remodelovanja pod dejstvom resinhronizacione terapije, odnosno grupa sa i bez ukupnog odgovora na CRT (klinički odgovor i reverzno remodelovanje), i konačno između grupe super-respondera i non-super-respondera. Poredjenja su vršena primenom studentovog T testa za parametarska obeležja, i Hi-kvadrat testom za neparametarska obeležja.

Ehokardiografski parametri nakon isteka jednogodišnjeg praćenja (dimenzije i sistolna funkcija leve komore, mitralna regurgitacija, veličina leve komore, veličina desne komore), kao i NYHA klasa, vrednost Kansas skora i rastojanje pređeno tokom 6MWT su poređeni između bolesnika sa i bez postojanja ranije definisanih pokazatelja kontraktilne rezerve. Kao i u prethodnom slučaju, poredjenja su vršena primenom studentovog T testa za parametarska obeležja, i Hi-kvadrat testom za neparametarska obeležja.

Za procenu povezanosti parametarskih obeležja korišćena je Pearson-ova linearna korelacija (koeficijent korelacije r), a za procenu neparametarskih obeležja (NYHA) Spearmanova korelacija ranga (koeficijent korelacije ranga ρ , rho).

Za predikciju reverznog remodelovanja na različitim tačkama razgraničenja promene EF i WMS tokom dobutaminskog testa ispitane su performanse testa (senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost) analizom ROC krivulje.

Definisane su granične vrednosti Δ WMSI i Δ EF koje najbolje razdvajaju bolesnike sa i bez reverznog remodelovanja, ukupnog kliničkog odgovor na CRT i pojave super-respondera, nakon jednogodišnjeg lečenja primenom CRT.

Za ovako definisane granične vrednosti pokazatelja kontraktilne rezerve, konstruisane su Kaplan-Majerove krivulje preživljavanja bez rehospitalizacije zbog pogoršanja srčane slabosti.

Prediktivna moć kontinuiranih parametara za pojavu reverznog remodelovanja i ukupan klinički odgovor, kao i pojavu super-respondera na CRT ocenjivana je pomoću bivarijantnog binarnog logističkog regresionog modela. Standardizovani logistički regresioni koeficijent je izražen kao unakrsni odnos (odds ratio, OR) sa intervalom poverenja 95%.

IV REZULTATI

IV 1. Opšti podaci pre implantacije pejsmejкера

U studiju je uključeno je 55 bolesnika prosečne starosti $61,5 \pm 10,4$ godina, 46 muškaraca (83,6%). Svi bolesnici su imali neishemijsku etiologiju srčane slabosti. U atrijalnoj fibrilaciji je bilo 9 (16,4%) pacijenata, u sinusnom ritmu 46 (83,6%). Tipičnu EKG sliku bloka leve grane je imalo 51 (92,7%) pacijenata, dok su ostali imali nespecifično produženje QRS kompleksa. Prosečna dužina trajanja QRS kompleksa pre implantacije CRT pejsmejкера je bila $173,7 \pm 17,9$ msec. Pet bolesnika je imalo dužinu trajanja QRS kompleksa veću od 120 a manju od 150 msec, i uključeni su u studiju zbog postojanja interventrikularne asinhronije. U NYHA klasi III je bilo 40 (72,7%) bolesnika, dok je u NYHA klasi IV bilo 11 (20,0%), a u NYHA klasi II 4 (7,3%). Prosečni rezultat Kansas upitnika pre implantacije CRT je bio $65,5 \pm 9,8$. Prosečna vrednost 6-minutnog testa hodanja je bila $317,5 \pm 49,4$ m.

IV 2. Ehokardiografski podaci

Prosečna vrednost LVEDD je kod bolesnika uključenih u studiju iznosila je $69,8 \pm 8,9$ mm, LVESD $53,7 \pm 11,6$ mm, dok je za ejectionu frakciju iznosila $16,9 \pm 7,3\%$. Srednja vrednost dimenzije leve pretkomore merene iz uzdužnog parasternalnog preseka je iznosila $44,1 \pm 6,0$ mm, dimenzija desne komore na kraju dijastole $23,7 \pm 6,5$ mm, dok je prosečna ejectiona frakcija desne komore merena iz preseka 4 šupljine modifikovanom 2-D Simpson metodom bila $50,6 \pm 7,4$ mm. Četiri bolesnika su imala mitralnu regurgitaciju semikvantitativno procenjenu na 4+, 15 bolesnika 3+, 8 bolesnika 2+ i 10 bolesnika 1+.

IV 3. Ehokardiografski parametri asinhronije

M-mod pokazatelj intraventrikularne asinhronije meren u ovoj studiji je bio SPWMD, i iznosio je prosečno $137,8 \pm 57,0$ msec. Tridesettri (60%) bolesnika su imali vrednost

SPWMD preko 130 msec, po čemu su ispunjavali konvencionalni kriterijum za postojanje intraventrikularne asinhronije. Kao doppler pokazatelj interventrikularne asinhronije u ovoj studiji je korišćen IVMD, i njegova vrednost na uzorku bolesnika u ovoj studiji je bila $65,9 \pm 30,8$ msec. Konvencionalna granica koja razdvaja bolesnike koji imaju od onih koji nemaju interventrikularnu asinhroniju je 50 msec; prema ovom parametru je 38 (69,1%) bolesnika u ispitivanom uzorku imalo ovaj vid asinhronije. Prosečno preejekciono vreme leve komore je u naših bolesnika iznosilo $166,5 \pm 63,5$ msec, dok je 41 (74,5%) imalo ovu vrednost preko 140 msec, odnosno, po konvencionalno usvojenim kriterijumima je imalo pozitivan ovaj parametar asinhronije.

Tkivnim doplerom je ispitivano postojanje intraventrikularne asinhronije. Određivana su 2 parametra opisana u referentnoj literaturi, i to standardna devijacija vremena merenog od početka QRS kompleksa do maksimuma brzine pokreta jednog od 8 segmenata leve komore DTI_{SD} , i maksimalna razlika između vremena merenih od početka QRS kompleksa, do trenutka postizanja maksimalne brzine pokreta jednog od 8 segmenata leve komore, DTI_{max} . Prosečna vrednost DTI_{sd} je bila $45,7 \pm 27,4$, dok je prosečan vrednost DTI_{max} bila $112,6 \pm 63,0$. Tridesetšest (65.5%) bolesnika je imalo pozitivna oba kriterijuma za postojanje asinhronije, odnosno vrednost DTI_{sd} veću od 33msec, i $DTI_{max} > 100$ msec.

IV 4. Dobutaminski test

Kod svih bolesnika je urađen test sa niskim dozama dobutamina (početna doza 5 mcg/kg/min, povećanje nakon 3 minuta na 10 mcg/kg/min, nakon naredna 3 minuta maksimalna doza 20 mcg/kg/min). Test je rađen kod 39 bolesnika 2 dana nakon ukidanja terapije betablokerima, dok kod preostalih 16 bolesnika terapija betablokerima nije mogla biti ukinuta. Prosečna frekvencija na početku testa je bila $75,4 \pm 11,5$ /min, dok je prosečna frekvencija na kraju testa bila $107,6 \pm 18,1$ /min. Određivan je indeks pokreta zidova („wall motion score indeks“, WMS), na način opisan u metodologiji. Prosečna vrednost WMS na početku testa je bila $2,6 \pm 0,3$, WMS na srednjoj dozi dobutamina je bila $2,3 \pm 0,4$, dok je vrednost WMS na kraju maksimalne doze dobutamina bila $2,1 \pm 0,6$. Prosečna

razlika WMS pri maksimalnoj dozi dobutamina i bazalnog WMS je bila $0,6\pm 0,4$. Bolesnika koji imaju ispunjen kriterijum postojanja kontraktilne rezerve na osnovu ranijih studija, odnosno onih kod kojih je razlika WMS pre testa i pri maksimalnoj dozi dobutamina $\geq 0,19$ je bilo 39 (70,9%).

Ejekciona frakcija je određivana modifikovanom 2-D Simpson metodom pre testa i pri maksimalnoj dozi dobutamina. Ejekciona frakcija je prosečno iznosila na početku testa $16,9\pm 7,34\%$, pri maksimalnoj dozi dobutamina $26,8\pm 10,2\%$, dok je srednja vrednost njihove razlike iznosila $9,9\pm 6,5\%$. Kriterijum za postojanje kontraktilne rezerve na osnovu ranije ustanovljenog cut-off pointa za razliku EF pre i pri maksimalnoj dozi dobutamina $>5\%$ je imalo 36 (65,5%) bolesnika.

IV 5. Implantacija pejsmejкера

Kod 5 (9,1%) bolesnika je implantiran ICD-CRT pejsmejker, dok je kod svih ostalih implantiran CRT atriobiventrikularni pejsmejker, ukoliko su bili u sinusnom ritmu, odnosno biventrikularni, ukoliko su bili u permanentnoj atrijalnoj fibrilaciji. Prosečna dužina intervencije je bila $93,6\pm 35,7$ minuta, dok je prosečna dužina izolženosti RTG zracima tokom intervencije bila $15,4\pm 7,9$ min. Prag stimulacije za atrijalnu elektrodu (za bolesnike kod kojih je implantirana) bio je $0,7\pm 0,3$ V, za desnu komorsku elektrodu $0,78\pm 0,31$ V, i za levu komorsku elektrodu $1,20\pm 0,53$ V. Impedance za atrijalnu, desnu i levu komorsku elektrodu su bile $635,5 \pm 177,6$, $1047,3 \pm 216,9$ i $982,1 \pm 237,0$ Oma, dok je senzing iznosio $4,6\pm 2,4$, $16,4\pm 7,3$ i $18,8\pm 7,8$ mV. Elektroda za levu komoru je plasirana preko koronarnog sinusa, i to u 26 (47,3%) bolesnika u posterolateralnu granu, u 22 (40,0%) bolesnika u lateralnu, u 3 (5,5%) bolesnika u anteriornu i u 4 (7,3%) u posteriornu granu.

Komplikacije intervencije implantacije CRT pejsmejкера su nastale ukupno u 13 (25,5%) bolesnika, i to fascikulacije u 9 (16,4 %), repozicija elektroda 2 (3,6%), infekcija u 1 (1,8%), dok je hemotoraks nastao u 1 (1,8%) bolesnika.

IV 6. Efekat resinhronizacione terapije

Tokom praćenja trajanja 12 meseci, od ukupno 55 bolesnika uključenih u studiju, 4 (7,3%) bolesnika je umrlo, dok je dodatnih 8 (14,5%) bolesnika hospitalizovano zbog pogoršanja srčane slabosti.

Tokom studije, prosečna vrednost NYHA klase se smanjila sa $3,0 \pm 0,5$ na $1,9 \pm 0,7$ ($p < 0,01$). Promena prosečne vrednosti NYHA klase na 3, 6 i 12 meseci nakon implantacije CRT pejsmejke je grafički prikazana na grafikonu 1. Broj bolesnika koji je imao smanjenje NYHA klase za barem 1 stepen iznosi 40, odnosno 72,7% ispitivanih bolesnika.

Vrednost 6MWT se sa prosečne vrednosti pre implantacije od $317,5 \pm 49,4$ m, povećala na $399,1 \pm 103,1$ m nakon 12 meseci ($p < 0,01$). Obzirom da se povećanje pređene distance za najmanje 10% može smatrati pozitivnim odgovorom na CRT, ukupno 37 bolesnika, odnosno 67,3% od uključenih u studiju je na osnovu ovog kriterijuma imalo pozitivan odgovor na resinhronizacionu terapiju. Promene prosečne vrednosti 6 MWT na 3, 6 i 12 meseci nakon implantacije pejsmejke su prikazane na grafikonu 2.

Vrednost Kansas upitnika o kvalitetu života se sa $65,5 \pm 9,8$ pre implantacije CRT povećala na $82,2 \pm 11,0$ nakon 12 meseci ($p < 0,01$). Broj bolesnika kod kojih se vrednost Kansas skora povećala za najmanje 10% iznosi 41 odnosno 74,5%. Promene Kansas skora tokom perioda praćenja od 12 meseci prikazane su na grafikonu 3.

Tokom studije, dužina trajanja QRS kompleksa se sa $173,9 \pm 18,4$ msec pre implantacije CRT pejsmejke, smanjila na $115,1 \pm 12,1$ msec 12 meseci ($p < 0,01$). Slično prethodnim parametrima, i promene dužine trajanja QRS kompleksa tokom prvih 12 meseci su prikazane na grafikonu 4.

Efekat resinhronizacione terapije se ogledao i u promeni ehokardiografskih parametara. LVEDD se sa vrednosti pre implantacije od $69,7 \pm 8,9$ mm, smanjila na $67,4 \pm 9,1$ mm nakon 3 meseca, $66,2 \pm 10,4$ mm nakon 6 meseci i na $65,8 \pm 10,3$ mm nakon 12 meseci praćenja. Vrednost LVESD se sa $53,7 \pm 11,6$ pre implantacije smanjila na $50,9 \pm 12,2$ nakon 3, $48,5 \pm 14,2$ nakon 6 i $47,8 \pm 14,4$ mm nakon 12 meseci (grafikon 5), dok se e젝ciona frakcija leve komore povećala sa $16,9 \pm 7,3\%$ na $28,1 \pm 12,0\%$ nakon 3, $31,2 \pm 15,3\%$ nakon 6 i $32,5 \pm 15,8\%$ nakon 12 meseci (grafikon 6). Promene u debljini interventrikularnog septuma, posteriornog zida (M-mod), dimenzijama leve pretkomore, veličine mitralne

regurgitacije, dimenzije desne komore i e젝cione frakcije desne komore su prikazane u tabeli 1.

Prema kriterijumima navedenim u metodologiji, a na osnovu pojave reverznog remodelovanja leve komore, 36 bolesnika se može smatrati „responderima“ na CRT, što čini 64,5 % ukupnog broja bolesnika.

Broj „kliničkih respondera“, odnosno onih bolesnika koji su imali poboljšanje sva tri parametra, i to: 1. smanjenje NYHA klase za 1 stepen; 2. Povećanje vrednosti 6MWT za 10% i 3. Povećanje vrednosti Kansas skora za 10%, i koji nisu hospitalizovani zbog pogoršanja srčane slabosti tokom trajanja kliničkog praćenja, je identičan broju bolesnika sa pojavom reverznog remodelovanja i iznosi 36, što čini 64,5% bolesnika uključenih u studiju.

U grupi bolesnika sa pozitivnim kliničkim odgovorom 2 bolesnika nisu imali manifestnu pojavu reverznog remodelovanja, kako je definisan u metodologiji. Sa druge strane, u grupi bolesnika sa reverznim remodelovanjem, 2 bolesnika nakon završenog ukupnog studijskog praćenja nisu imali pozitivan klinički odgovor na CRT, i to zbog izostanka poboljšanja NYHA klase i vrednosti Kansas skora kod jednog bolesnika i izostanka poboljšanja vrednosti 6-minutnog testa hodanja kod drugog bolesnika.

Bilo je 34 bolesnika sa pozitivnim ukupnim odgovorom na CRT (reverzno remodelovanje i pozitivan klinički odgovor), što čini 61,8% svih ispitivanih bolesnika.

Sedam bolesnika, odnosno 12,7% su okarakterisani kao super-responderi na CRT. Svih 7 bolesnika je imalo i pozitivan klinički odgovor na CRT.

Preživljavanje bez rehospitalizacije zbog pogoršanja srčane slabosti je statistički značajno bolje (log rank 29,333, $p < 0,01$) kod bolesnika koja imaju reverzno remodelovanje nego kod onih koja nemaju reverzno remodelovanje. (Grafikon 7). Super-responderi nemaju statistički značajno bolje preživljavanje bez rehospitalizacije zbog pogoršanja srčane slabosti nego ostali bolesnici. (log rank 2,293, $p = 0,13$) (Grafikon 8).

IV 7. Poredjenje različitih parametara u grupi sa i bez reverznog remodelovanja LK, odnosno sa i bez ukupnog kliničkog odgovora na CRT

Uporedili smo učestalosti pojedinih demografskih i kliničkih karakteristika, kao i srednje vrednosti pojedinih kontinuiranih varijabli u grupama bolesnika sa i bez reverznog remodelovanja (Tabela 2). Bolesnici u grupi sa reverznim remodelovanjem su imali pre implantacije CRT pejsmejakra značajno duže trajanje QRS kompleksa, ubedljivije skraćenje QRS kompleksa nakon implantacije pejsmejкера, veće vrednosti dijametara leve komore, više vrednosti ejskacione frakcije, i značajno bolje vrednosti indeksa očuvanosti kontraktilne rezerve. Isto važi i kad se uporede grupa sa i bez pozitivnog kliničkog odgovora na resinhronizacionu terapiju (Tabela 3). U grupama bolesnika bez kliničkog odgovora i reverznog remodelovanja pod dejstvom resinhronizacione terapije beleži se značajno veća učestalost atrijalne fibrilacije.

IV 8. Poređenje različitih parametara u grupi super-respondera i non-super-respondera na resinhronizacionu terapiju

Iste demografske, kliničke, ehokardiografske parametre i indekse kontraktilne rezerve uporedili smo između grupe super-respondera sa grupom ostalih bolesnika (Tabela 4). Bolesnici u grupi super-respondera na resinhronizacionu terapiju imali su pre implantacije pejsmejкера nižu vrednost NYHA klase, bolje vrednosti Kansas upitnika i 6-minutnog testa hodanja, manje dimenzije leve komore, bolje indekse kontraktilne rezerve i naglašenije parametre inter- i interventrikularne asinhronije.

IV 9. Ranije definisane tačke razdvajanja indeksa kontraktilne rezerve miokarda u dobutaminskom testu i odgovor na resinhronizacionu terapiju

Uporedili smo NYHA klasu, vrednosti 6MWT i Kansas skora, kao i ehokardiografske pokazatelje funkcije leve komore i mitralne regurgitacije nakon isteka jednogodišnjeg praćenja, kod bolesnika sa i bez kontraktilne rezerve izražene preko ranije definisane tačke razdvajanja indeksa kontraktilne rezerve, $\Delta WMSI$ za ≥ 0.19 i ΔEF od $\geq 6\%$. (Tabela 5).

Testirali smo ranije utvrdjene tačke razdvajanja indeksa kontraktilne rezerve, promenu indeksa pokreta zidova leve komore ($\Delta WMSI$) za ≥ 0.19 i promenu ejskacione frakcije

(ΔEF) od $\geq 6\%$, kao najbolju tačku razdvajanja bolesnika u odnosu na povoljnu i nepovoljnu petogodišnju prognozu (17), i to prvo za reverzno remodelovanje, a zatim i za pojavu ukupnog kliničkog odgovora na CRT.

a) Reverzno remodelovanje

U grupi bolesnika sa znacima ehokardiografskog reverznog remodelovanja ($n=36$) je bilo 31 bolesnika (86,1%) sa pozitivnim dobutaminskim testom kontraktilnu rezervu miokarda, i 5 (13,9%) sa negativnim testom na kontraktilnu rezervu miokarda, mereno prema $\Delta WMSI$. U grupi bolesnika kod kojih nije bilo znakova reverznog remodelovanja pod dejstvom CRT ($n=19$), bilo je 8 (42,1%) bolesnika sa pozitivnim dobutaminskim testom prema promeni WMSI, i 11 (57,9%) bolesnika sa negativnim dobutaminskim testom prema $\Delta WMSI$. Pozitivna i negativna prediktivna vrednost $\Delta WMSI$ u toku dobutaminskog testa za >0.19 , za reverzno remodelovanje leve komore, iznosi 78,9%, odnosno 68,8%, specifičnost 57,9% i senzitivnost 85,7%.

Ako se kao parametar očuvanosti kontraktilne rezerve miokarda na osnovu dobutaminskog testa uzme porast ejskione frakcije za preko 6%, u grupi bolesnika sa reverznim remodelovanjem je bilo 30 (85,7%) bolesnika sa pozitivnim dobutaminskim testom, i 5 (14,3%) sa negativnim dobutaminskim testom na postojanje očuvane kontraktilne rezerve miokarda; u grupi bolesnika bez reverznog remodelovanja bilo je 6 (26,3%) bolesnika sa pozitivnim dobutaminskim testom po kriterijumu promene ejskione frakcije i 14 (73,7%) sa negativnim dobutaminskim testom za postojanje miokardne kontraktilne rezerve. Pozitivna i negativna prediktivna vrednost promene ejskione frakcije za $>6\%$ u toku dobutaminskog testa, za predikciju pojave reverznog remodelovanja iznosi 85,7%, odnosno 73,7%, specifičnost 73,7% i senzitivnost 85,7%.

b) Ukupni klinički i ehokardiografski odgovor na CRT

U grupi bolesnika sa pozitivnim totalnim odgovorom na CRT ($n=34$) je bilo 29 (85,3%) bolesnika sa pozitivnim kriterijumom $\Delta WMSI$, i 5 (14,7%) sa negativnim kriterijumom $\Delta WMSI$. U grupi bolesnika sa negativnim kliničkim odgovorom na CRT ($n=21$) bilo je 10

(47,6%) bolesnika sa pozitivnim kriterijumom Δ WMSI, i 11 (52,4%) sa negativnim kriterijumom promene indeksa pokretljivosti zidova u toku dobutaminskog testa. Pozitivna i negativna prediktivna vrednost za ovaj test za predviđanje kliničkog odgovora na CRT iznosi 74,4%, odnosno 68,8%, dok specifičnost i senzitivnost Δ WMSI sa ovako definisanim kriterijumom postojanja kontraktilne rezerve miokarda iznosi 52,4%, odnosno 85,3%.

Kod bolesnika sa pozitivnim ukupnim odgovorom na CRT povećanje ejskione frakcije za >6% u toku dobutamiskog testa je bilo prisutno u 29 (85,3%), a kod 5 (14,7%) je promena ejskione frakcije bila manja od 6%. U grupi bolesnika sa negativnim kliničkim odgovorom na CRT (n=21) bilo je 10 (47,6%) bolesnika sa pozitivnim kriterijumom Δ EF, i 11 (52,4%) sa negativnim kriterijumom promene ejskione frakcije leve komore u toku dobutaminskog testa.. Pozitivna i negativna prediktivna vrednost, specifičnost i senzitivnost ovako definisanog kriterijuma kontraktilne rezerve iznose 80,6%, 73,7%, 52,4% i 85,3%.

IV 10. ROC krivulje

Prethodni rezultati se odnose na ranije utvrđene granične vrednosti indeksa kontraktilne rezerve (17). Na osnovu vrednosti za Δ WMSI i Δ EF dobijene u našoj studiji, konstruisane su ROC krivulje i to prvo za predikciju pojave reverznog remodelovanja, a zatim i za predikciju pojave ukupnog kliničkog odgovora na CRT i konačno za predikciju pojave super-respondera na CRT.

IV 10.a. ROC krivulje za predikciju ukupnog kliničkog odgovora na CRT

Na osnovu analize ROC krivulje, dobije su vrednosti za površinu ispod krivulje (AUC) za Δ EF 0,854 (95% CI 0,757 do 0,950, $p < 0.01$) i za Δ WMSI 0,793 (95%CI 0,666 do 0,921, $p < 0,01$) (Grafikon 9). Granične vrednosti ovih indeksa kontraktilne rezerve koji najbolje razdvajaju bolesnike sa ukupnim kliničkim odgovorom od drugih bolesnika su, za vrednost Δ EF \geq 8.5, (senzitivnost iznosi 79,4%, a specifičnost 71,4%, pozitivna prediktivna vrednost 81,8%, negativna prediktivna vrednost 68,2%); za vrednost Δ WMSI

$\geq 0,42$ (senzitivnost iznosi 79,4% dok specifičnost iznosi 71,4%, pozitivna prediktivna vrednost 79,4%, negativna vrednost 71,4%).

IV 10.b. ROC krivulja za predikciju reverznog remodelovanja

AUC za Δ WMSI iznosi 0,815 (95% CI 0,685 do 0,945, $p < 0,01$), a za Δ EF 0,876 (95%CI 0,787 do 0,966, $p < 0,01$) (Grafikon 10). Vrednost Δ WMSI koja najbolje razdvaja bolesnike sa i bez reverznog remodelovanja u našoj studijskoj grupi je $\geq 0,27$. Ovako odabrana tačka razdvajanja ima specifičnost 73,7%, a senzitivnost 86,1%, pozitivnu prediktivnu vrednost 82,3%, negativnu prediktivnu vrednost 53,3%. Ukoliko se za graničnu vrednost Δ EF odabere vrednost $\geq 8,5\%$, senzitivnost iznosi 80,6%, a specifičnost 78,9%, pozitivna prediktivna vrednost iznosi 85,2% a negativna prediktivna vrednost 55,6%.

IV 10.c. ROC krivulja za predikciju pojave super-respondera

Analiza ROC krivulje je pokazala da je vrednost Δ WMSI ≥ 0.7 najbolji diskriminator super-respondera i ostalih bolesnika, sa specifičnošću 70,8% i senzitivnošću 100%, pozitivna prediktivna vrednost 30,4%, negativna prediktivna vrednost 100%, dok je Δ EF $\geq 14\%$ vrednost koja ima specifičnost 75% i senzitivnost 100%, pozitivna prediktivna vrednost 35% a negativna prediktivna vrednost 100%. AUC za Δ WMSI iznosi 0,915 (95%CI 0,830 do 1,000, $p < 0,01$), dok je vrednost AUC za Δ EF 0,906 (95% CI 0,817 do 0,996, $p < 0,01$) (Grafikon 11).

IV 11. Regresiona analiza prediktora reverznog remodelovanja

Prediktivna vrednost dobutaminskog testa, tkivnog doplera, EHO parametara mehaničke asinhronije LK, na mere ukupnog kliničkog odgovora i ehokardiografskog reverznog remodelovanja, kao i pojave super-respondera ispitivan je univarijantnom logističkom regresionom analizom. Rezultati univarijantne analize različitih prediktora pojave reverznog remodelovanja prikazani su u tabeli 5.

U multivarijantnu regresionu analizu su uključeni svi faktori koji su bili statistički značajni prediktori reverznog remodelovanja u univarijantnoj analizi. U multivarijantnoj analizi su značajni prediktori reverznog remodelovanja: ejeckiona frakcija pre uključivanja u studiju (OR 1,452, 95% CI:1,027-1,053; $p<0,05$), smanjenje dužina trajanja QRS kompleksa pre i nakon implantacije CRT (Δ QRS) (OR 1,153, 95%CI:1,009-1,317; $p<0,05$), dok je indeks kontraktilne rezerve Δ EF bio granično statistički značajan (OR 2,525, 95% CI 0,996-6,405; $p=0,51$).

IV 12. Regresiona analiza prediktora ukupnog kliničkog odgovora

Značajni prediktori kliničkog odgovora na CRT u univarijantnoj regresionoj analizi su indeksi kontraktilne rezerve, ejeckiona frakcija pre implantacije pejsmejкера, mitralna regurgitacija pre implantacije, kao i promena dužine trajanja QRS kompleksa pre i nakon implantacije PM (Δ QRS) (Tabela 6) . U multivarijantnoj regresionoj analizi, značajni prediktori ukupnog kliničkog odgovora na CRT su Δ EF (OR 2,013 95% CI 1,168-3,469 $p<0,05$), EF pre implantacije CRT pejsmejкера (OR 1,206 95%CI 1,011-1,439, $p<0,05$), mitralna regurgitacija pre implantacije CRT pejsmejкера (OR 0,253, 95%CI 0,072-0,889, $p<0,05$) i promena QRS kompleksa pre i nakon implantacije pejsmejкера (Δ QRS) (OR 1,079, 95%CI 1,012-1,159 $p<0,05$).

IV 13. Regresiona analiza prediktora pojave super-respondera

Rezultati regresione analize prediktora pojave super-respondera na resinhronizacionu terapiju srčane slabosti prikazani su u tabeli 7. Multivarijantna analiza je pokazala da su značajni prediktori pojave super-respondera samo Δ EF (OR=1,441, 95%CI:0,366-5,682; $p=0.047$) i trajanje QRS kompleksa pre implantacije pejsmejкера (OR=1,007, 95%CI:0,694-1,463; $p=0.047$).

Indeksi kontraktilne rezerve i preživljavanje bolesnika bez rehospitalizacije zbog pogoršanja srčane slabosti

Uporedili smo preživljavanje bez rehospitalizacije zbog pogoršanja srčane slabosti grupe bolesnika koja je imala očuvanu kontraktilnu rezervu, sa grupom bolesnika koja nije imala očuvanu kontraktilnu rezervu. Poredili smo preživljavanje bolesnika podeljenih u grupe na osnovu tačke razdvajanja indeksa kontraktilne rezerve dobijene u prethodnim studijama, $\Delta\text{WMSI}>0,19$ i $\Delta\text{EF}>6\%$ (17), a zatim i na osnovu tačaka razdvajanja indeksa kontraktilne rezerve dobijene ROC analizom za predikciju reverznog remodelovanja u našoj studiji, $\Delta\text{WMSI}>0,27$ i $\Delta\text{EF}>8,5\%$. Preživljavanje bolesnika sa pozitivnim vrednostima za oba indeksa kontraktilne rezerve, kako prema tačkama razdvajanja iz prethodnih studija, tako i na osnovu tačaka razdvajanja izračunatih iz naše populacije bolesnika, je statistički značajno duže nego u bolesnika koji nemaju pozitivne indekse kontraktilne rezerve (Grafikoni 12, 13, 14 i 15).

V DISKUSIJA

V 1. Glavni rezultati studije

U ovom doktorskom radu je pokazano da bolesnici sa srčanom slabošću neishemijske etiologije, oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore i produženim trajanjem QRS-kompleksa, kojima se dobutaminskim testom pokaže postojanje očuvane kontraktilne rezerve miokarda, izraženu preko vrednosti indeksa kontraktilne rezerve ΔEF i $\Delta WMSI$, imaju nakon implantacije CRT pejsmejкера značajno manji mortalitet i/ili stopu rehospitalizacija zbog pogoršanja srčane slabosti od bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve. U grupi bolesnika sa pojavama reverznog remodelovanja, pozitivnog ukupnog kliničkog odgovora na CRT i super-respondera na CRT, indeksi kontraktilne rezerve imaju statistički značajno više vrednosti od istih indeksa u grupama bolesnika bez kliničkog i ehokardiografskog odgovora na CRT. Vrednosti indeksa kontraktilne rezerve $\Delta EF > 8,5\%$ i $\Delta WMSI > 0,27$ imaju pozitivnu prediktivnu vrednost za pojavu reverznog remodelovanja na CRT od 85,2% odnosno 82,3%.

U ovoj doktorskoj tezi je, u populaciji bolesnika sa neishemijskom kardiomiopatijom, je ispitivana prediktivna vrednost kontraktilne rezerve miokarda, kao i drugih demografskih, kliničkih i ehokardiografskih parametara, na pojavu pozitivnog odgovora na resinhronizacionu terapiju srca. U multivarijantnoj regresionoj analizi je pokazano, da je indeks promene ejectione frakcije tokom dobutaminskog testa ΔEF , najjači prediktor ukupnog kliničkog odgovora na resinhronizacionu terapiju, i najjači prediktor pojave skoro poptunog oporavka funkcije leve komore tokom jednogodišnjeg trajanja CRT; zajedno sa promenom dužine trajanja QRS kompleksa pre i nakon implantacije CRT pejsmejкера (ΔQRS) i ejectionom frakcijom leve komore pre implantacije CRT pejsmejкера predstavlja najjače prediktore reverznog remodelovanja leve komore tokom CRT.

Na ispitanoj populaciji je pokazano da 12,7% bolesnika sa neishemijskom etiologijom srčane slabosti i znacima asinhronne kontrakcije miokarda, nakon implantacije CRT doživljava gotovo poptuni klinički i ehokardiografski oporavak, pojava iznačena kao super-response na CRT. Postojanje izrazite kontraktilne rezerve miokarda sa naglašeno

visokim vrednostima indeksa ΔEF i $\Delta WMSI$ je važan pokazatelj mogućnosti potpunog ozdravljenja primenom CRT. Vrednosti $\Delta WMSI < 14\%$ i $\Delta EF < 0,7$ pak, na osnovu naših podataka faktički isključuju mogućnost potpunog opravka ovih bolesnika primenom CRT.

V 2. Efekat resinhronizacione terapije

Srčana resinhronizaciona terapija je vid lečenja bolesnika sa srčanom slabošću, koji se od prvih opisa u literaturi u prvoj polovini 90 godina prošlog veka do danas razvio u terapijsku opciju sa uticajem na mortalitet bolesnika sa srčanom slabosti, koji se može porediti sa primenom AC inhibitora i betablokera. Analiza podataka iz velikih studija koje su ispitivale efekat enalapрила odnosno katopрила, kao što se SOLVD i CONSENSUS studija, pokazuju smanjenje mortaliteta bolesnika sa srčanom slabosti za 15-20% (18, 19). Dodavanje betablokera (karvedilol, bisoprolol ili metoprolol CR/XL) bolesnicima sa srčanom insuficijencijom koji su već na terapiji AC inhibitorima dovodi do smanjenja godišnjeg mortaliteta za oko 35% (20, 21, 22). Produženo praćenje bolesnika uključenih u studiju CARE-HF od prosečno 37.4 meseci je pokazalo da bolesnici sa implantiranim CRT pejsmejkerom imaju i do 40% manji mortalitet nego oni koji su lečeni samo AC inhibitorima, betablokerima i aldosteronskim antagonistima (HR 0.6; 95% CI 0.47-0.77 $p < 0.0001$) (23).

Efekat resinhornizacione terapije je prvi opisao Cazeau 1994 godine u prikazu bolesnika sa terminalnom srčanom insuficijencijom, blokom leve grane i AV blokom 1. stepena. Nakon 6 nedelja biatrijalno-biventrikularnog pejsinga u ovog bolesnika je postignuto smanjenje NYHA klase sa 4 na 2, a bolesnik je izgubio 17 kg (24). Prva studija koja je pokazala hemodinamsko poboljšanje kod bolesnika sa srčanom slabosti i LBBB je uradjena na bolesnicima neposredno nakon elektivne kardiohirurške intervencije. Foster i saradnici su pokazali da atrio-biventrikularni pejsing značajno povećava srčani indeks i smanjuje perifernu arterijsku rezistenciju u odnosu na atrijalni pejsing, atrijalno-desni ventrikularni i atrijalno-levi-ventrikularni pejsing. (25) Slične rezultate je pokazao i Cazeau u pionirskoj studiji na 8 bolesnika u terminalnoj srčanoj insuficijenciji sa širokim QRS kompleksima. U akutnoj fazi studije poređeni su različiti modaliteti pejsinga i to: samo apex desne komore (RVA), samo izlazni trakt desne komore (RVOT), samo leva komora

(LV), i kombinacije ova tri mesta stimulacije. Najveće poboljšanje srčanog indeksa, smanjenje V talasa na krivulji perifernog kapilarnog „wedge“ pritiska (PCWP krivulja) i smanjenje srednjeg PCWP je, kao i u prethodno pomenutoj studiji, postignuto biventrikularnim pejsingom (LV i RVA) i LV pejsingom. Tokom perioda praćenja od 3 do 17 meseci pokazano je da je biventrikularni i LV pejsing superioran u odnosu na RV pejsing kada je u pitanju funkcionalno poboljšanje izraženo kroz NYHA klasu (26). Rezultat akutnog poboljšanja hemodinamskih parametara je repliciran u još nekoliko unicentričnih („single-centre“) eksperimenata, da bi preliminarni rezultati prve multicentrične studije koja ispituje efekte resinhronizacione terapije bili objavljeni 1998. godine (InSync Study) (27), a konačni 2002. godine (28). U ovoj studiji izvodljivosti i sirungosti 117 bolenika sa srčanom slabošću, NYHA klase III ili IV i intraventrikularnim poremećajem sprovođenja je, pored standardne terapije dobilo i atriobiventrikularni pejsmejker. Bolesnici su praćeni su tokom perioda od 1997 godine do 2001 godine. Tokom ovog perioda zabeleženo je značajno funkcionalno poboljšanje, koje se ogledalo u smanjenju NYHA klase, poboljšanju rezultata Minesota uputnika o kvalitetu života, poboljšanju 6-minutnog testa hodanja, ali i poboljšanjem ejectione frakcije leve komore, smanjenjem volumena leve komore i smanjenjem intenziteta mitralne regurgitacije merene kao površina poprečnog preseka mlaza mitralne regurgitacije u levoj pretkomori. Efekat CRT je ispitivan i u randomizovanim multicentričnim studijama. Prva randomizovana studija koja je ispitivala dugoročni efekat CRT je PATH-CHF studija (29). Bolesnicima sa sličnim ulaznim kriterijumima kao u prethodno pomenutim studijama (NYHA 3-4, QRS preko 120 msec PQ preko 150 msec, snižena ejection frakcija leve komore) su implantirana 2 pejsmejker, jedan potpuno endokardijalni sa elektrodama u RA i RV apeksu, i drugi sa endokardijalnom elektrodom u RA i epikardnom elektrodom na srednjem delu lateralnog zida leve komore. U toku implantacije su poredjeni akutni efekti biventrikularne i oba vida univentrikularne stimulacije – RV i LV. Zabeleženo je značajno poboljšanje brzine porasta pritiska tokom sistole u levoj komori (dp/dt), kao i porasta aortnog pritiska kod biventrikularnog i LV pejsinga u odnosu na RV stimulaciju. Nakon ovoga, bolesnici su randomizovani u grupu sa BiV i u grupu sa najboljim univentrikularnim pejsingom. Nakon 4 nedelje stimulacije, pejsing je isključen u toku sledeće 4 nedelje; nakon toga se pejsing ponovo uključuje ali

tako da oni bolesnici koji su stimulisani BiV sada budu stimulisani univentrikularno, i obrnuto, oni koji su stimulisani univentrikularno, sada bivaju stimulisani biventrikularno, takozvani „crossover“-dizajn studije. Na kraju svakog perioda studije određivana je NYHA klasa; bolesnici, koji nisu bili svesni primenjenog moda stimulacije („single blinded study“) popunjavali su upitnik o kvalitetu života, zatim je radjen 6-minutni test hodanja, radjena je ergospirometrija sa određivanjem maksimalne potrošnje kiseonika i anaerobnog praga. Na osnovu rezultata ovih ispitivanja, nastavljena je terapija koja je davala najbolje rezultate do isteka 12 meseci nakon implantacije pejsmejker. Ispostavilo se da je kod 36 od 41 bolesnika LV pejsing bio bolji nego RV pejsing. Značajno poboljšanje kvaliteta života, bolja tolerancija napora merena 6MWT, povećanje maksimalne potrošnje kiseonika na kardiopulmonalnom testu (što je bio primarni endpoint studije) su zabeleženi i kod BiV i kod univentrikularnog (najčešće LV) pejsinga. Poboljšanje postignuto resinhronizacionom terapijom je trajno i održava se najmanje 12 meseci. Slabost studije se ogledala u malom broju bolesnika, kao i činjenici da u kratkom periodu kada je pejsmejker isljučen („wash-out“ period), koji je trajao 4 nedelje, nije došlo do ponovnog pogoršanja ispitivanih parametara, što je u izvesnoj meri slabilo snagu dokaza koji donosi ova studija u korist CRT. U sledećoj PATH-CHF 2 studiji, uključeno je 86 bolesnika, od kojih je oko 50% imalo dužinu QRS kompleksa između 120 i 150, a druga polovina preko 150 msec; „wash-out“ period je produžen na 3 meseca, dok su primarni i sekundarni endpoint studije ostali kao u prvoj studiji. Bolesnici sa QRS kompleksom preko 150 msec su povećali maksimalnu potrošnju kiseonika za 2.46 ml/kg/min, produžili distancu pređenu u toku 6MWT za 47 metara i popravili rezultat MLHFQ za 8.1 bodova; svi pomenuti rezultati su bili statistički značajni (30).

Dugotrajni pozitivni efekti na toleranciju fizičkog napora potvrđeni su u još jednoj randomizovanoj „crossover“ studiji, MUSTIC SR, i MUSTIC AF (jedan deo studije je ispitivao bolesnike u sinusnom ritmu, drugi bolesnike u atrijalnoj fibrilaciji). U studiju MUSTIC SR je uključeno 67 bolesnika, NYHA 3 klase, sa dužinom QRS kompleksa preko 150 msec, LVEDD preko 60mm, EF leve komore ispod 35%, distancom 6MWT ispod 450m; 47 bolesnik je završilo studiju. Bolesnici su u prvoj fazi randomizovani na grupu sa uključenom CRT terapijom i na drugu grupu u kojoj je CRT isključena. Nakon 3 meseca je u grupi sa CRT pejsing isključen, i obrnuto, u grupi bez CRT je pejsing

uključen. Primarni endpoint je bio promena u distanci pređenoj tokom 6MWT, sekundarni endpoint su bili maksimalna potrošnja kiseonika tokom ergospirometrijskog testa, kvalitet života, NYHA klasa, kao i modus stimulacije (CRT-on ili CRT-off) koji preferira bolesnik. Prvi put u ovoj studiji se, doduše kao sekundarni endpoint, uključuje i broj prijema u bolnicu - rehospitalizacija zbog pogoršanja srčane slabosti, kao i totalni mortalitet. MUSTIC AF studija je uključila manji broj bolesnika sa sličnim ulaznim kriterijumima, uz napomenu da su bolesnici imali atrijalnu fibrilaciju i da je dužina QRS kompleksa bila 200 msec. Nakon 12 meseci praćenja distanca pređena tokom 6MWT je povećana tokom aktivne faze MUSTIC SR studije za 23% ($p<0.001$); slično tome, signifikantno poboljšanje svih ostalih parametara je postignuto u ovoj studiji (6). MUSTIC AF studija nije imala tako ubedljive rezultate, kad su u pitanju parametri funkcionalnog i subjektivnog poboljšanja ispitivanih bolesnika, ali je pokazala statistički značajno smanjenje broja hospitalizacija zbog pogoršanja srčane slabosti ($p<0.001$) (31). Povećanje ejekcione frakcije postignuto tokom MUSTIC studije je bilo veće nego ono postignuto primenom karvedilola tokom COPERNICUS studije.

Prva prospektivna, dvostruko slepa, randomizovana, studija koja je ispitivala efekte CRT je MIRACLE studija („Multisite Insync Randomized CLinical Evaluation“) (7). 453 bolesnika sa srčanom slabosti, NYHA 3-4, LVEF<35%, QRS preko 130 msec su nakon implantacije pejsmejke randomizovani u grupu sa i grupu bez CRT. Bolesnici su praćeni 6 meseci. Bolesnici na CRT su u poredjenju sa kontrolnom grupom imali značajno poboljšanje kvaliteta života (-18 vs. -9 poena, $p=0.001$), rezultata 6MWT (+39 metara vs. +10 metara, $p=0.005$), NYHA klase (-1 vs. 0, $p<0.001$), vremena vežbanja na tredmilu (+81 vs. +19 sekundi, $p=0.001$), maksimalne potrošnje O₂ (+1.1 vs. +0.1ml/kg/min, $p<0.01$) i konačno LVEF (+4.6% vs -0.2%, $p<0.001$). Bolesnici randomizovani u CRT grupu su imali 50% manje hospitalizacija zbog srčanog popuštanja, odnosno, pokazano je 77%-tnog smanjenje broja hospitalnih dana zbog pogoršanja srčane slabosti. U 7% bolesnika CRT nije mogao da bude implantiran, pre svega zbog komplikovane anatomije venskog sistema srca. U 8 bolesnika su nastupili komplikacije prilikom ugradnje CRT pejsmejke, i to u 2 perforacija koronarnog sinusa, u 4 hipotenzija, bradikardija, asistolija, i 2 bolesnika su umrli prilikom ugradnje aparata. MIRACLE studija je

pokazala statistički značajno smanjenje kombinovanog endpoint-a hospitalizacije zbog pogoršanja srčane slabosti i mortaliteta, (HR 0.60, 95%CI 0.37-0.96, $p < 0.05$).

Efekat CRT na mortalitet je prvo ispitivan u manjim studijama, kao što je VENTAK CHF/CONTAK CD (28). U ovoj randomizovanoj crossover studiji bolesnici su randomizovani na CRT i na kontrolnu grupu u tokom perioda od 3 meseca, nakon čega je vrsta terapije zamenjena u svakoj od ove dve grupe. Pored biventrikularnog pejsinga, implantirani pejsmejekri su imali i funkciju kardiovertera. Primarni endpoint studije je bio mortalitet, broj hospitalizacija, i incidenca ventrikularnih poremećaja ritma. Na populaciji od 40 bolesnika od srčane slabosti koja su randomizovana u studiji, kompozitni primarni endpoint je bio blago ali nesignifikantno bolji u CRT grupi, dok su funkcionalni parametri i parametri subjektivnog poboljšanja bili statistički značajno poboljšani u CRT grupi.

MIRACLE ICD je još jedna studija u kojoj su ispitivani efekti pejsmejekra sa kombinovanom CRT i ICD funkcijom. Razlika između ove i MIRACLE studije se ogleda u tome što su uključivani bolesnici koji pored kriterijuma iz MIRACLE studije imaju i povećan rizik od malignih poremećaja ritma, i što je kao sekundarni endpoint uključen i merenje funkcije ICDa, uključujući i efikasnost antitahikardnog pejsinga.(33) Rezultati studije su pokazali da i bolesnici sa srčanom insuficijencijom, produženim QRS kompleksom i smanjenjom sistolnom funkcijom leve komore, kao i sa rizikom od ventrikularne fibrilacije i ventrikularne tahikardije, koji imaju indikaciju za implantaciju ICDa, imaju koristi od CRT pejsinga. Interesantan nalaz je da je uspešnost antitahikardnog pejsinga u grupi sa CRT bila veća nego u kontrolnoj grupi. U MIRACLE-ICD II studiji (30) su nalazi pozitivnog efekta CRT kada je u pitanju maksimalna potrošnja kiseonika u toku ergospirometrijskog testa, pokazani i za bolesnike u NYHA 2 klasi, ali, što je važnije, pokazano je postojanje znakova reverznog remodelovanja leve komore (povećane EFLK, smanjenje dimenzija LK). Iako nije bilo efekta na mortalitet, ova studija je inicirala sprovođenje kasnijih velikih multicentričnih studija, koje su prethodno ispitivale efekat CRT kod minimalno simptomatskih bolesnika sa srčanom slabosti i širokim QRS kompleksom.

Efekat CRT na mortalitet bolesnika sa srčanom slabosti NYHA klase 3 i 4, i širokim QRS kompleksima, a bez postojanja klasične indikacije za pejsmejkersku terapiju, pokazan je

u dve velike studije, COMPANION i CARE-HF (8,9). U COMPANION studiji („Comparison of medical therapy, pacing and defibrillator in patients with heart failure“) su bolesnici sa srčanom slabosti funkcionalne grupe NYHA 3 i 4, ishemijske i neishemijske etiologije, sa dužinom QRS kompleksa >120msec, randomizovani po shemi 1:2:2 u grupe sa maksimalnom medikamentoznom terapijom (betablokeri + AC inhibitori+ aldosteronski antagonisti+ diuretici), zatim, maksimalna medikamentozna terapija + CRT, i konačno, maksimalna medikamentozna terapija + CRT + ICD. Kombinovani primarni endpoint studije je bio vreme do smrtnog ishoda bilo koje etiologije ili do hospitalizacije zbog bilo kog razloga. Nakon perioda praćenja od prosečno 16.2 meseci u CRT grupi i 15.7 meseci u CRT+ICD grupi, na ispitivanoj populaciji od 1520 bolesnika je pokazano da se rizik od nastanka primarnog endpointa značajno smanjuje i u grupi sa samo CRT pejsingom (HR 0.81, p= 0.014), kao i u grupi sa CRT + ICD (HR 0.8 p=0.01). Ukupni mortalitet bolesnika u ovoj studiji je značajno smanjen u grupi sa CRT+ICD za oko 34% (HR=0.64 95%CI 0.48-0.86, p=0.003), dok je u smanjenje mortaliteta u grupi sa samo CRT bilo statistički granično (HR 0.76 95% CI 0.58-1.01, p=0.054). Kako sama, tako i u kombinaciji sa ICD, CRT je na populaciji bolesnika u ovoj studiji značajno smanjila incidencu kombinovanog endpointa mortalitet sa hospitalizacijom zbog pogoršanja srčane slabosti, kao i kombinaciju mortaliteta sa hospitalizacijom zbog bilo kog kardiovaskularnog razloga. U kasnijim publikacijama je detaljnije ispitivan razlog smrti bolesnika uključivanih u COMPANION studiju. Ustanovljeno je da CRT+ICD značajno smanjuje kako smrtnog ishoda nastalog zbog bolesti srca (38%, p=0.006), tako i naprasne srčane smrti (56%, p=0.02). Smanjenje ukupnog mortaliteta kod bolesnika u ovoj studiji nije značajno smanjeno primenom samo samo CRT pejsinga, bez ICD opcije (manje za 14.5%, p=0.33). (31)

Medutim, u drugoj velikoj studiji koja je ispitivala mortalitet bolesnika sa implantiranim CRT pejsmejekrom, CARE-HF studiji (9), na 813 bolesnika tokom praćenja prosečnog trajanja 29.4 meseci, pokazano je statistički značajno smanjenje učestalosti smrtnog ishoda kod bolesnika koji su lečeni resinhronizacionom terapijom (HR=0.64; 95% CI=0.48-0.85; P<0.002). Populacija bolesnika ispitivana u ovoj studiji je ispunjavala sledeće kriterijume: smanjenje ejeckione frakcije LK na najviše 35% ishemijske i neishemijske etiologije, nepostojanje indikacije za hiruršku ili perkutanu revaskularizaciju miokarda,

kao i valvularnu kardiohiruršku intervenciju; trajanje srčane slabosti najmanje 6 meseci, zatim, postojanje NYHA klase 3 ili 4 i produženo trajanje QRS kompelsa preko 120 msec; kod bolesnika kod kojih je trajanje QRS kompelska bilo između 120 i 150 msec, bilo je nepohodno zadovoljenje kriterijuma intervnetrikularne i intraventrikularne asinhronije (IVMD>40 msec, preejekciono vreme aortnog protoka > 140 msec i kašnjenje kontrakcije lateralnog zida preko 130 msec). Pokazano je smanjenje kombinovanog endpointa ukupni mortalitet i hospitalizacija zbog bilo kog razloga (HR=0.63 95% CI 0.51 - 0.77, p <0.001), kao i učestalost hospitalizacija iz bilo kog razloga (HR=0.61 95% CI 0.49 - 0.77, p<0.001. Kalkulacijom statističkih podataka iz ove studije može se izvesti zaključak da se na svakih 9 implantiranih CRT pejsmejkeru sprečava jedan smrti ishod i 3 hospitalizacije kod bolesnika sa srčanom slabosti i ostalim ulaznim kriterijumima CARE HF studije. Ovakva terapijska dobit je veća nego ona pokazana u studijama u kojima su betablokeri poredjeni sa placebom u lečenju srčane slabosti. Razlike u efektu na mortalitet između ove i COMPANION studije se mogu objasniti različitim dizajnom studije, i dužim trajanjem praćenja bolesnika. I COMPANION i CARE-HF studija su pokazale poboljšanje subjektivnog stanja bolesnika i funkcionalnih parametara tolerancije fizičkog napora.

Efekat resinhronizacione terapije na toleranciju napora, subjektivno stanje, eventualno reverzno remodelovanje leve komore, ali i na takozvane „čvrste“ pokazatelje („hard endpoints“), kao što su mortalitet i broj hospitalizacija, u bolesnika sa oligo- do asimptomatskom srčanom slabosti, ispitan je u dve velike studije – REVERSE i MADIT-CRT. Obzirom na pokazani efekat na reverzno remodelovanje LK (pre svega, smanjenje volumena LK, povećanje ejectione frakcije), logično je pretpostaviti da bi reverzno remodelovanje kod asimptomatskih bolesnika sa srčanom slabosti moglo takođe dovesti do reverznog remodelovanja i eventualno do usporenja, a možda čak i zaustavljanja progresije bolesti ka odmaklim fazama NYHA III i IV. To je bila hipoteza autora REVERSE studije (36), u kojoj su bolesnici sa srčanom slabosti u NYHA klasi I i II randomizovani u grupu sa CRT (419 bolesnika) i bez CRT (191 bolesnik). Nakon 12-mesečnog praćenja zabeleženo je značajno smanjenje indeksiranog endsistolnog (sa 99 ± 35 na 80 ml/m^2) i enddiastolnog volumena (sa 135 ± 41 na $114 \pm 40 \text{ ml/m}^2$) leve komore i značajno povećanje ejectione frakcije leve komore (sa $27.2 \pm$ na $31.8 \pm 8.8\%$) u

bolesnika randomizovanih u CRT grupu. Nije pronađeno poboljšanje parametara dijasolne funkcije, nije značajno smanjena masa leve komore. Od interesa je napomenuti da je 3 puta izraženije reverzno remodelovanje zabeleženo kod bolesnika sa neihsemijskom etiologijom srčane slabosti. Studija nije potvrdila primarni endpoint, odnosno, nije došlo do poboljšanja kompozitnog kliničkog endpointa, što se može objasniti činjenicom da su ovi bolesnici već i pre resinhromizacione terapije imali malo ili uopšte nisu imali tegobe.

Pojava reverznog remodelovanja LK kod oligosimptomatskih ili asimptomatskih bolesnika sa srčanom slabosti je potvrđena i u MADIT CRT studiji i to nakon znatno dužeg praćenja od prosečno 2.4 godine (37). Uključivani su bolesnici sa slabijom sistolnom funkcijom LK (EF<30% a u REVERSE EF<40%), sa dužinom QRS kompleksa preko 120 msec, u NYHA klasi 1 i 2. Kao primarni endpoint u ovoj studiji je definisan mortalitet ili hospitalizacija zbog srčane slabosti. Pokazano je da je primarni endpoint u bolesnika sa CRT (1089 bolesnika) bio značajno ređe postignut nego u grupi bolesnika kojima je implantiran samo ICD (ukupno 731 bolesnik), (HR=0.60 95%CI 0.52-0.84, p<0.001). Ipak, ovakvo smanjenje primarnog endpointa je nastalo pre svega zbog 41%-tnog smanjenja broja hospitalizacija kod bolesnika sa CRT+ICD. Mortalitet u obe grupe randomizovanih bolesnika je bio oko 3%. Efekat kako na reverzno remodelovanje, tako i na smanjenje broja hospitalizacija je značajno veći bio kod bolesnika sa dužinom trajanja QRS kompleksa preko 150 msec, dok nije primećena značajna razlika između ishemijske i neishemijske etiologije srčane slabosti. Očito, CRT kod asimptomatskih bolesnika sa disfunkcijom leve komore, EF manjom od 30% i QRS kompleksom širim od 150 msec, ima potencijal usporenja toka bolesti i sprečavanja budućih eventualnih hospitalizacija.

U našem radu da populaciji bolesnika obolelih od neishemijske kardiomiopatije je takođe pokazan blagotvoran efekat resinhronizacione terapije. Mortalitet u našoj populaciji bolesnika je iznosio 7,3% (4 bolesnika su preminula) dok je daljnih 8 bolesnika (14,6%) bilo hospitalizovano zbog pogoršanja srčane slabosti. Mortalitet u CARE-HF studiji je nakon gotovo 30-mesečnog praćenja iznosio 20%, dok je kombinovani endpoint studije zabeležen u 38% bolesnika. Treba napomenuti da su razlike između ishoda naše i CARE-HF studije najverovatnije posledica trostruko dužeg praćenja bolesnika u potonjoj studiji.

Pokazano je značajno smanjenje NYHA klase za 1 klasu, kao i značajno produženje distance pređene u toku 6MWT od 79 metara. Kvalitet života meren Kanzas upitnikom je takođe statistički značajno povećan (razlika srednjih vrednosti 16,6 bodova) nakon isteka jednogodišnjeg praćenja bolesnika u našoj studiji. Slično ovome, pokazana je značajna promena ehokardiografskih parametara koji odražavaju funkciju leve komore. Ovi rezultti su očekivani i u skladu sa nalazima ranijih studijai potvrđuju efekat CRT.

V 3. Prediktori odgovora na resinhronizacionu terapiju

Obzirom na jasne prednosti resinhronizacione terapije kod bolesnika lečenih ovom terapijom, kako u njihovom subjektivnom stanju, tako i u objektivnim parametrima tolerancije fizičkog napora, pojave reverznog remodelovanja, i pre svega, pozitivnog uticaja na mortalitet i pogoršanje srčane slabosti, CRT je u preporukama za lečenje srčane slabosti Evropskog udruženja kardiologa (ESC) svrstana u Klasu I sa nivoom dokaza A, i to za bolesnike sa EFLK<35%, funkcionalnom klasom NYHA 3 i 4, i sa dužinom QRS kompleksa većom od 120 msec (38). Međutim, kako u studijama resinhronizacione terapije, tako i u kliničkoj praksi, evidentno je da jedan broj bolesnika ne pokazuje znake poboljšanja srčane slabosti. U populacijama bolesnika sa kriterijumima koji odgovaraju preporukama ESC, između 30 i 40% bolesnika nema poboljšanje simptoma, tolerancije fizičkog napora, i ne pokazuje revrezno remodelovanje leve komore. Ovi bolesnici se kolokvijalno nazivaju „non-responderima“.

V 3.1. Problem definicije „respondera“ na resinhronizacionu terapiju

Da bi se moglo govoriti o udelu bolesnika koji su „responderi“, odnosno „non-responderi“, potrebno je prvo definisati šta predstavlja pozitivan odgovor na resinhronizacionu terapiju. Sa kliničke tačke gledišta, smanjenje simptoma srčane insuficijencije (dispneje, otoka, malaksalosti), i subjektivni osećaj bolje tolerancije fizičkog napora, mogu predstavljati dovoljan razlog da se lečeni bolesnik smatra responderom. Međutim, valja uzeti u obzir činjenicu da simptomi srčane insuficijencije nisu isti tokom bolesti, i da postoje spontane varijacije subjektivnog stanja, koje nisu

posledica terapije. Rezultati jedne analize prospektivnih studija u koje su uključivani bolesnici sa srčanom slabosti pokazuju da se oko 53% bolesnika na kontrolnom pregledu nakon 6 nedelja oseća nepromenjeno, ali i da se 30% bolesnika oseća bolje, a 18% bolesnika lošije, iako nije bilo promena u medikamentoznoj terapiji ovih bolesnika (39); dakle, bolesnici koji se nakon primene određene vrste terapije osećaju bolje, imaju poboljšanje zbog varijacije kliničkog stanja njihove bolesti, a ne zbog primene terapije. S druge strane može se i postaviti pitanje: ako se bolesnik nakon određene terapijske intervencije oseća nepromenjeno, da li bi njegovo stanje bez te terapijske mere bilo lošije, odnosno, iako se oseća nepromenjeno, on je možda ipak „responder“ na datu terapiju. Stvari se dodatno komplikuju placebo efektom koji prati izvođenje intervencije kao što je implantacija pejsmekera. U MIRACLE studiji je nešto manje od 40% bolesnika randomizovanih u kontrolnu grupu imalo poboljšanje NYHA grupe za jednu klasu (7). U drugim studijama je primećeno da se pojedini bolesnici ne osećaju bolje nakon CRT, iako imaju merljivo poboljšanje hemodinamskih parametara.

Ukoliko se kao pokazatelj odgovora na CRT uzme smanjenje simptoma i subjektivno poboljšanje funkcionalnog kapaciteta, što je bio slučaj u velikom broju studija resinhronizacione terapije, oko 60-80% bolesnika se može smatrati responderima. Međutim, u kontrolnim grupama u ovim studijama, bolesnici su takodje u 40-50% slučajeva osećali olakšanje tegoba, kao što je slučaj sa MIRACLE ili VENTAK CHF/CONTAK CD studijom. Najstrože gledajući, onda su responderi na CRT samo oni bolesnici koji čine razliku između lečenih i bolesnika u kontrolnoj grupi. Ipak, obzirom da se ne može isključiti mogućnost da bi se bolesnici u kontrolnoj grupi, koji se zbog placebo efekta osećaju bolje, sa uključenom resinhronizacionom terapijom osećali još bolje, verovatno je realistična procena da 60-70% bolesnika zaista ima subjektivno poboljšanje nakon CRT.

Objektivniji parametri procene terapijskog efekta resinhronizacije su rezultati erogspirometrijskog testa ili 6MWT. I tu međutim postoje ograničenja, pre svega imajući u vidu vrstu testa, naviknutosti bolesnika na fizičko vežbanje, protokola testa i slično. Uopšteno je prihvaćeno da responderi na CRT imaju povećanje maksimalne potrošnje kiseonika tokom erogspirometrijskog testa za najmanje 1 cm³/kg/min, odnosno produženje distance pređene tokom 6-minutnog testa za najmanje 10%.

U ovoj doktorskoj tezi, subjektivni pokazatelji kliničkog poboljšanja na CRT su promena NYHA klase i rezultat Kansas skora. Na osnovu poboljšanja Kansas skora u našoj studiji bilo je 39 (70,9%), na osnovu poboljšanja NYHA klase za jedan 40 (72%) respondera na CRT. Parametar funkcionalnog poboljšanja u našoj studiji je bilo produženje distance pređene tokom 6MWT; na osnovu ovog kriterijuma bilo je 37 respondera (67,%). Uveli smo parametar kliničkog odgovora na CRT, koji podrazumeva poboljšanje kako subjektivnih, tako i jedinog pokazatelja funkcionalnog oporavka. Bolesnika sa pozitivnim kliničkim odgovorm na CRT je bilo 36 (65,5%). Očigledno je i iz naših podataka da bolesnici sa subjektivnim poboljšanjem ne moraju neizostavno imati i funkcionalni oporavak. Takođe, pokazalo se da je jedan bolesnik imao značajno produženje distance pređene tokom 6MWT, ali nije imao poboljšanje Kansas skora i NYHA klase. Ovi nalazi potvrđuju da postoji diskordanca između subjektivnog osećaja odgovora na CRT sa jedne strane i pokazatelja funkcionalnog oporavka.

Možda najobjektivniji pokazatelj odgovora na CRT je pojava reverznog remodelovanja, odnosno, smanjenje volumena LK i povećanje ejekcione frakcije. Ovde valja napomenuti da zbog intra- i interpersonalnih razlika u ehokardiografskim merenjima, koje se u zavisnosti od opreme, metoda merenja, broja operatora i njihove uvežbanosti kreće oko 10%, prag proemene EHO parametara mora biti definisan tako da prevaziđe ove razlike. U najvećem broju studija se smanjenje volumena leve komore za >15% smatra znakom reverznog remodelovanja LK. Interesantno je da postoji diskordanca između pojave reverznog remodelovanja LK i subjektivnog stanja bolesnika. Bleeker i saradnici su ispitivali upravo ovaj fenomen i pokazali se nakon 6-mesečnog praćenja nakon otpočinajnja resinhronizacione terapije, 19% bolesnika oseća bolje a nema smanjenje LK, dok se oko 5% bolesnika ne oseća bolje iako im se smanjuje LK i poravlja ejekciona frakcija (40).

U ovom radu je pokazano da 36 bolesnika (65,6%) pokazuje ehokardiografske znake reverznog remodelovanja, kako je definisano metodologiji, a identično sa definicjom u najvećem broju publikovanih studija. Diskordanca između kliničkog poboljšanja i reverznog remodelovanja je pokazana na primeru dva bolesnika u našoj grupi, od kojih je jedan imao znake reverznog remodelovanja, bez kliničkog poboljšanja, kako je definisano u metodologiji; s druge strane kod jednog bolesnika je zabeleženo jano

kliničko poboljšanje, bez reverznog remodelovanja. Takozvano ukupno kliničko poboljšanje, odnosno odgovor na CRT, što znači i kliničko poboljšanje i reverzno remodelovanje, bez rehospitalizacije zbog pogoršanja srčane slabosti, je imalo 34 bolesnika (61,8%). Ovaj rezultat je u skladu sa nalazima većine dosada publikovanih studija koje se bave problematikom CRT.

Neslaganja postoje i oko najdirektnijeg parametra poboljšanja, smanjenja mortaliteta i broja hospitalizacija zbog srčane slabosti. Naime, oni bolesnici koji su određeni period praćenja preživeli bez hospitalizacija, a koji podjednako loše tolerišu napor i imaju tegobe kao pre otpočinajnja CRT, jako teško se mogu smatrati responderima na ovaj vid terapije. (41)

Postoji razlika u vremenu nastanka subjektivnog poboljšanja i objektivnih parametara poboljšanja nakon CRT. Klinički parametri, kao što je NYHA klasa, rezultat uputnika o kvalitetu života, i tolerancija fizičkog napora poboljšavaju se već u prvim nedeljama nakon otpočinajnja resinhronizacione terapije (COMPANION studija), dok se reverzno remodelovanje nastavlja i nakon 3 i 6 meseci od implantacije CRT.

V 3.2. Širina QRS kompleksa

Produžene trajanja QRS kompleksa predstavlja elektrokardiografski znak za postojanje asinhronne kontrakcije srca. Sekvenca aktivacije u zdravom srcu ispitivana je još 1970 godine u radu Durrera i saradnika (42). Kod osoba sa uskim QRS kompleksom, talas depolarizacije se kreće od AV čvora, Hisovim snopom, zatim njegovom desnom granom i prednjim i zadnjim fascikulom leve grane, i konačno His-Purkinijeovim sistemom. Aktivacija desne komore počinje predelu apeksa pri bazi anteriornog papilarnog mišića, na mestu pripoja moderatornog tračka. U levoj komori najranija aktivacija (istovremeno najranija u celom srcu) nastaje u predelu srednjišnjeg dela septuma ili u srednjišnjem delu anteriornog zida, i to subendokardijalno. Od ove tačke, kao i od tačke najranije aktivacije desne komore počinje radijalno širenje depolarizacije radnom komorskom muskulaturom. Delovi leve komore koji se u zdravom srcu poslednji aktiviraju su posterobazalni delovi lateralnog zida uz AV sulkus. Ukupno trajanje aktivacije komora traje u zdravom srcu 60-80 msec, od čega 20 msec otpada na depolarizaciju His-Purkinijeovog sistema. Jasna

implikacija oštećenja specijalizovanog sprovodnog sistema, na primer bloka leve grane Hisovog snopa, je da talas depolarizacije veći deo miokarda doseže sporim sprovođenjem kroz radnu srčanu muskulaturu, a ne brzim Purkinijeovim vlaknima.

Sekvenca aktivacije komorskog miokarda kod bolesnika sa blokom leve grane je ispitivana uz pomoć kateterskih 3-D mapping sistema (43). Ovi bolesnici imaju izmenjenu sekvencu električne aktivacije obe komore, a posebno i same leve komore. U desnoj komori aktivacija počinje na uobičajenom mestu, subendokardno pri bazi anteriornog papilarnog mišića. Odatle se širi ka bazi srcu prema izlaznom traktu desne komore i prema trikuspidnom anulusu. Istovremeno se depolarizacija sporo širi kroz interventrikularni septum. Prvo se aktivira srednji ili apikalni deo septuma, i to sa kašnjenjem od oko 40-70 msec u odnosu na aktivaciju desne komore; odatle se talas depolarizacije širi prema superiornom i inferiornom zidu i dalje, najčešće preko inferiornog zida ka lateralnom delu leve komore. Registruje se takozvani „U“ obrazac aktivacije leve komore, zbog postojanja zone spore kondukcije u anterorosuperiornom delu leve komore, zbog čega talas depolarizacije do lateranog zida dolazi preko inferiornog zida i apeksa. Ukupna endokardijalna aktivacija leve komore kod bloka leve grane traje 80-150 msec. Primećeno je da jedan broj bolesnika sa LBBB imaju najraniju aktivaciju leve komore u bazalnom delu septuma, i kod ovih bolesnika je transseptalno kašnjenje znatno manje izraženo nego kod onih kod kojih je najranija LV aktivacija više apikalno.

Ovo električno kašnjenje dalje uzrokuje kašnjenje kontrakcije lateralnog zida leve komore, što ima više mehaničkih i hemodinamskih posledica. Kod postojanja bloka leve grane, leva komora se kontrahuje sa određenim zakašnjenjem u odnosu na desnu komoru. Raniji porast pritiska u lumenu desne komore dovodi do ugibanja intervenrikularnog septuma prema lumenu leve komore, otežava punjenje leve komore i smanjuje efikasnost LK kontrakcije. Usled nejednovremenosti kontrakcije, septalni delovi miokarda LK se kontrahuju dok su drugi još uvek relaksirani, što uzrokuje njihovo istezanje, i trošenje energije kontrakcije. Delovi koji kasne, kontrahuju se ponekad već kada je zatvorena aortna valvula, što, očigledno, njihov radi čini neefikasnim. Kasna kontrakcija lateralnog zida leve komore može izazvati dijastolnu mitralnu regurgitaciju, i pogoršati sistolnu mitralnu regurgitaciju, pre svega zbog nejednobrene aktivnosti anterolateralnog i

posteromedijalnog papilarnog mišića. Perfuzija miokarda se odigrava najvećim delom tokom dijastole. Kašnjenje kontrakcije lateralnog zida leve komore može zbog nastanka kasne kontrakcije koja nekada opstaje i u toku dijastole, omesti miokardnu perfuziju. Svi ovi hemodinamski efekti dodatno slabe funkciju leve komore, pokreću neuroendokrine mehanizme i ubrzavaju remodelovanje leve komore.

Logično je pretpostaviti da, što je veće kašnjenje kontrakcije kasnih segmenata, utoliko je veća asinhronija, i dalje, njeni štetni efekti su više izraženi. Dužina trajanja QRS kompleksa može biti surogat i pokazatelj mehaničkog kašnjenja kontrakcije između dve komore i unutar leve komore. Stoga, za očekivati je da bolesnici sa dužim trajanjem QRS kompleksa, imaju veću potrebu za resinhronizacijom, odnosno, da imaju bolji odgovor na implantaciju CRT pejsmejкера. U PATH/CHF II (44) studiji uključen je podjednak broj bolesnika sa QRS kompleksom dužim od 150 msec i onih kod kojih je QRS bio između 120 i 150 msec. Na kraju studije (3-mesečni crossover dizajn) pokazano je da bolesnici iz grupe sa kraćim QRS kompleksom nisu imali poboljšanje ni jednog od ispitivanih parametara, 6MWT, rezultat Minesota upitnika o kvalitetu života i VO₂max, dok su bolesnici sa QRS>150 msec imali poboljšanje svih pomenutih parametara. MIRACLE studija pak, koja je uključivala bolesnike sa QRS kompleksom >130 msec, nije pokazala razliku u odgovoru na resinhronizacionu terapiju u ovim grupama bolesnika. Objašnjenje za ovu diskrepancu može ležati pre svega u činjenici da MIRACLE studija nije dizajnirana da ispiti efekat dužine QRS kompleksa na efekat CRT, pa u njoj ne postoji podjednak broj bolesnika sa dužim i kraćim QRS kompleksom kao u PATH-CHF II studiji.

U studiji Lecoq i saradnika je takođe ispitivana prediktivna moć dužine QRS kompleksa na pojavu pozitivnog odgovora na CRT. Nadjeno je da je u grupi sa pozitivnim odgovorom na CRT dužina QRS kompleksa pre implantacije bila 199±27 msec, dok je u grupi bolesnika bez odgovora na CRT dužina QRS kompleksa bila 180±29msec (p=0,018). Ipak, u multivarijantnoj analizi dužina QRS kompleksa pre implantacije CRT nije se pokazala kao značajan prediktor kliničkog odgovora. U ovoj studiji je jedino promena dužine QRS kompleksa pre i nakon resinhronizacije imala statistički značajnu prediktivnu moć za predviđanje odgovora na CRT (45).

U ovom doktoratu je pokazano da bolesnici koji imaju reverzno remodelovanje, pozitivan ukupni klinički odgovor, kao i pojavu super-respona na CRT, imaju statistički značajno duže trajanje QRS kompleksa pre otpočinjanja ove terapije, nego bolesnici koji nisu imali pobrojane pozitivne odgovore. Univarijantna analiza je pokazala da je dužinu trajanja QRS kompleksa na početku studije, ali i smanjenje dužine QRS kompleksa pre i posle implantacije CRT statistički značajan prediktor reverznog remodelovanja i pojave super-respona na CRT; Δ QRS je statistički značajan prediktor ukupnog kliničkog odgovora na CRT, dok dužina QRS kompleksa ima graničnu statističku značajnost u predikciji ukupnog kliničkog odgovora. Što je najvažnije, multivarijantna analiza je pokazala da je trajanje QRS kompleksa značajan prediktor pojave super-responera, dok je Δ QRS značajan prediktor reverznog remodelovanja i ukupnog kliničkog odgovora na CRT. Rezultati naše studije nedvosmisleno potvrđuju značaj ovog EKG parametara u predviđanju odgovora na CRT.

O značaju dužine QRS kompleksa u selekciji bolesnika za CRT svedoči i RETHIQ studija. Postoji, naime, izvestan broj bolesnika koji nemaju ubedljivo produženje QRS kompleksa, ali koji imaju jasnu mehaničku asinhroniju na intra- i/ili interventrikularnom nivou. RETHINQ studija (REsynchronization Therapy in Heart failure with narrow QRS complexes) (46) je ispitala efekte CRT na bolesnicima sa EF<35%, NYHA 3, sa QRS kompleksom <130msec, ali sa ehokardiografskim (DTI) parametrima intraventrikularne asinhronije. Bolesnici su nakon implantacije ICD-CRT aparata randomizovani u grupu sa aktivnim biventrikularnim pejsingom i grupu bez resinhronizacije. I u CRT i u kontrolnoj grupi bilo je preko 70% bolesnika sa QRS<120msec. Nakon 6 meseci praćenja, nije bilo značajne razlike ni u rezultatu Minnesota upitnika o kvalitetu života, u rezultatima ergospirometrijskog testa i 6MWT, kao ni u broju hospitalizacija zbog pogoršanja srčane slabosti. Oba studija je dosta jasno pokazala da kod bolesnika sa QRS kompleksom ispod 120 msec, bez obzira na postojanje intraventrikularne asinhronije, nema koristi od implantacije biventrikularnog pejsmejkera. Ipak konačan odgovor na pitanje uloge resinhronizacione terapije u bolesnika sa uskim QRS kompleksom će verovatno dati studije koje su još u toku kao ECHO-CRT studija.

Primećeno je da postoji jedan broj bolesnika kod kojih se uprkos postojanju širokog QRS kompleksa ne uočava ubedljiva asinhronija kontrakcije, kako na medjukomorskom tako

ni na nivou same leve komore. Bleeker i saradnici (47) su u svojoj studiji na 90 bolesnika sa srčanom slabosti u NYHA klasi 3 i 4 i EFLK<35%, pokazali da 30-40% bolesnika sa QRS kompleksom dužine >120msec nemaju ehokardiografske znake asinhronije, odnosno tkivnim doplerom izmereno kašnjenje lateralnog u odnosu na septalni zid od preko 60msec. Štaviše, u 30% bolesnika kod kojih je QRS>150 msec, nije nadjena mehanička sinhronija kontrakcije definisana na ovaj način. Odsustvo asinhronije kontrakcije zidova leve komore kod bolesnika sa širokim QRS kompleksom se može objasniti time da produženje trajanja kondukcije talasa depolarizacije od endokarda ka epikardu doprinosu produženju QRS kompleksa, dok je kašnjenje lateralnog u odnosu na septalni zid malo te oni počinju svoju kontrakciju endokardno unutar relativno kratkog intervala, odnosno, vreme endokardijalne aktivacije leve komore nije značajno produženo. Dobar primer za diskordancu između dužine trajanja QRS kompleksa i asinhroniju kontrakcije LK predstavlja WPW sindrom. U ovom sindromu preeksitacija malog dela komorskog miokarda dovoljna je da se na EKGu registruje delta talas, zbog kojeg ukupna dužina QRS kompleksa može da bude preko 120 msec, ali kod ovih bolesnika ipak ne postoji mehanička asinhronija. Stoga se nametnula potreba za drugim, sofisticiranim metodama za određivanje stepena asinhronosti kontrakcije. U tom smislu, pre svega ehokardiografske metode imaju važnu ulogu, o čemu će biti više reči u narednim poglavljima.

V 3.3.1. Mehanička asinhronija – konvencionalni ehokardiografski parametri

Standardna M-mod, 2D ehokardiografija i Doppler merenja su od pomoći kako u selekciji bolesnika za CRT, tako i u optimizaciji atriobiventrikularnog pejsinga i praćenju odgovora na resinhonizacionu terapiju. Pored mogućnosti određivanja ejsione frakcije leve komore, kao jednog od glavnih parametara na osnovu kojih se postavlja indikacija za CRT, pomoću standardne ehokardiografije se može odrediti da li postoji asinhronija na bilo kom nivou – atrioventrikularnom, interventrikularnom i intraventrikularnom. Profil transmitralnog protoka, odnos talasa E (brzina ranog dijastolnog punjenja leve komore) i A (brzina punjenja LK u toku atrijalne kontrakcije), kao i ukupno vreme punjenje LK (dFT, „diastolic filling time“, ukupno vreme trajanja E i A talasa) su parametri koji

ukazuju na postojanje atrioventrikularne asinhronije. Ukoliko je odnos dFT prema ukupnoj dužini ciklusa manji od 40-45%, onda postoji atrioventrikularna asinhronija. Cilj CRT pejsinga je da produži vreme dFT i da odnos dFT prema dužini ciklusa bude >60% (48).

Interventrikularna asinhronija, odnosno kašnjenje kontrakcije LK u odnosu na DK, takođe se ispituje konvencionalnim ehokardiografskim i Doppler merenjima. IVMD („interventricular mechanical delay“) predstavlja razliku između preejekcionog vremena desne i leve komore. Preejekciono vreme desne komore je vreme od početka QRS kompleksa do početka transpulmonalnog protoka, dok je analogno tome, preejekciono vreme leve komore, vreme od početka QRS kompleksa do početka transaortalnog protoka, merenog pulsanim ili kontinuiranim dopplerom. Ukoliko su vrednosti IVMD>40msec, govori se o značajnoj interventrikularnoj asinhroniji. U CARE-HF studiji je prosečna dužina IVMD bila 49.2msec. Bolensici čija je IVMD bila duža od medijane vrednosti za ovu populaciju, imali su bolji odgovor na CRT, ali je statistička značajnost bila marginalna (49). Cazeau i saradnici su ispitivali i značaj preejekcionog vremena LK kao parametra koji ukazuje na značajnu interventrikularnu asinhroniju. Nađeno je da bolesnici sa vrednostima >140msec imaju predstavljaju dobre kandidate za CRT (50).

Verovatno najvažniji nivo asinergije srčane kontrakcije je intraventrikularni, odnosno asinhronija unutar leve komore. Najviše se za evaluaciju ovog tipa asinhronije koriste novije EHO metode (tkivni dopler, strain-rate, 3D EHO). Jedini parametar koji se dobija standardnim EHO pregledom, a koji se često koristi za evaluaciju intraventrikularne asinhronije i SPWMD („septal-to-posterior-wall-motion-delay“, kašnjenje pokreta posteriornog zida u odnosu na septum). Određuje se M-mod tehnikom, tako što se u uzdužnom parasternalnom preseku kursor postavi paralelno sa mitralnim anulusom u nivou bazane trećine posteriornog zida, i meri se kašnjenje maksimalnog pokreta posteriornog zida u odnosu na maksimalni pokret posteriornog zida. Bazalne vrednosti (pre implantacije) preko 130 msec identifikuju bolesnike sa intraventrikularnom asinhronijom, i predviđaju reverzno remodelovanje LK pod CRT sa specifičnošću 63% i senzitivnošću 80% (51). Glavni nedostatak ove metode se sastoji u činjenici da su pokreti posteriornog zida kod bolesnika sa niskom ejectionom frakcijom izrazito atenuirani, te

da je teško odrediti tačku maksimalnog pokreta ovog zida. Često se kod ovih bolesnika registruje nekoliko pokreta septuma i posteriornog zida, a ne jedan, što dodatno otežava reproducibilno i tačno merenje ovog parametra.

V 3.3.2. Mehanička asinhronija – tkivni dopler, „strain rate“, 3-D EHO

Veću preciznost i reproducibilnost u proceni intraventrikularne mehaničke asinhronije daju merenja uz pomoć tkivnog doplera. Osnovna razlika između konvencionalnog M mod merenja i tkivnog doplera je što se ovde meri kašnjenje između pojedinih segmenata leve komore u postavljanju maksimalne brzine pokreta, odnosno kontrakcije, a ne samog pokreta. Tkivni dopler je ehokardiografska metoda u kojoj se posebnim podešavanjem filtera i opsega merne skale za dopler postiže merenje manjih brzina, nego što je to slučaj sa konvencionalnim doplerom. Aplikacija tkivnog doplera omogućava stvaranje 2D TDI slika. Na ovim slikama se kursor postavlja na određeni segment zida leve komore čija se brzina pokreta meri, čime se prave krivulje brzine miokarda („myocardial velocity curve“). Ove krivulje se mogu načiniti iz uzdužnih i poprečnih preseka srca, ali se zbog predominantnog uzdužnog prostiranja miokardnih vlakana preporučuje korišćenje uzdužnih preseka srca. Za svaki segment se može odrediti trenutak postizanja maksimalne brzine, kao i trenutak u kojem počinje kontrakcija, odnosno pokretanje zida. Krivulja brzine miokarda u sistoli se sastoji od prve faze izovolumetrijske kontrakcije, sa sledećom fazom ejeckije, dok se u diastoli analogno, opet prepoznaju izovolumetrijska faza, ovaj put negativno usmerena (od apeksa) i faza punjenja komora. Meri se vreme od početka QRS kompleksa do momenta maksimalne brzine, ili do trenutka otpočinjanja kontrakcije. Ove mere se određuju na većem broju segmenata LK, najčešće 12 – 2 segmenta (bazalni i srednji segment) na lateralnom zidu, 2 na septumu, 2 na inferiornom zidu, 2 na posteriornom zidu, 2 na anteriornom, i 2 na anteroseptalnom; na osnovu ovih mera se izračunava neki od indeksa koji kvantifikuju različito vreme postizanja maksimalne kontrakcije, odnosno asinhroniju u kontrakciji zidova LK.

Yu i saradnici su na studiji od 30 bolesnika praćenih 3 meseca pokazali da je DTI_{sd} , >33 msec, odnosno standardna varijacija vremena od početka QRS kompleksa do

maksimalne brzine 12 segmenata leve komore, nezavisan prediktor reverznog remodelovanja leve komore (52). Slično tome Anselone i saradnici su na 31 bolesniku u pokazali akutno poboljšanje ejeckione frakcije resinhronizacionom terapijom kod onih bolesnika koji su imali najveće razlike u regionalnoj kontrakciji mereno M-mod DTI (53). Bordachor je nakon 3-mesečnog praćenja 41 bolesnika sa CRT pokazao da poboljšanje minutnog volumena i smanjenje mitralne regurgitacije korelišu sa postojanjem razlike u postizanju regionalne kontrakcije od preko 100 msec. (54). Cheuk-Man Yu je u nekoliko radova ispitivao prediktivnu moć različitih DTI indeksa. (55, 56, 57). Pokazao je u studiji na 54 bolesnika koja su praćena 3 meseca nakon implantacije CRT pejsmejkeru, da $DTI_{sd} > 31$ msec predstavlja prediktor smanjenja endsistolnog volumena za $> 15\%$, i to sa senzitivnošću 96% i specifičnošću 78%. U drugom radu, za isti indeks mehaničke asinhronije određene DTI merenjem je pokazao da u populaciji bolesnika kod kojih je QRS kompleks dužine između 120 i 150 msec ima prediktivnu moć za reverzno remodelovanje komore sa specifičnošću 55% i senzitivnošću 100%. Kod 51 bolesnika kod kojih je QRS < 120 msec ovaj indeks standardne devijacije kašnjenja 6 bazalnih i 6 medijalnih segmenata u ejeckionoj fazi sistole, ukoliko je veći od 33 msec, ima specifičnost 82% i senzitivnost 96% za predikciju reverznog remodelovanja. Notabartolo i saradnici su u svojoj studiji (58) pokazali da maksimalna razlika u kašnjenju kontrakcije između bilo koja 2 od 6 bazalnih segmenata leve komore, ako je > 110 msec, ima senzitivnost 97% i specifičnost 55% za predikciju smanjenja endsistolnog volumena leve komore $> 15\%$, nakon perioda praćenja od 3 meseca.

U svim pomenutim radovima indeksi DTI su računati uzimajući u obzir vreme od početka QRS kompleksa do trenutka postizanja najveće brzine pokreta miokarda, najčešće u ejeckionoj fazi sistole. Više grupa je isto tako ispitivalo prediktivnu vrednost indeksa asinhronije, bazirano na DTI merenjima vremena od početka QRS kompleksa do početka izovolumetrijske kontrakcije ili početka ejeckione faze. Penicka i saradnici (59) su pratili 48 bolesnika sa implantiranim CRT pejsmejkerom oko 970 dana. Endopoint studije je definisan kao pogoršanje srčane slabosti i/ili smrti ishoda. 27% onih bolesnika koji su imali pozitivan indeks asinhronije (u ovoj studiji maksimalna razlika vremena do početka pokreta određenog segmenta > 98 msec) su imali neki od događaja definisanih kao

endopint, dok je u grupi bez asinhronije čak 89% bolesnika dostiglo endpoint, iako su imali implantiran CRT.

Svi ovi radovi su bazirani na relativno malim serijama bolesnika, i ispitiuju različite indekse asinhronije. Sumarno, moglo bi se zaključiti da je elektromehanička asinhronija kontrakcije srca merena tkivnim doplerom odličan pokazatelj odgovora na resinhronizaciju. Bolesnicima koji nemaju mehaničku, nego samo električnu asinhroniju, trebalo bi, na osnovu ovih radova, implantirati CRT sa velikom rezervom kada je u pitanju očekivanje reverznog remodelovanja i poboljšanja funkcije LK. Studija PROSPECT (Predictors of Response to CRT) je najveća multicentrična prospektivna studija koja je na 498 bolesnika ispitivala prediktivnu moć DTI i drugih ehokardiografskih prediktora odgovora na CRT (60). Ispitivana je uobičajena populacija bolesnika sa ejectionom frakcijom 35%, NYHA klase III i IV, sa srčanom slabosti ishemijske i neishemijske etiologije. Indikator pozitivnog odgovora na CRT su bili popravljane kompozitnog kliničkog skora i smanjenje endsistolnog volumena leve komore za više od 15%. Bolesnici su praćeni 6 meseci. Ispitivana je prediktivna vrednost 12 ehokardiografskih parametara. DTI parametri ispitivani u ovoj studiji su DTI_{SD} , DTI_{max} , $Ts_{lateral-septal}$ (kašnjenje bazalnog lateralnog u odnosu na bazalni septalni segment (vrednost razdvajanja 60msec), „ $Ts_{peak displacement}$ “ (maksimalna razlika u vremenima do pokreta za 4 bazalna segmenta), „ $Ts_{peak-basal}$ “ i „ $Ts_{peak-onset}$ “ (maksimalna razlika u vremenima do početka kontrakcije bazalnih 6 segmenata, mediana uzeta kao vrednost razdvajanja). Nijedan od EHO parametara nije pokazao veliku prediktivnu snagu. Jedino je $Ts_{peak-onset}$ pokazao skromnu prediktivnu moć, dok je DTI_{sd} imao najbolji odnos senzitivnosti i specifičnosti za predikciju odgovora na CRT, sa površinom ispod ROC krivulje od 0.61, $p=0.03$. Ostali DTI parametri, kao i drugi ehokardiografski parametri nisu imali zadovoljavajuću prediktivnu moć za povoljan ishod resinhronizacione terapije. Senzitivnost DTI parametara za predikciju reverznog remodelovanja u ovoj studiji se kretala od 43.6% do 77.5%. Obzirom da je senzitivnost pokazuje udeo lažno negativnih nalaza određene metode, može se reći da bi za najmanje 25% bolesnika, koji bi imali potencijalnu korist od CRT, bila uskraćena ova terapija, ako bi se vodili samo na osnovu DTI parametara o asinhroniji.

Potencijalni razlozi za diskrepancu PROSPECT studije i ranije pomenutih manjih unicentričnih studija, mogu se tražiti u većoj interpersonalnoj varijabilnosti u ehokardiografskim merenjima, u multicentričnoj studiji kakava je PROSPECT. Verovatno je preciznost merenja u pojedinim ekspertskim laboratorijama veća nego u drugim koje DTI merenja ne praktikuju svakodnevno i rutinski. Dalje, u PROSPECT studiji je oko 20% bolesnika imalo EFLK > ili oko 35%, dok je u ranijim unicentričnim studijama ovaj pokazatelj funkcije LK bio znatno niži. Ipak vrednost 6MWT u PROSPECT i manjim studijama je bila slična. U multicentričnoj studiji kakava je PROSPECT, varijabilnost faktora, kakvi su pozicioniranje elektrode tačno na mesto najvećeg kašnjenja, koje je inače limitirano venskom anatomijom srca, veća je nego u unicentričnim studijama, što takođe može uticati na konačan ishod studije. Ne može se sasvim isključiti da je koncept električne stimulacije na mestu najvećeg kašnjenja kontrakacije, u stvari neadekvatan, i da u nastajanju pozitivnog efekta CRT igraju ulogu i drugi parametri. Prinzen i saradnici su pokazali da ventrikularni pejsing smanjuje zidni stres i opterećenje onog dela srca koji je uneposrednoj blizini mesta stimulacije. Moguće je da CRT ostvaruje svoj efekat rasterećenjem većeg dela lateralnog zida u okolini mesta stimulacije, nevezano za kašnjenje tog mesta u sinusnom ritmu.

Možda će više informacija o ulozi ehokardiografskih metoda u predikciji odgovora na CRT dati tekuća ECHO-CRT studija.

U ovom doktoratu je ispitivana prediktivna vrednost nekih od pomenutih ehokardiografskih parametara, i to IVMD, SPWMD, kao i parametara tkivnog doplera kao, što su DTI_{sd} i DTI_{max}. Ove vrednosti se nisu značajno razlikovale kod bolesnika koji su imali reverzno remodelovanje i ukupan klinički odgovor na CRT sa jedne strane, od istih vrednosti kod bolesnika bez reverznog remodelovanja i ukupnog kliničkog odgovora na CRT, sa druge strane. Slaba prediktivna moć ovih parametara ne pokazana i u univarijantnoj analizi prediktora reverznog remodelovanja i ukupnog kliničkog odgovora na CRT. Isto tako, ovi ehokardiografski parametri nisu bili dobri prediktori pojave super-respondera u toku CRT. Slaba prediktivna moć ovih parametara, je u suprotnosti sa nalazima prethodno nabrojanih studija; razloge možemo tražiti u relativno malom broju bolesnika u ovoj studiji, ili u činjenici da su selektirani bolesnici sa neishemijskom

kardiomiopatijom, što nije bio slučaj u drugim studijama. Sa druge strane, naši rezultati su saglasni sa rezultatima PROSPECT studije.

Naknadnom kompjuterskom analizom podataka dobijenih tkivnim doplerom, moguće je dobiti još jedan parametar, „strain imaging“, odnosno prikaz srčanog naprezanja. Radi se o izračunavanju mere deformacije tkiva, na osnovu kumulativnih brzina različitih segmenata miokarda leve komore dobijenih tkivnim doplerom. Određivanje asinhronije ovde, analogno kao kod drugih ehokardiografskih metoda, podrazumeva merenje kašnjenja u postizanju maksimalne deformacije pojedinih segmenata miokarda. Ipak, strain imidžing na osnovu analize tkivnog doplera, nije se pokazao kao bolji parametar za predikciju odgovora na CRT, nego što su to klasične DTI metode. (61). Sledeći parametar koji se koristi u analizi asinronije, je „strain rate imaging“, odnosno određivanje stope naprezanja, tj. promene naprezanja u jedinici vremena. U prvim radovima je određivano longitudinalno i i cirkumferentno naprezanje. Tek kasnije, u radu Dohe i saradnika, ispituje se radijalno naprezanje, odnosno stopa deformacije tkiva merena iz poprečnog parasternalnog preseka. Zbog rasporeda srčanih vlakana, mera radijalne stope naprezanja i deformacije miokarda bolje reflektuje kontraktilnost miokarda, i stoga je, kako se u ovom radu ispostavilo, bolji prediktor odgovora na CRT nego longitudinalno i cirkumferentno naprezanje. Dohi i saradnici su pokazali da kašnjenje u maksimalnoj stopi naprezanja posteriornog , u odnosu na septalni zid leve komore >130 msec, predviđa sa 95%nom senzitivnošću i 88% specifičnošću, poboljšanje minutnog volumena u bolesnika koji se leče resinhronizacionom terapijom. (62)

Procena stope deformacije miokarda, odnosno „strain rate“, može se dobiti i novom metodom, tzv. „speckle tracking“. „Speckle“ predstavlja permanentni akustički obrazac, koji se, pod određenim uslovima ehokardiografskog snmanja (frekvencija 50-60Hz, dubina 16 cm) uz primenu savremenih EHO aparata, uočava kao svetlucava, beličasta iskra u strukturi miokarda. Posebni softver omogućava analizu kretanja ovih struktura, pa se na osnovu njihovog pomeranja tokom vremena može izračunati stopa naprezanja tkiva. U nekoliko radova je pokazana velika prediktivna snaga, na ovaj način određene stope naprezanja miokarda, na rezultat resinhronizacione terapije (63, 64). Sufoletto je pokazao da asinhronija određena ovom metodom, definisana kao kašnjenje maksimalne stope deformacije posteriornog u odnosu na lateralnim zid za 130 msec, predviđa akutno

poboljšanje minutnog volumena, kao i pojavu reverznog remodelovanja LK nakon 8.5 meseci sa 89% senzitivnošću i 83% specifičnošću. U ovom radu je pokazano da je poboljšanje ejsione frakcije LK bolje kod onih bolesnika, kod kojih je bilo moguće postaviti LV elektrodu na mesto koje odgovara najkasnijoj pojavi maksimalne deformacije, određivano upravo metodom „speckle tracking“. Grupa japanskih autora je u skoro objavljenom radu ispitivala prediktivnu moć nekoliko različitih indeksa dobijenih ovom metodom. Određivali su prediktivnu vrednost sledećih parametara radijalne miokardne deformacije: RD (radijalna dissinhronija, kašnjenje posteriornog u odnosu na lateralni zid u postizanju maksimalne stope naprezanja), SD_t , (standardna devijacija kašnjenja 6 segmenata miokarda u novou papilarnih mišića) i RS (srednja vrednost maksimalnih stopa naprezanja). Prva 2 parametra su mere asinhronije, dok je treći parametar mera kontraktilnosti miokarda. U ovoj studiji je pokazano da takozvani i-indeks (po imenu prvog autora, Indena), koji predstavlja proizvod RS i RD, odnosno kombinaciju mere kontraktilnosti i mere asinhronije, ima najbolju prediktivnu vrednost za reverzno remodelovanje LK pod CRT; u ROC analizi je površina ispod krivulje bila 92%, što je bila visokosignifikantna vrednost, zanačajno bolja od bilo kod drugog konvencionalnog ili DTI parametra analiziranog u ovoj studiji. Može se zaključiti da je efekat CRT zavisao od korekcije asinhronije samo ukoliko je očuvana kontraktilnost, čiji pokazatelj je RS. (64)

3D ehokardiografija je još jedna nova ehokardiografska metoda koja se koristi u ispitivanju efekata resinhronizacione terapije, kao i u predikciji odgovora na ovu terapiju. 3D sonda prikazuje srčane strukture ne u ravnima preseka, kao je slučaj sa 2D tehnikom, nego u piramidalnim volumenskim presecima. Iz apikalnih preseka 4, 2, i 3 šupljine se snima najmanje 3-4 srčana ciklusa, uz nastojanje da se unutar pomenutog piramidalnog volumena preseka nađe cela leve komora. Naknadnom analizom, uz pomoć specijalizovanog softvera (npr. „Research Arena 1.2.2 TM, Tom Tec Imaging systems“) se iscrtavaju konture endokarda i epikarda leve komore i prikazuje se 3D slika, tzv „volume cast“. Moguće je ovako dobiti volumen leve komore izdeliti u volumenske segmente, analogno kao kod 2D ehokardiografija, sa razlikom što se ovde radi o volumenskim segmentima. Obično se LK deli na 17 volumenskih segmenata, koji se susstiču u zamišljenoj središnjoj osi LK, koja pak ide od apeksa do srednjeg dela

mitralnog ušća. Tokom srčanog ciklusa dolazi do promena volumena svakog od segmenata. Za određivanje asinhronije se meri kašnjenje u postizanju najmanjeg segmentog volumena, u odnosu na R zubac na QRS kompleksu. Izračunavaju se indeksi kašnjenja (analogno kao kod DTI metode), od kojih je najčešće korišćen SD17, odnosno standardna devijacija kašnjenja 17 segmenata u postizanju najmanjeg volumena. Ova mera dobro korelira sa akutnim povećanjem dp/dt nakon uključanja resinhronizacione terapije. (66) Kapetanakis i saradnici su pokazali, da bolesnici na resinhronizacionoj terapiji nakon 10 meseci praćenja imaju kliničko poboljšanje, ako je vrednost standardne devijacije vremena postizanja minimalnog volumena 16 segmenata veća od 8.3% (vreme izraženo u procentima RR intervala, odnosno dužine ciklusa sinusnog ritma), mereno 3-D ehokardiografijom. (67). Tekuće studije će pokazati pravi domet 3-D ehokardiografije u predviđanju efekta resinhronizacione terapije.

U ovom doktoratu nisu ispitivani faktori kao što je stopa naprezanja miokarda ili 3-D ehokardiografski parametri asinhronije.

V 3.3.3 Mehanička asinhronija - neehokardiografske metode u proceni odgovora na CRT

V 3.3.3 A Radionuklidnska ispitivanja

Radionuklidnska ispitivanja, kao što su radionuklidnska angiografija, odnosno ventrikulografija, „SPECT (single photon emission tomography), i PET (positrion emission tomography), su korišćenja u proceni efekta resinhronizacione terapije, određivanje stepena asinhronije leve komore, i predikciji odgovora na CRT. Prednost radionuklidnskih ispitivanja u odnosu na ehokardiografiju je veća pouzdanost merenja i veća reproducibilnost, ali je zato značajna mana to, da se ova ispitivanja ne mogu ponavljati veći broj puta kao ehoakrdiografska merenja, kao i veća cena pregleda.

Radionuklidnska ventrikulografija je etablirana metoda u određivanju ekecione frakcije, ali se u poslednjoj deceniji pokazala i kao pouzdana metoda u određivanju asinhronosti srčane kontrakcije. Fourierova analiza snimaka dobijenih radionuklidnskom angiografijom omogućava preciznu kvantifikaciju inter- i intraventrikularne asinhronije.

Fauchier i saradnici su analizom podataka doijenih snimanjem bolesnika bez asinhronije, definisali normalne vrednosti za ova dva vida asinhronije, i to na osnovu razlike u faznom uglu za RV i LV do 40 msec za interventrikularnu asinhroniju, a za intraventrikularnu asinhroniju do 40 msec, računato kao standardna devijacija faznih histograma. Pokazali su na grupi od 103 bolesnika da su značajni prognostički faktori u grupi bolesnika sa idiopatskom srčanom slabosti, povišen PCWP, postojanje intraventrikularne asinhronije, ali ne i interventrikularne asinhronije. (68). Toussaint je ispitivao prediktore poboljšanja ejeckione frakcije LK u grupi bolesnika sa standardnom indikacijom za implantaciju CRT. On je pak pronašao da su i inter- i intraventrikularna asinhronija, određivana radionuklidnom scintigrafijom, ali i bazična ejeckiona frakcija, prediktori reverznog remodelovanja. Najbolji prediktor pozitivnog odgovora na CRT u ovoj studiji je kombinacija bazalne EF >15% i značajna interventrikularna asinhronija (69). Očito je da postoje diskrepance u nalazima, kako između različitih studija radionuklidne scintigrafije, tako i ovih studija sa ehokardiografskim ispitivanjima. Razlika nije potpuno neočekivana, pošto se u različitim studijama, različiti parametri koriste za evaluaciju asinhronije.

PET je jedina tehnika koja daje informacije o miokardnoj perfuziji (myocardial blood flow) i o metabolizmu kardiomiocita. Lindner (70) je pokazao da kod bolesnika koji imaju blok leve grane i srčanu slabost, postoji slabija globalna perfuzija mioakrda nego kod bolesnika koji nemaju blok leve grane. Nakon resinhronizacione terapije se ne popravja ukupna perfuzija mioakrda, ali se uočavaju promene u regionalnoj perfuziji miokarda. Pre resinhronizacione terapije, najbolje je bio prokrvljen lateralni zid LK, a najlošije septum; nakon uključivanja resinhronizacione terapije se smanjuje perfuzija lateralnog zida i popravja septuma, što doprinosi uniformnosti perfuzije mioakrda. Takođe je u ovom radu pronađeno da bolesnici sa neishemijskom etiologijom srčane slabosti imaju bolji odgovor na resinhronizacionu terapiju.

PET tehnika omogućava i evaluaciju oksidativnog metabolizma u miokardu. Ukkonen je (71) koristio PET sa ^{11}C -acetat za procenu oksidativnog metabolizma kod bolesnika sa implantiranim CRT. Ukoliko se pejsmejker isključi, pojavljuju se značajne regionalne razlike u nivou oksidativnog metabolizma, koje su analogne stepenu perfuzije, dakle, lateralni deo miokarda ima viši nivo metabolizma nego septalni. Nakon uključivanja

CRT, odnosno resihronizacije kontrakcije LK, dolazi do poboljšanja ejeckione frakcije, homogenizacije nivoa metabolizma, ali ne i do povećanja ukupnog nivoa oksidativnog metabolizma. Na ovaj način se elegantno pokazuje da je poboljšanje pupmne funkcije LK nakon resinhronizacije kontrakcije posledica bolje efikasnosti u korišćenju energije, a ne ukupnog povećanja potrošnje energije.

Osim pomenutog, PET tehinka omogućava određivanje vijabilnosti miokarda, pogotovu kod bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom. Pokazano je da postojanje vijabilnosti u >11 od 16 ispitivanih segmenata predstavlja prediktor pozitivnog odgovora na CRT sa senzitivnošću 74% i specifičnošću 87%. (72). Smanjena gustina beta-adrenergičkih receptora u miokardu određena PET tehnikom predstavlja nepovoljan prognostički znak od bolesnika sa srčanom slabosti. Da li ovakvi bolesnici imaju lošiji odgovor na CRT, određivano je u manjim pilot studijama, dok će potpunije podatke dati tekuće studije.

V 3.3.3.B. Magnetna rezonanca

Magnetna rezonanca je u proceni asinhronosti srčane kontrakcije korišćenja dvojako: putem takozvanog „myocardial tissue tagging“ (TT), odnosno tkivnog označavanja, i njime posredovanog određivanja tkivnog naprezanja i stope tkivnog naprezanja mioakrda („strain rate assesment“), i drugo, putem „velocity-encoded MRI“ (VEMRI), odnosno određivanjem brzine pokreta određenih segmenata mioakrda leve komore. Prva metoda je analogna „speckle tracking“ ehokardiografskoj tehnici, dok „velocity encoded MRI“ odgovorava DTI. Pokazano je da varijansa naprezanja u trenutku maksimalnog cirkumferentnog skraćanja miokarda, mereno na 80 označenih mesta unutar leve komore, kao indikator asinhronije, koreliše sa poboljšanjem vrednost dp/dt , odnosno porastom pritiska u jedinci vremena, nakon otpočinjanja CRT pejsinga (73). U drugom radu (74) je pokazano merenjem brzine kontrakcije, da asinhronija određena razlikom u postizanju maksimalne brzine kontrakcije lateralnog zida i septuma, odlično koreliše sa asinronijom merenom na osnovu ehokaridografskog DTI. Opet se potvrđuje isti model, što je veća mehanička asinhronija, bolji je odgovor na resinhronizacionu terapiju, bez obzira da li se radi o kašnjenju u postizanju maksimalne brzine kontrakcije, maksimalnog naprezanja, maksimalne stope naprezanja, ili pak otpočinjanja kontrakcije. Osnovno ograničenje MRI

je to, što se radi o skupom u relativno dugotrajnom pregledu, kao i činjenica da se MRI ne može primenjivati na bolesnicima sa implantiranim pejsmejkerom.

Posebna prednost u aplikaciji MRI se postiže davanjem kontrasta, što omogućava precizno određivanje raspodjele i količine ožiljnog tkiva. Kontrast se po svojoj prirodi vezuje u intersticijalnom tkivu, kojeg ima više u regionima ožiljka i fibroznog tkiva, nego u regionu zdravog miokarda. Pokazano je da procentualna količina ožiljnog tkiva određena kontrastnom MRI, ukoliko prelazi 15%, ukazuje na slabiji efekat na resinhronizacionu terapiju, iako pre intervencije postoji ehokardiografski verifikovana mehanička asinhronija. (75) U drugim radovima je sličan izostanak kliničkog poboljšanja nakon implantacije CRT pokazan kod bolesnika koji imaju transmuralni posterolateralni postinfarktni ožiljak, odnosno na mestu gde se najčešće postavlja elektroda za stimulaciju leve komore. (76).

V 3.4. Etiologija srčane slabosti

Etiologija srčane slabosti može uticati na efekat resinhronizacione terapije. U nekoliko studija je pokazano da bolesnici sa ishemijskom etiologijom srčane slabosti i intraventrikularnim usporenjem sprovođenja imaju slabiji efekat resinhronizacione terapije nego bolesnici sa neishemijskom etiologijom. Ove razlike se najvećim delom uzrokovane distribucijom neekscitabilnog ožiljnog tkiva kod bolesnika sa ishemijskom etiologijom.

V 3.5. Položaj elektrode

Položaj elektrode, pre svega elektrode za stimulaciju leve komore, igra važnu ulogu u postizanju adekvatne resinhronizacije. Logično se može pretpostaviti da je za maksimalan efekat resinhronizacije potrebno stimulisati onaj segment leve komore koji najviše kasni. Kod tipične sekvencije električne aktivacije kod bloka leve grane, to je najčešće posterobazalni deo lateralnog zida leve komore. Ipak, postoje varijacije, uzrokovane postojanjem ožiljaka ili fibroznog tkiva, koje u manjoj ili većoj meri može da promeni sekvenciju aktivacije. Kod postojanja postinfarktnog ožiljka na bazalnom delu

posteriornog ili lateralnog zida, gde se najčešće postavlja elektroda za LK, efekat resinhronizacione terapije može biti atenuiran ili potpuno blokiran, jer se elektroda nalazi i stimuliše neeksitabilno tkivo ožiljka.

U jednoj skorašnjoj studiji je na grupi od 115 sukcesivnih bolesnika sa klasičnom indikacijom za implantaciju CRT pejsmejкера, ispitivan značaj pozicije elektrode za levu komoru, kao prediktora odgovora na CRT, definisanog kao kombinacije kliničkog poboljšanja, izostanka rehospitalizacije zbog srčanog popuštanja i mortaliteta. Bolesnici su podeljeni u grupu u kojoj je elektroda plasirana u apikalne segmente grana koronarnog sinusa i drugu grupu u kojoj je LV-elektroda plasirana u bazalne odnosno midventrikularne segmente grana koronarnog sinusa. Pokazano je da pozicija elektrode bliže apeksu srca predstavlja nezavisni prediktor izostanka odgovor na CRT. Pozicioniranje elektrode u bazalnim ili midventrikularnim segmentima lateralnog zida leve komore može poboljšati ishod lečenja primenom CRT (77).

V 4. Kontraktilna rezerva miokarda i odgovor na resinhronizacionu terapiju

V 4.1. Primena dobutaminskog test u evaluaciji bolesnika sa srčanom slabosti i dilatativnom kardiomiopatijom

Već dugo je dobro poznato da u bolesnika sa srčanom insuficijencijom dolazi do nishodne regulacije i desenzitizacije beta-receptora,(78) što može dovesti do smanjenog odgovora na endogenu i egzogenu stimulaciju beta-agonistima. (79) Smatra se da je ovaj fenomen uzrokovan dugotrajnom izloženošću miokarda povećanoj koncentraciji endogenih cirkulišućih kateholamina koji se luče u sklopu aktivacije kompenzatornih mehanizama u bolesnika sa popuštanjem srca (80). Kliničke studije su pokazale da postoji velika razlika medju bolesnicima sa srčanom insuficijencijom u odnosu na hemodinamski odgovor posle davanja sličnih ili istih doza beta-agonista (81) Pretpostavlja se da je razlika u hemodinamskom odgovoru uzrokovana kompleksnom medjuigrom različitih faktora, od kojih su najvažniji: 1) razlike medju bolesnicima u kontraktilnosti leve komore, sistolnom i dijasolnom opterećenju, srčanoj frekvenciji, te geometriji i hipertrofiji leve komore (82), zatim 2) varijabilna aktivacija kardijalnih i

perifernih vaskularnih receptora od strane istog farmakološkog agensa, i 3) zavisnost tradicionalnih indeksa sistolne funkcije leve komore od sistolnog i dijastolnog opterećenja (83).

Čini se logičnim da postoji različit stepen nishodne regulacije beta-receptora u bolesnika sa blagom i teškom sistolnom disfunkcijom leve komore, pa je i pokazano da u bolesnika u kojih je ejectiona frakcija između 25 i 40% postoji smanjenje gustine beta-receptora za 38% u odnosu na kontrolu, a da u grupi bolesnika sa ejectionom frakcijom manjom od 25% ovo smanjenje iznosi čak 57% (84). U ovoj studiji je kontraktilna rezerva ispitivana infuzijom dobutamina (progresivni stepeni trajanja pet minuta u dozi od 2.1, 4.2 i 8.2 mcg/kg/min). Dobijeni rezultati su pokazali da je dobutaminom indukovana kontraktilna rezerva manja u grupi sa većim stepenom nishodne regulacije beta-receptora, tako da je zaključeno da je inotropno dejstvo dobutamina oslabljeno u bolesnika sa odmaklim stepenom sistolne disfunkcije leve komore.

Klasična studija Borow-a i saradnika, (85) koja je kontraktilnu rezervu leve komore testirala niskim dozama dobutamina (6 mcg/kg/min tokom osam minuta), je pokazala da postoji razlika u kontraktilnom odgovoru između bolesnika u odmaklom stadijumu dilataciono kardiomiopatije, definisanog preko hipertrofije zidova leve komore, i onih u ranijem stadijumu. Nadalje, u grupi bolesnika koji su bili u odmaklom stadijumu bolesti je pri infuziji dobutamina došlo do blagog povećanja sistolnog opterećenja leve komore, dok je u drugoj grupi uočeno smanjeno sistolno opterećenje. Rezultati ove studije ukazuju da mogući mehanizmi smanjenog kontraktilnog odgovora na dobutamin u bolesnika sa dilatacionom kardiomiopatijom, osim nishodne regulacije i desenzitizacije beta-receptora, uključuju i neodgovarajući stepen kompenzatorne hipertrofije, kao i povećanje sistolnog opterećenja u bolesnika sa odmaklim stadijumom bolesti. Ovi rezultati su u saglasnosti sa nalazima da je u grupi bolesnika sa ejectionom frakcijom manjom od 20% jednogodišnje preživljavanje bolesnika sa odgovarajućim stepenom hipertrofijom leve komore 80%, dok je u onih sa neodgovarajućom hipertrofijom jednogodišnje preživljavanje svega 20%.(86) Nije sasvim jasno na koji način stepen hipertrofije utiče na odgovor leve komore na stimulaciju dobutaminom, ali se može pretpostaviti da u ovom fenomenu značajnu ulogu igra stepen maksimalnog sistolnog stresa zida leve komore. (87)

V. 4. 2. Izbor indeksa kontraktilnosti

Mada se relativno veliki broj studija bavio problemom kontraktilne rezerve miokarda u bolesnika sa srčanom insuficijencijom, do sada nije došlo do konsenzusa oko toga koji parametar kontraktilnosti leve komore najbolje odslikava kontraktilnu rezervu. Pregledom literature se nailazi na zaista veliki broj parametara koji su korišćeni u ovu svrhu i oni se kreću od najjednostavnijih kao što je ejeckiona frakcija,(88) preko maksimalnog pozitivnog dp/dt (89) i srčane snage istiskivanja,(90) sve do veoma kompleksnih indeksa kakav je odnos telesistolnog stresa zida miokarda i korigovane brzine skraćanja vlakana.(91) Medjutim ne samo da je izbor indeksa bio različit, već su i načini pozitivne inotropne stimulacije varirali, pa je tako u nekim studijama korišćen test fizičkim opterećenjem, (92) dok je u drugima korišćen dobutamin primenjen intrakoronarno ili intravenski u niskim (81) ili visokim dozama. Dalje, neke studije su u ispitivanju koristile bolesnike sa idiopatskom i ishemijskom dilatacionom kardiomiopatijom, dok su druge ispitivale bolesnike samo sa ishemijskom (93) ili idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom (17). Zajedničko za sve ove studije jeste da su pokazale da je veća kontraktilna rezerva udružena sa blažom formom srčane insuficijencije ili da identifikuje bolesnike sa boljom prognozom.

Veoma različiti dizajni studija praktično onemogućavaju direktno poredjenje uporednog prognostičkog značaja pojedinih indeksa kontraktilnosti, tako da je suštinski nepoznato da li neki od ovih parametara mogu imati veću upotrebnu vrednost od drugih. Dalje, sam klinički značaj podataka dobijenih ispitivanjem kontraktilne rezerve je još uvek mali jer se primenjuju različiti, često veoma komplikovani protokoli i stručna javnost često nije dovoljno upoznata sa značajem procene kontraktilne rezerve u stratifikaciji bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

S obzirom da se indeksi kontraktilne rezerve u većini studija definišu *ad libitum*, pri dizajniranju naše studije smo vodili računa o tome da se ispitivani indeks mogu dobiti neinvazivno, zbog komfora bolesnika i mogućeg serijskog praćenja, da nije previše kompleksan i da se široko primenjuje u rutinskoj praksi. Imajući sve to na umu, kao indeks kontraktilnosti leve komore smo izabrali ejeckionu frakciju. Smatrali smo da je

praktično primeniti protokol visokodozne dobutamin stres-ehokardiografije, jer se radi o standardizovanom protokolu s kojim veliki broj laboratorija ima značajno iskustvo i relativno ga je jednostavno primeniti u ovoj grupi bolesnika.

V. 4. 3. Indeks pokreta zidova leve komore

Kliničke implikacije kontraktilne rezerve leve komore definisane preko dobutaminom uzrokovane promene debljanja zidova leve komore, odnosno promene indeksa pokretljivosti zidova leve komore (Δ WMSI), nisu potpuno jasne kod bolesnika sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom. Studija Naqvi-ja i saradnika je pokazala da dobutaminom uzrokovane promene indeksa pokretljivosti zidova leve komore imaju prediktivnu vrednost za kasni oporavak kardijalne funkcije kod bolesnika sa nedavno dijagnostikovanom idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom. Ova studija je takođe pokazala da su snažniji prediktori oporavka funkcije leve komore kod ovih bolesnika ejskciona frakcija i indeks sferičnosti. (88) S druge strane, naša grupa je pokazala da intenzitet promene indeksa pokretljivosti zidova leve komore uzrokovan dobutaminom ima snažan prognostički uticaj na kratkoročnu prognozu bolesnika sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom (17). Skorašnja studija je elegantno pokazala da postoji bliska veza između regionalne rezerve koronarnog protoka i odgovarajuće kontraktilne rezerve, izražene preko dobutaminom uzrokovane promene indeksa pokreta zidova leve komore, što ukazuje da mikrovaskularna disfunkcija može imati važnu ulogu u toku bolesti kod bolesnika sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom.(89)

Sa teoretskog stanovišta, kontraktilna rezerva identifikovana pomoću promene indeksa pokretljivosti zidova leve komore ima brojne prednosti u odnosu na druge indekse s obzirom da se lako primenjuje i ne zahteva primenu invazivnih ili komplikovanih neinvazivnih indeksa čije računanje zahteva mnogo vremena. Dalje, indeks pokreta zidova leve komore opisuje regionalnu i globalnu promenu kontraktilnosti leve komore, što je veoma značajno s obzirom da je prethodno pokazano da postoji značajna regionalna heterogenost u bazalnoj kontraktilnosti leve komore. Ova heterogenost se pripisuje stepenu metaboličkih promena koji odgovara patološkim pokretima zidova leve komore uočenim na ehokardiografiji (94).

U ranijim studijama je pokazano (17, 95) da dobutaminom indukovane promene indeksa pokreta zidova leve komore ($\Delta WMSI$) imaju najveći prognostički značaj tokom petogodišnjeg praćenja u smislu pojave kardijalnog mortaliteta. Razlozi za ovakav prognostički značaj promene indeksa pokreta zidova leve komore mogu biti sledeći: 1) indeks pokreta zidova leve komore je, u fiziološkim okvirima, značajno manje osetljiv na promene uslova punjenja od drugih korišćenih indeksa kontraktilnosti leve komore; 2) ovaj indeks se lako računa i, za razliku od srčane snage istiskivanja ili čak ejsione frakcije, ima veoma dobru reproducibilnost, i 3) indeks pokreta zidova leve komore najbolje korelira sa morfometrijskim karakteristikama miokarda.

Posebna prednost indeksa pokretljivosti zidova leve komore leži u činjenici da se radi o jednostavnom indeksu, čije izračunavanje ne zahteva posebnu opremu ili kompleksnu matematiku, što ga čini primenljivim u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Dalje, sve ehokardiografske laboratorije koje se bave stress-ehokardiografskim testovima imaju obučeni kadar koji se svakodnevno susreće sa ovim indeksom, tako da je varijabilnost merenja relativno mala. Međutim, ne treba zaboraviti da se radi o semikvantitativnom indeksu, čija procena je, po definiciji, u značajnoj meri subjektivna. Pokazano je da slaganje između dva operatera iznosi preko 90%, a da slaganje istog operatera u dva merenja iste studije iznosi oko 94%. (96) Varijabilnost merenja indeksa pokreta zidova leve komore u našoj laboratoriji je u skladu sa ovim podacima, ili čak nešto bolja, tako da varijabilnost merenja istog ili dva različita operatera ne prelazi 3%. Razlozi za varijabilnost merenja indeksa pokreta zidova leve komore su višestruki i uključuju 1) normalnu regionalnu varijabilnost funkcije leve komore tokom infuzije dobutamina, zatim 2) varijabilnost kvaliteta slike, i 3) varijabilnost u interpretaciji.

Treba napomenuti da se svi ovi podaci odnose na bolesnike sa koronarnom bolešću i da podataka o varijabilnosti merenja indeksa pokreta zidova leve komore u bolesnika sa idiopatskom kardiomiopatijom nema. Segmentna kinetika leve komore u ovih bolesnika je kompleksnija, jer je u bolesnika sa dilatacionom kardiomiopatijom prelaz od hipokinezije ka akineziji ili normokineziji mnogo suptilniji nego u bolesnika sa koronarnom bolešću. Moguće da u tome treba tražiti činjenicu povećane varijabilnosti merenja u ovoj grupi bolesnika. Za pretpostaviti je da će se ova varijabilnost vremenom

nešto smanjiti kako se iskustvo u interpretaciji stres testova u ovih bolesnika bude povećavalo.

V.4.4.Ejekciona frakcija

Ejekciona frakcija pripada grupi indeksa ejekcione faze i verovatno je najčešće korišćen indeks sistolne funkcije leve komore. Uopšteno uzevši, smanjenje ejekcione frakcije uglavnom prati smanjenje kontraktilnosti leve komore. Međutim, ejekciona frakcija svakako nije idealan indeks kontraktilnosti zbog svoje zavisnosti od sistolnog i dijastolnog opterećenja, što se posebno odnosi na stanja u kojima dolazi do poremećaja uslova punjenja.

Dilataciona kardiomiopatija je svakako jedno od takvih stanja, s obzirom da u značajnog broja ovih bolesnika postoji izvestan stepen funkcionalne mitralne regurgitacije. Mitralna regurgitacija teškog stepena može dovesti do povećanja ejekcione frakcije koje nije u skladu sa stepenom kontraktilnosti leve komore pošto, s jedne strane dovodi do smanjenja sistolnog opterećenja jer se deo krvi vraća u zonu niskog pritiska u levoj pretkomori, dok, s druge strane, dolazi do povećanja dijastolnog opterećenja usled velike količine krvi koja u dijastoli ulazi u levu komoru. Takodje se treba podsetiti da je u bolesnika sa srčanom insuficijencijom zbog aktivacije neuroendokrinih kompenzatornih mehanizama često povećano sistolno opterećenje, što usled neodgovarajućeg smanjenja ejekcione frakcije može dovesti do potcenjivanja kontraktilne sposobnosti miokarda. Nadalje, pokazano je da dijastolno opterećenje u levoj komori može biti veoma zavisno od interventrikularne interakcije, koja je naročito izražena u slučajevima kada dolazi do povećanja pritisaka u plućnoj cirkulaciji, što je često u bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Situaciju dalje komplikuje primena dobutamina jer je pokazano da dobutamin u bolesnika sa blažim stepenom srčane insuficijencije smanjuje sistolno opterećenje za 10%, a da povećava sistolno opterećenje za 5% u bolesnika sa odmaklom srčanom insuficijencijom. Ova heterogenost bolesnika sa srčanom insuficijencijom u odnosu na dejstvo dobutamina na sistolno opterećenje teoretski može dovesti do toga da promena ejekcione frakcije ne prati u potpunosti promenu kontraktilnosti leve komore. Mada sa stanovišta fiziologije nije idealan, pokazalo se da je ejekciona frakcija

jednostavan, klinički primenljiv indeks, s kojim se svakodnevno barata u bolnicama širom sveta i na osnovu kojega se svakodnevno donose terapijske i dijagnostičke odluke u hiljada bolesnika.

Uradjeno je više studija koje su kontraktilnu rezervu miokrada procenjivale na osnovu promene ejeckione frakcije, bilo tokom fizičkog opterećenja, bilo tokom visokododne dobutamin stres ehokardiografije. Studija Nagaoke i saradnika (97) je pokazala da promena ejeckione frakcije tokom fizičkog opterećenja za $\geq 4\%$, merena radionuklidnom ventrikulografijom, identifikuje bolesnike sa manjim mortalitetom tokom perioda praćenja od 48 ± 25 meseci. U ovoj studiji su ispitivani bolesnici sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom koji su bili u NYHA klasi I i II. U studiji Naqvija i saradnika je utvrđeno da dobutaminom uzrokovana promena u ejeckionoj frakciji predstavlja najsnažniji prediktor oporavka funkcije leve komore tokom perioda praćenja, te da su bolesnici u kojih je došlo do oporavka sistolne funkcije tokom perioda praćenja, definisanog kao ejeckiona frakcija $> 40\%$, imali značajno veću promenu ejeckione frakcije u odnosu na bolesnike u kojih nije došlo do oporavka sistolne funkcije leve komore ($27 \pm 14\%$ vs. $10.5 \pm 5\%$, $p < 0.001$). (88) Dalje, utvrđeno je da postoji udruženost između mase leve komore i ejeckione frakcije na kraju perioda praćenja ($r = 0.56$, $p = 0.008$), čime su potvrđeni nalazi prethodne studije koja je ukazala na postojanje veze između ova dva parametra.

Rezultati studija naše radne grupe su u skladu sa nalazima gore navedenih istraživanja i potvrđuju veliki prognostički značaj kontraktilne rezerve definisane preko promene ejeckione frakcije (ΔEF). Dobutaminom uzrokovana promena ejeckione frakcije je odlično razdvojila bolesnike u odnosu na kombinovani ciljni događaj tokom petogodišnjeg praćenja. U univarijantnoj analizi je pokazano da je dobutaminom uzrokovana promena kontraktilne rezerve leve komore prediktor kombinovanog ciljnog događaja, ali je multivarijantna analiza nije izdvojila kao nezavisni prediktor petogodišnjeg mortaliteta. U ranijim studijama naše radne grupe je pokazano da je kontraktilna rezerva leve komore izražena preko indeksa pokreta zidova leve komore snažniji prognostički pokazatelj nego promena u ejeckionoj frakciji leve komore, kao i da promena indeksa pokretljivosti zidova leve komore ima bolju korelaciju sa histomorfometrijskim karakteristikama miokarda nego promena ejeckione frakcije. (98)

V 5. Primena dobutaminskog testa u evaluaciji odgovora na resinhronizacionu terapiju

Publikovano je nekoliko studija koje ispituju ulogu dobutaminskog testa u predikciji odgovora na resinhronizacionu terapiju.

U radu Lima i saradnika (99) je ispitivana veza kontraktilne rezerve dela miokarda na kojem, odnosno blizu kojeg je pozicionirana elektroda za stimulaciju leve komore. Iz kliničkih i eksperimentalnih studija je poznato da je najveće kašnjenje u kontrakciji miokarda kod bolesnika sa blokom leve grane, upravo u bazalnom delu posterolateralnog i lateralnog zida leve komore. Stoga je prihvaćen stav da se elektroda za stimulaciju LK uvodi preko koronarnog sinusa u njegovu posterolateralnu ili u lateralnu granu. Ukoliko se u ovom segmentu nalazi neekstabilno tkivo, na primer postinfarktni ožiljak kod ishemijske CMP, ili tkivo koje nema kontraktilnu rezervu, onda je resinhronizacija stimulacijom na ovom mestu malo verovatna. Lim i saradnici su davanjem dobutamina po protokolu sličnom kao u našoj studiji (do 20 mcg/kg/min, niska doza) ispitivali kontraktilnu rezervu upravo dela miokarda na kojem je pozicionirana CS elektroda, i to nakon što su prethodno poziciju elektrode potvrdili RTG snimcima u PA i lateralnoj projekciji. Kod onih bolesnika koji nisu imali kontraktilnu rezervu, nije dolazilo do popravka dissinhronije srčane kontrakcije, i obrnuto, kod onih koji su imali očuvane kontraktilne rezerve u pejsovanom segmentu, značajno se popravljala dissinhronija. Srednji udari volumen se kod bolesnika sa pozitivnom kontraktilnom rezervom povećao za 22%, dok se od bolesnika bez kontraktilne rezerve nije promenio, mereno akutno ehokardiografski nakon dobutaminskog testa.

U ovoj studiji je ispitivana i prediktivna vrednost postojanja vijabilnosti pejsovanog segmenta miokarda za dugoročne pozitivne efekte srčane resinhronizacije. Od 19 bolesnika uključenih u studiju, 6 nije imalo kliničko poboljšanje tokom 6-mesečnog praćenja, definisano kao odsustvo rehospitalizacije zbog popuštanja srca, ili odsustvo smanjivanja NYHA klase za barem 1 stepen. Nijedan od ovih bolesnika nije imao kontraktilnu rezervu pejsovanog regiona, dok je od 13 bolesnika koji su imali kliničko poboljšanje, njih 10 imalo očuvanu kontraktilnu rezervu pejsovanog segmenta. U ovoj

studiji je zapaženo i to da postoji udruženost smanjenja endsistolnog volumena leve komore nakon 6 meseci i pozicije LV elektrode na mestu sa očuvanom kontraktilnom rezervom ($p=0.02$). Rezultati ove studije ne impliciraju da se bolesnicima koji nemaju očuvanu kontraktilnu rezervu, ne treba implantirati CRT, jer, od 13 bolesnika koji nisu imali CRT, 3 je ipak imalo kliničko poboljšanje; autori sugerišu da je određivanje vijabilnosti ovog regiona srca, važan korak pre svega u određivanju optimalnog mesta za postavljanje LV elektrode, slično rezultatima drugih studija koje su drugim tehnikama ispitivale efekat postojanja posterolateralnog ožiljka LK na resinhronizacionu terapiju, pre svega magnetnom rezonancom (75,76) i kontrastnom ehokardiografijom (100). Hummel i saradnici su u svom radu pokazali da opseg vijabilnosti miokarda kod bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom, ispitan kontrastnom ehokardiografijom, utiče na rezultat resinhronizacione terapije.

Da Costa i saradnici (101) su objavili prvu prospektivnu studiju u kojoj je ispitivana kontraktilna rezerva miokarda, određena dobutaminskim testom, kao prediktor odgovora na resinhronizacionu terapiju. U studiju je uključeno 72 bolesnika sa uobičajenom indikacijom za implantaciju CRT pejsmejкера – srčana slabost ishemijske i neishemijske etiologije (65.7% neishemijske etiologije). CRT pejsmjecker je uspešno implantiran kod 68 bolesnika, koji su praćeni godinu dana. Pre implantacije pejsmejкера je urađen ehokardiografski pregled, određena interventrikularna asinhronija (razlika u preejekcionm vremenima transaortnog i transpulmonalnog protoka), intraventrikularna asinhronija (razlika u postiznju maksimalne brzine kontrakcije septuma i lateralnog zida), i konačno, urađen dobutaminski test, sa maksimalnom dozom dobutamina 10 mcg/kg/min. Endpoint studije je u ovoj studiji bio tzv.značajan hemodinamski događaj, a koji je definisan kao bilo koji od sledeće tri situacije: 1) rehospitalizacija zbog teškog pogoršanja srčane slabosti (pojava simptoma klase NYHA 4); 2) transplantacija srca, ili 3) smrt kao posledica srčane slabosti. Na kraju praćenja, kod ukupno 20 bolesnika je po ovim kriterijumima izostao odgovor na CRT, odnosno imali su značajan klinički događaj. Ovi bolesnici su poređeni sa grupom od 47 bolesnika koji su imali pozitivan odgovor na CRT. Univarijantna analiza je pokazala da su značajni prediktori pozitivnog odgovora na CRT pozitivan odgovor na dobutaminski, interventrikularna asinhronija (ali ne i intraventrikularna asinhronija!), NYHA klasa pre implantacije (veći udeo bolesnika sa

NYHA 4 klasom u grupi nonrespondera), ejectiona frakcija LK pre implantacije CRT pejsmejke (niža EFLK u grupi nonrespondera), i manja distanca pređena tokom 6MWT pre implantacije CRT. Multivarijantna analiza je izdvojila samo odgovor na DT i interventriularnu asinhroniju kao signifikantne prediktore pozitivnog odgovora na CRT. Štaviše, poboljšanje ejectione frakcije nakon 12 mesečnog praćenja je u ovoj studiji bilo u korelaciji sa poboljšanjem ejectione frakcije tokom DT pri dozi od 10 mcg/kg/min. Valja napomenuti da kod bolesnika u ovoj studiji nije prekidana terapija betablokerima pre otpočinjanja DT. Pokazano je da poboljšanje ejectione frakcije za $\geq 25\%$ predstavlja vrednost koja najbolje razdvaja bolesnike sa pozitivnim odgovorom na CRT. Analiza ROC krivulje za DT pokazala je vrednost AUC (površinu ispod krivulje) od 0.63. Ova studija nije određivala prediktivnu moć promene indeksa pokretljivosti zidova, dok je naša studija ispitivala i vrednost ovog parametra.

U našoj studiji je za razliku od studije Da Coste i saradnika kao endpoint uzet ne samo klinički odgovor, koji je definisan nešto drugačije nego u pomenutoj studiji, i to uključivanjem parametara subjektivnog i funkcionalnog poboljšanja pod dejstvom CRT, već pre svega, pojava reverznog remodelovanja, definisana kao smanjenje endsistolnog promera LK i povećanje EFLK. Slično kao u studiji Da Coste, i u našoj populaciji bolesnika, promena ejectione frakcije tokom DT predstavlja univarijantni indikator odgovora na CRT, i to sa većom prediktivnom moći nego promena indeksa pokreta leve komore (Δ WMSI). U multivarijantnoj analizi, u našoj studiji je Δ EF imao veću prediktivnu moć, kako za pojavu reverznog remodelovanja, tako i za ukupni klinički odgovor i pojavu supe-respondera na CRT. Druga razlika se ogleda u samom dobutaminskom testu, i to u maksimalnoj dozi dobutamina koja je tokom testa ordinirana, a koja je u našoj studiji bila 20 mg/kg/min, odnosno dvostruko više nego u studiji Da Coste i saradnika. Povećanje maksimalne doze nije povećalo učestalost komplikacija tokom DT, ali nije popravilo ni prediktivnu moć testa, barem sudeći po rezultatima naše studije.

U studiji Ciampia i saradnika (102) je takođe ispitivana prediktivna moć kontraktilne rezerve miokarda za postojanje odgovora na CRT. U ovoj studiji je primenjivana doza dobutamina do 40 mcg/kg/min, a kao pokazatelj postojanja kontraktilne rezerve je uzet WMSI, određivan na isti način kao u našoj studiji. Vrednost promene WMSI koja

razgraničava bolesnike sa od onih koji nemaju kontraktilnu rezervu je u ovoj studiji bila 0.20, a na osnovu ranijih studija prediktivne moći dobutaminskog testa za klinički tok bolesti kod bolesnika sa neishemijskom dilatacionom kardiomiopatijom. Klinički responderi na CRT su definisani kao bolesnici sa poboljšanjem NYHA klase i odsustvom hospitalizacija, dok su EHO responderi definisani kao bolesnici u kojih dolazi do smanjenja ESV za najmanje 15% tokom 6-mesečnog praćenja. Nakon 36 meseci praćenja, bolesnici koji su imali $\Delta\text{WMSI} \geq 0.20$, su prema Kaplan-Meierovoj analizi statistički značajno manje postizali kombinovani endpoint studije, definisan kao smrt, kardijalna smrt, ili pogoršanje srčane slabosti, koje pak podrazumeva pogoršanje NYHA klase za 1 stepen, rehospitalizacija zbog popuštanja srca ili transplantacija srca (log rank 4.26, $p=0.039$). Bolesnici kojima je davana visoka doza dobutamina imali su u 13% slučajeva non sustained VT, i hipotenziju u 1% slučajeva. ΔWMSI je bila značajno viša u respondera nego kod nonrespondera; slično tome, u grupi respondera, 78% bolesnika je imalo kontraktilnu rezervu, dok je u grupi nonrespondera bilo 39% bolesnika sa kontraktilnom rezervom. U ovoj studiji nije nadjena značajna razlika u postojanju kontraktilne rezervi niti u nastanku pozitivnog odgovora na CRT izvedju grupe sa ishemijskom i grupe sa neishemijskom kardiomiopatijom. Postojanje intraventrikularne asinhronije, definisane kao maksimalna razlika u vremenima postizanja maksimalne brzine 4 različita segmenta mitralnog anulusa, mereno DTI metodom, u ovoj studiji nije imalo značajnu prediktivnu moć za klinički i EHO odgovor na CRT.

Rezultati naše studije u osnovi su komplementarni sa nalazom studije Ciampia i saradnika. Obzirom na manju učestalost pojave non sustained VT na nižoj dozi dobutamina, primenjenoj u našoj studiji, verovatno je bezbednije primenjivati protokol u kojem se daje do 20 mcg/kg/min kao maksimalna doza dobutamina. S druge strane, u odnosu na studiju Da Costae i saradnika, iako smo primenjivali dvostruko višu dozu dobutamina, nismo imali veću stopu poremećaja ritma, što dozu proimenjenu u našoj studiji verovatno ističe kao najprihvatljiviju za određivanje kontraktilne rezerve u ovoj populaciji bolesnika.

U studiji Ciampia i saradnika je korišćena od ranije definisana granična vrednost ΔWMSI , odnosno vrednost od indeksa 0.2. U nekim ranijim studijama je pokazano da ova vrednost indeksa najbolje razgraničava bolesnike koji imaju povoljniju kliničku

prognozu neishemijske kardiomiopatije, od onih sa lošijom prognozom. Međutim, nije jasno da li se ovako određena granična vrednost može uzeti a priori i za identifikovanje bolesnika koji imaju pozitivan odgovor na CRT. Mi smo stoga prvo testirali ranije definisane vrednosti za indekse kontraktilne rezerve, a zatim i konstruisali ROC krivulje i na osnovu sopstvenih podata izračunali vrednost, kako promene indeksa pokretljivosti zidova, tako i vrednost promene EFLK u toku dobutaminskog testa, koje verovatno bolje identifikuju pojavu pozitivnog odgovora na CRT, kako po pitanju reverznog remodelovanja, ukupnog kliničkog odgovora, tako i pojave super-respondera na CRT.

Parsai C. i saradnici su ispitivali uticaj niskodoznog dobutaminskog testa na pojavu i intenzitet pokreta koji pravi septum u izovolumetrijskoj fazi kontrakcije, takozvanog septalnog fleša („septal flash“, SF), i povezanosti ovih promena sa odgovorom na resinhronizacionu terapiju (103). Jedna od karakterističnih promena u mehanici kontrakcije leve komore kod bolesnika sa blokom leve grane je upravo rani kratkotrajni pokret bazalnog dela septuma u izovolumetrijskoj kontrakciji, odnosno septalni fleš. Autori u ovom radu postavljaju hipotezu da davanje dobutamina dovodi do smanjenja dijastolnog arterijskog pritiska, smanjenja intramiokardnog stresa i time pospešuje nastanak septalnog fleša, odnosno, da dobutaminski test na ovaj način demaskira mehaničku dissinhroniju, koja se u bazalnim uslovima ne vidi ili potcenjuje; konačno, autori pretpostavljaju da će pojačanje septalnog fleša, ili njegova pojava tokom dobutaminskog testa identifikovati bolesnike koji imaju pozitivan odgovor na resinhronizacionu terapiju.

Od 52 bolesnika sa ishemijskom i neishemijskom kardiomiopatijom, uključena u studiju, 31 je u bazalnim uslovima imao SF, koji se nakon davanja maksimalno 20mcg/kg/min dobutamina pojačao, kako po amplitudi pokreta (mereno M-mod tehnikom), tako i po maksimalnoj brzini pokreta (mereno DTI metodom). Od 21 bolesnika koji nije imao SF u bazalnim uslovima, ovaj abnormalni pokret septuma se javio tokom niskodoznog dobutaminskog testa u 5 bolesnika. Kod ovih 5 bolesnika je bez izuzetka zabeležen pozitivan odgovor na CRT. Kod 36 bolesnika, koji su imali SF bilo samo nakon davanja dobutamina, ili i u bazalnim uslovima, došlo je do reverznog remodelovanja LK pod resinhronizacionom terapijom, sa izuzetkom 2 bolesnika. Kod ova 2 bolesnika se SF nije smanjio nakon otpočinjanja CRT. Ipak, jedan bolesnik uključen u studiju nije imao SF ni

u bazalnim uslovima, ni nakon davanja dobutamina, ali je imao pozitivan odgovor na CRT.

U ovoj studiji je pokazano da: 1) dobutaminski test demaskira ili potencira disinhroniju LK izraženu preko septalnog fleša; 2) postojanje SF je u značajnoj korelaciji sa odgovorom na CRT. Zanimljivo je napomenuti da autori u ovoj grupi bolesnika nisu našli povezanost postojanja kontraktilne rezerve merene poboljšanjem EFLK tokom testa, sa reverznim remodelovanjem tokom resinhronizacione terapije. Štaviše, smanjenje udarnog volumena tokom dobutamskog testa (mereno ehokardografski) je u direktnoj korelaciji sa reverznim remodelovanjem i odgovorom na CRT. Pozitivan odgovor na CRT zavisi od kompleksne međugre očuvane kontraktilne rezerve ali i korektabilne disinhronije leve komore.

Do sada najveća publikovana studija koja ispituje prediktivnu snagu dobutaminskog testa u bolesnika lečenih CRT je tzv. LODO-studija („LOW dose DObutamine stress-echo test in patient with Cardiac Resynchronization Therapy“). To je multicentrična, prospektivna studija u kojoj je ispitivano 271 bolesnika sa srčanom insuficijencijom klase NYHA 3 ili 4, ejectionom frakcijom <35%, i QRS kompleksom dužim od 120 msec. Svim bolesnicima je pre implantacije CRT pejsmejkeru rađen niskodozni dobutaminski stres-echo test, sa maksimalnom dozom dobutamina do 10 mcg/kg/min, a postojanje kontraktilne rezerve miokarda je definisano kao povećanje ejectione frakcije za 5 procentnih jedinica, slično kao u našoj studiji. S druge strane, postojanje pozitivnog odgovora na CRT je definisano kao 10% smanjenje dimenzija leve komore, fleksibilnije o nego u našoj studiji. Kontraktilna rezerva na osnovu ovako definisanih parametara bila prisutna u 185 (80%) bolesnika, dakle u nešto većem postotku nego u našoj studiji, gde je bilo 65,5% bolesnika sa ovim kriterijumom postojanja kontraktilne rezerve. Razlike se mogu tumačiti interpersonalnom varijabilnošću u određivanju ejectione frakcije, ali različitim populacijama bolesnika. U LODO studiji je bilo 95% bolesnika u NYHA 3 kategoriji, i samo 5 % u NYHA 4 klasi, dok je u našoj studiji bilo 72% bolesnika u klasi III i čak 20 % u NYHA klasi IV. 78% bolesnika sa kontraktilnom rezervom je imalo pozitivan odgovor na CRT dok je 54% bez kontraktilne rezerve imalo benefit od ove vrste terapije, razlika koja se ispostavila kao statistički visoko značajna. U drugoj publikovanoj analizi podataka dobijenih na istoj populaciji bolesnika je pokazano da je i

klinički odgovor na CRT (identično definisan kao u našem doktoratu) verovatniji u bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom (88% sa očuvanom prema 75% bez očuvane kontraktilne rezerve, $p < 0.05$) (105). Ovi podaci su u potpunom skladu sa rezultatima naše studije. Međutim, u multivarijantnoj analizi je pokazano da su jedini nezavisni prediktori odgovora na CRT postojanje intraventrikularne asinhronije i postojanje očuvane kontraktilne rezerve. U našem radu nije potvrđen prediktivni značaj ehokardiografskih pokazatelja mehaničke asinhronije. Diskrepanca u nalazima naše i LODO-Studije, koje su po dizajnu veoma slične, se najverovatnije mogu tražiti, kako je već pomenuto, u interpersonalnoj varijabilnosti ehokardiografskih ispitivanja, koje je posebno naglašeno kod kompleksnih merenja, a upravo takva je analiza tkivnog doplera. Poseban problem za poređenje rezultata različitih studija pričinjava odsustvo standardizovanih parametara, npr. da li se meri vreme od početka QRS-kompleksa do početnog dela krivulje DTI, ili do postizanja maksimalne brzine pokreta zida. Veliki izbor varijabilnosti je svakako i pozicioniranje kursora tokom merenja DTI, odnosno određivanje dela miokarda koji je od interesa za analizu. Sve ove nedoumice su potvrđene i u PROSPECT studiji, gde takođe, najverovatnije zbog interpersonalne varijabilnosti ehokardiografskih merenja mehaničke asinhronije nije bilo moguće pokazati statistički značajnu vrednost ovog prediktora CRT terapije.

Kako je objašnjeno u metodologiji, u našoj studiji je prvo određivana prediktivna vrednost ranije definisanih vrednosti razdvajanja za kontraktilnu rezervu (17); ove vrednosti su definisane na osnovu petogodišnjeg preživljavanja bolesnika sa neishemijskom kardiomiopatijom, u kojih je dobutamiskim testom ispitivano postojanje kontraktilne rezerve. Ovi bolesnici su lečeni standardnom farmakološkom terapijom srčane slabosti, i nije im implantiran CRT pejsmejker. Postavlja se pitanje adekvatnosti ovih parametara kada je u pitanju efekat CRT. Stoga smo, što je osobenost naše studije, na osnovu analize ROC krivulja, definisali vrednosti tačaka razdvajanja ΔEF i $\Delta WMSI$, koje imaju najbolju senzitivnost i specifičnost, odnosno pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost za pojavu reverznog remodelovanja, ukupnog kliničkog odgovora na CRT i pojave super-responsa na CRT. Ove vrednosti se razlikuju od ranije predloženih tačaka razdvajanja, ali i međusobno. Ovakva analiza ima praktičnog smisla jer kod svakog konkretnog bolesnika, kojem je odedivana kontraktilna rezerva dobutaminskim testom pre implantacije CRT,

omogućuje na osnovu dobijene vrednosti predviđanje, kako pojave reverznog remodelovanja, tako i eventualnog potpunog izlečenja.

V.6. Super-responderi na CRT

U našoj studiji je pokazano da 12,7 % bolesnika sa neishemijskom kardiomiopatijom, sniženom ejekcionom frakcijom leve komore i elektrokardiografskim znacima asinhronije, primenom CRT nakon jednogodišnjeg praćenja pokazuje skoro potpuni oporavak sistolne funkcije i smanjenje dimenzija leve komore na gotovo normalne vrednosti. U našoj studiji smo super-responderima označili one bolesnike kod kojih je nakon godinu dana ejekciona frakcija bila najmanje 50%, a enddiastolna dimenzija leve komore $LVESD < 40\text{mm}$. Ova pojava je opisana u literaturi, a bolesnici sa ovakvom reakcijom na resinhronizacionu terapiju se označavaju kao super-responderi, ili hiper-responderi.

Prvi je ovakav efekat opisao Bulawa u prikazu bolesnika sa neishemijskom kardiomiopatijom, kod koga je nakon godinu dana CRT došlo do potpunog izlečenja. (106). Blanc je u seriji od 29 bolesnika drastično poboljšanje parametara sistolne funkcije leve komore uočio u 5 bolesnika (107). Castellant (108) je u seriji od 85 bolesnika sa srčanom insuficijencijom gotovo potpunu restituciju funkcije leve komore, praćeno funkcionalnim oporavkom opisao u 11 bolesnika, od kojih su svi imali neishemijsku etiologiju bolesti. Ovakav rezultat nije iznenađujući, jer se kod bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom, nakon prebolelog infarkta miokarda ne može očekivati oporavak kontraktilnosti akinetičnih segmenata sa postinfarktним ožiljkom. Autori primećuju da su hiper-responderi (termin iz ovog rada analogan super-responderima) imali u proseku manje oštećenje sistone funkcije leve komore, na osnovu prosečno bolje ejekcione frakcije i vrednosti 6MWT, i lošije parametre asinhronije nego ostali bolesnici. Na osnovu ovih opservacija špekuliše se sa hipotezom da se kod hiper-respondera možda radi o bolesnicima kod kojih blok leve grane Hisovog snopa ima ključnu ulogu u etiopatogenezi srčane slabosti, i da resinhronizacija otklanja primarnu noksu u nastanku bolesti i samim tim omogućava izlečenje.

Prediktorima nastanka super-responsa na CRT su se bavili Rickard i saradnici (109) u retrospektivnoj analizi populacije od 233 bolesnika sa implantiranim CRT pejsmejekrom. Pronađeno je da su ženski pol, postojanje tipične elektrokardiografske slike bloka leve grane i niže vrednosti BNP („brain natriuretic hormone“, moždani natriuretski hormon) značajno češći u grupi bolesnika koji pokazuju super-response. Druga grupa autora je na populaciji od 87 bolesnika sa klasičnom indikacijom za CRT pejsing pokazano da kraće trajanje simptoma srčane insuficijencije i manje narušena geometrija leve komore (indeks sferičnosti, kao i ejekciona frakcija i volumeni leve komore) koincidiraju sa naglašeno pozitivnim odgovorom na resinhronizacionu terapiju (110). Svi podaci, iako iz različitih studija, i sa različito definisanim supe-responsom ili hiper-responsom na CRT, imaju zajednički imenitelj – manje oštećenje leve komore i kraće trajanje srčane insuficijencije u bolesnika sa nesihemijskom kardiomiopatijom povećavaju izgleda za izlečenje primenom resinhronizacione terapije. Tako je i Reant (111) došao do podataka da veće tzv. longitudinalno naprezanje mioakrda u sistoli („left ventricular longitudinal strain“), parametar dobijen strain-rate analizom na osnovu „speckle tracking“ metode, koji takođe ukazuje na manje oštećenje miokarda, korelira sa nastankom potpunog oporavka srčane funkcije pod CRT terapijom.

U našoj studiji je pokazano da očuvana kontraktilna rezerva miokarda predstavlja snažan prediktor potpunog oporavka srčane funkcije. ROC analizom smo definisali vrednosti indeksa kontraktilne rezerve koji odvajaju bolesnike sa šansom za potpuno izlečenje CRTom, ΔEF od 14%, i $\Delta WMSI > 0.7$. $\Delta EF > 14\%$ predstavlja sa dužinom QRS kompleksa pre implantacije CRT jedini značajan prediktor super-responsa u multivarijantnoj analizi (112). Postojanje očuvane kontraktilne rezerve miokarda je pokazatelj manje uznapredovale nishodne regulacije beta-receptora, koja je pak, u srazmeri sa dužinom trajanja bolesti i stepenom oštećenja miokarda (90). S druge strane, postoji snažna korelacija između indeksa kontraktilne rezerve i stepena histološkog oštećenja miokarda na biopsijama uzetim od bolesnika sa neishemijskom kardiomiopatijom, kao što je stepen intersticijalne fibroze i dimenzije kardiomiocita (98). Očuvana kontraktilna rezerva miokarda, manje narušen indeks sferičnosti leve komore, manji volumeni leve komore, viša ejekciona frakcija, veće sistolno longitudinalno naprezanje miokarda – svi ovi parametri govore da je izlečenje preimenom CRT moguće

do jednog stepena oštećenja srca, do jednog trenutka u toku trajanja patološkog procesa. Nakon toga je oštećenje ireverzibilno, i u najboljem slučaju moguće ga zaustaviti dalje propadanje ili delimično poraviti funkciju srca.

V.7. Kliničke implikacije

Kliničke implikacije proizilaze iz glavnih rezultata ovog doktorata. Verovatno najvažnija implikacija se tiče prediktivne vrednosti kontraktilne rezerve na postizanje skoro potpunog izlečenja bolesnika sa neishemijskom kardiomiopatijom primenom CRT. Od presudne važnosti je pravovremeno i bez dugotrajnog oklevanja, implantirati CRT pejsmejker onim bolesnicima koji imaju srčanu slabost sa produženo trajanjem QRS kompleksa, smanjenom ejectionom frakcijom i pozitivnim dobutaminskim testom za kontraktilnu rezervu. Odlaganje ove intervencije smanjuje konačni efekat terapije i redukuje šanse za potpuno izlečenje. Bolesnici sa srčanom slabosti pod optimalnom medikamentoznom terapijom ne samo u klasi NYHA 3 i 4, već i klasi 2 profitiraju od rane implantacije CRT pejsmejкера, kako su pokazale i dve velike prospektivne multicentrične studije (36, 37).

Određivanje kontraktilne rezerve dobutaminskim testom ima potencijal za bolju selekciju bolesnika za CRT. U bolesnika sa negativnim testom na kontraktilnu rezervu, kod kojih je $\Delta EF < 8.5\%$ a $\Delta WMSI < 0.42$ imaju oko 70% rizika za izostajanje pozitivnog ukupnog kliničkog odgovora na CRT. Ovakva negativna prediktivna vrednost testa ipak nije dovoljna za odluku o uskraćivanju implantacije CRT pejsmejкера ovim bolesnicima. Moguće je da će kombinacija kontraktilne rezerve sa drugim parametrima, npr. standardizovanom vrednosti za stopu naprežanja miokarda („strain rate“) dalje poboljšati selekciju bolesnika.

VI. ZAKLJUČCI

1. Bolesnici sa srčanom slabošću neishemijske etiologije, oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore i produženim trajanjem QRS-kompleksa, kojima se dobutaminskim testom pokaže postojanje očuvane kontraktilne rezerve miokarda, izraženu preko vrednosti indeksa kontraktilne rezerve ΔEF i $\Delta WMSI$, imaju nakon implantacije CRT pejsmejкера značajno manji jednogodišnji mortalitet i/ili stopu rehospitalizacija zbog pogoršanja srčane slabosti od bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve (log rank 13,4 $p < 0,01$ za ΔEF 8,5% i log rank 9,5, $p < 0,01$ za $\Delta WMSI$ 2,7)
2. Reverzno remodelovanje je u ispitanoj populaciji bolesnika značajno češće u bolesnika sa pozitivnim dobutaminskim testom za postojanje kontraktilne rezerve. Vrednosti indeksa kontraktilne rezerve $\Delta EF > 8,5\%$ i $\Delta WMSI > 0,27$ imaju pozitivnu prediktivnu vrednost za pojavu reverznog remodelovanja na CRT od 85,2% odnosno 82,3%.
3. U multivarijantnoj regresionoj analizi je pokazano, da je indeks promene ejectione frakcije tokom dobutaminskog testa ΔEF , najjači prediktor ukupnog kliničkog odgovora na resinhronizacionu terapiju, i najjači prediktor pojave skoro poptunog oporavka funkcije leve komore tokom jednogodišnjeg trajanja CRT; zajedno sa promenom dužine trajanja QRS kompleksa pre i nakon implantacije CRT pejsmejкера (ΔQRS) i ejectionom frakcijom leve komore pre implantacije CRT pejsmejкера predstavlja najjače prediktore reverznog remodelovanja leve komore tokom CRT.
4. Postojanje izrazite kontraktilne rezerve miokarda sa naglašeno visokim vrednostima indeksa $\Delta WMSI > 0,7$ i $\Delta EF > 14\%$ je važan pokazatelj mogućnosti potpunog oporavka srcane funkcije primenom CRT.

VII. LITERATURA

1. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344-350.
2. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J.Am.Coll.Cardiol* 1993;22:6A-13A.
3. Cleland JGF. Health economic consequences of the pharmacologic treatment of heart failure. *Eur.Heart J* 1998;19:P32-P39.
4. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of cardiology/ American Heart Association heart failure staging criteria i the community. *Circulation* 2007;115:1563-1570.
5. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999;70:171-178.
6. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. The Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-80
7. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. For the MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2002;346(24):1845-53.
8. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. For the Comparison of medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:140-150.
9. Cleland JGF, Dauber J-C, Erdmann E, et al. For the Cardiac Resynchronization – Heart Failure (CARE-HF) Study investigators. The effect of cardiac resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
10. Senior R, Kaul S, Lahiri A. Myocardial viability on echocardiography predicts long-term survival after revascularization in patients with ischaemic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1848-54.
11. Naqvi TZ, Goel RK, Forrester JS, et al. Myocardial contractile reserve on dobutamine echocardiography predicts late spontaneous improvement in cardiac function

in patients with recent onset dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1537-1544.

12. Eichhorn EJ, Grayburn PA, Mayer SA, et al, for the BEST Investigators). Myocardial Contractile Reserve by Dobutamine Stress Echocardiography Predicts Improvement in Ejection Fraction With β -Blockade in Patients With Heart Failure: The β -Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *Circulation* 2003;108: 2336-2341.

13. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and Evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: A New Health Status Measure for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1245-1255

14. Schiller N, Shah PM, Crawford M et al. Recommendation for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-368.

15. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2001;40:1615-1622

16. Yu CM, Zhang Q, Chan YS, et al. Tissue doppler velocity is superior to displacement and strain mapping in predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2006;19:422-428

17. Pratali L, Picano E, Otašević P, Vigna C, Palinkas A, Cortigiani L, Dodi C, Bojić D, Varga A, Csanady M, Landi P. Prognostic significance of dobutamine echocardiography test in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;88:1374-1378

18. SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302

19. The CONSENSUS trial study group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperativ North Scandinavian Enalapril Survival Study group. *N Engl J Med* 1987. 316:1429-35

20. CIBIS group. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees.. *Circulation* 1994;90:1765-73

21. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651-1658
22. MERIT-HG study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). 1999 Jun 12;353(9169):2001-7
23. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure (the CARDiac REsynchronization-Heart Failure trial extension phase).*Eu Heart J* 2006;27:1928-1932
24. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Mundler O, Daubert JC, Mugica J. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994 Nov;17(11 Pt 2):1974-9.
25. Foster AH, Gold MR, McLaughlin JS. Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans. *Ann Thorac Surg.* 1995 Feb;59(2):294-300.
26. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, Backdach H, Mundler O, Mugica J. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996 Nov;19(11 Pt 2):1748-57.
27. Gras D, Mabo P, Tang T, Luttikuis O, Chatoor R, Pedersen AK, Tscheliessnigg HH, Deharo JC, Puglisi A, Silvestre J, Kimber S, Ross H, Ravazzi A, Paul V, Skehan D. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study.*Pacing Clin Electrophysiol.* 1998 Nov;21(11 Pt 2):2249-55.
28. Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail.* 2002 Jun;4(3):311-20
29. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schöndube F, Wolfhard U, Böcker D, Krahnefeld O, Kirkels H; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jun 19;39(12):2026-33

30. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Böcker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II Study Group; Guidant Heart Failure Research Group. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Dec 17;42(12):2109-16
31. Linde C, Braunschweig F, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Long-term improvements in quality of life by biventricular pacing in patients with chronic heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy study (MUSTIC). *Am J Cardiol.* 2003;91(9):1090-5
32. Lozano I, Bocchiardo M, Achtelik M, Gaita F, Trappe HJ, Daoud E, Hummel J, Duby C, Yong P; VENTAK CHF/CONTAK CD Investigators Study Group. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23(11 Pt 2):1711-2
33. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA.* 2003; 289(20):2685-94
34. Abraham WT, Young JB, León AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR; Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation.* 2004;110(18):2864-8
35. Leslie A, Saxon, Michael R, Bristow, John Boehmer, Steven Krueger, David A. Kass, Teresa De Marco, Peter Carson, Lorenzo DiCarlo, Arthur M. Feldman, Elizabeth Galle, and Fred Ecklund . Predictors of Sudden Cardiac Death and Appropriate Shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation.* 2006;114:2766-2772

36. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al for REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. 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
37. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al for the MADIT-CRT Trial Investigators: Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med* 2009; 361:1329-1338
38. 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. *European Heart Journal* 2008.29:2388
39. Hauptman PJ, Masoudi FA, Weintraub WS, Pina I, Jones PG, Spertus JA; Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Variability in the clinical status of patients with advanced heart failure. *J Card Fail*. 2004 Oct;10(5):397-402.
40. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006;97:260-263
41. Heist EK, Taub C, Fan D, Arzola-Castaner D, Alabiad CR, Reddy VY, Mansour M, Mela T, Picard MH, Ruskin JN, Singh JP. Usefulness of a novel "response score" to predict hemodynamic and clinical outcome from cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006 Jun 15;97(12):1732-6.
42. Durrer D, Dam v RT, Freud GE et al. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970;41:899-912.
43. Schilling RJ, Peters NS, Davies DW et al. Simultaneous endocardial mapping in human left ventricle using a noncontact catheter: comparison of contact and reconstructed electrograms during sinus rhythm. *Circulation* 1998;98:887-898.
44. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J. Am. Coll. Cardiol* 2003;42(12):2109–2116

45. Lecoq G, Leclercq C, Leray E, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *European Heart J* 2005;25:1094-1100.
46. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes.. *N Engl J Med* 2007;357:2461-71
47. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15(5):544-549
48. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(1 Pt 2):137-43
49. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, et al. 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;28(15):1827-34.
50. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(1 Pt 2):137-43
51. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2001;40:1615-1622
52. Yu CM, Fung WH, Lin H, et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*;91(6):684-8.
53. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(3):489-99
54. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2157-65.38..

55. Yu CM, Fung JW, Chan CK 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;15(9):1058-65.
56. Yu CM, Chan YS, Zhang Q, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2251-7.
57. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(5):677-84.
58. Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL, et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2004 Sep 15;94(6):817-20
59. Penicka M, Vanderheyden M, Geelen P, et al. Tissue Doppler predicts long-term clinical outcome after cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol.* 2008 Feb 20;124(1):40-6
60. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008;117(20):2608-16
61. Yu CM, Zhang Q, Chan YS, et al. Tissue doppler velocity is superior to displacement and strain mapping in predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2006;19:422-428
62. Dohi K, Suffoletto MS, Schwartzman D, et al. Utility of echocardiographic radial strain imaging to quantify left ventricular dyssynchrony and predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005;96:112–6
63. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, et al. Novel speckle tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:960 –968
64. Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, 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;51:1944 –1952

65. Inden Y, Ito R, Yoshida N, et al. Combined assessment of left ventricular dyssynchrony and contractility by speckled tracking strain imaging: A novel index for predicting responders to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2010;7:655–661
66. van Dijk J, Knaapen P, Russel IK, et al. Mechanical dyssynchrony by 3D echo correlates with acute haemodynamic response to biventricular pacing in heart failure patients. *Europace* 2008; 10:63-68
67. Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, et al. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation*. 2005 Aug 16;112(7):992-1000
68. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy: a prognostic study with fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Dec 4;40(11):2022-30.
69. Toussaint JF, Lavergne T, Kerrou K, et al. Basal asynchrony and resynchronization with biventricular pacing predict long-term improvement of LV function in heart failure patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(9):1815-23
70. Lindner O, Vogt J, Kammeier A, 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;26(1):70-6
71. Ukkonen H, Beanlands RS, Burwash IG, et al. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation*. 2003;107(1):28-31
72. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB et al. Extent of viability to predict response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure patients. *J Nucl Med*. 2006;47(10):1565-70.
73. Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation*. 2000;101(23):2703-9

74. Westenberg JJ, Lamb HJ, van der Geest RJ, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony in patients with conduction delay and idiopathic dilated cardiomyopathy: head-to-head comparison between tissue doppler imaging and velocity-encoded magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):2042-8
75. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(5):657-60
76. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2006 21;113(7):969-76
77. Merchant FM, Heist EK, McCarty D, et al. Impact of segmental left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes. *Heart Rhythm.* 2010;7(5):639-44
78. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982;307:205-11.
79. Ginsburg R, Bristow MR, Billingham ME et al. Study of the normal and failing isolated human heart: decreased response of failing heart to isoproterenol. *Am Heart J* 1983;106:535-42.
80. Bristow MR. The adrenergic nervous system in heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:850-9.
81. Leier CV, Heban PT, Huss P, Bush CA, Lewis RP. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 1978;58:466-72.
82. Feild BJ, Baxley WA, Russel RO Jr et al. Left ventricular function and hypertrophy in cardiomyopathy with depressed ejection fraction. *Circulation* 1973;47:1022-8.
83. Ross J Jr. Applications and limitations of end-systolic measures of ventricular performance. *Fed Proc* 1984;43:2418-25.
84. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, Minobe W, Bristow MR. Assessment of beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 1986;74:1290-1302,

85. Borow KM, Lang RM, Neumann A, Carrol JD, Rajfer SI. Physiologic mechanisms governing hemodynamic responses to positive inotropic therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1988;77:625-37,
86. Dubois-Rande JL, Merlet P, Roudot F et al. Beta-adrenergic contractile reserve as a predictor of clinical outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992;124:679-85.
87. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in humans left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56:56-64.
88. Naqvi TS, Goel RK, Forrester JS, Siegel RJ. Myocardial contractile reserve on dobutamine echocardiography predicts late spontaneous improvement in cardiac function in patients with recent onset idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;34:1537-44.
89. Mannor A, Shneeweiss A. Prognostic value of noninvasively obtained left ventricular contractile reserve in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:422-28.
90. Leier CV, Heban PT, Huss P, Bush CA, Lewis RP. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 1978;58:466-72.
91. Latham RD, Thornton JW, Mulrow JP. Cardiovascular reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy as determined by exercise response during cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 1987;59:1375-9.
92. Mannor A, Shneeweiss A. Prognostic value of noninvasively obtained left ventricular contractile reserve in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:422-28.
93. Griffin BP, Shah PK, Ferguson J, Rubin SA. Incremental prognostic value of exercise hemodynamic variables in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991;67:848-53.
94. Bach DS, Beanlands RSB, Shwaiger M, Armstrong WF. Heterogeneity of ventricular function and myocardial oxydative metabolism in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1258-62.

95. Picano E, Mathias Jr W, Pingitore A, Bigi R, Previtoli M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. *Lancet* 1994;344:1190–2.
96. Oberman A, Fan PH, Nanda N et al. Reproducibility of two-dimensional exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:923-8.
97. Nagaoka H, Isobe N, Kubota S et al. Myocardial contractile reserve as prognostic determinant in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy without overt heart failure. *Chest* 1997;111:344-50
98. Otašević P, Popović ZB, Vasiljević JD, 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;7(1):49-56
99. Lim P, Bars C, Mitchell-Heggs L et al. Importance of contractile reserve for CRT. *Europace* 2007;9:739–743
100. Hummel JP, Lindner JR, Belcik JT, et al. Extent of myocardial viability predicts response to biventricular pacing in ischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2005;2:1211–1217
101. Da Costa A, Thévenin J, Roche F, et al. Prospective validation of stress echocardiography as an identifier of cardiac resynchronization therapy responders. *Heart Rhythm* 2006; 3:406–413
102. Ciampi Q, Pratali L, Citro R, et al. Identification of responders to cardiac resynchronization therapy by contractile reserve during stress echocardiography. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:489–496
103. Parsai C, Baltabaeva A, Anderson L, et al. Low-dose dobutamine stress echo to quantify the degree of remodelling after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2009; 30:950–958
104. Muto C, Gasparini M, Neja CP, 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;7(11):1600-5

105. Gasparini M, Muto C, Iacopino S, 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;163(3):422-9
106. Bulava A, Lukl J, Skvarilová M, et al. Dramatically improved left ventricular function after biventricular pacemaker implantation-a case report. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:231-233
107. Blanc JJ, Fatemi M, Bertaul-Valls V, et al. Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left ventricular dyssynchrony induced cardiomyopathy. *Europace* 2005; 7:604-610
108. Castellant P, Fatemi M, Bertault-Valls V, Etienne Y, Blanc JJ. Cardiac resynchronization therapy: “Nonresponders” and “hyperresponders”. *Heart Rhythm* 2008; 5:193–197
109. Rickard J, Kumbhani DJ, Popovic Z, et al. Characterization of super-response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2010; 7:885-889
110. Antonio N, Teixeira R, Coelho I, et al. Identification of “super-responders” to cardiac resynchronization therapy: the importance of symptom duration and left ventricular geometry. *Europace* 2009; 11:343-349.
111. Reant P, Zaroui A, Donal E, et al. Identification and characterization of super-responders after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2010; 105:1327-1335
112. Vukajlović D, Milašinović G, Angelkov L et al. Contractile reserve assessed by dobutamine test identifies super-responders to cardiac resynchronization therapy. *Arch Med Sci* 2013. In press

VIII. PRILOZI

VIII.1 Tabele

Tabela 1. Promene ehokardigrafskih parametara pre i nakon 3, 6 i 12 meseci od implantacije CRT pejsmejker. Nijedan od parametara u ovoj tabeli nije pokazao statistički značajnu promenu

Parametar	pre implantacije	nakon 3 meseca	nakon 6 meseci	nakon 12 meseci
IV septum (mm)	9,7± 1,6	10,0 ±1,8	10,1 ±2,0	10,1± 2,0
posterioreni zid (mm)	10,0 1,6	9,8 1.3	9,7 1,4	9,6 1,4
leva pretkomora (mm)	44,2± 6,0	43,5± 5,6	42,4± 6,1	42,9± 6,4
mitralna regurgitacija	1,5±1,3	1,8±1,3	1,6±1,4	1,6±1,4
desna komora enddijastolni dijametar (mm)	23,7± 6,6	22,8± 4,0	22,6± 4,0	22,6 ±4,1
Ejekciona frakcija desne komore (%)	50,5± 7,4	49,5± 7,4	50,6± 6,5	49,6± 8,6

Tabela 2: poređenje parametara u grupi sa i bez reverznog remodelovanja

Varijabla	RR responderi	RR Nonresponderi	P
Broj	36	19	
Starost	59,6±9,9	58,7±10,1	0,75
Pol (procenat žena)	16,7	15,8	0,93
Tipična slika LBBB	91,6	94,7	0,67
Postojanje AF	9,1	31,6	<0,05
Trajanje QRS	177,4±18,8	166,7±13,8	<0,05
ΔQRS	66,8±20,7	39,7±14,7	<0,01
Kansas skor	65,5±7,9	65,5±12,9	0,99
NYHA klasa	3,0±0,5	3,1±0,6	0,74
6MWT	326,7±43,9	299,0±55,7	0,076
LVEDD	66,9±7,8	75,2±8,5	<0,01
LVESD	49,3±10,8	62,0±8,0	<0,01
LVEF	18,9±7,8	13,2±4,6	<0,01
LA	43,8±5,5	44,6±6,9	0,69
MR	1,2±1,1	2,2±1,3	<0,01
ΔEF	13,0±5,6	4,2±3,8	<0,01
ΔWMSI	0,7±0,4	0,3±0,3	<0,01
DTImax	112,2±60,0	113,5±70,2	0,945
DTIsd	44,7±25,0	47,6±32,2	0,731
SPWMD	135,5±53,2	142,1±64,8	0,707
IVMD	68,9±31,5	60,1±29,4	0,307

Skraćenice:

LBBB-blok leve grane Hisovog snopa, AF-atrijalna fibrilacija, ΔQRS – razlika trajanja QRS kompleksa pre i nakon otpočinjanja resinhronizacione terapije; 6MWT- 6-minutini test hodanja; LVEDD-endsistolni dijametar leve komore; LVESD – endsistolni dijametar leve komore; LVEF- ejekciona frakcija leve komore; LA- dijametar leve pretkomore; MR- mitralna regurgitacija; ΔEF – promena ejekcione frakcije u toku dobutaminskog testa; ΔWMSI – promena indeksa pokretljivosti zidova leve komore u toku dobutaminskog testa; DTImax – maksimalna vremenska razlika u postizanju maksimalne brzine kontrakcije pojedinih segmenata leve komore, mereno tkivnim

doplerom; DTIsd- standardna devijacija vremena postizanja maksimalne kontrakcije zidova leve komore, mereno tkivnim doplerom; SPWMD- kašnjenje u kontrakciji zadnjeg zida u odnosu na septum; IVMD – medjukomorsko mehaničko zaostajanje, interventrikularna asinhronija.

Tabela 3: Poređenje različitih demografskih, kliničkih i ehokardiografskih parametara u grupi sa i bez ukupnog kliničkog odgovora na resinhronizacionu terapiju

Varijabla	Klinički responderi	Klinički Nonresponderi	P
Broj	34	21	
Starost	59,9±10,9	58,5±9,7	0,64
Pol (procenat žena)	14,7	19,0	0,67
Tipiča slika LBBB	91,1	95,2	0,57
Postojanje AF	8,8	28,6	0,054
Trajanje QRS	177,5±19,2	167,6±13,8	<0,05
ΔQRS	67,0±20,9	42,5±16,9	<0,01
Kanzas skor	65,8±7,9	65,0±12,4	0,8
NYHA klasa	3,0±0,5	3,0±0,6	0,76
6MWT	327,3±43,6	300,0±55,1	0,08
LVEDD	66,7±7,1	74,7±9,5	<0,05
LVESD	48,9±10,4	61,4±9,1	<0,01
LVEF	18,9±8,0	13,6±4,6	<0,05
LA	43,8±5,5	44,6±6,8	0,63
MR	1,1±1,2	2,2±1,3	<0,05
ΔEF	13,1±5,7	4,8±4,0	<0,01
ΔWMSI	0,7±0,4	0,3±0,3	<0,01
DTImax	109,2±58,6	118,2±70,7	0,63
DTIsd	43,3±24,0	49,6±32,4	0,45
SPWMD	136,9±53,3	139,3±53,3	0,49
IVMD	68,1±31,4	62,2±30,2	0,89

Skraćenice: kao u tabeli 2.

Tabela 4. Poređenje različitih demografskih, kliničkih i ehokardiografskih parametara u grupi super-respondera i non-super-respondera

Varijabla	Super-responderi	Non-super-responderi	P
Broj	7	48	
Starost	60,9±10,2	59,1 ±10,5	0,687
Broj(procenat) žena	2(28,6%)	7(14,6%)	0,321
Tipiča slika LBBB	7 (100%)	44(91,6%)	0,428
Postojanje AF	0(0%)	9(18,8%)	0,210
Trajanje QRS	192,3 ±20,1	171,0 ± 16,04	0,031
ΔQRS	82,3±20,5	55,1±20,9	<0,01
Kansas skor	62,7±0,4	65,9±10,4	<0,05
NYHA klasa	2,6±0,2	3,1 ±0,5	<0,05
6MWT	369,4 ±22,0	309,7 ±47,7	<0,01
LVEDD	62,7 ±2,4	70,8 ±9,0	<0,05
LVESD	42,9 ±4,3	55,2 ±11,5	<0,01
LVEF	19,4 ±5,4	16,5 ±7,5	0,332
LA	44,9±6,6	44,0±6,0	0,721
MR	0,6 ±0,8	1,7 ±1,3	<0,05
ΔEF	17,857 ±2,1931	8,792 ±6,152	<0,01
ΔWMSI	1,031±0,120	0,49 ±0,371	<0,01
DTImax	143,4±15,7	108,0±9,3	0,08
DTIsd	56,6±17,5	44,1±28,3	0,248
SPWMD	144,4±56,9	92,3±33,1	<0,05
IVMD	87,6±34,7	62,6±29,3	<0,05

Skraćenice: kao u tabeli 2.

Tabela 5. Poređenje kliničkih i ehokardiografskih parametara nakon isteka 12-mesečnog praćenja u grupama bolesnika sa i bez kontraktilne rezerve tokom dobutamiskog testa; vrednosti razdvajanja za ΔEF i $\Delta WMSI$ preuzete iz ranijih studija naše radne grupe.

	ΔEF				$\Delta WMSI$			
	>6%	<6%	delta	p	>0,19	<0,19	delta	p
NYHA	1,7±0,5	2,4±0,8	0,7	<0,01	1,8±0,6	2,2±0,9	0,4	=0,15
Kansas	85,8±6,7	79,7±12,4	6,1	=0,52	85,5±7,4	79,5±12,4	6,0	=0,51
6MWT	414,6±72,9	388,9±118,7	26,5	=0,39	401,9±80,7	396,8±118,7	5,1	=0,86
LVEDD	57,2±5,4	71,4±8,8	14,2	<0,01	63,4±9,3	72,7±10,6	9,3	<0,01
LVESD	36,4±4,6	55,1±13,9	18,9	<0,01	44,4±13,1	57,7±14,1	13,3	<0,01
MR	0,7±0,9	1,5±1,3	0,8	=0,02	1,1±1,2	1,5±1,4	0,4	=0,4
EFLK	45±8,4	24±14,0	21	<0,01	36,0±14,8	22,1±14,3	13,9	<0,01
LA	40,3±5,8	42,7±6	2,3	=0,15	41,6±5,9	42,2±6,5	0,6	=0,17
RV	21,6±1,9	23,1±4,6	1,5	=0,17	22,1±3,6	23,8±4,3	1,7	=0,78

Skraćenice: kao u tabeli 2; RV- dijametar desne komore.

Tabela 6. Univarijantna analiza prediktora reverznog remodelovanja nakon resinhronizacione terapije

	OR	95% CI	P
Starost	1,018	0,963-1,077	0,521
Pol	0,938	0,207-4,256	0,933
Atrijalna fibrilacija	0,197	0,043-0,907	<0,05
LBBB	1,636	0,158-16,901	0,679
NYHA	0,825	0,285-2,389	0,72
6MWT	1,012	1,000-1,025	0,06
Kansas skor	1,000	0,944-1,061	0,988
QRS trajanje	1,036	1,001-1,073	<0,05
ΔQRS	1,075	1,030-1,122	<0,01
EFLK	1,148	1,033-1,275	<0,01
MR	0,526	0,323-0,856	<0,01
SPWMD	0,998	0,988-1,008	0,68
IVMD	1,010	0,991-1,021	0,31
DTIsd	0,996	0,976-1,017	0,70
DTImax	1,000	0,991-1,009	0,94
ΔWMSI	30,09	3,865-234,326	<0,01
ΔEF	1,388	1,169-1,647	<0,01

Skraćenice: kao u tabeli 2.

Tabela 7 Univarijantna analiza prediktora ukupnog kliničkog odgovora na resinhronizacionu terapiju

	OR	95% CI	P
Starost	1,013	0,967-1,067	0,64
Pol	1,365	0,323-5,787	0,67
Atrijalna fibrilacija	4,133	0,907-18,839	0,07
LBBB	1,935	0,188-19,931	0,579
NYHA	0,840	0,296-2,381	0,74
6MWT	1,012	0,999-1024	0,06
Kansas skor	1,008	0,952-1,067	0,78
QRS trajanje	1,034	0,999-1,069	0,06
ΔQRS	1,064	1,024-1,104	<0,01
EFLK	1,131	1,027-1,245	<0,01
MR	0,484	0,295-0,793	<0,01
SPWMD	0,999	0,990-1,009	0,87
IVMD	1,006	0,988-1,025	0,49
DTIsd	0,992	0,972-1,012	0,41
DTImax	0,998	0,989-1,006	0,60
ΔWMSI	23,538	3,570-155,181	<0,01
ΔEF	1,339	1,151-1,556	<0,01

Skraćenice: kao u tabeli 2.

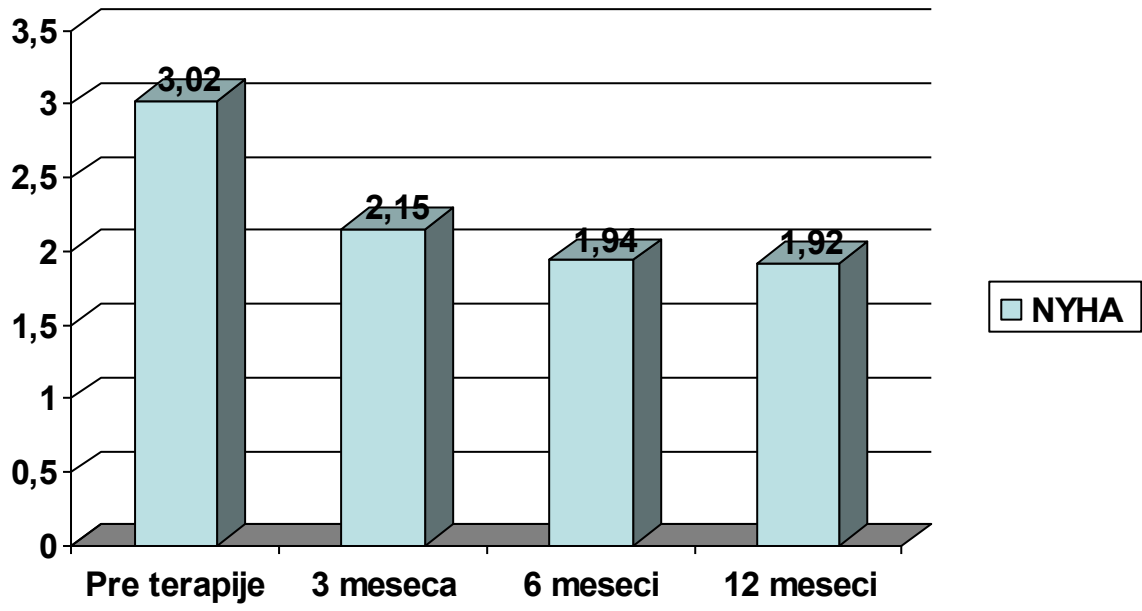
Tabela 8. Rezultati univarijantne regresione analize prediktora pojave super-respondera na CRT

	OR	95% CI	P
Starost	1,273	0,956-1,982	0,28
Pol	1,493	0,448-3,309	0,23
Atrijalna fibrilacija	0,534	0,080-0,901	0,47
LBBB	0,188	0,078-0,431	0,67
NYHA	0,149	0,023-0,987	<0,05
6MWT	1,047	1,010-1,084	<0,05
Kansas skor	0,969	0,897-1,047	0,42
QRS trajanje	1,110	1,032-1,194	<0,01
ΔQRS	1,082	1,018-1,150	<0,01
LVESD	0,844	0,719-0,990	<0,05
EFLK	1,053	0,949-1,152	0,33
MR	0,334	0,112-0,984	<0,01
SPWMD	0,975	0,952-0,997	<0,05
IVMD	1,028	0,999-1,058	0,06
DTIsd	1,017	0,988-1,046	0,25
DTImax	1,009	0,996-1,093	0,17
ΔWMSI	627,246	1,789-219972,218	<0,05
ΔEF	1,513	1,074-2,113	<0,01

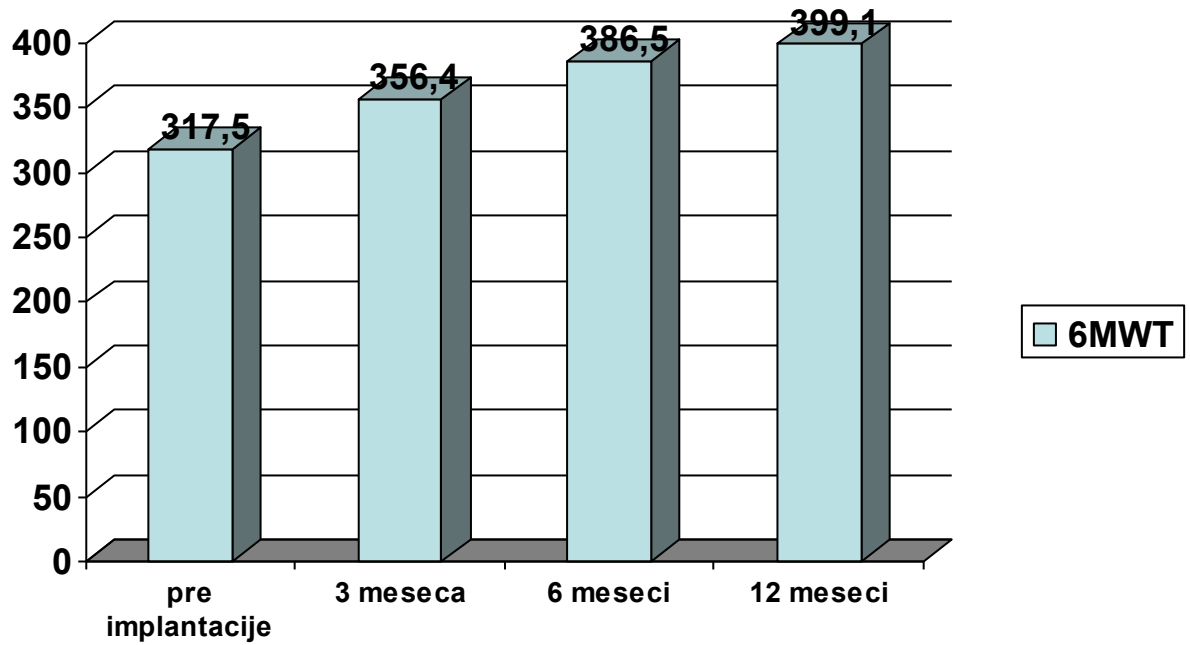
Skraćenice: kao u tabeli 2.

VIII.2.Grafikoni

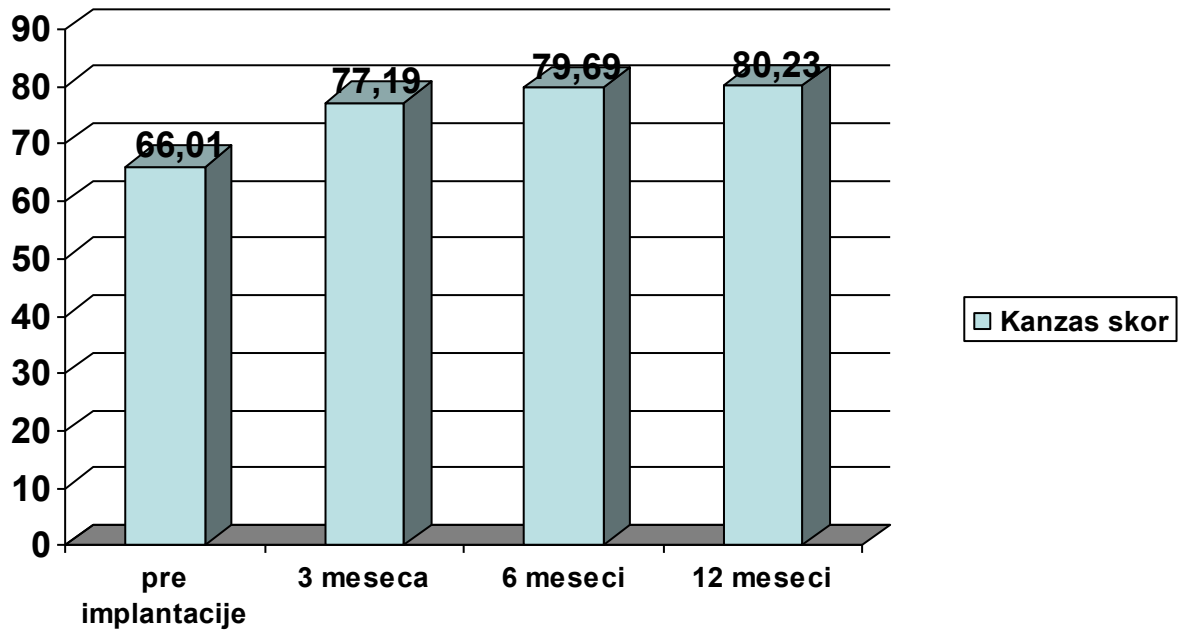
Grafikon 1: Srednje vrednosti NYHA klase pre, kao i 3, 6, i 12 meseci nakon otpočinjanja CRT terapije.



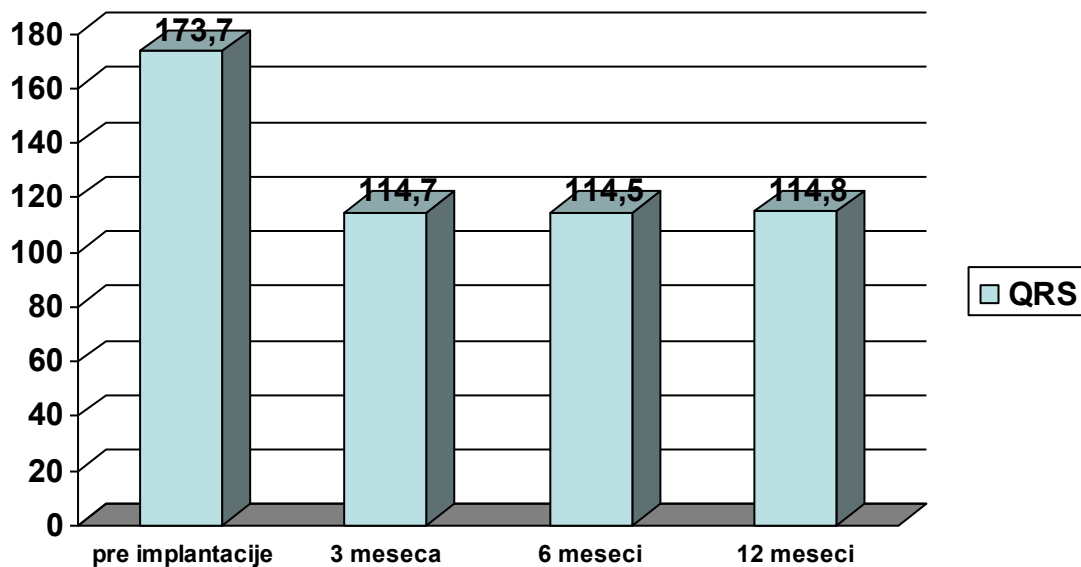
Grafikon 2 : Srednje vrednosti 6-minutnog testa hodanja, pre, kao i 3, 6, i 12 meseci nakon otpočinjanja CRT terapije.



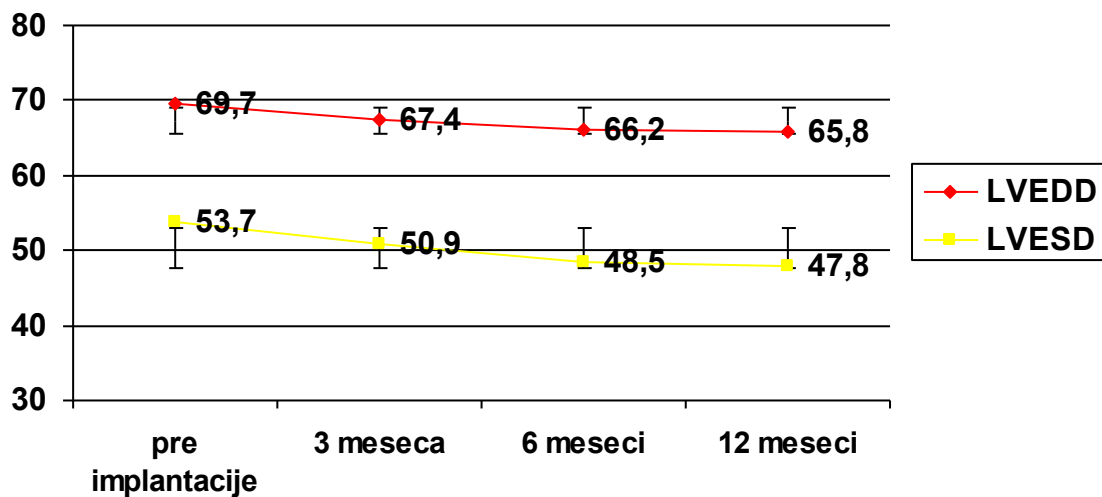
Grafikon 3: srednje vrednosti Kansas skora pre, kao i 3, 6, i 12 meseci nakon otpočinjanja CRT terapije.



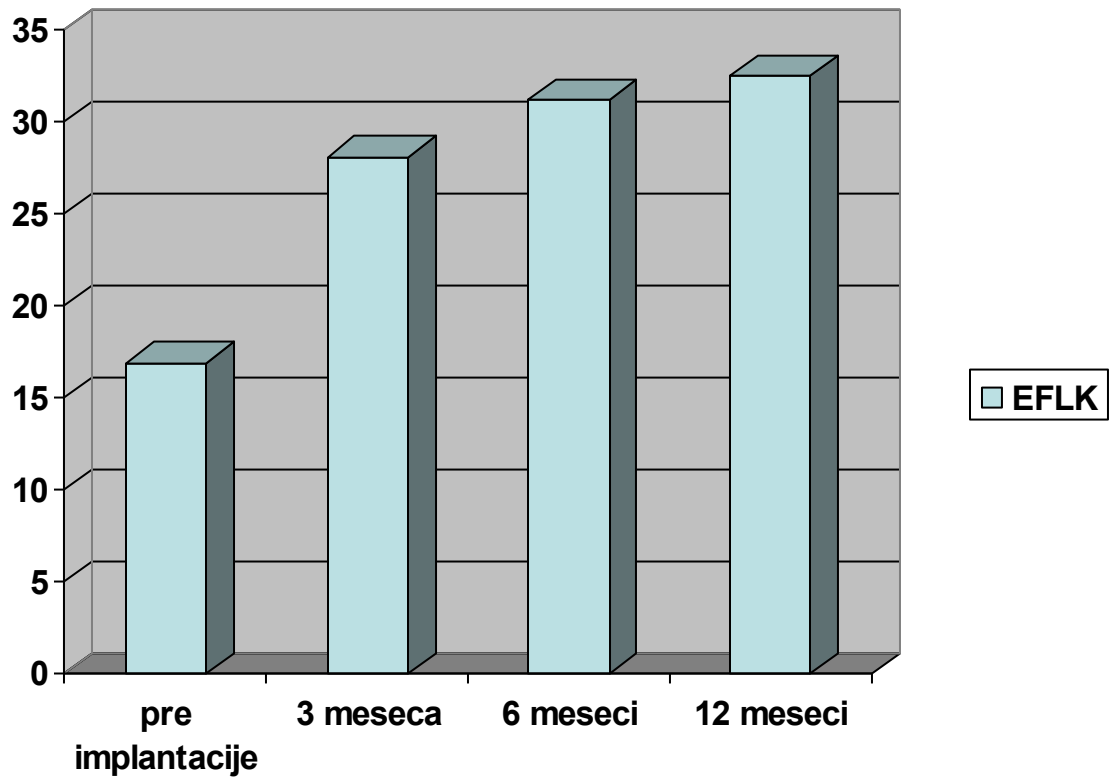
Grafikon 4: srednje vrednosti dužine trajanja QRS kompleksa pre, kao i 3, 6, i 12 meseci nakon otpočinjanja CRT terapije.



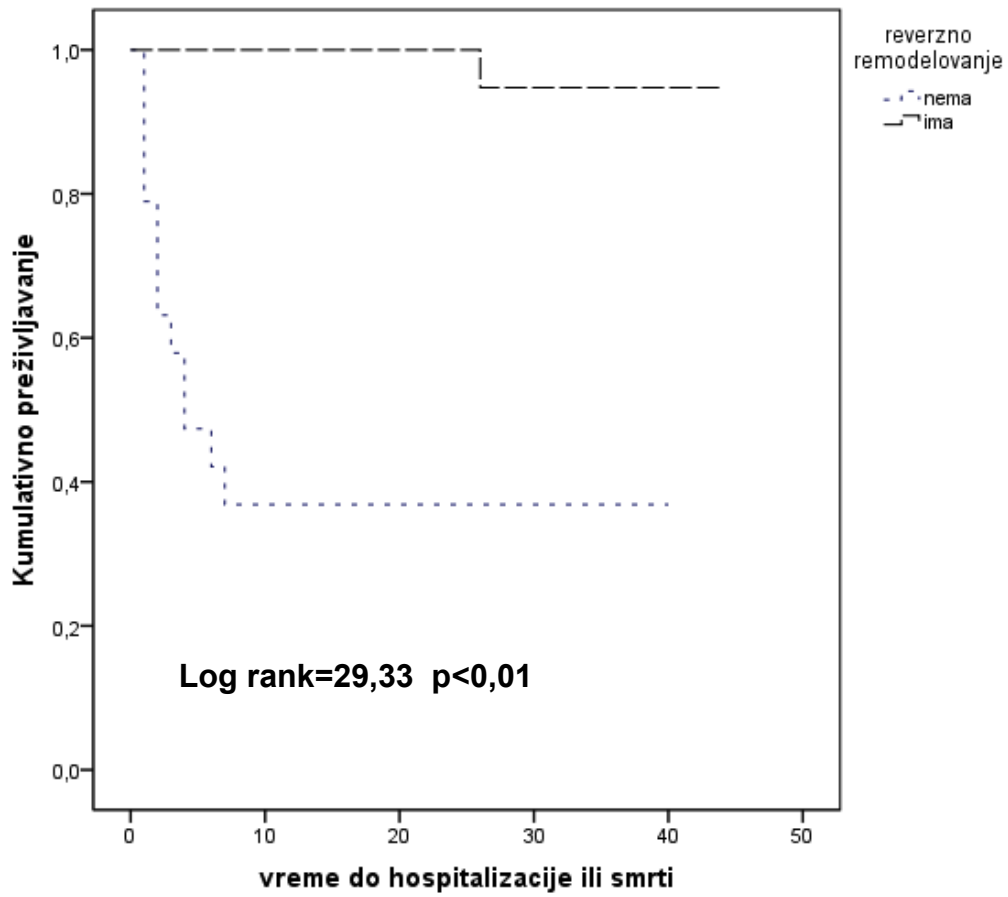
Grafikon 5. Srednje vrednosti enddiastolnog (LVEDD) i endsistolnog (LVESD) dijametara leve komore pre, kao i 3, 6, i 12 meseci nakon otpočinjanja CRT terapije.



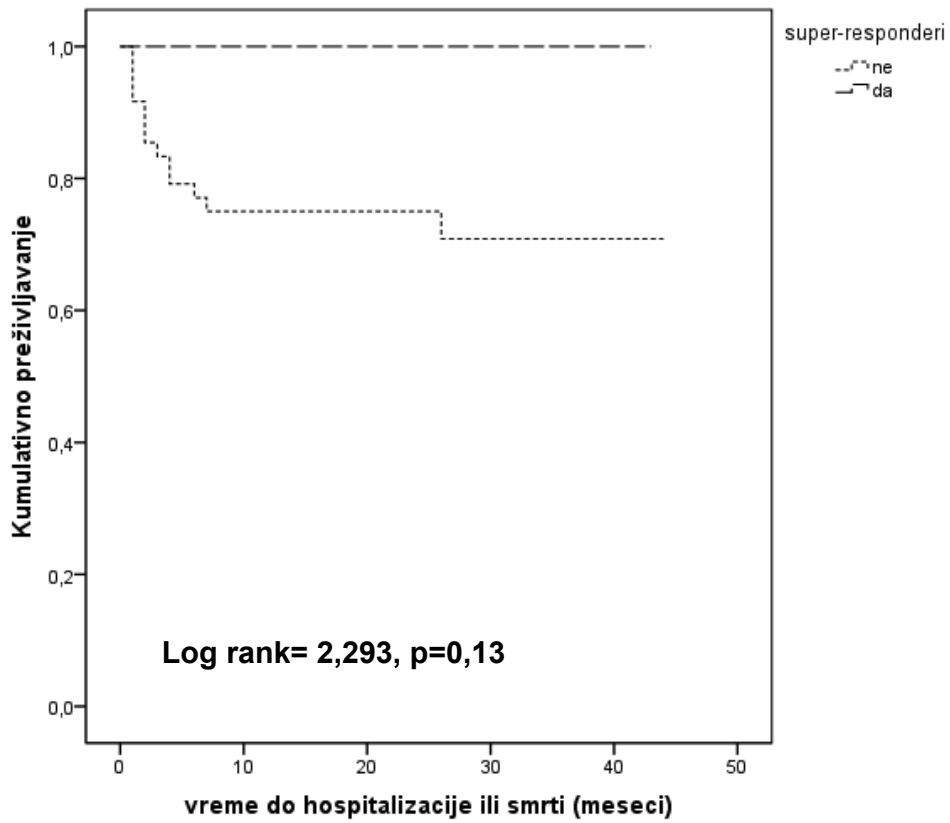
Grafikon 6: Srednje vrednosti ejekcione frakcije leve komore pre, kao i 3, 6, i 12 meseci nakon otpočinjanja CRT terapije.



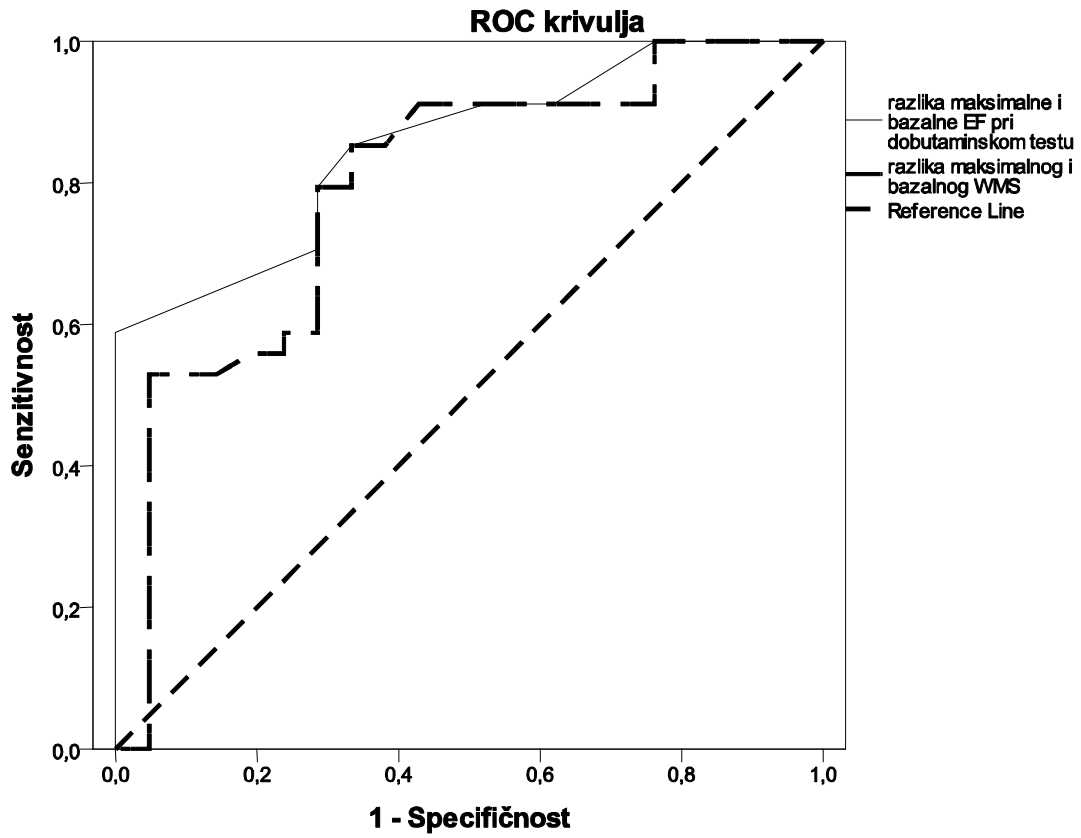
Grafikon 7: Kaplan-Majerova kriva preživljanja bolnika bez hospitalizacije zbog pogoršanja srčane slabosti sa i bez reverznog remodelovanja.



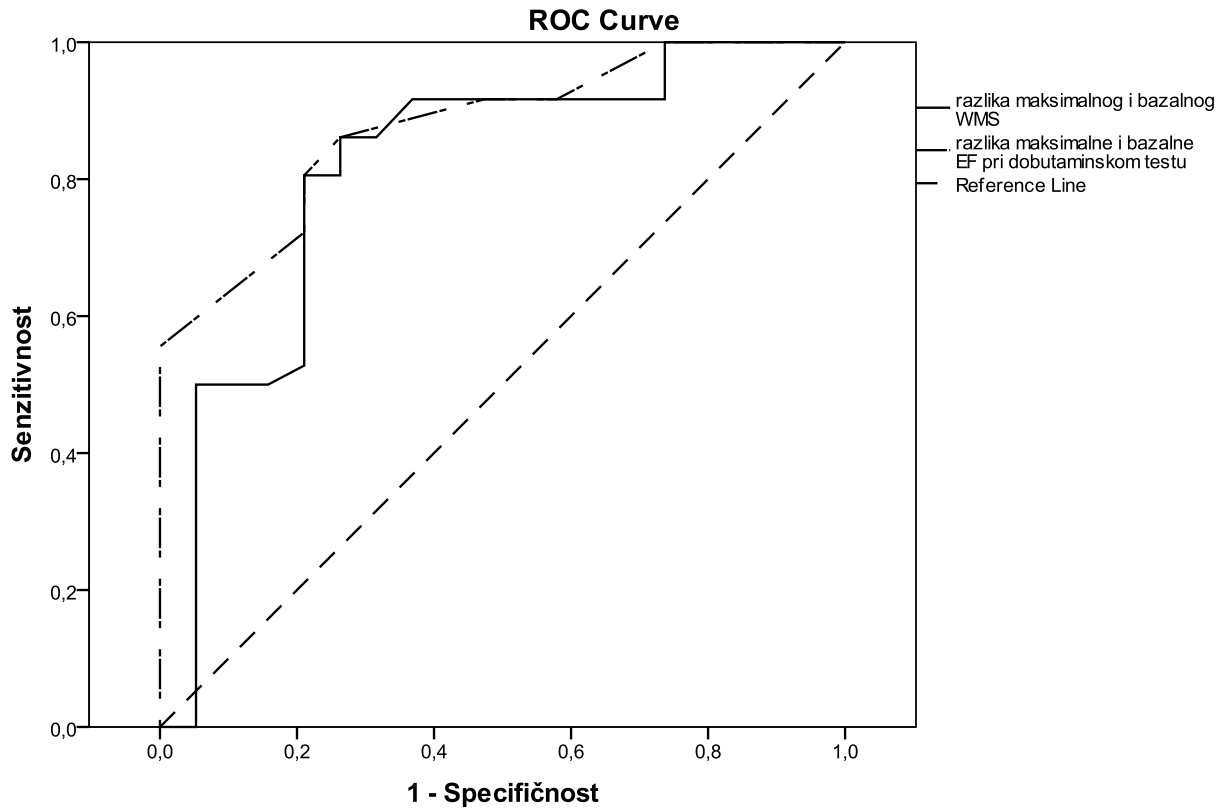
Grafikon 8: Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bolesnika bez hospitalizacije zbog pogoršanja srčane slabosti, u grupama sa i bez pojave super-odgovora na CRT



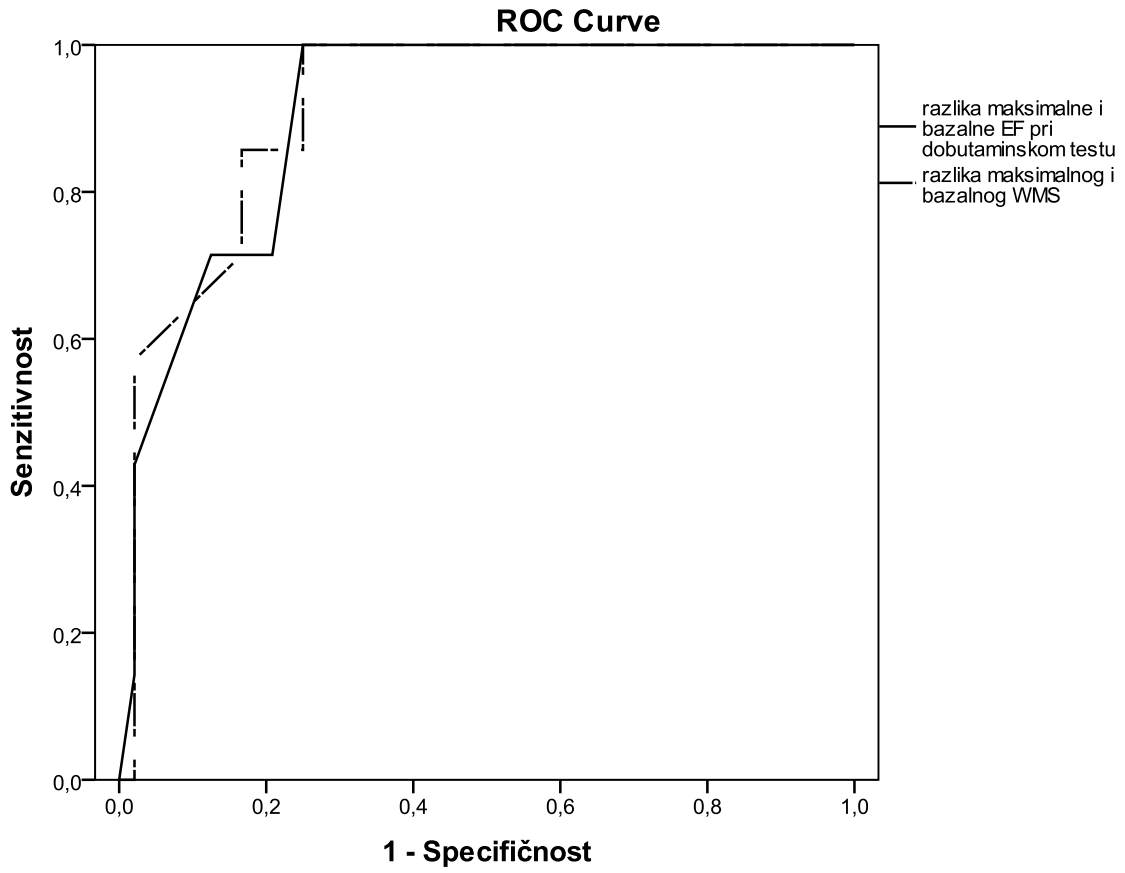
Grafikon 9. ROC krivulja za parametre postojanja kontraktilne rezerve miokarda u bolesnika sa i bez ukupnog kliničkog odgovora na resinhronizacionu terapiju



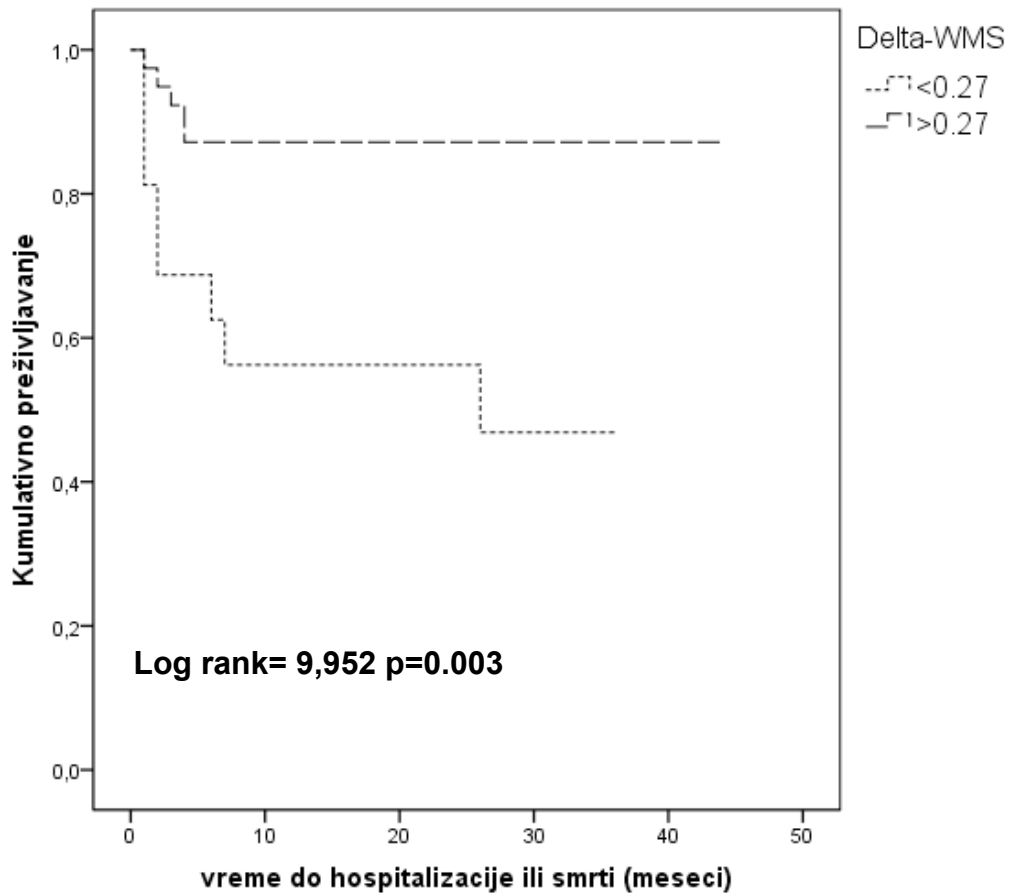
Grafikon 10. ROC krivulja za parametre postojanja kontraktilne rezerve miokarda u bolesnika sa i bez reverznog remodelovanja.



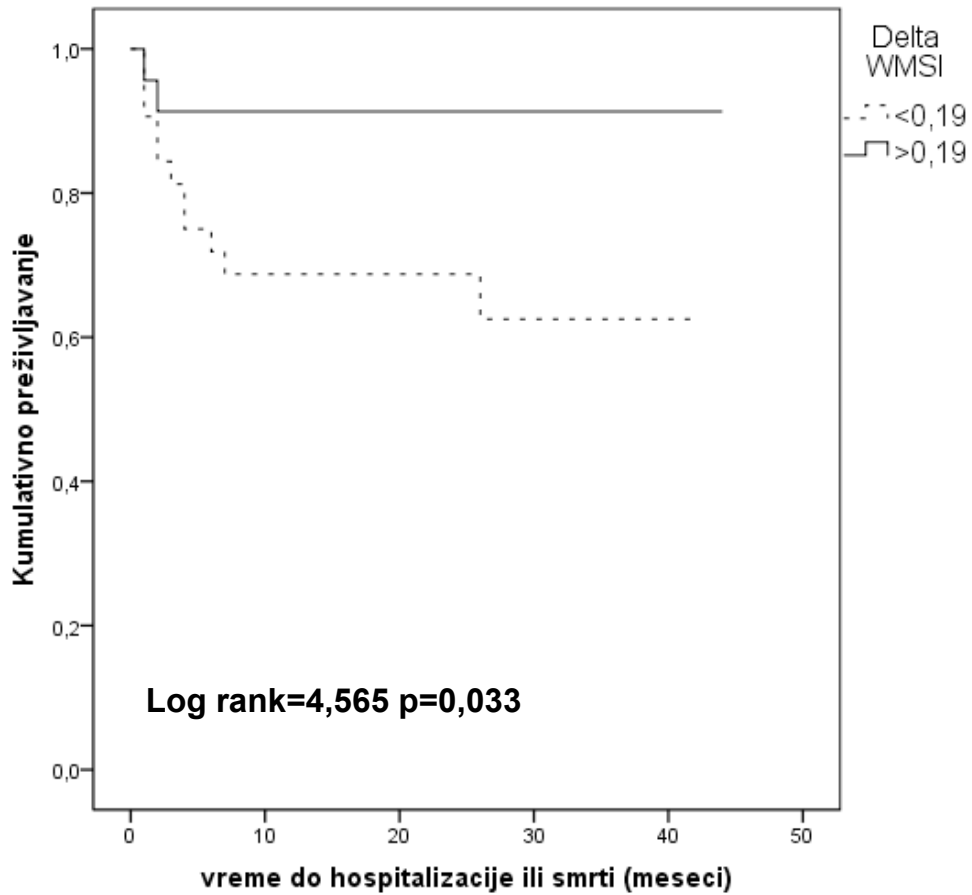
Grafikon 11. ROC krivulja za parametre postojanja kontraktilne rezerve miokarda u bolesnika sa i bez pojave super-odgovora na CRT.



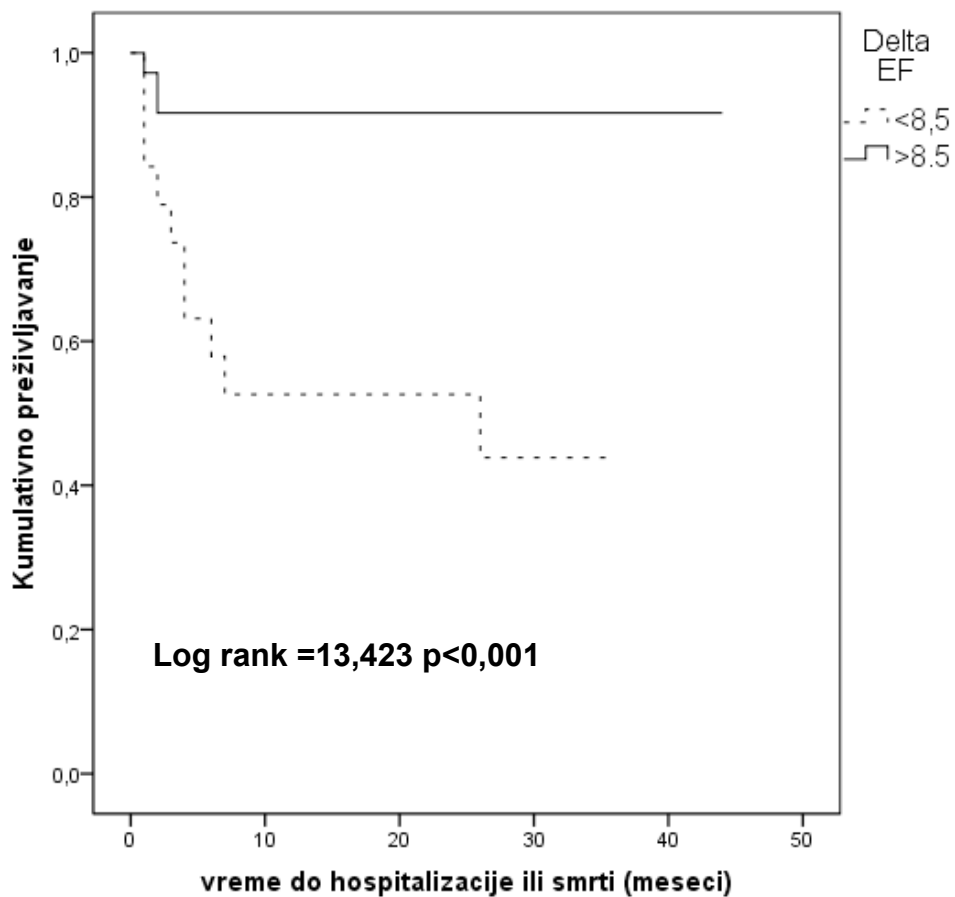
Grafikon 12 Preživljavanje bolesnika nakon primene resinhronizacion terapije, u grupama sa i bez postojanja kontraktilne rezerve, prema indeksu Δ WMSI; vrednost 0,27 je dobijena analizom podataka u ovoj studiji.



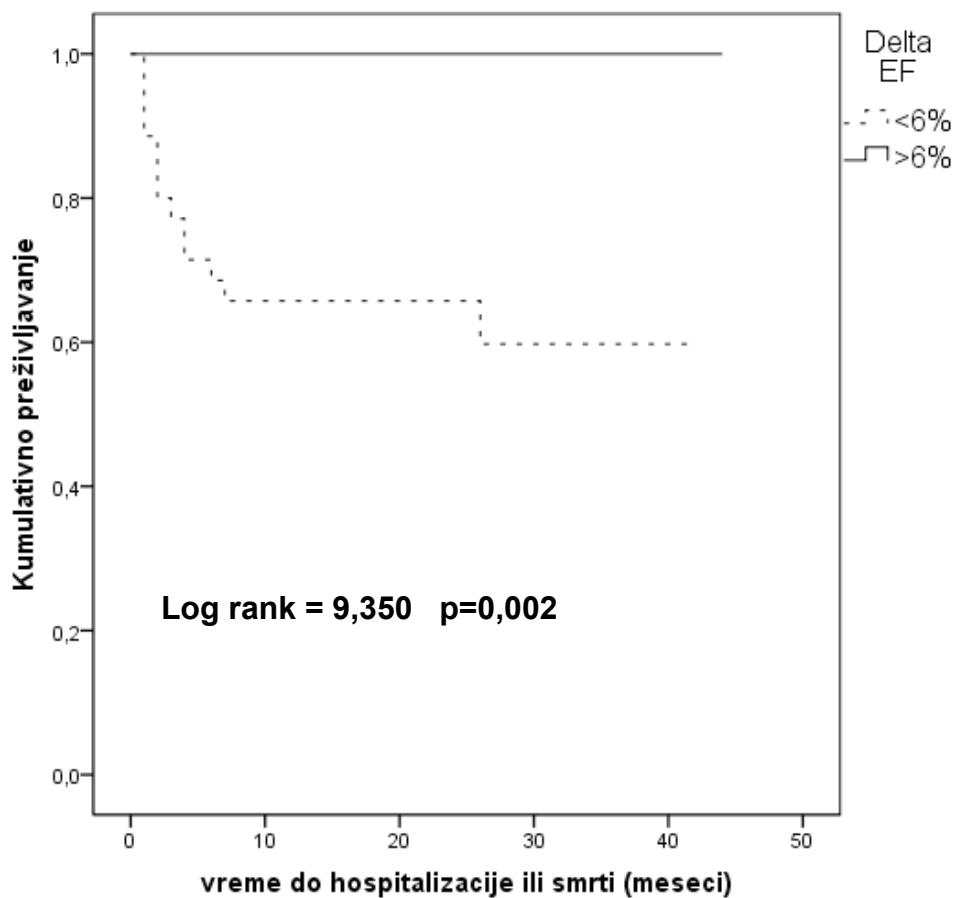
Grafikon 13. Preživljavanje bolesnika nakon primene resinhronizacion terapije, u grupama sa i bez postojanja kontraktilne rezerve, prema indeksu Δ WMSI; vrednost 0,19 je peuzeta iz prethodnih studija naše radne grupe.



Grafikon 14. Preživljavanje bolesnika nakon primene resinhronizacion terapije, u grupama sa i bez postojanja kontraktilne rezerve, prema indeksu ΔEF ; vrednost 8,5% je dobijena analizom podataka iz aktuelne studije.



Grafikon 15. Preživljavanje bolesnika nakon primene resinhronizacion terapije, u grupama sa i bez postojanja kontraktilne rezerve, prema indeksu Δ WMSI; vrednost 6% je preuzeta iz prethodnih studija naše radne grupe.



Biografija autora

Dejan Vukajlović rođen je 9.6.1968 u Beogradu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu sa prosečnom ocenom 9,6. Specijalistički staž iz Interne medicine je obavio u Kliničko-bolničkom Centru Bežanijska kosa, Zemun, Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje i Kliničkom centru Srbije. Specijalistički ispiti iz Interne medicine je položio Juna 1998 godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu sa odličnom ocenom. Subspecijalistički staž iz kardiologije je obavio na Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje, a subspecijalistički ispit položio sa odličnom ocenom na Fakultetu u Beogradu, subspecijalističku tezu: Lokalizacija i osobine akcesornih puteva i njihova radiofrekventna ablacija u WPW-sindromu, odbranio je 26.10.2005. Magistrirao je sa tezom: Uticaj atropina i pirenzepina na turbulenciju srčane frekvencije, 26.5.2005, na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Na stručno usavršavanju iz oblasti Interventne elektrofiziologije srca je proveo ukupno 3 godine na Kerkof-Klinici, u Bad Nauheimu, u Nemačkoj, i to od septembra 1999, do avgusta 2001 i od oktobra 2004 do septembra 2005. godine. Od avgusta 1996 godine do avgusta 2011 godine radio je na Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje, na mestu šefa Odseka za interventu elektrofiziologiju. Od decembra 2007 godine do avgusta 2011 kao stručni konsultant radi na otvaranju Odeljenja za elektrofiziologiju u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Od avgusta 2011 do danas radi na Klinici za poremećaje ritma u Bolnici »Barmherzige Brüder«, u Regensburgu, u Nemačkoj, na mestu šefa Odeljenja za interventnu elektrofiziologiju. Težište njegovog stručnog rada čini lečenje tahikardnih poremećaja rada srca, primenom kateterske ablacije, posebno lečenje kompleksnih poremećaja ritma – atrijalne fibrilacije, ventrikularnih tahikardija. Autor i koautor je većeg broja stručnih i naučnih radova. Govori, čita i piše engleski i nemački jezik.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а DEJAN VUKIĆLOVIĆ

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

KONTAKTILNA REZERVA MIKARDA KAO PREDIKTOR ODBORAKA
NA RESINARONIZACIONU TERAPIJU SRCA

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 10.4.2014

Dejan Vukiclovic

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора DEJAN VUKAJLOVIĆ

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада KONTRAKTIVNA REZERA MIKROBA KAO PREDATOR ODGOVORA
NA CRT

Ментор PROF. DR GORAN MILASICUVIC

Потписани DEJAN VUKAJLOVIĆ

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 10.4.2014

Dejan Vukajlović

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

KONTRAKTILNA REZERVA LIKVIDNA KAO PREDIKTOR

ODGOVORA NA RESINKRONIZACIONU TERAPIJU SRCA

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 10.4.2014

Dejan Vucelja