

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Tomasz Sondej

**Odpowiedź na terapię resynchronizującą
u chorych z przewlekłą niewydolnością serca
w zależności od lokalizacji elektrod stymulujących.**

Rozprawa doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Danuta Czarnecka

Praca wykonana w I Klinice Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik: Prof. dr hab. med. Danuta Czarnecka

Kraków 2012

*Szanownej Pani Profesor Danucie Czarneckiej
za inspirację, motywację oraz życzliwość
serdecznie dziękuję*

SPIS TREŚCI

I. WSTĘP

Definicja i epidemiologia niewydolności serca.....	6
Patofizjologia niewydolności serca.....	7
Elektrofizjologiczne aspekty niewydolności serca.....	8
Hemodynamiczne skutki zaburzeń przewodzenia.....	10
Elektroterapia w niewydolności serca.....	11
Kwalifikacja chorych do terapii resynchronizującej.....	13
Wyniki badań klinicznych dotyczących CRT.....	14
Stanowisko towarzystw naukowych.....	16
Anatomia zatoki wieńcowej.....	17
Dobór miejsca lokalizacji elektrody lewokomorowej.....	18
Znaczenie położenia elektrody prawokomorowej.....	22
Zmiany propagacji pobudzenia elektrycznego w czasie stymulacji komór.....	23
Ocena odpowiedzi na terapię resynchronizującą.....	23
Znaczenie etiologii niedokrwiennej w odpowiedzi na CRT.....	24
Rola migotania przedsionków w modyfikacji odpowiedzi na CRT.....	25
Skuteczność CRT w niewydolności serca u chorych z wadami zastawkowymi serca.....	25
Stymulacja trójpunktowa (TRIV).....	26

II. CELE BADANIA..... 27

III. HIPOTEZA BADAWCZA..... 27

IV. MATERIAŁ I METODYKA

Kryteria włączenia do badania	28
Kryteria wykluczające z badania	29
Badania wykonane przed wszczęciem stymulatora	29
Wywiad i badanie fizykalne	29
Badania biochemiczne	29

Elektrokardiogram	30
Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej	30
Test 6-minutowego marszu	30
Badanie echokardiograficzne	30
Ocena dyssynchronii międzykomorowej i śródkomorowej ...	31
Ocena dyssynchronii przedsionkowo-komorowej	31
Ocena zaburzeń kurczliwości	32
Typ stymulatora i parametry stymulacji	32
Kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą	33
Badania wykonane w czasie wizyty kontrolnej	34
Przebieg badania	37
Charakterystyka badanej grupy	38
Zastosowane metody analizy statystycznej	40
Uwagi	41

V. WYNIKI

Charakterystyka kliniczna chorych w poszczególnych podgrupach	41
Parametry kliniczne i echokardiograficzne w grupach odpowiadających i nie odpowiadających na CRT.....	48
Lokalizacja elektrody w grupach chorych odpowiadających, nieodpowiadających oraz pacjentów którzy zmarli.....	50
Programowalne parametry stymulatora w podgrupach odpowiadających, nieodpowiadających i pacjentów którzy zmarli.....	55
Parametry kliniczne, echokardiograficzne i elektrokardiograficzne w zależności od lokalizacji żyłnej elektrody lewokomorowej.....	60
Wpływ lokalizacji elektrody lewokomorowej w ocenie radiologicznej na stężenie NT-proBNP.....	71
Rola etiologii niewydolności serca w odpowiedzi na terapię resynchronizującą.....	77
Wpływ lokalizacji żyłnej na separację w projekcjach przednio-tyłnej i bocznej	77

VI. OMÓWIENIE WYNIKÓW

Odpowiedź na terapię resynchronizującą	83
Żyłna lokalizacja elektrod komorowych a odpowiedź na CRT ...	85
Separacja elektrod komorowych	87
Wpływ etiologii niewydolności serca	92
Programowalne parametry stymulatora	93
Migotanie przedsionków	94
NT-proBNP	95
Szerokość zespołów QRS	96
Test 6-minutowego marszu	97
Podsumowanie	98

VII. WNIOSKI

100

VIII. STRESZCZENIE

101

IX. SPIS TABEL I RYCIN

107

X. WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

113

XI. PIŚMIENNICTWO

116

I. WSTĘP

Definicja i epidemiologia niewydolności serca.

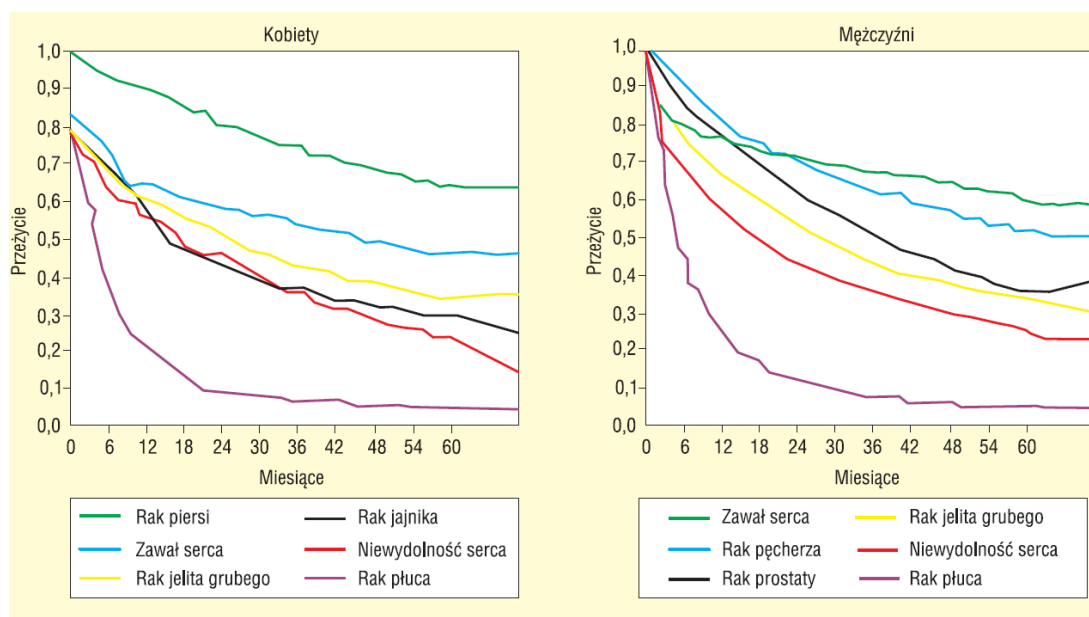
Złożoność i różnorodność mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój niewydolności serca kształtuje obraz tego schorzenia jako zespołu zaburzeń ogólnoustrojowych. Większość definicji ma charakter przyczynowo – skutkowy. Podkreślają one wyjściową przyczynę w postaci nieprawidłowej funkcji serca oraz próbują zdefiniować skutek. Interpretacja definicji z 1994 pozwala wśród przyczyn uwzględnić każdy stan chorobowy zaburzający wyrzut krwi z komór lub ich napełnianie [1]. Skutkiem zwykle jest niedostateczny w stosunku do aktualnego zapotrzebowania tkanek organizmu przepływ krwi lub przepływ adekwatny zapewniony kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania komór [2]. Najnowsze definicje, w większym stopniu użyteczne klinicznie, obejmują objawy podmiotowe, przedmiotowe, oraz obiektywnie stwierdzane zmiany strukturalne i czynnościowe serca. Uwzględniają również takie stany chorobowe jak niewydolność serca z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory [3].

Nieodłącznie związane z definicjami są różnego rodzaju klasyfikacje określające stopień zaawansowania niewydolności serca. Cenną innowacją jest klasyfikacja ACC/AHA z 2005 r [4, 5], biorąca pod uwagę obecność stanów które mogą prowadzić do pełnoobjawowej niewydolności serca i które wymagają odpowiedniego postępowania w celu ich wykrycia, a następnie stosownej profilaktyki. Obejmuje ona 4 stopnie zaawansowania, gdzie najniższy stopień A odpowiada prawidłowemu wynikowi badań obrazowych serca przy braku objawów niewydolności serca, natomiast w stopniu D stwierdza się zaawansowane zmiany w badaniach obrazowych oraz nasilone objawy niewydolności serca, często są to chorzy wymagający leczenia dożylnego a część z nich oczekuje na przeszczep serca.

Najczęstszymi przyczynami niewydolności serca jest choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe serca, infekcje wirusowe i bakteryjne. Rzadko niewydolność serca może mieć podłoże genetyczne lub pozasercowe. Niewydolność serca z zachowaną funkcją skurczową stanowi 40-60% wszystkich przypadków tej choroby, a jedną z głównych jej przyczyn jest nadciśnienie tętnicze [6, 7, 8].

Przyjmuje się że częstość występowania niewydolności serca w populacji ogólnej wynosi ok. 0.4 – 2%. W Polsce schorzenie to może dotyczyć ok. 700 tys. osób. Chorobowość istotnie zwiększa się wraz z wiekiem. W jednym z badań przeprowadzonych w Polsce niewydolność serca rozpoznano u 50% osób powyżej 60 roku życia zgłaszających się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej [9, 10].

Niewydolność serca jest chorobą o złym rokowaniu. Badania przeprowadzane zarówno w populacji amerykańskiej jak i europejskiej wykazały że 5-letnie przeżycie jest mniejsze niż w przypadku chorób nowotworowych [11]. Śmiertelność w niewydolności serca jest ściśle zależna od zaawansowania choroby. Przy zastosowaniu klasyfikacji NYHA, w klasie IV oceniana jest nawet na 50% rocznie. [12]. Nie ma zgodności danych dotyczących chorych z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory – według różnych doniesień śmiertelność w tej grupie jest od 10 do 50% mniejsza niż w grupie z upośledzoną funkcją skurczową [13].



Rycina 1. Wskaźniki 5-letniego przeżycia chorych z niewydolnością serca. Zaadoptowano z: *Epidemia niewydolności serca — problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy*. Folia Cardiologica Excerpta 2008, tom 3, nr 5, 242–248

Patofizjologia niewydolności serca.

Liczne mechanizmy regulacyjne kontrolujące pojemność minutową serca, opór łożyska naczyniowego, objętość krwi krążącej są powiązane w pętle sprzężeń

zwrotnych. Zakłócenie jednej lub kilku z tych trzech składowych warunkujących prawidłowe funkcjonowanie układu krążenia może wystąpić nagle – np. w mechanizmie zawału serca lub być obecne w sposób przewlekły – np. w nadciśnieniu tętniczym lub kardiomiopatiach uwarunkowanych genetycznie. Zespół zaburzeń występujących w niewydolności serca jest wynikiem „błędnych kół” będących efektem działania mechanizmów regulacyjnych.

Wyróżnia się zwykle trzy etapy rozwoju niewydolności serca – fazę przeciążenia, kompensacji, oraz dekompensacji lub przebudowy. Przebudowa serca obejmuje zmiany składu białkowego kardiomiocytów, składu komórkowego miokardium, kształtu i rozmiaru komór [15]. Odbywa się w drodze apoptozy, martwicy i włóknienia. Istotną rolę odgrywają katecholaminy, angiotensyna, aldosteron, endotelina. Obecność włóknienia jest istotnym aspektem rozwoju niewydolności serca, a także wskaźnikiem gorszego rokowania. Może ono być reaktywne – bez utraty miocytów, oraz naprawcze – związane z utratą miocytów i tworzeniem blizny. Pomimo różnic w histologicznym obrazie włóknienia pomiędzy kardiomiopatią niedokrwienną i nieniedokrwienną efekt hemodynamiczny jest podobny: zwiększenie sztywności ścian lewej komory, zmniejszenie jej podatności, upośledzenie funkcji skurczowej i rozkurczowej, oraz zmniejszenie rzutu serca [16]. Rozciąganie ścian przedsionków i komór serca stymuluje wydzielanie peptydów natriuretycznych, mających działanie antagonistyczne - rozkurczające naczynia i diuretyczne. N-końcowy fragment mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP) jest nie tylko wskaźnikiem zaawansowania choroby ale też predyktorem śmiertelności w niewydolności serca [17]. Oprócz trwałej przebudowy miokardium upośledzeniu ulega też kurczliwość kardiomiocytów – zarówno na drodze zaburzeń gospodarki wapniowej jak i regulacji nerwowej oraz w mechanizmie Franka-Starlinga. Całość tych zmian ma istotny wpływ na rozchodzenie się impulsu elektrycznego w sercu.

Elektrofizjologiczne aspekty niewydolności serca.

Czynność elektryczna odgrywa istotną rolę w sprawności serca jako pompy. Na poziomie pojedynczych komórek mięśniowych wyzwała skurcz, na poziomie jam serca powoduje synchroniczny skurcz mięśnia. Na poziomie całego serca zapewnia rytmiczność, określoną częstotliwość skurczów oraz wyprzedzenie skurczu komory

przez skurcz przedsionków. Każda arytmia zaburzająca ten złożony układ upośledza czynność hemodynamiczną serca. Ze względu na sposób rozchodzenia się pobudzenia elektrycznego w prawidłowej lewej komorze, istnieje fizjologiczna dyspersja aktywacji elektrycznej. Opóźnienie czynności mechanicznej miokardium między przegrodą a ścianą wolną lewej komory może sięgać 40 ms [18].

Na skutek przebudowy mięśnia sercowego w niewydolności serca zaburzeniu ulega ekspresja i funkcja wielu białek odpowiedzialnych za przewodnictwo elektryczne w sercu. Skutkuje to wydłużeniem potencjału czynnościowego i okresu refrakcji. Za ten stan odpowiadają między innymi zmniejszona ekspresja i aktywność kanałów potasowych, wolniejsza inaktywacja kanałów sodowych, zwiększona ekspresja kanałów wapniowych i zwiększona ekspresja wymiennika sodowo-wapniowego [19, 20, 21, 22, 23]. Zmiana funkcji jednych kanałów jonowych wpływa na czynność innych oraz powoduje progresję niewydolności serca [24]. Elektryczny remodeling jest podstawowym mechanizmem odpowiedzialnym za proarytmiczny fenotyp niewydolności serca. Zaburzenia kanałów jonowych, wydłużenie potencjału czynnościowego oraz przeładowanie wapniem wzmacnia ogniskową aktywność i automatyzm [25]. Zwiększa się tendencja do powstawania arytmogennych pobudzeń dodatkowych. Heterogenne wydłużenie potencjału czynnościowego w obrębie ściany lewej komory zwiększa dyspersję repolaryzacji i ułatwia wytworzenie pętli re-entry. Zaburzenia rytmu mają bezpośredni wpływ na efekt hemodynamiczny.

W niewydolności serca dochodzi do upośledzenia przewodzenia komorowego, co przekłada się w zapisie EKG na poszerzenie zespołu QRS. Częściowo wynika to z upośledzenia ekspresji koneksyny i wzrostu oporu łączy międzykomórkowych. Zastępowanie miocytów elementami łącznotkankowymi, określane jako włóknienie następce, również przyczynia się do spowolnienia propagacji i frakcjonowania fali aktywacji elektrycznej w komorze. Zwolnienie przewodzenia prowadzi do zaburzenia synchronizacji skurczu poszczególnych obszarów komór w czasie. O ile w populacji zdrowej obecność izolowanego bloku lewej odnogi pęczka Hisa jest rzadka (0,28%), to u chorych z niewydolnością serca odsetek ten sięga 30%. Dodatkowo występowanie całkowitego bloku lewej odnogi pęczka Hisa zwiększa się wraz ze wzrostem klasy czynnościowej NYHA [26].

Każde zaburzenie toru aktywacji komór, spowodowane zarówno pobudzeniami dodatkowymi jak i blokiem odnóg pęczka Hisa, upośledza

spoczynkowy rzut lewej komory serca. Na ten stan wpływa również dysfunkcja mechanizmów kompensacyjnych oraz ograniczenie rezerwy hemodynamicznej dostępne w sercach zdrowych. Powstająca w wyniku tych złożonych mechanizmów asynchronia skurczu lewej komory jest celem dla terapii resynchronizującej [12].



Rycina 2. Opóźnienie pobudzenia lewej komory w wyniku bloku odpowiednio prawej i lewej odnogi pęczka Hisa. RBBB – blok prawej odnogi pęczka Hisa, LBBB – blok lewej odnogi pęczka Hisa.

Hemodynamiczne skutki zaburzeń przewodzenia.

Przeszkoda w płynnym rozchodzeniu się pobudzenia elektrycznego w sercu prowadzi do zróżnicowania czasu w którym kurczą się poszczególne rejony miokardium. Wyróżnia się asynchronię międzykomorową, wpływającą głównie na opróżnianie lewej komory, śródkomorową, związaną z regionalnymi zaburzeniami kurczliwości lewej komory, oraz przedsionkowo-komorową, która odgrywa rolę w napełnianiu lewej komory [27]. Opóźnienie międzykomorowe w sercu rozstrzeniowym może wynosić nawet do 100 ms. Powoduje to istotne różnice w czasie trwania faz napełniania. Asynchronia przedsionkowo-komorowa jest konsekwencją wydłużenia okresu przedwyrzutowego lewej komory, co wynika m. in. z obecności bloku lewej odnogi pęczka Hisa [28]. Wpływa to na opóźnienie napływu mitralnego, nakładanie się fal wczesnego napływu mitralnego i dopełnienia przedsionkowego (fale E i A w badaniu echokardiograficznym), a w konsekwencji skrócenie czasu napełniania lewej komory. Opóźnienie czasu pobudzenia lewej

komory wiąże się z wydłużeniem faz izowolumetrycznego skurczu i rozkurczu, co jest związane też ze skróceniem czasu wyrzutu aortalnego i napełniania lewej komory [29].

Zjawiskiem wpływającym na zaburzenie proporcji między czasem skurczu i rozkurczu jest obecność mitralnej fali zwrotnej w czasie rozkurczu, określanej jako rozkurczowa niedomykalność mitralna. Jedną z przyczyn jest brak właściwego udziału komór w zamknięciu zastawki, spowodowany brakiem synchronii skurczu oraz wydłużeniem czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Na skurczową niedomykalność mitralną wpływają też odcinkowe zaburzenia kurczliwości lewej komory. Nakładają się one na poszerzenie pierścienia mitralnego, dysfunkcję aparatu odzastawkowego, oraz zmianę kształtu lewej komory. Znaczne opóźnienie skurczu pewnych fragmentów mięśnia lewej komory może powodować powstanie zjawiska skurczu posystolicznego – dokonującego się już po zamknięciu zastawki aortalnej i powodującego nałożenie się fazy skurczu na okres rozkurczu [30].

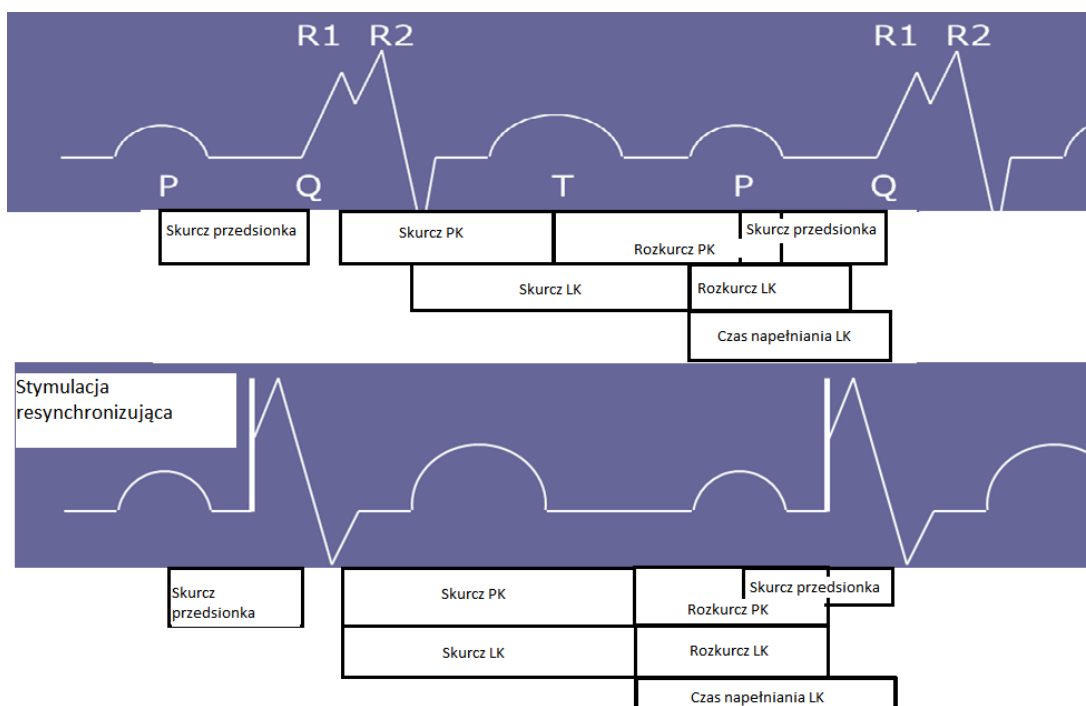
Elektroterapia w niewydolności serca.

Pierwsze koncepcje dotyczące zastosowania elektroterapii w niewydolności serca dotyczyły wpływu na sekwencję kurczliwości przedsionkowo-komorowej przy pomocy stymulacji typu DDD. Punktem wyjścia do badań było założenie, że u zdrowych osób czynność przedsionka odpowiada za 15-30% spoczynkowej objętości minutowej. W sercu niewydolnym udział przedsionka nie jest jednak tak istotny. Korzystny efekt stymulacji przedsionkowo-komorowej obserwowano jedynie u osób z prawidłowym ciśnieniem napełniania lewej komory. Nie wykazano trwałej poprawy parametrów niewydolności serca po skróceniu czasu opóźnienia przedsionkowo-komorowego. Ponadto udowodniono wielokrotnie, że stymulacja przedsionkowo-komorowa w trybie DDD(R) nasila dyssynchronię zarówno międzykomorową jak i śródkomorową, co upośledza napełnianie lewej komory oraz nasila niedomykalność mitralną [31, 32].

Ze względu na łatwą dostępność przezżylną prawego serca powstało pytanie czy synchroniczna stymulacja prawej komory w kilku miejscach nie poprawi parametrów skurczu niewydolnego serca. W pierwszych próbach stwierdzono zwiększenie rzutu serca i skrócenie zespołu QRS [33]. Do badania BRIGHT kwalifikowano chorych ze wskazaniami do CRT jednak brak jest ostatecznych

wyników tej analizy [34, 35], natomiast w innym doniesieniu Peichl i wsp. jednoznacznie wykazał, że w porównaniu do terapii resynchronizującej, dwupunktowa stymulacja prawej komory nie przynosi poprawy klinicznej, ani też nie powoduje skrócenia czasu pobudzenia lewej komory oraz opóźnienia międzykomorowego ocenianego systemem CARTO [36]. Zastosowanie tej metody wydaje się być ograniczone do chorych, u których próby implantacji elektrody lewokomorowej skończyły się niepowodzeniem, co według różnych doniesień może dotyczyć od 6 do 14% chorych oraz może być rozważone u pacjentów z „granicznymi” wskazaniami do CRT [37, 38, 39].

Kolejnym etapem badań była stymulacja dwukomorowa. Po raz pierwszy urządzenie takie zastosowano w 1994 roku, u 54-letniego mężczyzny w klasie czynnościowej NYHA IV, leczonego dożylnymi lekami inotropowo dodatnimi, z zespołem QRS wynoszącym 200 ms. Po 6 tygodniach obserwacji zanotowano istotną poprawę, łącznie z przejściem do klasy czynnościowej NYHA II. Pierwsze powodzenia zaowocowały dalszym rozwojem badań nad CRT [40].



Rycina 3. Wpływ CRT na okresy pracy serca. P – załamek P odpowiadający pobudzeniu przedsionka, Q – załamek Q, T- załamek T odpowiadający okresowi repolaryzacji, PK – prawa komora, LK – lewa komora.

Kwalifikacja chorych do terapii resynchronizującej.

Kryteria kwalifikujące chorych do wszczepienia rozrusznika resynchronizującego zmieniały się na przestrzeni ostatnich lat. Obniżeniu uległa wartość szerokości zespołu QRS – ze 150 do 120 ms. W ostatnich wytycznych nie jest już brany pod uwagę wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory przekraczający 55 mm. Nieustannie trwają poszukiwania nieinwazyjnego parametru, który pozwolił by precyzyjnie określić obecność i stopień zaawansowania asynchronii skurczu mięśnia sercowego.

Szerokość zespołu QRS odzwierciedla zaburzenia przewodzenia, jednak tylko pośrednio wskazuje na obecność asynchronii, przy czym im szerszy jest zespół QRS tym większe prawdopodobieństwo obecności lokalnych opóźnień skurczu. Asynchronia może być obecna u osób z wąskim (<120 ms) zespołem QRS i jednocześnie nie zawsze występuje u chorych z typowym obrazem bloku lewej odnogi pęczka Hisa. Niedawno opublikowane badanie PROSPECT potwierdza, że w chwili obecnej szerokość zespołu QRS jest dobrym parametrem odzwierciedlającym obecność dyssynchronii w przewidywaniu odpowiedzi na CRT [41]. Dodatkowo wyniki niektórych badania (MADIT CRT lub MADIT II) sugerują że chorzy z szerszym zespołem QRS (>150 ms) odnoszą większe korzyści z CRT [42]. Jest to pośredni dowód że szerokość QRS odzwierciedla obecność i zaawansowanie dyssynchronii mechanicznej. Z drugiej strony Bader, Leclercq i Yu udowodniali, że dyssynchronia elektryczna nie tylko nie oddaje dobrze mechanicznych zaburzeń skurczu lewej komory, ale także korekta tych ostatnich nie zawsze wpływa na normalizację zapisu ekg [43, 44, 45].

Chorzy ze świeżo rozpoznaną niewydolnością serca spełniający kryteria kwalifikujące do terapii resynchronizującej powinni być w pierwszej kolejności diagnozowani w kierunku odwracalnych przyczyn tej choroby (np. kardiomiopatii tachyarytmicznej). Ponowna kwalifikacja i ew. wdrożenie CRT powinno mieć miejsce po 3 miesiącach leczenia przy braku efektu terapii farmakologicznej [46].

	Przed 2004 r.	2007 r.	2008 r.
QRS (ms)	>160	>120	>120
LVEDD (mm)	60	55 lub 30 mm/m ²	-
EF (%)	≤35	≤35	≤35
NYHA	-	III/IV	III/IV
PR (ms)	>150	-	-
Ekg	-	LBBB	LBBB/RBBB Stymulacja
Leczenie farmakologiczne	-	Optymalne leczenie farmakologiczne	

Tabela 1. Zmiany kryteriów kwalifikujących do wszczepienia rozrusznika resynchronizującego w kolejnych wytycznych [14, 46, 50].

Wyniki badań klinicznych dotyczących CRT

Duże badania kliniczne wykazały korzystne efekty CRT w postaci obniżenia skali NYHA średnio o 0,5-0,8 punktu, wzrostu dystansu w teście 6-minutowego marszu średnio o 20%, poprawy jakości życia, zmniejszenia ryzyka zaostrzenia NS, redukcji ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstości hospitalizacji z powodu NS o 30-40% [46, 48, 48]. W opublikowanym w 2010 roku badaniu RAFT potwierdzono, że implantacja układu resynchronizującego zmniejsza ryzyko zgonu i ponownego szpitalnego leczenia niewydolności serca w II i III klasie wg. NYHA u chorych z dysfunkcją lewej komory i szerokimi zespołami QRS [49].

Badanie	Punkty końcowe	Projekt	Główne wyniki
MUSTIC SR	6-MWT, QOL, pVO2, hospit.	Pojed. zaślep., naprzemianległe, kontrolowane, 6 m-cy	CRT poprawia wszystkie punkty końcowe
MUSTIC-AF	6-MWT, QOL, pVO2, hospit.	Pojed. zaślep., naprzemianległe, kontrolowane, 6 m-cy	Poprawa wszystkich punktów końcowych, redukcja hospitalizacji
MIRACLE	NYHA, QOL, pVO2	Podw. zaślep., kontrolowane, 6 m-cy	CRT poprawia: NYHA, pVO2, 6MWT
MIRACLE ICD	6-MWT, QOL, hospit.	Podw. zaślep., ICD vs CRT, 6 mc-y	CRT poprawia wszystkie badane punkty końcowe
MIRACLE ICD II	6-MWT, QOL, VE/CO2, pVO2, NYHA, LVEDD, EF	Podw. zaślep., ICD vs CRT-D	CRT-D poprawia: NYHA, VE/CO2, obj. LK
PATH-HF	6-MWT, pVO2	Pojed. zaślep, naprzemianległe, kontrolowane, 12 mc-y	CRT poprawia obydwa punkty końcowe
CONTAK-CD	6-MWT, QOL, hospit., śmiertelność, NYHA, LVEDD, LVEF, NYHA	Pojed. zaślep, ICD vs CRT-D	CRT-D poprawia: 6MWT, pVO2, EF, zmniejsza LVEDD
COMPANION	Zgony ze wszystkich powodów, hospit.,	Podw. zaślep., kontrolowane, CRT-P, CRT-D, 15 mc-y	CRT-P redukuje zgony bez względu na przyczynę i ilość hospitalizacji
CARE-HF	Zgony ze wszystkich powodów, hospit.,	Podw. zaślep., kontrolowane, CRT-P, 29 mc-y	CRT-P redukuje zgony bez względu na przyczynę i ilość hospitalizacji
RAFT	Zgon, hospit., ryzyko względne,	Podw. zaślep., wieloośrodkowe, CRT vs ICD	CRT-D zmniejsza śmiertelność, ryzyko względne, hospitalizacje

Tabela 2. Punkty końcowe, projekt badania, główne wyniki projektów dotyczących CRT. 6-MWT- 6-minutowy test marszowy, QOL – jakość życia oceniana kwestionariuszem QOL, pVO2 – szczytowe zużycie tlenu, hospit. – hospitalizacje, NYHA- klasa NYHA, VE/CO₂ – wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla, LVEDD – wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory, EF – frakcja wyrzutowa lewej komory, pojed. zaślep. – pojedynczo zaślepione, podw. zaślep. – podwójnie zaślepione [47].

Stanowisko towarzystw naukowych

Ostatnie wytyczne dotyczące stymulacji resynchronizującej serca zostały opublikowane przez ESC w 2007 roku [46]. W 2010 roku opracowano uaktualnienie wytycznych leczenia niewydolności serca z 2008 roku oraz wymienionych wyżej wytycznych dotyczących stymulacji serca i resynchronizacji [51]. Według najnowszych zaleceń do leczenia terapią resynchronizującą kwalifikowani powinni być chorzy z objawami niewydolności serca w III lub IV klasie wg NYHA mimo stosowania optymalnej terapii farmakologicznej, z LVEF $\leq 35\%$, prawidłowym rytmem zatokowym i szerokimi zespołami QRS (≥ 120 ms). Nie jest już wymagane poszerzenie lewej komory (w kontrolowanych badaniach nad CRT stosowane były kryteria takie jak: wymiar końcoworozkurczowy LV > 55 mm, wymiar końcowoskurczowy LV > 30 mm/m², wymiar końcowoskurczowy LV > 30 mm/m wzrostu). Kolejną nowością jest zastrzeżenie że pacjenci w IV klasie czynnościowej wg NYHA powinni być chorymi ambulatoryjnymi. Dla pacjentów spełniających te kryteria zaleca się stosowanie CRT-P w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności - klasa I, poziom wiarygodności A [52, 53, 54, 55].

Chorzy z niewydolnością serca i odrębnymi wskazaniami do stałej stymulacji (pierwsze wszczepienie lub rozbudowa konwencjonalnego układu stymulującego) powinni być kwalifikowani do CRT po spełnieniu następujących kryteriów: III lub IV klasa wg NYHA, LVEF $\leq 35\%$, poszerzenie LV - klasa IIa, poziom wiarygodności C. Zalecenia dotyczące tej grupy chorych pochodzą z poprzednich wytycznych [51, 53, 56].

CRT-D jest akceptowalną alternatywą u chorych z ponad rocznym oczekiwanym czasem przeżycia w dobrym stanie czynnościowym. W przypadku wskazań do ICD w ramach profilaktyki wtórnej chory powinien mieć wszczepiony CRT-D. Klasa dowodów jest podobna dla CRT-P i CRT-D [51, 52, 57].

Poprzednie wytyczne w przypadku utrwalonego migotania przedsionków zalecały stosowanie stymulacji dwukomorowej w klasie czynnościowej III lub IV wg NYHA, z LVEF $\leq 35\%$ i poszerzeniem lewej komory oraz wskazaniami do ablacji łączy przedsionkowo-komorowego (klasa IIa, poziom wiarygodności C) [58, 59]. Obecnie podobnie jak u pacjentów z rytmem zatokowym poszerzenie lewej komory nie jest już wymagany parametrem. Obowiązuje kryterium poszerzenia QRS ≥ 130

ms. Dodatkowym wskazaniem jest zależność od stymulatora spowodowana ablacją węzła przedsionkowo-komorowego oraz wysoki odsetek stymulacji komorowej.

Zmiany subiektywne	Zmiany obiektywne
Klasa NYHA. Hospitalizacje z jakiegokolwiek powodu. Hospitalizacje w celu dożylnego podania diuretyków. Hospitalizacje z powodu niewydolności serca. Hospitalizacje wymagające leczenia dożylnego. Jakość życia oceniana w skalach punktowych. Poprawa oceniana przez pacjenta.	Śmiertelność. Dystans w teście 6-minutowego marszu (m). Wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (mmHg). Obniżenie stężenia w surowicy NT-proBNP. Zmniejszenie szczytowego zużycia tlenu (ml/kg/min). Czas wysiłku (s). Szerokość QRS. Parametry echokardiograficzne: Frakcja wyrzutowa (%). Wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory (mm). Pole powierzchni niedomykalność mitralnej (cm²). Wskaźnik końcowo-skurczowej objętości lewej komory (ml/m²).

Tabela 3. Istotne statystycznie zmiany wykazane w dużych badaniach klinicznych dotyczących terapii resynchronizującej [60].

Anatomia zatoki wieńcowej.

Ujście zatoki wieńcowej jest zlokalizowane w prawym przedsionku pomiędzy zastawką trójdzielną a ujściem żyły próżnej dolnej. Jest ono w różnym stopniu ograniczone zastawką Tebezjusza. Następnie zatoka biegnie w rowku przedsionkowo-komorowym, przechodząc ostatecznie w żyłę przednią serca

zmierzającą w kierunku koniuszka serca. Główne żyły serca to żyła przednia serca rozpoczynająca się w rowku międzykomorowym przednim, biegnie ona do podstawy serca, następnie zmieniając kierunek do tyłu w rowku przedsionkowo-komorowym i łączy się z żyłą wielką serca. Żyła środkowa serca bierze swój początek w okolicy koniuszka serca, następnie biegnie w rowku międzykomorowym tylnym, wzdłuż podstawy serca. Uchodzi do zatoki wieńcowej blisko jej ujścia do prawego przedsionka, lub bezpośrednio do prawego przedsionka (wspólne ujście). Żyły tylne i boczne biorą swój początek odpowiednio na tylnej i bocznej powierzchni lewej komory, uchodzą do zatoki wieńcowej lub do żyły wielkiej serca [61].

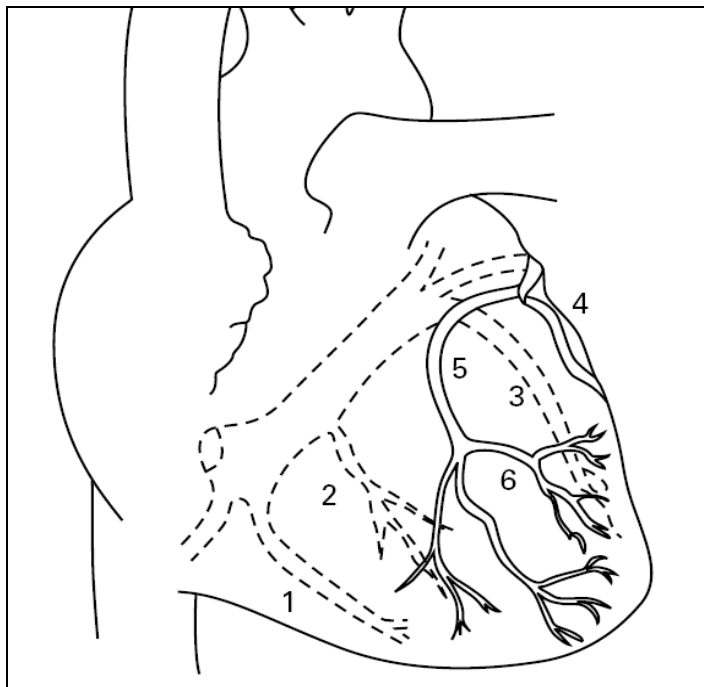
Układ żylny różni się znacznie swoją anatomią pomiędzy poszczególnymi osobami, zarówno pod względem ilości rozgałęzień jak i ich średnicy oraz morfologii. Również ujście zatoki wieńcowej do prawego przedsionka może mieć różną budowę – od pojedynczego szerokiego do kilku sąsiadujących ujść żył zbiegających się pod różnym kątem [62, 63].

Wariantem anatomicznym jest przetrwała żyła próżna górna lewa która może przechodzić w zatokę wieńcową lub uchodzić do niej stanowiąc jednocześnie część jej ściany. Taka sytuacja stanowi duże utrudnienie dla dostępu przy użyciu standardowych cewników, komplikuje też dobór odpowiedniego miejsca stymulacji [64, 65, 66].

Dobór miejsca lokalizacji elektrody lewokomorowej.

Celem terapii resynchronizującej jest zmiana propagacji fali aktywacji elektrycznej, przez co zmniejszona zostaje asynchronia międzykomorowa i śródkomorowa. Z założenia wydaje się, że optymalnym miejscem stymulacji lewej komory powinien być region o największym opóźnieniu. Na podstawie wielu badań doświadczalnych stwierdzono, że jest to obszar tylnej lub tylnobocznej części lewej komory [67, 68, 69]. Jednocześnie w badaniu TRIP-HF stwierdzono gorszą odpowiedź hemodynamiczną w czasie stymulacji ściany przedniej lub przednobocznej [105]. Od pierwszego zastosowania terapii resynchronizującej w 1994 roku zauważono że ok. 20-40% chorych nie odpowiada oczekiwanej poprawą [70]. Zjawisko to wiązano z kilkoma czynnikami. Pierwszy, to obecność niepobudliwej i niekurczliwej blizny, zwłaszcza na ścianie tylnobocznej. Drugi - kwalifikacja do CRT pacjentów, którzy nie w pełni spełniają wszystkie kryteria, ze szczególnym

zwróceniem uwagi na małą wartość dyssynchronii mierzonej wyjściowo. Kolejny to suboptymalna lokalizacja elektrody lewokomorowej.



Rycina 4. Żyły dostępne dla implantacji elektrody lewokomorowej:

1 - żyła pośrodkowa (mid-cardiac)

2 - żyła tylna

3 - żyła tylnoboczna

4 - żyła boczna

5 - żyła wielka serca

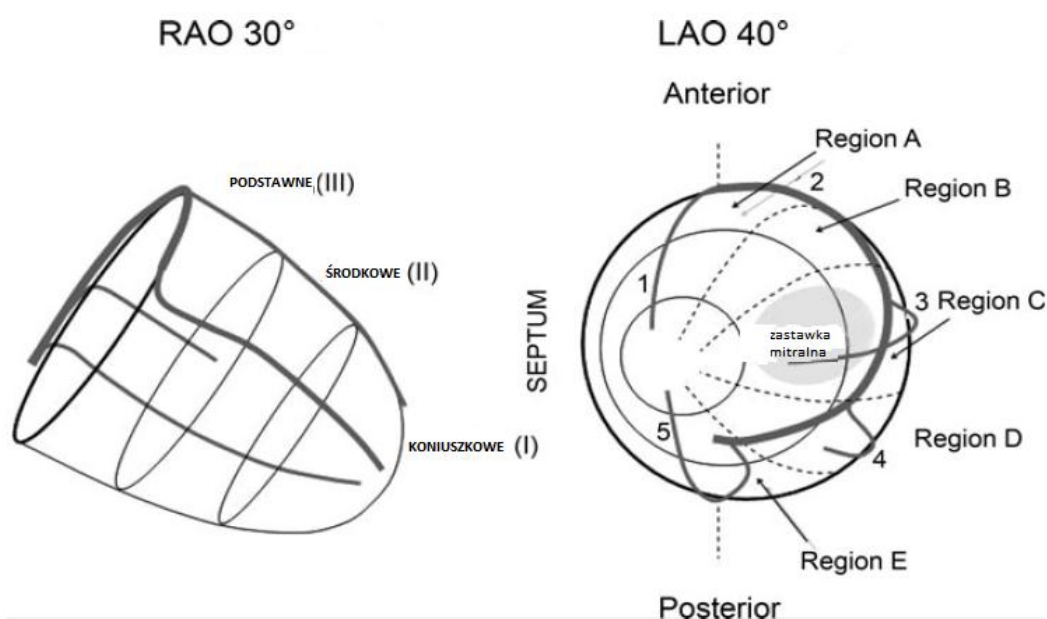
6 - żyła przedniodoboczna

Zaadoptowano z: *Six year experience of transvenous left ventricular lead implantation for permanent biventricular pacing in patients with advanced heart failure: technical aspects*. Heart 2001;86:405–410.

Dostępność regionów dla optymalnej stymulacji jest ograniczona anatomią układu żylnego serca. Cały czas trwają badania nad nowymi metodami mającymi ułatwić zlokalizowanie elektrody lewokomorowej w odpowiednim dla danego pacjenta miejscu. Przy zbyt małej średnicy żyły docelowej coraz częściej wykonywana jest angioplastyka żylna. Zabieg ten może być również użyteczny w przypadku trudnej anatomii proksymalnych odcinków żył oraz obecności w nich odcinkowych zwężeń [71].

W skrajnie trudnych sytuacjach możliwy jest dostęp kardiochirurgiczny z zastosowaniem elektrod epikardialnych. Taki dostęp był postępowaniem z wyboru dawniej, obecnie dostępem z wyboru jest zatoka wieńcowa. Zmiana zaleceń była podyktowana potrzebą mniej inwazyjnej procedury oraz większego komfortu pacjenta. Oceniane w jednym z badań porównanie skuteczności stymulacji epikardialnej i endokardialnej nie wykazało różnic we wpływie obu technik na szerokość zespołu QRS. Zabieg implantacji elektrody epikardialnej przez mini torakotomię jest krótszy, czas fluoroskopii jest ograniczony do implantacji elektrody

przedsionkowej i prawokomorowej, nie wymaga podawania kontrastu. Elektroda epikardialna jest lokalizowana w okolicy gałęzi brzeżnej gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej. Ponieważ dostęp nie jest ograniczony anatomia, jak w przypadku implantacji przez zatokę wieńcową, skuteczność procedury sięga 100%. Obserwacja parametrów elektrycznych w okresie odległym sugeruje bardziej stabilny i niższy próg stymulacji dla elektrod epikardialnych. Ilość powikłań w okresie okołozabiegowym jest jednak nieporównywalnie większa niż przy zastosowaniu dostępu przezżylnego przez zatokę wieńcową. Większość tych powikłań nie jest bezpośrednio związana z wszczęciem samej elektrody epikardialnej [72].



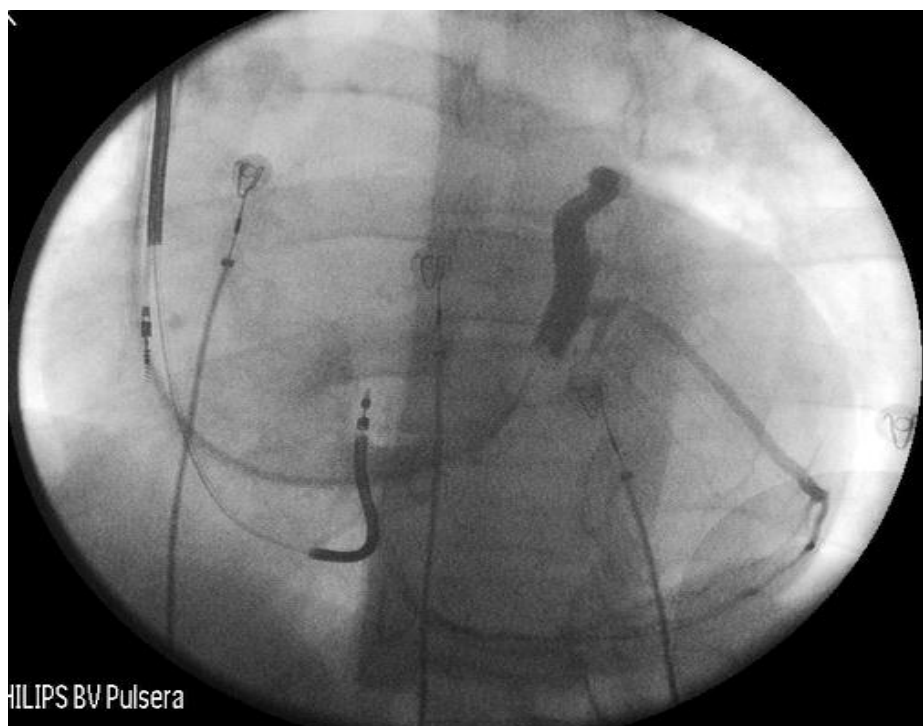
Rycina 5. Podział lewej komory na segmenty: podstawny, środkowy, i koniuszkowy, w dwóch projekcjach: RAO 30 stopni i LAO 40 stopni. Zwykle należy dążyć do umieszczenia końcówki elektrody w żyłę zlokalizowanej w obszarze podstawnym/podstawnym-środkowym bocznym (region C) lub podstawnym/podstawnym-środkowym tylno-dolnym (region D), unikając lokalizacji koniuszkowej (zbyt blisko elektrody prawokomorowej). Zaadoptowano z: *Wytyczne dotyczące stymulacji serca i resynchronizacji*. Kardiologia Polska 2007; 65: 12

Ocena optymalnej lokalizacji elektrody lewokomorowej może być przeprowadzana śródzabiegowo i potwierdzona w badaniach obrazowych i EKG po zabiegu. W trakcie zabiegu po wykonaniu wenografii i wyborze optymalnej żyły oraz skutecznym i stabilnym umieszczeniu elektrody w żyłę, oceniać można jej położenie w kilku projekcjach skopii (Ryc. 5). W pozycji AP oceniana jest wzajemna lokalizacja elektrod prawo- i lewokomorowej. Również w projekcji skośnej

przedniej lewej (LAO) oceniamy separację obydwu elektrod, przy czym za korzystny wciąż uważa się jak największy odstęp między końcówkami elektrod. Po zabiegu separacja elektrody prawo i lewokomorowej oceniana jest zwykle na zdjęciu rentgenowskim w pozycji przednio-tylnej i bocznej [73, 74].

W trakcie zabiegu dodatkowo można ocenić efekt zwężenia zespołu QRS podczas stymulacji biwentrykularnej oraz lokalizację pobudzenia pochodzącego z elektrody lewokomorowej nałożonego na cały zespół QRS. Optymalizacja tego typu, wymagająca czasami „próbkiowania” na całej długości wybranej żyły, wydaje się być dobrym narzędziem w doborze jak najlepszego miejsca stymulacji lewej komory, pamiętać należy jednak o wynikach badań w których wykazano, że zwężenie zespołu QRS nie zawsze przekłada się na pozytywną odpowiedź kliniczną i redukcję asynchronii.

Kolejnym ograniczeniem są parametry elektryczne – próg stymulacji elektrody lewokomorowej, oraz związany z przebiegiem nerwu błędnego próg stymulacji przepony. W niektórych sytuacjach idealna, z punktu widzenia opóźnień, lokalizacja elektrody lewokomorowej jest nieakceptowalna z powodu zbyt niskiego progu stymulacji przepony lub zbyt małej separacji pomiędzy wartością progu przepony a progiem stymulacji lewej komory. Liczyć się należy ze wzrostem progu stymulacji elektrody w obserwacji wieloletniej [75].



Rycina 6. Jeden z wariantów anatomii zatoki wieńcowej.

Znaczenie położenia elektrody prawokomorowej.

Standardową lokalizacją elektrody w prawej komorze przez długi okres czasu był jej koniuszek. W miarę pojawiania się doniesień o niekorzystnym wpływie tego miejsca stymulacji na kurczliwość lewej komory w obserwacjach odległych, zaproponowano, jako alternatywne i korzystniejsze miejsce stymulacji, przegrodę międzykomorową i tor wypływu prawej komory [76, 77]. Lokalizacja ta również w stymulacji VVI była korzystniejsza pod względem napełniania i rzutu lewej komory [78, 79, 80, 81], a przy tym technicznie łatwo dostępna dla doświadczonych operatorów [82, 83, 84]. Również w terapii resynchronizującej problem położenia elektrody prawokomorowej i wpływ na synchronię międzykomorową został zauważony.

Jedna z hipotez mówiła, że także w prawej komorze optymalnym miejscem stymulacji jest miejsce największego opóźnienia. Miejsce to nie jest stałym punktem – lokalizacja największego opóźnienia w prawej komorze jest zależna od miejsca stymulacji lewej komory. Chociaż aktualnie panuje tendencja do umieszczania elektrody w torze wypływu prawej komory to pewne doniesienia sugerują, że korzystniejszym miejscem, pozwalającym uzyskać lepszą odpowiedź hemodynamiczną oraz efekt kliniczny CRT jest środkowy odcinek przegrody międzykomorowej. Obserwowano np. pogorszenie parametrów hemodynamicznych i poszerzenie zespołu QRS przy stymulacji biwentrykularnej z toru wypływu prawej komory oraz żyły tylnio-bocznej. Lepszy efekt hemodynamiczny uzyskiwany jest przy stymulacji środkowego odcinka przegrody międzykomorowej oraz lewej komory z żyły bocznej.

Oceniany był również efekt stymulacji koniuszka prawej komory w połączeniu ze stymulacją z żyły przednio-bocznej. Odpowiedź kliniczna, elektrokardiograficzna i echokardiograficzna na CRT była lepsza niż przy stymulacji prawej komory z górnej części przegrody międzykomorowej oraz lewej komory z żyły przednio-bocznej. Inne badania nie potwierdzały jednoznacznej przewagi lokalizacji elektrody w torze wypływu prawej komory nad lokalizacją koniuszkową. W większości doniesień powtarzalna była zasada zależności odległości elektrod lewokomorowej i prawokomorowej [85]. Lokalizację elektrody prawokomorowej

próbowano też dobierać śródoperacyjnie na podstawie wielkości zwężenia QRS przy już zaimplantowanej elektrodzie lewokomorowej [86].

Zmiany propagacji pobudzenia elektrycznego w czasie stymulacji komór.

W czasie stymulacji prawej komory region największego opóźnienia przemieszcza się nieco do przodu, ale nie ma to z reguły wpływu na odległość elektrody lewokomorowej od tego obszaru. Przemieszczenie regionu największego opóźnienia nie wpływa na odsetek osób odpowiadających i nieodpowiadających na resynchronizację („responders” i „nonresponders”). Pewne różnice występują pomiędzy chorymi z natywnym LBBB oraz chorymi ze stałą stymulacją prawej komory - nieco dłuższy jest czas całkowitego pobudzenia lewej komory u chorych ze stymulacją prawej komory [87].

Ocena odpowiedzi na terapię resynchronizującą.

Dotychczas terapia resynchronizująca była stosowana w zaawansowanej niewydolności serca. Oczekiwany efektem miała być poprawa kliniczna mierzona obniżeniem klasy czynnościowej NYHA, zmniejszeniem liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca, poprawą tolerancji wysiłku fizycznego ocenianą obiektywnie w teście 6-minutowego marszu. Z parametrów echokardiograficznych najpowszechniej używane są frakcja wyrzutowa oraz wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory. Zwłaszcza poprawa tego ostatniego jest wynikiem zjawiska tzw. odwrotnego remodelingu, występującego po wdrożeniu terapii resynchronizującej [86]. Zwykle przyjmuje się 10% zmniejszenie tego wymiaru jako wartość odcięcia. Wystąpienie odwrotnego remodelingu wpływa bezpośrednio na długotrwałe przeżycie u chorych kwalifikowanych do CRT na podstawie klasycznych wskazań. Może ono występować jednak u niewiele ponad połowy chorych leczonych przy pomocy terapii resynchronizującej [88, 89].

Odwrotny remodeling wydaje się występować zawsze u chorych odpowiadających na CRT. Również w ostatnio przeprowadzonych badaniach do których byli kwalifikowani chorzy w niższej klasie czynnościowej NYHA I i II stwierdzono taką zależność [43]. Obserwacja ta może mieć znaczenie w przygotowywaniu nowych wytycznych dla terapii resynchronizującej.

Utrata stymulacji elektrody lewokomorowej. Migotanie przedsionków z szybką czynnością komór. Suboptymalna lokalizacja elektrody lewokomorowej (przednia). Brak dyssynchronii. Nieoptymalne opóźnienie przedsionkowo-komorowe. Nieoptymalne opóźnienie międzykomorowe. Opóźnienie w stosunku do stymulusa elektrody lewokomorowej. Zaburzenia ukrwienia ściany bocznej. Brak dostępnego miokardium (obecność blizny). Bardzo duże opóźnienie śródkomorowe.

Tabela 4. Potencjalne przyczyny braku odpowiedzi na CRT [90].

Znaczenie etiologii niedokrwiennej w odpowiedzi na CRT.

W wielu badaniach stwierdzono, że odpowiedź na CRT jest różna w zależności od etiologii niewydolności serca – niedokrwiennej lub nie-niedokrwiennej. Wielkość obszarów miokardium zastąpionych blizną, czyli całkowity odsetek blizny, jest większy u nieodpowiadających na CRT co zostało precyzyjnie potwierdzone w MRI [91, 92]. Część autorów podaje, że odwrotny remodeling i wzrost frakcji wyrzutowej jest większy po zastosowaniu CRT u chorych z kardiomiopatią nieniedokrwinną [93].

Istotnym spostrzeżeniem, jakie poczyniono w trakcie badań przydatności tomografii komputerowej w ocenie anatomii zatoki wieńcowej jest fakt, że obecność blizny po przebyłym zawale mięśnia sercowego może wiązać się z brakiem gałęzi żylnych w obszarze martwicy. Obserwacja dotyczyła pacjentów po przebyłym zawale bocznym oraz przednio-bocznym, zwłaszcza z załamkiem Q w ekg, u których nie wykazano obecności żyły bocznej w typowym miejscu [94, 95].

Dodatkowym spostrzeżeniem z badań wykorzystujących SPECT był fakt, że blizna w okolicy dolnej lub bocznej ściany częściej występuje u chorych z QRS poszerzonym powyżej 120 ms, niż u chorych z QRS <120 ms [96]. Brak odpowiedzi na CRT potwierdzono przy pomocy rezonansu magnetycznego u chorych z obecnością blizny w obszarze tylnio-bocznym – w porównaniu do chorych bez blizny

grupa pozawałowa nie wykazywała poprawy parametrów echokardiograficznych (określanych jako zmniejszenie dyssynchronii komorowej), oraz klinicznych [97].

Rola migotania przedsionków w modyfikacji odpowiedzi na CRT.

Migotanie przedsionków jest najczęstszą arytmia w niewydolności serca. Ma wpływ zarówno na chorobowość jak i śmiertelność [98]. W początkowym okresie zastosowania CRT w leczeniu niewydolności serca obecność migotania przedsionków stanowiła przeciwwskazanie do tego rodzaju terapii. W kolejnych badaniach udowodniono, że pacjenci z migotaniem przedsionków i niewydolnością serca również odnoszą korzyść z terapii resynchronizującej [99, 100]. Poprawa u tych chorych była jednak nieco mniejsza w porównaniu z chorymi z rytmem zatokowym. Jest to związane najprawdopodobniej z nieprawidłową kontrolą częstości rytmu komór oraz z utratą udziału przedsionków w dopełnianiu komór. Pierwszy z problemów przy wyczerpaniu możliwości farmakoterapii można rozwiązać stosując ablację łącza przedsionkowo-komorowego – odsetek chorych po takim zabiegu należących do grupy „responders” w porównaniu do pacjentów z migotaniem nie poddanych ablacji jest istotnie wyższy.

Skuteczność CRT w niewydolności serca u chorych z wadami zastawkowymi.

Niewydolność serca może się rozwinąć w wyniku wielu chorób. W licznych badaniach nad terapią resynchronizującą obecność istotnej klinicznie wady zastawkowej lub przebyty zabieg kardiochirurgiczny były kryteriami wykluczającymi. W badaniu CARE-HF grupa pacjentów z wadami zastawkowymi stanowiła 7% chorych włączonych do badania, jednak odpowiedź na CRT nigdy nie była oceniona osobno w tej grupie [53]. W wielu badaniach klinicznych dotyczących CRT kryterium wykluczenia była obecność migotania przedsionków, często związanego z wadą zastawkową. Arytmia ta u pacjentów z wadami zastawkowymi, leczonych przy użyciu CRT, w porównaniu z chorymi z kardiomiopatią niedokrwienną i kardiomiopatią rozstrzeniową, występuje częściej. W około połowie przypadków wymagana jest ablacja dla odpowiedniej kontroli częstości rytmu.

W jednej z prac, w której porównywano te 3 etiologie niewydolności serca, w grupie chorych z wadami zastawkowymi stwierdzono podobny wzrost EF i zmniejszenie objętości lewej komory w ciągu 6-12 miesięcy. Odpowiedź kliniczna po 12 miesiącach była podobna do grupy chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową i większa, niż u chorych z chorobą niedokrwienną serca. Odpowiedź długoterminowa, gdzie za punkt końcowy uznano zgon lub przeszczep serca, była podobna jak u chorych z kardiomiopatią niedokrwienną i gorsza niż u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową. Wystąpienie poprawy u chorych z wadą zastawkową leczonych CRT nie budzi wątpliwości, jednak wyniki różnią się w porównaniu z dwoma pozostałymi grupami pacjentów (kardiomiopatii niedokrwiennej i nieniedokrwiennej) [101].

Stymulacja trójpunktowa (TRIV).

W czasie badań nad optymalną lokalizacją elektrody lewokomorowej zaobserwowano, że wytworzenie licznych fal aktywacji pozwala uzyskać większą redukcję asynchronii skurczu [102]. U chorych, u których efekt stymulacji biwentrykularnej jest niezadowalający, proponuje się doszczepiać drugą elektrodę lewokomorową. Zwykle dotyczy to chorych, u których podczas pierwszego zabiegu nie udało się skaniulować optymalnej żyły. Drugą grupę chorych stanowią pacjenci z bardzo powiększoną lewą komorą i znaczną dyssynchronią śródkomorową. U tych chorych trójpunktowa stymulacja pozwala na większą redukcję dyssynchronii i szerokości zespołu QRS niż dwupunktowa. W badaniach potwierdzono wpływ TRIV nie tylko na pozytywny remodeling, ale też na wydłużenie dystansu w teście 6-minutowego chodu oraz zwężenie QRS [103]. Decyzja o stymulacji dwupunktowej lewej komory może być podjęta śródoperacyjnie [104].

Pierwszym prospektywnym randomizowanym badaniem sugerującym że pozytywny remodeling jest większy w stymulacji trójpunktowej niż w dwupunktowej było badanie TRIP-HF [105]. W badaniu tym większy wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory, większe zmniejszenie wymiaru i objętości końcowoskurczowej obserwowano przy stymulacji trójpunktowej. Brak było istotnych różnic jeśli chodzi o jakość życia, test 6-minutowego chodu oraz szerokość zespołu QRS.

II. CELE BADANIA

1. Ocena odpowiedzi na terapię resynchronizującą w obserwacji odległej, w zależności od lokalizacji elektrody lewokomorowej, ocenianej bezpośrednio w zdjęciu przeglądowym klatki piersiowej, oraz jej położenia względem elektrody prawokomorowej, ocenianej jako separacja.
2. Ocena użyteczności podstawowych technik obrazowych (zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej w projekcji przednio-tylnej i bocznej, echokardiografia) w przewidywaniu odpowiedzi na terapię resynchronizującą.
3. Ocena wpływu zmiany ustawień programowalnych parametrów kardiostymulatora i lokalizacji elektrod stymulujących na odpowiedź na CRT.

III. HIPOTEZA BADAWCZA

Na podstawie dotychczasowych doświadczeń i wiedzy opartej na obserwacjach patofizjologicznych przyjęto, że optymalnym miejscem stymulacji lewej komory jest miejsce największego opóźnienia zlokalizowane najczęściej na ścianie bocznej i tylnej. Przyjęto również, że wyznacznikiem optymalnej pozycji jest jak największa separacja między elektrodą prawo i lewokomorową w projekcji bocznej w rentgenogramie klatki piersiowej. Jest to badanie rutynowo wykonywane po każdym zabiegu, podobnie jak badanie echokardiograficzne przed zabiegiem, mające służyć potwierdzeniu kwalifikacji pacjenta oraz pomóc w przewidywaniu odpowiedzi na terapię resynchronizującą. Różne są natomiast informacje dotyczące programowania parametrów stymulatora takich jak opóźnienie przedsionkowo-komorowe i międzykomorowe.

W pracy przyjęto powyższe założenia analizując, czy parametry stosowane w obserwacjach krótkoterminowych (6-12 miesięcy) mają też potwierdzenie w obserwacji długoterminowej (45,8 miesiąca, SD = 5.6 miesiąca). Zastosowano ponadto inne niż separacja metody oceny lokalizacji elektrod lewokomorowej i prawokomorowej w rentgenogramie, w celu zweryfikowania ich użyteczności w przewidywaniu odpowiedzi na CRT. Metody te obejmowały podział sylwetki serca na segmenty w projekcji przednio-tylnej oraz bocznej oraz podział na rzędy w obu

projekcjach. Założono, że lokalizacja końcówek elektrod – zarówno prawo komorowej jak i lewokomorowej w określonych miejscach sylwetki serca w rentgenogramie ma znaczenie w przewidywaniu odpowiedzi na CRT.

W badaniu echokardiograficznym użyto podstawowych technik w ocenie kurczliwości, objętości lewej komory i jej wymiarów, zakładając że są one wystarczające w ocenie i przewidywaniu odpowiedzi na terapię resynchronizującą. Poddano analizie wartości opóźnienia międzykomorowego i przedsionkowo-komorowego w celu oceny ich ewentualnej korelacji z parametrami pozytywnego efektu terapii resynchronizującej.

IV. MATERIAŁ I METODYKA.

Kryteria włączenia do badania.

W badaniu brali udział chorzy z przewlekłą niewydolnością serca, pozostający w III lub IV klasie NYHA (wg. klasyfikacji New York Heart Association), leczeni optymalnie farmakologicznie (zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zaakceptowanymi przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne). Kryteria włączenia do badania to szerokość zespołu QRS powyżej 130 ms w rutynowym elektrokardiogramie, a w badaniu echokardiograficznym - wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory ≥ 55 mm oraz frakcja wyrzutowa lewej komory serca $\leq 35\%$.

Do badania włączono 50 kolejnych pacjentów I Kliniki Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, w wieku 45-86 lat, którzy przebyli zabieg wszczepienia rozrusznika resynchronizującego w latach 2007 i 2008. Z całej grupy 17 chorych zmarło w okresie obserwacji. Analiza była prowadzona dwutorowo: w grupie żyjących w której oceniona była odpowiedź na CRT w obserwacji odległej, oraz w grupie pacjentów którzy zmarli, w której porównywano lokalizację elektrod, parametry echokardiograficzne oraz parametry stymulatora w stosunku do grupy osób żyjących. Dwukomorowy stymulator resynchronizujący (CRT-P) wszczepiono u 33 chorych, u 17 chorych - dwukomorowy stymulator resynchronizujący z funkcją kardiowertera-defibrylatora (CRT-D).

Kryteria wykluczające z badania

Kryteria wyłączające z badania obejmowały:

- brak zgody pacjenta na udział w badaniu
- stan po przeszczepie serca
- uczestnictwo chorych w innym programie mogące wpłynąć na wynik badania
- ciąża
- stwierdzenie u chorych odwracalnych przyczyn niewydolności serca
- zaburzenia psychiczne będące przeciwwskazaniem do wszczepienia urządzenia
- inne przyczyny mogące powodować niestosowanie się do zaleceń lekarskich

Kryteria wykluczające były zastosowane w okresie włączania chorych do badania, przed wszczepieniem stymulatorów. W trakcie trwania obserwacji nie zarejestrowano wystąpienia kryteriów wykluczających w całej grupie.

WYKONANE BADANIA.

Badania wykonane przed wszczepieniem stymulatora.

Wywiad i badanie fizykalne

Na podstawie wywiadu oceniano aktualne parametry kliniczne zaawansowania niewydolności serca. Rejestrowano liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca w okresie od wszczepienia urządzenia. Wykonywano pomiary antropometryczne (wzrost, waga, wskaźnik masy ciała – BMI). Na podstawie wywiadu i dokumentacji medycznej ustalano etiologię niewydolności serca. Chorzy zostali przydzieleni do dwóch grup – kardiomiopatii niedokrwiennej i nie-niedokrwiennej.

Badania biochemiczne

U wszystkich chorych oznaczono podstawowe parametry biochemiczne obejmujące: morfologię krwi, stężenie elektrolitów (sodu, potasu), mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, TSH, celem oceny funkcji innych narządów. Wyniki były porównywane z wyjściowymi z okresu przed implantacją urządzenia

resynchronizującego. Oznaczono także stężenie NT-proBNP w osoczu metodą elektrochemiluminescencyjną (ECLIA) przy użyciu odczynników firmy Roche oraz analizatora Modular P (zastosowana metoda charakteryzuje się czułością analityczną 5 pg/ml).

Elektrokardiogram

U każdego chorego wykonywano spoczynkowy 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram (EKG). W zapisie oceniano szerokość zespołu QRS pobudzeń kardiopowych. Analizowana była morfologia zespołów QRS pod kątem zaburzeń przewodnictwa.

Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej

U każdego chorego wykonywano standardowe zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej w projekcji przednio-tylnej oraz bocznej. Oceniano wielkość sylwetki serca w wartościach względnych i bezwzględnych. Oceniano również obecność cech niewydolności serca.

Test sześciominutowego marszu

W celu obiektywnego określenia aktualnego stopnia wydolności wysiłkowej chorych wykonywano test sześciominutowego marszu (6-MWT). Rejestrowany był czas trwania próby, pokonany dystans oraz powód zakończenia testu. Wynik chorych niepełnosprawnych z powodu dysfunkcji układu ruchu, nerwowego lub naczyniowego, nie mogących wykonać badania, był wyłączony z późniejszej analizy.

Badanie echokardiograficzne

W całej grupie wykonano badanie echokardiograficzne (M-mode i 2D oraz badanie metodą Dopplera) w celu oceny morfologii i funkcji lewej komory serca (aparat General Electric VIVID 7, głowicą o częstotliwości 2,5 MHz), według standardów echokardiografii klinicznej Sekcji Echokardiografii Polskiego

Towarzystwa Kardiologicznego [106]. Wielkość lewej komory i frakcja wyrzutowa ocenione zostały dwupłaszczyznową metodą Simpsona w projekcji dwujamowej i czterojamowej.

Optymalizacja obrazu została uzyskana poprzez modyfikację głębokości wysycenia koloru. Co najmniej 3 kolejne cykle pracy serca zostały zapisane w pamięci aparatu, a następnie poddane analizie na stacji roboczej Echo Pack w trybie off-line, przy zastosowaniu firmowego oprogramowania aparatu ultrasonograficznego.

Ocena dyssynchronii śródkomorowej i międzykomorowej.

W celu oceny dyssynchronii śród- i międzykomorowej w standardowej projekcji przymostkowej, w osi długiej, w trybie M-mode wyznaczano czas od początku załamka Q w EKG do maksymalnego wychylenia skurczowego przegrody międzykomorowej oraz ściany tylnej LV. Na podstawie ich różnicy obliczano wskaźnik opóźnienia skurczowego ruchu przegrody międzykomorowej w stosunku do tylnej ściany LV (septal to posterior wall motion delay, SPWMD).

Ocena dyssynchronii przedsionkowo-komorowej.

W celu oszacowania stopnia dyssynchronii przedsionkowo – komorowej obliczano iloraz czasu napływu mitralnego i czasu trwania całego cyklu pracy serca (AVD; wyrażony w %) oraz oceniano obecność nakładania się fal E i A i odcięcia fali A.

Analiza nagrań echokardiograficznych odbywała się według zaleceń poświęconych wykonywaniu i analizie badań echokardiograficznych w kwalifikacji do CRT oraz metodach oceny jej efektów, zamieszczonych w wytycznych grupy roboczej American Society of Echocardiography oraz zaleceń European Association of Echocardiography [107, 108].

Ocena zaburzeń kurczliwości.

Oceny zaburzeń kurczliwości dokonywano używając standardowego podziału na segmenty, zgodnie z aktualnymi wytycznymi Towarzystw Echokardiograficznych [106]. W obliczeniach uwzględniano segmenty akinetyczne.

Typ stymulatora i parametry stymulacji.

U chorych pozostających w rytmie zatokowym wszczepiano układ przedsionkowo-dwukomorowy, a u chorych z utrwalonym migotaniem przedsionków – dwukomorowy układ stymulujący (CRT-P). U chorych z wywiadem złożonych arytmii komorowych i/lub wywiadem nagłego zatrzymania krążenia implantowano układ resynchronizujący z funkcją kardiowertera-defibrylatora (CRT-D). CRT-P stanowiły kardiostymulatory InSync III (Medtronic), CRT-D – Lumax 300 i Kronos LV-T (Biotronik) oraz InSync Marquis (Medtronic).

Wszystkie elektrody implantowano z dostępu przezżylnego. Elektrode prawokomorową, zgodnie z decyzją operatora, umieszczano głównie w obszarze przegrody międzykomorowej, najczęściej w torze wypływu prawej komory (RVOT). U części chorych elektroda prawokomorowa była zlokalizowana w koniuszku prawej komory. Powodem były niewystarczające parametry elektryczne, takie jak zbyt niska czułość albo zbyt wysoki próg stymulacji, lub w sytuacji chorych z uprzednio wszczepionym układem stymulującym decyzja o pozostawieniu implantowanej wcześniej elektrody stymulatora („up-grade” ze stymulacji VVI lub DDD). Elektrode lewokomorową, w zależności od wyniku venografii wykonanej metodą okluzyjną przy pomocy cewnika Swana-Ganza, lokalizowano w pozycji bocznej lub tylnobocznej, w jednej z żył będących odgałęzieniem zatoki wieńcowej. W przypadku braku odpowiedniej żyły, braku możliwości kaniulacji, nie wystarczających parametrów mechanicznych (niestabilność) lub elektrycznych (wysoki próg stymulacji, niski próg stymulacji przepony), elektroda lewokomorowa była lokalizowana w suboptymalnej pozycji przedniej lub przednio-bocznej. Próg stymulacji elektrody lewokomorowej wynosił u wszystkich chorych poniżej 3,5 V. Elektrode przedsionkową umieszczano w uszku prawego przedsionka.

U chorych z utrwalonym migotaniem przedsionków częstość akcji komór kontrolowano za pomocą beta-adrenolityku, w razie konieczności dołączano

glikozyd naparstnicy. U wszystkich chorych z migotaniem przedsionków uzyskano zadowalającą kontrolę częstości rytmu komór (ilość pobudzeń wystymulowanych $\geq$ 95%).

Opóźnienie przedsionkowo-komorowe (AV-delay) w początkowym okresie obserwacji było pozostawione na standardowych, fabrycznych ustawieniach (Medtronic - 150/120 ms, Biotronik 140/100 ms). W czasie pierwszych kontroli ambulatoryjnych, w przypadku nadmiernej ilości pobudzeń przewiedzionych, opóźnienie przedsionkowo-komorowe skracano. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u chorych u których odpowiedź kliniczną na CRT oceniono jako niedostateczną w początkowym okresie obserwacji, optymalizowano AV-delay pod kontrolą echokardiografii.

Wartości opóźnienia międzykomorowego (VV-delay) pozostawiano początkowo bez zmian (4 ms – Medtronic, 8-10 ms – Biotronik). W czasie pierwszych wizyt na podstawie zapisu ekg korygowano ustawienia VV-delay tak by uzyskać elektrokardiograficzne potwierdzenie udziału stymulacji lewokomorowej (zsumowany zapis stymulacji dwukomorowej w odprowadzeniu V_1) przy jednoczesnym maksymalnym możliwym zwężeniu zespołu QRS.

Kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą

Chorych, którzy w badaniach wykonanych w czasie wizyty kontrolnej wykazali wzrost frakcji wyrzutowej o co najmniej 10 % w porównaniu do wartości wyjściowej, określano jako odpowiadających na CRT (grupa „responders”). W przypadku braku poprawy EF o $\geq$ 10% - jako nie odpowiadających na terapię resynchronizującą (non-responders).

Osobno analizowano zmianę objętości końcowoskurczowej oraz końcoworozkurczowej lewej komory oraz jej wymiaru końcowoskurczowego i końcoworozkurczowego, wynik testu 6-minutowego marszu i klasę czynnościową wg NYHA. Wyniki porównywano w grupach chorych odpowiadających i nieodpowiadających na CRT. Osobno porównywano wyniki w grupie osób żyjących oraz w grupie pacjentów którzy zmarli.

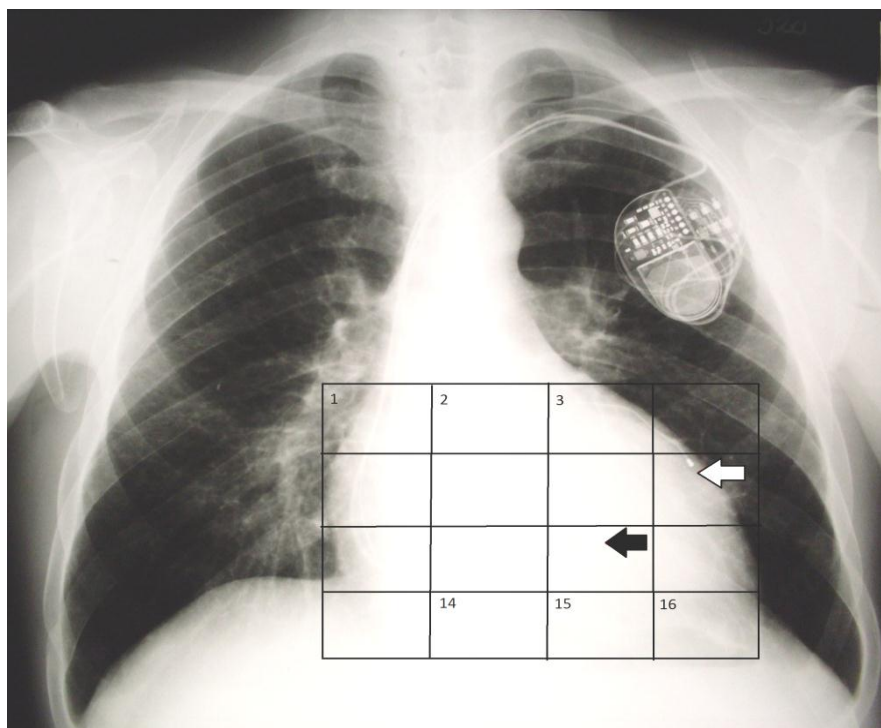
Badania wykonane w trakcie wizyty kontrolnej.

Wizyta kontrolna odbywała się średnio po 45 miesiącach ($x=45.8$, $m \pm 5.6$). W jej trakcie wykonywano pomiary antropometryczne zgodnie z kryteriami z okresu kwalifikacji chorych do wszczęcia urządzenia. Na podstawie wywiadu i badania fizykalnego oceniano aktualne zaawansowanie niewydolności serca wg klasy NYHA.

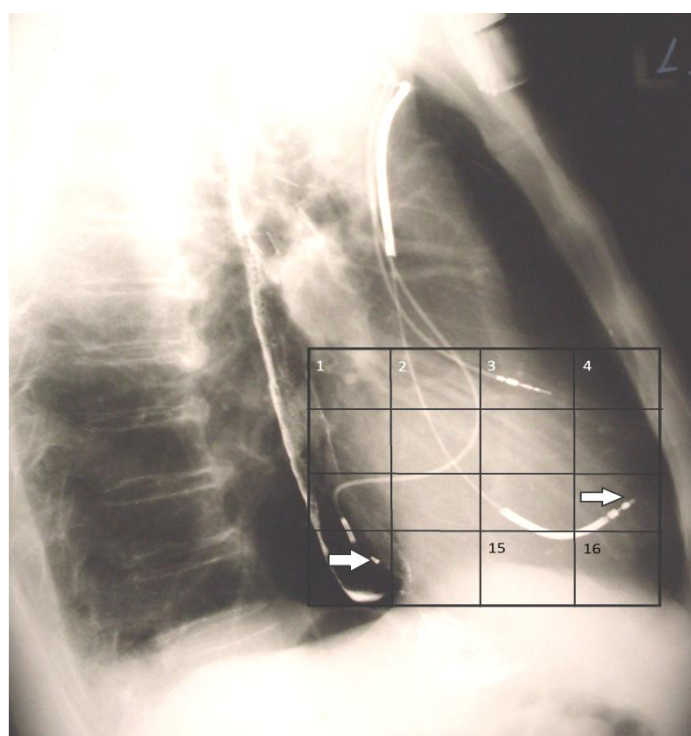
U wszystkich badanych pobierano krew w celu oznaczenia stężenia NT-proBNP. Technika laboratoryjna tego oznaczenia oraz jego dokładność były zgodne z metodą stosowaną przed wszczęciem. W przypadku danych z wywiadu sugerujących istnienie lub zaostrzenie chorób mogących mieć wpływ na wykonywane badania, pobierano również dodatkowe badania laboratoryjne. Miały one wyjaśnić nasilenie wpływu innych schorzeń na niewydolność serca u danego chorego. Najczęściej obejmowały stężenie elektrolitów oraz parametry określające czynność nerek, wątroby a także hormony tarczycy.

Rejestrowano 12-odprowadzeniowe EKG w którym oceniano rytm serca, obecność pobudzeń kardiopowych, szerokość zespołu QRS pobudzeń kardiopowych (po wyłączeniu stymulacji), szerokość zespołu QRS przy stymulacji lewej i prawej komory w trybie VVI oraz w czasie stymulacji biwentrykularnej. Analizowana była morfologia zespołów QRS w celu oceny przybliżonej lokalizacji elektrody lewokomorowej i prawo komorowej oraz skuteczności stymulacji biwentrykularnej.

Wykonywano zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej w dwóch projekcjach: przednio-tylnej (AP) i bocznej. Oceniano obecność cech niewydolności serca. Elektrody prawokomorową i lewokomorową lokalizowano na zdjęciu w projekcji AP i bocznej przy podziale sylwetki serca na 16 segmentów. Podział tworzone w kwadracie którego boki wyznaczały styczne poprowadzone przez najbardziej zewnętrzne punkty sylwetki serca. Styczne były równoległe do krawędzi zdjęcia. Numerację segmentów przeprowadzono rosnąco od segmentu lewego górnego do prawego dolnego.

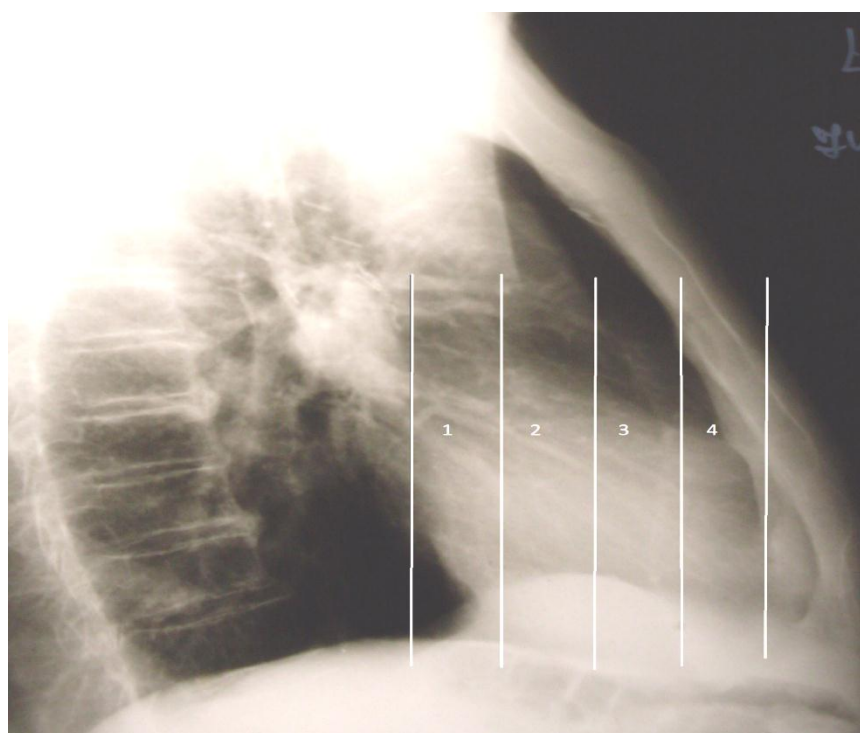


Rycina 7. Sposób podziału sylwetki serca na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej na segmenty oraz ich numeracja. Zaznaczone końcówki elektrod prawokomorowej – strzałka czarna, oraz lewokomorowej – strzałka biała. Projekcja AP.



Rycina 8. Sposób podziału sylwetki serca na segmenty w projekcji bocznej, z numeracją segmentów i zaznaczonymi końcówkami elektrod komorowych.

Drugą metodą oceny było zastosowanie rzędów zawartych między stycznymi pionowymi. Rzędy numerowano od 1 do 4 w kolejności rosnącej od strony lewej do prawej. Ponadto w projekcji bocznej rentgenogramu mierzono separację – bezwzględną, jako najkrótszą odległość pomiędzy końcówkami elektrod prawokomorowej i lewokomorowej, separację pionową i poziomą jako dystans dwóch linii pionowej i poziomej przechodzących przez rzut końcówek elektrod prawokomorowej i lewokomorowej. W projekcji AP oceniano separację bezwzględną.



Rycina 9. Podział sylwetki serca na rzędy. Zdjęcie klatki piersiowej w projekcji bocznej.

Wszyscy chorzy wykonali test 6-minutowego marszu. U chorych nie stwierdzono innych przyczyn skrócenia dystansu, poza ograniczeniem tolerancji wysiłku fizycznego wynikającym z niewydolności serca.

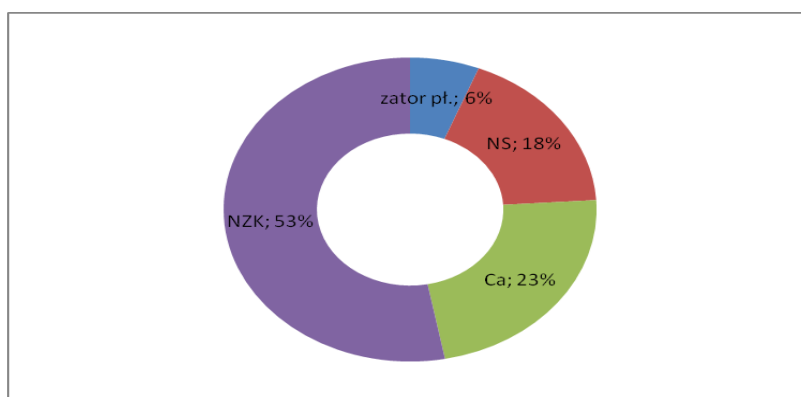
U pacjentów wykonano kontrolne badanie echokardiograficzne (M-mode i 2D oraz badanie metodą Dopplera, aparat General Electric VIVID 7, głowica o częstotliwości 2,5 MHz) według standardów echokardiografii klinicznej Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [106]. Wielkość lewej

komory i frakcja wyrzutowa ocenione zostały dwupłaszczyznową metodą Simpsona w projekcji dwu- i czterojamowej.

Przeprowadzone standardową kontrolę parametrów wszczepionego stymulatora. Rejestrowano odsetek stymulacji komorowej oraz wartości na jakie były ustawione opóźnienie międzykomorowe oraz przedsionkowo- komorowe.

Przebieg badania.

Okres obserwacji wynosił średnio 45.8 ($\pm$ 5.6) miesiąca w całej grupie żyjących oraz odpowiednio 45,6 ($\pm$ 5,6) miesiąca w grupie odpowiadających oraz 46,5 ($\pm$ 5,8) miesiąca w grupie nieodpowiadających na CRT. W całej grupie zmarło 17 chorych (34%), w tym 9 osób (53%) zmarło w mechanizmie nagłego zatrzymania krążenia, 4 pacjentów (23%) zmarło z powodu chorób nowotworowych. Spośród tych 4 chorych dwóch (10%) zmarło z powodu nowotworu płuca, jeden (5%) z powodu raka krtani i jeden (5%) z powodu raka przewodu pokarmowego. Kolejny chory zmarł z powodu zatoru tętnicy płucnej, następny z powodu zaawansowanej niewydolności serca w mechanizmie rozkojarzenia elektromechanicznego. Brak jest dokładnych danych na temat zgonów dwóch chorych, najprawdopodobniej przyczyną była skrajna niewydolność serca. W obserwacji obejmującej okres od wszczepienia rozrusznika resynchronizującego 30 chorych z całej grupy (60%) było hospitalizowanych z powodu zaostrzenia NS, przy czym ilość hospitalizacji na jednego chorego wynosiła od 1 do 10.



Rycina 10. Mechanizmy zgonów. NZK – nagłe zatrzymanie krążenia, Ca – choroba nowotworowa, NS – niewydolność serca, zator pł. – zator tętnicy płucnej.

U dwóch chorych, ze względu na niezadowalającą odpowiedź kliniczną po wszczepieniu CRT doszczepiono drugą elektrodę lewokomorową. Obie elektrody lewokomorowe początkowo były aktywne (stymulacja dwupunktowa lewej komory lub trójpunktowa dwukomorowa – TRIV). Jeden z tych chorych zmarł, a u drugiego wobec poprawy parametrów echokardiograficznych i elektrokardiograficznych elektrodę lewokomorową wszczepioną jako pierwszą wyłączono po wstępnym okresie obserwacji. Wszystkie wyniki badań tego pacjenta były związane z działaniem nowej elektrody dodatkowo doszczepionej.

Charakterystyka badanej grupy

Spośród pięćdziesięciu chorych objętych badaniem mężczyźni stanowili 94% (n = 47), kobiety 6% (n=3). Średni wiek chorych wynosił $67,2 \pm 9,0$ lat. U 16 osób (32%) etiologia niewydolności serca miała charakter nieniedokrwiennej, u 34 (68%) stwierdzono charakter niedokrwiennej. Przebyty zawał serca stwierdzono u 29 chorych (58%).

Rytm zatokowy występował u 64% osób. U 20% chorych stwierdzono utrwalone, a u 16% napadowe migotanie przedsionków. 34% stanowili chorzy z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem z funkcją resynchronizacji. Blok lewej odnogi pęczka Hisa diagnozowany na podstawie obowiązujących wytycznych stwierdzono u 66% chorych, blok prawej odnogi występował u jednego chorego. Zaburzenia przewodnictwa z poszerzonym zespołem QRS o nieokreślonej morfologii występowały u 24% chorych.

Schorzenia współistniejące w badanej grupie obejmowały: nadciśnienie tętnicze u 68% chorych, hipercholesterolemię – 76% chorych, cukrzycę typu 2 u 42% pacjentów. Nikotyzm przewlekły w wywiadzie występował u 22% chorych, przy czym tytoń aktualnie paliło 8% chorych. Choroby tarczycy występowały u 10% chorych, przewlekła niewydolność nerek u 36%. Udar mózgu wystąpił w przeszłości u 10% chorych, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) występowała u 16% pacjentów.

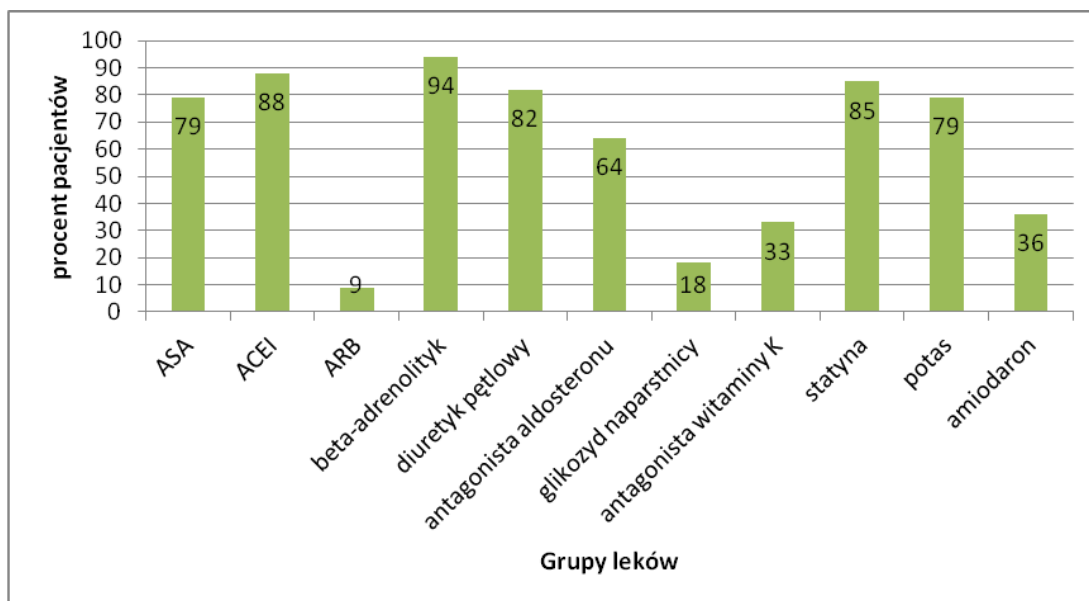
Leczenie farmakologiczne w badanej grupie obejmowało: kwas acetylosalicylowy (82% chorych), inhibitory konwertazy angiotensyny (88%), inhibitory receptora dla angiotensyny (6% pacjentów). Beta-adrenolityki przyjmowało 96% chorych, diuretyki pętłowe – 86%, preparaty z grupy

antagonistów aldosteronu – 66%. Glikozydy naparstnicy stosowano u 22% chorych, antagonistów witaminy K u 32%, statyny u 88%, natomiast suplementację doustną potasu u 72% pacjentów. Amiodaron był przyjmowany przez 36% chorych.

Dane antropometryczne i schorzenia towarzyszące przedstawiono w tabeli 7. Procentowy udział grup lekowych podano na rycinie 8.

Badana grupa n=50		
Dane antropometryczne		
Wiek (lata) (SD)	67,2 (9,0)	
Waga (kg) (SD)	76,5 (14,9)	
Wzrost (cm) (SD)	168,2 (7,8)	
BMI (kg/m ²) (SD)	27,0 (5,4)	
Schorzenia towarzyszące	n	%
Choroba niedokrwienna serca - przebyty zawał serca	17	52%
Cukrzyca typu 2	11	33%
Nadciśnienie tętnicze	22	67%
Hipercholesterolemia	25	76%
Palenie tytoniu aktualnie	3	9%
Nikotynizm w wywiadzie	8	24%
Choroby tarczycy	3	9%
Niewydolność nerek	10	30%
Udar mózgu w wywiadzie	4	12%
POChP	3	9%

Tabela 5. Charakterystyka kliniczna badanej populacji: dane antropometryczne, schorzenia towarzyszące i przebyte.



Rycina 11. Procentowy udział grup lekowych w badanej populacji. ASA – kwas acetylosalicylowy, ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – antagoniści receptora dla angiotensyny, potas - suplementacja doustna potasu.

Zastosowane metody analizy statystycznej.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego STATISTICA 9.1 oraz w środowisku obliczeń statystycznych R [109]. Zmienne ciągłe zostały przedstawione jako średnie z podaniem odchylenia standardowego. Zmienne jakościowe zostały przedstawione jako liczebności oraz wartości procentowe. Normalność rozkładu zmiennych ilościowych weryfikowano testem Shapiro-Wilka. Dwie grupy niezależne/zależne porównywano odpowiednim wariantem testu t-Studenta. W przypadku zmiennych odbiegających od rozkładu normalnego testy istotności przeprowadzano na zmiennych poddanych transformacji logarytmicznej. Zależność pomiędzy dwoma zmiennymi jakościowymi badano testem Fishera. Współczynnik korelacji Pearsona posłużył ocenie zależności liniowej pomiędzy zmiennymi ilościowymi o rozkładzie normalnym, natomiast zależność pomiędzy zmiennymi ilościowymi odbiegającymi od rozkładu normalnego badano współczynnikiem korelacji rangowej Spearmana. Wartość $p < 0,05$ była uważana za istotną statystycznie.

UWAGI

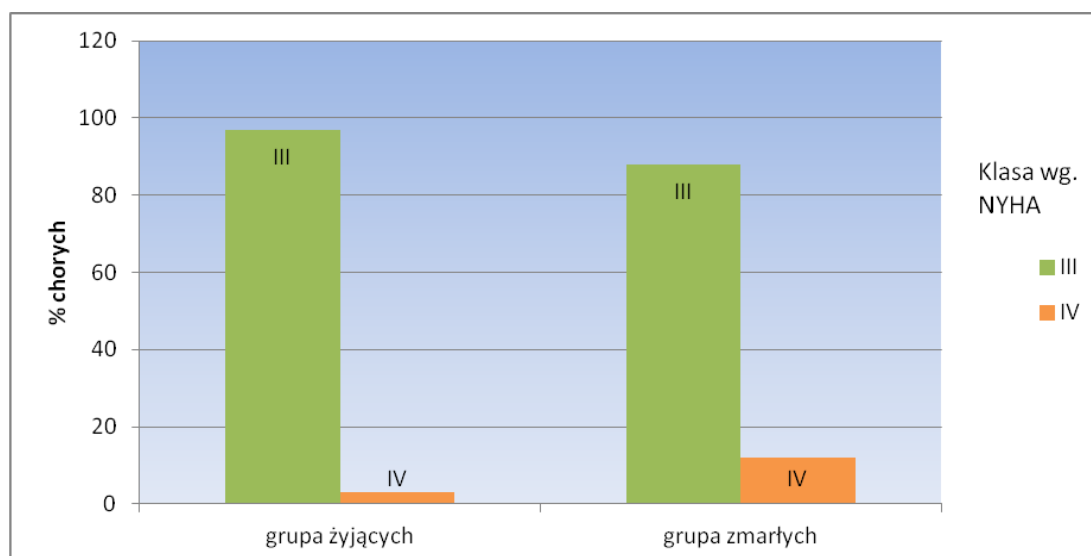
Praca powstała jako kontynuacja projektu badawczego Komitetu Badań Naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 501/G/568: Rola technik echokardiograficznych w kwalifikacji pacjentów z niewydolnością serca do leczenia stymulacją resynchronizującą, wykonanego w I Klinice Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w latach 2006-2008, kierowanego przez prof. dr hab. med. Danutę Czarnecką.

V. WYNIKI

Charakterystyka kliniczna chorych w poszczególnych podgrupach.

Zarówno w grupach chorych odpowiadających i nieodpowiadających na CRT jak i w grupie zgonów, w porównaniu do żyjących, nie stwierdzono różnic w wieku chorych, wadze ciała, wzroście oraz BMI. Nie było istotnych statystycznie różnic w występowaniu rytmu zatokowego, utrwalonego bądź napadowego migotania przedsionków między grupami. Podobny był rozkład osób z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem resynchronizującym (CRT-D) oraz rozrusznikiem resynchronizującym (CRT-P). Szczegółowe dane zawarto w tabeli 7.

Nie stwierdzono różnic w zakresie w zakresie klasy NYHA w grupie osób, które zmarły w porównaniu do grupy żyjących. Podobnie, nie było istotnych różnic w klasie NYHA ocenianej przed wszczepieniem urządzenia resynchronizującego pomiędzy grupą odpowiadających i nieodpowiadających na CRT (tab. 7).



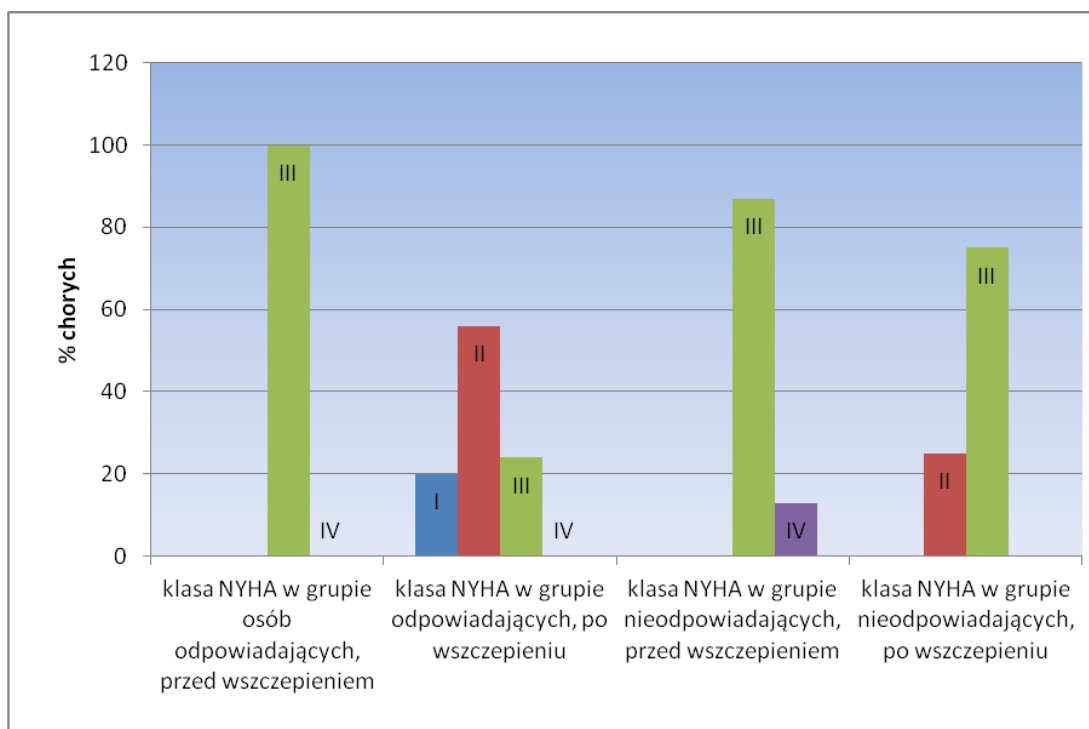
Rycina 12. Rozkład klas NYHA przed wszczepieniem urządzenia resynchronizującego, w grupie osób żyjących oraz w grupie osób które zmarły. Oś pionowa % chorych, oś pozioma klasa wg NYHA.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wszystkimi grupami w częstości występowania cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii, palenia tytoniu aktualnie i w przeszłości, chorób tarczycy, niewydolności nerek, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, przebytego zawału serca (tab. 8).

Jedyną istotną statystycznie różnicę stwierdzono w przypadku zastosowania antagonistów receptora dla angiotensyny. Więcej pacjentów przyjmowało te preparaty w grupie nieodpowiadających na CRT (38% vs 0%, $p=0,0103$). Nie było natomiast istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości przyjmowania kwasu acetylosalicylowego, inhibitorów konwertazy angiotensyny, beta-adrenolityków, diuretyków pętlowych, antagonistów aldosteronu, glikozydów naparstnicy, statyn, doustnych antykoagulantów, potasu i amiodaronu (tab. 9).

W grupie osób które zmarły, w porównaniu do grupy chorych żyjących, istotnie krótszy był dystans 6-minutowego testu marszowego ($263,9 \pm 103,5$ vs $336,2 \pm 102,9$, $p=0.0253$). Większy był wymiar końcowoskurczowy (LVESD) i końcoworozkurczowy (LVEDD) lewej komory (odpowiednio $6,2 \pm 11,7$ mm vs $60,0 \pm 6,9$ mm, $p=0.0291$, oraz $77,8 \pm 10,0$ mm vs $71,1 \pm 6,8$ mm, $p=0.0203$). Chorzy którzy zmarli mieli też istotnie wyższe wyjściowe NT-proBNP ($5651,5 \pm 2974,0$ pg/ml vs $3103,6 \pm 4521,2$ pg/ml, $p=0.0213$). Nie było natomiast istotnych różnic w wielkości frakcji wyrzutowej, objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej lewej komory (LVESV i LVEDV) oraz szerokości zespołu QRS (tab. 10).

W grupie żyjących etiologia niedokrwiennej niewydolności serca występowała u 60.6% chorych, natomiast w grupie zgonów odsetek ten był nieco większy i dotyczył 82% pacjentów.



Rycina 13. Rozkład klas NYHA, przed i po wszczepieniu urządzenia resynchronizującego, w grupach odpowiadających i nieodpowiadających na CRT. I – IV – klasy czynnościowe wg NYHA.

	Grupa odpowiadających N = 25	Grupa nieodpowiadających N = 8	p	Cała grupa N = 50	Grupa osób żyjących N = 33	Grupa osób zmarłych N = 17	p
Wiek (lata) (SD)	66,7 (8,9)	62,1 (9,6)	0,2537	67,2 (9,0)	65,6 (9,1)	70,2 (8,3)	0,0824
Waga (kg) (SD)	78,9 (14,1)	75,4 (12,9)	0,5238	76,5 (14,9)	78,0 (13,7)	73,5 (17,1)	0,3487
Wzrost (cm) (SD)	169,4 (8,8)	167,6 (4,5)	0,4632	168,2 (7,8)	169,0 (8,0)	166,8 (7,7)	0,3510
BMI (kg/m ²) (SD)	27,4 (5,0)	26,8 (3,4)	0,7196	27,0 (5,4)	27,2 (4,6)	26,4 (6,8)	0,6647
Wszczepiony ICD	8 (32%)	3 (38%)	0,9999	17 (34%)	11 (33%)	6 (35%)	0,9999
Klasa wg NYHA							
III	25 (100%)	7 (87%)	0,1753	47 (94%)	32 (97%)	15 (88%)	0,1609
IV	0	1 (13%)		3 (6%)	1 (3%)	2 (12%)	
EKG							
Rytm zatokowy	15 (60%)	6 (75%)	0,7448	32 (64%)	21 (64%)	11 (65%)	0,7980
Migotanie przedsionków	5 (20%)	1 (13%)		10 (20%)	6 (18%)	4 (24%)	
Napadowe migotanie przedsionków	5 (20%)	1 (13%)		8 (16%)	6 (18%)	2 (12%)	

Tabela 6. Charakterystyka całej badanej grupy oraz podgrup odpowiadających, nieodpowiadających (wg kryterium wzrostu frakcji wyrzutowej lewej komory $\geq 10\%$) i zgonów. BMI – współczynnik masy ciała, ICD – kardiowerter-defibrylator, NYHA – klasa czynnościowa wg New York Heart Association.

	Grupa odpowiadających N = 25		Grupa nieodpowiadających N = 8		p	Cała grupa N = 50		Grupa osób żyjących N = 33		Grupa osób zmarłych N = 17		p
	N	%	N	%		N	%	N	%	N	%	
Przebyty zawał serca	12	48%	5	63%	0,6880	29	58%	17	52%	12	71%	0,2378
Cukrzyca	9	36%	2	25%	0,6871	21	42%	11	33%	10	59%	0,1305
Nadciśnienie	18	72%	4	50%	0,3915	34	68%	22	67%	12	71%	0,9999
Hipercholesterolemia	19	76%	6	75%	0,9999	38	76%	25	76%	13	76%	0,9999
Papierosy aktualnie	1	4%	2	25%	0,1386	4	8%	3	9%	1	6%	0,9999
Papierosy w wywiadzie	5	20%	3	38%	0,3659	11	22%	8	24%	3	18%	0,7278
Tarczycy – choroby	3	12%	0	0%	0,5601	5	10%	3	9%	2	12%	0,9999
Niewydolność nerek	8	32%	2	25%	0,9999	18	36%	10	30%	8	47%	0,3518
Udar mózgu w wywiadzie	4	16%	0	0%	0,5503	5	10%	4	12%	1	6%	0,6493
POChP	2	8%	1	13%	0,9999	8	16%	3	9%	5	29%	0,1022

Tabela 7. Schorzenia towarzyszące w grupach żyjących, odpowiadających, nieodpowiadających na CRT oraz w grupie chorych którzy zmarli. POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc.

	Grupa odpowiadających N = 25		Grupa nieodpowiadających N = 8		p	Cała grupa N = 50		Grupa osób żyjących N = 33		Grupa osób zmarłych N = 17		p
	N	%	N	%		N	%	N	%	N	%	
ASA	19	76%	7	88%	0,6518	41	82%	26	79%	15	88%	0,6994
ACEI/ARB	23	92%	8	100%	0,9999	44	88%	31	94%	13	76%	0,1624
ARB	0	0%	3	38%	0,0103	3	6%	3	9%	0	0%	0,5420
Beta-adrenolityk	24	96%	7	88%	0,4318	48	96%	31	94%	17	100%	0,5420
Diuretyk pętlowy	20	80%	7	88%	0,9999	43	86%	27	82%	16	94%	0,3983
Antagonista aldosteronu	14	56%	7	88%	0,2062	33	66%	21	64%	12	71%	0,7568
Glikozyd naparstnicy	3	12%	3	38%	0,1365	11	22%	6	18%	5	29%	0,4751
Antagonista witaminy K	10	40%	1	13%	0,2176	16	32%	11	33%	5	29%	0,9999
Statyna	22	88%	6	75%	0,5736	44	88%	28	85%	16	94%	0,6498
K ⁺	19	76%	7	88%	0,6518	36	72%	26	79%	10	59%	0,1871
Amiodaron	9	36%	3	38%	0,9999	18	36%	12	36%	6	35%	0,9999

Tabela 8. Stosowane leczenie farmakologiczne w grupach żyjących, odpowiadających, nieodpowiadających na CRT oraz w grupie zgonów. ASA – kwas acetylosalicylowy, ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – antagoniści receptora dla angiotensyny, K⁺ - preparat doustny potasu.

	Cała grupa N = 50		Grupa osób żyjących N = 33		Grupa osób zmarłych N = 17		p
	Przed wszczepieniem		Przed wszczepieniem		Przed wszczepieniem		
	SR	SD	SR	SD	SR	SD	
EF (%)	22,6	4,8	23,2	4,4	21,5	5,5	0,2865
6MWT (m)	311,6	107,8	336,2	102,9	263,9	103,5	0,0253
LVESD (mm)	62,5	9,4	60,0	6,9	67,2	11,7	0,0291
LVEDD (mm)	73,4	8,5	71,1	6,8	77,8	10,0	0,0203
LVESV (ml)	199,6	75,1	194,1	60,7	210,4	98,7	0,5405
LVEDV (ml)	251,4	84,6	244,2	55,0	265,5	124,8	0,5087
QRS (ms)	179,0	27,1	175,9	27,3	185,1	26,5	0,2602
NT-proBNP (pg/ml)	3969,9	4209,9	3103,6	4521,1	5651,5	2974,0	0,0213

Tabela 9. Parametry kliniczne, echokardiograficzne, elektrokardiograficzne, biochemiczne, w całej badanej grupie oraz podgrupach osób żyjących i zmarłych. SR – średnia arytmetyczna, SD – odchylenie standardowe. EF – frakcja wyrzutowa lewej komory, 6MWT – 6-minutowy test marszowy, LVESD – wymiar końcowoskurczowy lewej komory, LVEDD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, LVESV – objętość końcowoskurczowa lewej komory, LVEDV – objętość końcoworozkurczowa lewej komory, QRS – szerokość zespołu QRS, NT-proBNP – stężenie NT-proBNP w osoczu chorych.

Parametry kliniczne i echokardiograficzne w grupach odpowiadających i nie odpowiadających na CRT.

Za kryterium odpowiedzi na CRT przyjęto wzrost frakcji wyrzutowej $\geq 10\%$. Według tego parametru grupa chorych którzy przeżyli została podzielona na dwie podgrupy – osób odpowiadających na CRT i tych którzy nie spełnili założonego kryterium. Frakcja wyrzutowa w grupie poprawy po CRT wzrosła z $23,2 \pm 4,4 \%$ do $31,7 \pm 7,5\%$ ($p=0,0000$). Wymiar końcowoskurczowy lewej komory (LVESD) zmniejszył się w grupie odpowiadających z $59,5 \pm 7,5$ mm do $54,7 \pm 11,0$ mm ($p=0,0117$), natomiast wymiar końcoworozkurczowy (LVEDD) zmniejszył się z $70,0 \pm 6,9$ mm do $65,1 \pm 9,2$ mm ($p=0,0005$). Obserwowano też zmniejszenie objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej lewej komory (LVESV, LVEDV) odpowiednio z $186,8 \pm 62,3$ ml do $143,6 \pm 62,2$ ml ($p=0,0013$) i z $237,8$ ml $\pm 58,4$ ml do $206,7 \pm 74,5$ ml ($p=0,0257$). Istotnemu zwężeniu uległ zespół QRS, z $176,1 \pm 26,4$ ms do $148,3 \pm 21,8$ ms ($p=0,0000$). Wydłużeniu uległ dystans 6-minutowego marszu, zmniejszeniu uległy też wartości stężenia NT-proBNP, jednak w przypadku tych dwóch danych nie było istotności statystycznej.

W grupie osób nie odpowiadających na CRT frakcja wyrzutowa uległa obniżeniu z $23,1 \pm 4,6\%$ do $19,0 \pm 3,6\%$ ($p=0,0157$), objętość końcoworozkurczowa lewej komory (LVEDV) zwiększyła się z $263,9 \pm 38,9$ do $288,0 \pm 44$ ml ($p=0,0468$). Natomiast czas trwania zespołu QRS uległ skróceniu z $175,3 \pm 32,1$ ms do $138,8 \pm 18,7$ ms ($p=0,0047$). Zmiany pozostałych parametrów nie były istotnie statystycznie, odnotować należy jednak że w grupie nieodpowiadających na CRT objętość i wymiar lewej komory uległy zwiększeniu, dystans 6-minutowego marszu był krótszy, zmniejszeniu natomiast uległa średnia wartość NT-proBNP.

Szczegółowe wyniki zawarto w tabeli 10.

	Grupa odpowiadających na CRT N = 25				p	Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8				p
	Przed		Po			Przed		Po		
	SR	SD	SR	SD		SR	SD	SR	SD	
EF (%)	23,2	4,4	31,7	7,5	0,0000	23,1	4,6	19,0	3,6	0,0157
6MWT (m)	345,6	104,0	374,0	131,9	0,1810	307,0	100,2	259,5	86,4	0,2826
LVESD (mm)	59,5	7,5	54,7	11,0	0,0117	61,8	4,7	66,3	7,8	0,1712
LVEDD (mm)	70,0	6,9	65,1	9,2	0,0005	74,5	5,6	75,6	8,0	0,5554
LVESV (ml)	186,8	62,3	143,6	62,2	0,0013	216,8	52,4	215,3	49,3	0,3042
LVEDV (ml)	237,8	58,4	206,7	74,5	0,0257	263,9	38,9	288,0	44,0	0,0468
QRS (ms)	176,1	26,4	148,3	21,8	0,0000	175,3	32,1	138,8	18,7	0,0047
BNP (pg/ml)	2966,5	5004,9	1721,6	1791,1	0,1460	3532,0	2698,4	2360,4	1547,8	0,3476

Tabela 10. Dane echokardiograficzne, elektrokardiograficzne, biochemiczne i kliniczne w grupach odpowiadających i nie odpowiadających na CRT wyjściowo i w badaniu kontrolnym. SR – średnia arytmetyczna, SD – odchylenie standardowe. EF – frakcja wyrzutowa lewej komory, 6MWT – 6-minutowy test marszowy, LVESD – wymiar końcowoskurczowy lewej komory, LVEDD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, LVESV – objętość końcowoskurczowa lewej komory, LVEDV – objętość końcoworozkurczowa lewej komory, QRS – szerokość zespołu QRS, BNP – stężenie NT-proBNP w osoczu chorych.

Lokalizacja elektrody w grupach chorych odpowiadających, nie odpowiadających oraz w grupie pacjentów którzy zmarli.

Lokalizacja elektrody lewokomorowej był określana dwukrotnie: bezpośrednio po zabiegu notowano żyłę do której elektroda była implantowana oraz położenie elektrody w tej żyły. Jeśli elektroda był implantowana do żyły przednio-bocznej ale na skutek anatomicznych, mechanicznych lub elektrycznych czynników jej końcówka była przesunięta w kierunku ściany przedniej to określano jej położenie jako „przednie”, chociaż nie była to żyła przednia anatomicznie.

W grupie odpowiadającej na CRT więcej było lokalizacji „przedniej”, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (40% vs 20% w grupie nieodpowiadającej, $p=0.677$). Nie było istotnej różnicy w lokalizacji przedniej między grupą zgonów a grupą żyjących oraz całą badaną populacją (odpowiednio 18%, 36%, 30%, $p=0.2089$). Wyniki przedstawiono w tabelach 11 a i b.

Oceniając separację między elektrodami prawokomorową i lewokomorową nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami odpowiadających i nieodpowiadających na CRT. Wszystkie wartości separacji – zarówno bezwzględna, jak i pionowa, pozioma oraz separacja w projekcji przednio-tylnej były większe w grupie chorych nieodpowiadających na resynchronizację. W porównaniu grupy zgonów z grupą żyjących, stwierdzono jedną statystycznie istotną różnicę – w separacji poziomej która była większa w grupie zgonów ($9,0 \pm 1.8$ cm vs $8,0 \pm 3,2$ cm, $p=0.0222$). W pozostałych separacjach – bezwzględnej, pionowej oraz separacji w projekcji AP nie stwierdzono istotnych różnic, ale wartości te były większe w grupie zgonów (Tab. 12).

W ocenie położenia końcówek elektrod komorowych przy użyciu podziału na segmenty nie było istotnych statystycznie różnic, choć można było zaobserwować tendencję do niższej średniej wartości segmentów w których była zlokalizowana elektroda lewokomorowa w projekcji bocznej w grupie odpowiadających na CRT. Porównując grupę zgonów i żyjących – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w średniej wartości segmentów, natomiast obserwowano zgodność z wartościami separacji w projekcji bocznej – tutaj również średnie wartości segmentów w których była zlokalizowana elektroda lewokomorowa w projekcji bocznej były niższe w grupie zgonów, co oznacza że elektroda był bardziej zbliżona do tylnego obrysu serca w rentgenogramie (Tab. 12).

Przy użyciu podziału sylwetki serca na rzędy w rentgenogramie klatki piersiowej nie stwierdzono istotnych różnic w grupach odpowiadających, nieodpowiadających na CRT, oraz osób zmarłych w porównaniu do żyjących. Najczęstsza lokalizacja elektrody lewokomorowej w projekcji przednio-tylnej to rząd 4, natomiast w projekcji bocznej rozkład rzędów był dość równomierny z najrzadszą lokalizacją w rzędzie 4. W grupie chorych którzy zmarli lokalizacja w rzędach 1 i 2 dotyczyła 82% chorych podczas gdy w grupie żyjących te same segmenty występowały u 70% pacjentów. Dla elektrody prawokomorowej najczęstsza lokalizacja to rząd 3 w projekcji AP dla wszystkich grup oraz rząd 4 w projekcji bocznej (Tab. 13).

	Grupa odpowiadających na CRT N = 25		Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8		p
	N	%	N	%	
Żyła Przednia vs (Boczna + Dolna)	10	40%	2	25%	0,6776

Tabela 11a. Lokalizacja elektrody lewokomorowej w żyłę przedniej, w porównaniu do żyły bocznej i dolnej, w grupach odpowiadających i nieodpowiadających na CRT.

	Cała grupa N = 50		Grupa osób żyjących N = 33		Grupa osób zmarłych N = 17		p
	N	%	N	%	N	%	
Żyła Przednia vs (Boczna + Dolna)	15	30%	12	36%	3	18%	0,2089

Tabela 11b. Lokalizacja elektrody lewokomorowej w żyłę przedniej, w porównaniu do żyły bocznej i dolnej, w grupach żyjących i zmarłych.

	Grupa odpowiadających na CRT N = 25		Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8		p	Cała grupa N = 50		Grupa osób żyjących N = 33		Grupa osób zmarłych N = 17		p
	SR	SD	SR	SD		SR	SD	SR	SD	SR	SD	
separacja	7,8	3,2	8,4	3,5	0,7037	8,3	2,8	8,0	3,2	9,0	1,8	0,1706
separacja pionowa	3,4	2,2	4,2	2,8	0,4911	3,3	2,1	3,6	2,3	2,8	1,6	0,1810
separacja pozioma	7,2	2,9	8,5	3,1	0,3431	8,1	2,7	7,5	2,9	9,1	1,7	0,0222
separacja AP	5,0	2,4	5,1	2,8	0,9243	5,1	2,4	5,0	2,5	5,4	2,2	0,5437
segment RV AP	10,1	2,7	10,6	2,8	0,6648	10,2	2,6	10,2	2,7	10,0	2,5	0,7552
segment RV bok	9,6	3,7	8,5	2,1	0,3100	9,6	3,1	9,3	3,4	10,0	2,5	0,4374
segment LV AP	10,2	3,9	11,5	3,4	0,3676	10,1	3,6	10,5	3,8	9,3	3,3	0,2530
segment LV bok	10,1	3,6	10,9	1,8	0,4156	9,9	3,2	10,3	3,2	9,1	3,2	0,2387

Tabela 12. Separacja elektrod prawokomorowej i lewokomorowej w projekcji bocznej oraz przednio-tylnej: w całej grupie oraz podgrupach odpowiadających, nieodpowiadających na CRT i w grupie zmarłych. Separacja AP – separacja w projekcji przednio-tylnej, segment RV AP – położenie elektrody prawokomorowej w projekcji przednio-tylnej, segment RV bok – położenie elektrody prawokomorowej w projekcji bocznej, segment LV AP – położenie elektrody lewokomorowej w projekcji AP, segment LV bok – położenie elektrody lewokomorowej w projekcji bocznej.

	Grupa odpowiadających na CRT N = 25		Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8		p	Cała grupa N = 50		Grupa osób żyjących N = 33		Grupa osób zmarłych N = 17		p
	N	%	N	%		N	%	N	%	N	%	
rząd RV AP												
1	0	0%	0	0%	0,3363	1	2%	0	0%	1	6%	0,2331
2	8	32%	0	0%		9	18%	8	24%	1	6%	
3	15	60%	7	88%		35	70%	22	67%	13	76%	
4	2	8%	1	13%		5	10%	3	9%	2	12%	
rząd RV bok												
1	2	8%	1	13%	0,9244	3	6%	3	9%	0	0%	0,1561
3	7	28%	2	25%		11	22%	9	27%	2	12%	
4	16	64%	5	63%		36	72%	21	64%	15	88%	
rząd LV AP												
3	8	32%	4	50%	0,4196	18	36%	12	36%	6	35%	0,9999
4	17	68%	4	50%		32	64%	21	64%	11	65%	
rząd LV bok												
1	7	28%	2	25%	0,7082	14	28%	9	27%	5	29%	0,5472
2	9	36%	3	38%		21	42%	12	36%	9	53%	
3	6	24%	3	38%		11	22%	9	27%	2	12%	
4	3	12%	0	0%		4	8%	3	9%	1	6%	

Tabela 13. Lokalizacja elektrod komorowych w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej przy użyciu podziału na rzędy. Rząd RV AP – położenie elektrody prawokomorowej w projekcji przednio-tylnej, rząd RV bok – położenie elektrody prawokomorowej w projekcji bocznej, rząd LV AP – położenie elektrody lewokomorowej w projekcji AP, rząd LV bok – położenie elektrody lewokomorowej w projekcji bocznej.

Programowalne parametry stymulatora w podgrupach odpowiadających, nieodpowiadających na CRT i pacjentów którzy zmarli.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zaprogramowanym opóźnieniu międzykomorowym pomiędzy grupami odpowiadających i nieodpowiadających na CRT. W obydwu grupach dominowała wartość opóźnienia poniżej 10 ms. Podobnie, nie było różnic w wartościach opóźnienia przedsionkowo-komorowego. Po wyłączeniu chorych z utrwalonym migotaniem przedsionków dominowały standardowe ustawienia fabryczne (Tab. 14 a i b).

Analizy wpływu ustawień opóźnień międzykomorowych dokonano w całej grupie żyjących ze względu na dostępny zbiór danych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, natomiast w grupie osób z wartością opóźnienia międzykomorowego > 10 ms wszystkie parametry – wzrost frakcji wyrzutowej, zmniejszenie wymiarów i objętości lewej komory zarówno końcowoskurczowych jak i końcoworozkurczowych, wydłużenie dystansu w 6-minutowym teście marszowym były większe w porównaniu do grupy z opóźnieniem międzykomorowym poniżej 10 ms. Wyjątek stanowiła wartość zwężenia zespołu QRS (Tab. 15).

W analizie ustawień opóźnienia przedsionkowo-komorowego (AV delay), istotną statystycznie różnicę stwierdzono w wydłużeniu dystansu 6-minutowego marszu, którego wartość była większa w grupie o niestandardowym - wydłużonym opóźnieniu przedsionkowo-komorowym ($22,2 \pm 15,4$ % vs $-10,1 \pm 29\%$, $p = 0,0045$), natomiast zwężenie zespołu QRS było większe w grupie o standardowym ustawieniu wartości opóźnienia przedsionkowo-komorowego. Dodatkowo analizowana była grupa chorych z migotaniem przedsionków, w której stwierdzono największy wzrost dystansu 6-MWT i największe skrócenie czasu trwania zespołu QRS, a także zmniejszenie wymiaru końcowoskurczowego i końcoworozkurczowego lewej komory, choć zmiana tych dwóch ostatnich wartości nie była istotna statystycznie (Tab. 16).

	Grupa odpowiadających na CRT N = 25		Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8		p
	N	%	N	%	
Opóźnienie VV					
<=10ms	20	80%	8	100%	0,3023
>10ms	5	20%	0	0%	
Opóźnienie AV					
Stand.	13	52%	6	75%	0,5104
Niestand.	5	20%	1	13%	
Migotanie przedsionków	7	28%	1	13%	

Tabela 14a. Parametry opóźnienia międzykomorowego i przedsionkowo-komorowego w grupie osób odpowiadających na CRT i nieodpowiadających na CRT. Opóźnienie VV - opóźnienie międzykomorowe, opóźnienie AV – opóźnienie przedsionkowo-komorowe, stand. – fabryczne ustawienia stymulatora, niestand. – modyfikacja opóźnienia przedsionkowo-komorowego w trakcie wizyt kontrolnych.

	Cała grupa N = 50		Grupa osób żyjących N = 33		Grupa osób zmarłych N = 17		p
	N	%	N	%	N	%	
Opóźnienie VV							0,9999
≤10ms	42	84%	28	85%	14	82%	
>10ms	8	16%	5	15%	3	18%	
Opóźnienie AV							0,0878
Stand.	34	68%	19	58%	15	88%	
Niestand.	7	14%	6	18%	1	6%	
Migotanie przedsionków	9	18%	8	24%	1	6%	

Tabela 14b. Parametry opóźnienia międzykomorowego i przedsionkowo-komorowego w całej grupie, grupie żyjących oraz grupie osób zmarłych. Opóźnienie VV - opóźnienie międzykomorowe, opóźnienie AV – opóźnienie przedsionkowo-komorowe, stand. – fabryczne ustawienia stymulatora, niestand. – modyfikacja opóźnienia przedsionkowo-komorowego w trakcie wizyt kontrolnych.

	Grupa osób żyjących N = 33				p
	Opóźnienie VV ≤ 10ms N = 28		Opóźnienie VV > 10ms N = 5		
	SR	SD	SR	SD	
Δ EF (%)	22,3	33,5	37,8	26,3	0,2853
Δ 6 MWT (m)	7,1	39,6	15,2	29,6	0,6116
Δ LVESD (mm)	-4,0	17,6	-5,0	9,4	0,8554
Δ LVEDD (mm)	-4,0	9,4	-8,0	6,8	0,2919
Δ LVESV (ml)	-13,5	25,6	-29,4	21,2	0,1834
Δ LVEDV (ml)	-4,5	28,9	-19,0	25,7	0,2977
Δ QRS (ms)	-16,9	14,6	-13,0	9,1	0,4553

Tabela 15. Zmiana parametrów echokardiograficznych, klinicznych, elektrokardiograficznych, w grupie osób żyjących, w zależności od wartości opóźnienia międzykomorowego. ΔEF – zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory (%), Δ6MWT (%) – zmiana dystansu w 6-minutowym teście marszowym, ΔLVESD (%) – zmiana wymiaru końcowoskurczowego lewej komory, ΔLVEDD (%) – zmiana wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory, ΔLVESV (%) – zmiana objętości końcowoskurczowej lewej komory, ΔLVEDV (%) – zmiana objętości końcoworozkurczowej lewej komory, ΔQRS (%) – zmiana szerokości zespołu QRS. Opóźnienie VV – opóźnienie międzykomorowe.

	Grupa osób żyjących N = 33						p
	Opóźnienie AV = stand. N = 19		Opóźnienie AV = niestand. N = 6		Migotanie przedsionków N = 8		
	SR	SD	SR	SD	SR	SD	
Δ EF (%)	19,2	32,9	30,7	36,0	33,0	31,1	0,5664
Δ 6 MWT (m)	-10,1	29,0	22,2	15,4	41,8	43,5	0,0045
Δ LVESD (mm)	-3,1	17,2	2,8	15,2	-11,9	14,3	0,2155
Δ LVEDD (mm)	-3,5	10,0	-5,3	7,4	-6,8	8,4	0,6920
Δ LVESV (ml)	-13,5	23,9	-20,0	21,9	-18,4	32,9	0,8144
Δ LVEDV (ml)	-7,7	23,9	-12,8	32,5	0,5	37,6	0,7869
Δ QRS (ms)	-14,8	11,5	-6,8	16,9	-26,8	11,5	0,0492

Tabela 16. Wpływ opóźnienia przedsionkowo-komorowego, oraz utrwalonego migotania przedsionków, na zmianę parametrów klinicznych, echokardiograficznych i elektrokardiograficznych, w grupie osób żyjących. ΔEF – zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory (%), Δ6MWT (%) – zmiana dystansu w 6-minutowym teście marszowym, ΔLVESD (%) – zmiana wymiaru końcowoskurczowego lewej komory, ΔLVEDD (%) – zmiana wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory, ΔLVESV (%) – zmiana objętości końcowoskurczowej lewej komory, ΔLVEDV (%) – zmiana objętości końcoworozkurczowej lewej komory, ΔQRS (%) – zmiana szerokości zespołu QRS. Opóźnienie AV = stand – fabryczne wartości opóźnienia przedsionkowo-komorowego (zwykle 150/120 ms – Medtronic, 140/100 ms – Biotronik), opóźnienie AV = niestand. – zmodyfikowane ustawienia opóźnienia przedsionkowo-komorowego.

Parametry kliniczne, echokardiograficzne i elektrokardiograficzne w zależności od lokalizacji żyłnej elektrody lewokomorowej.

W całej grupie żyjących zaobserwowano większy wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory oraz większą redukcję wymiarów i objętości lewej komory (LVESV, LVEDV, LVESD, LVEDD) w grupie lokalizacji przedniej w porównaniu do lokalizacji bocznej i dolnej, jednak różnice te nie były istotne statystycznie. W grupie żył bocznej i dolnej większy był przyrost dystansu w teście 6-minutowego marszu oraz skrócenie szerokości zespołu QRS. W grupie odpowiadających na CRT również nie stwierdzono istotności statystycznej, w grupie żyły bocznej i dolnej większe było skrócenie szerokości QRS. Pozostałe parametry, bardziej odpowiadające pozytywnemu remodelingowi, uległy poprawie w grupie lokalizacji przedniej. W grupie nieodpowiadających lokalizacja przednia wiązała się z nieznacznie korzystniejszymi parametrami z wyjątkiem dystansu 6-minutowego marszu (Tab. 17 a i b).

W analizie wpływu segmentu, w którym była zlokalizowana końcówka elektrody lewokomorowej na parametry odpowiedzi na CRT (Tab. 18) stwierdzono istotną korelację w grupie nieodpowiadających między segmentem w projekcji AP a zmianą objętości końcowoskurczowej lewej komory (LVESV, $r = 0,75$, $p = 0,030$). Istotne były także korelacje między segmentem elektrody prawokomorowej (Tab. 19) w projekcji AP a zwężeniem QRS ($r = -0,46$, $p = 0,022$) w grupie odpowiadających oraz między segmentem RV w projekcji AP i objętością końcowoskurczową lewej komory ($r = -0,74$, $p = 0,037$). W projekcji bocznej segment końcówki elektrody prawokomorowej korelował ze zmianą szerokości zespołu QRS w grupie odpowiadających na CRT ($r = -0,51$, $p = 0,010$).

W ocenie wpływu separacji na parametry kliniczne, echokardiograficzne i elektrokardiograficzne (Tab. 20 i 21) stwierdzono jedynie korelację w grupach odpowiadających pomiędzy zwężeniem zespołu QRS a separacją bezwzględną ($r = -0,42$, $p = 0,036$) oraz separacją poziomą ($r = -0,41$, $p = 0,044$). Przy nieuwzględnieniu podziału na odpowiadających i nieodpowiadających, w całej grupie chorych żyjących istotna była też korelacja zmiany dystansu 6-minutowego marszu z separacją bezwzględną ($r = 0,36$, $p = 0,042$) oraz separacją poziomą ($r = 0,037$, $p = 0,033$).

Ostatnią metodą określania położenia elektrody lewokomorowej był podział na rzędy zarówno w projekcji przednio-tylnej jak i bocznej (Tab. 22 a i b). Ze względu na metodę statystyczną obliczenia wykonano na całej grupie żyjących. Stwierdzono istotną korelację położenia elektrody prawokomorowej w projekcji przednio-tylnej z frakcją wyrzutową i szerokością QRS. O ile wzrost frakcji wyrzutowej był większy przy lokalizacji elektrody prawokomorowej w rzędzie 2 w porównaniu do rzędów 3 i 4 ($45,12 \pm 28,5\%$ vs $18,1 \pm 31,6\%$, $p = 0,0406$), to QRS ulegał większemu zwężeniu dla rzędów 3 i 4 w porównaniu z rzędem 2 ($-19,3 \pm 13,7$ ms vs $-6,8 \pm 10,0$ ms, $p = 0.0122$).

W projekcji bocznej pozycja elektrody prawokomorowej korelowała ze zmniejszeniem objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej. Dla rzędu 4 średnia zmiana LVESV wynosiła $-24,0 \pm 27,5$ ml, natomiast dla rzędów 1 i 3 - $-1,7 \pm 12$ ml, $p = 0,0031$. Średnia zmiana LVEDV wynosiła odpowiednio $-14,4 \pm 29,8$ ml i $6,8 \pm 21,3$ ml, $p = 0,0245$.

W ocenie wymiaru poprzecznego serca w zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej w projekcji przednio-tylnej nie było korelacji z wynikami odpowiedzi na CRT (Tab. 23).

	Grupa osób żyjących N = 33		Grupa osób żyjących N = 33				p
			Żyła przednia N = 12		Żyła boczna i dolna N = 21		
	SR	SD	SR	SD	SR	SD	
Δ EF (%)	24,6	32,6	31,0	29,4	21,0	34,5	0,3863
Δ 6 MWT (m)	8,3	38,0	6,4	29,4	9,4	42,7	0,8127
Δ LVESD (mm)	-4,2	16,5	-10,5	18,1	-0,5	14,7	0,1197
Δ LVEDD (mm)	-4,6	9,1	-6,7	9,9	-3,4	8,5	0,3358
Δ LVESV (ml)	-15,9	25,3	-27,6	26,3	-9,2	22,7	0,0560
Δ LVEDV (ml)	-6,7	28,6	-17,4	24,1	-0,5	29,6	0,0867
Δ QRS (ms)	-16,3	13,9	-14,8	16,2	-17,1	12,8	0,6651

Tabela 17a. Korelacja w grupie osób żyjących, między lokalizacją żylną a zmianą parametrów echokardiograficznych, klinicznych i elektrokardiograficznych. SR – średnia arytmetyczna, SD – odchylenie standardowe. ΔEF – zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory (%), Δ6MWT – zmiana dystansu w 6-minutowym teście marszowym, ΔLVESD – zmiana wymiaru końcowoskurczowego lewej komory, ΔLVEDD – zmiana wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory, ΔLVESV – zmiana objętości końcowoskurczowej lewej komory, ΔLVEDV – zmiana objętości końcoworozkurczowej lewej komory, ΔQRS –zmiana szerokości zespołu QRS.

	Grupa odpowiadających na CRT N = 25				p	Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8				p
	Żyła przednia N = 10		Żyła boczna i dolna N = 15			Żyła przednia N = 2		Żyła boczna i dolna N = 6		
	SR	SD	SR	SD		SR	SD	SR	SD	
Δ EF (%)	39,1	24,8	36,7	26,4	0,8221	-9,5	7,8	-18,3	14,3	0,3388
Δ 6 MWT (m)	12,0	28,4	11,4	32,3	0,9614	-21,5	19,1	4,5	66,0	0,4215
Δ LVESD (mm)	-11,8	19,6	-5,5	11,6	0,3790	-4,0	5,7	12,0	15,1	0,0777
Δ LVEDD (mm)	-8,9	7,9	-5,1	9,2	0,2873	4,0	15,6	1,0	4,7	0,8309
Δ LVESV (ml)	-32,3	26,3	-13,5	25,6	0,0921	-4,0	9,9	1,5	5,0	0,5726
Δ LVEDV (ml)	-20,7	25,2	-5,5	33,1	0,2071	-1,0	7,1	12,0	13,6	0,1603
Δ QRS (ms)	-11,7	15,8	-17,4	13,1	0,3586	-30,0	8,5	-16,5	13,1	0,1961

Tabela 17b. Korelacja w grupie osób odpowiadających i nieodpowiadających na CRT, między lokalizacją żylną a zmianą parametrów echokardiograficznych, klinicznych i elektrokardiograficznych. SR – średnia arytmetyczna, SD – odchylenie standardowe. Δ EF – zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory (%), Δ 6MWT – zmiana dystansu w 6-minutowym teście marszowym, Δ LVESD – zmiana wymiaru końcowoskurczowego lewej komory, Δ LVEDD – zmiana wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory, Δ LVESV – zmiana objętości końcowoskurczowej lewej komory, Δ LVEDV – zmiana objętości końcoworozkurczowej lewej komory, Δ QRS –zmiana szerokości zespołu QRS.

	Grupa osób żyjących N = 33		Grupa odpowiadających na CRT N = 25		Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8		Grupa osób żyjących N = 33		Grupa odpowiadających na CRT N = 25		Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8	
	segment LV AP						segment LV bok					
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Δ EF (%)	-0,12	0,501	-0,03	0,897	0,08	0,854	-0,10	0,591	-0,05	0,801	0,28	0,497
Δ 6 MWT (m)	0,06	0,739	0,06	0,784	0,16	0,700	-0,11	0,549	-0,10	0,640	-0,14	0,736
Δ LVESD (mm)	-0,11	0,541	-0,23	0,271	-0,07	0,869	-0,22	0,210	-0,33	0,109	-0,15	0,716
Δ LVEDD (mm)	0,15	0,401	0,13	0,551	-0,03	0,946	0,01	0,951	-0,04	0,866	-0,04	0,933
Δ LVESV (ml)	0,02	0,913	-0,09	0,671	0,75	0,030	0,05	0,778	0,01	0,954	0,05	0,902
Δ LVEDV (ml)	-0,04	0,814	-0,12	0,554	0,13	0,761	-0,07	0,700	-0,11	0,616	-0,16	0,701
Δ QRS (ms)	-0,06	0,757	-0,12	0,557	0,34	0,406	-0,27	0,131	-0,33	0,106	0,25	0,544

Tabela 18. Korelacja położenia elektrody lewokomorowej określana przy użyciu podziału na segmenty, w projekcji przednio-tylnej i bocznej, z parametrami echokardiograficznymi, klinicznymi, elektrokardiograficznymi. Segment LV AP – lokalizacja końcówki elektrody lewokomorowej w projekcji przednio-tylnej, segment LV bok – lokalizacja końcówki elektrody lewokomorowej w projekcji bocznej, r – współczynnik korelacji. ΔEF – zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory (%), Δ6MWT – zmiana dystansu w 6-minutowym teście marszowym, ΔLVESD – zmiana wymiaru końcowoskurczowego lewej komory, ΔLVEDD – zmiana wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory, ΔLVESV – zmiana objętości końcowoskurczowej lewej komory, ΔLVEDV – zmiana objętości końcoworozkurczowej lewej komory, ΔQRS –zmiana szerokości zespołu QRS.

	Grupa osób żyjących N = 33		Grupa odpowiadających na CRT N = 25		Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8		Grupa osób żyjących N = 33		Grupa odpowiadających na CRT N = 25		Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8	
	segment RV AP						segment RV bok					
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Δ EF (%)	0,11	0,537	0,27	0,200	0,17	0,690	0,42	0,014	0,48	0,015	0,27	0,521
Δ 6 MWT (m)	-0,03	0,860	0,04	0,865	-0,12	0,783	0,04	0,821	0,09	0,673	-0,19	0,659
Δ LVESD (mm)	-0,21	0,246	-0,29	0,157	-0,19	0,652	-0,34	0,055	-0,35	0,085	-0,09	0,833
Δ LVEDD (mm)	-0,31	0,076	-0,32	0,121	-0,63	0,095	-0,28	0,121	-0,21	0,324	-0,51	0,198
Δ LVESV (ml)	-0,19	0,293	-0,22	0,289	-0,74	0,037	-0,36	0,039	-0,36	0,077	0,16	0,713
Δ LVEDV (ml)	-0,19	0,291	-0,26	0,214	-0,08	0,859	-0,29	0,108	-0,27	0,193	-0,09	0,831
Δ QRS (ms)	-0,36	0,040	-0,46	0,022	0,02	0,968	-0,40	0,021	-0,51	0,010	0,02	0,967

Tabela 19. Korelacja położenia elektrody prawokomorowej, określana przy użyciu podziału na segmenty w projekcji przednio-tylnej i bocznej, z parametrami echokardiograficznymi, klinicznymi, elektrokardiograficznymi. Segment RV AP – lokalizacja końcówki elektrody prawokomorowej w projekcji przednio-tylnej, segment RV bok – lokalizacja końcówki elektrody prawokomorowej w projekcji bocznej, r – współczynnik korelacji. ΔEF – zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory (%), Δ6MWT – zmiana dystansu w 6-minutowym teście marszowym, ΔLVESD – zmiana wymiaru końcowoskurczowego lewej komory, ΔLVEDD – zmiana wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory, ΔLVESV – zmiana objętości końcowoskurczowej lewej komory, ΔLVEDV – zmiana objętości końcoworozkurczowej lewej komory, ΔQRS – zmiana szerokości zespołu QRS.

	Grupa osób żyjących N = 33		Grupa odpowiadających na CRT N = 25		Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8		Grupa osób żyjących N = 33		Grupa odpowiadających na CRT N = 25		Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8	
	separacja						separacja pionowa					
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Δ EF (%)	0,09	0,604	0,26	0,216	-0,02	0,970	-0,26	0,140	-0,32	0,122	0,14	0,733
Δ 6 MWT (m)	0,36	0,042	0,36	0,074	0,42	0,295	-0,15	0,400	-0,18	0,398	-0,07	0,861
Δ LVESD (mm)	-0,01	0,937	-0,18	0,400	0,35	0,389	0,26	0,141	0,30	0,149	0,03	0,952
Δ LVEDD (mm)	0,07	0,700	-0,04	0,853	0,36	0,380	0,11	0,537	0,12	0,583	-0,12	0,774
Δ LVESV (ml)	0,04	0,808	0,01	0,973	0,20	0,632	0,20	0,276	0,18	0,377	0,05	0,899
Δ LVEDV (ml)	0,09	0,609	0,02	0,908	0,46	0,255	0,09	0,636	0,10	0,639	-0,28	0,503
Δ QRS (ms)	-0,37	0,033	-0,42	0,036	-0,18	0,663	0,14	0,429	0,03	0,893	0,59	0,126

Tabela 20. Korelacja separacji oraz separacji pionowej, w zdjęciu rtg klatki piersiowej w projekcji bocznej, z parametrami echokardiograficznymi, klinicznymi, elektrokardiograficznymi. Separacja – najmniejsza odległość między końcówkami elektrod prawokomorowej i lewokomorowej, separacja pionowa – objaśnienie w tekście, r – współczynnik korelacji. Δ EF – zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory (%), Δ 6MWT – zmiana dystansu w 6-minutowym teście marszowym, Δ LVEDD – zmiana wymiaru końcowoskurczowego lewej komory, Δ LVEDV – zmiana wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory, Δ LVEDV – zmiana objętości końcowoskurczowej lewej komory, Δ LVEDV – zmiana objętości końcoworozkurczowej lewej komory, Δ QRS –zmiana szerokości zespołu QRS.

	Grupa osób żyjących N = 33		Grupa odpowiadających na CRT N = 25		Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8		Grupa osób żyjących N = 33		Grupa odpowiadających na CRT N = 25		Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8	
	separacja pozioma						separacja AP					
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Δ EF (%)	-0,02	0,928	0,21	0,319	-0,03	0,938	-0,06	0,736	-0,09	0,682	0,02	0,970
Δ 6 MWT (m)	0,37	0,033	0,35	0,086	0,55	0,154	-0,25	0,160	-0,17	0,426	-0,40	0,322
Δ LVESD (mm)	0,09	0,617	-0,11	0,603	0,41	0,308	-0,11	0,529	-0,09	0,679	-0,28	0,501
Δ LVEDD (mm)	0,21	0,250	0,13	0,551	0,23	0,577	-0,09	0,607	-0,11	0,594	-0,11	0,802
Δ LVESV (ml)	0,20	0,255	0,16	0,454	0,26	0,542	-0,01	0,965	0,00	0,999	-0,25	0,552
Δ LVEDV (ml)	0,29	0,100	0,23	0,279	0,54	0,168	-0,10	0,580	-0,06	0,775	-0,51	0,192
Δ QRS (ms)	-0,33	0,060	-0,41	0,044	0,01	0,990	0,00	0,979	-0,05	0,830	0,18	0,668

Tabela 21. Korelacja separacji poziomej, w zdjęciu rtg klatki piersiowej w projekcji bocznej, oraz separacji w projekcji przednio-tylnej, z parametrami echokardiograficznymi, klinicznymi, elektrokardiograficznymi. Δ EF – zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory (%), Δ 6MWT – zmiana dystansu w 6-minutowym teście marszowym, Δ LVESD – zmiana wymiaru końcowoskurczowego lewej komory, Δ LVEDD – zmiana wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory, Δ LVESV – zmiana objętości końcowoskurczowej lewej komory, Δ LVEDV – zmiana objętości końcoworozkurczowej lewej komory, Δ QRS – zmiana szerokości zespołu QRS, r- współczynnik korelacji.

	Grupa osób żyjących N = 33				p	Grupa osób żyjących N = 33				p
	rząd LV AP = 3 N = 12		rząd LV AP = 4 N = 21			rząd LV bok = 1, 2 N = 21		rząd LV bok = 3, 4 N = 12		
	SR	SD	SR	SD		SR	SD	SR	SD	
Δ EF (%)	24,8	40,7	24,5	28,2	0,9816	26,1	38,1	22,0	21,1	0,6906
Δ 6 MWT (m)	10,2	45,6	7,3	34,0	0,8509	11,7	45,3	2,5	20,2	0,4305
Δ LVESD (mm)	-0,4	14,4	-6,3	17,5	0,3083	-3,4	17,3	-5,5	15,6	0,7210
Δ LVEDD (mm)	-3,4	5,9	-5,3	10,5	0,5187	-6,1	7,4	-1,9	11,2	0,2598
Δ LVESV (ml)	-13,7	26,5	-17,1	25,2	0,7155	-19,7	27,5	-9,2	20,4	0,2192
Δ LVEDV (ml)	-4,4	28,8	-8,0	29,1	0,7382	-8,6	32,6	-3,3	20,7	0,5768
Δ QRS (ms)	-18,0	9,7	-15,3	16,0	0,5478	-17,7	14,7	-13,8	12,6	0,4212

Tabela 22a. Zmiana parametrów echokardiograficznych, klinicznych, elektrokardiograficznych, w grupie osób żyjących, w zależności od lokalizacji elektrody lewokomorowej określonej przy pomocy podziału na rzędy w zdjęciu klatki piersiowej w projekcji przednio-tylnej i bocznej. Δ EF – zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory, Δ 6MWT – zmiana dystansu w 6-minutowym teście marszowym, Δ LVESD – zmiana wymiaru końcowoskurczowego lewej komory, Δ LVEDD – zmiana wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory, Δ LVESV – zmiana objętości końcowoskurczowej lewej komory, Δ LVEDV – zmiana objętości końcoworozkurczowej lewej komory, Δ QRS – zmiana szerokości zespołu QRS. Rząd LV AP = 3 – końcówka elektrody lewokomorowej w rzędzie 3 w projekcji przednio-tylnej, rząd LV AP = 4 – końcówka elektrody lewokomorowej w rzędzie 4 w projekcji przednio-tylnej, rząd LV bok = 1, 2 – końcówka elektrody lewokomorowej w rzędzie 1 lub 2 w projekcji bocznej, rząd LV bok = 3, 4 – końcówka elektrody lewokomorowej w rzędzie 3 lub 4 w projekcji bocznej. W związku ze zbyt małą ilością danych analizę przeprowadzono na całej grupie żyjących. Pogrupowano też rzędy zgodnie z najczęstszym występowaniem.

	Grupa osób żyjących N = 33				p	Grupa osób żyjących N = 33				p
	rząd RV AP = 2 N = 8		rząd RV AP = 3, 4 N = 25			rząd RV bok = 1, 3 N = 12		rząd RV bok = 4 N = 21		
	SR	SD	SR	SD		SR	SD	SR	SD	
Δ EF (%)	45,1	28,5	18,1	31,6	0,0406	12,3	21,2	31,7	36,2	0,0624
Δ 6 MWT (m)	13,8	14,6	6,6	43,0	0,4813	3,7	39,7	11,0	37,7	0,6081
Δ LVESD (mm)	-7,3	16,8	-3,2	16,6	0,5596	0,2	15,5	-6,6	16,8	0,2531
Δ LVEDD (mm)	-3,8	9,8	-4,9	9,0	0,7773	-3,6	11,6	-5,2	7,5	0,6715
Δ LVESV (ml)	-27,0	27,7	-12,3	24,0	0,2060	-1,7	12,0	-24,0	27,5	0,0031
Δ LVEDV (ml)	-16,9	30,7	-3,4	27,7	0,2932	6,8	21,3	-14,4	29,8	0,0245
Δ QRS (ms)	-6,8	10,0	-19,3	13,7	0,0122	-14,5	17,3	-17,3	11,9	0,6274

Tabela 22b. Zmiana parametrów echokardiograficznych, klinicznych, elektrokardiograficznych, w grupie osób żyjących w zależności od lokalizacji elektrody prawokomorowej określanej przy pomocy podziału na rzędy w zdjęciu klatki piersiowej w projekcji przednio-tylnej i bocznej. Δ EF – zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory, Δ 6MWT – zmiana dystansu w 6-minutowym teście marszowym, Δ LVESD – zmiana wymiaru końcowoskurczowego lewej komory, Δ LVEDD – zmiana wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory, Δ LVESV – zmiana objętości końcowoskurczowej lewej komory, Δ LVEDV – zmiana objętości końcoworozkurczowej lewej komory, Δ QRS – zmiana szerokości zespołu QRS. Rząd RV AP = 2 – końcówka elektrody prawokomorowej w rzędzie 2 w projekcji przednio-tylnej, rząd RV AP = 3, 4 – końcówka elektrody prawokomorowej w rzędzie 4 w projekcji przednio-tylnej, rząd RV bok = 1, 3 – końcówka elektrody prawokomorowej w rzędzie 1 lub 3 w projekcji bocznej, rząd RV bok = 4 – końcówka elektrody prawokomorowej w rzędzie 3 lub 4 w projekcji bocznej. W związku ze zbyt małą ilością danych analizę przeprowadzono na całej grupie żyjących. Rzędy pogrupowano zgodnie z najczęstszym występowaniem.

	Grupa osób żyjących N = 33		Grupa odpowiadających na CRT N = 25		Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8	
	wymiar serca					
	r	p	r	p	r	p
Δ EF (%)	-0,11	0,558	-0,21	0,313	0,23	0,585
Δ 6 MWT (m)	-0,04	0,830	-0,10	0,651	0,13	0,761
Δ LVESD (mm)	0,14	0,451	0,21	0,318	-0,15	0,727
Δ LVEDD (mm)	0,24	0,183	0,28	0,178	0,29	0,494
Δ LVESV (ml)	0,27	0,128	0,30	0,152	0,63	0,092
Δ LVEDV (ml)	0,22	0,229	0,25	0,237	0,07	0,875
Δ QRS (ms)	-0,13	0,487	-0,08	0,692	-0,60	0,119

Tabela 23. Korelacja wymiaru poprzecznego serca w rentgenogramie klatki piersiowej w projekcji przednio-tylnej, z parametrami echokardiograficznymi, klinicznymi, elektrokardiograficznymi, w grupach osób odpowiadających i nieodpowiadających na CRT. Δ EF – zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory (%), Δ 6MWT (%) – zmiana dystansu w 6-minutowym teście marszowym, Δ LVESD (%) – zmiana wymiaru końcowoskurczowego lewej komory, Δ LVEDD (%) – zmiana wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory, Δ LVESV (%) – zmiana objętości końcowoskurczowej lewej komory, Δ LVEDV (%) – zmiana objętości końcoworozkurczowej lewej komory, Δ QRS (%) – zmiana szerokości zespołu QRS, r- współczynnik korelacji.

Wpływ lokalizacji elektrody lewokomorowej w ocenie radiologicznej na stężenie NT-proBNP.

Nie stwierdzono różnic w występowaniu spadku stężenia NT-proBNP w grupie osób żyjących pomiędzy lokalizacją żylną przednią a boczną oraz dolną (Tab. 24a). W grupach odpowiadających na CRT i nieodpowiadających rozkład osób ze zmniejszeniem stężenia NT-proBNP był zbliżony w grupach lokalizacji przedniej i bocznej/dolnej (Tab. 24b).

W grupie odpowiadających na resynchronizację nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między średnią wartością segmentu elektrod komorowych, wszystkich typów separacji oraz wymiaru poprzecznego serca. W grupie osób ze zmniejszeniem stężenia NT-proBNP średnie wartości segmentów oraz separacji były nieznacznie większe z wyjątkiem separacji pionowej (Tab. 25 a i b).

W grupie nieodpowiadających na resynchronizację istotnie wyższa była wartość średniego segmentu lokalizacji elektrody lewokomorowej w projekcji przednio-tylnej u osób ze zmniejszeniem NT-proBNP ($13,4 \pm 2,4$ vs $8,3 \pm 2,3$, $p=0,036$).

Przy użyciu podziału na rzędy nie zaobserwowano istotnego związku między lokalizacją elektrod komorowych a wartością BNP. Częściej spadek stężenia BNP występował przy lokalizacji elektrody lewokomorowej w projekcji AP w rzędzie 4 niż w 3 (76% vs 42%, $p = 0,0674$), natomiast w projekcji bocznej w rzędzie 3 i 4 w porównaniu do 1 i 2, ale nie były to różnice istotne statystycznie (83% vs 52%, $p = 0,1330$). Lokalizacja elektrody prawokomorowej nie miała żadnego wpływu na zmniejszenie stężenia NT-proBNP (Tab. 26 a i b).

Zmniejszenie stężenia NT-proBNP nie różniło się istotnie w zależności od wartości ustawienia opóźnienia przedsionkowo-komorowego a także w grupie osób z migotaniem przedsionków (Tab. 27, 28).

W porównaniu grupy zgonów podzielonej według etiologii niewydolności serca nie było istotnych statystycznie różnic, poza wartością stężenia NT-proBNP, która była większa w grupie etiologii niedokrwiennej ($6260 \pm 2871,5$ vs $2807,7 \pm 1559,1$ pg/ml, $p=0,0294$, Tab. 30b).

	Grupa osób żyjących N = 33		Grupa osób żyjących N = 33				p
			Żyła przednia N = 12		Żyła boczna i dolna N = 21		
	N	%	N	%	N	%	
Δ NT-proBNP (pg/ml)	21	64%	8	67%	13	62%	0,9999

Tabela 24a. Liczba i odsetek osób u których doszło do zmniejszenia stężenia NT-proBNP (Δ NT-proBNP), w grupie żyjących ogółem, oraz w zależności od lokalizacji elektrody lewokomorowej w żyłę (pozycji) przedniej lub bocznej i dolnej.

	Grupa odpowiadających na CRT N = 25				p	Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8				p
	Żyła przednia N = 10		Żyła boczna i dolna N = 15			Żyła przednia N = 2		Żyła boczna i dolna N = 6		
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Δ NT-proBNP (pg/ml)	7	70%	9	60%	0,6913	1	50%	4	67%	0,9999

Tabela 24b. Liczba i odsetek osób u których doszło do zmniejszenia stężenia NT-proBNP (Δ NT-proBNP), w grupie odpowiadających i nieodpowiadających na CRT, w zależności od lokalizacji elektrody lewokomorowej w żyłę (pozycji) przedniej lub bocznej i dolnej.

	Grupa osób żyjących N = 33		Grupa osób żyjących N = 33				p
			Wzrost stężenia NT-proBNP N = 12		Spadek stężenia NT-proBNP N = 21		
	SR	SD	SR	SD	SR	SD	
segment LV AP	10,5	3,8	8,4	3,7	11,7	3,3	0,0197
segment LV bok	10,3	3,2	9,4	3,8	10,8	2,9	0,2966
segment RV AP	10,2	2,7	10,2	3,1	10,3	2,5	0,9113
segment RV bok	9,3	3,4	9,1	3,8	9,5	3,2	0,7654
separacja (cm)	8,0	3,2	7,6	3,3	8,2	3,2	0,6135
separacja pionowa (cm)	3,6	2,3	3,4	1,9	3,7	2,6	0,7287
separacja pozioma (cm)	7,5	2,9	7,4	3,1	7,6	2,9	0,8845
separacja AP (cm)	5,0	2,5	4,7	2,6	5,1	2,5	0,6356
wymiar serca (cm)	17,4	3,5	17,0	1,3	17,7	4,2	0,4931

Tabela 25a. Wartość średnia segmentu w którym była zlokalizowana elektroda lewokomorowa i prawokomorowa, separacji elektrod komorowych, oraz wymiaru poprzecznego serca, w całej grupie żyjących a także w grupach chorych ze zwiększeniem i zmniejszeniem stężenia NT-proBNP. Parametry oceniane w dwóch projekcjach zdjęcia rtg klatki piersiowej. Segment RV bok – położenie elektrody prawokomorowej w projekcji bocznej, segment LV AP – położenie elektrody lewokomorowej w projekcji AP, segment LV bok – położenie elektrody lewokomorowej w projekcji bocznej. Separacja AP – separacja w projekcji przednio-tylnej. Wymiar serca – szerokość sylwetki serca (cm) na zdjęciu rtg klatki piersiowej w projekcji przednio-tylnej.

	Grupa odpowiadających na CRT N = 25				p	Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8				p
	↑ NT-proBNP N = 9		↓ NT-proBNP N = 16			↓ NT-proBNP N = 3		↑ NT-proBNP N = 5		
	SR	SD	SR	SD		SR	SD	SR	SD	
segment LV AP	8,4	4,2	11,1	3,5	0,1226	8,3	2,3	13,4	2,4	0,0360
segment LV bok	9,3	4,4	10,5	3,1	0,4926	9,7	1,2	11,6	1,8	0,1165
segment RV AP	9,3	2,9	10,6	2,6	0,3036	12,7	2,9	9,4	2,2	0,1784
segment RV bok	9,4	4,4	9,7	3,4	0,8875	8,0	0,0	8,8	2,8	0,5543
separacja										
separacja (cm)	7,1	3,1	8,2	3,3	0,3973	9,0	4,3	8,0	3,4	0,7519
separacja pionowa (cm)	3,6	1,9	3,3	2,4	0,7304	2,8	1,9	4,9	3,1	0,2784
separacja pozioma (cm)	6,8	2,7	7,4	3,0	0,6167	9,2	4,1	8,0	2,9	0,7005
separacja AP (cm)	4,8	2,5	5,1	2,5	0,7788	4,5	3,5	5,4	2,6	0,7232
wymiar serca (cm)	17,1	1,3	17,7	4,8	0,6268	16,7	1,5	17,5	1,8	0,4948

Tabela 25b. Wartość średnia segmentu w którym była zlokalizowana elektroda lewokomorowa i prawokomorowa, separacji elektrod komorowych oraz wymiaru poprzecznego serca, w grupach odpowiadających i nieodpowiadających na CRT, podzielonych w zależności od wzrostu lub spadku stężenia NT-proBNP. Segment RV bok – położenie elektrody prawokomorowej w projekcji bocznej, segment LV AP – położenie elektrody lewokomorowej w projekcji AP, segment LV bok – położenie elektrody lewokomorowej w projekcji bocznej. Separacja AP – separacja w projekcji przednio-tylnej. Wymiar serca – szerokość sylwetki serca (cm) na zdjęciu w projekcji przednio-tylnej. ↑ NT-proBNP – zwiększenie stężenia NT-proBNP badane w obserwacji odległej, ↓ NT-proBNP – zmniejszenie stężenia NT-proBNP.

	Grupa osób żyjących N = 33				p	Grupa osób żyjących N = 33				p
	rząd LV AP = 3 N = 12		rząd LV AP = 4 N = 21			rząd LV bok = 1, 2 N = 21		rząd LV bok = 3, 4 N = 12		
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Δ NT-proBNP	5	42%	16	76%	0,0674	11	52%	10	83%	0,1330

Tabela 26a. Liczba i odsetek chorych ze zmniejszeniem stężenia NT-proBNP na wizycie kontrolnej, w grupie osób żyjących, w zależności od lokalizacji elektrody lewokomorowej określonej przy pomocy podziału na rzędy w zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej w projekcjach przednio-tylnej i bocznej. Rząd LV AP = 3 – końcówka elektrody lewokomorowej w rzędzie 3 w projekcji przednio-tylnej, rząd LV AP = 4 – końcówka elektrody lewokomorowej w rzędzie 4 w projekcji przednio-tylnej, rząd LV bok = 1 – końcówka elektrody lewokomorowej w rzędzie 1 w projekcji bocznej, rząd LV bok = 3 – końcówka elektrody lewokomorowej w rzędzie 3 w projekcji bocznej.

	Grupa osób żyjących N = 33				p	Grupa osób żyjących N = 33				p
	rząd RV AP = 2 N = 8		rząd RV AP = 3, 4 N = 25			rząd RV bok = 1, 3 N = 12		rząd RV bok = 4 N = 21		
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Δ NT-proBNP	5	62%	16	64%	0,9999	9	75%	12	57%	0,4567

Tabela 26b. Liczba i odsetek chorych ze zmniejszeniem stężenia NT-proBNP na wizycie kontrolnej, w grupie osób żyjących, w zależności od lokalizacji elektrody prawokomorowej określonej przy pomocy podziału na rzędy w zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej w projekcjach przednio-tylnej i bocznej. Rząd RV AP = 2 – końcówka elektrody prawokomorowej w rzędzie 2 w projekcji przednio-tylnej, rząd RV AP = 3, 4 – końcówka elektrody prawokomorowej w rzędzie 3 lub 4 w projekcji przednio-tylnej, rząd RV bok = 1 – końcówka elektrody prawokomorowej w rzędzie 1 w projekcji bocznej, rząd RV bok = 4 – końcówka elektrody prawokomorowej w rzędzie 4 w projekcji bocznej.

	Grupa osób żyjących N = 33				p
	Opóźnienie VV ≤ 10ms N = 28		Opóźnienie VV > 10ms N = 5		
	N	%	N	%	
Δ NT-proBNP	18	64%	3	60%	0,9999

Tabela 27. Liczba i odsetek chorych, u których zmniejszeniu uległo stężenie NT-proBNP, w grupach z różnym ustawieniem wartości opóźnienia międzykomorowego, w grupie osób żyjących. VV – opóźnienie międzykomorowe.

	Grupa osób żyjących N = 33						p
	Opóźnienie AV stand. N = 19		Opóźnienie AV niestand. N = 6		Migotanie przedsionków N = 8		
	N	%	N	%	N	%	
Δ NT-proBNP	12	63%	3	50%	6	75%	0,6280

Tabela 28. Liczba i odsetek chorych u których zmniejszeniu uległo stężenie NT-proBNP w grupach z różnym ustawieniem wartości opóźnienia przedsionkowo-komorowego oraz w grupie z migotaniem przedsionków. Opóźnienie AV stand. – fabryczne wartości opóźnienia przedsionkowo-komorowego (zwykle 150/120 ms lub 140/100 ms), Opóźnienie AV niestand. – zmodyfikowane ustawienia opóźnienia przedsionkowo-komorowego.

Rola etiologii niewydolności serca w odpowiedzi na terapię resynchronizującą.

W grupie chorych nieodpowiadających na CRT większa była średnia ilość segmentów akinetycznych, częściej w tej grupie elektroda lewokomorowa była zlokalizowana w rejonie akinezy, jednak różnice te nie były istotne statystycznie.

Przy podziale chorych według etiologii niewydolności serca stwierdzono w grupie o etiologii niedokrwiennej wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory z $22,5 \pm 3,6\%$ do $28,2 \pm 8,8\%$ ($p=0,0064$), natomiast w grupie o etiologii nieniedokrwiennej EF wzrosła z $24,2 \pm 5,4\%$ do $29,3 \pm 8,9\%$ ($p=0,0161$). W grupie o etiologii niedokrwiennej istotnie zmniejszył się wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDD) oraz objętość końcowoskurczowa lewej komory (LVESV), a także szerokość zespołu QRS. W grupie o etiologii nieniedokrwiennej nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany wymiarów lewej komory, natomiast istotnemu zwężeniu uległ zespół QRS, chociaż różnica była mniejsza niż w grupie etiologii niedokrwiennej.

Wpływ lokalizacji żyłnej na separację w projekcjach przednio-tylnej i bocznej.

Ze względu na uzyskane wyniki, porównano jak lokalizacja żylna wpływa na separację zmierzoną w rentgenogramie klatki piersiowej w obu projekcjach. W całej grupie separacja bezwzględna i separacja pozioma różniły się istotnie w grupie lokalizacji w żyłę bocznej lub dolnej w porównaniu do lokalizacji w żyłę przedniej. Natomiast separacja mierzona w projekcji przednio-tylnej była istotnie większa dla grupy chorych z elektrodą lewokomorową umieszczoną w żyłę odpowiadającej lokalizacji przedniej. W grupie chorych żyjących wyniki były podobne dla projekcji bocznej. W grupie osób które zmarły nie stwierdzono różnic w separacji bezwzględnej i poziomej, istotnie większa była separacja w grupie z elektrodą w pozycji przedniej (Tab. 31).

	Grupa odpowiadających na CRT N = 25	Grupa nieodpowiadających na CRT N = 8	p	Cała grupa N = 50	Grupa osób żyjących N = 33	Grupa osób zmarłych N = 17	p
Ilość segmentów akinetycznych	4,6 (3,0)	6,8 (3,3)	0,1222	5,2 (3,0)	5,1 (3,2)	5,4 (2,8)	0,7179
Akineza w lokalizacji elektrody lewokomorowej (%)	5 (20%)	3 (38%)	0,3659	10 (20%)	8 (24%)	2 (12%)	0,4606

Tabela 29. Średnia ilość segmentów akinetycznych, oraz ilość chorych z lokalizacją elektrody lewokomorowej w rejonie akinetycznym, w grupach odpowiadających, nieodpowiadających, w całej badanej grupie, grupie osób które przeżyły, oraz w grupie zgonów.

	Etiologia niedokrwienna w grupie osób żyjących N = 20				p	Etiologia nieniedokrwienna w grupie osób żyjących N = 13				p
	Przed wszczepieniem		Po wszczepieniu			Przed wszczepieniem		Po wszczepieniu		
	SR	SD	SR	SD		SR	SD	SR	SD	
EF(%)	22,5	3,6	28,2	8,8	0,0064	24,2	5,4	29,3	8,9	0,0161
6MWT (m)	326,7	97,9	326,9	123,8	0,9950	350,9	112,7	376,1	141,1	0,4502
LVESD (mm)	60,8	7,4	56,7	12,0	0,0782	58,8	6,1	58,7	10,8	0,9501
LVEDD (mm)	71,4	7,1	67,8	9,5	0,0175	70,7	6,6	67,5	10,9	0,1146
LVESV (ml)	202,4	60,6	160,0	69,1	0,0087	181,3	61,0	162,5	64,8	0,0569
LVEDV (ml)	243,4	53,4	219,0	76,9	0,1097	245,2	59,5	237,8	77,3	0,6654
QRS (ms)	179,9	27,0	143,8	21,4	0,0000	169,7	27,7	149,2	21,4	0,0138
NT-proBNP (pg/ml)	3723,8	5581,6	2119,3	1909,8	0,1573	2149,5	1884,6	1502,9	1412,5	0,1620

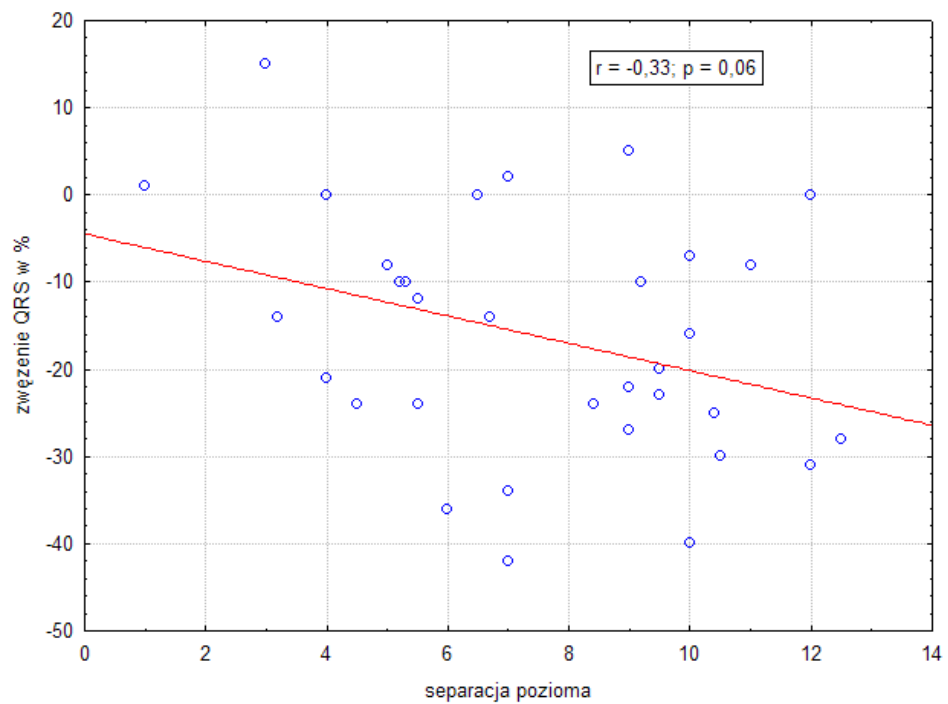
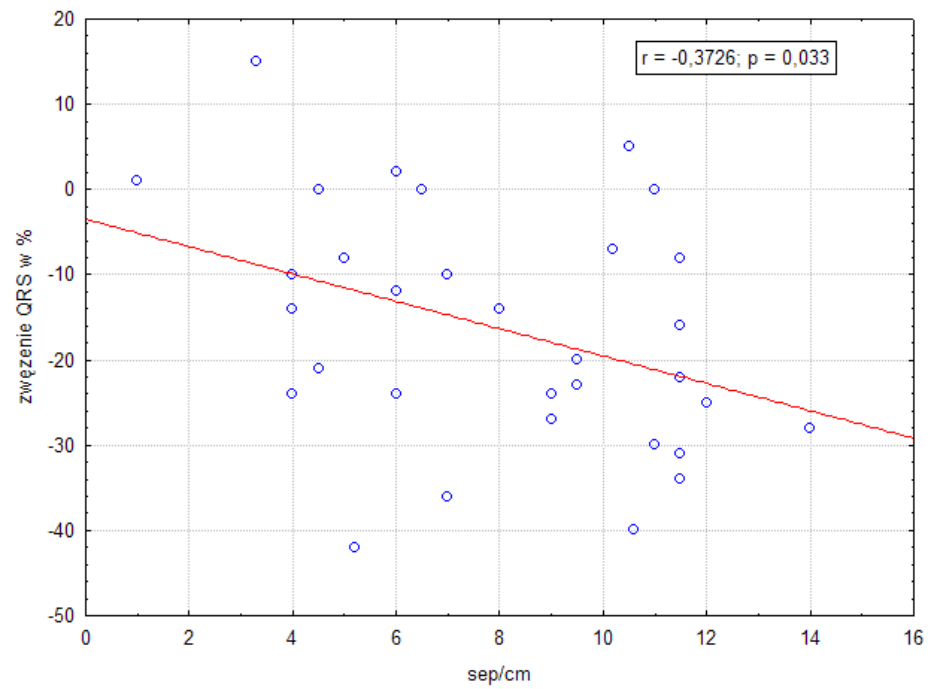
Tabela 30a. Parametry kliniczne, echokardiograficzne, elektrokardiograficzne i laboratoryjne przed wszczepieniem i po wszczepieniu CRT, w zależności od etiologii niewydolności serca, w grupie osób żyjących. SR – średnia arytmetyczna, SD – odchylenie standardowe. EF – frakcja wyrzutowa lewej komory, 6MWT – 6-minutowy test marszowy, LVESD – wymiar końcowoskurczowy lewej komory, LVEDD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, LVESV – objętość końcowoskurczowa lewej komory, LVEDV – objętość końcoworozkurczowa lewej komory, QRS – szerokość zespołu QRS, NT-proBNP – stężenie NT-proBNP w osoczu chorych.

	Etiologia niedokrwienna w grupie osób które zmarły N = 14		Etiologia nieniedokrwienna w grupie osób które zmarły N = 3		p
	Przed		Przed		
	SR	SD	SR	SD	
EF (%)	21,4	4,4	21,7	11,0	0,9737
6MWT (m)	276,9	84,7	203,3	179,7	0,5548
LVEDD (mm)	64,3	7,8	81,0	19,0	0,2649
LVEDD (mm)	75,4	6,3	89,3	17,2	0,2942
LVESV (ml)	184,5	51,9	331,0	184,0	0,3011
LVEDV (ml)	231,7	61,2	423,3	234,4	0,2917
QRS (ms)	184,8	23,2	186,3	45,9	0,9594
NT-proBNP (pg/ml)	6260,9	2871,5	2807,7	1559,1	0,0294

Tabela 30b. Parametry kliniczne, echokardiograficzne, elektrokardiograficzne i laboratoryjne, przed wszczepieniem CRT, w zależności od etiologii niewydolności serca, w grupie osób które zmarły. SR – średnia arytmetyczna, SD – odchylenie standardowe. EF – frakcja wyrzutowa lewej komory, 6MWT – 6-minutowy test marszowy, LVEDD – wymiar końcowoskurczowy lewej komory, LVEDD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, LVESV – objętość końcowoskurczowa lewej komory, LVEDV – objętość końcoworozkurczowa lewej komory, QRS – szerokość zespołu QRS, NT-proBNP – stężenie NT-proBNP w osoczu chorych.

	Cała grupa N = 50				p	Grupa osób żyjących N = 33				p	Grupa osób zmarłych N = 17				p
	Lokalizacja przednia N = 15		Lokalizacja boczna + dolna N = 35			Lokalizacja przednia N = 12		Lokalizacja boczna + dolna N = 21			Lokalizacja przednia N = 3		Lokalizacja boczna + dolna N = 14		
	średnia	SD	średnia	SD		średnia	SD	średnia	SD		średnia	SD	średnia	SD	
separacja (cm)	6,4	2,4	9,1	2,7	0,0010	5,9	2,2	9,2	3,1	0,0015	8,4	2,3	9,1	1,8	0,6460
separacja pionowa (cm)	3,3	1,4	3,3	2,4	0,9917	3,3	1,6	3,7	2,7	0,5679	3,3	0,6	2,7	1,8	0,2818
separacja pozioma (cm)	6,2	2,3	8,8	2,4	0,0010	5,6	2,0	8,6	2,8	0,0014	8,5	2,2	9,2	1,6	0,6452
separacja AP (cm)	6,3	2,2	4,6	2,3	0,0211	5,9	2,2	4,5	2,5	0,1094	8,0	1,3	4,8	1,9	0,0257

Tabela 31. Średnia separacja elektrod lewokomorowej i prawokomorowej, separacja pionowa, separacja pozioma, w zdjęciu klatki piersiowej w projekcji bocznej, oraz separacja w projekcji przednio-tylnej w zależności od lokalizacji elektrody lewokomorowej w żyle przedniej lub bocznej/dolnej w całej grupie, grupie żyjących oraz grupie zgonów.



Rycina 14. Korelacja zwężenia QRS z separacją oraz separacją poziomą mierzoną w rentgenogramie klatki piersiowej w projekcji przednio-tylnej. Sep/cm – separacja w projekcji przednio-tylnej w cm.

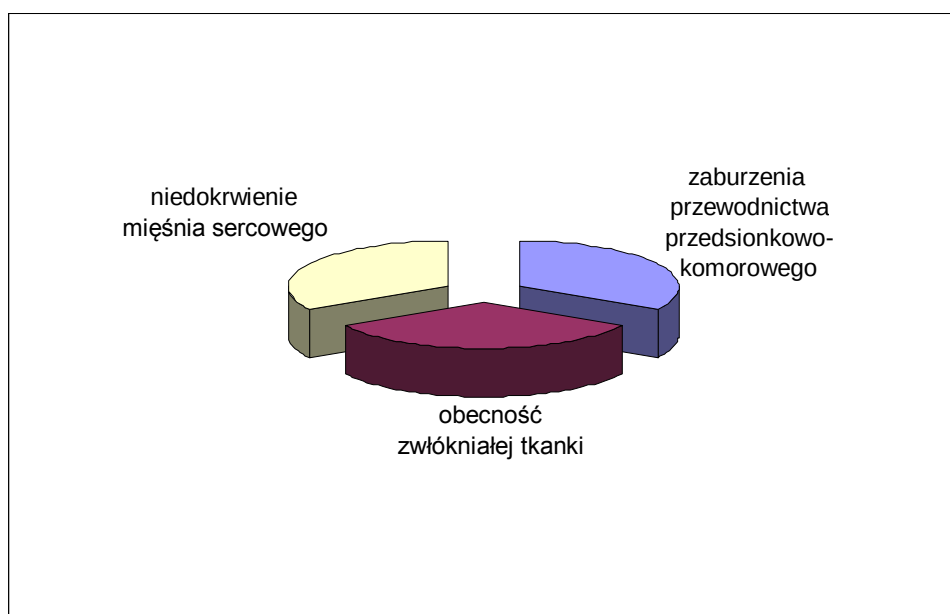
VI. OMÓWIENIE WYNIKÓW.

Odpowiedź na terapię resynchronizującą.

Średni czas obserwacji w badaniach z których czerpiemy najwięcej wiedzy na temat CRT wynosił od 6 do 18 miesięcy [110]. Nie określono do tej pory czasowej granicy skuteczności CRT. W jednej z prac średni czas obserwacji wynosił 3.0 ± 1.0 roku, był więc zbliżony do założonego w niniejszej pracy, jednak głównymi ocenianymi punktami końcowymi były zgon lub przeszczep serca [111]. Niedawno opublikowane wyniki badania MADIT-CRT obejmują co prawda dość długi czas obserwacji, ale grupa badana złożona była z chorych pozostających w niższych klasach NYHA [42]. Z kolei w badaniu DiBiase okres obserwacji był dość długi a oceniane parametry zbliżone do omawianej pracy [112]. W pracy doktorskiej relatywnie długi okres obserwacji w grupie żyjących, wynoszący 3.8 roku, pozwala wnioskować o pozytywnym efekcie początkowego remodelingu i jego dalszym utrzymywaniu się.

Odpowiedź na CRT wg założonego kryterium stwierdzono u 25 chorych z grupy 50 osób. Jako nieodpowiadających sklasyfikowano 8 chorych z grupy żyjących. Spośród 17 osób które zmarły u 4 przyczyną zgonu była choroba nowotworowa, u jednej zatorowość płucna. Przy założeniu, że nagłe zatrzymanie krążenia oraz skrajne nasilenie niewydolności serca jest obrazem braku odpowiedzi na resynchronizację można powiększyć grupę nieodpowiadających do 20 osób co stanowi 40%. W większości dostępnego piśmiennictwa odsetek osób z brakiem odpowiedzi na CRT oscyluje wokół 30% [113, 114]. Takie wyniki dotyczyły krótszego czasu obserwacji, natomiast w niektórych pracach brak odpowiedzi dotyczył od 17,6% do 56% pacjentów [57, 115, 116, 117]. W ocenie odsetka osób odpowiadających na CRT istotne znaczenie mają też przyjęte kryteria odpowiedzi. Brak poprawy klinicznej występuje, jak wspomniano wyżej, u około 30% chorych, natomiast przy zastosowaniu kryteriów głównie echokardiograficznych, tak jak w pracy doktorskiej, liczba ta wzrasta do 40-50% [118]. Wynik pracy jest zatem zbliżony do wyników większości doniesień na temat CRT. W przypadku nieuwzględnienia grupy zgonów, odsetek nie odpowiadających na CRT w grupie żyjących wynosiłby 24%.

W grupie odpowiadających poprawie uległy wszystkie oceniane parametry które zwykle są brane pod uwagę przy ocenie odpowiedzi na resynchronizację. W grupie nieodpowiadających nie stwierdzono cech pozytywnego remodelingu, natomiast obserwowano skrócenie szerokości QRS oraz zmniejszenie stężenia BNP. Zjawisko to można tłumaczyć szeroko omawianą w piśmiennictwie rozdzielnością dyssynchronii elektrycznej i mechanicznej [119, 120, 121, 122, 123]. Ujednolicenie fali pobudzenia elektrycznego lewej komory nie zawsze przekłada się na poprawę jej funkcji mechanicznej. Ponadto mechaniczna dyssynchronia może być w różnym stopniu modelowana przez trzy składowe (Ryc. 13).



Rycina 15. Podstawowe składowe dyssynchronii mechanicznej.

W pracy doktorskiej nie oceniano poprawy przy użyciu klasy czynnościowej wg NYHA, pomimo że jest to metoda używana w większości badań oceniających efekt wdrożenia terapii resynchronizującej. Jednak sposób oceny klasy czynnościowej, używane w niektórych badaniach podziały stopni na wartości ułamkowe, mimo że korelują często z pozytywnym remodelingiem to biorąc pod uwagę efekt placebo terapii resynchronizującej nie wydają się być precyzyjnym sposobem pomiaru klinicznej poprawy.

Główny mechanizm zgonów w badanej grupie stanowiło nagłe zatrzymanie krążenia. Pokrywa się to z rozkładem klas czynnościowych NYHA

wyjściowo w badanej grupie gdzie dominowała klasa III i jest zgodne z dotychczasowymi obserwacjami, w których w klasie III wg NYHA przyczyną zgonów jest złośliwa arytmia komorowa natomiast w klasie IV wg NYHA – nasilenie niewydolności serca.

Żyłna lokalizacja elektrod komorowych a odpowiedź na CRT.

W większości prac dotyczących CRT podkreślana jest rola umieszczenia elektrody lewokomorowej w rejonie największego opóźnienia w celu optymalnej redukcji asynchronii międzykomorowej i śródkomorowej [124, 125, 126, 127]. Pomimo zgodności ekspertów, zastosowanie tych zaleceń w codziennej praktyce klinicznej nie jest proste. Uzależnienie od anatomii spływu żylnego, rola miejsca fiksacji elektrody prawokomorowej wpływają na często rozbieżne wyniki różnych badań.

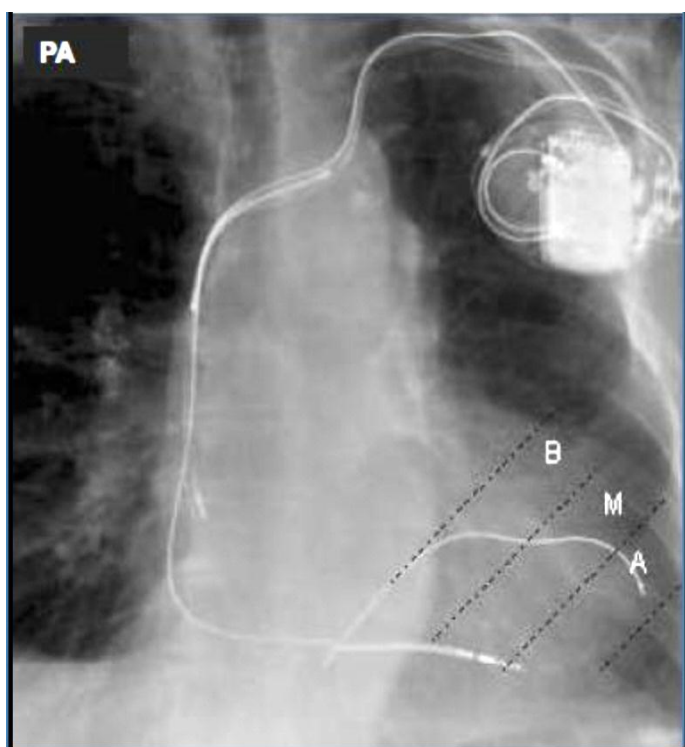
W pracy doktorskiej zostały wykorzystane najprostsze techniki służące ocenie lokalizacji elektrod komorowych. Łatwe do zastosowania i tanie, powszechnie stosowane, dostarczają w krótkim czasie wstępnych informacji o powodzeniu zabiegu.

W dotychczas opublikowanym piśmiennictwie preferowano ścianę tylną lub boczną jako optymalną lokalizację dla elektrody lewokomorowej [128]. Od początkowej dezaprobaty dla lokalizacji przedniej lub przednio-bocznej opinia powoli przesunęła się w kierunku negacji jedynie położenia koniuszkowego co udowodniono w badaniu MADIT-CRT oraz w wynikach które niedawno opublikowali Merchant i wsp. [43, 129]. Stwierdzili oni że pozycja koniuszkowa, określana m. in. na podstawie rentgenogramu klatki piersiowej, w porównaniu do pozycji środkowokomorowej i podstawnej wiązała się z mniejszym wzrostem frakcji wyrzutowej oraz mniejszą redukcją wymiarów skurczowego i rozkurczowego lewej komory (Ryc. 13). W pracy Wiltona i wsp. również użyto tylko klasycznego zdjęcia radiologicznego klatki piersiowej w projekcjach przednio-tylnej i bocznej do określania położenia elektrody lewokomorowej. Stwierdzono że pozycja przednia, w porównaniu do pozycji bocznej i tylnej, jest niezależnym czynnikiem zwiększającym 2-3 krotnie ryzyko braku odpowiedzi na CRT, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu z innych powodów, a także przeszczepu serca. W odróżnieniu od pracy

doktorskiej oceniana była klasa NYHA i wymienione wyżej punkty końcowe [130].

Inne były jednak opublikowane rok później wyniki badania COMPANION, w którym lokalizacja elektrody w pozycji przedniej, bocznej czy tylnej nie miała wpływu na długoterminowe parametry kliniczne i echokardiograficzne [52]. Może to wiązać się z wynikami badania Ansalone'a w którym u 43% chorych miejscem najpóźniejszej aktywacji nie były segmenty boczne ani tylnoboczne [131]. W innym badaniu z kolei stwierdzono że najpóźniejsza aktywacja lewej komory dotyczyła segmentów przednich lub dolnych [132].

W pracy doktorskiej nie stwierdzono związku lokalizacji przedniej z odpowiedzią na CRT. Podkreślić należy że u żadnego z chorych elektroda lewokomorowa nie była zlokalizowana w pozycji skrajnie koniuszkowej. Natomiast byli chorzy z lokalizacją w miejscu odpowiadającym rejonowi „A” wg Merchanta i wsp., jednak zbyt mała reprezentacja tej grupy nie pozwala na wiążącą interpretację wyników.



Rycina 16. Podział na segmenty koniuszkowy, środkowo-komorowy, i podstawny. Zadoptowano z „Impact of left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes”, Heart Rhythm, Vol 7, No 5, May 2010.

W ocenie efektów klinicznych, echokardiograficznych i elektrokardiograficznych CRT badanych w pracy doktorskiej uwagę zwracają

niewielko odbiegające od większości doniesień wyniki. Sugerują one większy odwrotny remodeling lewej komory dla lokalizacji określonej na podstawie śródoperacyjnej venografii oraz zdjęcia klatki piersiowej jako przednia. Mimo braku istotności statystycznej, w grupie pozycji „przedniej” elektrody lewokomorowej większa była redukcja wymiarów i objętości lewej komory. Natomiast w grupie nieodpowiadających parametry w podgrupie lokalizacji bocznej i dolnej świadczą o dalszym poszerzaniu i zwiększeniu objętości lewej komory serca.

Różnica występowała jedynie w szerokości zespołu QRS – w grupie odpowiadających większa redukcja QRS odpowiadała lokalizacji w żyłach bocznej lub dolnej, natomiast w grupie nieodpowiadających na CRT większe zwężenie QRS dotyczyło lokalizacji przedniej. Wszystkie różnice nie były istotne statystycznie.

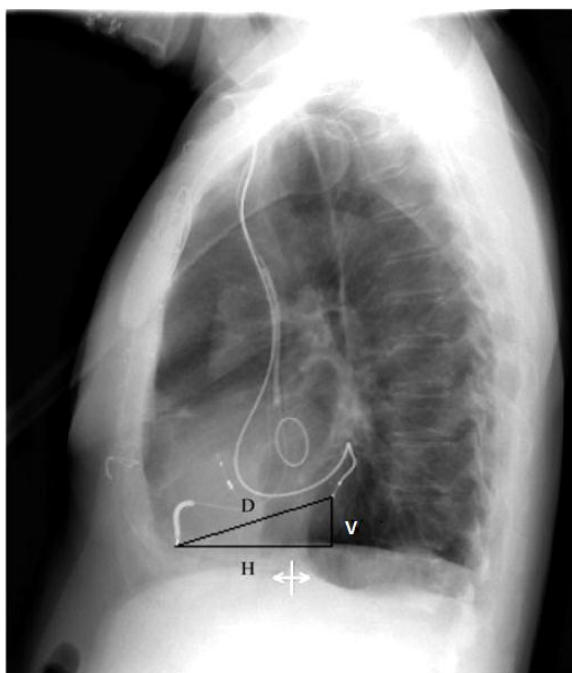
Mimo braku istotności zauważyć należy że wyniki te nie są zgodne z doniesieniami na temat zwężenia zespołu QRS po wdrożeniu terapii resynchronizującej jako jednego z niewielu skutecznych predyktorów długoterminowej odpowiedzi na CRT [86]. Sugerują one że w grupie odpowiadających na CRT większy remodeling, związany z lokalizacją przednią łączył się jednocześnie z mniejszym zwężeniem zespołu QRS. Natomiast w grupie nieodpowiadających mimo korekty dyssynchronii elektrycznej przez CRT nie doszło do wytworzenia zjawiska odwrotnego remodelingu.

Separacja elektrod komorowych.

Zdjęcie klatki piersiowej pozwala określić wzajemne położenie elektrod komorowych w dwóch płaszczyznach. Zwykle najwięcej informacji uzyskać można ze zdjęcia w projekcji bocznej. Podręczniki traktujące o technicznych aspektach implantacji CRT, w oparciu o dotychczasowe badania podkreślają że im większa separacja tym bardziej prawdopodobne że chory będzie należał do grupy odpowiadających na resynchronizację [133]. W ocenie „ostrego”, tzn. mierzonego po zabiegu efektu resynchronizacji (pomiar $\Delta p/\Delta t$ – inwazyjny pomiar kurczliwości lewej komory) stwierdzano korzystny efekt zależny od wielkości separacji poziomej i bezpośredniej ocenianej na podstawie zdjęcia bocznej klatki piersiowej [134].

Nieznana jest dokładność z jaką boczne zdjęcie kl. piersiowej pozwala na ocenę położenia elektrody lewokomorowej. W jednym z badań opublikowanych w 2011 r. porównywano położenie elektrody lewokomorowej oceniane w tradycyjnym zdjęciu klatki piersiowej w dwóch projekcjach i w tomografii komputerowej. W rentgenogramie położenie elektrody lewokomorowej było oceniane jako: podstawne, środkowokomorowe, koniuszkowe oraz przednie, boczne i tylne. W porównaniu do tomografii, poprawna lokalizacja elektrody była stwierdzona: w 100% w lokalizacji podstawnej, w 60% w lokalizacji środkowo-komorowej, w 39% w koniuszkowej w projekcji przednio-tylnej oraz 0% w przedniej, 12% w bocznej i 77% w tylnej lokalizacji w projekcji bocznej. Biorąc pod uwagę obie projekcje rtg – AP i boczną, w porównaniu do tomografii komputerowej położenie elektrody zostało sklasyfikowane nieprawidłowo w 62% [135].

W pracy doktorskiej jedyną istotną różnicą była separacja pozioma pomiędzy elektrodą prawo komorową i lewokomorową, mierzona w projekcji bocznej. Jednak wynik był odmienny od spodziewanego – większa separacja występowała w grupie zgonów. Pozostaje to w sprzeczności z pracą Buck i wsp., w której również mierzono separację w zdjęciu bocznym – bezwzględną, pionową i poziomą (ryc. 1). Stwierdzono że jedynie separacja pozioma różni się istotnie statystycznie, ale była ona większa w grupie odpowiadających [136].



Rycina 17. Metoda pomiaru separacji w projekcji bocznej w badaniu Buck i wsp. H – separacja pozioma, D – separacja bezwzględna, V - separacja pionowa. Zaadoptowano z Buck S, Maass A H, Nieuwland W, Rutger R L, Van Veldhuisen D, and Van Gelder I. *Impact of interventricular lead distance and the decrease in septal-to-lateral delay on response to cardiac resynchronization therapy.* *Europace* (2008) 10, 1313–1319.

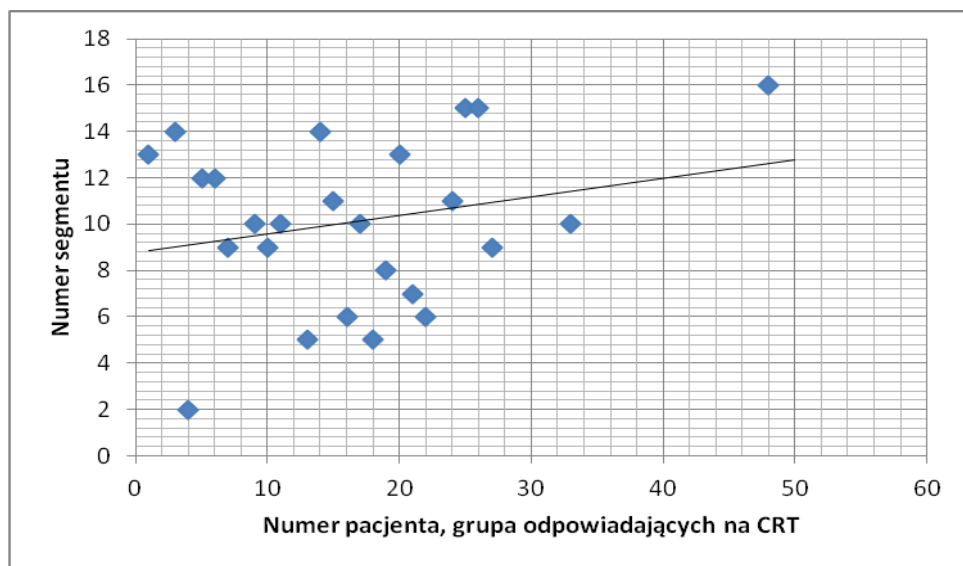
W niniejszej pracy nieistotne statystycznie różnice o podobnym charakterze dotyczyły wszystkich rodzajów separacji w projekcji bocznej. W projekcji przednio-tylnej nie stwierdzono różnic, co sugeruje że ocena w tej projekcji nie ma znaczenia w przewidywaniu odpowiedzi na CRT.

Co do pomiarów separacji w zdjęciu bocznym klatki piersiowej, to dwa czynniki dodatkowe należy wziąć pod uwagę. Pierwszy to położenie elektrody prawokomorowej. Dla efektu stymulacji badane były pod względem skuteczności dwa położenia – wierzchołek prawej komory oraz tor wypływu. Tymczasem, nawet przy lokalizacji w zakresie toru wypływu lub środkowego odcinka przegrody międzykomorowej, wahania separacji mogą być znaczne. Z tego względu zdecydowano się zastosować metodę określenia osobno położenia elektrody prawokomorowej i lewokomorowej przy użyciu podziału sylwetki serca na rzędy i segmenty. Drugi czynnik to zasadniczy brak w badanej grupie wyników skrajnie niskich wartości. Jednak zaobserwowana tendencja do odwrotnych wyników, w porównaniu z niektórymi dotychczasowymi publikacjami, pozostaje w pewnym stopniu niewytłumaczalna.

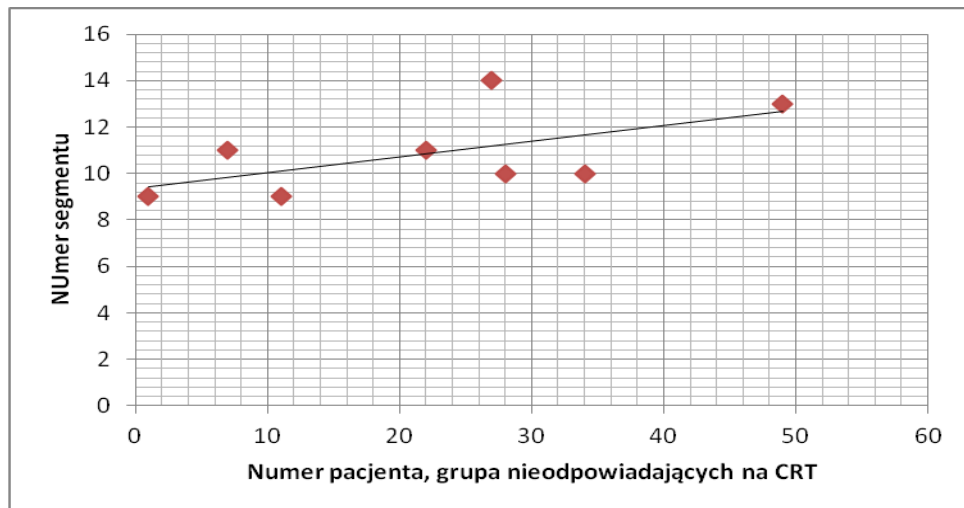
Porównując separację z lokalizacją żylną można uzyskać informację że z lokalizacją przednią, dla której stwierdzono większe odwrócenie remodelingu w grupie odpowiadających, była związana mniejsza separacja w tej grupie, co wydaje się podkreślać mniej istotne tego cały czas podkreślanego parametru w przewidywaniu odpowiedzi na CRT. Wyniki są zgodne z pracami doświadczalnymi Helma, w których stwierdził, że przy stałej lokalizacji elektrody prawokomorowej, efekt ujednolicenia pobudzenia lewej komory zależał nie od bezwzględnej odległości obu elektrod komorowych, ale ściśle od położenia elektrody lewokomorowej w stosunku do miejsca największego opóźnienia. Jednocześnie w pracy podkreślone zostało, że miejsce największego opóźnienia nie jest z reguły punktem, ale przeważnie obszarem obejmującym ok. 100 stopni obwodu lewej komory i zaczynającym się ok. 30 stopni od rowka międzykomorowego na przedniej powierzchni serca [137]. Te spostrzeżenia podkreślają istotną rolę śródzabiegowych pomiarów wartości opóźnienia, odczytywanego przy pomocy elektrody lewokomorowej w czasie rytmu

własnego pacjenta, ale przede wszystkim podczas stymulacji z zaklinowanej wcześniej elektrody prawokomorowej.

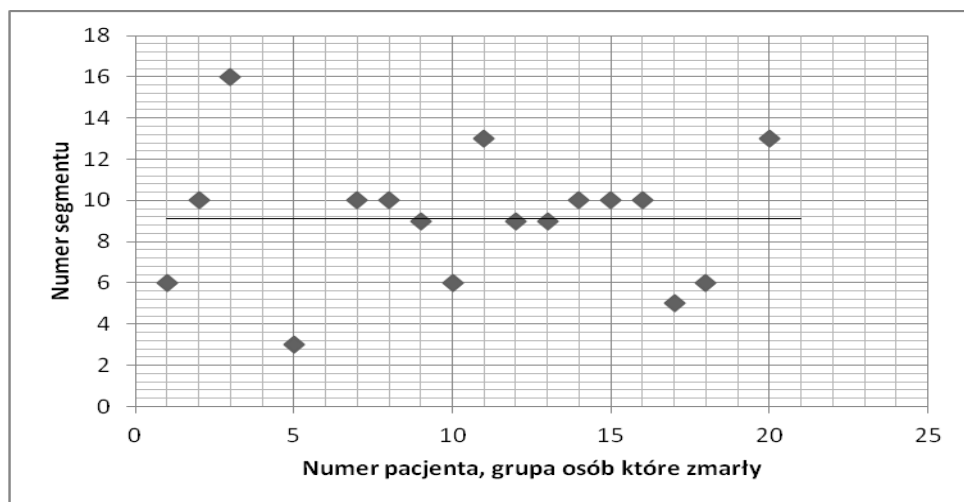
Przy użyciu podziału sylwetki serca na segmenty, średnie wartości segmentów określających położenie poszczególnych elektrod w dwóch zastosowanych projekcjach (przednio-tylna i boczna) nie wykazywały różnic pomiędzy grupami odpowiadających i nie odpowiadających na resynchronizację. Nieistotna statystycznie, choć zaznaczona była różnica w segmencie lokalizującym elektrodę lewokomorową w projekcji bocznej – tutaj wynik był zgodny z oczekiwaniami, w grupie nieodpowiadających na CRT średni segment był wyższy, co było związane z przemieszczeniem końcówki elektrody bardziej do przodu, w kierunku koniuszka serca. Natomiast w porównaniu grupy zgonów i grupy żyjących, podobnie jak w przypadku separacji, przewaga korzystniejszej pozycji elektrody lewokomorowej była w grupie zgonów.



Rycina 18a. Rozkład lokalizacji końcówki elektrody lewokomorowej w grupie osób odpowiadających na CRT. Numer segmentu – lokalizacja końcówki elektrody lewokomorowej w projekcji bocznej przy zastosowaniu podziału sylwetki serca na segmenty.



Rycina 18b. Rozkład lokalizacji końcówki elektrody lewokomorowej w grupie osób nieodpowiadających na CRT. Numer segmentu – lokalizacja końcówki elektrody lewokomorowej w projekcji bocznej przy zastosowaniu podziału sylwetki serca na segmenty.



Rycina 18c. Rozkład lokalizacji końcówki elektrody lewokomorowej w grupie osób które zmarły. Numer segmentu – lokalizacja końcówki elektrody lewokomorowej w projekcji bocznej przy zastosowaniu podziału sylwetki serca na segmenty.

Oprócz podziału na segmenty, zastosowano drugą metodę określania położenia elektrod komorowych, uniezależniając wyniki od wymiaru pionowego przez podział sylwetki serca na rzędy. Nie uzyskano ani istotności statystycznej, ani potwierdzenia oczekiwanych na podstawie dotychczasowej literatury wyników – w projekcji bocznej w grupie odpowiadających nie stwierdzono tendencji do lokalizowania elektrody lewokomorowej w rzędach 1 i 2, które teoretycznie powinny być najlepszym miejscem do stymulacji lewej komory.

Pewną prawidłowość obserwowano dla elektrody lewokomorowej w projekcji przednio-tylnej – w grupie odpowiadających końcówka była zlokalizowana bardziej bocznie. Wyższa wartość rzędu w tej projekcji odpowiadała lokalizacji w segmentach A i M wg Merchanta, co powinno wiązać się z gorszą odpowiedzią na CRT. Biorąc pod uwagę brak istotności statystycznej, zaobserwowana zależność nie wydaje się być przydatna w przewidywaniu odpowiedzi na CRT. Jednak brak zgodności z innymi pracami podkreśla konieczność dalszych badań nad opisywanym zagadnieniem.

Wpływ etiologii niewydolności serca.

Etiologia niewydolności serca może mieć wpływ na odpowiedź na CRT, między innymi przez wieloczynnikowy charakter dyssynchronii mechanicznej, w której zarówno niedokrwienie mięśnia sercowego jak i obecność blizny może wpływać na wynik resynchronizacji. Wiele badań podkreśla wpływ obecności blizny po przebyłym zawale serca w rejonie pożądanej lokalizacji elektrody lewokomorowej. Oprócz stymulacji w regionie pozbawionym kardiomiocytów, również obecność akinetycznych obszarów blizny w innych segmentach mięśnia sercowego, często mierzona jako tzw. całkowity odsetek blizny, ma znaczenie w odpowiedzi na CRT [138, 139]. Czynnikiem ten jest z reguły klasyfikowany jako pogarszający odpowiedź na CRT, nawet jeśli współistnieje ze znacznego stopnia dyssynchronią. Cały czas toczy się dyskusja, który z tych dwóch parametrów ma większy wpływ na odpowiedź na CRT. Wg pracy Jansena i wsp. jedynie dyssynchronia lewej komory była czynnikiem prognostycznym odwrócenia remodelingu lewej komory [140]. Z kolei Bleeker i wsp. stwierdzili, że większe znaczenie ma obecność blizny w lokalizacji tylna-bocznej [141].

Wyniki badania ilości segmentów akinetycznych, oraz przybliżonej lokalizacji elektrody lewokomorowej w rejonie akinezy, przy pomocy podstawowych metod echokardiograficznych i radiologicznych zastosowanych w pracy doktorskiej, potwierdziły nieistotną statystycznie ale zauważalną różnicę w odpowiedzi na CRT pomiędzy grupami o niedokrwiennej i nieniedokrwiennej etiologii niewydolności serca. Utrata kurczliwego miokardium w wyniku zawału zwiększa ryzyko braku odpowiedzi na CRT. Uzyskane wyniki pozostające w zgodności z pochodzącymi z większych badań potwierdzają użyteczność

najprostszych metod obrazowania w przewidywaniu odpowiedzi na terapię resynchronizującą, które mogą być alternatywą dla bardziej skomplikowanych choć dokładniejszych metod.

Również w grupie zgonów nieznacznie większy był odsetek osób z etiologią niedokrwienną, co potwierdza jej niekorzystny wpływ na efekt resynchronizacji.

Programowalne parametry stymulatora.

Fizjologicznie skurcz lewej komory wyprzedza skurcz prawej komory o kilka milisekund. Nowoczesne stymulatory pozwalają nie tylko naśladować tę naturalną sekwencję, ale też modyfikować ją pod kontrolą parametrów hemodynamicznych i elektrycznych [142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149].

Jednym z programowalnych parametrów stymulatora jest opóźnienie międzykomorowe. Jego ustawienie decyduje o tym która z komór jest pobudzana pierwsza, oraz po jakim czasie rozpoczyna się pobudzenie drugiej komory. Oparte o pomiary echokardiograficzne badania wykazały, że pobudzenie jednoczesowe obu komór nie jest optymalne [150]. W innych badaniach stwierdzono zwiększenie odsetka odpowiedzi na CRT, poprawę jakości życia, tolerancji wysiłku, frakcji wyrzutowej przy niejednoczesnym pobudzeniu obu komór [151, 152, 153]. Z kolei w randomizowanych badaniach, takich jak Rhythm II ICD i DECREASE HF, nie stwierdzono różnic w klasie NYHA i teście 6-minutowego marszu w zależności od modyfikacji tego parametru [154, 155].

W pracy doktorskiej nie stwierdzono różnic w ustawieniach opóźnienia międzykomorowego w grupach odpowiadających i nieodpowiadających na CRT. Nie stwierdzono również różnic pomiędzy grupą żyjących i zmarłych. Większość chorych miała ustawione parametry fabryczne, które zapewniają niejednoczesne pobudzenie prawej i lewej komory. Natomiast nieistotna statystycznie redukcja wymiarów lewej komory i frakcji wyrzutowej (LVESV, LVEDV, LVESD, LVEDD, EF), która potwierdza wystąpienie odwrotnego remodelingu, była bardziej wyrażona w grupie z opóźnieniem międzykomorowym wynoszącym więcej niż 10 ms.

Opóźnienie przedsionkowo-komorowe pozwala zaprogramować czas po jakim jest pobudzana komora w stosunku do własnego lub wystymulowanego zdarzenia przedsionkowego. Nieoptymalne zaprogramowanie tego parametru może skutkować nawet 10-15% zmniejszeniem rzutu serca [156, 157]. W większości badań klinicznych (MIRACLE, CARE-HF, COMPANION) wartość opóźnienia AV optymalizowano, przy czym metoda używana w tym celu była różna. Natomiast w badaniu CON-TAK CD ustawienia AV nie były modyfikowane [158].

W pracy doktorskiej decyzja o zmianie wartości opóźnienia przedsionkowo-komorowego była podejmowana głównie w sytuacji niedostatecznego odsetka stymulacji biwentrykularnej. Parametr ten nie był optymalizowany rutynowo u wszystkich chorych. Wyniki sugerujące zahamowanie przebudowy lewej komory były rejestrowane w grupie w której opóźnienie przedsionkowo-komorowe zostało zmodyfikowane. Podobnie postępowano w przypadku opóźnienia międzykomorowego. U części pacjentów wartość ta była zmieniana w oparciu o aktualne dane z piśmiennictwa. U tych chorych również stwierdzono cechy odwrotnego remodelingu lewej komory.

Uzyskane wyniki są zgodne z większością publikacji sugerujących że programowalne parametry opóźnień są dodatkowym narzędziem korygującym zaburzenia synchronii skurczu [159].

Migotanie przedsionków.

Obecność migotania przedsionków u chorych kwalifikowanych do terapii resynchronizującej od początku budziło kontrowersje. Małe badania wykazywały poprawę u tych chorych, ale byli oni wykluczani z dużych badań [160, 161, 162]. Większość pacjentów włączanych do badań miała wykonywaną ablację łącza przedsionkowo-komorowego w celu lepszej kontroli częstości rytmu komór i zagwarantowania wymaganego odsetka stymulacji dwukomorowej [163, 164].

W pracy doktorskiej uwagę zwraca z jednej strony mniejszy wpływ migotania przedsionków na odpowiedź na CRT – więcej osób z tą arytmia był w grupie odpowiadających. Również zmiana wymiarów i objętości lewej komory (z wyjątkiem objętości końcoworozkurczowej – LVEDV) była większa w grupie migotania przedsionków. Istotnie statystycznie było wydłużenie dystansu w teście

6-minutowego marszu oraz zwężenie zespołu QRS w grupie chorych z migotaniem przedsionków, w porównaniu do grupy z rytmem zatokowym. Ponieważ u wszystkich chorych z migotaniem przedsionków stosowano farmakologiczną kontrolę częstości rytmu komór, wystarczającą do osiągnięcia odpowiedniego odsetka stymulacji biwentrykularnej, uzyskane wyniki, mimo że dotyczące małej grupy pacjentów, pozwalają zanegować rolę utrwalonego migotania przedsionków jako czynnika zmniejszającego pozytywną odpowiedź na terapię resynchronizującą.

Istotną rolę odgrywa też napadowe migotanie przedsionków co udowodnił Boriani i wsp. Stwierdzili oni że u około 1/3 chorych z wszczepionym urządzeniem resynchronizującym i napadowym migotaniem przedsionków dochodzi do epizodów niekontrolowanego przyspieszenia czynności komór w trakcie epizodu arytmii, co jest związane ze zwiększeniem częstości hospitalizacji, ryzyka zgonu oraz suboptymalnym efektem CRT [165].

NT-proBNP.

Mózgowy peptyd natriuretyczny i jego N-końcowa nieaktywna część są neurohormonami, uwalnianymi między innymi przez komórki mięśniówki lewej komory w odpowiedzi na nadmierne obciążenie jej ściany. Z tego względu jest używany do oceny dysfunkcji skurczowej lewej komory oraz do monitorowania odpowiedzi na CRT [166, 167]. Zmniejszenie stężenia BNP odbywa się między innymi w mechanizmie poprawy kurczliwości lewej komory, zmniejszenia fali zwrotnej przez zastawkę mitralną i przez to zmniejszenia obciążenia lewej komory [168]. W badaniu CARE-HF stwierdzono że brak spadku stężenia NT-proBNP w 3 miesiące po wszczępieniu CRT jest związany ze zwiększeniem śmiertelności całkowitej w obserwacji długoterminowej [169, 170, 171].

W pracy doktorskiej zaobserwowano że wyjściowe stężenie NT-proBNP było wyższe w grupie osób które zmarły w porównaniu do grupy żyjących. W obserwacji odległej w grupie odpowiadających na CRT zmniejszenie stężenia NT-proBNP było większe w porównaniu do grupy nieodpowiadających. Podkreślić należy że w grupie osób uznanych za nieodpowiadających na resynchronizację („non-responder”) stężenie to również uległo zmniejszeniu.

Większe stężenie badanej substancji obserwowano w grupie o etiologii niedokrwiennej. Nie stwierdzono wpływu rodzaju żyły w której została umieszczona elektroda lewokomorowa na zmiany stężenia NT-proBNP. Efekt lokalizacji elektrody lewokomorowej ocenianej w projekcji bocznej przy użyciu podziału na rzędy był zgodny z oczekiwanymi założeniami – elektroda umieszczona w tylnej połowie sylwetki serca wiązała się z większym zmniejszeniem stężenia NT-proBNP. Natomiast w projekcji przednio-tylnej zmniejszenie stężenia było związane bardziej z rzędem 4 niż 3, co sugeruje położenie elektrody przesunięte w kierunku lewego obrysu serca. Może to odpowiadać ścianie bocznej, ale nie wykluczone jest położenie bardziej przednie lub koniuszkowe.

Zmiana stężenia BNP w pewnym stopniu odzwierciedla korzystne zmiany jakie wynikają z zahamowania i odwrócenia niekorzystnego remodelingu po wdrożeniu terapii resynchronizującej. Jednak zależność tego biochemicznego parametru od wielu czynników, obserwowane zmniejszenie stężenia nawet przy braku odwrotnego remodelingu, w chwili obecnej kwalifikuje go tylko jako pomocniczy przy ocenie chorych z niewydolnością serca i CRT.

Szerokość zespołu QRS.

Ocena szerokości i morfologii zespołu QRS jest najstarszym i jednocześnie jednym z najczęściej omawianych parametrów używanych zarówno do kwalifikacji chorych do terapii resynchronizującej, jak i do oceny jej skuteczności. Zmiana czasu trwania zespołu QRS powodowana przez stymulację biwentrykularną i „elektryczną resynchronizację” nie zawsze jest związana z wpływem na mechaniczną niejednorodność skurczu lewej komory serca [172]. Kim i wsp. stwierdzali że zwężenie QRS jest związane ze zwiększeniem objętości wyrzutowej przez zmniejszenie objętości końcoworozkurczowej lewej komory (LVEDV) [173]. Taką zależność, istotną statystycznie, obserwowano w niniejszej pracy w grupie odpowiadających na CRT. Jednak w grupie nieodpowiadających również doszło do zwężenia zespołu QRS, natomiast LVEDV uległa zwiększeniu, co przeczy roli zwężenia QRS jako czynnika potwierdzającego zahamowanie remodelingu lewej komory (Tab.13). Większa redukcja szerokości QRS była związana z wydłużeniem testu 6-minutowego

marszu i wzrostem frakcji wyrzutowej, ale w grupie chorych z migotaniem przedsionków.

Szerokość zespołu QRS nie różniła się istotnie w grupach z różną lokalizacją żylną elektrody lewokomorowej. Może to świadczyć o mniejszym wpływie rodzaju żyły na resynchronizację „elektryczną”. Nieistotne różnice w grupach odpowiadających i nieodpowiadających na CRT, gdzie w grupie nieodpowiadających w lokalizacji przedniej obserwowano większe zwężenie QRS, również obniżają rangę tego parametru w ocenie efektu resynchronizacji.

Przy użyciu metody podziału na segmenty w projekcji AP stwierdzono że QRS ulega większemu zwężeniu wraz ze wzrostem numeru segmentu. Wyższy numer segmentu odpowiada teoretycznie lokalizacji w żyłach dolnej i bocznej, ale też skrajnie wysoki może odpowiadać lokalizacji koniuszkowej. Niższy jest bardziej typowy dla lokalizacji przedniej i bocznej, ta ostatnia jest wtedy określana jako „wysoka boczna”. Jak opisano wyżej również w grupie odpowiadających na CRT segment odpowiadający lokalizacji końcówki elektrody lewokomorowej w projekcji przednio-tylnej był wyższy. Zbieżność tych dwóch wyników kontrastuje z opisaną wcześniej niezależnością redukcji dyssynchronii mechanicznej i elektrycznej.

Wyższa wartość rzędu dla elektrody prawo komorowej w projekcji przednio-tylnej wiązała się z istotnie większym zwężeniem zespołu QRS. Podobną zależność stwierdzono w całej grupie żyjących oraz w grupie odpowiadających na CRT pomiędzy zwężeniem QRS a separacją i separacją poziomą w projekcji bocznej w rentgenie klatki piersiowej.

Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić że zwężenie QRS, do jakiego dochodzi w wyniku resynchronizacji, nie przekłada się na wystąpienie korzystnego remodelingu lewej komory serca w postaci zmniejszenia jej wymiarów i objętości, zarówno skurczowych jak i rozkurczowych, oraz wzrost frakcji wyrzutowej.

Test 6-minutowego marszu.

Podstawowe parametry, na podstawie których można oszacować ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, to m. in. frakcja wyrzutowa i krótki dystans w teście 6-minutowego marszu, wg Castel i Mendez poniżej 225 m [174]. W ocenie

wydolności wysiłkowej u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową stosuje się test 6-minutowego marszu, szczytowe zużycie tlenu, klasyfikację wg NYHA. Ze względu na swą prostotę i powtarzalność w pomiarze submaksymalnej wydolności wysiłkowej pierwsze z tych badań może być powszechnie stosowane [175, 176]. Wykazano również korelację między dystansem w teście 6-minutowego marszu a klasą czynnościową NYHA [177].

W pracy doktorskiej test 6-minutowego marszu był jedynym parametrem klinicznym oceniającym wydolność wysiłkową. Potwierdzono wartość predykcyjną badania – w grupie zgonów dystans wyjściowy był istotnie niższy niż w grupie żyjących, oraz przewagę tego testu nad oceną klasy czynnościowej wg NYHA, w której nie było różnic pomiędzy grupami osób żyjących i zmarłych. Zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu w obserwacji odległej nie miała związku z lokalizacją żylną elektrody lewokomorowej. Stwierdzono dodatnią korelację z separacją poziomą mierzoną w projekcji przednio-tylnej a dystansem 6-minutowego marszu. Większy wysiłek mogli wykonać chorzy z opóźnieniem międzykomorowym większym niż 10 ms. Największy przyrost dystansu 6-MWT obserwowano w grupie chorych z migotaniem przedsionków.

PODSUMOWANIE.

Terapia resynchronizująca ma ustaloną pozycję w leczeniu niewydolności serca. Pomimo udowodnionej skuteczności pewne mechanizmy resynchronizacji pozostają nie do końca wyjaśnione. Cały czas trwają poszukiwania skutecznych a jednocześnie łatwo dostępnych metod przewidywania efektu wykonanego zabiegu.

Na etapie kwalifikacji do wszczepienia rozrusznika resynchronizującego nie stwierdzono zgodności klasy NYHA i wyniku testu 6-minutowego marszu [178]. Pozostałe parametry echokardiograficzne i laboratoryjne wydają się być wiarygodnym predyktorem śmiertelności sercowo-naczyniowej po wszczepieniu CRT.

Ostatnie badania zmniejszają też znaczenie położenia elektrody lewokomorowej w przewidywaniu odpowiedzi na CRT [52, 179]. Również w pracy doktorskiej zaobserwowano tendencję do mniej istotnej roli separacji elektrod komorowych. Była ona związana z lokalizacją żylną, i tutaj w grupie

osób żyjących separacja była większa w grupie żyły dolnej i bocznej. Separacja elektrod miała wpływ na zwężenie zespołu QRS, ale samo zwężenie QRS nie odzwierciedlało wystąpienia pozytywnego remodelingu – zmiana szerokości QRS dotyczyła zarówno odpowiadających jak i nieodpowiadających na CRT. Obserwacja ta potwierdza brak pełnej korelacji między dyssynchronią mechaniczną i elektryczną obserwowany w innych pracach i szeroko dyskutowany [180]. Zjawisko to widać również na przykładzie położenia elektrody prawokomorowej określonej w projekcji przednio-tylnej zdjęcia klatki piersiowej, gdzie największy wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory dotyczy segmentu 2, który jest jednocześnie związany z najmniejszym zwężeniem zespołu QRS.

Obserwacje dotyczące etiologii niewydolności serca również wydają się być nieco odmienne. Więcej cech pozytywnego remodelingu zaobserwowano w etiologii niedokrwiennej, co jest nowym wynikiem w stosunku do niektórych badań [93]. Zgodny z wcześniejszymi spostrzeżeniami był wpływ blizny na odpowiedź na CRT.

Zastosowanie pomiarów echokardiograficznych w ocenie odpowiedzi na terapię resynchronizującą wydaje się mieć pewną przewagę nad oceną tylko kliniczną, powszechnie stosowaną w badaniach dotyczących CRT. Eliminowany jest wówczas efekt placebo [181]. Dodatkowo uwagę zwraca rozbieżność między obiektywnymi metodami pomiaru takimi jak dystans testu 6-minutowego marszu i parametry echokardiograficzne a względnie subiektywnymi jak klasa NYHA. Jednym z zadań pracy doktorskiej było wykazanie użyteczności podstawowych technik wykorzystywanych w codziennej praktyce klinicznej do przewidywania odpowiedzi na CRT. Narzędzia te wydają się coraz bardziej potrzebne wobec stale zwiększającej się liczby chorych z urządzeniami resynchronizującymi. Pozwalają lepiej zaplanować częstość i charakter wizyt kontrolnych, ułatwiają podjęcie decyzji o ewentualnej reoperacji.

VII. WNIOSKI.

1. a. Odpowiedź na CRT jest uzależniona od lokalizacji elektrod lewokomorowej i prawokomorowej, ale zmiana szerokości zespołu QRS określająca „resynchronizację elektryczną” nie odzwierciedla obecności pozytywnego remodelingu powstałego w wyniku zastosowania terapii resynchronizującej.
b. Lokalizacja elektrody w rejonach miokardium do tej pory uznawanych za niekorzystne dla stymulacji lewej komory nie wpływa istotnie na wystąpienie odpowiedzi na CRT.
c. Odwrócenie remodelingu po wdrożeniu terapii resynchronizującej jest bardziej wyrażone w niedokrwiennej etiologii niewydolności serca.
2. a. Separacja bezwzględna oraz pozioma w rtg klatki piersiowej ma wpływ na zwężenie zespołu QRS oraz wydłużenie testu 6-minutowego marszu.
b. Użycie segmentów i rzędów w ocenie położenia elektrody prawokomorowej i lewokomorowej w rtg kl. piersiowej w projekcji AP i bocznej może być użyteczne w przewidywaniu odpowiedzi na CRT
b. Oceniana klasycznymi metodami echokardiograficznymi ilość segmentów akinetycznych wpływa na odpowiedź na terapię resynchronizującą.
3. Modyfikacja programowalnych parametrów stymulatora ma wpływ na zwiększenie pozytywnych odpowiedzi na CRT.

VIII. STRESZCZENIE.

Terapia resynchronizująca zmniejsza nasilenie objawów niewydolności serca, poprawia jakość życia, obniża klasę czynnościową NYHA, zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ryzyko zgonu z jakiegokolwiek powodu. U części chorych nie obserwuje się jednak spodziewanej poprawy. Wśród przyczyn braku odpowiedzi na wszczepienie urządzenie jest między innymi nieoptymalna pozycja elektrod komorowych.

Celem badania była ocena odpowiedzi na terapię resynchronizującą w zależności od lokalizacji elektrod komorowych, a także określenie przydatności podstawowych metod obrazowych używanych w celu oceny położenia elektrod na odpowiedź na CRT oraz wpływu programowalnych parametrów stymulatora na modyfikację odpowiedzi na CRT.

Do badania włączono 50 kolejnych pacjentów I Kliniki Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, w wieku 45-86 lat, którzy przebyli zabieg wszczepienia rozrusznika resynchronizującego w latach 2007 i 2008. Chorzy byli kwalifikowani na podstawie obowiązujących kryteriów które obejmowały przewlekłą niewydolność serca w klasie czynnościowej III lub IV wg NYHA przy optymalnej farmakoterapii, poszerzenie zespołu QRS powyżej 130 ms w rutynowym elektrokardiogramie, a w badaniu echokardiograficznym - wymiar końcoworozkurczowy lewej komory ≥ 55 mm oraz frakcja wyrzutowa lewej komory serca $\leq 35\%$.

U każdego chorego w trakcie wizyty kontrolnej wykonywano odczyt parametrów stymulatora, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej w dwóch projekcjach, badanie echokardiograficzne, pomiar stężenia NT-proBNP, elektrokardiogram, test 6-minutowego marszu. Wyniki były porównywane do badań wykonanych przed wszczepieniem urządzenia resynchronizującego. W grupie zgonów porównywano parametry wyjściowe w stosunku do grupy żyjących, w celu oceny ich wartości predykcyjnej.

Okres obserwacji wynosił średnio 45.8 (± 5.6) miesiąca. Za kryterium odpowiedzi na CRT przyjęto wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory $\geq 10\%$.

W grupach chorych odpowiadających i nieodpowiadających na CRT jak i w grupie zgonów, w porównaniu do żyjących, nie stwierdzono różnic w danych antropometrycznych, klasie NYHA, częstości występowania schorzeń

towarzyszących oraz schemacie leczenia farmakologicznego, z wyjątkiem stosowania antagonistów receptora dla angiotensyny. W grupie osób które zmarły istotnie krótszy był wyjściowy dystans 6-MWT, większe były wymiary końcowoskurczowy i końcoworozkurczowy lewej komory, wyższe było stężenie NT-proBNP.

Frakcja wyrzutowa w grupie poprawy po CRT wzrosła z $23,2 \pm 4,4 \%$ do $31,7 \pm 7,5\%$ ($p=0,0000$). Wymiar końcowoskurczowy lewej komory (LVESD) zmniejszył się w grupie odpowiadających z $59,5 \pm 7,5$ mm do $54,7 \pm 11,0$ mm ($p=0,0117$), natomiast wymiar końcoworozkurczowy (LVEDD) zmniejszył się z $70,0 \pm 6,9$ mm do $65,1 \pm 9,2$ mm ($p=0,0005$). Obserwowano też zmniejszenie objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej lewej komory (LVESV, LVEDV) odpowiednio z $186,8 \pm 62,3$ ml do $143,6 \pm 62,2$ ml ($p=0,0013$) i z $237,8$ ml $\pm 58,4$ ml do $206,7 \pm 74,5$ ml ($p=0,0257$). Istotnemu zwężeniu uległ zespół QRS, z $176,1 \pm 26,4$ ms do $148,3 \pm 21,8$ ms ($p=0,0000$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w lokalizacji żyłnej oraz 4 rodzajów separacji pomiędzy grupami odpowiadających, nieodpowiadających na CRT. W grupie „responders” obserwowano tendencję do częstszej lokalizacji przedniej, była ona związana ze zmniejszeniem wymiarów i objętości lewej komory. Wszystkie wartości separacji były większe w grupie nieodpowiadających na resynchronizację oraz w grupie zgonów, przy czym separacja pozioma była istotnie większa w grupie zgonów. Ujemną korelację obserwowano pomiędzy separacją bezwzględną oraz poziomą a zwężeniem zespołu QRS. W całej grupie żyjących obie te wartości separacji korelowały dodatnio ze zmianą dystansu 6-MWT. Większa separacja odpowiadała lokalizacji przedniej elektrody lewokomorowej w projekcji przednio-tylnej.

Używając podziału sylwetki serca na segmenty w grupie odpowiadających na CRT obserwowano niższą średnią wartość segmentu mierzonego w projekcji bocznej rentgenogramu klatki piersiowej. Stwierdzono istotną korelację w grupie nieodpowiadających między segmentem elektrody lewokomorowej w projekcji AP a zmianą LVESV. W grupie odpowiadających segment elektrody prawo komorowej w projekcji AP wykazywał ujemną korelację z LVESV, natomiast w projekcji bocznej, również ujemną, ze zwężeniem zespołu QRS.

Przy zastosowaniu podziału na rzędy w projekcji bocznej zdjęcia klatki piersiowej u 82% chorych końcówka elektrody była zlokalizowana w rzędach 1 i 2,

jednak w porównaniu grup odpowiadających, nieodpowiadających i zgonów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. Obliczenia przeprowadzono na całej grupie żyjących, stwierdzono istotną korelację położenia elektrody prawokomorowej z frakcją wyrzutową i szerokością QRS w projekcji AP, natomiast w projekcji bocznej - z objętością końcowoskurczową i końcoworozkurczową.

Zmniejszenie stężenia NT-proBNP występowało u chorych z istotnie wyższą wartością średniego segmentu elektrody lewokomorowej w projekcji AP w grupie osób nieodpowiadających na CRT

W ocenie programowalnych parametrów stymulatora stwierdzono wpływ ustawienia opóźnienia międzykomorowego powyżej 10 ms na wystąpienie odwrotnego remodelingu przy jednoczesnej ujemnej korelacji ze zmianą szerokości zespołu QRS, różnice nie były istotne statystycznie. Przy analizie opóźnienia przedsionkowo-komorowego, po wyodrębnieniu grupy chorych z migotaniem przedsionków, stwierdzono w niej największe zwężenie zespołu QRS oraz wydłużenie dystansu 6-MWT w porównaniu do grupy z rytmem zatokowym. Zwężenie QRS w grupach AV standardowego, niestandardowego oraz migotania przedsionków wynosiło odpowiednio: -14.8 ± 11.5 ms, -6.8 ± 16.9 ms, -26.8 ± 11.5 ms ($p=0.0492$). W grupie standardowego opóźnienia przedsionkowo-komorowego dystans 6-MWT uległ skróceniu (-10.1 ± 29.0 m), dłuższy był w grupach niestandardowego opóźnienia oraz w grupie chorych z migotaniem przedsionków (odpowiednio 22.2 ± 15.4 , 41.8 ± 43.5 , $p=0.0045$).

Pomiar ilości segmentów akinetycznych wykazał większą ich liczbę w grupie osób nieodpowiadających na CRT. W grupie o etiologii nieniedokrwiennej nie stwierdzono istotnej zmiany wymiarów lewej komory, natomiast w grupie etiologii niedokrwiennej istotnie zmniejszyły się LVEDD i LVESV oraz szerokość QRS.

SUMMARY

In patients with heart failure and cardiac dyssynchrony, cardiac resynchronization improves symptoms and the quality of life as well as reduces NYHA class and the risk of death. Despite this unquestionable efficacy, 30% of patients do not appear to benefit from CRT. Potential reasons for nonresponse to CRT include suboptimal lead placement.

The aim of the present study was to investigate the relationship between response to CRT and the leads placement in long-term observation and the utility of basic methods, such as chest x-ray and echocardiography in prediction response to CRT. Influence of modified parameters of pacemakers, such as interventricular and atrioventricular delay, also has been measured.

50 patients hospitalized in I Department of Cardiology and Hypertension were included in this study. Medium age was between 45 and 86 years. The patients underwent implantation of cardiac resynchronization pacemaker or cardioverter-defibrillator with resynchronization function between 2007 and 2008. Eligible patients were in NYHA functional class III or IV, despite optimal pharmacological therapy. They have wide QRS complex (>130 ms) in standard electrocardiogram. Left ventricle ejection fraction was decreased ($\leq 35\%$), and left ventricle end-diastolic diameter was increased (≥ 55 mm).

The mean follow-up period was 45.8 (± 5.6) month. During follow-up every patient had standard device control done. Chest x-ray (anterior-posterior and lateral), echocardiography, ecg, 6-minute walk test were performed and serum NT-proBNP level was measured. Obtained results were compared to those taken before device's implantation. In group patients who died, results were compared to survival group, to assess its predictive value.

As a definition of response to CRT, 10% increase in left ventricle ejection fraction was accepted.

There were no differences in NYHA functional class, accompanying diseases, pharmacological treatment and body mass index between responders and non-responders groups. In group of patients who died 6-minute walk test distance was shorter, end-systolic and end-diastolic left ventricle diameter were larger and serum NT-proBNP concentration was higher.

In group of responders left ventricle ejection fraction increased from $23,2 \pm 4,4 \%$ to $31,7 \pm 7,5\%$ ($p=0,0000$). Left ventricle end-systolic diameter decreased from $59,5 \pm 7,5$ mm to $54,7 \pm 11,0$ mm ($p=0,0117$) whereas end-diastolic diameter decreased from $70,0 \pm 6,9$ mm to $65,1 \pm 9,2$ mm ($p=0,0005$). Both left ventricle end-systolic volume and end-diastolic volume (LVESV, LVEDV) decreased from $186,8 \pm 62,3$ ml to $143,6 \pm 62,2$ ml ($p=0,0013$) and from $237,8$ ml $\pm 58,4$ ml to $206,7 \pm 74,5$ ml ($p=0,0257$), appropriately. Significantly reducing in QRS wide, from $176,1 \pm 26,4$ ms to $148,3 \pm 21,8$ ms ($p=0,0000$) was noted.

There was no significant differences in venous localization and 4 kinds of separation between groups responders and non-responders. In the group of patients who responded to CRT more “anterior” localization was observed, what was connected with reducing in left ventricle size and volume. All values of separation were larger in the non-responders group and in group of patients who die. Differences in horizontal separation were statistically significant. Negative correlation between absolute and horizontal separation and narrowing the QRS complex was observed. These both separation value correlated positively with change of distance of 6-minute walk test. Larger separation corresponded with “anterior” localization of left ventricle lead in anterior-posterior chest x-ray.

Using division of the heart to segments in lateral chest radiography, lower value of the mean segment's value in the responders group was observed. There was significant correlation between left lead's segment in AP chest radiograph and change of the left ventricle end-systolic volume in the non-responders group. On the other hand, in the responders group, mean segment of the right lead's was strongly associated with LVESV in the AP chest radiograph. There was a negative correlation between mean right lead's segment in the lateral chest X-ray and narrowing of QRS complex.

Using division of the heart to lines, location in 1 and 2 line in 82% patients was observed. Comparing results in responders, nonresponders group and group of patients who died, no significant difference was found. In the whole group of surviving patients there was significant correlation between right lead localization in AP chest radiography and left ventricle ejection fraction as well as the width of QRS complex. In lateral chest X-ray there was a correlation between right ventricle lead localization and left ventricle end-systolic volume and end-diastolic volume.

Decrease of plasma level's of N-terminal pro-brain natriuretic peptide occurred in nonresponders with higher mean value of the left lead localization segment in AP chest radiography.

Atrio-ventricular delay programmed to more than 120 ms was associated with reverse remodeling, but showed negative correlation with width of the QRS complex. These differences were no statistically significant. The group of patients with atrial fibrillation had the largest narrowing of QRS complex and the largest increasing of the 6-MWT, in comparing to the group with sinus rhythm. The respective values of narrowing of the QRS complex in groups with standard, modified AV delay, and group with atrial fibrillation were -14.8 ± 11.5 ms, -6.8 ± 16.9 ms and -26.8 ± 11.5 ms ($p=0.0492$). In the group with standard value of atrio-ventricular delay 6-minute walk test was shorter (-10.1 ± 29.0 m). 6-MWT result was longer in the group with modified AV delay and atrial fibrillation (22.2 ± 15.4 , 41.8 ± 43.5 , $p=0.0045$, respectively)

The mean number of akinetic segments was higher in the nonresponders group. In the group with non-ischaemic etiology of the heart failure there was no change in the left ventricle size, but in the group with ischemic etiology left ventricle end-diastolic diameter, end-systolic volume and width of the QRS complex significantly decreased.

IX. SPIS TABEL I RYCIN.

Tabela 1. Zmiany kryteriów kwalifikujących do wszczepienia rozrusznika resynchronizującego w kolejnych wytycznych	14
Tabela 2. Punkty końcowe, projekt badania, główne wyniki projektów dotyczących CRT.....	15
Tabela 3. Istotne statystycznie zmiany wykazane w dużych badaniach klinicznych dotyczących terapii resynchronizującej.....	17
Tabela 4. Potencjalne przyczyny braku odpowiedzi na CRT.....	24
Tabela 5. Charakterystyka kliniczna badanej populacji: dane antropometryczne, schorzenia towarzyszące i przebyte.....	39
Tabela 6. Charakterystyka całej badanej grupy oraz podgrup odpowiadających, nieodpowiadających (wg kryterium wzrostu frakcji wyrzutowej lewej komory $\geq 10\%$) i zgonów.....	44
Tabela 7. Schorzenia towarzyszące w grupach żyjących, odpowiadających, nieodpowiadających na CRT oraz w grupie chorych którzy zmarli.....	45
Tabela 8. Stosowane leczenie farmakologiczne w grupach żyjących, odpowiadających, nieodpowiadających na CRT oraz w grupie zgonów.....	46
Tabela 9. Parametry kliniczne, echokardiograficzne, elektrokardiograficzne, biochemiczne, w całej badanej grupie oraz podgrupach osób żyjących i zmarłych.....	47
Tabela 10. Dane echokardiograficzne i kliniczne w grupach Odpowiadających i nie odpowiadających na CRT wyjściowo i w badaniu kontrolnym.....	49
Tabela 11a. Lokalizacja elektrody lewokomorowej w żyłę przednią w porównaniu do żyły bocznej i dolnej w grupach odpowiadających, nieodpowiadających na CRT.....	52
Tabela 11b. Lokalizacja elektrody lewokomorowej w żyłę przednią w porównaniu do żyły bocznej i dolnej w grupach żyjących i zgonów.....	52
Tabela 12. Separacja elektrod prawokomorowej i lewokomorowej w projekcji bocznej oraz przednio-tylnej oraz w całej grupie	

oraz podgrupach odpowiadających, nieodpowiadających i zgonów.....	53
Tabela 13. Lokalizacja elektrod komorowych w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej przy użyciu podziału na rzędy.....	54
Tabela 14a. Parametry opóźnienia międzykomorowego i przedsionkowo- komorowego w grupie osób odpowiadających na CRT i nieodpowiadających na CRT.....	56
Tabela 14b. Parametry opóźnienia międzykomorowego i przedsionkowo- komorowego w całej grupie, grupie żyjących oraz grupie osób zmarłych.....	57
Tabela 15. Zmiana parametrów echokardiograficznych, klinicznych, elektrokardiograficznych w grupie osób żyjących w zależności od wartości opóźnienia międzykomorowego.....	58
Tabela 16. Wpływ opóźnienia przedsionkowo-komorowego oraz utrwalonego migotania przedsionków na zmianę parametrów klinicznych, echokardiograficznych i elektrokardiograficznych w grupie osób żyjących.....	59
Tabela 17a. Korelacja, w grupie osób żyjących, między lokalizacją żylną a zmianą parametrów echokardiograficznych, klinicznych i elektrokardiograficznych.....	62
Tabela 17b. Korelacja, w grupie osób odpowiadających i nieodpowiadających na CRT, między lokalizacją żylną a zmianą parametrów echokardiograficznych, klinicznych i elektrokardiograficznych..	63
Tabela 18. Korelacja położenia elektrody lewokomorowej określana przy użyciu podziału na segmenty, w projekcji przednio-tylnej i bocznej, z parametrami echokardiograficznymi, klinicznymi, elektrokardiograficznymi.....	64
Tabela 19. Korelacja położenia elektrody prawokomorowej określana przy użyciu podziału na segmenty, w projekcji przednio-tylnej i bocznej, z parametrami echokardiograficznymi, klinicznymi, elektrokardiograficznymi.....	65
Tabela 20. Korelacja separacji oraz separacji pionowej, w zdjęciu rtg klatki piersiowej w projekcji bocznej, z parametrami echokardiograficznymi, klinicznymi, elektrokardiograficznymi..	66

Tabela 21. Korelacja separacji poziomej, w zdjęciu rtg klatki piersiowej w projekcji bocznej, oraz separacji w projekcji przednio-tylnej z parametrami echokardiograficznymi, klinicznymi, elektrokardiograficznymi.....	67
Tabela 22a. Zmiana parametrów echokardiograficznych, klinicznych, elektrokardiograficznych, w grupie osób żyjących, w zależności od lokalizacji elektrody lewokomorowej określonej przy pomocy podziału na rzędy w zdjęciu klatki piersiowej w projekcji przednio-tylnej i bocznej.....	68
Tabela 22b. Zmiana parametrów echokardiograficznych, klinicznych, elektrokardiograficznych, w grupie osób żyjących, w zależności od lokalizacji elektrody prawokomorowej określonej przy pomocy podziału na rzędy w zdjęciu klatki piersiowej w projekcji przednio-tylnej i bocznej.....	69
Tabela 23. Korelacja wymiaru poprzecznego serca, w rentgenogramie klatki piersiowej w projekcji przednio-tylnej, z parametrami echokardiograficznymi, klinicznymi, elektrokardiograficznymi, w grupach osób odpowiadających i nieodpowiadających na CRT.....	70
Tabela 24a. Liczba i odsetek osób u których doszło do zmniejszenia stężenia NT-proBNP (Δ NT-proBNP), w grupie żyjących ogółem, oraz w zależności od lokalizacji elektrody lewokomorowej w żyle (pozycji) przedniej lub bocznej i dolnej.....	72
Tabela 24b. Liczba i odsetek osób u których doszło do zmniejszenia stężenia NT-proBNP (Δ NT-proBNP), w grupie odpowiadających i nieodpowiadających na CRT, w zależności od lokalizacji elektrody lewokomorowej w żyle (pozycji) przedniej lub bocznej i dolnej.....	72
Tabela 25a. Wartość średnia segmentu w którym była zlokalizowana elektroda lewokomorowa i prawokomorowa, separacji elektrod komorowych, oraz wymiaru poprzecznego serca, w całej grupie żyjących a także w grupach chorych ze zwiększeniem i zmniejszeniem stężenia NT-proBNP.....	73
Tabela 25b. Wartość średnia segmentu w którym była zlokalizowana	

elektroda lewokomorowa i prawokomorowa, separacji elektrod komorowych, oraz wymiaru poprzecznego serca, w grupach odpowiadających i nieodpowiadających na CRT, podzielonych w zależności od wzrostu lub spadku stężenia NT-proBNP.....	74
Tabela 26a. Liczba i odsetek chorych ze zmniejszeniem stężenia NT-proBNP na wizycie kontrolnej, w grupie osób żyjących, w zależności od lokalizacji elektrody lewokomorowej określonej przy pomocy podziału na rzędy w zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej w projekcjach przednio-tylnej i bocznej.	75
Tabela 26b. Liczba i odsetek chorych ze zmniejszeniem stężenia NT-proBNP na wizycie kontrolnej, w grupie osób żyjących, w zależności od lokalizacji elektrody prawokomorowej określonej przy pomocy podziału na rzędy w zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej w projekcjach przednio-tylnej i bocznej.	75
Tabela 27. Liczba i odsetek chorych, u których zmniejszeniu uległo stężenie NT-proBNP, w grupach z różnym ustawieniem wartości opóźnienia międzykomorowego, w grupie osób żyjących.	76
Tabela 28. Liczba i odsetek chorych u których zmniejszeniu uległo stężenie NT-proBNP w grupach z różnym ustawieniem wartości opóźnienia przedsionkowo-komorowego oraz w grupie z migotaniem przedsionków.	76
Tabela 29. Średnia ilość segmentów akinetycznych oraz ilość chorych z lokalizacją elektrody lewokomorowej w rejonie akinetycznym w grupach odpowiadających, nieodpowiadających, w całej grupie, grupie osób które przeżyły oraz w grupie zgonów.....	78
Tabela 30a. Parametry kliniczne, echokardiograficzne, elektrokardiograficzne i laboratoryjne przed wszczepieniem CRT i po wszczepieniu CRT w zależności od etiologii niewydolności serca, w grupie osób żyjących.....	79
Tabela 30b. Parametry kliniczne, echokardiograficzne, elektrokardiograficzne i laboratoryjne przed wszczepieniem CRT i po wszczepieniu CRT w zależności od etiologii niewydolności serca w grupie osób które zmarły.....	80
Tabela 31. Średnia separacja, separacja pionowa, separacja pozioma	

w zdjęciu klatki piersiowej w projekcji bocznej oraz separacja w projekcji przednio-tylnej w zależności od lokalizacji elektrody lewokomorowej w żyłę przedniej lub bocznej/dolnej w całej grupie, grupie żyjących oraz grupie zgonów.....	81
---	----

SPIS RYCIN

Rycina 1. Wskaźniki 5-letniego przeżycia chorych z niewydolnością serca.....	7
Rycina 2. Opóźnienie pobudzenia lewej komory w wyniku bloku odpowiednio prawej i lewej odnogi pęczka Hisa.....	10
Rycina 3. Wpływ CRT na okresy pracy serca.....	12
Rycina 4. Żyły dostępne dla implantacji elektrody lewokomorowej	19
Rycina 5. Podział lewej komory na segmenty: podstawny, środkowy, i koniuszkowy, w dwóch projekcjach: RAO 30 stopni i LAO 40 stopni.....	20
Rycina 6. Jeden z wariantów anatomii zatoki wieńcowej	21
Rycina 7. Sposób podziału sylwetki serca w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej na segmenty oraz ich numeracja.....	35
Rycina 8. Sposób podziału sylwetki serca na segmenty w projekcji bocznej	35
Rycina 9. Podział sylwetki serca na rzędy. Zdjęcie klatki piersiowej w projekcji bocznej.....	36
Rycina 10. Mechanizm zgonów.....	37
Rycina 11. Procentowy udział grup lekowych w badanej populacji.....	40
Rycina 12. Rozkład klas NYHA, przed wszczepieniem urządzenia resynchronizującego, w grupie osób żyjących oraz w grupie osób które zmarły.....	42
Rycina 13. Rozkład klas NYHA, przed i po wszczepieniu urządzenia resynchronizującego, w grupach odpowiadających i nieodpowiadających na CRT.....	43
Rycina 14. Korelacja zwężenia QRS z separacją oraz separacją poziomą mierzoną w projekcji przednio-tylnej.....	82

Rycina 15. Podstawowe składowe dyssynchronii mechanicznej.	84
Rycina 16. Podział na segmenty koniuszkowy, środkowo-komorowy i podstawny.....	86
Rycina 17. Metoda pomiaru separacji w projekcji bocznej w badaniu Buck.....	88
Rycina 18a. Rozkład lokalizacji końcówki elektrody lewokomorowej w grupie osób odpowiadających na CRT	90
Rycina 18b. Rozkład lokalizacji końcówki elektrody lewokomorowej w grupie osób nieodpowiadających na CRT.....	91
Rycina 18c. Rozkład lokalizacji końcówki elektrody lewokomorowej w grupie osób które zmarły.....	91

X. WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW.

CRT	-	cardiac resynchronization therapy, terapia resynchronizująca serca
ACC	-	American College of Cardiology, Amerykańskie Towarzystwo Kardiologów
AHA	-	American Heart Association, Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne
NYHA	-	New York Heart Association, Nowojorskie Stowarzyszenie Kardiologiczne
NT-proBNP	-	N –końcowy fragment mózgowego peptydu natriuretycznego
RBBB	-	blok prawej odnogi pęczka Hisa
LBBB	-	blok lewej odnogi pęczka Hisa
DDD	-	tryb stymulacji (stymulacja w dwóch jamach, wyczuwanie w dwóch jamach, aktywność hamowana i wyzwolana wyczutym zdarzeniem)
DDDR	-	tryb stymulacji DDD z włączoną funkcją rate response – adaptacji częstości rytmu do wysiłku
CARTO	-	system mapowania elektroanatomicznego
LVEDD	-	średnica końcowo rozkurczowa lewej komory
EF, LVEF	-	ejection fraction, frakcja wyrzutowa lewej komory
PR	-	odstęp P – R w zapisie EKG
NS	-	niewydolność serca
6 MWT	-	6-minute walking test, 6-minutowy test marszu
QOL	-	quality of life, kwestionariusz oceny jakości życia
pVO ₂	-	szczytowe zużycie tlenu
VE/CO ₂	-	wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla
CRT-P	-	cardiac resynchronization therapy – pacing, rozrusznik resynchronizujący
LV	-	left ventricle, lewa komora serca
CRT-D	-	cardiac resynchronization therapy – defibrillation, kardiowerter-defibrylator resynchronizujący
RAO	-	right anterior oblique, projekcja prawa przednia skośna
LAO	-	left anterior oblique, projekcja przednia lewa skośna
AP	-	projekcja przednio-tylna
VVI	-	tryb stymulacji – jednojamowa, hamowana zdarzeniem

MRI -	obrazowanie rezonansem magnetycznym
SD -	standard deviation, odchylenie standardowe
BMI -	body mass index, wskaźnik masy ciała
TSH -	hormon tyreotropowy
SPWMD -	septal to posterior wall motion delay, opóźnienie skurczowego ruchu przegrody w stosunku do ściany tylnej lewej komory
AVD -	dyssynchronia przedsionkowo-komorowa
RVOT -	right ventricle outflow tract, tor wypływu prawej komory
AV-delay -	opóźnienie przedsionkowo-komorowe
VV-delay -	opóźnienie międzykomorowe
TRIV -	stymulacja dwupunktowa lewej komory
POChP -	przewlekła obturacyjna choroba płuc
ASA -	kwas acetylosalicylowy
ACEI -	inhibitory konwertazy angiotensyny
ARB -	antagoniści receptora dla angiotensyny
LVESD -	left ventricle end-systolic diameter, wymiar końcowoskurczowy lewej komory
LVESV -	left ventricle end-systolic volume, objętość końcowoskurczowa lewej komory
K ⁺ -	suplementacja potasu
ICD -	wszczepialny kardiowerter-defibrylator
SR -	średnia arytmetyczna
segment RV AP -	lokalizacja końcówki elektrody prawokomorowej w projekcji przednio-tylnej przy użyciu podziału na segmenty
segment RV bok -	lokalizacja końcówki elektrody prawokomorowej w projekcji bocznej przy użyciu podziału na segmenty
segment LV AP -	lokalizacja końcówki elektrody lewokomorowej w projekcji przednio-tylnej przy użyciu podziału na segmenty
segment LV bok -	lokalizacja końcówki elektrody lewokomorowej w projekcji bocznej przy użyciu podziału na segmenty
rząd RV AP -	lokalizacja końcówki elektrody prawokomorowej w projekcji przednio-tylnej przy użyciu podziału na rzędy
rząd RV bok -	lokalizacja końcówki elektrody prawokomorowej w projekcji bocznej przy użyciu podziału na rzędy

rząd LV AP - lokalizacja końcówki elektrody lewokomorowej w projekcji
przednio-tylnej przy użyciu podziału na rzędy

rząd LV bok - lokalizacja końcówki elektrody lewokomorowej w projekcji
bocznej przy użyciu podziału na rzędy

r - współczynnik korelacji

XI. PIŚMIENNICTWO

1. *Guidelines for the diagnosis of heart failure. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J., 1995;16(6):741-51.
2. Lenfant C.: *Report of the Task Force on Research in Heart Failure.* National Heart, Lung and Blood Institute, 1994.
3. European Study Group on Diastolic Heart Failure: *How to diagnose diastolic heart failure.* Eur Heart J., 1998;19(7):990-1003.
4. *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult—Summary Article A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines* (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society *Circulation.* 2005;112:1825-1852.
5. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S., et al.: *The progression from hypertension to congestive heart failure.* JAMA 1996;275:1557–62.
6. Hussey L.C., Hardin S.: *Sex-related differences in heart failure.* Heart Lung. 2003 Jul-Aug;32(4):215-23.
7. Fischer M., Baessler A., et al.: *Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample.* Eur Heart J. 2003 Feb;24(4):320-8.
8. Aronow W.S.: *Treatment of heart failure in older person.* Congest. Heart Fail. 2003; 9: 142-147
9. Rywik S.L., Wągrowaska H., Broda G. et al.: *Heart failure in outpatients clinics. General characteristic.* Eur. J. Heart Failure 2000; 2: 413-421.
10. Rywik T. M., Rywik S. L., Korewicki J. et al.: *A survey of outpatients management of elderly heart failure patients in Poland – treatment patterns.* In J, Cardiol. 2004; 95: 177-184.
11. Stewart S., MacIntyre K., Hole D.J.: *More “malignant” than cancer? 5-year survival following a first admission with heart failure.* Eur. J. Heart Fail. 2001; 3: 315-322.
12. Podolec P., Jankowska E., Ponikowski P., Banasiak W.: *Przewlekła niewydolność serca.* Medycyna Praktyczna, 2009.
13. Lenzen M. J., Scholte op Reimer W. J. M., Boersma E., et al.: *Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the Euroheart Failure Survey.* Eur. Heart J. 2004; 25: 1214-1220.
14. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al.: *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).* Eur J Heart Fail. 2008 Oct;10(10):933-89. Epub 2008 Sep 16.
15. Mann D.L., Bristow M.R.: *Mechanism and models in heart failure: the biomechanical model and beyond.* Circulation 2005; 111: 2837-2849.

16. Gamze B.G., Tansu K., Kürşat T.: *Myocardial fibrosis detected by cardiac magnetic resonance imaging in heart failure: impact on remodeling, diastolic function and BNP levels*. Anadolu Kardiyol Derg 2011; 1: 71-6.
17. Ferrara R., Mastroianni F., Pisanisi G. et al.: *Neurohormonal modulation in chronic heart failure*. Eur. Heart J. 2002; 4 (Suppl. 4): D3-D11.
18. Braunwald E. (red.): *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Wb Saunders, Philadelphia 1997.
19. Kaab S., Nuss H.B., Chiamvimonvat N., O'Rourke B., Pak P.H., Kass D.A., et al.: *Ionic mechanism of action potential prolongation in ventricular myocytes from dogs with pacing-induced heart failure*. Circ Res Feb;1996 78(2):262–73.
20. Kaab S., Dixon J., Duc J., Ashen D., Nabauer M., Beuckelmann D.J., et al.: *Molecular basis of transient outward potassium current downregulation in human heart failure: a decrease in Kv4.3 mRNA correlates with a reduction in current density*. Circulation Oct 6;1998 98(14):1383–93.
21. O'Rourke B., Kass D.A., Tomaselli G.F., Kaab S., Tunin R., Marban E.: *Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, I: experimental studies*. Circ Res Mar 19;1999 84(5):562–70.
22. Houser S.R., Piacentino V. 3rd, Weisser J.: *Abnormalities of calcium cycling in the hypertrophied and failing heart*. J Mol Cell Cardiol Sep;2000 32(9):1595–607.
23. Wang Y., Tandan S., Cheng J., Yang C., Nguyen L., Sugianto J., et al.: *Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II-dependent remodeling of Ca²⁺ current in pressure overload heart failure*. J Biol Chem Sep 12;2008 283(37):25524–32.
24. Wang Y., Cheng J., Tandan S., Jiang M., McCloskey D.T., Hill J.A.: *Transient-outward K⁺ channel inhibition facilitates L-type Ca²⁺ current in heart*. J Cardiovasc Electrophysiol Mar; 2006 17(3): 298–304.
25. Wang Y, Hill JA.: *Electrophysiological remodeling in heart failure*. J Mol Cell Cardiol., 2010;48(4):619-632.
26. Lee S.J., McCulloch C., Mangat I., Foster E., De Marco T., Saxon L.A.: *Isolated bundle branch block and left ventricular dysfunction*. J Card Fail. 2003 Apr;9(2):87-92.
27. Ghioa S., Constantina C., Klersyb C., Serioa A., Fontanaa A., Campanaa C., Tavazzia L.: *Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration*. European Heart Journal (2004) 25, 571–578
28. Grines C.L., Bashore T.M., Boudoulas H., Olson S., Shafer P., Wooley C.F.: *Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony*. Circulation. 1989 Apr;79(4):845-53.
29. Xiao H.B., Lee C.H., Gibson D.G.: *Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy*. Br Heart J. 1991 Dec;66(6):443-7.
30. Brecker S.J., Lee C.H., Gibson D.G.: *Relation of left ventricular isovolumic relaxation time and incoordination to transmitral Doppler filling patterns*. Br Heart J. 1992;68(6):567-573.
31. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. et al.: *The CARE-HF study Steering Committee and Investigators. The CARE-HF study (CARDiac*

- RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points.* Eur J Heart Fail 2001;3(4):481–9.
32. Nishimura R.A., Hayes D.L., Holmes D.R. et al.: *Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study.* J Am Coll Cardiol 1995;25:281–8.
 33. Buckingham T.A., Candidas R., Fromer M. et al.: *Acute haemodynamic effects of atrioventricular pacing at differing sites in the right ventricle individually and simultaneously.* Pacing Clin Electrophysiol, 1997; 20: 909.
 34. Res C.J., Bokern M.J.; on behalf of the BRIGHT – Investigators: *Bifocal pacing in class III HF patients is successful. Interim report on the ongoing BRIGHT study.* Europace, 2005; 7: 289.
 35. Res J.C., Bokern M.J., Vos D.H.: *Characteristics of bifocal pacing: right ventricular apex versus outflow tract. An interim analysis.* Pacing Clin Electrophysiol, 2005; 28 (suppl. 1): S36-S38.
 36. Peichl P., Kautzner J., Cihak R., Riedlbauchova L., Bytesnik J.: *Ventricular activation patterns during different pacing modes. An insight from electroanatomical mapping.* Kardiologia Pol, 2005; 622-632 (discussion 633-635).
 37. Daoud E.G., Kalbfleisch S.J., Hummel J.D., Weiss R., Augustini R.S., Duff S.B. et al.: *Implantation techniques and chronic lead parameters of biventricular pacing dual-chamber defibrillators.* J Cardiovasc Electrophysiol 2002;13:964–70.
 38. Leon A.R., Abraham W.T., Curtis A.B., Daubert J.P., Fisher W.G., Gurley J. et al.: *MIRACLE Study Program. Safety of transvenous cardiac resynchronization system implantation in patients with chronic heart failure: combined results of over 2,000 patients from a multicenter study program.* J Am Coll Cardiol 2005;46:2348–56.
 39. Lane R.E., Mayet J., Peters N.S., Davies D.W., Chow A.W.: *Comparison of temporary bifocal right ventricular pacing and biventricular pacing for heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging.* Heart. 2008 Jan;94(1):53-8.
 40. Cazeau S., Ritter P., Bakdach S., et al.: *Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy.* Pacing Clin Electrophysiol 1994; 17: 1974-9.
 41. Chung E., Leon A., Tavazzi L., Sun J.P., Nihoyannopoulos P., Merlino J. et al.: *Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial.* Circulation 2008;117:2608–16.
 42. Zareba W., Klein H., Cygankiewicz I., Hall W.J., McNitt S., Brown M., Cannom D., Daubert J.P., Eldar M., Gold M.R., Goldberger J.J., Goldenberg I., Lichstein E., Pitschner H., Rashtian M., Solomon S., Viskin S., Wang P., Moss A.J.; MADIT-CRT Investigators. *Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT).* Circulation. 2011 Mar 15;123(10):1061-72.
 43. Bader H., Garrigue S., Lafitte S., Reuter S., Jais P., Haissaguerre M. et al.: *Intra-left ventricular electromechanical asynchrony: a new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients.* J Am Coll Cardiol 2004;43:248–56.
 44. Leclercq C., Faris O., Tunin R., Johnson J., Kato R., Evans F. et al.: *Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical*

- synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block.* Circulation 2002;106:1760–3.
45. Yu C.M., Linh H., Zangh Q.: *High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration.* Heart 2003;89:54–60.
 46. Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.J., Daubert J.C., Drexler H., Ector H., Gasparini M., Linde C., Morgado F.B., Oto A., Sutton R., Trusz-Gluza M.: *Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association.* Eur Heart J, 2007; 28: 2256–2295.
 47. Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T., Walker S., Varma C., Linde C., Garrigue S., Kappenberger L., Haywood G.A., Santini M., Bailleul C., Daubert J.C.: *Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay.* N Engl J Med, 2001; 344: 873–880.
 48. Sterlinski M., Maciąg A., Kowalski O., Gościńska-Bis K., Pytkowski M., Kowalik I., Lewicka-Nowak E., Mitkowski P., Kazmierczak J., Kalarus Z., Kargul W., Lubinski A., Cieslinski A., Kornacewicz-Jach Z., Szwed H., Sadowski Z.: *Mortality in patients with heart failure treated with cardiac resynchronisation therapy. A long-term multi-centre follow-up study.* Kardiologia Polska 2007 Nov;65(11):1287–93; discussion 1294–5.
 49. Tang A.S., Wells G.A., Talajic M, et al.: *Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) Investigators. Cardiac-resynchronization Therapy for mild-to-moderate heart failure.* N Engl J Med 2010;363:2385–95.
 50. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, i wsp.: *Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators.* N Engl J Med. 2001 Mar 22;344(12):873–80.
 51. Dickstein K., Vardas P.E., Auricchio A., Daubert J.C., Linde C., McMurray J., Ponikowski P., Priori S.G., Sutton R., van Veldhuisen D.J.: *Uaktualnienie wytycznych ESC dotyczących stosowania urządzeń u chorych z niewydolnością serca — 2010. Uaktualnienie wytycznych ESC z 2008 roku dotyczących rozpoznawania, leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca oraz wytycznych ESC z 2007 roku dotyczących stymulacji i resynchronizacji serca.* Opracowane przy szczególnym udziale HFA (Heart Failure Association) i EHRA (European Heart Rhythm Association) Kardiologia Polska 2010; 68, supl. VI: 475–486.
 52. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. et al.: *Comparison of Medical Therapy, Pacing, 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: 2140–2150.
 53. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E. et al.: *The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure (the CARDiac REsynchronization-Heart Failure [CARE-HF] Trial).* N Engl J Med 2005;352:1539–1549.
 54. Freemantle N., Tharmanathan P., Calvert M.J., Abraham W.T., Ghosh J., Cleland J.G.F.: *Cardiac resynchronisation for patients with heart failure*

- and left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006;8:433–440.
55. Rivero-Ayerza M., Theuns D., Garcia-Garcia H.M., Boersma E., Simoons M., Jordaens L.J.: *Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Eur Heart J* 2006;27:2682–2688.
 56. Leclercq C., Cazeau S., Lellouche D. et al. *Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: the RD-CHF study*. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(Suppl. 1):S23–S30
 57. Young J.B., Abraham W.T., Smith A.L. et al.: *Combined cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial*. *JAMA* 2003;289:2685–2694.
 58. Leclercq C., Walker S., Linde C. et al.: *Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation*. *Eur Heart J* 2002;23:1780–1787.
 59. Gasparini M., Auricchio A., Regoli F. et al.: *Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation*. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 734–743.
 60. Dubin A.M., Feinstein J.A., Reddy V.M., Hanley F.L., Van Hare G.F., Rosenthal D.N.: *Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle*. *Circulation* 2003;107:2287–2289.
 61. Bochenek A., Reicher M.: *Anatomia człowieka*, tom III. Wyd. 8, PZWL 2007.
 62. Singh J.P., Houser S., Heist E.K., Ruskin J.N.: *The coronary venous anatomy: a segmental approach to aid cardiac resynchronization therapy*. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 5;46(1):68–74.
 63. Kawashima T., Sato K., Sato F., Sasaki H.: *An anatomical study of the human cardiac veins with special reference to the drainage of the great cardiac vein*. *Ann Anat* 2003;185:535–42.
 64. Paperini L., Pardini E., Genovesi Ebert A., Galli M.: *Transvenous cardioverter-defibrillator implantation with a double coil lead via persistent left superior vena cava*. *Ital Heart J* 2004; 5: 711–713.
 65. Nsah E.N., Moore G.W., Hutchins G.M.: *Pathogenesis of persistent left superior vena cava with a coronary sinus connection*. *Pediatr Pathol* 1991; 11: 261–269.
 66. Dosios T., Gorgogiannis D., Sakorafas G., Karampatsas K.: *Persistent left superior vena cava: a problem in the transvenous pacing of the heart*. *Pacing Clin Electrophysiol.*, 1991;14(3):389–390.
 67. Auricchio A., Stellbrink C., Sack S., et al.: *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;39:2026–2033.
 68. Auricchio A., Stellbrink C., Block M., et al.: *Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure*. *Am J Cardiol* 1999;99:2993–3001.
 69. 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 conduction delay.* J Am Coll Cardiol 2003;42:2109–16.
70. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L., Delurgio D.B., Leon A.R., Loh E., Kocovic D.Z., Packer M., Clavell A.L., Hayes D.L., Ellestad M., Trupp R.J., Underwood J., Pickering F., Truex C., McAtee P., Messenger J.: *Cardiac resynchronization in chronic heart failure.* N Engl J Med. 2002;346: 1845–1853.
 71. Kowalski O., Lenarczyk R., Prokopczuk J., Pruszkowska-Skrzep P., Zielińska T., Średniawa B. i wsp.: *Effect of percutaneous interventions within the coronary sinus on the success rate of the implantations of resynchronization pacemakers.* Pacing Clin Electrophysiol 2006;29:1075–80.
 72. Berger T., Pfeifer B., Hanser F.F., Hintringer F., Fischer G., et al.: *Single-Beat Noninvasive Imaging of Ventricular Endocardial and Epicardial Activation in Patients Undergoing CRT.* PLoS One. 2011 Jan 27;6(1):e16255
 73. Heist E.K., Fan D., Mela T., Arzola-Castaner D., Reddy V.Y., Mansour M. et al.: *Radiographic left ventricular–right ventricular interlead distance predicts the acute hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy.* Am J Cardiol 2005;96:685–90.
 74. Rossillo A., Verma A., Saad E.B., Corrado A., Gasparini G., Marrouche N.F. et al.: *Impact of coronary sinus lead position on biventricular pacing: mortality and echocardiographic evaluation during long-term follow-up.* J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:1120–5.
 75. Biffi M., Moschini C., Bertini M., et al.: *Phrenic stimulation: a challenge for cardiac resynchronization therapy.* Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009;4: 402–10.
 76. Karpawich P.P., Justice C.D., Chang C.H., Gause C.Y., Kuhns L.R.: *Septal ventricular pacing in the immature canine heart: a new perspective.* Am Heart J, 1991; 121: 827.833.
 77. de Cock C.C., Meyer A., Kamp O., Visser C.A.: *Hemodynamic benefits of right ventricular outflow tract pacing.* Eur J CPE, 1992; 2 (suppl. 1): A126.
 78. Giudici M.C., Thornburg G.A., Buck A.L. et al.: *Permanent right ventricular outflow tract pacing improves cardiac output . Comparison with apical placement in 58 patients.* Eur J CPE, 1994; 4 (suppl. 4): 332.
 79. Tse H.F., Yu C., Wong K.K. et al.: *Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation.* J Am Coll Cardiol, 2002; 40: 1451.1458
 80. Baszak J., Koziara D., Kutarski A.: *Echokardiograficzna ocena hemodynamiki serca w czasie stymulacji drogi odpływu prawej komory: porównanie ze stymulacją koniuszkową.* Folia Cardiol, 1999; 6: 162.166.
 81. Kutarski A., Ruciński P., Sodolski T., Trojnar M., Widomska-Czekajska T.: *Factors influencing differences of RVA and RVOT pacing hemodynamic effects.* Europace, 2005; 7 (Suppl. 1): 165.
 82. Kutarski A., Poleszak K., Baszak J.: *Techniczne aspekty stałej stymulacji drogi odpływu prawej komory; porównanie ze stymulacją koniuszkową.* ESS, 1996; 3: 147.157.
 83. Giudici M.C., Sutton J.: *Right ventricular outflow tract pacing. Evaluation of chronic thresholds.* PACE, 1993; 16: 281.

84. Vlay S.C.: *Right ventricular outflow tract pacing: practical and beneficial. A 9-year experience of 460 consecutive implants.* Pacing Clin Electrophysiol, 2006; 29: 1055-1062.
85. Kiuchi K., Yoshida A., Fukuzawa K., Takano T., Kanda G., Takami K., Hirata K.: *Identification of the right ventricular pacing site for cardiac resynchronization therapy (CRT) guided by electroanatomical mapping (CARTO).* Circ J. 2007 Oct;71(10):1599-605.
86. Lecoq G., Leclercq Ch., Leray E., Crocq Ch., Alonso Ch., de Place Ch., Mabo P., Daubert C.: *Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure.* European Heart Journal (2005) 26, 1094–1100
87. Delnoy P.P., Ottervanger J.P., Luttikhuis H.O., Elvan A., Misier A.R., Beukema W.P., van Hemel N.M.: *Long-term clinical response of cardiac resynchronization after chronic right ventricular pacing.* Am J Cardiol. 2009 Jul 1;104(1):116-21. Epub 2009 May 3.
88. Díaz-Infante E., Mont L., Leal J. et al. for SCARS Investigators. *Predictors of Lack of Response to Resynchronization Therapy.* Am J Cardiol 2005; 95:1436-1440.
89. Stockburger M., Fateh – Moghadam S., Nitardy A. et al.: *Baseline Doppler parameters are useful predictors of chronic left ventricular reduction in size by cardiac resynchronization therapy.* Europace 2008 10(1):69-74.
90. Burkhardt J., Wilkoff B.: *Interventional electrophysiology and cardiac resynchronization therapy: Delivering Electrical Therapies for Heart Failure.* Circulation 2007; 115; 2208 – 2220
91. White J.A., Yee R., Yuan X., Krahm A., Skanes A., Parker M. et al. *Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony.* J Am Coll Cardiol 2006;48:1953–60.
92. Ypenburg C., Roes S.D., Bleeker G.B., Kaandorp T.A.M., de Roos A., Schalij M.J. et al.: *Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy.* Am J Cardiol 2007;99:657–60.
93. Woo G.W., Petersen-Stejskal S., Johnson J.W., Conti J.B., Aranda J.A., Curtis A.B.: *Ventricular reverse remodeling after 6-month outcomes in patients receiving CRT: analysis of the MIRACLE study.* J Interv Card Electrophysiol 2005;12:107–13.
94. Van de Veire N., Schuijf J.D., De Sutter J., Devos D., Bleeker G.B., De Roos A. et al.: *Non-invasive visualisation of the cardiac venous system in coronary artery disease patients using 64-slice computed tomography.* J Am Coll Cardiol 2006;48:1832–8.
95. Blendea D., Shah R.V., Auricchio A., Nandigam V., Orencole M., Heist E.K. et al.: *Variability of coronary venous anatomy in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: a high-speed rotational venography study.* Heart Rhythm 2007;4:1163–4.
96. Ypenburg C., Schalij M.J., Bleeker G.B., Steendijk P., Boersma E., Dibbets-Schneider P. et al.: *Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients.* Eur Heart J 2007;28:33–41.
97. Bleeker G.B., Kaandorp T.A., Lamb H.J., Boersma E., Steendijk P., de Roos A. et al.: *Effect of posterolateral scar tissue on clinical and*

- echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy.* Circulation 2006;113:969–76.
98. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., De Simone G., Ferguson T.B., Flegal K. et al.: *Heart disease and stroke statistics -- 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.* Circulation Jan 27;2009 119(3):480–6.
 99. Brignole M., Botto G., Mont L., Iacopino S., De Marchi G., Oddone D., Luzi M., Tolosana J.M., Navazio A., Menozzi C.: *Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial.* Eur Heart J. 2011 May 23.
 100. Brignole M., Gammage M., Puggioni E., Alboni P., Raviele A., Sutton R., Vardas P., Bongiorni M.G., Bergfeldt L., Menozzi C., Musso G. on behalf of the Optimal Pacing SITE (OPSITE) Study Investigators. *Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation.* European Heart Journal (2005) 26, 712–722.
 101. Boriani G., Gasparini M., Landolina M., Lunati M., Biffi M., Santini M., Padeletti L., Molon G., Botto G., De Santo T., Valsecchi S. on behalf of the InSync/InSync ICD Italian Registry Investigators. *Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with valvular heart disease: comparison with patients affected by ischaemic heart disease or dilated cardiomyopathy. The InSync/InSync ICD Italian Registry.* European Heart Journal (2009) 30, 2275–2283
 102. Auricchio A., Prinzen F. W.: *Cardiac Resynchronization Therapy: The More Pacing Sites, the Better the Outcome?* J. Am. Coll.Cardiol. 2008; 51; 1463–1465
 103. Lenarczyk R., Kowalski O., Kukulski T., Szulik M., Pruszkowska-Skrzep P., Zielinska T., Kowalczyk J., Pluta S., Duszanska A., Sredniawa B., Musialik-Lydk A., Kalarus Z.: *Triple-site biventricular pacing in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: a feasibility study.* Europace. 2007 Sep;9(9):762-7. Epub 2007 Jul 13.
 104. Lenarczyk R., Kowalski O., Pruszkowska-Skrzep P., Kukulski T., Pluta S., Szulik M., Kowalczyk J., Kalarus Z.: *Triple site biventricular pacing in a patient with congestive heart failure and severe mechanical dyssynchrony.* J Interv Card Electrophysiol. 2007 Mar;18(2):187-90. Epub 2007 Apr 27.
 105. Leclercq C., Gadler F., Kranig W., Ellery S., Gras D., Lazarus A. et al.: *TRIP-HF (Triple Resynchronization In Paced Heart Failure Patients) Study Group. A randomized comparison of triple-site versus dual-site ventricular stimulation in patients with congestive heart failure.* J Am Coll Cardiol 2008;51:1455–62.
 106. Kasprzak D., Hoffman P., Płońska E., Szyszka A., Braksator W., Gackowski A., Plewka M., Drożdż M., Gąsior Z., Pruszczyk P., Klisiewicz A., Kowalski M., Podolec P.: *Echokardiografia w praktyce klinicznej – Standardy Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2007.* Kardiologia Pol, 2007; 65: 1142–1162.
 107. Evangelista A., Flachskampf F., Lancellotti P., Badano L., Aguilar R., Monaghan M., Zamorano J., Nihoyannopoulos P.: *European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies.* Eur J Echocardiogr, 2008; 9: 438–448.

108. Gorcsan J. 3rd, Abraham T., Agler D.A., Bax J.J., Derumeaux G., Grimm R.A., Martin R., Steinberg J.S., Sutton M.S., Yu C.M.: *Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting--a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society*. J Am Soc Echocardiogr, 2008; 21: 191-213.
109. R Development Core Team, R: *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, ISBN 3-900051-07-0, <http://www.R-project.org>, 2010.
110. Turley A.J., Raja S.G., Salhiyyah K., Nagarajan K.: *Does cardiac resynchronisation therapy improve survival and quality of life in patients with end-stage heart failure?* Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2008 Dec;7(6):1141-6. Epub 2008 Jun 9.
111. Davis D.R., Krahn A.D., Tang A.S., Lemery R., Green M.S., Gollob M., Yee R., Skanes A.C., Klein G.J., Birnie D.H.: *Long-term outcome of cardiac resynchronization therapy in patients with severe congestive heart failure*. Can J Cardiol. 2005 Apr;21(5):413-7.
112. Di Biase L., Auricchio A., Sorgente A., Civello K., Klersy C., Faletra F., Riedlbauchova L., Patel D., Arruda M., Schweikert R.A., Martin D.O., Saliba W.I., Moccetti T., Wilkoff B.L., Natale A.: *The magnitude of reverse remodelling irrespective of aetiology predicts outcome of heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy*. Eur Heart J, 2008; 29: 2497-2505.
113. Molhoek S.G., Bax J.J., van Erven L., Bootsma M., Boersma E., Steendijk P., Van der Wall E.E., Schalij M.J.: *Effectiveness of resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure*. Am J Cardiol. 2002;90:379–383.
114. Bax J.J., Marwick T.H., Molhoek S.G., Bleeker G.B., van Erven L., Boersma E., Steendijk P., van der Wall E.E., Schalij M.J.: *Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation*. Am J Cardiol. 2003; 92:1238–1240.
115. Alonso C., Leclercq C., Victor F., Mansour H., de Place C., Pavin D., Carré F., Mabo P., Daubert J.C.: *Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure*. Am J Cardiol. 1999 Dec 15;84(12):1417-21.
116. Krahn A.D., Snell L., Yee R., Finan J., Skanes A.C., Klein G.J.: *Biventricular pacing improves quality of life and exercise tolerance in patients with heart failure and intraventricular conduction delay*. Can J Cardiol. 2002 Apr;18(4):380-7.
117. Lunati M., Paolucci M., Oliva F., Frigerio M., Magenta G., Cattafi G., Vecchi R., Vicini I., Cavaglià S.: *Patient selection for biventricular pacing*. J Cardiovasc Electrophysiol. 2002 Jan;13(1 Suppl):S63-7.
118. Piepoli M.F., Villani G.Q., Corra U., Aschieri D., Rusticali G.: *Time course of effects of cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure: benefits in patients with preserved exercise capacity*. Pacing Clin Electrophysiol 2008, 31:701-708.
119. Lipoldova J., Ozabalova E., Meluzin J., Novak M., Vitovec J.: *Usefulness of left ventricle dyssynchrony assessment Before cardiac resynchronization implantation*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2009 Mar; 154(1):39–46. 39

120. Yu C.M., Lin H., Zhang Q. et al.: *High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration*. Heart 2003; 89:54–60.
121. Sade L.E., Kanzaki H., Severyn D. et al.: *Quantification of radial mechanical dyssynchrony in patients with left bundle branch block and idiopathic dilated cardiomyopathy without conduction delay by tissue displacement imaging*. Am J Cardiol 2004; 94:514–18.
122. Pitzalis M.V., Iacoviello M., Romito R. et al.: *Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy*. J Am Coll Cardiol 2005; 45:65–69.
123. Emkanjoo Z., Esmaeilzadeh M., Mohammad Hadi N., Alizadeh A., Tayyebi M., Sadr-Ameli M.A.: *Frequency of inter- and intraventricular dyssynchrony in patients with heart failure according to QRS width*. Europace. 2007 Dec; 9(12):1171–6. Epub 2007 Oct 19.
124. Ansalone G., Giannantoni P., Ricci P., Trambaiolo P., Fedele F., Santini M.: *Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing*. Journal of the American College of Cardiology, vol. 39, no. 3, pp. 489–499, 2002.
125. Helm R. H., Byrne M., Helm P. A. et al.: *Three-dimensional mapping of optimal left ventricular pacing site for cardiac resynchronization*. Circulation, vol. 115, no. 8, pp. 953–961, 2007.
126. Murphy R. T., Sigurdsson G., Mulamalla S. et al.: *Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy*. American Journal of Cardiology, vol. 97, no. 11, pp. 1615–1621, 2006.
127. Becker M., Kramann R., Franke A. et al.: *Impact of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy on left ventricular remodelling. A circumferential strain analysis based on 2D echocardiography*. European Heart Journal, vol. 28, no. 10, pp. 1211–1220, 2007.
128. Leclercq C.: *Importance of concordance between left ventricular pacing sites and latest activated regions: myth or reality?* Heart 2007;93:1170–1172.
129. Merchant F.M., Heist E.K., McCarty D., Kumar P., Das S., Blendea D., Ellinor P.T., Mela T., Picard M.H., Ruskin J.N., Singh J.P.: *Impact of segmental left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes*. Heart Rhythm. 2010 May;7(5):639–44.
130. Wilton S.B., Shibata M.A., Sondergaard R., Cowan K., Semeniuk L., Exner D.V.: *Relationship between left ventricular lead position using a simple radiographic classification scheme and long-term outcome with resynchronization therapy*. J Interv Card Electrophysiol. 2008;23(3):219–27.
131. 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;39:489–99.
132. Becker M., Franke A., Breithardt O.A. et al.: *Impact of left ventricular lead position on the efficacy of cardiac resynchronization therapy: a two-dimensional strain echocardiographic study*. Heart 2007;93:1197–1203.
133. Wiley J.: *Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization: a Clinical Approach*. 2008.
134. Heist E.K., Fan D., Mela T., Arzola-Castaner D., Reddy V.Y., Mansour M., Picard M.H., Ruskin J.N., Singh J.P.: *Radiographic Left Ventricular–Right*

- Ventricular Interlead Distance Predicts the Acute Hemodynamic Response to Cardiac Resynchronization Therapy.* Am J Cardiol. 2005;96(5):685-90
135. Rickard J., Ingelmo C., Sraow D., Wilkoff B.L., Grimm R.A., Schoenhagen P., Tchou P.J., Desai M.Y.: *Chest radiography is a poor predictor of left ventricular lead position in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: comparison with multidetector computed tomography.* J Interv Card Electrophysiol. 2011 May 17.
 136. Buck S., Maass A.H., Nieuwland W., Rutger R.L., Van Veldhuisen D., and Van Gelder I.: *Impact of interventricular lead distance and the decrease in septal-to-lateral delay on response to cardiac resynchronization therapy.* Europace (2008) 10, 1313–1319.
 137. Helm R.H., Byrne M., A. Helm P.A., K. Daya S. K., Osman N.F., Tunin R., R. Halperin H.R., D. Berger R.D., Kass D.A., C. Lardo A.C.: *Resynchronization Three-Dimensional Mapping of Optimal Left Ventricular Pacing Site for Cardiac.* Circulation 007;115;953-961
 138. Ypenburg C., Schalij M.J., Bleeker G.B. et al.: *Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients.* Eur Heart J 2007, 28:33–41.
 139. Adelstein E.C., Saba S.: *Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy.* Am Heart J 2007, 153:105–112.
 140. Jansen A.H., Bracke F., van Dantzig J.M., Peels K.H., Post J.C., van den Bosch H.C., van Gelder B., Meijer A., Korsten H.H., de Vries J., van Hemel N.M.: *The influence of myocardial scar and dyssynchrony on reverse remodeling in cardiac resynchronization therapy.* Eur J Echocardiogr, 2008; 9: 483-488.
 141. Bleeker G.B., Kaandorp T.A., Lamb H.J., Boersma E., Steendijk P., de Roos A., van der Wall E.E., Schalij M.J., Bax J.J.: *Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy.* Circulation, 2006; 113: 969-976.
 142. Eugene M., Lascault G., Frank R., Fontaine G., Grosgeat Y., Teillac A.: *Assessment of the optimal atrio-ventricular delay in DDD paced patients by impedance plethysmography.* Eur Heart J 1989, 10:250-255.
 143. Kindermann M., Fröhlig G., Doerr T., Schieffer H.: *Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: mitral valve doppler versus impedance cardiography.* PACE 1997, 20:2453-2462.
 144. Ovsyshcher I.E.: *Toward physiological pacing: optimization of cardiac hemodynamics by AV delay adjustment.* PACE 1997, 20:861-865.
 145. Ishikawa T., Sumita S., Kimura K., Kikuchi M., Kosuge M., Kuji N., Endo T., Sugano T., Sigemasa T., Kobayaski I., Tochikubo I., Usui T.: *Prediction of optimal atrioventricular delay in patients with implanted DDD pacemakers.* PACE 1999, 22:1365-1371.
 146. Von Knorre G.H., Petzsch M., Ismer B.: *Approximation of optimal atrioventricular delay in DDD pacemaker patients with atrioventricular block by oesophageal electrocardiography.* Eur Heart J 1996, 17 (Supplement):487.
 147. Ritter Ph., Dib J.C., Lelievre T.: *Quick determination of the optimal AV delay at rest in patients paced in DDD mode for complete AV block.* Eur J CPE 1994, 4(2):A163.

148. Ritter P., Padeletti L., Gillio-Meina L., Gaggini G.: *Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements.* Europace 1999, 1:126-30.
149. Occhetta E., Rognoni G., Perucca A., Aina F., Magnani A., Francalacci G., Rossi P.: *The functional and hemodynamic benefits of automatic atrioventricular interval delay in permanent atrial synchronized pacing.* G Ital Cardiol 1993, 23:877-886.
150. van Gelder B.M., Bracke F.A., Meijer A., Lakerveld L.J., Pijls N.H.: *Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy.* Am J Cardiol. 2004;93:1500–1503.
151. Vanderheyden M., De Backer T., Rivero-Ayerza M., Geelen P., Bartunek J., Verstreken S., De Zutter M., Goethals M.: *Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy.* Heart Rhythm. 2005; 2:1066–1072.
152. Parreira L., Santos J.F., Madeira J., Mendes L., Seixo F., Caetano F., Lopes C., Venancio J., Mateus A., Ines J.L., Mendes M.: *Cardiac resynchronization therapy with sequential biventricular pacing: impact of echocardiography guided VV delay optimization on acute results.* Rev Port Cardiol. 2005; 24:1355–1365.
153. Bordachar P., Lafitte S., Reuter S., Sanders P., Jais P., Haissaguerre M., Roudaut R., Garrigue S., Clementy J.: *Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing.* J Am Coll Cardiol. 2004;44:2157–2165
154. Boriani G., Muller C.P., Seidl K.H., Grove R., Vogt J., Danschel W. et al.: *Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study.* Am Heart J 2006;151:1050–8.
155. Rao R.K., Kumar U.N., Schafer J., Vilorio E., De Lurgio D., Foster E.: *Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing.* Circulation 2007;115:2136–44.
156. Inoue N., Ishikawa T., Sumita S., Nakagawa T., Kobayashi T., Matsushita K., Matsumoto K., et al.: *Long-term follow-up of atrioventricular delay optimization in patients with biventricular pacing.* Circ J. 2005;69:201–204.
157. Meisner J.S., McQueen D.M., Ishida Y., Vetter H.O., Bortolotti U., Strom J.A., Frater R.W. et al. *Effects of timing of atrial systole on LV filling and mitral valve closure: Computer and dog studies.* Am J Physiol. 1985;249:H604–H619.
158. Jansen A.H., Bracke F.A., van Dantzig J.M., Meijer A., Van Der Voort P.H., Aarnoudse W., van Gelder B.M. et al.: *Correlation of echo-Doppler optimization of atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.* Am J Cardiol. 2006;97:552–557.
159. Rao R.K., Kumar U.N., Schafer J., Vilorio E., De Lurgio D., Foster E.: *Reduced Ventricular Volumes and Improved Systolic Function With Cardiac*

- Resynchronization Therapy A Randomized Trial Comparing Simultaneous Biventricular Pacing, Sequential Biventricular Pacing, and Left Ventricular Pacing.* Circulation 2007;115:2136-2144.
160. Leclercq C., Victor F., Alonso C., Pavin D., Revault d'Allones G., Bansard J.Y., Mabo P., Daubert C.: *Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure in patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation.* Am J Cardiol. 2000;85:1154 –1156.
 161. Leon A.R., Greenberg J.M., Kanuru N., Baker C.M., Mera F.V., Smith A.L., Langberg J.J., DeLurgio D.B.: *Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing.* J Am Coll Cardiol. 2002;39:1258 –1263.
 162. Molhoek S.G., Bax J.J., Bleeker G.B., Boersma E., van Erven L., Steendijk P., van der Wall E.E., Schalij M.J.: *Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation.* Am J Cardiol. 2004;94:1506 –1509.
 163. Kay G.N., Ellenbogen K.A., Giudici M., Redfield M.M., Jenkins L.S., Mianulli M., Wilkoff B.: *The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation.* APT Investigators. J Interv Card Electrophysiol. 1998;2:121–135.
 164. Natale A., Zimmerman L., Tomassoni G., Newby K., Leonelli F., Fanelli R., Beheiry S., Pisano E.: *AV node ablation and pacemaker implantation after withdrawal of effective rate-control medications for chronic atrial fibrillation: effect on quality of life and exercise performance.* Pacing Clin Electrophysiol. 1999;22:1634 –1639.
 165. Boriani G, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, Proclemer A, Lonardi G, Iacopino S, Rahue W, Biffi M, Distefano P, Grammatico A, Santini M. *Incidence and clinical relevance of uncontrolled ventricular rate during atrial fibrillation in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy.* Eur J Heart Fail. 2011 May 10.
 166. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM: *Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations.* Lancet 2000, 355:1126-1130.
 167. Murdoch D.R., McDonagh T.A., Byrne J., Blue L., Farmer R., Morton J.J. *et al.*: *Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy.* Am Heart J 1999, 138:1126-1132.
 168. Magne J., Dubois M., Champagne J, G Dumesnil J.G., Pibarot P., Philippon F., O'Hara G., Sénéchal M.: *Usefulness of NT-pro BNP monitoring to identify echocardiographic responders following cardiac resynchronization therapy.* Cardiovascular Ultrasound 2009, 7:39
 169. Cleland J., Freemantle N., Ghio S., Fruhwald F., Shankar A., Marijanowski M., Verboven Y., Tavazzi L.: *Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial.* J Am Coll Cardiol, 2008; 52: 438-445.

170. Seifert M., Schlegl M., Hoersch W., Fleck E., Doelger A., Stockburger M., Butter C.: *Functional capacity and changes in the neurohormonal and cytokine status after long-term CRT in heart failure patients*. Int J Cardiol, 2007; 121: 68-73.
171. Hessel M.H., Bleeker G.B., Bax J.J., Henneman M.M., den Adel B., Klok M., Schalij M.J., Atsma D.E., van der Laarse A.: *Reverse ventricular remodelling after cardiac resynchronization therapy is associated with a reduction in serum tenascin-C and plasma matrix metalloproteinase-9 levels*. Eur J Heart Fail, 2007; 9: 1058-1063.
172. Lecoq G., Leclercq Ch., Leray E., Crocq Ch., Alonso Ch., de Place Ch., Mabo P., Daubert C.: *Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure*. European Heart Journal (2005) 26, 1094–1100
173. Kim W., Sogaard P., Mortensen P.T. et al.: *Three dimensional echocardiography documents haemodynamic improvement by biventricular pacing in patients with severe heart failure*. Heart 2001;85:514–520.
174. Castel M.A., Mendez F., Tamborero D., Mont L., Magnani S., Tolosana J.M., Berruezo A., Godoy M., Sitges M., Vidal B., Roig E., Brugada J.: *Six-minute walking test predicts long-term cardiac death in patients who received cardiac resynchronization therapy*. Europace (2009) 11, 338-342.
175. ATS Statement. *Guidelines for the six-minute walk test*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166, 111-7.
176. Mehra M.R., Lavie C.J., Milani R.V.: *Predicting prognosis in advanced heart failure*. Chest 1996; 110: 310-2.
177. Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J., Fallen E.L., Pugsley S.O., Taylor D.W. et al.: *The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure*. Can Med Assoc J 1985; 132: 919-23.
178. Opasich C., Pinna G., Mazza A., Febo O., Riccardi R., Capomolla S. et al.: *Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure*. Eur Heart J 2001;22:488-96
179. Saxon L.A., Olshansky B., Volosin K., Steinberg J.S., Lee B.K., Tomassoni G., Guarnieri T., Rao A., Yong P., Galle E., Leigh J., Ecklund F., Bristow M.R.: *Influence of Left Ventricular Lead Location on Outcomes in the COMPANION Study*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009.
180. Becker M., Franke A., Breithardt O.A., Ocklenburg Ch., Kaminski T., Kramann R., Knackstedt Ch., Stellbrink Ch., Hanrath P., Schauerte P., Hoffmann R.: *Impact of left ventricular lead position on the efficacy of cardiac resynchronisation therapy: a two-dimensional strain echocardiography study*. Heart 2007;93:1197–1203.
181. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. et al., for MIRACLE Study Group, *Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure*. N Engl J Med. 2002; 346: 1845-1853.