

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

MAŁGORZATA KLOCH-BADEŁEK

**Ocena czynności lewej komory serca i jakość życia chorych
z przewlekłą niewydolnością serca leczonych terapią
resynchronizującą.**

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Danuta Czarnecka

Pracę wykonano w I Klinice Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik jednostki: Prof. dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz

Kraków, 2010

Składam serdeczne podziękowania

Mojemu Promotorowi

Szanownej Pani Profesor Danucie Czarneckiej za życzliwość i okazane mi zaufanie, inspirację do prowadzenia badań, opiekę w trakcie ich realizacji oraz cenne uwagi i czas poświęcony na dyskusję podczas pisania tej pracy.

Szanownej Pani Profesor Kalinie Kaweckiej-Jaszczyk Kierownikowi I Kliniki Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego CMUJ za okazane wsparcie, mobilizację oraz umożliwienie rozwoju zawodowego.

Koleżankom i Kolegom z I Kliniki Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego CMUJ za życzliwość i okazaną pomoc.

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	6
1.1. Niewydolność serca — problem kliniczny, epidemiologiczny oraz ekonomiczny	6
1.2. Patomechanizm przewlekłej niewydolności serca	8
1.3. Ewolucja leczenia przewlekłej niewydolności serca.....	10
1.4. Terapia resynchronizująca w leczeniu przewlekłej niewydolności serca	12
1.5. Problem braku odpowiedzi na terapię resynchronizującą	18
1.6. Ocena echokardiograficzna funkcji lewej komory serca u chorych z niewydolnością serca	20
1.7. Rola echokardiografii w kwalifikacji pacjentów z niewydolnością serca do terapii resynchronizującej	21
1.8. Koncepcja jakości życia.....	24
1.9. Jakość życia chorych z przewlekłą niewydolnością serca	26
1.10. Jakość życia chorych po wszczepieniu układu resynchronizującego ...	28
2. CELE PRACY	32
3. MATERIAŁ I METODYKA BADANIA	33
3.1. Aspekty formalno — prawne.....	33
3.2. Charakterystyka ogólna badanej grupy.....	33
3.3. Kryteria włączenia do badania.....	34
3.4. Kryteria wykluczenia z badania	35
3.5. Protokół badania	35
3.6. Badanie podmiotowe	37

3.7.	Badanie przedmiotowe	37
3.8.	Badania laboratoryjne.....	38
3.9.	12- odprowadzeniowy elektrokardiogram spoczynkowy.....	38
3.10.	Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej	39
3.11.	Test sześciominutowego marszu	39
3.12.	Badanie echokardiograficzne.....	39
3.13.	Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza — Psychologiczny Wskaźnik Dobrego Samopoczucia (PGWB)	42
3.14.	Implantacja układu resynchronizującego	43
3.15.	Badania przeprowadzone bezpośrednio po implantacji układu resynchronizującego	44
3.16.	Ambulatoryjna wizyta kontrolna po trzech miesiącach	44
3.17.	Kryteria odpowiedzi na terapię resynchronizującą	45
3.18.	Przebieg badania.....	46
3.19.	Analiza statystyczna	46
4.	WYNIKI	48
4.1.	Charakterystyka badanej grupy	48
4.2.	Charakterystyka stanu klinicznego, stężenia NT-proBNP tolerancji wysiłkowej badanej grupy wyjściowo oraz po 3 miesięcznej obserwacji	51
4.3.	Ocena jakości życia w badanej grupie chorych	53
4.4.	Ocena parametrów echokardiograficznych w badanej grupie chorych 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego.....	54
4.5.	Zmiany parametrów klinicznych, echokardiograficznych, elektrokardiograficznych oraz stężenia NT-proBNP 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego	

w badanej grupie chorych w zależności od poprawy jakości życia podczas 3-miesięcznej obserwacji.....	55
4.6. Porównanie grup „responders” i „non-responders”	61
5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.....	67
5.1. Ocena stanu klinicznego, stężenia NT-proBNP oraz tolerancji wysiłkowej	68
5.2. Ocena jakości życia w grupie chorych z zaawansowaną niewydolnością serca leczonych za pomocą terapii resynchronizującej.....	72
5.3. Jakość życia w grupie odpowiadającej („responders”) i nie odpowiadającej na terapię resynchronizującą („non-responders”).....	77
6. OGRANICZENIA PRACY	80
7. WNIOSKI	81
8. STRESZCZENIE	82
9. SPIS TABEL	90
10. SPIS RYCIN	92
11. WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW.....	93
12. PIŚMIENNICTWO.....	95

1. WSTĘP

1.1. Niewydolność serca — problem kliniczny, epidemiologiczny oraz ekonomiczny

Pomimo ogromnego postępu jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich lat w diagnostyce i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego przewlekła niewydolność serca (CHF, chronic heart failure) jest główną przyczyną zgonów osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Przewlekła niewydolność serca stanowi duże wyzwanie dla współczesnej medycyny, a co za tym idzie problem kliniczny, epidemiologiczny oraz ekonomiczny. Ze względu na częstość występowania niewydolności serca, niekorzystne rokowanie oraz prognozy dotyczące dalszego wzrostu zachorowań, niewydolność serca należy rozpatrywać w kategoriach epidemii XXI wieku. Paradoksalnie, pomimo znacznych postępów w diagnostyce i leczeniu przewlekłej niewydolności serca oraz choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego, które stanowią jej dwie główne przyczyny odpowiadające za ponad 80% przypadków, liczba chorych z przewlekłą niewydolnością serca stale wzrasta. Ma to bezpośredni związek ze starzeniem się społeczeństwa krajów wysokorozwiniętych oraz ze stale zwiększającą się zapadalnością na choroby prowadzące do niewydolności serca [1, 2].

Istotny jest fakt, iż rokowanie w niewydolności serca nie ulega znacznej poprawie, a w jej zaawansowanych postaciach pozostaje wciąż gorsze niż w przypadku większości nowotworów złośliwych [3, 4]. Przyjmuje się, że pięcioletnie przeżycie wśród chorych z przewlekłą niewydolnością serca od chwili rozpoznania wynosi 30 – 40% i ściśle wiąże się z klasą niewydolności serca zgodną z klasyfikacją New York Heart

Association (NYHA) [5]. Wśród pacjentów z umiarkowanie nasilonymi objawami niewydolności serca śmiertelność roczna wynosi 10-15%, a u chorych z ciężką postacią tej choroby znajdujących się w IV klasie wg NYHA szansa przeżycia jednego roku wynosi zaledwie 50% [6, 7].

Według najnowszego raportu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) reprezentującego stanowisko ekspertów z 51 krajów świata problem niewydolności serca dotyczy przynajmniej 15 milionów ludzi, a częstość bezobjawowej postaci tej choroby jest podobna i równie wysoka. Chorobowość waha się między 2 a 3% i wzrasta z wiekiem wynosząc w populacji osób starszych między 70-tym a 80-tym rokiem życia 10-20% niezależnie od płci [8]. W młodszych przedziałach wiekowych niewydolność serca występuje częściej u mężczyzn. W tej grupie główną przyczyną niewydolności serca jest choroba niedokrwienna serca, która u mężczyzn pojawia się wcześniej niż u kobiet. W Polsce szacuje się, że na niewydolność serca prawdopodobnie choruje od 500 000 do 750 000 pacjentów, natomiast w Stanach Zjednoczonych problem ten dotyczy przynajmniej 3,8 miliona Amerykanów, z czego 550 000 stanowią nowe przypadki pojawiające się co roku [9]. Istnieją prognozy, zgodnie z którymi liczby te wzrosną w ciągu najbliższych lat o 50-70%.

Zastoinowa niewydolność serca stanowi jedną z wiodących przyczyn hospitalizacji na świecie. Szacuje się, że w ciągu 6 miesięcy od pierwszego pobytu w szpitalu, w trakcie którego rozpoznano niewydolność serca ponad 25% chorych będzie wymagało ponownej hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby [10]. W obliczu starzenia się społeczeństwa częstość występowania przewlekłej

niewydolności serca będzie stale wzrastać. Wysiłki badawcze skoncentrowane są więc z jednej strony na ograniczeniu epidemii niewydolności serca poprzez zwalczanie czynników ryzyka oraz skuteczniejsze leczenie stanów do niej prowadzących, a z drugiej strony na poprawie rokowania i komfortu życia pacjentów z zaawansowanymi jej postaciami [7, 11].

Niewydolność serca poza problemem klinicznym i epidemiologicznym stanowi istotny problem ekonomiczny. Postępujący przebieg choroby oraz duża liczebność chorych wiążą się nie tylko z coraz nowocześniejszymi i drogimi metodami leczenia, ale także z coraz częstszymi, kolejnymi hospitalizacjami. Podaje się, że w Europie odsetek kosztów związanych z rehospitalizacjami chorych z zaostrzeniem niewydolności serca jest wysoki i wynosi 29-47% wszystkich hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [12]. Według aktualnych danych American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) w Stanach Zjednoczonych koszty bezpośrednie i pośrednie przeznaczone na leczenie chorych z niewydolnością serca w 2009 roku to suma wynosząca 37 miliardów dolarów [13].

1.2. Patomechanizm przewlekłej niewydolności serca

Badania i opisy pierwszych przypadków chorych z niewydolnością serca pochodzą już z okresu Hipokratesa. Jednak dopiero w 1628 roku dzięki odkryciu i opisaniu budowy układu krążenia przez Harvey'a możliwe stało się hemodynamiczne wyjaśnienie objawów przedmiotowych i podmiotowych obserwowanych w przebiegu niewydolności serca [14]. Badania nad patomechanizmami doprowadzającymi

do niewydolnego serca toczyły się intensywnie aż do odkrycia w drugiej dekadzie XX wieku „prawa Franka-Starlinga” mówiącego, iż upośledzenie czynności skurczowej lewej komory serca powoduje przesunięcie krzywej czynności komory na prawo i ku dołowi [7]. Zgodnie z przebiegiem krzywej Franka-Starlinga w przypadku pogorszenia czynności skurczowej lewej komory dla utrzymania jej funkcji konieczne jest zwiększenie jej objętości końcoworozkurczowej. Z kolei wzrost obciążenia wstępnego zwiększa siłę skurczu i objętość wyrzutową.

Aktualnie najczęściej stosowane są dwie definicje określające niewydolność serca jako [7]:

- „stan, w którym serce jako pompa nie zabezpiecza odpowiedniego do potrzeb ustroju dopływu krwi do tkanek i narządów mimo prawidłowego wypełnienia łóżyska naczynowego” — wg Steada, 1948 r.
- „zespół kliniczny spowodowany nieprawidłowością serca o charakterystycznym okresie hemodynamicznym, któremu towarzyszy upośledzenie funkcji nerek oraz odpowiedź układu nerwowego i humoralnego” — wg Poole-Wilsona, 1985 r.

W odpowiedzi na upośledzenie funkcji mięśnia sercowego dochodzi do aktywacji kolejnych układów na czele z układem współczulnym oraz układem renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Następuje wzrost produkcji wazopresyny (ADH) oraz czynników naczyniorozkurczających i sodopędnych takich jak peptydy natriuretyczne, czynniki śródbłonkowe — NO, bradykinina oraz prostaglandyna PGI₁. Początkowo zmianom tym towarzyszą korzystne mechanizmy kompensacyjne. Dopiero w późniejszym okresie wraz z nasilającymi się objawami niewydolności serca poprzez wzrost oporów obwodowych naczyń oraz retencję wody i sodu powyższe mechanizmy

stają się destrukcyjne dla mięśnia sercowego. Mechanizmy te stały się podstawą hipotezy neurohormonalnej sformułowanej przez Packera [15]. Udowadnia ona, iż uogólnione pobudzenie neurohormonalne powstające w wyniku uszkodzenia mięśnia sercowego powoduje dalsze uszkodzanie serca potęgując objawy niewydolności i prowadząc w mechanizmie błędnego koła do progresji choroby.

1.3. Ewolucja leczenia przewlekłej niewydolności serca

Na przestrzeni ostatnich lat doszło do znacznego postępu w leczeniu farmakologicznym niewydolności serca, mimo to rokowanie w tej jednostce chorobowej jest wciąż niekorzystne.

Podstawowym celem leczenia niewydolności serca jest zmniejszenie śmiertelności, a także poprawa komfortu życia przez zniesienie lub redukcję objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz zmniejszenie częstości hospitalizacji. Pierwszym etapem leczenia powinna być edukacja chorego oraz zmiana stylu życia prowadząca między innymi do redukcji masy ciała, wprowadzenia odpowiedniej diety z ograniczeniem spożywanych płynów i odpowiedniej podaży soli, zaprzestania palenia papierosów a następnie leczenie farmakologiczne.

Na podstawie licznych, randomizowanych badań można stwierdzić, że przełomem w typowo objawowym leczeniu niewydolności serca (naparstnica, diuretyki) było poznanie i zrozumienie patomechanizmów tej choroby. Doprowadziło to do zmiany strategii leczenia na przyczynowo-objawową (inhibitory konwertazy angiotensyny — ACEI, blokery receptora angiotensyny II — ARB, beta--adrenolityki,

antagoniści aldosteronu). Badania CONSENSUS, SOLVD, VHeFt II, TRACE, VALIANT, ELITE, COPRICORN, COPERNICUS, CIBIS, MERIT-HF wykazały korzyści płynące ze stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny, blokerów receptora angiotensyny oraz beta-adrenolityków na każdym etapie zaawansowania niewydolności serca [16-26]. Ponadto w badaniu RALES wśród chorych przyjmujących obok standardowego leczenia antagonistę aldosteronu odnotowano istotną różnicę w postaci redukcji liczby zgonów z powodu progresji niewydolności serca jak i nagłych zgonów sercowych [27].

Jednym z priorytetów terapii niewydolności serca jest zahamowanie lub nawet odwrócenie procesu remodelingu lewej komory serca. Spośród wielu leków badanych pod tym kątem jedynie inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny, beta-adrenolityki oraz antagoniści aldosteronu spełniły te oczekiwania [28, 29]. Jednakże u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, blokerów receptora angiotensyny II, beta-adrenolityków bardzo często jest ograniczone poprzez niskie wartości ciśnienia tętniczego.

Dodatkowym utrudnieniem w prowadzeniu terapii beta-adrenolitykami są częste zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i śródkomorowego oraz bradykardia zatokowa w grupie chorych z niewydolnością serca. Powodują one, iż osiągnięcie docelowych dawek ACEI i beta-adrenolityków zalecanych przez aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do rozpoznawania i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca jest bardzo trudne [8].

W ciągu ostatnich lat dokonał się także istotny postęp w rozwoju elektroterapii. Możliwości związane z terapią resynchronizującą, a także implantacją kardiowerterów-

-defibrylatorów spowodowały dalsze zmniejszanie śmiertelności wśród chorych z niewydolnością serca. W tym czasie zaobserwowano również znaczny postęp w leczeniu kardiochirurgicznym tej grupy chorych. Do praktyki lekarskiej wprowadzono metody przywracania prawidłowego kształtu lewej komory oraz rozszerzono systemy mechanicznego wspomagania lewej komory serca [9, 30, 31].

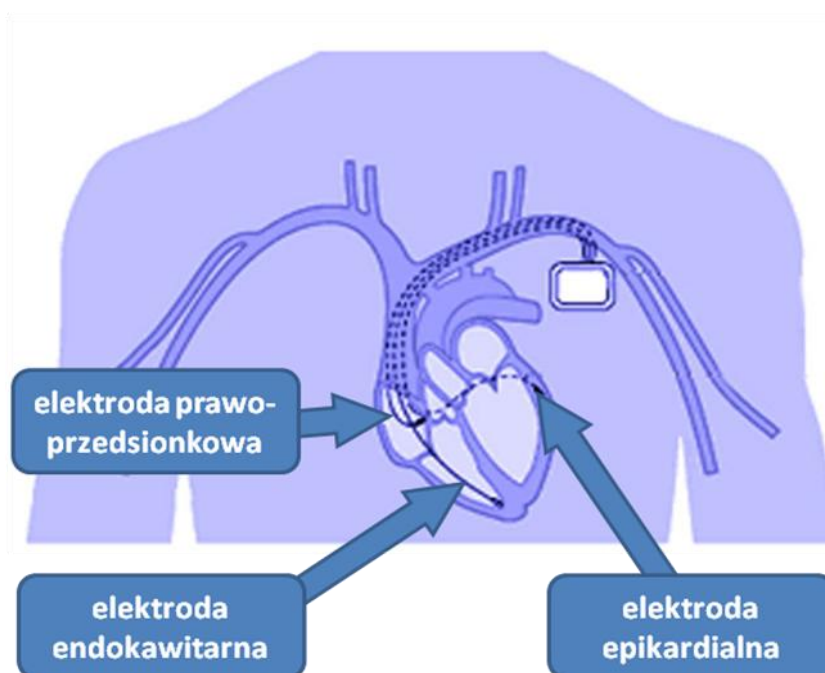
Należy podkreślić, iż pomimo znacznego postępu w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego obserwujemy gwałtowny wzrost częstości występowania niewydolności serca. Podstawowe znaczenie w postępowaniu z chorym ma profilaktyka oraz edukacja społeczeństwa. Podkreśla się, iż skuteczna profilaktyka powinna opierać się na współpracy specjalistów z różnych dziedzin medycyny. W tym celu w 2005 roku na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie powstało Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia [32].

1.4. Terapia resynchronizująca w leczeniu przewlekłej niewydolności serca

W 1994 roku naukowcy z dwóch niezależnych ośrodków badawczych, Cazeau i wsp. we Francji [33] oraz Bakker i wsp. w Holandii [34], jako pierwsi opisali korzystny efekt zastosowania jednoczasowej stymulacji obu komór zsynchronizowanej z czynnością przedsionków u chorych z zaawansowaną, oporną na leczenie farmakologiczne, skurczową niewydolnością lewej komory serca i wydłużonym czasem trwania zespołów QRS. W kardiologii powstał wówczas nowy termin– terapia resynchronizująca (CRT, cardiac resynchronization therapy), który określa implantację stymulatora serca z jednoczasową stymulacją prawej i lewej komory serca

zsynchronizowaną z czynnością przedsionków [35]. W tym samym czasie wprowadzono także określenie stymulacji dwukomorowej (BiV, biventricular pacing), która obecnie stanowi najczęstszy tryb stymulacji stosowany w terapii resynchronizującej. Polega ona na umieszczeniu elektrody prawokomorowej tzw. endokawitarnej wewnątrzsercowo na przegrodzie międzykomorowej oraz elektrody lewokomorowej tzw. epikardialnej na powierzchni lewej komory serca w jednej z żył uchodzących do zatoki wieńcowej. W uszku prawego przedsionka umieszcza się elektrodę przedsionkową [36]. Na rycinie 1 przedstawiono typową lokalizację elektrod po wszczepieniu układu resynchronizującego serce.

Rycina 1. Lokalizacja elektrod po wszczepieniu układu resynchronizującego serce.



Wyniki dużych badań klinicznych oceniających rezultaty terapii resynchronizującej (MUSTIC-SR, MUSTIC-AF, PATH-CHF, MIRACLE, PATH-CH II, MIRACLE-ICD, CONTAK-CD, MIRACLE-ICD II, COMPANION, CARE-HF, CARE-HF extension

chase) wydają się być bardzo obiecujące. Wykazują, iż terapia resynchronizująca istotnie wpływa na poprawę stanu klinicznego pacjentów (redukcja klasy wg NYHA o 0,5 – 0,8), a także prowadzi do poprawy wydolności wysiłkowej w tej grupie chorych (wzrost dystansu w teście sześciuminutowego marszu średnio o 20%, zwiększenie VO_2 max. w próbie spiroergometrycznej o ok. 10%).

Po zastosowaniu terapii resynchronizującej istotnie poprawia się jakość życia chorych oraz zmniejsza się ryzyko zaostrzeń niewydolności serca. Terapia resynchronizująca wpływa też na redukcję zgonów z przyczyn sercowo–naczyniowych i częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca [37-49].

W grupie pacjentów, u których wszczepiono układ resynchronizujący obserwuje się zmniejszenie stężenia w osoczu fizjologicznie aktywnej formy mózgowego peptydu natriuretycznego BNP (brain natriuretic peptide) oraz nieaktywnego N-końcowego fragmentu pro-BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide). Zmniejsza się wartość przedsionkowego peptydu natriuretycznego ANP (atrial natriuretic peptide). Badania naukowe dowiodły przewagę przydatności BNP i NT-proBNP (uznawanych za równorzędne) nad ANP jako markerów diagnostycznych i prognostycznych w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego. Stężenia tych peptydów natriuretycznych są wykorzystywane do rozpoznawania niewydolności serca. Rosną one wraz ze stopniem jej nasilenia i wykazują bezpośrednią korelację ze stopniem zaawansowania wg klasyfikacji NYHA. Ich stężenie koreluje też odwrotnie z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) [50, 51]. Wykorzystanie peptydów natriuretycznych jako narzędzia diagnostycznego w niewydolności serca, obok klasycznych metod stosowanych w praktyce klinicznej, spowodowało umieszczenie peptydów

natriuretycznych w 2001 roku przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne jako czynników diagnostycznych w niewydolności serca. Terapia resynchronizująca została wprowadzona po raz pierwszy do standardów postępowania w 2002 roku przez amerykańskie towarzystwa naukowe American Heart Association, American College of Cardiology, North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee (AHA/ACC/NASPE) [52].

Aktualne, wydane w 2007 roku wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego odnośnie stosowania terapii resynchronizującej zalecają zastosowanie terapii resynchronizującej z zastosowaniem stymulatora dwukomorowego (CRT-P) lub stymulatora dwukomorowego poszerzonego o funkcję kardiowertera-defibrylatora (CRT-D) u chorych [53]:

- z zaawansowaną niewydolnością serca i objawami III lub IV klasy wg NYHA pomimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego, z $LVEF \leq 35\%$, poszerzeniem lewej komory (LV); w badaniach stosuje się odmienne kryteria poszerzenia LV: wymiar końcoworozkurczowy lewej komory serca (LVEDd) > 55 mm, wymiar końcoworozkurczowy (LVEDd) > 30 mm/m² lub > 30 mm/m wzrostu, z prawidłowym rytmem zatokowym i szerokością zespołów QRS ≥ 120 ms. Wytyczne podkreślają również możliwość zastosowanie CRT-P w celu zmniejszenia częstości zachorowań i zgonów (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności A) oraz zalecają CRT-D jako akceptowalną, alternatywną metodę leczenia chorych z ponadrocznym oczekiwanym czasem przeżycia w dobrym stanie czynnościowym (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B)

- z niewydolnością serca i objawami III lub IV klasy wg NYHA, LVEF $\leq$ 35%, poszerzeniem LV i odrębnymi wskazaniami do stałej stymulacji- pierwsze wszczepienie lub rozbudowa konwencjonalnego układu stymulującego (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności C)
- z niewydolnością serca i wskazaniami klasy I do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD)- pierwsze wszczepienie lub wymiana urządzenia, u których pomimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego utrzymują się objawy III lub IV klasy wg NYHA, LVEF $\leq$ 35%, poszerzeniem LV oraz szerokością zespołów QRS $\geq$ 120 ms (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B)
- z niewydolnością serca i utrzymującymi się objawami III lub IV klasy wg NYHA pomimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego, LVEF $\leq$ 35%, poszerzeniem LV, utrwalonym migotaniem przedsionków (AF) i wskazaniami do ablacji łącza przedsionkowo-komorowego (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności C).

Problem zastosowania stymulacji resynchronizującej u pacjentów z łagodnymi objawami niewydolności serca (NYHA II) oraz w grupie bezobjawowych chorych z dysfunkcją lewej komory i stwierdzanymi wcześniej objawami niewydolności serca (NYHA I) nie znalazł miejsca w dotychczasowych wytycznych do stosowania terapii resynchronizującej. Jednakże niedawno zakończone badania wydają się być obiecujące. Do badania MADIT-CRT przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Europie włączono 1820 chorych z niewydolnością serca w klasie I i II wg. NYHA [54]. Pacjenci ci mieli LVEF $\leq$ 30%, poszerzony zespół QRS $\geq$ 130 ms oraz zachowany rytm zatokowy. Chorzy byli randomizowani do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora

lub stymulatora resynchronizującego z opcją ICD. Po obserwacji wynoszącej średnio 2,4 roku stwierdzono zasadność wszczepiania CRT-D u chorych ze skąpo objawową niewydolnością serca. Wszczepienie rozrusznika resynchronizującego z opcją kardiowertera-defibrylatora w porównaniu z samym kardiowerterem-defibrylatorem wiązało się z redukcją liczby zaostrzeń niewydolności serca a także prowadziło do zjawiska odwrotnego remodelingu lewej komory. Podobne wyniki uzyskano w badaniu REVERSE, w którym wzięło udział 610 chorych ze skąpo objawową niewydolnością serca (I, II klasa wg NYHA), LVEF $\leq 40\%$, poszerzonymi zespołami QRS ≥ 120 ms [55, 56]. W badaniu tym tak jak w badaniu MADIT-CRT chorym implantowano kardiowerter-defibrylator lub układ resynchronizującego z opcją ICD. Po 12 miesiącach obserwacji stwierdzono, iż terapia resynchronizująca zmniejszała ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca a także poprawiała funkcję lewej komory.

Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, aby u chorych ze wskazaniami do implantacji kardiowertera-defibrylatora nie będących jeszcze w klasie niewydolności serca zgodnie z dotychczasowymi wytycznymi odnośnie stosowania terapii resynchronizującej (I, II klasa wg NYHA) rozważyć wszczepienie CRT-D, żeby uniknąć w najbliższej perspektywie czasowej konieczności upgradu ICD na CRT-D. Należy również pamiętać, iż klasyfikacja NYHA może być obarczona błędem związanym z subiektywną oceną.

1.5. Problem braku odpowiedzi na terapię resynchronizującą

Pomimo obiecujących wyników badań nad terapią resynchronizującą należy podkreślić, iż znaczna liczba chorych sięgająca 30-40% nie odnosi wcale lub odnosi jedynie minimalne korzyści z wszczepienia układu resynchronizującego serce. Chorych takich określa się jako nieodpowiadających na leczenie tzw. „non-responders”, w przeciwieństwie do pacjentów odpowiadających na CRT tzw. „responders”.

Wskazuje to na potrzebę uzupełnienia dotychczasowych kryteriów kwalifikacji do leczenia resynchronizującego i poszukiwania innych, o większej mocy predykcyjnej, celem uzyskania pozytywnej odpowiedzi na CRT.

W piśmiennictwie znane są publikacje podkreślające zależność powodzenia leczenia resynchronizującego od czasu trwania zespołu QRS. Auricchio i wsp. wykazali taki związek u chorych, u których szerokość zespołu QRS przekraczała 150 ms [57]. Czas trwania zespołu QRS w grupie „responders” przed zastosowaniem CRT i w grupie „non-responders” oceniał także Lecoq i wsp. [58]. Nie wykazał on jednak istotnych różnic w odpowiedzi na terapię resynchronizującą w zależności od mniej lub bardziej wydłużonego czasu trwania zespołów QRS. Udowodniono także, że pozytywna odpowiedź na wszczepienie układu resynchronizującego ma istotny związek ze stopniem skrócenia zespołu QRS stwierdzanym po zastosowaniu CRT [59].

Odpowiedź na terapię resynchronizującą różni się także w zależności od przyjętych w różnych badaniach kryteriów pozytywnej lub negatywnej odpowiedzi na CRT. Wybrane kryteria echokardiograficzne i kliniczne zostały umieszczone w tabeli 1. Istotnym wydaje się fakt, iż chorzy spełniający kryteria odpowiedzi

na terapię resynchronizującą w jednym badaniu, nie spełniali ich w kolejnym i odwrotnie.

Tabela 1. Odpowiedź na terapię resynchronizującą (CRT) w zależności od przyjętych kryteriów.

Autor	Kryterium odpowiedzi na CRT
Mangiavacchi i wsp. [60]	Absolutny wzrost LVEF $\geq$ 4%
Bax i wsp. [61]	Absolutny wzrost LVEF $\geq$ 5%
Di Biase i wsp. [62]	Absolutny wzrost LVEF $\geq$ 6%
Penicka i wsp. [63]	Relatywny wzrost LVEF $\geq$ 25%
Yu i wsp. [64]	Redukcja LVESV $\geq$ 10 %
Chung i wsp. [65] Pitzalis i wsp. [66]	Redukcja LVESV $\geq$ 15 %
Lozano i wsp. [67] Young i wsp. [41]	Redukcja klasy NYHA
Lecoq [58]	Wzrost dystansu testu 6-MWT $\geq$ 10%
Bristow i wsp. [68] Cazeau i wsp. [69] Cleland i wsp. [45]	Brak zgonu lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca.

LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory serca;
6-MWT- test sześciominutowego marszu

LVESV- objętość końcowoskurczowa lewej komory serca

1.6. Ocena echokardiograficzna funkcji lewej komory serca u chorych z niewydolnością serca

Poza klasycznym obrazowaniem echokardiograficznym, mającym na celu ocenę pracy serca (projekcje w trybach: M-mode oraz dwuwymiarowym 2D), coraz powszechniej stosuje się zaawansowane techniki służące między innymi ocenie synchronii skurczu za pomocą tkankowej echokardiografii doplerowskiej (TDE- tissue Doppler echocardiography) i jej odmian, opracowanych celem dokładniejszej oceny kurczliwości miokardium.

Niewydolność serca do niedawna postrzegana była wyłącznie jako niewydolność skurczowa. Obecnie wiadomo, iż u około 30% chorych z objawami niewydolności serca funkcja skurczowa jest zachowana (LVEF > 45-50%). Przyczyną niewydolności serca w tej grupie chorych jest izolowana niewydolność rozkurczowa, czyli upośledzone napełnianie lewej komory serca, warunkujące prawidłową fazę wyrzutu krwi. Za pomocą tkankowej echokardiografii doplerowskiej możemy dokładnie ocenić funkcję rozkurczową lewej komory.

Najczęstszą a zarazem najprostszą techniką służącą do oceny funkcji rozkurczowej lewej komory jest ocena napływu mitralnego, polegająca na analizie wczesnego napełniania (fala E) oraz późnego napełniania (fala A), zależnego od skurczu przedsionka. Poza analizą napływu mitralnego oceniając funkcję rozkurczową określamy czas rozkurczu izowolumetrycznego lewej komory (IVRT, isovolumetric relaxation time) równocześnie rejestrując napływ przez zastawkę mitralną i wyrzut aortalny. Istotna jest również ocena napływu z żył płucnych, w której rejestrujemy 3 fale: skurczową (S), rozkurczową (D) oraz falę wstecznego przepływu podczas skurczu

lewego przedsionka (Ar). Badanie prędkości ruchu pierścienia mitralnego przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej pozwala ocenić zarówno funkcję skurczową jak i rozkurczową lewej komory poprzez ocenę amplitudy wczesnorozkurczowej prędkości maksymalnej (E'), prędkości maksymalnej po skurczu przedsionka (A') oraz prędkość skurczową (S'). Badanie prędkości ruchu pierścienia mitralnego pozwala na ocenę ilościową zarówno funkcji skurczowej jak i rozkurczowej lewej komory w przeciwieństwie do oznaczenia konwencjonalnych pomiarów frakcji wyrzutowej oraz frakcji skracania oceniających kurczliwość wszystkich warstw mięśnia sercowego. Kolejnym wskaźnikiem pozwalającym ocenić zarówno funkcję skurczową jak i rozkurczową lewej komory jest Wskaźnik Tei. Wskaźnik Tei ocenia się sumując czas skurczu i rozkurczu izowolumetrycznego podzielony przez czas wyrzutu aortalnego [70, 71].

1.7. Rola echokardiografii w kwalifikacji pacjentów z niewydolnością serca do terapii resynchronizującej

Na przestrzeni ostatnich lat badacze koncentrowali się na opracowaniu dokładnych kryteriów kwalifikujących do zastosowania terapii resynchronizującej tak, aby odsetek pacjentów nie odpowiadających na tę metodę leczenia był jak najmniejszy. Z uwagi na specyfikę grupy, badanie echokardiograficzne odgrywa niezwykle istotną rolę zarówno w przebiegu procesu diagnostyczno-terapeutycznego pacjentów z niewydolnością serca przed planowanym zabiegiem implantacji układu resynchronizującego jak i w późniejszej obserwacji tej grupy chorych.

Wydane w 2007 roku wytyczne ESC odnośnie stosowania terapii resynchronizującej uwzględniły frakcję wyrzutową oraz wymiar końcoworozkurczowy lewej komory jako jedyne parametry echokardiograficzne stosowane w kwalifikacji chorych do CRT [53]. Zaznaczono jednak, iż może w przyszłości na podstawie przeprowadzonych kolejnych, dużych badań prospektywnych z randomizacją uda się opracować dodatkowe parametry echokardiograficzne pomocne w kwalifikacji do wszczepienia układu resynchronizującego.

Badaniem spełniającym te wymogi, mającym na celu wybiórczą ocenę roli badania echokardiograficznego w kwalifikacji pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca do terapii resynchronizującej, było badanie PROSPECT (Predictors of Response to CRT) [65, 72], w którym oceniano 12 parametrów echokardiograficznych związanych z dyssynchronią mechaniczną pod kątem wartości predykcyjnej w przewidywaniu odpowiedzi na terapię resynchronizującą. Do ocenianych parametrów należały:

- SPWMD — opóźnienie skurczu między przegrodą międzyprzedsionkową a ścianą tylną lewej komory oceniane w M-mode
- IVMD — opóźnienie międzykomorowe, oceniane jako różnica trwania okresów przedwyrzutowych lewej i prawej komory, ocena przy użyciu doplera pulsacyjnego
- LVFR/RR — czas napełniania lewej komory wyrażony jako procent cyklu pracy serca, ocena przy użyciu doplera pulsacyjnego.
- LPEI- okres przedwyrzutowy lewej komory, ocena przy użyciu doplera pulsacyjnego
- LLWC- wskaźnik nakładania się skurczu ściany bocznej lewej komory i napełniania lewej komory, ocena przy użyciu M-mode i doplera pulsacyjnego

- Ts(lateral-septal)- różnica czasów do szczytu fali skurczowej prędkości w fazie wyrzutowej podstawnych segmentów ściany bocznej i przegrody międzykomorowej, ocena w TDI znakowanej kolorem
- Ts-SD — odchylenie standardowe czasów do szczytu fali skurczowej prędkości w fazie wyrzutowej segmentów podstawnych i środkowych lewej komory, ocena w TDI znakowanej kolorem
- PVD — różnica maksymalnego i minimalnego czasu do szczytu fali skurczowej prędkości w fazie wyrzutowej segmentów podstawnych lewej komory, ocena w TDI znakowanej kolorem
- DLC — wskaźnik opóźnionego skurczu w fazie rozkurczowej w obrębie 6-ciu segmentów podstawnych lewej komory, ocena za pomocą TDI znakowanego kolorem, potwierdzonego przy użyciu prędkości odkształcania miokardium
- Ts-peak displacement — różnica maksymalnego i minimalnego czasu do szczytu przemieszczenia pomiędzy 4 segmentami lewej komory
- Ts-peak (basal) — różnica maksymalnego i minimalnego czasu do szczytu fali skurczowej prędkości pomiędzy 6 segmentami podstawnymi lewej komory, ocenianej w TDI znakowanej kolorem
- Ts-onsal (basal) — różnica maksymalnego i minimalnego czasu do początku fali skurczowej prędkości pomiędzy 6 segmentami podstawnymi lewej komory ocenianymi w TDI znakowanej kolorem

Pomimo, że wszystkie badania echokardiograficzne oceniane były w specjalnie przeszkolonych wcześniej ośrodkach a następnie w ośrodku centralnym, stwierdzono dużą zmienność oceny parametrów echokardiograficznych pomiędzy wynikami tego samego badacza. Ponadto ze względu na złą jakość nagranych badań, błędy techniczne

w obrębie nagrań oraz trudne warunki badania, znaczna część parametrów echokardiograficznych nie nadawała się do interpretacji w ośrodku centralnym. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy stwierdzili, iż oceniane parametry echokardiograficzne posiadają zbyt małą czułość i swoistość w przewidywaniu odpowiedzi na terapię resynchronizującą, aby mogły być podstawą do podejmowania decyzji w codziennej praktyce klinicznej.

1.8. Koncepcja jakości życia

W latach 70-tych XX wieku do medycyny wprowadzono pojęcie jakości życia (QoL, quality of life). Od tego czasu w literaturze pojawiają się coraz częściej publikacje, w których jakość życia jest jednym z wielu lub nawet jedynym punktem końcowym ocenianym w różnych grupach chorych poddanych interwencjom medycznym. W 1975 roku jakość życia wprowadzono do bazy danych Medline, a w 1977 roku koncepcja jakości życia została zaakceptowana przez Index Medicus [73].

W kontekście badań medycznych jakość życia najczęściej analizowana jest jako „jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia” (HRQoL, health-related quality of life). Według definicji ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHOQoL Group 1993, 1995) jakość życia określa „indywidualny sposób postrzegania przez jednostkę jej pozycji życiowej w kontekście kulturowym i systemu wartości, w którym żyje oraz w odniesieniu do zadań, oczekiwań i standardów wyznaczonych uwarunkowaniami środowiskowymi” [74]. Coraz częściej w badaniach naukowych dotyczących pacjentów z chorobami przewlekłymi podkreśla się także, że troska o chorego nie może dotyczyć

jedynie biologicznego aspektu przywracania zdrowia i wydłużania życia. Zwraca się uwagę, iż równie istotne są doznania emocjonalne chorego, sposób postrzegania własnej sytuacji życiowej, poziom dobrego samopoczucia, satysfakcji z życia, a także możliwość codziennego funkcjonowania związana z powrotem chorego do aktywnego życia w rodzinie oraz w społeczeństwie [75]. Ocena jakości życia jest niezwykle ważna u chorych z chorobami przewlekłymi, objętych długoterminową opieką medyczną, gdy ich powrót do zdrowia jest tylko czasowy i niepełny, a rozwój choroby ostatecznie doprowadza do nieodwracalnego stanu, w którym choremu oferowane jest jedynie leczenie paliatywne [76].

Należy pamiętać, iż najlepszym źródłem informacji na temat jakości życia jest sam chory, gdyż jego uwaga skupia się głównie wokół zmian w odczuwaniu nasilenia objawów, funkcjonowaniu w życiu codziennym oraz pełnieniu określonych ról społecznych w przeciwieństwie do lekarza, dla którego najważniejsze są zmiany zachodzące w trakcie leczenia w postaci unormowania parametrów biochemicznych oraz fizjologicznych. Dzięki wskazaniu priorytetowych problemów przez pacjenta lekarz może poznać hierarchię jego wartości i w zależności od tego warunkować plan i przebieg leczenia.

Ocena jakości życia w praktyce klinicznej ma także wpływ na poprawę komunikacji między służbą zdrowia a pacjentem, poznanie punktu widzenia chorego, identyfikację preferencji chorego oraz monitorowanie zmian i reakcji na zastosowaną terapię [76].

Dynamiczny rozwój koncepcji jakości życia oraz jej zastosowanie w codziennej praktyce lekarskiej mające na celu ocenę terapii w wymiarze nie tylko biologicznym,

ale także psychospołecznym spowodowało, iż aktualnie mamy dostęp do narzędzi pomiarowych w postaci skal takich jak standaryzowane kwestionariusze służące do oceny jakości życia w odniesieniu do różnych stanów chorobowych.

1.9. Jakość życia chorych z przewlekłą niewydolnością serca

Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia chorych z niewydolnością serca stanowi bardzo ważny, coraz częściej oceniany parametr w badaniach klinicznych stanowiący rozszerzenie tradycyjnej oceny chorego opartej na zebraniu wywiadu lekarskiego, badaniu fizykalnym oraz wynikach badań obrazowych czy laboratoryjnych [77].

Główne, uciążliwe objawy chorych z niewydolnością serca wpływające na ograniczenie ich codziennego funkcjonowania i obniżające jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia to duszność, zmęczenie, osłabienie, gorsza tolerancja wysiłku, obrzęki obwodowe, utrata apetytu oraz senność. Ponadto 70% pacjentów z niewydolnością serca odczuwa lęk, a u około 50% stwierdza się zaburzenia depresyjne, wysoki poziom stresu, zaburzenia w koncentracji, suchość w ustach, zaburzenia smaku, kołatania serca, zaparcia, nadmierne pocenie się oraz uciążliwą bezsenność [77-82]. Sposób w jaki chory postrzega i przeżywa wymienione dolegliwości, ma istotny wpływ na jakość życia zarówno chorego jak i jego najbliższego otoczenia [83]. Ważnym kontekstem pojawiających się objawów psychicznych jest narastająca bezradność skutkująca rosnącym uzależnieniem od innych osób. Chory wycofując się z codziennego funkcjonowania i relacji społecznych może doprowadzić

do ograniczenia wsparcia społecznego [84]. Niezdolność najbliższego otoczenia do sprostania wymogom związanym z chorobą osoby bliskiej, prowadzi do ograniczenia kontaktów z chorym i co z tym związane, dalszego pogarszania jakości życia pacjenta z niewydolnością serca.

Wykazano, iż wiek chorych z niewydolnością serca ma istotny wpływ na jakość życia w tej grupie badanych. Im młodszy pacjent z większą liczbą objawów choroby, tym niższa jakość życia [82, 85]. Ustąpienie lub zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności serca ma korzystny wpływ na poprawę jakości życia [86]. Osoby młodsze bardziej odczuwają ograniczenia związane z chorobą w związku z większą aktywnością zawodową i rodzinną [82, 87]. Wykazano również, iż jakość życia jest ściśle zależna od płci badanych. W większości badań naukowych kobiety charakteryzuje niższa jakość życia niż mężczyźni [86, 87]. Ma to zapewne związek z różnym postrzeganiem wpływu choroby na codzienne funkcjonowanie w aspekcie emocjonalnym, rodzinnym i społecznym. U mężczyzn z niewydolnością serca częstym problemem mającym wpływ na obniżoną jakość życia są problemy sfery seksualnej związane z utratą libido oraz częściej występującą impotencją [88, 89].

Ocena jakości życia uwarunkowana stanem zdrowia jest ważnym parametrem rokowniczym. Badania naukowe wskazują, iż pacjenci z niewydolnością serca i niską jakością życia charakteryzują się istotnie wyższym ryzykiem hospitalizacji z powodu zaostrzeń niewydolności serca, a także wyższym ryzykiem zgonu w porównaniu do chorych będących w tej samej klasie funkcjonalnej, ale z wysoką jakością życia [90, 91].

Do oceny jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia służą kwestionariusze ogólne i szczegółowe. Do najczęściej stosowanych instrumentów ogólnych u pacjentów z niewydolnością serca zalicza się: Psychological General Well-Being Index [PGWB], Life Satisfaction Questionnaire, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP) oraz MOS Short Form 36 (SF-36). Do najpopularniejszych kwestionariuszy szczegółowych służących ocenie wybranych aspektów jakości życia chorych z CHF należą: Quality of Life in Severe Heart Failure Questionnaire (QLQ-SHF), Chronic Heart Failure Questionnaire (CHQ), Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), Left Ventricular Dysfunction Questionnaire (LVD-36), Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF) oraz European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale [73].

1.10. Jakość życia chorych po wszczepieniu układu resynchronizującego

Na przestrzeni ostatnich 15 lat obserwujemy dynamiczny rozwój leczenia niewydolności serca za pomocą terapii resynchronizującej. W tym czasie przeprowadzono wiele badań oceniających skuteczność terapii resynchronizującej oraz jej wpływ na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia. W badaniach tych brali udział chorzy z ciężką niewydolnością serca, zwykle w klasie III i IV wg NYHA, z dysfunkcją skurczową lewej komory serca cechującą się niską frakcją wyrzutową — LVEF<35% oraz szerokimi zespołami QRS pomimo stosowania optymalnej farmakoterapii.

Pierwszym tego typu badaniem przeprowadzonym w 2002 roku w grupie 67 chorych było badanie MUSTIC [37, 47]. Oceniano w nim jakość życia

chorych z CHF w III klasie wg NYHA, z czasem trwania zespołów QRS powyżej 150 ms za pomocą dwóch kwestionariuszy: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire-MLHF (kwestionariusz specyficzny dla pacjentów z CHF) oraz Karolinska Questionnaire (stosowany u chorych ze stymulacją serca). Do badania zostali włączeni chorzy zarówno z rytmem zatokowym jak i z migotaniem przedsionków. Istotną poprawę jakości życia stwierdzono zarówno w 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego, jak i w 12-miesięcznej obserwacji. Poprawa jakości życia w grupie z migotaniem przedsionków w porównaniu do grupy z rytmem zatokowym była mniej istotna.

W badaniu MIRACLE oceniano jakość życia wykorzystując również kwestionariusz MLHF [46]. Było to wieloośrodkowe, randomizowane badanie, obejmujące 453 chorych. Po sześciu miesiącach od wszczepienia układu resynchronizującego wykazano istotną poprawę wszystkich punktów końcowych, tzn. klasy NYHA, testu sześciominutowego marszu, a także istotną poprawę jakości życia. Kolejne badania — PATH-CHF I [39], PATH-CH II [42], InSync ICD [92], MIRACLE ICD [41] były również zgodne co do pozytywnego wpływu terapii resynchronizującej na jakość życia chorych z niewydolnością serca. Jedynie badanie CONTAK CD [48], do którego włączono chorych z klasą NYHA II-IV, nie wykazało istotnych różnic w jakości życia pacjentów przed i po wszczepieniu układu resynchronizującego. Jednak w przeprowadzonej analizie podgrupy pacjentów w III i IV klasie wg NYHA, odnotowano istotną poprawę jakości życia.

Wobec różnicy wyników zaistniała potrzeba przeprowadzenia nowego, dużego badania z randomizacją, które mogłoby rozwiązać ewentualne powstałe wątpliwości.

Takim rozwiązaniem stało się badanie COMPANION [44]. Badanie objęło 1520 pacjentów z CHF w III-IV klasie NYHA, frakcją wyrzutową poniżej 35%, rytmem zatokowym i szerokością zespołów QRS ≥ 120 ms pomimo optymalnej farmakoterapii. Wszystkich badanych zrandomizowano do trzech grup, w których stosowano: tylko farmakoterapię, farmakoterapię połączoną z CRT-P oraz połączenie CRT-D. W badaniu tym, wykorzystując kwestionariusz MLHF, wykazano istotną poprawę jakości życia w grupie leczonej terapią resynchronizującą w porównaniu do chorych leczonych tylko za pomocą farmakoterapii.

Podobne wyniki odnotowywano w kolejnych badaniach. Na uwagę zasługuje analiza badania CARE HF [45]. Jakość życia w tym badaniu była oceniana za pomocą kwestionariusza MLHF 3 miesiące i 18 miesięcy po implantacji układu resynchronizującego. Wykazano w nim poprawę jakości życia zarówno w obserwacji krótko jak i długoterminowej.

Interesujących danych dostarczyły również pierwsze, polskie badania dotyczące jakości życia w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością serca leczonych terapią resynchronizującą. Wójcicka i wsp. [93] w grupie 26 chorych z niewydolnością serca leczonych CRT stwierdziła znamiennej poprawę jakości życia w zakresie sfery fizycznej oraz psychospołecznej za pomocą testu NHP. Podobne wyniki stwierdził Nowak i wsp. [94] w badaniu przeprowadzonym w 2008 wśród 28 chorych leczonych implantacją stymulatora dwukomorowego. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza MLHF. Stwierdzono, iż stymulacja dwukomorowa prowadzi do poprawy jakości życia. Ponadto poprawa ta ma charakter progresywny, co wiąże się z trwałym i postępującym w czasie korzystnym efektem stymulacji dwukomorowej.

Badania te, chociaż przeprowadzone na małych grupach chorych, wykazały korzystny wpływ terapii resynchronizującej na jakość życia.

Pomimo ogromnego postępu współczesnej medycyny w zakresie terapii chorób układu sercowo-naczyniowego, leczenie przewlekłej niewydolności serca jest wciąż niewystarczające. Pojawienie się nowych metod leczenia, do jakich należy terapia resynchronizująca skłoniło autorkę powyższej rozprawy do szczegółowej analizy tego zagadnienia. Dodatkowo, poszerzenie przez WHO definicji zdrowia z aspektów ściśle biologicznych o funkcjonowanie w zakresie fizycznym, psychicznym i społecznym pacjenta, skierowały zainteresowania również na problematykę jakości życia (QoL). Umożliwia to zwrócenie uwagi nie tylko na klinicznie obiektywne wskaźniki skuteczności leczenia, do których należy między innymi wydłużenie życia, ale również indywidualne, subiektywne odczucia chorego jak poprawa nastroju, samopoczucia, spadek lęku, napięcia psychicznego oraz powrót do aktywnego funkcjonowania w społeczeństwie i rodzinie.

2. CELE PRACY

Celem pracy jest ocena funkcji lewej komory serca oraz jakość życia chorych z przewlekłą niewydolnością serca leczonych terapią resynchronizującą.

W tym celu oceniano:

- Stan kliniczny, tolerancję wysiłku fizycznego, stężenie NT-proBNP oraz jakość życia chorych przed i po wdrożeniu terapii resynchronizującej

oraz weryfikowano hipotezy badawcze:

- Czy poprawa jakości życia koresponduje z poprawą parametrów klinicznych, elektrokardiograficznych, echokardiograficznych oraz spadkiem stężenia NT-proBNP.
- Czy chorzy odpowiadający na terapię resynchronizującą („responders”) różnią się jakością życia w porównaniu z pacjentami nie odpowiadającymi na terapię resynchronizującą („non-responders”).

3. MATERIAŁ I METODYKA BADANIA

3.1. Aspekty formalno — prawne

Praca została zrealizowana w ramach projektu badawczego Komitetu Badań Naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego na temat „Rola technik echokardiograficznych w kwalifikacji pacjentów z niewydolnością serca do leczenia stymulacją resynchronizującą” prowadzonego w I Klinice Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w latach 2006-2008. Kierownikiem projektu była prof. dr hab. med. Danuta Czarnecka.

Wszyscy pacjenci włączeni do grupy badanej zostali poinformowani o istocie badania i wyrazili na nie pisemną zgodę. Brak zgody pozostawał bez wpływu na przebieg dalszego procesu terapeutycznego.

Przeprowadzenie badania poprzedzone zostało uzyskaniem zgody Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (nr KBET/37/B/2005).

3.2. Charakterystyka ogólna badanej grupy

Do badania włączono grupę 60 chorych z I Kliniki Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie hospitalizowanych w latach 2006-2008 (średni wiek $66,30 \pm 8,70$ lat), 57 mężczyzn (95% chorych) i 3 kobiety (5% badanych). W badanej grupie nadciśnienie tętnicze występowało u 65% chorych, zaburzenia gospodarki lipidowej u 76,7%, cukrzyca typu 2

u 41,7%, udar mózgu przeżyło 6,7% chorych, przewlekłą niewydolność nerek zdiagnozowano u 33,3% badanych. Rytm zatokowy występował u 37 badanych (61,7%). Utrwalone migotanie przedsionków rozpoznano u 13 chorych (21,7%), napadowe migotanie przedsionków u 10 badanych (16,7%). U 71,7 % chorych stwierdzono niedokrwienny charakter niewydolności serca, a u 28,3 % inny niż niedokrwienny tzw. „nieniedokrwienny”.

Prawie 2/3 z włączonych do badania pacjentów przeżyło w przeszłości zawał mięśnia sercowego, a ponad 1/3 miała zabieg rewaskularyzacji wieńcowej (20% przezskórną angioplastykę wieńcową, 15% operację pomostowania aortalno-wieńcowego). Palenie tytoniu aktualnie (15% chorych) lub w przeszłości (23,3% badanych) deklarowało 38.3% pacjentów.

Przed wszczepieniem układu resynchronizującego 14 pacjentów (23,3%) miało już wcześniej wszczepiony rozrusznik serca lub kardiowerter-defibrylator. CRT-P wszczepiono u 28 chorych (46,7%) natomiast CRT-D został implantowany u 18 pacjentów (30%).

Charakterystykę badanej grupy przedstawia tabela 2 (strona 49).

3.3. Kryteria włączenia do badania

- klasa NYHA III-IV pomimo zastosowania optymalnej farmakoterapii
- czas trwania zespołu QRS w EKG >130 ms
- obniżona frakcja wyrzutowa (EF) ≤35%, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDd) ≥55 mm lub chorzy z przewlekłą niewydolnością serca, EF ≤35%,

z rozstrzenią lewej komory, ze wskazaniami do stałej stymulacji lub z wszczepionym wcześniej rozrusznikiem serca.

3.4. Kryteria wykluczenia z badania

- obecność innych chorób przewlekłych mogących wpływać na wydolność wysiłkową (istotne wady serca wrodzone lub nabyte), choroby tarczycy, choroby nowotworowe, schorzenia narządu ruchu, przewlekłe choroby układu oddechowego, zaburzenia neurologiczne, choroby psychiczne
- chorzy z niestabilną dławicą piersiową oraz pacjenci, u których w ciągu trzech ostatnich miesięcy wykonana była operacja pomostowania aortalno-wieńcowego lub zabieg przezskórnej angioplastyki naczyń wieńcowych
- chorzy wymagający dożylniej infuzji leków działających inotropowo dodatnio
- zła technicznie jakość obrazu
- brak zgody pacjenta na udział w badaniu

3.5. Protokół badania

Zaplanowane badanie przebiegało w 3 etapach: bezpośrednio przed wszczepieniem układu resynchronizującego, 3 dni po implantacji oraz 3 miesiące od zabiegu.

1. Przed wszczepieniem układu stymulującego przeprowadzono następujące badania:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe
- badania laboratoryjne w tym oznaczenie stężenia NT-proBNP
- elektrokardiogram spoczynkowy
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej
- test sześciominutowego marszu
- badanie echokardiograficzne
- wszyscy chorzy wypełnili kwestionariusz oceny jakości życia — Psychologiczny Wskaźnik Dobrego Samopoczucia (Psychological General Well-Being Index — PGWB) [95]

2. Po wszczepieniu układu stymulującego wykonano:

- elektrokardiogram spoczynkowy
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej
- badania wymagane stosownie do stanu klinicznego chorego
- badanie echokardiograficzne

3. Wizyta kontrolna, ambulatoryjna po 3 miesiącach od wszczepienia układu stymulującego obejmowała:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe
- wykonanie badań laboratoryjnych w tym oznaczenie stężenia NT-proBNP
- elektrokardiogram spoczynkowy
- test sześciominutowego marszu w celu określenia stopnia wydolności wysiłkowej

- badanie echokardiograficzne
- ocena jakości życia (PGWB)

3.6. Badanie podmiotowe

Podczas zbierania wywiadu lekarskiego zwracano szczególną uwagę na nasilenie objawów klinicznych zgodnie z klasyfikacją czynnościową niewydolności serca wg NYHA, stosowane leczenie, obecność czynników ryzyka miażdżycy (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie papierosów, wywiad rodzinny) oraz chorób współistniejących. Na podstawie wywiadu oraz wcześniejszej dokumentacji medycznej chorego w tym wyniku badania koronarograficznego oraz badania echokardiograficznego ustalano możliwą etiologię niewydolności serca.

3.7. Badanie przedmiotowe

Badanie przedmiotowe obejmowało ocenę stanu ogólnego chorego, całościowe badanie fizykalne z uwzględnieniem pomiarów antropometrycznych, w tym obwodu pasa, masy ciała, wzrostu. Zmierzony ciężar ciała i wzrost posłużyły do wyliczenia wskaźnika masy ciała BMI (Body Mass Index).

$$\text{BMI} = \text{masa ciała [kg]} / \text{wzrost}^2 [\text{m}^2]$$

U dorosłych prawidłowy wskaźnik BMI mieści się w granicach od 18 do 24,9 kg/m². Nadwagę rozpoznajemy, gdy BMI wynosi pomiędzy 25 a 29,9 kg/m². Przy wartościach BMI ≥ 30 kg/m² rozpoznaje się otyłość.

3.8. Badania laboratoryjne

W badanej grupie wykonano standardowe badania biochemiczne obejmujące oznaczenie: morfologii krwi, poziomu glukozy, lipidów (cholesterol całkowity, triglicerydy, cholesterol LDL, cholesterol HDL), oznaczenie poziomu sodu, potasu, mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, poziomu TSH jako potencjalnej, odwracalnej przyczyny niewydolności serca.

U wszystkich pacjentów oznaczono stężenie NT-proBNP w osoczu metodą elektrochemiluminescencyjną (ECLIA) wykorzystując odczynniki firmy Roche oraz analizator Modular P (czułość analityczna 5pg/ml).

3.9. 12- odprowadzeniowy elektrokardiogram spoczynkowy

Badanie wykonano 3-kanalowym aparatem elektrokardiograficznym Multicard E30. Rejestrowano 12 odprowadzeń przy szybkości przesuwu papieru 25 mm/s.

Określano częstość akcji serca, obecność zaburzeń rytmu, przewodnictwa, szerokość zespołów QRS i ich morfologię oraz cechy niedokrwienia mięśnia sercowego.

3.10. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej

U wszystkich chorych przed i po zabiegu wszczepienia układu resynchronizującego wykonywano zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej w projekcji przednio — tylnej oraz bocznej. Na jego podstawie oceniano sylwetkę serca oraz obecność ewentualnych cech zastoju w krążeniu małym, a po CRT lokalizację elektrod.

3.11. Test sześciominutowego marszu

W celu oceny wydolności wysiłkowej wykonywano test sześciominutowego marszu (6-MWT, six minute walk test) zwany też „testem korytarzowym” [96]. Odnotowywano dystans jaki każdy chory był w stanie pokonać oraz ewentualną przyczynę zakończenia testu.

3.12. Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne zostało przeprowadzone przy użyciu aparatu General Electric Vivid 7 wyposażonego w głowicę sektorową o częstotliwości 2,5MHz. Badania zostały zarejestrowane z równoczesnym zapisem fali krzywej EKG. Dane zapisywano na dysku twardym aparatu echokardiograficznego.

Standardowe badanie echokardiograficzne obejmowało ocenę w M-mode, 2D oraz badanie metodą doplera w celu oceny morfologii i funkcji lewej komory serca. Oceniano następujące parametry strukturalne:

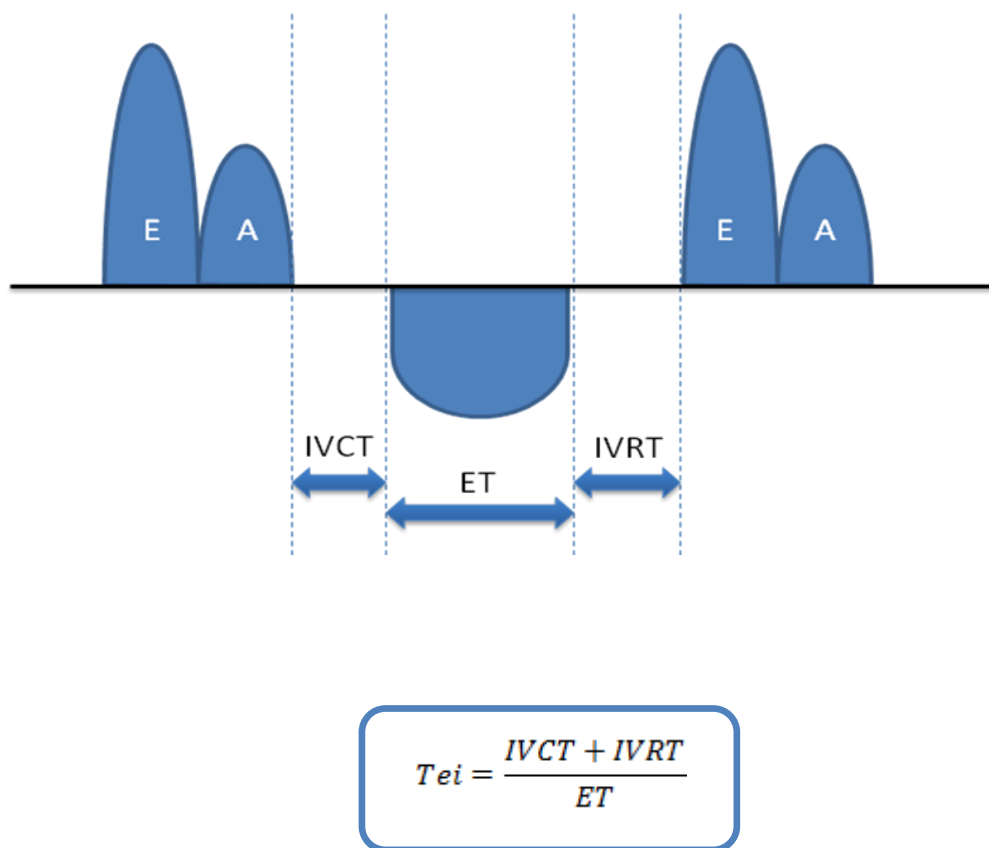
- wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDd)
- wymiar końcowoskurczowy lewej komory (LVESd)
- grubość tylnej ściany lewej komory w skurczu i rozkurczu (LVPWs, LVPWd)
- grubość przegrody międzykomorowej w skurczu i rozkurczu (IVSs, IVSd)
- wymiar lewego przedsionka (LA)
- objętość końcoworozkurczową lewej komory (LVEDV)
- objętość końcowoskurczową lewej komory (LVESV)
- objętość wyrzutową lewej komory (SV)
- frakcję wyrzutową lewej komory oceniano przy użyciu metody Simpsona na podstawie projekcji koniuszkowych, dwu- i czterojamowej.

Funkcję rozkurczową oceniono na podstawie analizy doplerowskiej przepływów przez zastawkę mitralną. W ocenie krzywej napływu mitralnego do lewej komory zastosowano następujące parametry:

- prędkość maksymalna fali wczesnego napływu mitralnego (E)
- prędkość maksymalna w czasie skurczu przedsionka (A)
- stosunek E/A
- czas deceleracji fali wczesnego napływu (DT)
- czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT) obliczony na podstawie jednoczasowej rejestracji zamknięcia zastawki aortalnej i otwarcia zastawki mitralnej
- wskaźnik Tei, pozwalający ocenić zarówno funkcję skurczową jak i rozkurczową lewej komory oceniano sumując czas skurczu i rozkurczu izowolumetrycznego

podzielony przez czas wyrzutu aortalnego. Sposób obliczania wskaźnika Tei zobrazowano na rycinie 2.

Rycina 2. Graficzny schemat obliczania wskaźnika Tei.



IVCT — czas izowolumetrycznego skurczu lewej komory

IVRT — czas izowolumetrycznego rozkurczu lewej komory

ET — czas wyrzutu aortalnego

E — prędkość maksymalna fali wczesnego napływu mitralnego

A — prędkość maksymalna w czasie skurczu przedsionka

Badania zostały wykonane według standardów echokardiografii klinicznej Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [71, 97]. Wszystkie wartości

obliczono na podstawie średniej z pomiarów wykonanych w co najmniej trzech zarejestrowanych cyklach pracy serca.

3.13. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza — Psychologiczny Wskaźnik Dobrego Samopoczucia (PGWB)

Chorzy przed zabiegiem i 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego wypełniali test służący do oceny jakości życia- PGWB [95]. Kwestionariusz ten jest dostępny w polskiej wersji językowej. Jego tłumaczenie i adaptacja odbyły się zgodnie z obowiązującymi zasadami [98, 99].

Kwestionariusz PGWB zawiera elementy ogólnej oceny jakości życia z uwzględnieniem zdrowia psychicznego oraz samopoczucia. Składa się z 22 pytań, na które chory odpowiada wybierając jedną z 6 odpowiedzi przypisanych każdemu pytaniu punktowanych w skali od 1 do 6 punktów. Najwyższa liczba punktów jakie można uzyskać w teście wynosi 132 punkty a najniższa liczba punktów to 22. Punktacje te oznaczają najwyższy i najniższy poziom jakości życia i stanowią tzw. wskaźnik ogólny jakości życia. Kwestionariusz pozwala również na ocenę jakości życia w sześciu wymiarach, tzw. podskalach: Lęk, Nastrój depresyjny, Samopoczucie, Samokontrolę, Zdrowie ogólne i Witalność . Lęk oraz Nastrój depresyjny stanowią tzw. skale odwrotne tzn. iż wyższym wartościom punktowym tych skal odpowiada niższy poziom lęku i depresji [98, 99].

Za kryterium poprawy/braku zmiany lub pogorszenia jakości życia przyjęto różnicę pomiędzy wyjściowymi wartościami wskaźnika ogólnego testu PGWB

a wartościami końcowymi $\pm 10\%$. Na tej podstawie badanych chorych podzielono na 3 grupy:

- grupę chorych, u których doszło do poprawy jakości życia — różnica pomiędzy wyjściowymi wartościami wskaźnika ogólnego testu PGWB a wartościami końcowymi $\Delta \text{PGWB} \geq 10\%$
- grupę chorych, u których jakość życia nie zmieniła się $\Delta \text{PGWB} -10\%$ do $+10\%$
- grupę chorych, u których doszło do pogorszenia jakości życia $\Delta \text{PGWB} \leq -10\%$

3.14. Implantacja układu resynchronizującego

W badanej grupie chorych z rytmem zatokowym implantowano układ resynchronizujący przedsionkowo-dwukomorowy, natomiast u chorych z rozpoznanym utrwalonym migotaniem przedsionków wszczepiono dwukomorowy układ stymulujący. W badanej populacji znajdowali się chorzy z wywiadem nagłego zatrzymania krążenia lub/i złożonych arytmii komorowych. W tej grupie badanej wszczepiono rozrusznik resynchronizujący z opcją kardiowertera-defibrylatora. W badanej grupie implantowano stymulatory dwukomorowe (CRT-P) InSync III (Medtronic), natomiast poszerzone o funkcję kardiowertera-defibrylatora (CRT-D) Lumax 300, Kronos LV-T (Biotronik) oraz InSync Marquis (Medtronic).

Elektrody wszczepiano z dostępu przezżylnego. Elektrode prawokomorową umieszczano przegrodowo lub w torze wypływu komory prawej. Elektrode lewokomorową umieszczano w jednej z żył spływających do zatoki wieńcowej (żyła

boczna lub tylnoboczna). W uszku prawego przedsionka umieszczano elektrodę przedsionkową.

3.15. Badania przeprowadzone bezpośrednio po implantacji układu resynchronizującego

Po wszczepieniu układu resynchronizującego u wszystkich chorych wykonywano 12-odprowadzeniowy, spoczynkowy elektrokardiogram oceniając między innymi szerokość zespołów QRS. Wykonywano zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodniej oraz bocznej celem oceny położenia elektrod, w tym odległości pomiędzy elektrodami komorowymi. W zależności od stanu klinicznego chorych wykonywano niezbędne badania biochemiczne. Wszyscy chorzy mieli wykonane kontrolne badanie echokardiograficzne celem wykluczenia ewentualnych powikłań oraz optymalizacji terapii resynchronizującej.

3.16. Ambulatoryjna wizyta kontrolna po trzech miesiącach

Wszyscy chorzy włączeni do badania odbyli ambulatoryjną wizytę kontrolną trzy miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego. Uczestnicy badania poddani zostali ponownie standardowej procedurze złożonej z wywiadu lekarskiego i badania fizykalnego w celu oceny aktualnych objawów niewydolności serca oraz schorzeń towarzyszących. W badanej grupie wykonano standardowe badania biochemiczne, ponownie oznaczono poziom NT-proBNP, wykonano kontrolny zapis elektrokardiograficzny oraz badania warunkowane stanem chorego. U wszystkich

chorych wykonano test sześciominutowego marszu oraz badanie echokardiograficzne, jak w pierwszym etapie badania. Wszyscy chorzy po wykonaniu powyższych badań samodzielnie wypełnili test oceny jakości życia (PGWB).

3.17. Kryteria odpowiedzi na terapię resynchronizującą

Włączonych do badania chorych po 3 miesiącach obserwacji oceniano pod kątem odpowiedzi na terapię resynchronizującą wykorzystując najczęściej stosowane w piśmiennictwie kryteria odpowiedzi na zastosowane leczenie, do których należą:

- absolutny wzrost LVEF $\geq 5\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej [61]
- redukcja LVESV $\geq 10\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej [64]
- wzrost dystansu w 6-MWT $\geq 10\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej [58]
- redukcja wyjściowej klasy NYHA [41, 67]

W badanej grupie każde z kryteriów oceniano osobno. Chorych spełniających jedno z powyższych kryteriów określano jako odpowiadających na terapię resynchronizującą czyli tzw. grupę „responders”. Chorych nie spełniających danego kryterium określano jako tzw. grupę „non-responders”. Poszukiwano również związku pomiędzy odpowiedzią na CRT i poprawą jakości życia w obydwu badanych grupach. Ocenie poddano także zmianę jakości życia w obrębie grupy „responders” i „non-responders” wyjściowo oraz po 3-miesięcznej obserwacji.

3.18. Przebieg badania

Badaniem objęto 60 chorych, u których zgodnie z wytycznymi ESC przeprowadzono zabieg wszczepienia układu resynchronizującego. U dwóch chorych po zabiegu doszło do odklinowania elektrody a jedna osoba wymagała repozycji elektrody lewokomorowej z powodu dyslokacji. U jednego chorego z wywiadem utrwalonego migotania przedsionków podczas ambulatoryjnej wizyty kontrolnej podjęto decyzję o przeprowadzeniu ablacji łącza przedsionkowo-komorowego ze względu na brak możliwości kontroli częstości akcji komór za pomocą środków farmakologicznych. Podczas 3 miesięcznej obserwacji badanej grupy zmarło 3 chorych.

3.19. Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne wykonano stosując pakiet statystyczny STATISTICA 8 (Statsoft Inc., Tulsa, OK., USA).

Do opracowania baz danych i analizy statystycznej zastosowano standardowe metody statystyki opisowej. Zmienne skategoryzowane porównywano używając testu chi kwadrat, ewentualnie dokładnego testu Fishera lub z poprawką Yates'a, jeśli wskazywały na to okoliczności i liczebność grup. Dane te przedstawiano w postaci odsetka chorych w grupach. Zmienne ciągłe przedstawiano jako średnią arytmetyczną $\pm$ jedno odchylenie standardowe. Dla porównania tych zmiennych stosowano test t-Studenta lub dwustrony test U Mann-Whitney'a (w zależności od obecności lub braku rozkładu normalnego zmiennej ciągłej oraz spełnieniu

warunków na jednorodność wariancji). Średnie dla zmiennych powiązanych (wyjściowo i po 3 miesiącach) porównano wykorzystując dwustronny test Wilcoxona.

Analizę korelacji dla zmiennych z rozkładu normalnego przy sprawdzeniu jednorodności wariancji przeprowadzono wyliczając wartość współczynnika Pearsona i podając jego istotność. W przypadku nie spełnienia założeń policzono współczynnik Spearmana wraz z jego istotnością.

Istotność statystyczną zdefiniowano jako wartość $p < 0,05$.

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka badanej grupy

Badaniem objęto 60 chorych w wieku od 45 do 86 lat (średnia $66,30 \pm 8,70$) z niewydolnością serca w III i IV klasie wg NYHA pomimo zastosowania optymalnej farmakoterapii zgodnie z wytycznymi ESC, u których przeprowadzono zabieg wszczepienia układu resynchronizującego. Większość chorych stanowili mężczyźni (95%), z graniczną nadwagą ($BMI=25,98 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$). W trakcie 3 miesięcznej obserwacji zmarło 3 mężczyzn (5%): pierwszy chory z powodu udaru mózgu, drugi w przebiegu zawału mięśnia sercowego i trzeci nagle z nieustalonej przyczyny. W związku z tym prezentowane wyniki dotyczą obserwacji odległej 57 chorych, u których było możliwe przeprowadzenie pełnej obserwacji i badań dodatkowych po 3 miesiącach od zabiegu zgodnie z protokołem badania.

Charakterystykę ogólną badanej grupy z uwzględnieniem pomiarów antropometrycznych oraz charakterystykę kliniczną włączonych do badania chorych przedstawiono w tabelach 2 i 3.

Tabela 2. Ogólna charakterystyka badanej grupy chorych.

Badana grupa	n=60
Płeć : mężczyźni	57 (95,0%)
Wiek (lata)	66,30 ± 8,70
Waga (kg)	74,27 ± 13,89
Wzrost (cm)	168,32 ± 7,70
BMI (kg/m²)	25,98 ± 4,18
Obwód pasa (cm)	96,83 ± 10,30

Tabela 3. Kliniczna charakterystyka badanej grupy chorych.

Choroby współistniejące	Częstość występowania (%)
Nadciśnienie tętnicze	39 (65)
Choroba niedokrwienna serca	43 (71,7)
Zawał mięśnia sercowego	38 (63,3)
Stan po angioplastyce wieńcowej	12 (20,0)
Stan po pomostowaniu aortalno-wieńcowym	9 (15,0)
Wcześniejsze hospitalizacje z powodu CHF	55 (88,3)
Stan po nagłym zatrzymaniu krążenia	4 (6,7)
Dyslipidemia	54 (76,7)
Cukrzyca typu 2	25 (41,7)
Palenie tytoniu	9 (15,0)
Palenie tytoniu w wywiadzie	14 (23,3)
Hiperurykemia	18 (30)
Niedokrwistość	2 (3)
Hiponatremia	13 (21,7)
Niewydolność nerek	20 (33,3)
Przebyty udar mózgu	4 (6,7)

Włączeni do badania chorzy zażywali standardowe leki stosowane u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Szczegółowe dane dotyczące stosowanego leczenia farmakologicznego przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Leczenie farmakologiczne włączonej do badania grupy chorych.

Grupa leków	Częstość stosowania(%)
ACE-I/ARB	51 (85,0)
β-adrenolityk	58 (96,7)
Diuretyk pętlowy	53 (88,3)
Diuretyk oszczędzający potas	40 (66,7)
Glikozydy naparstnicy	13 (21,7)
Amiodaron	19 (31,7)

Wszyscy pacjenci zażywali od 2 do 5 leków, z czego najwięcej, bo aż 36,7% zażywało 5 różnych grup leków (tabela 5).

Tabela 5. Liczba zażywanych leków w grupie chorych włączonych do badania.

Liczba zażywanych leków	Badana grupa (%)
2	7 (11,7)
3	14 (23,3)
4	17 (28,3)
5	22 (36,7)

4.2. Charakterystyka stanu klinicznego, stężenia NT-proBNP oraz tolerancji wysiłkowej badanej grupy wyjściowo oraz po 3 miesięcznej obserwacji

W tabeli 6 przedstawiono wpływ terapii resynchronizującej na przebieg niewydolności serca ocenianej wg klasy NYHA, tolerancję wysiłkową ocenianą za pomocą testu sześciominutowego marszu, szerokość zespołu QRS oraz stężenie NT-proBNP przed wszczepieniem układu resynchronizującego oraz 3 miesiące po zabiegu.

Tabela 6. Wpływ zabiegu implantacji układu resynchronizującego w badanej grupie chorych na niewydolność serca ocenianą wg klasy NYHA, tolerancję wysiłkową, stężenie NT-proBNP oraz szerokość zespołów QRS.

	Wyjściowo	3 miesiące po zabiegu	P
NYHA	3,11 ± 0,28	2,25 ± 0,68	<0,001
6-MWT (m)	298,04 ± 107,42	373,12 ± 127,15	<0,001
NT-proBNP (pg/ml)	3730,68 ± 4006,98	2648,75 ± 2490,71	0,062
QRS (ms)	184,23 ± 28,31	152,70 ± 19,11	<0,001

W tabeli 7 przedstawiono zmianę dolegliwości ocenianych wg skali NYHA u 57 chorych wyjściowo i 3 miesiące po zabiegu wszczepienia układu resynchronizującego.

Tabela 7. Zmiana czynnościowej klasy niewydolności serca wg NYHA w badanej grupie chorych 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego.

Klasa NYHA	Wyjściowo n=57 (%)	3 miesiące po zabiegu n=57 (%)	P
NYHA I	0 (0)	5 (8,8)	<0,001
NYHA II	0 (0)	38 (66,6)	
NYHA III	56 (93,3)	11 (19,3)	
NYHA IV	4 (6,7)	3 (5,3)	

W badanej grupie pacjentów 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego poprawa wydolności serca o 2 klasy wg NYHA występowała u 9 badanych (15,8%), o jedną klasę u 38 pacjentów (66, 6%). U 7 chorych (12,3%) nie zaobserwowano zmiany nasilenia objawów niewydolności serca, natomiast u 3 badanych (5,3%) dolegliwości nasiliły się (tabela 8).

Tabela 8. Zmiana zaawansowania niewydolności serca wg NYHA w badanej grupie chorych 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego.

Zmiana klasy NYHA	Badana grupa n=57 (%)
Redukcja o 2 klasy	9 (15,8)
Redukcja o 1 klasę	38 (66,6)
Brak zmiany	7 (12,3)
Wzrost o 1 klasę	3 (5,3)

Parametry kliniczne badano także pod kątem oceny tolerancji wysiłkowej za pomocą testu sześciominutowego marszu. Za kryterium poprawy przyjęto zwiększenie dystansu pokonywanego po 3 miesiącach od wszczepienia układu resynchronizującego o co najmniej 10% w stosunku do wartości wyjściowej (6-MWT $\geq$ 10%) (tabela 9).

Tabela 9. Zmiana tolerancji wysiłkowej w badanej grupie chorych ocenianej za pomocą testu 6-minutowego marszu 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego.

6-MWT$\geq$10%	Badana grupa n=57 (%)
Tak	38 (66,7)
Nie	19 (33,3)

4.3. Ocena jakości życia w badanej grupie chorych

W badanej grupie chorych analizowano zmiany wskaźnika ogólnego zgodnie z kwestionariuszem- Psychologiczny Wskaźnik Dobrego Samopoczucia (PGWB) oraz zmiany jego poszczególnych składowych (Lęk, Nastrój depresyjny, Samopoczucie, Samokontrola, Zdrowie ogólne, Witalność) wyjściowo oraz 3-miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego. Wyniki wskaźnika ogólnego oraz podskal testu PGWB wraz z ich średnimi zmianami przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Ocena jakości życia w badanej grupie wyjściowo oraz 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego wg testu PGWB.

Test PGWB	Wyjściowo pkt.(SD)	3 miesiące po zabiegu pkt.(SD)	Średnia zmiana pkt. (SD)	p
Wskaźnik ogólny	82,65 ± 18,04	98,40 ± 16,10	15,75 (18,01)	<0,001
Lęk*	20,26 ± 5,14	23,49 ± 3,82	3,23 (5,68)	<0,001
Nastrój depresyjny*	13,30 ± 3,28	15,37 ± 2,40	2,07 (3,36)	<0,001
Samopoczucie	12,72 ± 3,39	15,28 ± 3,20	2,56 (3,16)	<0,001
Samokontrola	13,23 ± 3,11	15,18 ± 2,16	1,95 (3,71)	<0,001
Zdrowie ogólne	10,23 ± 3,01	13,33 ± 2,82	3,11 (2,88)	<0,001
Witalność	12,88 ± 3,94	15,77 ± 4,29	2,89 (4,06)	<0,001

*Skale odwrotne testu PGWB- wyższym wartościom odpowiada mniejsze nasilenie choroby

4.4. Ocena parametrów echokardiograficznych w badanej grupie chorych 3 miesiące po wszczepieniu układu re synchronizującego.

Wybrane parametry echokardiograficzne związane z funkcją skurczową i rozkurczową w analizowanej grupie chorych uległy poprawie w stosunku do wartości wyjściowych. Oceniane parametry echokardiograficzne umieszczono w tabeli 11.

Tabela 11. Ocena parametrów echokardiograficznych w badanej grupie chorych wyjściowo oraz 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego.

Parametr echokardiograficzny	Wyjściowo n=57	3 miesiące po zabiegu n=57	p
LVEDd (mm)	73,33 ± 8,94	71,54 ± 9,87	0,005
LVESd (mm)	62,40 ± 10,03	60,60 ± 11,29	0,081
IVSd (mm)	10,47±2,65	11,32±2,8	0,005
IVSs (mm)	12,67±3,44	13,49±3,1	0,019
LVPWd (mm)	10,67±2,42	10,52±2,58	0,515
LVPWs (mm)	13,94±3,45	13,6±3,3	0,059
LA (mm)	52,77 ± 6,70	51,53 ± 7,40	0,016
Ao asc (mm)	35,21 ± 4,77	35,18 ± 5,02	0,589
LVEF (%)	21,70 ± 4,81	26,05 ± 4,86	<0,001
LVEDV (ml)	244,30 ± 83,79	226,42 ± 88,61	<0,001
LVESV (ml)	192,79 ± 71,95	168,67 ± 76,48	<0,001
SV(ml)	51,54 ± 16,59	57,68 ± 16,96	<0,001
E/A*	2,05±1,65	1,69±1,13	0,078
IVRT (ms)	122,26±31,5	111,98±29,6	0,001
DT (ms)	131,75±50,19	142,79±55,49	0,029
Tei	1,01±0,44	0,83±0,37	0,027

*Wynik dotyczy 47 chorych, u których podczas badania występował rytm zatokowy.

4.5. Zmiany parametrów klinicznych, echokardiograficznych, elektrokardiograficznych oraz stężenia NT-proBNP 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego w badanej grupie chorych w zależności od poprawy jakości życia podczas 3-miesięcznej obserwacji.

Wykorzystując kryteria poprawy/braku zmiany lub pogorszenia jakości życia opisane w rozdziale materiał i metodyka badania stwierdzono, że ogólna jakość życia poprawiła się u 34 (59,6%) badanych, nie zmieniła się u 20 (35,1%) pacjentów, a u 3 (5,3%) chorych pogorszyła się. Do kolejnych analiz wykorzystano dwa kryteria- poprawy i braku zmiany jakości życia, gdyż grupa z pogorszeniem okazała się za małą liczebnie do dalszych obliczeń statystycznych.

W grupie chorych, u których doszło do poprawy jakości życia (Δ PGWB $\geq 10\%$) oraz w grupie chorych, u których jakość życia nie zmieniła się (Δ PGWB -10% do +10%) dokonano analizy wyjściowych wybranych parametrów echokardiograficznych, dystansu pokonywanego w teście sześciominutowego marszu, klasy niewydolności serca wg NYHA, szerokości zespołów QRS oraz wskaźnika ogólnego testu PGWB wraz z 6 podskalami (tabela 12).

Tabela 12. Porównanie wybranych parametrów wyjściowych w grupie chorych, u których doszło do poprawy jakości życia oraz grupie chorych, u których jakość życia nie zmieniła się.

Parametr	Δ PGBW $\geq 10\%$ N=34	Δ PGWB -10% do +10% N=20	P
LVESV (ml)	192,9 $\pm$ 49,9	195,7 $\pm$ 104,1	0,176
LVEDV (ml)	245,2 $\pm$ 54,3	246,0 $\pm$ 123,7	0,188
6-MWT (m)	295,3 $\pm$ 102,2	312,1 $\pm$ 121,5	0,548
LVEF (%)	21,8 $\pm$ 4,1	21,6 $\pm$ 5,9	0,679
NYHA	3,1 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,3	0,759
NT-proBNP (pg/ml)	3927,9 $\pm$ 4742,1	3454,2 $\pm$ 2796,7	0,971
QRS (ms)	181,8 $\pm$ 26	184,1 $\pm$ 32,2	0,843
PGWB (pkt.)	76,4 $\pm$ 17,5	92,6 $\pm$ 15,1	0,003
Lęk* (pkt.)	18,5 $\pm$ 5,1	22,7 $\pm$ 3,9	0,006
Nastrój depresyjny* pkt.)	12,2 $\pm$ 3,3	15,1 $\pm$ 2,5	0,001
Samopoczucie (pkt.)	11,9 $\pm$ 3,6	14,1 $\pm$ 2,9	0,038
Samokontrola (pkt.)	12,2 $\pm$ 3,4	14,8 $\pm$ 1,9	0,004
Zdrowie ogólne(pkt.)	9,7 $\pm$ 2,9	11,3 $\pm$ 3,2	0,095
Witalność (pkt.)	11,9 $\pm$ 3,4	14,6 $\pm$ 4,4	0,009

*Skale odwrotne testu PGWB- wyższym wartościom odpowiada mniejsze nasilenie choroby.

Badane grupy wyjściowo różniły się jakością życia. Grupa chorych, w której doszło do poprawy jakości życia 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego wyjściowo charakteryzowała się niższą jakością życia aniżeli grupa, u której po 3 miesiącach nie stwierdzono poprawy jakości życia.

Analizę powyższych parametrów przeprowadzono również po 3-miesięczach obserwacji w grupie z poprawą jakości życia oraz w grupie chorych, u których jakość życia nie zmieniła się (tabela 13).

Tabela 13. Porównanie wybranych parametrów po 3-miesięcznej obserwacji w grupie chorych, u których doszło do poprawy jakości życia oraz grupie chorych, u których jakość życia nie zmieniła się.

Parametr	Δ PGWB $\geq 10\%$ N=34	Δ PGWB -10% do +10% N=20	P
LVESV (ml)	166,9 $\pm$ 53,1	171,1 $\pm$ 110,9	0,375
LVEDV (ml)	225,1 $\pm$ 63,2	228,7 $\pm$ 126,6	0,338
6-MWT (m)	384,8 $\pm$ 105	378,1 $\pm$ 153,5	0,851
LVEF (%)	26,3 $\pm$ 3,7	26,2 $\pm$ 6,1	0,645
NYHA	2,1 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,9	0,519
NT-proBNP (pg/ml)	2586,6 $\pm$ 2818	2643,9 $\pm$ 2088,7	0,267
QRS (ms)	149,2 $\pm$ 16,1	156,8 $\pm$ 23,7	0,626
PGWB (pkt.)	103,2 $\pm$ 12,8	95,2 $\pm$ 15,9	0,057
Lęk*(pkt.)	24,7 $\pm$ 3,3	22,3 $\pm$ 3,6	0,021
Nastroj depresyjny*(pkt.)	15,7 $\pm$ 2,1	15,4 $\pm$ 2,5	0,432
Samopoczucie (pkt.)	15,9 $\pm$ 2,8	14,9 $\pm$ 3,2	0,353
Samokontrola (pkt.)	15,8 $\pm$ 1,8	14,7 $\pm$ 2,0	0,035
Zdrowie ogólne (pkt.)	14,1 $\pm$ 2,4	12,9 $\pm$ 2,7	0,122
Witalność (pkt.)	17,1 $\pm$ 3,0	14,6 $\pm$ 5,0	0,095

*Skale odwrotne testu PGWB- wyższym wartościom odpowiada mniejsze nasilenie choroby.

Po 3-miesięcznej obserwacji w grupie chorych, u których doszło do poprawy jakości życia istotnie zmalał Lęk oraz poprawiła się Samokontrola w porównaniu do grupy chorych, w której jakość życia nie zmieniła się.

Średnie zmiany wybranych parametrów w obydwu badanych grupach przedstawiono w tabeli 14.

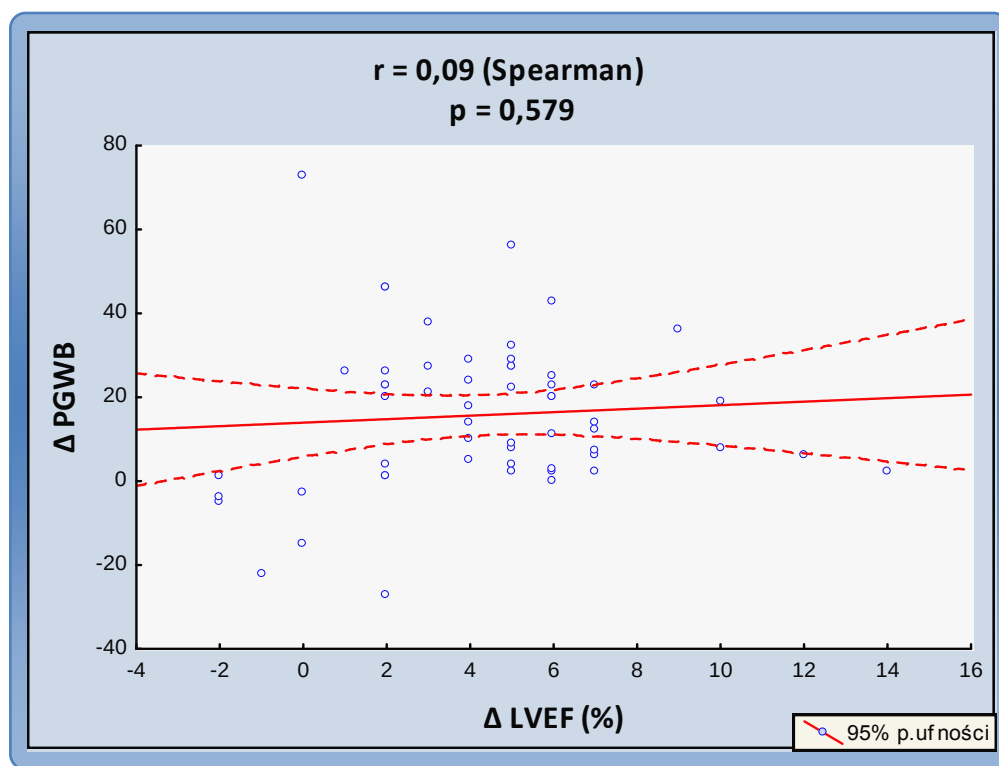
Tabela 14. Zmiany wybranych parametrów po 3-miesięcznej obserwacji w grupie chorych, u których doszło do poprawy jakości życia oraz w grupie chorych, u których jakość życia nie zmieniła się.

Parametr	Δ PGBW $\geq 10\%$ N=34	Δ PGWB -10% do +10% N=20	P
Δ LVESV (ml)	-26,0 $\pm$ 30,7	-24,6 $\pm$ 27,2	0,740
Δ LVEDV (ml)	-20,1 $\pm$ 38,4	-17,3 $\pm$ 26,9	0,943
Δ 6-MWT (m)	89,6 $\pm$ 61,5	66,1 $\pm$ 111,4	0,278
Δ LVEF (%)	4,5 $\pm$ 2,2	4,7 $\pm$ 4,4	0,849
Δ NYHA	0,9 $\pm$ 0,5	0,8 $\pm$ 0,8	0,639
Δ NT-proBNP (pg/ml)	1341,4 $\pm$ 4380,2	810,2 $\pm$ 2388,8	0,747
Δ QRS (ms)	32,6 $\pm$ 25,1	27,3 $\pm$ 23,6	0,384

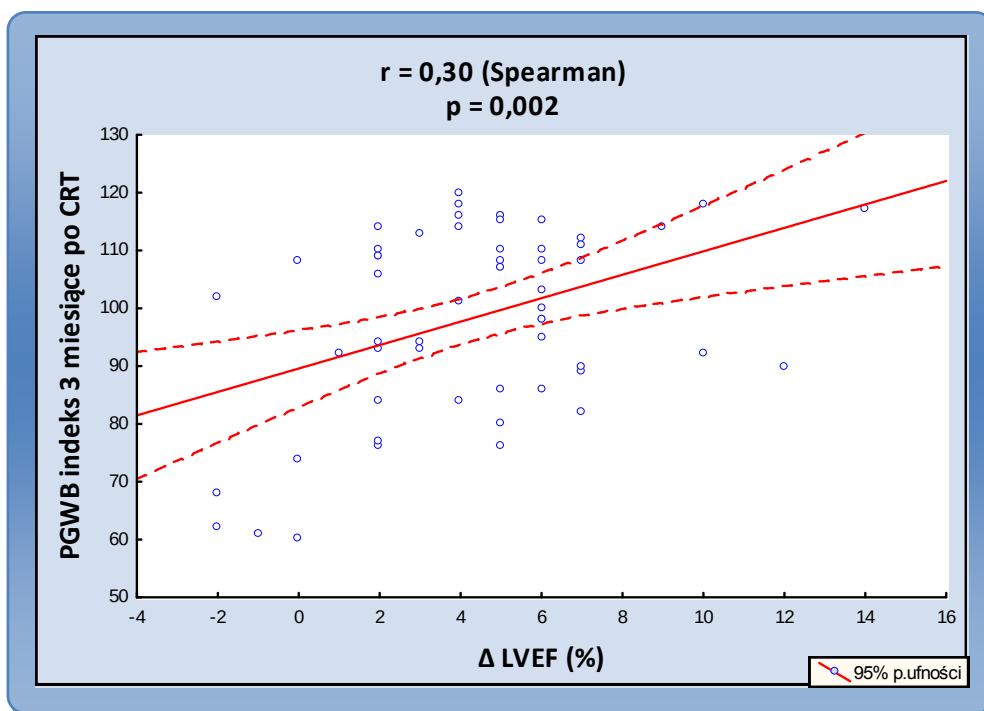
Na rycinach 3-6 przedstawiono korelacje pomiędzy zmianami frakcji wyrzutowej i objętości końcowoskurczowej lewej komory w zależności od wartości wskaźnika ogólnego PGWB oraz jego zmiany 3 miesiące po zastosowaniu terapii resynchronizującej. Stwierdzono, że zmiana wskaźnika ogólnego PGWB nie korelowała istotnie ze zmianą frakcji wyrzutowej ($p=0,579$) pomimo, że lepsza jakość życia obserwowana była u chorych z większą zmianą frakcji wyrzutowej po zastosowaniu terapii resynchronizującej ($p=0,002$). Podobnie zmiana wskaźnika ogólnego PGWB nie korelowała istotnie ze zmianą objętości końcowoskurczowej lewej komory ($p=0,264$). Zaobserwowano jednak trend w kierunku większej redukcji objętości

końcowoskurczowej lewej komory u chorych z większymi wartościami wskaźnika
ogólnego PGWB aczkolwiek wynik nie osiągnął istotności statystycznej ($p=0,06$).

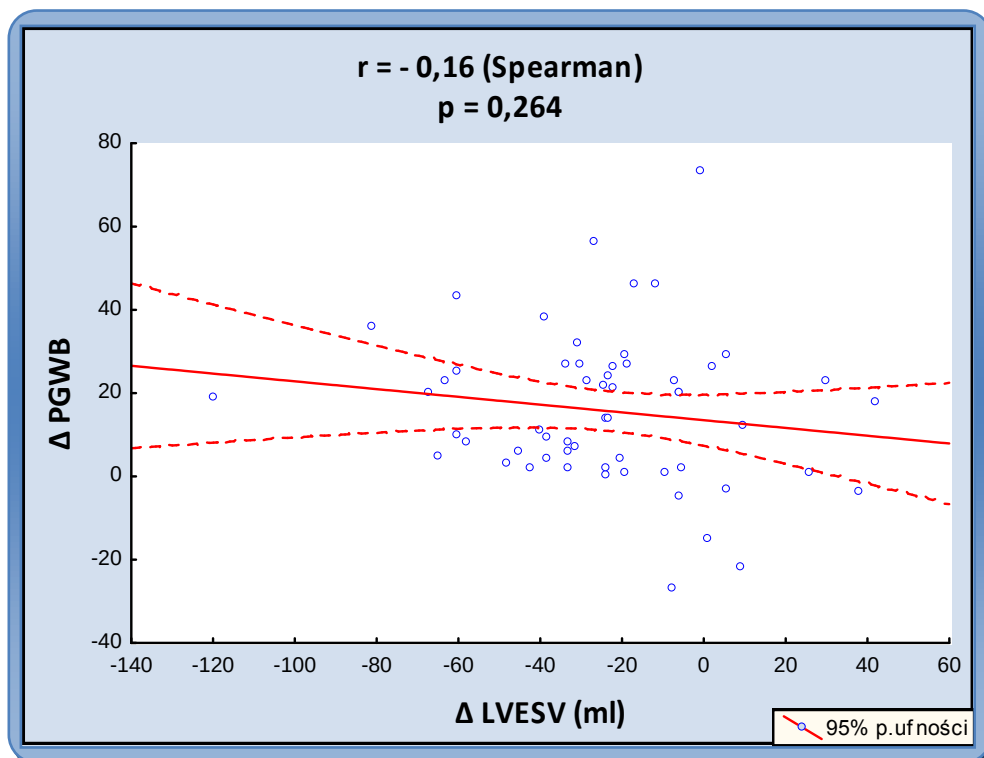
Rycina 3. Korelacja zmiany frakcji wyrzutowej ze zmianą wskaźnika
ogólnego PGWB.



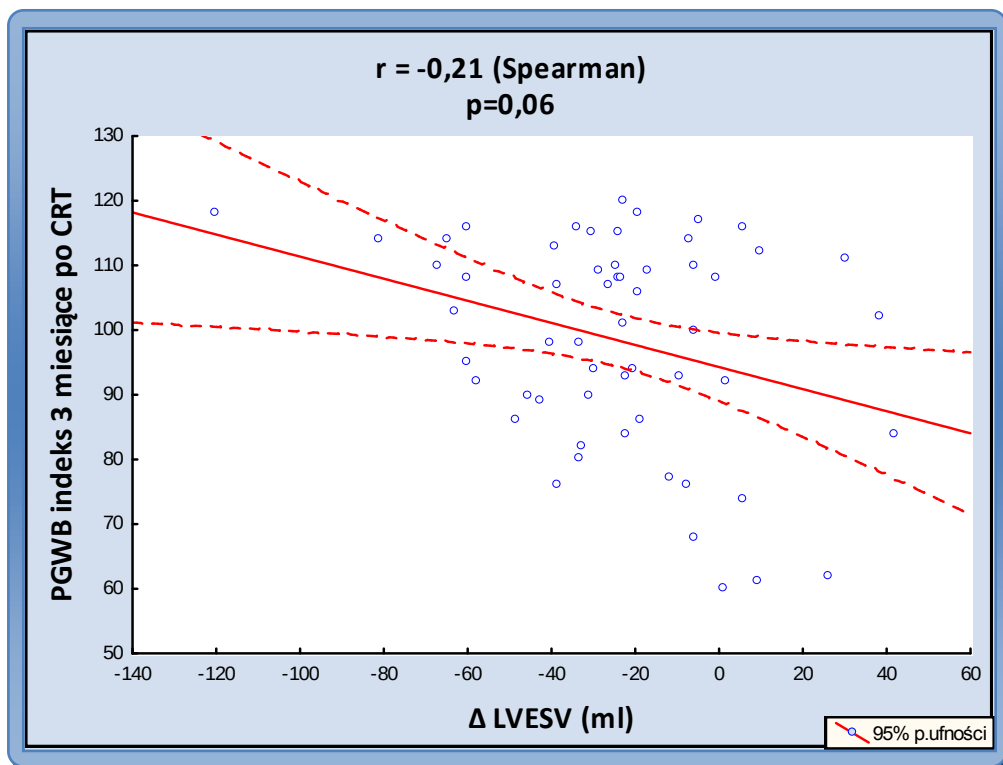
Rycina 4. Korelacja zmiany frakcji wyrzutowej z wartością wskaźnika ogólnego PGWB.



Rycina 5. Korelacja zmiany objętości końcowoskurczowej lewej komory ze zmianą wskaźnika ogólnego PGWB.



Rycina 6. Korelacja zmiany objętości końcowoskurczowej lewej komory z wartością wskaźnika ogólnego PGWB.



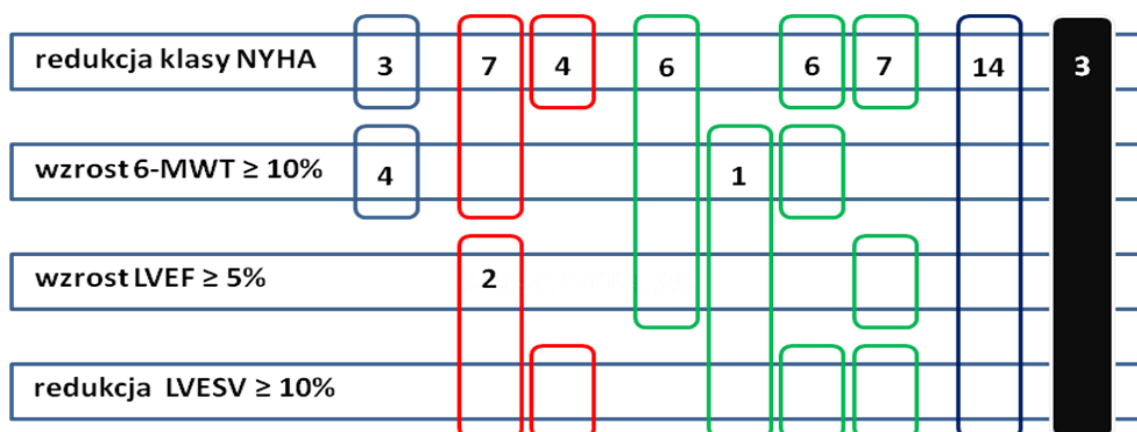
4.6. Porównanie grup „responders” i „non-responders”

Trzy miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego postanowiono sprawdzić, ile włączonych do badania chorych odniosło największe korzyści z leczenia tzw. grupę „responders” w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria odpowiedzi na terapię resynchronizującą (tabela 15, rycina 7).

Tabela 15. Odpowiedź na terapię resynchronizującą w zależności od przyjętych kryteriów.

Kryteria odpowiedzi na CRT	Grupa „responders” (%)
wzrost LVEF $\geq 5\%$	30 (52,6%)
redukcja LVESV $\geq 10\%$	34 (59,6%)
wzrost dystansu 6-MWT $\geq 10\%$	38 (66,6%)
redukcja klasy NYHA	47 (82,4%)

Rycina 7. Nakładanie się kryteriów kwalifikujących chorych do tzw. grupy „responders”.



Ostatnia kolumna oznacza, że dla 3 pacjentów nie był spełniony żaden z 4 kryteriów. Przedostatnia kolumna, to grupa 14 chorych, którzy spełnili wszystkie wymienione kryteria. Kolorem zielonym zaznaczono chorych spełniających po 3 kryteria, czerwonym po 2 a niebieskim zaznaczono chorych, spełniających tylko jedno kryterium odpowiedzi na CRT.

W zależności od przyjętych kryteriów odsetek osób odpowiadających na terapię resynchronizującą znacznie różnił się w obrębie tej samej grupy badanej.

Przyjmując za kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą wzrost LVEF $\geq 5\%$ stwierdzono istotną statystycznie redukcję objętości końcowoskurczowej

lewej komory oraz istotny spadek stężenia NT-proBNP w grupie „responders” w porównaniu do grupy „non-responders” po 3 miesięcznej obserwacji (tabela 16).

Tabela 16. Porównanie różnic wybranych parametrów w grupach „responders” vs „non-reponders”. Za kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą przyjęto wzrost LVEF $\geq$ 5%.

Parametr	Grupa „responders” N=30	Grupa „non-responders” N=27	p
Δ LVESV (ml)	35,4 $\pm$ 28,7	11,6 $\pm$ 24,3	<0,001
spadek NYHA (%)	90	74	0,114
Δ NT-proBNP (pg/ml)	1665,2 $\pm$ 3111,7	433,9 $\pm$ 4180,1	0,031
Δ QRS (ms)	29,9 $\pm$ 21,7	33,3 $\pm$ 27,1	0,785
Δ PGWB (pkt.)	16,6 $\pm$ 13,8	14,8 $\pm$ 22,0	0,614
Δ Lęk* (pkt.)	3,8 $\pm$ 4,4	2,6 $\pm$ 6,9	0,400
Δ Nastrój depresyjny* (pkt.)	1,8 $\pm$ 2,3	2,3 $\pm$ 4,3	0,974
Δ Samopoczucie (pkt.)	2,9 $\pm$ 3,1	2,2 $\pm$ 3,2	0,484
Δ Samokontrola (pkt.)	1,8 $\pm$ 2,6	2,1 $\pm$ 4,7	0,974
Δ Zdrowie ogólne (pkt.)	3,7 $\pm$ 2,8	2,4 $\pm$ 2,9	0,111
Δ Witalność (pkt.)	3,1 $\pm$ 3,7	2,6 $\pm$ 4,5	0,596

*Skale odwrotne testu PGWB- wyższym wartościom odpowiada mniejsze nasilenie choroby.

Biorąc za kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą redukcję LVESV $\geq$ 10% stwierdzono istotny statystycznie wzrost frakcji wyrzutowej oraz redukcję klasy zaawansowania niewydolności serca wg NYHA w grupie „responders” w porównaniu do grupy „non-responders” po 3 miesięcznej obserwacji (tabela 17).

Tabela 17. Porównanie różnic wybranych parametrów w grupach „responders” vs „non-reponders”. Za kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą przyjęto redukcję LVESV $\geq 10\%$.

Parametr	Grupa „responders” N=34	Grupa „non-responders” N=23	p
Δ LVEF (%)	5,5 $\pm$ 2,3	2,6 $\pm$ 3,7	<0,001
spadek NYHA (%)	91	70	0,035
Δ NT-proBNP (pg/ml)	813,5 $\pm$ 2481,8	1478,7 $\pm$ 4987,7	0,757
Δ QRS (ms)	26,8 $\pm$ 21,9	38,6 $\pm$ 26,1	0,112
Δ PGWB(pkt.)	16,9 $\pm$ 13,6	14,1 $\pm$ 23,3	0,449
Δ Lęk*(pkt.)	3,4 $\pm$ 4,1	3,0 $\pm$ 7,5	0,585
Δ Nastroj depresyjny*(pkt.)	2,0 $\pm$ 2,3	2,2 $\pm$ 4,5	0,561
Δ Samopoczucie (pkt.)	3,0 $\pm$ 2,9	1,9 $\pm$ 3,5	0,103
Δ Samokontrola (pkt.)	2,5 $\pm$ 3,2	1,1 $\pm$ 4,3	0,148
Δ Zdrowie ogólne (pkt.)	3,3 $\pm$ 2,3	2,9 $\pm$ 3,6	0,476
Δ Witalność (pkt.)	2,8 $\pm$ 3,6	3,0 $\pm$ 4,8	0,961

*Skale odwrotne testu PGWB- wyższym wartościom odpowiada mniejsze nasilenie choroby.

Przyjmując za kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą wzrost dystansu 6-MWT $\geq 10\%$ stwierdzono istotny statystycznie spadek klasy zaawansowania niewydolności serca wg NYHA w grupie „responders” w porównaniu do grupy „non-responders” po 3 miesięcznej obserwacji. W grupie „responders” również znamienne statystycznie poprawiła się jakość życia oceniana za pomocą testu PGWB zarówno w zakresie wskaźnika ogólnego PGWB jak i pięciu z sześciu ocenianych podskal: Lęku, Samopoczucia, Samokontroli, Zdrowia ogólnego, Witalności w porównaniu do grupy „non-responders” (tabela 18).

Tabela 18. Porównanie różnic wybranych parametrów w grupach „responders” vs „non-reponders”. Za kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą przyjęto wzrost dystansu 6-MWT $\geq 10\%$.

Parametr	Grupa „responders” N=38	Grupa „non-responders” N=19	p
Δ LVESV (ml)	-24,4 $\pm$ 32,1	-23,5 $\pm$ 22,4	0,659
Δ LVEF (%)	4,6 $\pm$ 2,9	3,9 $\pm$ 3,9	0,669
spadek NYHA (%)	91	70	0,035
Δ NT-proBNP (pg/ml)	1643,3 $\pm$ 4248,3	40,8 $\pm$ 1714,8	0,101
Δ QRS (ms)	28,9 $\pm$ 24,9	36,8 $\pm$ 22,6	0,293
Δ PGWB (pkt.)	21,1 $\pm$ 16,7	5,2 $\pm$ 15,9	0,003
Δ Lęk*(pkt.)	4,4 $\pm$ 5,6	0,9 $\pm$ 5,1	0,008
Δ Nastrój depresyjny*(pkt.)	2,6 $\pm$ 3,5	1,0 $\pm$ 2,8	0,109
Δ Samopoczucie(pkt.)	3,3 $\pm$ 3,1	1,1 $\pm$ 2,9	0,011
Δ Samokontrola(pkt.)	2,7 $\pm$ 3,5	0,5 $\pm$ 3,9	0,031
Δ Zdrowie ogólne (pkt.)	3,8 $\pm$ 2,9	1,8 $\pm$ 2,3	0,042
Δ Witalność (pkt.)	4,6 $\pm$ 3,5	0,5 $\pm$ 2,9	<0,001

*Skale odwrotne testu PGWB- wyższym wartościom odpowiada mniejsze nasilenie choroby.

Przyjmując za kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą redukcję klasy NYHA stwierdzono istotny statystycznie wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory w grupie „responders” w porównaniu do grupy „non-responders” po 3 miesięcznej obserwacji (tabela 19).

Tabela 19. Porównanie różnic wybranych parametrów w grupach „responders” vs „non-reponders”. Jako kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą przyjęto redukcję klasy zaawansowania niewydolności serca wg NYHA.

Parametr	Grupa „responders” N=47	Grupa „non-responders” N=10	p
Δ LVESV (ml)	-27,7 $\pm$ 28,6	-7,1 $\pm$ 26,3	0,069
Δ LVEF (%)	4,8 $\pm$ 3,1	2,3 $\pm$ 3,2	0,049
Δ NT-proBNP (pg/ml)	-965,5 $\pm$ 3070,7	1671,3 $\pm$ 5950,7	0,585
Δ QRS (ms)	31,2 $\pm$ 23,8	32,9 $\pm$ 27,4	0,983
Δ PGWB (pkt.)	17 $\pm$ 17,2	9,7 $\pm$ 21,6	0,099
Δ Lęk*(pkt.)	3,7 $\pm$ 5,4	1,1 $\pm$ 6,6	0,083
Δ Nastrój depresyjny*(pkt.)	2,2 $\pm$ 2,9	1,3 $\pm$ 5,1	0,118
Δ Samopoczucie(pkt.)	2,7 $\pm$ 3,2	2,0 $\pm$ 3,3	0,410
Δ Samokontrola(pkt.)	1,9 $\pm$ 3,5	2,2 $\pm$ 4,7	0,958
Δ Zdrowie ogólne (pkt.)	3,3 $\pm$ 2,9	2,3 $\pm$ 2,3	0,267
Δ Witalność (pkt.)	3,3 $\pm$ 4,1	1,0 $\pm$ 3,7	0,101

*Skale odwrotne testu PGWB- wyższym wartościom odpowiada mniejsze nasilenie choroby.

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Na przestrzeni ostatnich lat obserwujemy znaczny postęp w diagnostyce i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Efektem tego zjawiska jest wydłużenie życia. Mimo to rośnie liczba chorych z niewydolnością serca a prognozy związane z dalszym wzrostem zachorowań nie są obiecujące. Rokowanie w niewydolności serca jest niekorzystne, a w zaawansowanych postaciach choroby śmiertelność roczna przekracza 50%. Dlatego też niewydolność serca coraz częściej rozpatrywana jest w kategoriach epidemii XXI wieku. Rozwój medycyny w ostatnich latach zaowocował wprowadzeniem nowoczesnych metod leczenia przewlekłej niewydolności serca, do których należy inwazyjna metoda leczenia- terapia resynchronizująca, polegająca na wszczepieniu rozrusznika serca z jednoczasową stymulacją zarówno prawej jak i lewej komory serca zsynchronizowaną z czynnością przedsionków.

Od kilkunastu lat obserwuje się wzrost zainteresowania jakością życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Spowodowało to zmianę definiowania zdrowia z typowo medycznego, biologicznego punktu widzenia, mówiącego o braku choroby czy kalectwa na postrzeganie zdrowia w kategoriach pełnego fizycznego i społecznego dobrostanu [100]. Dzięki wynikom wielu badań nad jakością życia uwarunkowaną stanem zdrowia ustalono, że znaczenie mają nie tylko obiektywne wskaźniki sukcesu terapeutycznego jak długość życia czy powszechnie przyjęte parametry kliniczne, ale również jakościowe wskaźniki takie jak: doznania emocjonalne chorego, postrzeganie sytuacji życiowej, dobre samopoczucie, satysfakcja z życia, możliwość codziennego funkcjonowania w rodzinie i społeczeństwie [84].

5.1. Ocena stanu klinicznego, stężenia NT-proBNP oraz tolerancji wysiłkowej

Najczęstszą przyczyną zgonu chorych z niewydolnością serca jest progresja choroby. Wraz ze wzrostem zaawansowania choroby dochodzi do ograniczenia tolerancji wysiłku, szybkiego męczenia się chorych, znacznej duszności związanej z wysiłkiem fizycznym, osłabienia, senności oraz gorszego rokowania w tej grupie pacjentów.

Jednym z celów prezentowanej pracy była ocena stanu klinicznego, tolerancji wysiłku fizycznego oraz jakości życia chorych z zaawansowaną niewydolnością serca leczonych terapią resynchronizującą. W badanej grupie chorych zastosowanie terapii resynchronizującej prowadziło do istotnego zmniejszenia dolegliwości związanych z niewydolnością serca wg NYHA ($3,11 \pm 0,28$ vs $2,25 \pm 0,68$; $p < 0,001$). Wyjściowo wszyscy chorzy znajdowali się w III lub IV klasie wg NYHA. Po 3 miesięcznej obserwacji 5 chorych zakwalifikowano do I klasy wg NYHA, 38 do II klasy, 11 znajdowało się w III klasie (11 vs 56) a 3 w IV klasie wg NYHA (4 vs 3). Poprawę wydolności serca o 2 klasy wg NYHA 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego obserwowano u 9 badanych (15,8%), o jedną klasę u 38 pacjentów (66, 6%). U 7 chorych (12,3%) nie zaobserwowano zmiany nasilenia objawów niewydolności serca, natomiast u 3 badanych (5,3%) dolegliwości nasiliły się.

W badanej grupie po 3 miesięcznej obserwacji stwierdzono również zwiększenia tolerancji wysiłkowej w teście sześciominutowego marszu ($298,04 \pm 107,42$ m vs $373,12 \pm 127,15$ m; $p < 0,001$), średnio o 75 m ($p < 0,001$). U 38 chorych (66,7%) obserwowano wzrost pokonywanego dystansu o minimum 10% w stosunku

do wartości wyjściowej. U badanych chorych istotnie statystycznie zmniejszyła się także szerokość zespołów QRS ($184,23 \pm 28,31$ ms vs $152,70 \pm 19,11$ ms; $p < 0,001$) w stosunku do wartości wyjściowych. Przedstawione wyniki wskazują na korzystne działanie terapii resynchronizującej w badanej grupie. Stwierdzono również spadek poziomu stężenia NT-proBNP po 3 miesiącach od zabiegu, nie był to jednak wynik istotny statystycznie ($3730,68 \pm 4006,98$ pg/ml vs $2648,75 \pm 2490,71$ pg/ml; $p = 0,062$).

Wyniki prezentowanej pracy pozostają zgodne z większością aktualnych doniesień. Duże badania kliniczne oceniające wpływ terapii resynchronizującej (CARE-HF, MUSTIC-SR, MUSTIC-AF, MIRACLE, MIRACLE ICD, MIRACLE ICD II, PATH CHF, CONTAK CD, COMPANION) wykazują korzystny wpływ implantacji układu resynchronizującego na stan kliniczny (redukcja klasy NYHA o 0,5-0,8 punktu) oraz poprawę tolerancji wysiłkowej ocenianej za pomocą testu sześciominutowego marszu średnio o ok.20% [37-49]. Ponadto Cleland i wsp. w badaniu CARE-HF obejmującym pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w III lub IV klasie wg NYHA zrandomizowanych do grupy leczonej jedynie farmakologicznie lub poddanej dodatkowo terapii resynchronizującej wykazał redukcję zaawansowania niewydolności serca ocenianą wg NYHA w grupie pacjentów poddanych terapii resynchronizującej. Różnica ta wynosiła 0,6 klasy NYHA. Podobnie jak w omawianej pracy własnej w badaniu CARE-HF znaczna część chorych przeszła do I klasy wg NYHA (105 vs 0 chorych wyjściowo) oraz II klasy wg NYHA (150 vs 0 chorych wyjściowo). Tylko 80 pacjentów pozostało w III lub IV klasie wg NYHA [45].

W kolejnym badaniu InSyns ICD II stwierdzono również istotną statystycznie redukcję zaawansowania niewydolności serca wg NYHA oraz poprawę tolerancji

wysiłkowej ocenianej za pomocą testu sześciominutowego marszu 6 miesięcy po wszczepieniu układu resynchronizującego. U 70% badanych redukcji uległa klasa NYHA ($p < 0,001$) a badani chorzy po 6 miesiącach od zabiegu pokonywali dłuższy dystans w czasie trwania sześciominutowego testu marszu średnio 61 m w porównaniu do wartości wyjściowych ($p < 0,001$) [43].

W opublikowanych badaniach poświęconych terapii resynchronizującej podkreśla się również, iż ta metoda leczenia poprawiając pracę serca doprowadza do spadku stężenia NT-proBNP. W badaniu CARE-HF po 18 miesiącach obserwacji wykazano istotnie większy spadek stężenia NT-proBNP w grupie chorych poddanych terapii resynchronizującej ($p < 0,002$) w porównaniu do chorych leczonych farmakologicznie [45]. W badaniu tym pacjenci poddani obserwacji długoterminowej cechowali się istotnie większą śmiertelnością całkowitą w porównaniu do chorych, u których obserwowano znamienne statystycznie spadek stężenia NT-proBNP po zastosowaniu terapii resynchronizującej [101, 102]. W aktualnym piśmiennictwie zwraca się wręcz uwagę, iż ocena stężenia NT-pro BNP może odgrywać bardzo ważną rolę w monitorowaniu chorych po wszczepieniu układu resynchronizującego. Magne i wsp. wykazali, że po zastosowaniu terapii resynchronizującej spadek stężenia NT-proBNP $\geq 15\%$ podczas obserwacji odległej jest korzystnym markerem odwrotnego remodelingu lewej komory [103].

W omawianej pracy doktorskiej nie stwierdzono istotnej statystycznie redukcji stężenia NT-proBNP. Współczynnik prawdopodobieństwa w przypadku oceny redukcji poziomu NT-proBNP wyniósł 0,062. Uwzględniając przytoczone powyżej doniesienia zawarte we współczesnej literaturze oraz bliski istotności statystycznej wynik testu,

celowym wydaje się ponowne oszacowanie dynamiki zmian w zakresie stężenia tego peptydu przy zwiększonej ilości włączonych do badania pacjentów.

Szerokość zespołów QRS jest częstym parametrem oceny dyssynchronii mechanicznej analizowanym w badaniach klinicznych. Czas trwania zespołu QRS powyżej 120 ms jest jednym z kryteriów kwalifikacji chorych do zastosowania terapii resynchronizującej zgodnie z aktualnymi zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [8, 53].

Wyniki przedstawianej pracy doktorskiej wskazują na istotną redukcję szerokości zespołów QRS po zabiegu resynchronizacji. Na uwagę zasługuje fakt, iż w większości badań klinicznych czas trwania zespołów QRS nie różni się istotnie między chorymi odpowiadającymi i nieodpowiadającymi na terapię resynchronizującą, a co z tym związane nie wykazuje zdolności predykcyjnej w przewidywaniu odpowiedzi na terapię resynchronizującą [104, 105]. Auricchio i wsp. wykazali taki związek u chorych z czasem trwania zespołów QRS > 150 ms [57]. Czas trwania zespołu QRS w grupie chorych poddanych terapii resynchronizacji oceniał także Lecoq i wsp. [58]. Nie wykazał on jednak istotnych różnic w odpowiedzi na terapię resynchronizującą w zależności od mniej lub bardziej wydłużonego czasu trwania zespołów QRS na początku badania. Udowodnił, że pozytywna odpowiedź na wszczepienie układu resynchronizującego ma istotny związek ze stopniem skrócenia zespołu QRS stwierdzanym po zastosowaniu CRT.

5.2. Ocena jakości życia w grupie chorych z zaawansowaną niewydolnością serca leczonych za pomocą terapii resynchronizującej

Ważnym elementem pracy doktorskiej była ocena jakości życia w badanej grupie chorych, zarówno wyjściowo jak i 3 miesiące po implantacji układu resynchronizującego, za pomocą wypełnianego przez chorych standaryzowanego kwestionariusza PGWB. Przewlekła niewydolność serca ma negatywny wpływ na jakość życia chorych w związku z uciążliwymi objawami ograniczającymi wiele sfer aktywności życiowej oraz funkcjonowanie w rodzinie i społeczeństwie [106, 107]. Analiza wyników zebranych w trakcie realizacji opisywanej pracy doktorskiej pozwoliła na dokonanie oceny jakości życia włączonych do badania chorych za pomocą wskaźnika ogólnego testu PGWB oraz zmian w obrębie 6 podskal testu: Lęku, Nastroju depresyjnego, Samokontroli, Samopoczucia, Zdrowia ogólnego i Witalności [95]. Po 3 miesięcznej obserwacji stwierdzono w całej badanej grupie znamienne statystycznie poprawę jakości życia ocenianą przy użyciu wskaźnika ogólnego testu PGWB ($82,65 \pm 18,04$ pkt. vs $98,4 \pm 16,10$ pkt. $p < 0,001$). Ponadto obserwowano poprawę w następujących podskalach PGWB: Lęk ($20,26 \pm 5,14$ pkt. vs $23,49 \pm 3,82$ pkt., $p < 0,001$), Nastrój depresyjny ($13,30 \pm 3,2$ pkt. vs $15,37 \pm 2,40$ pkt., $p < 0,001$), Samopoczucie ($12,72 \pm 3,39$ pkt. vs $15,28 \pm 3,20$ pkt., $p < 0,001$), Samokontrola ($13,23 \pm 3,11$ pkt. vs $15,18 \pm 2,16$ pkt., $p < 0,001$), Zdrowie ogólne ($10,23 \pm 2,23$ pkt. vs $13,33 \pm 2,82$ pkt., $p < 0,001$) i Witalność ($12,88 \pm 3,94$ pkt. vs $15,77 \pm 4,29$ pkt., $p < 0,001$) w porównaniu do wartości wyjściowych.

Przytoczone wyniki testów przemawiają za faktem subiektywnej w ocenie chorych poprawy jakości życia po zastosowaniu terapii resynchronizującej. Uzyskane

w tym zakresie dane są zbliżone do wyników prezentowanych przez innych autorów. Należy jednak podkreślić, iż w dostępnych badaniach są stosowane różne kwestionariusze służące do oceny jakości życia w grupie chorych z zaawansowaną niewydolnością serca leczonych za pomocą wszczepienia układu resynchronizującego.

Pierwszym badaniem, które podkreśliło korzyści wynikające z zastosowania terapii resynchronizującej było badanie MUSTIC [37]. Jakość życia w tym badaniu była oceniana przed wszczepieniem układu resynchronizującego oraz po 3 i 12 miesiącach obserwacji za pomocą 2 kwestionariuszy: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) i Karolinska Questionnaire. Należy podkreślić, iż kwestionariusz MLHFQ [108-110] jest najczęściej stosowanym kwestionariuszem wśród chorych z przewlekłą niewydolnością serca. W badaniu tym stwierdzono poprawę jakości życia po zastosowaniu terapii resynchronizującej. Poprawa ta dotyczyła zmniejszenia objawów niewydolności serca przy równoczesnym zwiększeniu tolerancji wysiłku fizycznego. Wójcicka i wsp. jako pierwsi w Polsce oceniali jakość życia w grupie 26 pacjentów poddanych terapii resynchronizującej za pomocą testu Nottingham Health Profile Questionnaire (NHP) [93]. Stwierdzono, iż po zabiegu nastąpiła istotna statystycznie poprawa w 3 ocenianych aspektach jakości życia. Dwa z tych aspektów dotyczyły sfery fizycznej: Energia ($p<0,05$), Ograniczenie ruchowe ($p<0,05$) oraz jeden sfery psychospołecznej: Reakcje emocjonalne ($p<0,05$). W badaniu tym jakość życia poprawiła się lub nie uległa pogorszeniu u zdecydowanej większości badanych (70-92%). Z kolei Boriani i wsp. w badaniu RHYTHM II ICD oceniali jakość życia za pomocą kwestionariusza MLHFQ w grupie 121 chorych z niewydolnością serca (NYHA III i IV) poddanych terapii resynchronizującej [111]. W badaniu tym

również stwierdzono istotną poprawę jakości życia chorych zarówno w grupie po wszczepieniu układu resynchronizującego jak i grupie chorych, którym implantowano rozrusznik resynchronizujący poszerzony o funkcję kardiowertera-defibrylatora ($p < 0,001$). Jakość życia chorych za pomocą kwestionariusza MLHFQ przed wszczepieniem układu resynchronizującego oraz 3 i 18 miesięcy po implantacji, oceniał również Cleland i wsp. [112]. Udowodniono, że terapia resynchronizująca poprawia jakość życia, a także obserwowano tendencję w kierunku polepszania jakości życia podczas obserwacji odległej zwłaszcza w fizycznym wymiarze. Odmiennych wyników dostarczyło badanie Krahn i wsp. [113]. Wykazali oni, iż jakość życia chorych po zastosowaniu terapii resynchronizującej zmienia się w zależności od czasu w jakim dokonuje się oceny po zabiegu. Po miesiącu obserwacji autorzy odnotowali poprawę jakości życia, po 3 miesiącach pogorszenie, po sześciu znowu poprawę a po roku kolejny spadek. Wskazuje to na potrzebę dalszej kompleksowej oceny chorych z zaawansowaną niewydolnością serca poddanych terapii resynchronizującej i prowadzenia badań z oceną jakości życia w dłuższych odstępach czasu od przeprowadzonego zabiegu.

Kwestionariusz PGWB dotychczas wykorzystywany był głównie do oceny jakości życia wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym [98, 99, 114, 115]. Do oceny jakości życia w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością serca (NYHA II i III) wykorzystał go wcześniej Kłócek i wsp. [116]. W randomizowanym badaniu oceniającym wpływ treningu fizycznego na jakość życia i zużycie tlenu u pacjentów z niewydolnością serca w grupie 42 mężczyzn stwierdził, iż trening fizyczny poprawia jakość życia i wydolność wysiłkową w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Co więcej podkreślił,

iż Nastrój depresyjny uległ istotnej statystycznie redukcji w grupie poddanej treningowi fizycznemu podczas rehabilitacji pozaszpitalnej w 6 miesięcznej obserwacji.

W prezentowanej pracy doktorskiej wykorzystując zobiektywizowane kryterium poprawy lub braku zmiany stwierdzono, że grupa chorych, która po 3 miesięcznej obserwacji charakteryzowała się poprawą w zakresie jakości życia już wyjściowo cechowała się lepszą jakością życia, a po okresie obserwacji odległej istotne statystycznie różnice utrzymywały się na korzyść mniejszego odczuwania Lęku ($p=0,021$) oraz lepszej Samokontroli ($p=0,035$) w grupie badanych. Ponadto grupa, w której doszło do poprawy jakości życia, nie różniła się od grupy, w której nie obserwowano poprawy jakości życia pod względem klasy NYHA, dystansu pokonywanego w teście sześciominutowego marszu, stężenia NT-proBNP oraz szerokości zespołów QRS. Pomimo, że po 3-miesięcznej obserwacji u badanych chorych stwierdzono znamienne statystycznie poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory ($21,70\pm4,81\%$ vs $26,05\pm4,86\%$, $p<0,001$), redukcję wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory ($73,33\pm8,94$ mm vs $71,54\pm9,87$, $p=0,005$) a także istotną redukcję objętości końcoworozkurczowej ($244,30 \pm 83,79$ ml vs $226,42 \pm 88,61$, $p<0,001$) oraz objętości końcowoskurczowej lewej komory ($192,79 \pm 71,95$ ml vs $168,67 \pm 76,48$ ml, $p<0,001$) grupa, w której doszło do poprawy jakości życia, nie różniła się od grupy bez jej poprawy pod względem ocenianych parametrów echokardiograficznych.

Jednocześnie stwierdzono pozytywną, istotną statystycznie korelację pomiędzy frakcją wyrzutową a wskaźnikiem ogólnym testu PGWB 3 miesiące po zabiegu ($p=0,002$, $r=0,30$) co świadczy, iż w badanej grupie chorych lepsza jakość życia obserwowana była u chorych z większą zmianą frakcji wyrzutowej po CRT. Jednakże

obserwacje mówiące o tym, iż poprawa dotycząca wydolności fizycznej czy wzrost frakcji wyrzutowej jako końcowe punkty badań klinicznych słabo lub wcale nie korelują z codzienną aktywnością i jakością życia chorych z przewlekłą niewydolnością serca pojawiły się w piśmiennictwie kilka lat temu [117]. Ponadto w badaniu CHARM, do którego włączono 7599 chorych z przewlekłą niewydolnością serca porównano jakość życia w podgrupie chorych z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory oraz pacjentów z obniżoną $LVEF \leq 40\%$ wykazując podobną jakość życia w obydwu badanych grupach [118]. Dodatkowo autorzy badania zidentyfikowali kilka niezależnych czynników pogarszających jakość życia chorych z niewydolnością serca, do których należą: młodszy wiek badanych, płeć żeńska, objawy niewydolności serca takie jak duszność spoczynkowa, napadowa duszność nocna, zaawansowana klasa NYHA, podwyższona wartość wskaźnika BMI, niskie wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Jakość życia postrzegana może być subiektywnie. Wpływ na percepcję jakości życia mogą mieć nie tylko sprawność fizyczna, czy też brak dokuczliwych objawów somatycznych, ale też prezentowane cechy osobowości czy mechanizmy obronne, zwłaszcza uczynnijące się w kontekście adaptacji do świadomości ryzyka własnej śmierci. Znaczenie może mieć tutaj również posiadane wsparcie społeczne, sposób w jaki najbliżsi reagują na groźną dla zdrowia i życia chorobę. Znaczenie może mieć też to, jak długo chory adaptuje się do swojej ograniczonej sprawności. Właśnie takie nie objęte badaniem cechy mogły przyczynić się do wystąpienia obserwowanej subiektywnej istotnej różnicy w jakości życia, przy braku różnic w obiektywnych testach klinicznych.

5.3. Jakość życia w grupie odpowiadającej („responders”) i nie odpowiadającej na terapię resynchronizującą („non-responders”)

Badania nad terapią resynchronizującą wykorzystują odmienne kryteria odpowiedzi na zastosowane leczenie. Do najczęściej stosowanych należą kryteria oceny klinicznej, wśród których należy wymienić wzrost dystansu pokonywanego w teście sześciominutowego marszu o minimum 10% [58] i redukcja klasy NYHA [41, 67] oraz kryteria echokardiograficzne, do których należy absolutny wzrost frakcji wyrzutowej $\geq 5\%$ [61] oraz redukcja objętości końcowoskurczowej lewej komory $\geq 10\%$ [64]. Wszystkie te kryteria zostały wykorzystane w prezentowanej pracy doktorskiej, aby wykazać, iż w tej samej grupie badanej pozytywna odpowiedź na terapię resynchronizującą różni się znacząco w zależności od przyjętego kryterium. Analiza wyników prezentowanej pracy wykazała, iż odsetek osób odpowiadających na terapię resynchronizującą znacznie różnił się w obrębie tej samej grupy badanej (82,4% vs 52,6%). Chorzy odnoszący korzyści według jednych kryteriów, nie odnoszą ich zgodnie z innymi kryteriami. Co więcej, w przypadku zastosowania kryteriów związanych z oceną kliniczną, takich jak wzrost dystansu pokonywanego w teście sześciominutowego marszu $\geq 10\%$ oraz redukcja klasy NYHA obserwuje się zwiększenie liczebności grupy odpowiadającej na zastosowane leczenie w porównaniu do liczebności uzyskanej przy zastosowaniu kryteriów echokardiograficznych, do których należy absolutny wzrost frakcji wyrzutowej $\geq 5\%$ oraz redukcja objętości końcowoskurczowej lewej komory $\geq 10\%$.

W prezentowanym badaniu interesujący jest fakt, iż w zależności od przyjętych kryteriów klinicznych i echokardiograficznych odpowiedzi na terapię

resynchronizującą, grupa odpowiadająca na zastosowane leczenie różniła się pod względem aspektów jakości życia od grupy nie wykazującej odpowiedzi na CRT. Przyjmując jako kryteria odpowiedzi na wszczepienie układu resynchronizującego: redukcję wyjściowej klasy NYHA, absolutny wzrost LVEF $\geq 5\%$ czy redukcję LVESV $\geq 10\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej nie stwierdzono istotnych różnic w grupach definiowanych jako „responders” i „non-responders”. Natomiast jeżeli weźmiemy pod uwagę za kryterium odpowiedzi na omawianą terapię wzrost dystansu pokonywanego w teście sześciominutowego marszu o minimum 10% w porównaniu do wartości wyjściowej to w tzw. grupie „responders” stwierdza się istotną statystycznie, lepszą jakość życia ocenianą za pomocą wskaźnika ogólnego PGWB ($p=0,003$) oraz pięciu z sześciu wymiarów jakości życia mierzonych testem PGWB: Lęku ($p=0,008$), Samopoczucia ($p=0,011$), Samokontroli ($p=0,031$), Zdrowia ogólnego ($p=0,042$), Witalności ($p<0,001$). Nastroj depresyjny był jedyną podskalą testu PGWB, która nie różniła się znamiennej pomiędzy obiema badanymi grupami ($p=0,109$).

Otrzymane wyniki wskazują na znaczenie dla chorych najbardziej subiektywnych i jednocześnie najprostszych w samoocenie aspektów zmiany objawowej jaką jest występowanie duszności w kontekście podejmowanej aktywności fizycznej.

Subiektywna poprawa jakości życia ocenianych chorych tzw. grup „responders”, „non-responders” może mieć niespecyficzny związek z ogólnym wzrostem poczucia bezpieczeństwa chorych. Ma na to prawdopodobnie wpływ wiedza samych chorych, iż są grupą pacjentów poddanych nowoczesnej formie terapii, z którą wiążą nadzieję, a także regularny kontakt ze służbą zdrowia poprawia ich stan psychiczny dając

wsparcie oraz systematyczną opiekę. Brak poprawy objawowej po zastosowaniu leczenia wzbudzającego nadzieję na poprawę stanu somatycznego może korelować też na wielu poziomach aktywności psychicznej z lękiem przed śmiercią. Przeświadczenie o subiektywnej poprawie jakości życia może być próbą zaprzeczenia temu lękowi.

6. OGRANICZENIA PRACY

Rozpatrując prezentowaną pracę niewątpliwie zastrzeżenia budzić może brak możliwości porównania jakości życia w zależności od płci, gdyż w badanej populacji są jedynie 3 kobiety a z wcześniejszych badań wiadomo, iż zwykle ta grupa chorych charakteryzuje się niższą jakością życia. Ponadto osobnych, szczegółowych analiz wymagałaby aktualnie stosowana farmakoterapia pacjenta, w tym zwłaszcza stosowanie leków hipotensyjnych, która mogłaby mieć istotny wpływ na jakość życia badanych chorych.

Kolejnym istotnym ograniczeniem jest relatywnie mała liczba włączonych do badania chorych i stosunkowo krótki okres obserwacji. Stąd też dalsze plany badawcze autorki prezentowanej rozprawy doktorskiej związane są z dalszą obserwacją włączonych do badania chorych i rekrutacją kolejnych pacjentów poddanych tożsamej obserwacji klinicznej zgodnie z protokołem badania.

Ponadto należy pamiętać, iż wyniki przeprowadzonych badań wskazują częściowo na subiektywny wymiar jakości życia w grupie badanych pacjentów, zwłaszcza w grupie chorych „non responders”. Za tym medycznym eufemizmem, kryją się ludzie, którzy nie odpowiedzieli na terapię, z którą wiązali nadzieję na oddalenie od siebie ryzyka znaczącego kalectwa czy zgonu. Jakość życia jest pojęciem wielowymiarowym. Podobnie jak fenomen zdrowia dotyczy nie tylko sprawności funkcji fizjologicznych, ale też dobrostanu psychicznego i duchowego. Pytanie o jakość życia człowieka skonfrontowanego z ciężką i nieuleczalną chorobą musi również wykraczać poza zobiektywizowane wyniki testów. W chwili konfrontacji z tajemnicą własnego przemijania jakość życia związana może być nie tylko z jego planowaniem na przyszłość, ale też z jego podsumowywaniem. Zależna może być od siły wsparcia i współczucia bliskich, od sensu jaki nadaje się swojemu istnieniu.

7. WNIOSKI

1. Zastosowanie terapii resynchronizującej prowadzi do istotnego zmniejszenia dolegliwości związanych z niewydolnością serca, zwiększenia tolerancji wysiłkowej, zmniejszenia szerokości zespołów QRS, pozostając bez wpływu na poziom NT-proBNP.
2. Terapia resynchronizująca prowadzi u części chorych do poprawy jakości życia ocenianej za pomocą wskaźnika ogólnego testu PGWB oraz 6 wymiarów jakości życia. Chorzy, u których doszło do poprawy jakości życia po wszczepieniu układu resynchronizującego wyjściowo charakteryzowali się niższą jakością życia aniżeli chorzy, u których nie odnotowano poprawy jakości życia w 3 miesięcznej obserwacji.
3. Poprawa jakości życia nie koresponduje z poprawą ocenianych parametrów klinicznych, elektrokardiograficznych, echokardiograficznych bądź zmniejszeniem stężenia NT-proBNP.
4. Różnice w ocenie jakości życia są wynikiem stosowanych kryteriów odpowiedzi na terapię resynchronizującą. Jedynie zastosowanie kryterium definiowanego jako wzrost dystansu pokonywanego w teście sześciominutowego marszu o minimum 10% wyłania grupę chorych, u których obok pozytywnej odpowiedzi na terapię resynchronizującą dochodzi do poprawy jakości życia.

8. STRESZCZENIE

Pomimo znacznych postępów w diagnostyce i leczeniu choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego, które stanowią dwie główne przyczyny niewydolności serca, liczba chorych z przewlekłą niewydolnością serca stale wzrasta a prognozy związane z dalszym wzrostem zachorowań nie są obiecujące. Z nadzieją obserwujemy postępy w rozwoju nowych metod leczenia przewlekłej niewydolności serca, do których należy inwazyjna metoda leczenia- terapia resynchronizująca, określająca wszczepienie stymulatora serca z jednoczasową stymulacją zarówno prawej jak i lewej komory serca zsynchronizowaną z czynnością przedsionków. Dodatkowo, poszerzenie przez WHO definicji zdrowia z aspektów ściśle biologicznych o funkcjonowanie w zakresie fizycznym, psychicznym i społecznym pacjenta, skierowały zainteresowania na problematykę jakości życia. Umożliwia to zwrócenie uwagi nie tylko na klinicznie obiektywne wskaźniki skuteczności leczenia, do których bez wątpienia należy między innymi wydłużenie życia, ale również indywidualne, subiektywne odczucia chorego jak poprawa nastroju, samopoczucia, spadek lęku, napięcia psychicznego oraz powrót do/utrzymanie aktywnego funkcjonowania w społeczeństwie i rodzinie.

Celem prezentowanej pracy jest ocena stanu klinicznego, tolerancji wysiłku fizycznego, stężenia NT-proBNP oraz jakości życia chorych po zastosowaniu terapii resynchronizującej, a także weryfikacja hipotezy badawczej czy poprawa jakości życia koresponduje z poprawą parametrów klinicznych, elektrokardiograficznych, echokardiograficznych i biochemicznych. Celem badania jest rozważenie tego problemu odpowiadając na pytanie czy chorzy odpowiadający na terapię

resynchronizującą („responders”) uzyskują poprawę jakości życia w porównaniu z pacjentami nie odpowiadającymi na terapię resynchronizującą („non-responders”).

Materiał i metodyka: Do badania włączono 60 chorych hospitalizowanych w I Klinice Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w latach 2006-2008 (średni wiek $66,30 \pm 8,70$ lat), 57 mężczyzn (95% chorych) i 3 kobiety (5% badanych) z przewlekłą niewydolnością serca w III i IV klasie NYHA, pomimo zastosowania optymalnej farmakoterapii, z czasem trwania zespołu QRS > 120 ms w elektrokardiogramie, frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$ oraz wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory ≥ 55 mm.

W badanej grupie przed wszczepieniem układu resynchronizującego przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne w tym oznaczenie stężenia NT-proBNP, elektrokardiogram spoczynkowy, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, test sześciominutowego marszu i badanie echokardiograficzne. Wszyscy chorzy wypełnili test oceny jakości życia Psychological General Well-Being Index — PGWB. Po trzech miesiącach po wszczepieniu układu resynchronizującego wszyscy chorzy odbyli ambulatoryjną wizytę kontrolną, podczas której powtórzono badania.

Wyniki: Okres 3-miesięcznej obserwacji ukończyło 57 chorych, 3 osoby z wyjściowej grupy zmarły w związku z tym wyniki dotyczą obserwacji odległej 57 chorych, u których było możliwe przeprowadzenie pełnej oceny zgodnie z protokołem badania. Po trzech miesiącach od wszczepienia układu resynchronizującego obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie dolegliwości związanych z niewydolnością serca wg NYHA ($p < 0,001$), zwiększenie tolerancji wysiłkowej ocenianej testem sześciominutowego

marszu ($298,04 \pm 107,42$ vs $373,12 \pm 127,15$; $p < 0,001$) oraz zmniejszenie szerokości zespołów QRS ($184,23 \pm 28,31$ vs $152,70 \pm 19,11$; $p < 0,001$). Zaobserwowano również po 3 miesiącach od zabiegu spadek stężenia NT-proBNP, nie był to jednak wynik istotny statystycznie ($3730,68 \pm 4006,98$ vs $2648,75 \pm 2490,71$; $p = 0,062$). Po 3 miesięcznej obserwacji stwierdzono znamienne poprawę jakości życia ocenianą przy użyciu wskaźnika ogólnego testu PGWB ($82,65 \pm 18,04$ vs $98,40 \pm 16,10$; $p < 0,001$). Ponadto obserwowano poprawę jakości życia w następujących podskalach PGWB: Lęk ($20,26 \pm 5,14$ vs $23,49 \pm 3,82$; $p < 0,001$), Nastroj depresyjny ($13,30 \pm 3,28$ vs $15,37 \pm 2,40$; $p < 0,001$), Samopoczucie ($12,72 \pm 3,39$ vs $15,28 \pm 3,20$; $p < 0,001$), Samokontrola ($13,23 \pm 3,11$ vs $15,18 \pm 2,16$; $p < 0,001$), Zdrowie ogólne ($10,23 \pm 3,01$ vs $13,33 \pm 2,82$; $p < 0,001$), Witalność ($12,88 \pm 3,94$ vs $15,77 \pm 4,29$; $p < 0,001$). U badanych chorych stwierdzono znamienne poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory ($21,70 \pm 4,81$ vs $26,05 \pm 4,86$; $p < 0,001$). Istotnej redukcji uległa również objętość końcoworozkurczowa ($244,30 \pm 83,79$ vs $226,42 \pm 88,61$; $p < 0,001$) oraz objętość końcowoskurczowa lewej komory ($192,79 \pm 71,95$ vs $168,67 \pm 76,48$; $p < 0,001$). Wykorzystując kryteria poprawy/braku zmiany jakości życia stwierdzono, że badane grupy różniły się jakością życia wyjściowo. Grupa chorych, w której doszło do poprawy jakości życia 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego wyjściowo charakteryzowała się niższą jakością życia aniżeli grupa, u której po 3 miesiącach nie odnotowano poprawy jakości życia. Po 3 miesiącach obserwacji w grupie chorych, u których poprawiła się jakość życia istotnie zmalał Lęk ($24,7 \pm 3,3$ vs $22,3 \pm 3,6$; $p = 0,021$) oraz poprawiła się Samokontrola ($15,8 \pm 1,8$ vs $14,7 \pm 2,0$; $p = 0,035$). W zależności od przyjętych kryteriów odsetek osób odpowiadających na terapię resynchronizującą znacznie różnił się

w obrębie tej samej badanej grupy. Przyjmując jako kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą wzrost dystansu 6-MWT $\geq 10\%$ możemy wyodrębnić grupę chorych, u których poza pozytywną odpowiedzią na terapię resynchronizującą dochodzi do poprawy jakości życia.

Wnioski: Zastosowanie terapii resynchronizującej prowadzi do istotnego zmniejszenia dolegliwości związanych z niewydolnością serca, zwiększenia tolerancji wysiłkowej, zmniejszenia szerokości zespołów QRS, pozostając bez wpływu na poziom NT-proBNP. Terapia resynchronizująca prowadzi u części chorych do poprawy jakości życia ocenianej za pomocą wskaźnika ogólnego testu PGWB oraz 6 wymiarów jakości życia. Chorzy, u których doszło do poprawy jakości życia po wszczepieniu układu resynchronizującego wyjściowo charakteryzowali się niższą jakością życia aniżeli chorzy, u których nie odnotowano poprawy jakości życia. Poprawa jakości życia nie koresponduje z poprawą ocenianych parametrów klinicznych, elektrokardiograficznych, echokardiograficznych bądź zmniejszeniem stężenia NT-proBNP. Różnice w ocenie jakości życia są wynikiem stosowanych kryteriów odpowiedzi na terapię resynchronizującą. Jedynie zastosowanie kryterium definiowanego jako wzrost dystansu pokonywanego w teście sześciominutowego marszu o minimum 10% wyłania grupę chorych, u których obok pozytywnej odpowiedzi na terapię resynchronizującą dochodzi do poprawy jakości życia.

SUMMARY

Despite the significant progress which has been achieved in the diagnosis and treatment of ischemic heart disease and arterial hypertension which are the two predominant causes of heart failure, the number of patients with chronic heart failure is constantly on the rise and projections of future growth are not promising. Progress in the development of new methods of treating chronic heart failure brings hope. These new methods include an invasive technique – cardiac resynchronization therapy (CRT) – involving the implantation of a pacemaker which simultaneously stimulates both cardiac ventricles in synchronization with the activity of the atria. On the other hand a change in the WHO definition of health which has been broadened from strictly biological aspects to also include the patient's physical, psychological and social function has created interest in the problematic of the quality of life. Consequently attention is not only focused on the objective clinical indicators of therapeutic efficacy, of which extending the patient's life is doubtless a part, but also on various personal and subjective experiences of the patient such as improvement of mood and state of well-being, decrease of anxiety and psychological stress and the return to active functioning in the family and in society.

The aim of this project was to assess the clinical state, tolerance for physical exertion, NT-proBNP levels and quality of life of patients after initiation of cardiac resynchronization therapy as well as to verify the working hypothesis that quality of life correlates with improvement in clinical, electrocardiographic, echocardiographic and biochemical indicators. The aim of this project was to approach this problem by attempting to answer the question of whether patients who respond to CRT

("responders") obtain an improvement in quality of life in comparison with patients who do not respond to CRT ("non-responders").

Materials and method: The study was carried out on 60 patients hospitalized the 1st Department of Cardiology and Hypertension of the Jagiellonian University Medical College in Krakow in the years 2006-2008 (average age 66.30 ± 8.70 years), 57 males (95% of the patients) and 3 females (5% of the patients), suffering from class III and IV chronic heart failure (NYHA classification) despite application of optimal pharmacotherapy and with electrocardiogram QRS duration greater than 120 ms, left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$ and left ventricular end diastolic dimension ≥ 55 mm.

A subjective and objective examination, laboratory tests including measurement of NT-proBNP levels, a resting electrocardiogram, chest x-ray, six-minute walk test and echocardiogram were carried out on the members of the study group before implantation of the CRT device. All of the patients also completed the Psychological General Well-Being Index (PGWB) quality of life assessment test. Three months after implantation of the CRT device all of the patients made a follow-up clinical visit during which the tests were repeated.

Results: 57 patients completed the three month observation period. Three of the patients from the initial group died. Therefore the results present the long-term observation of 57 patients for whom it was possible to carry out the full assessment in accordance with the study protocol. Statistically significant decreases in ailments related to heart failure according to the NYHA ($p < 0,001$), increases in physical exertion tolerance as probed by the six-minute walk test ($298,04 \pm 107,42$ vs $373,12 \pm 127,15$;

$p < 0,001$) and decreases in the width of the QRS complexes ($184,23 \pm 28,31$ vs $152,70 \pm 19,11$; $p < 0,001$) were observed three months after implantation of the CRT device. A decrease of NT-proBNP levels was also observed three months after the intervention; however statistically this result was not significant ($3730,68 \pm 4006,98$ vs $2648,75 \pm 2490,71$; $p = 0,062$). A significant improvement in quality of life as measured using the the PGWB general test indicator was noticed after three months of observation ($82,65 \pm 18,04$ vs $98,40 \pm 16,10$; $p < 0,001$). Moreover, an improvement in quality of life was observed in the following PGWB sub-scales: Anxiety ($20,26 \pm 5,14$ vs $23,49 \pm 3,82$; $p < 0,001$), Depressed mood ($13,30 \pm 3,28$ vs $15,37 \pm 2,40$; $p < 0,001$), Positive well-being ($12,72 \pm 3,39$ vs $15,28 \pm 3,20$; $p < 0,001$), Self-control ($13,23 \pm 3,11$ vs $15,18 \pm 2,16$; $p < 0,001$), General health ($10,23 \pm 3,01$ vs $13,33 \pm 2,82$; $p < 0,001$), Vitality ($12,88 \pm 3,94$ vs $15,77 \pm 4,29$; $p < 0,001$). A significant improvement in the left ventricular ejection fraction was observed in the patients ($21,70 \pm 4,81$ vs $26,05 \pm 4,86$; $p < 0,001$). The left ventricular end diastolic ($244,30 \pm 83,79$ vs $226,42 \pm 88,61$; $p < 0,001$) and end systolic dimensions ($192,79 \pm 71,95$ vs $168,67 \pm 76,48$; $p < 0,001$) were also reduced significantly. Using improvement/no change quality of life criteria, it was seen that the studied groups initially differed in quality of life. The group of patients who experienced an improvement in quality of life three months after implantation of the CRT device initially exhibited a lower quality of life than the group in which no quality of life improvement was noted after three months. After three months of observation, Anxiety decreased significantly ($24,7 \pm 3,3$ vs $22,3 \pm 3,6$; $p = 0,021$) and Self-control improved significantly ($15,8 \pm 1,8$ vs $14,7 \pm 2,0$; $p = 0,035$) in the group of patients whose quality of life improved. Depending on the criteria one uses, the percentage of patients

responding to CRT differed significantly within this same group of patients. If we accept that the criteria for responding to CRT is an at least 10% increase in 6-MWT distance, then we can distinguish a group of patients who besides exhibiting a positive response to heart resynchronization therapy also obtained an improvement in quality of life.

Conclusions: The implementation of heart resynchronization therapy leads to a significant reduction of heart failure-related ailments, an increase in physical exertion tolerance, a decrease of QRS complex width and does not affect NT-proBNP levels.

CRT leads to an improvement in quality of life as measured using the PGWB general test indicator and the 6 dimension of quality of life. The group of patients who experienced an improvement in quality of life after implantation of the CRT device initially exhibited a lower quality of life than patients in which no quality of life improvement was noted after three month observation. The improvement in quality of life does not correlate to improved clinical, electrocardiographic and echocardiographic parameters or to a decrease in NT-proBNP levels. The quality of life improvement or lack thereof differs significantly depending on the criteria one accepts to assess CRT response. Only the criteria which defines a positive response to CRT as at least a 10% increase in the distance obtained during the six-minute walk test allows to distinguish a group of patients in whom there is an improvement in quality of life in addition to a positive response to the CRT.

9. SPIS TABEL

Tabela 1.	Odpowiedź na terapię resynchronizującą (CRT) w zależności od przyjętych kryteriów	19
Tabela 2.	Ogólna charakterystyka badanej grupy chorych	49
Tabela 3.	Kliniczna charakterystyka badanej grupy chorych	49
Tabela 4.	Leczenie farmakologiczne włączonej do badania grupy chorych	50
Tabela 5.	Liczba zażywanych leków w grupie chorych włączonych do badania	50
Tabela 6.	Wpływ zabiegu implantacji układu resynchronizującego w badanej grupie chorych na niewydolność serca ocenianą wg klasy NYHA, tolerancję wysiłkową, stężenie NT-proBNP oraz szerokość zespołów QRS.....	51
Tabela 7.	Zmiana czynnościowej klasy niewydolności serca wg NYHA w badanej grupie chorych 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego	51
Tabela 8.	Zmiana zaawansowania niewydolności serca wg NYHA w badanej grupie chorych 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego	52
Tabela 9.	Zmiana tolerancji wysiłkowej w badanej grupie chorych ocenianej za pomocą testu 6-minutowego marszu 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego	52
Tabela 10.	Ocena jakości życia w badanej grupie wyjściowo oraz 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego wg testu PGWB.....	53
Tabela 11.	Ocena parametrów echokardiograficznych w badanej grupie chorych wyjściowo oraz 3 miesiące po wszczepieniu układu resynchronizującego	54
Tabela 12.	Porównanie wybranych parametrów wyjściowych w grupie chorych, u których doszło do poprawy jakości życia oraz grupie chorych, u których jakość życia nie zmieniła się.....	56

Tabela 13. Porównanie wybranych parametrów po 3-miesięcznej obserwacji w grupie chorych, u których doszło do poprawy jakości życia oraz grupie chorych, u których jakość życia nie zmieniła się.....	57
Tabela 14. Zmiany wybranych parametrów po 3-miesięcznej obserwacji w grupie chorych, u których doszło do poprawy jakości życia oraz w grupie chorych, u których jakość życia nie zmieniła się	58
Tabela 15. Odpowiedź na terapię resynchronizującą w zależności od przyjętych kryteriów	62
Tabela 16. Porównanie różnic wybranych parametrów w grupach „responders” vs „non-reponders”. Za kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą przyjęto wzrost LVEF $\geq$ 5%.....	63
Tabela 17. Porównanie różnic wybranych parametrów w grupach „responders” vs „non-reponders”. Za kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą przyjęto redukcję LVESV $\geq$ 10%.	64
Tabela 18. Porównanie różnic wybranych parametrów w grupach „responders” vs „non-reponders”. Za kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą przyjęto wzrost dystansu 6-MWT $\geq$ 10%	65
Tabela 19. Porównanie różnic wybranych parametrów w grupach „responders” vs „non-reponders”. Jako kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą przyjęto redukcję klasy zaawansowania niewydolności serca wg NYHA	66

10. SPIS RYCIN

Rycina 1.	Lokalizacja elektrod po wszczepieniu układu resynchronizującego serce.....	13
Rycina 2.	Graficzny schemat obliczania wskaźnika Tei.....	41
Rycina 3.	Korelacja zmiany frakcji wyrzutowej ze zmianą wskaźnika ogólnego PGWB	59
Rycina 4.	Korelacja zmiany frakcji wyrzutowej z wartością wskaźnika ogólnego PGWB	60
Rycina 5.	Korelacja zmiany objętości końcowoskurczowej lewej komory ze zmianą wskaźnika ogólnego PGWB.....	60
Rycina 6.	Korelacja zmiany objętości końcowoskurczowej lewej komory z wartością wskaźnika ogólnego PGWB.....	61
Rycina 7.	Nakładanie się kryteriów kwalifikujących chorych do tzw. grupy „responders”	62

11. WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

A	— prędkość maksymalna w czasie skurczu przedsionka
ACC	— American College of Cardiology
ACE I	— inhibitor konwertazy angiotensyny
ADH	— wazopresyna
AF	— migotanie przedsionków
AHA	— American Heart Association
ANP	— przedsionkowy peptyd natriuretyczny
Ao asc	— aorta wstępująca
ARB	— bloker receptora angiotensyny II
BIV	— stymulacja dwukomorowa
BMI	— wskaźnik masy ciała
BNP	— mózgowy peptyd natriuretyczny
CHF	— przewlekła niewydolność serca
CRT	— terapia resynchronizująca
CRT-D	— terapia resynchronizująca z zastosowaniem stymulatora dwukomorowego z funkcją kardiowertera-defibrylatora
CRT-P	— terapia resynchronizująca z zastosowaniem stymulatora dwukomorowego
DT	— czas deceleracji fali wczesnego napływu mitralnego
E	— prędkość maksymalna fali wczesnego napływu mitralnego
ESC	— European Society of Cardiology
ET	— czas wyrzutu aortalnego
HRQoL	— jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia

ICD	— wszczepialny kardiowerter-defibrylator
IVCT	— czas izowolumetrycznego skurczu lewej komory
IVRT	— czas izowolumetrycznego rozkurczu lewej komory
IVS	— przegroda międzykomorowa
LA	— lewy przedsionek
LV	— lewa komora serca
LVEDd	— wymiar końcoworozkurczowy lewej komory
LVEDV	— objętość końcoworozkurczowa lewej komory
LVEF	— frakcja wyrzutowa lewej komory
LVPW	— tylna ściana lewej komory
LVESd	— wymiar końcowoskurczowy lewej komory
LVESV	— objętość końcowoskurczowa lewej komory
NO	— tlenek azotu
NT-proBNP	— N-końcowy fragment proBNP
NYHA	— New York Heart Association
PGWB	— Psychologiczny Wskaźnik Dobrego Samopoczucia
QoL	— jakość życia
RAA	— układ renina — angiotensyna — aldosteron
SV	— objętość wyrzutowa lewej komory
TDI	— tkankowa echokardiografia dopplerowska
Tei	— wskaźnik Tei
TSH	— hormon tyreotropowy
WHO	— Światowa Organizacja Zdrowia
6-MWT	— test sześciominutowego marszu

12. PIŚMIENICTWO

1. Podolec P., Jankowska E.A, Ponikowski P., Banasiak W. (red.): Przewlekła niewydolność serca. Medycyna Praktyczna Kraków 2009.
2. Mann D.L.: Heart Failure: a companion to Braunwald's Heart disease. Saunders, Philadelphia. 2004.
3. Disease Statistics. National Heart, Lung and Blood Institute Factbook: HTML/Web Version Fiscal Year 2005; 2005, ss.37-56.
4. Jessup M., Brozena S. Heart Failure. N. Engl. J. Med., 2003; 348(20): 2007-2018.
5. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. Circulation, 1994; 90(1): 644-645.
6. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. Circulation, 2001; 104(24): 2996-3007.
7. Dubiel J., Korewicki J., Grodzicki T.(red.): Niewydolność serca. Wyd. Via Medica, Gdańsk 2004.
8. European Society of Cardiology; Heart Failure Association of the ESC (HFA); European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., McMurray J.J., Ponikowski P., Poole-Wilson P.A., Strömberg A., van Veldhuisen D.J., Atar D., Hoes A.W., Keren A., Mebazaa A., Nieminen M., Priori S.G., Swedberg K., Vahanian A., Camm J., De Caterina R., Dean V., Dickstein K., Filippatos G., Funck-Brentano C., Hellems I., Kristensen S.D.,

McGregor K., Sechtem U., Silber S., Tendera M., Widimsky P., Zamorano J.L., Tendera M., Auricchio A., Bax J., Böhm M., Corrà U., Bella P., Elliott P.M., Follath F., Gheorghiade M., Hasin Y., Hernborg A., Jaarsma T., Komajda M., Kornowski R., Piepoli M., Prendergast B., Tavazzi L., Vachiery J.L., Verheugt F.W., Zamorano J.L., Zannad F.: 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; 10(10): 933-989.

9. Korewicki J.: Epidemiologia niewydolności serca z uwzględnieniem wstępnych wyników rejestru POLKARD HF. W: *Zaawansowana niewydolność serca — wybrane zagadnienia* Red. Jerzy Korewicki, Piotr Hoffman, Wojciech Braksator. *Kardiologia po Dyplomie — Zeszyt Edukacyjny Czerwiec*: nr 1 (16) 2008, ss. 4-8.
10. Khand A.U., Gemmell I., Rankin A.C., Cleland, J.G.F.: Clinical events leading to the progression of heart failure: insights from a national database of hospital discharges. *Eur. Heart J.*, 2001; 22(2): 153-164.
11. Mosterad A., Hoes A.W.: Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 2007; 93(9): 1137-1146.
12. Dahlstrom U.: Heart failure clinics: organization development and experiences. *Curr.Opin.Cardiol.*, 2001; 16(3): 174-179.
13. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., De Simone G., Ferguson T.B., Flegal K., Ford E., Furie K., Go A., Greenlund K., Haase N., Hailpern S., Ho M., Howard V., Kissela B., Kittner S., Lackland D., Lisabeth L., Marelli A., McDermott M., Meigs J., Mozaffarian D., Nichol G., O'Donnell C., Roger V., Rosamond W., Sacco R., Sorlie P., Stafford R., Steinberger J., Thom T., Wasserthiel-Smoller S., Wong N., Wylie-Rosett J., Hong Y.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart disease and stroke statistics-2009

update: a raport from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2009; 119(3): e21-e181.

14. Harvey W.: Movement of the Heart and Blood in Animals (Translated by Franklin KJ). Blackwell, Oxford, 1957.
15. Packer M.: The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992; 20(1): 248-254.
16. Burnier M., Brunner H.R.: Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*, 2000; 335(9204): 637-645.
17. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 1999; 353(9146): 9-13.
18. Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S., Cobb F., Francis G., Tristani F., Smith R., Dunkman W.B., Loeb H., Wong M.: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N. Eng. J. Med.*, 1991; 325(5): 303-310.
19. Cohn J.N., Tognoni G., Glazer R.D., Spormann D., Hester A.: Rationale and design of the Valsartan Heart Failure Trial: a large multinational trial to assess the effects of valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure. *J. Card. Fail.*, 1999; 5(2): 155-160.
20. Køber L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E., Bagger H., Eliassen P., Lyngborg K., Videbaek J., Cole D.S., Auclert L., Pauly N.C.: A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N. Eng. J. Med.*, 1995; 333(25): 1670-1676.

21. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999; 353(9169): 2001-2007.
22. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B., Katus H.A., Krum H., Mohacsi P., Rouleau J.L., Tendera M., Castaigne A., Roecker E.B., Schultz M.K., DeMets D.L.: Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group.: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Eng. Med.*, 2001; 344(22): 1651-1658.
23. Pitt B., Segal R., Martinez F.A., Meurers G., Cowley A.J., Thomas I., Deedwania P.C., Ney D.E., Snively D.B., Chang P.I.: Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*, 1997; 349(9054): 747-752.
24. Dargie H.J.: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*, 2001; 357(9266): 1385-1390.
25. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1987; 316(23): 1429-1435.
26. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N. Eng. J. Med.*, 1991; 325(5): 293-302.
27. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., Cody R., Castaigne A., Perez A., Palensky J., Wittes J.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341(10): 709-717.
28. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R., Martinez F.A., Dickstein K., Camm A.J., Konstam M.A., Riegger G., Klinger G.H., Neaton J., Sharma D., Thiyagarajan B.:

Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, 2000; 355(9215): 1582-1587.

29. Thackray S.D., Witte K.K., Khand A., Dunn A., Clark A.L., Cleland J.G.: Clinical trials update: highlights of the scientific sessions of the American Heart Association year 2000: Val HeFT, COPENICUS, MERIT, CIBIS-II, BEST, AMIOVIRT, V-MAC, BREATHE, HEAT, MIRACL, FLORIDA, VIVA and the first human cardiac skeletal muscle myoblast transfer for heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 2001; 3(1): 117-124.
30. Stevenson L.W., Rose E.A.: Left ventricular assist devices: bridges to transplantation, recovery, and destination for whom? *Circulation*, 2003; 108(25): 3059-3063.
31. George R.S., Yacoub M.H., Tasca G., Webb C., Bowles C.T., Tansley P., Hardy J.P., Dreyfus G., Khaghani A., Birks E.J.: Hemodynamic and echocardiographic responses to acute interruption of left ventricular assist device support: relevance to assessment of myocardial recovery. *J. Heart Lung Transplant.*, 2007; 26(10): 967-973.
32. Podolec P.: Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki. Tom1. Medycyna Praktyczna Kraków 2007.
33. Cazeau S., Ritter P., Bakdach S., Lazarus A., Limousin M., Henao L., Mundler O., Daubert J.C., Mugica J.: Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1994; 17(11Pt 2): 1974-1979.
34. Bakker P.F., Meijburg H., de Jonge N.L.: Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1994; 17: 820.
35. Faran A., Lewicka-Nowak E., Dąbrowska-Kugacka A., Lubiński A., Świętecka G.: Stymulacja resynchronizująca: obiecująca metoda leczenia wybranych

pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca — mechanizm działania, wyniki badań klinicznych. *Folia Cardiol.*, 2004; 11(11): 781-788.

36. Wiliński J., Czarnecka D., Kloch-Badełek M.: Terapia resynchronizująca w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. *Przew. Lek.*, 2008; 11(4): 48-53.
37. 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.; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators.: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N. Engl. J. Med.*, 2001 ; 344(12): 873-880.
38. 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.; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation.: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346(24): 1845-1853.
39. Auricchio A., Stellbrink C., Sack S., Block M., Vogt J., Bakker P., Huth C., Schöndube F., Wolfhard U., Böcker D., Krahnefeld O., Kirkels H.; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group: Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002; 39(12): 2026-2033.
40. Higgins S.L., Hummel J.D., Niazi I.K., Giudici M.C., Worley S.J., Saxon L.A., Boehmer J.P., Higginbotham M.B., De Marco T., Foster E., Yong P.G.: Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003; 42(8): 1454-1459.
41. Young J.B., Abraham W.T., Smith A.L., Leon A.R., Lieberman R., Wilkoff B., Canby R.C., Schroeder J.S., Liem L.B., Hall S., Wheelan K.; Multicenter InSync

- ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators: Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*, 2003; 289(20): 2685-2694.
42. Stellbrink C., Auricchio A., Butter C., Sack S., Vogt J., Böcker D., Block M., Kirkels H., Ramdat-Misier A.; PATH-CHF II Study Group.: Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II study. *Am. J. Cardiol.*, 2000; 86(9A): 138K-143K.
 43. Abraham W.T., Young J.B., León A.R., Adler S., Bank A.J., Hall S.A., Lieberman R., Liem L.B., O'Connell J.B., Schroeder J.S., Wheelan K.R.; Multicenter InSync ICD II Study Group.: Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*, 2004; 110(18): 2864-2868.
 44. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J., Krueger S., Kass D.A., De Marco T., Carson P., DiCarlo L., DeMets D., White B.G., DeVries D.W., Feldman A.M.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators.; Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2004; 350(21): 2140-2150.
 45. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., Tavazzi L.: Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators.: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352(15): 1539-1549.
 46. 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.; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation.: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346(24): 1845-1853.

47. Linde C., Leclercq C., Rex S., Garrigue S., Lavergne T., Cazeau S., McKenna W., Fitzgerald M., Deharo J.C., Alonso C., Walker S., Braunschweig F., Bailleul C., Daubert J.C.: Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTIsite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002; 40(1): 111-118.
48. Higgins S.L., Hummel J.D., Niazi I.K., Giudici M.C., Worley S.J., Saxon L.A., Boehmer J.P., Higginbotham M.B., De Marco T., Foster E., Yong P.G.: Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003; 42(8): 1454-1459.
49. Pires L.A., Abraham W.T., Young J.B., Johnson K.M.; MIRACLE and MIRACLE-ICD Investigators.: Clinical predictors and timing of New York Heart Association class improvement with cardiac resynchronization therapy in patients with advanced chronic heart failure: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *Am. Heart J.*, 2006; 151(4): 837-843.
50. Troughton R.W., Richards A.M. : Outpatient monitoring and treatment of chronic heart failure guided by amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement. *Am. J. Cardiol.*, 2008; 101(3A): 72-75.
51. Molhoek S.G., Bax J.J., van Erven L., Bootsma M., Steendijk P., Lentjes E., Boersma E., van der Laarse A., van der Wall E.E., Schalij M.J.: Atrial and brain natriuretic peptides as markers of response to resynchronisation therapy. *Heart*, 2004; 90(1): 97-98.
52. Gregoratos G., Abrams J., Epstein A.E., Freedman R.A., Hayes D.L., Hlatky M.A., Kerber R.E., Naccarelli G.V., Schoenfeld M.H., Silka M.J., Winters S.L., Gibbons R.I., Antman E.M., Alpert J.S., Hiratzka L.F., Faxon D.P., Jacobs A.K., Fuster V., Smith S.C. Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task

Force on Practice Guidelines American College of Cardiology/American Heart Association/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee.: ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2002; 13(11): 1183-1199.

53. 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.; European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association.: 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(18): 2256-2295.
54. Breithardt G.: MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy): cardiac resynchronization therapy towards early management of heart failure. *Eur. Heart J.*, 2009; 30(21): 2551-2553.
55. St John Sutton M., Ghio S., Plappert T., Tavazzi L., Scelsi L., Daubert C., Abraham W.T., Gold M.R., Hassager C., Herre J.M., Linde C.; RESynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) Study Group.: Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure. *Circulation*, 2009; 120(19): 1858-1865.
56. Daubert C., Gold M.R., Abraham W.T., Ghio S., Hassager C., Goode G., Szili-Török T., Linde C.; REVERSE Study Group.: Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of

the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009; 54(20): 1837-1846.

57. Auricchio A., Stellbrink C., Block M., Sack S., Vogt J., Bakker P., Klein H., Kramer A., Ding J., Salo R., Tockman B., Pochet T., Spinelli J.: Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*, 1999; 99(23): 2993-3001.
58. Lecoq G., Leclercq C., Leray E., Crocq C., Alonso C., de Place C., Mabo P., Daubert C.: Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur. Heart J.*, 2005; 26(11): 1094-1100.
59. Molhoek S.G., VAN Erven L., Bootsma M., Steendijk P., Van Der Wall E.E., Schalij M.J.: QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2004; 27(3): 308-313.
60. Mangiavacchi M., Gasparini M., Faletra F., Klersy C., Morenghi E., Galimberti P., Genovese L., Regoli F., De Chiara F., Bragato R., Andreuzzi B., Pini D., Gronda E.: Clinical predictors of marked improvement in left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure. *Am. Heart J.*, 2006; 151(2): 477.e1-477.e6
61. 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(10): 1238-1240.

62. 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(20): 2497-2505.
63. Penicka M., Bartunek J., De Bruyne B., Vanderheyden M., Goethals M., De Zutter M., Brugada P., Geelen P.: Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation*, 2004; 109(8): 978-983.
64. Yu CM, Bleeker G.B., Fung J.W., Schalij M.J., Zhang Q., van der Wall E.E., Chan Y.S., Kong S.L., Bax J.J.: Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 2005; 112(11): 1580-1586.
65. Chung E.S., Leon A.R., Tavazzi L., Sun J.P., Nihoyannopoulos P., Merlino J., Abraham W.T., Ghio S., Leclercq C., Bax J.J., Yu C.M., Gorcsan J. 3rd, St John Sutton M., De Sutter J., Murillo J.: Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*, 2008; 117(20): 2608-2616.
66. Pitzalis M.V., Iacoviello M., Romito R., Massari F., Rizzon B., Luzzi G., Guida P., Andriani A., Mastropasqua F., Rizzon P.: Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002; 40(9): 1615-1622.
67. Lozano I., Bocchiardo M., Ahtelik M., Gaita F., Trappe H.J., Daoud E., Hummel J., Duby C., Yong P.; VENTAK CHF/CONTAK CD Investigators Study Group. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2000; 23(11 Pt 2): 1711-1712.

68. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J., Krueger S., Kass D.A., De Marco T., Carson P., DiCarlo L., DeMets D., White B.G., DeVries D.W., Feldman A.M.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators.: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350(21): 2140-2150.
69. Cazeau S.J., Daubert J.C., Tavazzi L., Frohlig G., Paul V.: Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: the DESIRE study. *Eur. J. Heart Fail.*, 2008; 10(3): 273-280.
70. Gąsior Z., Mizia-Stec K.: Echokardiografia przezklatkowa. W: Echokardiografia Red. Piotr Hoffman, Jarosław D. Kasprzak. VIA MEDICA 2005 ss. 8-16.
71. Podolec P., Tracz W., Hoffman P.(red): Echokardiografia praktyczna. Tom 1: Medycyna Praktyczna, Kraków 2004.
72. Cleland J.G., Abdellah A.T., Khaleva O., Coletta A.P., Clark A.L.: Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress 2007: 3CPO, ALOFT, PROSPECT and statins for heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 2007; 9(10): 1070-1073.
73. Kawecka-Jaszcz K., Kłoczek M., Tobiasz-Adamczyk B. (red.): Jakość życia w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Metody pomiaru i znaczenie kliniczne. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań, 2006.
74. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc. Sci. Med.*, 1995; 41(10): 1403-1409.
75. Siegrist J., Junge A.: Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine. *Soc. Sci. Med.*, 1989; 29(3): 463-468.

76. Higginson I.J., Carr A.J.: The clinical utility of quality of life measures. In: Carr A.J., Higginson I.J., Robinson P. (eds). *Quality of life*. BMJ Books, BMA House, Tavistock Square, London 2003.
77. Johansson P., Agnebrink M., Dahlström U., Broström A.: Measurement of health-related quality of life in chronic heart failure, from a nursing perspective-a review of the literature. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.*, 2004; 3(1): 7-20.
78. Lainscak M., Keber I.: Patient's view of heart failure: from the understanding to the quality of life. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.*, 2003; 2(4): 275-281.
79. Franzén K., Blomqvist K., Saveman B.I.: Impact of chronic heart failure on elderly persons daily life: a validation study. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.*, 2006; 5(2): 137-145.
80. Wolfe R., Worrall-Carter L., Foister K., Keks N., Howe V.: Assessment of cognitive function in heart failure patients. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.*, 2006; 5(2): 158-164.
81. Zambroski C.H., Moser D.K., Bhat G., Ziegler C.: Impact of symptom prevalence and symptom burden on quality of life in patients with heart failure. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.*, 2005; 4(3): 198-206.
82. Broström A., Strömberg A., Dahlström U., Fridlund B.: Sleep difficulties, daytime sleepiness, and health-related quality of life in patients with chronic heart failure. *J. Cardiovasc. Nurs.*, 2004; 19(4): 234-242.
83. Bosworth H.B., Steinhauser K.E., Orr M., Lindquist J.H., Grambow S.C., Oddone E.Z.: Congestive heart failure patients' perceptions of quality of life: the integration of physical and psychosocial factors. *Aging Ment. Health*, 2004; 8(1): 83-91.

84. Murberg T.A., Bru E., Svebak S., Tveten R., Aarsland T.: Depressed mood and subjective health symptoms as predictors of mortality in patients with congestive heart failure: a two-years follow-up study. *Int. J. Psychiatry Med.*, 1999; 29(3): 311-326.
85. Jaarsma T., Halfens R., Abu-Saad H.H., Dracup K., Stappers J., van Ree J.: Quality of life in older patients with systolic and diastolic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 1999; 1(2): 151-160.
86. Riedinger M.S., Dracup K.A., Brecht M.L.: Predictors of quality of life in women with heart failure. SOLVD Investigators. Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J. Heart Lung Transplant.*, 2000; 19(6): 598-608.
87. Steptoe A., Mohabir A., Mahon N.G., McKenna W.J.: Health related quality of life and psychological wellbeing in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart*, 2000; 83(6): 645-650.
88. Jaarsma T., Dracup K., Walden J., Stevenson L.W.: Sexual function in patients with advanced heart failure. *Heart Lung*, 1996; 25(4): 262-270.
89. Jaarsma T.: Sexual problems in heart failure patients. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.*, 2002; 1(1): 61-67.
90. Alla F., Briançon S., Guillemin F., Juillière Y., Mertès P.M., Villemot J.P., Zannad F.; EPICAL Investigators.: Self-rating of quality of life provides additional prognostic information in heart failure. Insights into the EPICAL study. *Eur. J. Heart Fail.*, 2002; 4(3): 337-343.
91. Konstam V., Salem D., Pouleur H., Kostis J., Gorkin L., Shumaker S., Mottard I., Woods P., Konstam M.A., Yusuf S.: Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart failure. SOLVD Investigations. Studies of Left Ventricular Dysfunction Investigators. *Am. J. Cardiol.*, 1996; 78(8): 890-895.

92. Gras D., Leclercq C., Tang A.S., Bucknall C., Luttikhuis H.O., Kirstein-Pedersen A.: Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur. J. Heart Fail.*, 2002; 4(3): 311-320.
93. Wójcicka M., Sterliński M., Chwyczko T., Smolis-Bak E., Szwed H., Kowalik I.: Quality of life in patients undergoing cardiac resynchronisation therapy. *Kardiol. Pol.*, 2007; 65(12): 1425-1430; discussion 1431-1432.
94. Nowak E., Dabrowska-Kugacka A., Kempa M., Tybura S., Szwoch M., Królak T., Raczak G., Faran A., Lewicka E.: Cardiac resynchronisation therapy in patients with end-stage heart failure--long-term follow-up. *Kardiol. Pol.*, 2008; 66(1): 19-26; discussion 27.
95. Dupuy H.J.: The psychological General Well-being (PGWB) Index. W: Wenger N.K., Mattsson M.E., Furberg C.D., Elinson J. red. *Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies*. Le Jacq Publishing Inc. 1984.
96. Ingle L., Shelton R.J., Rigby A.S., Nabb S., Clark A.L., Cleland J.G.: The reproducibility and sensitivity of the 6-min walk test in elderly patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2005; 26(17): 1742-1751.
97. 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 *Kardiol. Pol.*, 2007; 65(9): 1142-1162.
98. Kłoczek M., Kawecka-Jaszcz K.: Jakość życia chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Część I: Wpływ czynników socjodemograficznych. *Przegl. Lek.*, 2003; 60(2): 92–100.
99. Kłoczek M., Kawecka-Jaszcz K.: Jakość życia chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Część II: Wpływ czynników klinicznych. *Przegl. Lek.*, 2003; 60(2): 101–106.

100. Broda G.: Jakość życia-ważny pomiar zdrowia. *Kardiol. Pol.*, 2009; 67(10): 1086-1087. [Komentarz redakcyjny]
101. 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(6): 438-445.
102. 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(1): 68-73.
103. Magne J., Dubois M., Champagne J., 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. *Cardiovasc. Ultrasound*, 2009; 7: 39.
104. Mollema S.A., Bleeker G.B., van der Wall E.E., Schalij M.J., Bax J.J.: Usefulness of QRS duration to predict response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 2007; 100(11): 1665-1670.
105. Hansalia R.J., Duvall W.L., Mehta D.: Predicting and optimizing response to cardiac resynchronization therapy beyond QRS duration: expanding role of echocardiography. *Indian Heart J.*, 2007; 59(3): 207-210.
106. Steptoe A., Mohabir A., Mahon N.G., McKenna W.J.: Health related quality of life and psychological wellbeing in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart*, 2000; 83(6): 645-650.
107. Ward C.: The quality of life in heart failure: just talking about it will not make it better. *Eur. J. Heart Fail.*, 2004; 6(5): 535-537.

- 108.Rector T., Kubo S.H., Cohn J.N.: Patients self-assessment of their congestive heart failure: Part 2: content, reliability and validity of a new measure- the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Fail.*, 1987; 3: 198-209.
- 109.Riegel B., Moser D.K., Glaser D., Carlson B., Deaton C., Armola R., Sethares K., Shively M., Evangelista L., Albert N.: The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire: sensitivity to differences and responsiveness to intervention intensity in a clinical population. *Nurs Res.*, 2002; 51(4): 209-218.
- 110.Hak T., Willems D., van der Wal G., Visser F.: A qualitative validation of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Qual. Life Res.*, 2004; 13(2): 417-426.
- 111.Boriani G., Müller C.P., Seidl K.H., Grove R., Vogt J., Danschel W., Schuchert A., Djiane P., Biffi M., Becker T., Bailleul C., Trappe H.J.; Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II Investigators.: 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(5): 1050-1058.
- 112.Cleland J.G., Calvert M.J., Verboven Y., Freemantle N.: Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the CARDiac RESynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am. Heart J.*, 2009; 157(3): 457-466.
- 113.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; 18(4): 380-387.

- 114.Klocek M., Kawecka-Jaszcz K.: Eprosartan — wpływ na jakość życia pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśn. Tętn.*, 2008; 12 (1): 20-27.
- 115.Klocek M., Dragan J., Kawecka-Jaszcz K.: Zmiany jakości życia chorych z nadciśnieniem tętniczym po zastąpieniu krótkodziałającej nifedypiny przez amlodypinę. *Nadciśn. Tętn.*, 2001; 5(2): 103-113.
- 116.Klocek M., Kubinyi A., Baciór B., Kawecka-Jaszcz K.: Effect of physical training on quality of life and oxygen consumption in patients with congestive heart failure. *Int. J. Cardiol.*, 2005; 103(3): 323-329.
- 117.Gorkin L., Norvell N.K., Rosen R.C., Charles E., Shumaker S.A., McIntyre K.M., Capone R.J., Kostis J., Niaura R., Woods P.: Assessment of quality of life as observed from the baseline data of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial quality-of-life substudy. *Am. J. Cardiol.*, 1993; 71(12): 1069-1073.
- 118.Lewis E.F., Lamas G.A., O'Meara E., Granger C.B., Dunlap M.E., McKelvie R.S., Probstfield J.L., Young J.B., Michelson E.L., Halling K., Carlsson J., Olofsson B., McMurray J.J., Yusuf S., Swedberg K., Pfeffer M.A.; CHARM Investigators: Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur. J. Heart Fail.*, 2007; 9(1): 83-91.