

Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
Wydział Lekarski

JERZY WILIŃSKI

**Przydatność parametrów echokardiograficznych  
w przewidywaniu odpowiedzi na terapię resynchronizującą  
u chorych z przewlekłą niewydolnością serca**

*Praca doktorska*

Promotor: Prof. dr hab. med. Danuta Czarnecka

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

Kraków 2009

*Pani Prof. dr hab. med. Danucie Czarneckiej składam serdeczne podziękowania za opiekę nad moim rozwojem zawodowym i naukowym oraz życzliwość, motywację, wsparcie i pomoc okazane przy powstawaniu tej pracy*

*Wyrażam wdzięczność dla Pani Prof. dr hab. med. Kaliny Kaweckiej-Jaszczyk za nieustanną motywację młodych lekarzy do podnoszenia kwalifikacji i niezłomność w kształtowaniu charakterów przyszłych kardiologów*

# SPIS TREŚCI

<b>I.</b>	<b>WSTĘP.....</b>	<b>7</b>
	Wprowadzenie.....	7
	Czynniki warunkujące prawidłową funkcję serca.....	8
	Patofizjologia niewydolności serca.....	9
	Przebudowa lewej komory w przebiegu NS.....	11
	Niedomykalność zastawki mitralnej w przebiegu NS.....	13
	Dyssynchronia pracy serca.....	13
	Mechanika pracy lewej komory serca.....	19
	Terapia resynchronizująca (CRT).....	20
	Farmakoterapia NS a CRT.....	21
	Wyniki badań klinicznych nad CRT.....	22
	Stanowisko towarzystw naukowych.....	24
	Ocena dyssynchronii mechanicznej.....	25
	Tkankowa echokardiografia dopplerowska (TDI).....	26
	Odształcenie i szybkość odształcenia mięśnia sercowego.....	28
	Skracanie / grubienie poskurczowe.....	30
	Wskaźnik Tei.....	30
	Wyniki badania PROSPECT.....	31
	Migotanie przedsionków a CRT.....	34
	Rozrusznik resynchronizujący czy kardiowerter- defibrylator z funkcją resynchronizacji?.....	35
	Wskazania do stałej stymulacji.....	36
	Szerokość i morfologia kompleksów QRS, CRT – - niższe klasy NYHA.....	36
	CRT jako element kompleksowej terapii NS.....	38
	BNP i NT-proBNP.....	40
<b>II.</b>	<b>CELE PRACY.....</b>	<b>43</b>

<b>III.   MATERIAŁ I METODYKA.....</b>	<b>44</b>
Kryteria włączenia do badania.....	44
Kryteria wykluczające z badania.....	44
Wykonane badania.....	45
Wywiad i badanie fizykalne.....	45
Badania biochemiczne.....	45
Elektrokardiogram.....	46
Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej.....	46
Test sześciominutowego marszu.....	46
Badanie echokardiograficzne.....	46
Ocena dyssynchronii śród- i międzykomorowej.....	48
Ocena dyssynchronii przedsionkowo-komorowej.....	49
Typ stymulatora i parametry stymulacji.....	49
Badania po zabiegu implantacji CRT.....	50
Ambulatoryjna wizyta kontrolna.....	51
Kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą.....	51
Przebieg badania.....	51
Charakterystyka badanej grupy.....	52
Analiza statystyczna.....	53
Uwagi.....	53
<b>IV.   WYNIKI.....</b>	<b>54</b>
Charakterystyka kliniczna chorych odpowiadających i nie odpowiadających na CRT.....	54
Podstawowe parametry kliniczne i echokardiograficzne w całej badanej grupie.....	57
Ocena korzyści z terapii resynchronizującej.....	59
Podstawowe dane echokardiograficzne i kliniczne u chorych odpowiadających i nie odpowiadających na CRT.....	62

Podstawowe parametry dyssynchronii pracy serca oraz parametry napływu mitralnego w grupie chorych odpowiadających i nie odpowiadających na CRT.....	64
Ocena wyjściowych echokardiograficznych cech dyssynchronii mechanicznej za pomocą TDI, odkształcenia i szybkości odkształcenia miokardium w zależności od odpowiedzi na CRT.....	67
Analiza korelacji wyjściowych parametrów dyssynchronii mechanicznej z efektami CRT.....	71
<b>V. OMÓWIENIE WYNIKÓW.....</b>	<b>87</b>
Efekty terapii resynchronizującej.....	87
NT-proBNP.....	87
Wskaźnik Tei.....	88
Ocena odpowiedzi na terapię resynchronizującą w zależności od zastosowanego kryterium.....	88
Czynniki niekorzystnego rokowania u chorych z NS poddanych terapii resynchronizującej CRT.....	90
Programowanie stymulatora resynchronizującego.....	92
Rola blizny miokardium oraz pozycji elektrody lewokomorowej w odpowiedzi na CRT.....	96
Szerokość zespołów QRS.....	98
Ocena dyssynchronii skurczu w badaniu echokardiograficznym.....	99
M-mode.....	99
Wskaźnik IVMD w ocenie dyssynchronii międzykomorowej.....	100
Tkankowa echokardiografia dopplerowska.....	101
Odkształcenie i szybkość odkształcenia miokardium.....	103
Podsumowanie.....	105
<b>VI. WNIOSKI.....</b>	<b>107</b>

<b>VII.</b>	<b>STRESZCZENIE.....</b>	<b>108</b>
<b>VIII.</b>	<b>SPIS TABEL I RYCIN.....</b>	<b>115</b>
<b>IX.</b>	<b>WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW.....</b>	<b>118</b>
<b>X.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>121</b>

## I. WSTĘP

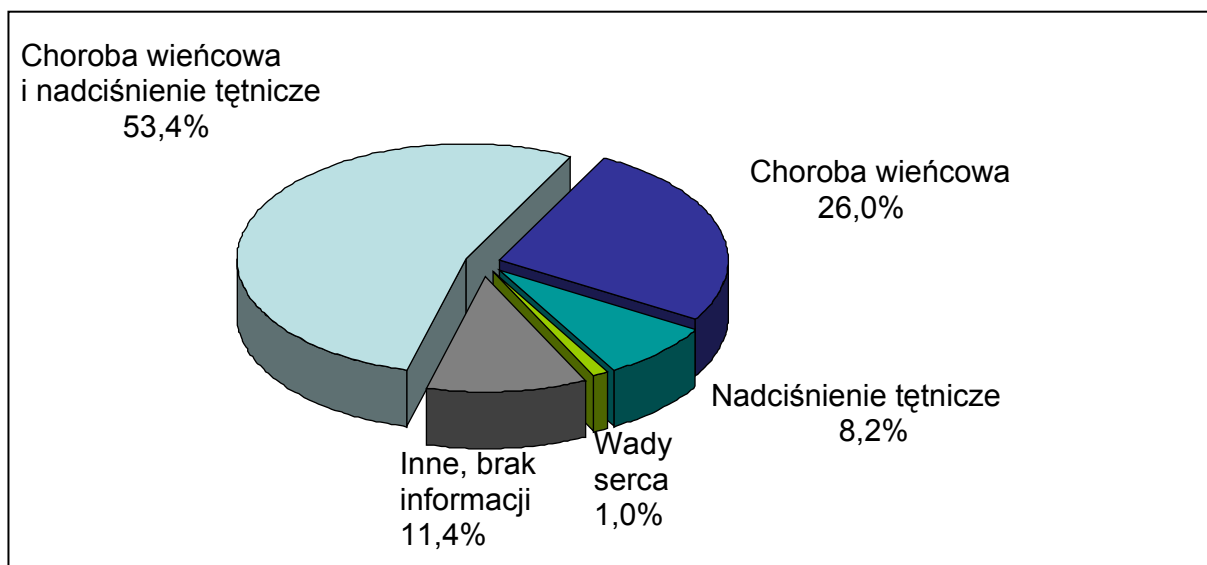
### Wprowadzenie

Wraz ze zwiększaniem się długości życia oraz rozwojem medycyny, występowanie przewlekłej niewydolności serca (NS) staje się coraz powszechniejsze. Chorobowość na poziomie 2 - 3% (ponad 15 milionów przypadków w Europie Zachodniej; około 1 miliona pacjentów w Polsce; podobna liczba przypadków bezobjawowej dysfunkcji lewej komory serca) oraz prognozy jej ciągłego wzrostu każą rozpatrywać niewydolność serca w kategoriach „epidemii”. Dostępne badania epidemiologiczne wskazują, że zapadalność i chorobowość związane z NS rosną z wiekiem i w grupie osób powyżej 70 roku życia dotyczą 10 - 20% populacji.

Pierwsze wiarygodne badania epidemiologiczne nad NS przeprowadzone w Framingham jako najczęstszą przyczynę NS wskazywały nadciśnienie tętnicze. Według badań europejskich najczęstszą przyczyną NS na starym kontynencie jest choroba niedokrwienna serca – około 50% przypadków w Europie Zachodniej i około 75% w Polsce. Kolejną przyczyną jest nadciśnienie tętnicze – izolowane lub w skojarzeniu z chorobą niedokrwienną serca – stanowi około 60% przypadków (Ryc. 1).

Pomimo postępów w farmakoterapii, a także coraz skuteczniejszego leczenia choroby niedokrwiennej serca oraz nadciśnienia tętniczego, rokowanie w objawowej NS nie poprawia się znacząco i w jej zaawansowanych postaciach pozostaje gorsze niż w większości nowotworów złośliwych. Śmiertelność wśród chorych z umiarkowanie nasilonymi objawami NS wynosi 10 - 15% rocznie, u pacjentów z ciężką NS (IV klasa NYHA) – około 50%. Najczęstszą przyczynę zgonu u chorych z NS w II i III klasie czynnościowej NYHA stanowi zgon nagły spowodowany przede wszystkim złośliwymi arytmiami komorowymi (59 - 64% przypadków), w klasie IV przyczyną przeszło połowy zgonów jest progresja NS [1-9].

**Rycina 1.** Etiologia niewydolności serca w Polsce (zaadoptowano z *Management of heart failure patients in Poland*. Eur J Heart Fail. 2002; 4: 215-219)



### Czynniki warunkujące prawidłową funkcję serca

Prawidłowa czynność serca jako pompy warunkowana jest wieloma czynnikami. W jego pracy można wyróżnić dwa dynamiczne procesy: napełnianie i opróżnianie komór.

W napełnianiu komory rolę odgrywają podatność komory, aktywny proces relaksacji miokardium, czynność przedsionka, stan zastawek ujęć przedsionkowo-komorowych, stan osierdzia. Czynniki te stanowią o funkcji rozkurczowej komory.

Na czynność skurczową ocenianą przy użyciu wielkości objętości wyrzutowej, a pośrednio frakcji wyrzutowej, wpływ mają: obciążenie wstępne (preload), obciążenie następcze (afterload), kurczliwość mięśnia serca oraz synergia skurczu miokardium.

W prawidłowym funkcjonowaniu serca niezbędne są również odpowiednia wolemia, skład płynów ustrojowych (stężenia elektrolitów, białek), a więc zachowana czynność innych układów warunkujących homeostazę organizmu – układu wydalniczego, pokarmowego, endokrynnego i innych. W ocenie czynności serca i układu krążenia należy zawsze brać pod uwagę wszystkie ww. aspekty oraz złożony wpływ czynników genetycznych i środowiskowych, nie zapominając o tak ważnych aspektach jak przyjmowanie leków czy aktywność fizyczna [1, 10].



## **Patofizjologia niewydolności serca**

W roku 1985 Poole-Wilson zdefiniował niewydolność serca jako zespół kliniczny spowodowany nieprawidłowością serca o charakterystycznym obrazie hemodynamicznym, któremu towarzyszy upośledzenie funkcji nerek oraz odpowiedź układu nerwowego i hormonalnego. Badania naukowe ostatnich dziesięcioleci pogłębiły wiedzę na temat patofizjologii NS, z jednej strony doprowadzając do wyodrębnienia nowych form NS jak NS z prawidłowym / zwiększonym rzutem serca czy rozkurczowej NS, z drugiej odkrywając coraz więcej pozasercowych zaburzeń towarzyszących NS. Aktualnie wiadomo, że w NS upośledzonej mechanicznej funkcji serca towarzyszą zaburzenia mechanizmów hemodynamicznych, immunologicznych, neurohormonalnych, dysfunkcja śródbłonna naczyń oraz płytek krwi, proces zapalny, stres oksydacyjny, a także liczne zaburzenia metaboliczne. Przewlekła niewydolność serca sprzyja również powstawaniu innych chorób, które nasilają NS, jak np. zespół zaburzeń oddychania podczas snu.

Wraz z pogłębianiem się dysfunkcji serca w NS dochodzi do uruchomienia mechanizmów kompensacyjnych, do których należą mechanizm Franka-Starlinga, przerost mięśnia sercowego i aktywacja neurohormonalna układów renina-angiotensyna-aldosteron (układ RAA). Uruchomienie mechanizmów kompensacyjnych doprowadza do zwiększenia kurczliwości i częstości skurczów serca, pozwalając utrzymać pojemność minutową serca oraz ciśnienie tętnicze na niezmiennym poziomie. Niestety, ciągła aktywacja mechanizmów kompensacyjnych z czasem niesie ze sobą niekorzystne efekty.

W mechanizmie Franka-Starlinga zwiększenie siły skurczu i objętości wyrzutowej odbywa się kosztem zwiększenia obciążenia wstępnego (objętości późnorozkurczowej). Niekorzystnymi następstwami są podwyższenie ciśnienia końcoworozkurczowego, ciśnienia napelniania (PWP – pulmonary wedge pressure), wzrost zużycia tlenu oraz spadek przepływu wieńcowego w warstwie podsiarziowej lewej komory.

Przerost mięśnia sercowego stanowi istotny mechanizm kompensacyjny w NS. Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za jego występowanie jest utrzymujący się wzrost napięcia ściany komory. Zgodnie z prawem La Place'a zwiększanie

grubości mięśnia sercowego, głównie na skutek zwiększania udziału podścieliska kolagenowego, przyczynia się do zmniejszenia napięcia jego ściany. Zwiększona masa włókien mięśniowych pozwala utrzymać kurczliwość miokardium na odpowiednim poziomie. Negatywnymi skutkami przerostu jest podwyższanie ciśnienia rozkurczowego, związane ze zwiększającą się masą miokardium oraz rosnącym ciśnieniem wewnątrz mięśnia sercowego, pogorszenie jego ukrwienia, a także utrata homogenności tkanki.

Pobudzenie układu adrenergicznego jest wczesnym mechanizmem kompensacyjnym w NS. Zwiększona aktywność współczulna wyprzedza wzrost objętości rozkurczowej lewej komory. Rolę w uruchomieniu i podtrzymywaniu kompensacyjnej aktywacji układu adrenergicznego odgrywa nieprawidłowy odruch z baroreceptorów. W fazie rozwiniętej NS ujawniają się niekorzystne efekty działania kompensacji adrenergicznej, które obejmują: w sercu: obniżenie gęstości i czułości receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, przerost kardiomiocytów, nasiloną apoptozę, martwicę kardiomiocytów i włóknienie miokardium, zaburzenia rytmu serca, a także w efekcie upośledzenie czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory. W nerkach zachodzi wzrost cewkowej resorpcji sodu, aktywacja RAA, wzrost oporu naczyniowego, osłabienie odpowiedzi na czynniki natriuretyczne. W naczyniach: skurcz i przerost miocytów, włóknienie z przebudową ściany naczynia, niekorzystne zmiany ilościowe i jakościowe receptorów adrenergicznych.

Efektami aktywacji osoczowego i tkankowego układu RAA jest zwiększenie obciążenia wstępnego poprzez retencję wody i sodu, obciążenia następczego wynikającego ze skurczu naczyń i ich przebudowy oraz zwiększenie kurczliwości mięśnia sercowego (głównie poprzez pobudzanie receptora  $AT_1$  przez angiotensynę II. Pobudzenie RAA zwiększa uwalnianie aldosteronu, który powoduje retencję sodu i wody oraz usposabia do skurczu naczyń, a razem z angiotensyną II sprzyja przerostowi i przebudowie serca i naczyń. Składową aktywności neurohormonalnej stanowi wzmożone uwalnianie wazopresyny (AVP, Arginine VasoPressin/ ADH, Antidiuretic Hormone), która kurczy naczynia poprzez aktywację receptorów  $V_1$  oraz powoduje zatrzymanie wody pobudzając receptory  $V_2$  dystalnych kanalików nerkowych. ADH wywiera również bezpośredni mitogeny wpływ na komórki mięśnia sercowego. Dodatkowo ochronne działanie czynników naczyniorozkurczających oraz sodopędnych, jak przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, atrial natriuretic peptide), mózgowy peptyd natriuretyczny

(BNP, brain natriuretic peptide), tlenek azotu (NO), bradykinina czy prostaglandyny ulega na drodze wielu mechanizmów wyraźnemu osłabieniu. Zwiększoną aktywność wykazują za to czynniki naczynioskurczowe, jak endotelina-1.

Niekorzystne efekty działania mechanizmów kompensacyjnych wzmagają dodatkowo odpowiedź neurohormonalną, która na zasadzie błędnego koła pogłębia dysfunkcję serca, nerek oraz naczyń krwionośnych [2, 4, 10-12].

### **Przebudowa lewej komory w przebiegu NS**

Kluczowym procesem zachodzącym w sercu w procesie rozwoju NS jest przebudowa lewej komory serca, zwana remodelingiem. Przebudowa ta jest odpowiedzią na uszkodzenie lewej komory, które stanowi wspólny etap w patofizjologii rozwoju wielu chorób, jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, choroby zastawkowe, wrodzone wady serca. Remodeling stanowi jeden z podstawowych mechanizmów kompensacyjnych, sprzyjających adaptacji do zmieniających się warunków pracy serca. Przebudowa lewej komory odbywa się na wielu poziomach od zmian molekularnych, jak zmiana aktywności genów, ekspresji białek komórkowych związanych z obrotem wapnia, receptorów błonowych, kinaz, poprzez zmianę orientacji włókien mięśniowych serca, zastępowanie ich tkanką włóknistą, aż po obserwowany w badaniach obrazowych przerost miokardium i modyfikację geometrii lewej komory [13].

Remodeling lewej komory jest procesem dynamicznym i trwa wiele lat. Amerykańskie wytyczne AHA (American Heart Association) wyróżniają 4 okresy rozwoju NS oznaczane literami ABCD, gdzie A obejmuje obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, B – zmiany strukturalnych w sercu, C – chorych z klinicznymi objawami niewydolności serca, a D odpowiada schyłkowej NS. Z punktu widzenia implikacji klinicznych remodelingu lewej komory wyróżnić można stadia: bezobjawowy remodeling lewej komory, objawowa NS i NS z niską frakcją wyrzutową [14, 15].

Przebudowa lewej komory obejmuje szerokie spektrum geometrycznych zmian i procesów patofizjologicznych. Gaash i wsp. wykazali na populacji 315 chorych z rozpoznaną i leczoną NS za pomocą dwuwymiarowej echokardiografii istnienie co najmniej 4 wzorów strukturalnego remodelingu lewej komory: typ A –

prawidłowy (n = 66), objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory (LVEDV) w granicach normy ( $< 91 \text{ ml/m}^2$ ), z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF  $\geq 50\%$ ); 65% tych chorych wykazało przerost lewej komory (LVH) lub koncentryczny remodeling; typ B (n = 65) wykazywał prawidłową LVEDV oraz obniżoną LVEF; 63% tych chorych wykazało LVH lub koncentryczny; typ C (n = 175) - zwiększona LVEDV oraz obniżona LVEF; przerost ekcentryczny był obecny u 94%. Typ D (n = 9) – zwiększona LVEDV przy prawidłowej LVEF; przerost ekcentryczny był obecny u 88% [16].

Pomimo kluczowej, adaptacyjnej roli w odpowiedzi na zwiększone obciążenie i uszkodzenie miokardium, remodeling i LVH związane są paradoksalnie ze zwiększoną chorobowością i umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Rozgraniczenie stopnia fizjologicznej i patologicznej przebudowy lewej komory jest trudne i wymaga dalszych badań, a w perspektywie być może odrębnego podejścia terapeutycznego. Jednak coraz więcej niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym udarów mózgu oraz NS kojarzonych z LVH oraz wyniki badań naukowych, w których farmakologicznie uzyskana regresja LVH poprawia rokowanie, wskazują na LVH jako jeden z najważniejszych celów terapeutycznych w NS [17-20].

Rola LVH w rozwoju NS oraz mechanizmy przejścia bezobjawowego LVH do klinicznie jawnej NS u ludzi pozostają niejasne. Dobrze poznany zwierzęcy model rozwoju LVH z NS na tle nadciśnienia tętniczego (nadciśnienie tętnicze  $\rightarrow$  zwiększenie obciążenia następczego  $\rightarrow$  LVH  $\rightarrow$  poszerzenie lewej komory  $\rightarrow$  niewydolność lewej komory) nie pokrywa się z przebiegiem rozwoju NS u ludzi, którzy wykazują dużą różnorodność powstawania LVH w odpowiedzi na nadciśnienie tętnicze oraz transformacji LVH do objawowej dysfunkcji lewej komory [21-26]. Ponadto, NS z zachowaną LVEF często współistnieje z koncentrycznym LVH, zwłaszcza u starszych kobiet ze zwiększoną sztywnością naczyń [27-29].

W polskich realiach rozwój niewydolności serca najczęściej odpowiada sekwencji zdarzeń: nadciśnienie tętnicze  $\rightarrow$  choroba niedokrwienna serca  $\rightarrow$  zawał mięśnia serca  $\rightarrow$  niewydolność serca. Przebudowa lewej komory rozpoczyna się już w okresie okołozawałowym i dotyczy regionów bezpośrednio objętych zawałem, częściach miokardium przyległych do ogniska zawału, a także, co zauważono ostatnio, w rejonach mięśnia serca odległych względem ognisk niedokrwienia [30].

Badania nad chorymi po przebyciu zawału wykazały, że zwiększenie objętości końcoworozkurczowej i końcowoskurczowej lewej komory serca są czynnikami niekorzystnego rokowania, podnosząc ryzyko niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz rozwoju niewydolności serca. [31, 32]. Dylatacja lewej komory odzwierciedla lepiej niekorzystny remodeling niż spadek LVEF i poprzedza rozwój NS [33]. Już badania White i wsp. z lat osiemdziesiątych XX. wieku na grupie 605 chorych ze świeżym zawałem mięśnia sercowego wskazywały, że ocena LVESV stanowi czynnik rokowniczy o największej sile prognostycznej w przewidywaniu zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w obserwacji długoterminowej (ocena LVESV 1-2 miesiący po zawale za pomocą wentrykulografii, średni okres obserwacji - 78 miesiący) [34].

### **Niedomykalność zastawki mitralnej w przebiegu NS**

W rozwoju NS pojawia się czynnościowa niedomykalność zastawki mitralnej, która stanowi czynnik niekorzystnego rokowania (w zaawansowanych postaciach NS czynnościowa niedomykalność mitralna występuje u ponad 90% chorych). Upośledzona funkcja lewej komory, remodeling połączony z koniuszkowym przemieszczeniem mięśni brodawkowatych, rozstrzeń lewej komory z powiększeniem pierścienia mitralnego skutkują zmniejszeniem wydajności aparatu zastawkowego oraz koaptacji płatków. Dodatkowo niedokrwienie miokardium, dyssynchronia skurczu mięśnia sercowego oraz zwiększone obciążenie objętościowe i ciśnieniowe spotykane w NS nasilają dysfunkcję zastawki dwudzielnej w spoczynku oraz w wysiłku fizycznym. Celem terapeutycznym tej czynnościowej niedomykalności mitralnej powinna być dysfunkcja lewej komory [35-39].

### **Dyssynchronia pracy serca**

W przerośniętym, niedotlenionym, niehomogennym miokardium, które obserwujemy w przebudowie lewej komory, pojawiają się zaburzenia przewodnictwa impulsów elektrycznych, których skutkiem jest aktywacja do skurczu różnych części mięśnia sercowego w różnym czasie [40, 41]. W warunkach prawidłowych skurcz ścian lewej komory serca następuje niemal synchronicznie, co przyczynia się do efektywnej pracy mechanicznej (większa frakcja wyrzutowa przy

niższym nakładzie energii). Efektami istnienia obszarów miokardium o wczesnej i późnej aktywacji jest upośledzenie funkcji skurczowej prowadzące do obniżenia frakcji wyrzutowej oraz zaburzenia funkcji rozkurczowej, wynikające z różnoczasowej relaksacji. W zaawansowanych przypadkach NS - w czasie, gdy część miokardium wchodzi w fazę rozkurczową, inne części pozostają w fazie skurczu oraz zwiększenie objętości późnorozkurczowej lewej komory [42, 43]. Stwierdzono również, iż dyssynchronia skurczu komór nasila różnice w nieprawidłowej dystrybucji krwi, aktywności procesów metabolicznych oraz zmian ekspresji białek miocytów, co dodatkowo przyczynia się do postępu choroby, oraz zwiększa dyspersję repolaryzacji, niosąc ze sobą skutek proarytmiczny [44-46].

Ze względu na poziom zaburzeń przewodnictwa dyssynchronię elektromechaniczną dzieli się na przedsionkowo-komorową, międzykomorową, śródkomorową oraz śródścienną. Zaburzenia funkcji mechanicznej dotyczą zarówno fazy skurczowej, jak i rozkurczowej. Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego; zarówno skrócenie, jak i wydłużenie czasu przewodzenia prowadzą do niedostatecznego napełniania lewej komory. Przy skróceniu - skurcz lewej komory występuje przy jej niedopełnieniu, przy wydłużeniu - skurcz przedsionka występuje relatywnie wcześniej, a po nim krew w postaci późnorozkurczowej / przedskurczowej fali zwrotnej przez zastawkę mitralną wraca do lewego przedsionka [47].

Wytyczne towarzystw naukowych jak ESC na podstawie analizy napływu mitralnego wyróżniają różne typy zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory. Nie odnoszą się natomiast do bardzo ważnej, aczkolwiek pomijanej kwestii oceny synchronii przedsionkowo-komorowej w profilu napływu mitralnego, a tym samym tak ważnego aspektu, szczególnie w NS, jak napełnianie lewej komory.

U chorych z rytmem zatokowym, w przypadku relatywnie zbyt krótkiego odstępu przedsionkowo-komorowego (np. powiększone, zwłókniałe przedsionki, za krótki AV-delay w ustawieniach rozrusznika resynchronizującego) skurcz komór rozpoczyna się, gdy trwa jeszcze skurcz przedsionków; dochodzi do przedwczesnego zamknięcia zastawki dwudzielnej (obcięcie / „trunkacja” fali A). W razie relatywnie zbyt długiego odstępu PR lub za długiego ustawionego AV-delay w nastawach stymulatora oraz przy obecności zaburzeń synchronii skurczu ścian lewej komory, gdy pasywne napełnianie lewej komory zaczyna się późno, dochodzi do zlania się („fuzji”) fal E i A, a w skrajnych przypadkach fala A pokrywa się z falą A (Ryc. 2).

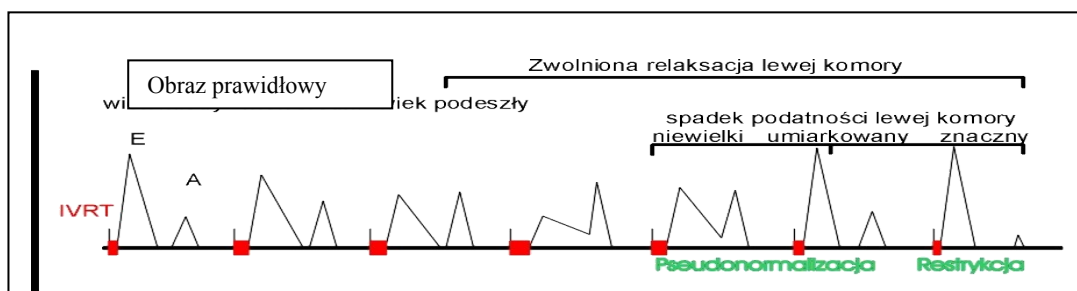
We wszystkich wymienionych przypadkach napełnianie lewej komory jest upośledzone, co przyczynia się do obniżenia pojemności minutowej, a w razie kompensacyjnego przyspieszenia akcji serca, dyssynchronia przedsionkowa może się jeszcze nasilać.

Szacuje się, że cechy dyssynchronii mechanicznej występują u ok. 40 – 80% chorych z NS w zależności od stosowanych technik oceny i przyjętych kryteriów diagnostycznych. Dyssynchronia skurczowa jak i rozkurczowa obserwowana jest zarówno w grupach chorych z szerokimi, jak i wąskimi ( $< 120$  ms) zespołami QRS i, co warto podkreślić, jej nasilenie słabo koreluje z czasem trwania QRS [48, 49].

Najczęstszym typem zaburzeń przewodzenia w przewlekłej niewydolności serca jest blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB), który spotykany jest w 20-30 % przypadków chorych z NS i stanowi niezależny czynnik prognostyczny śmiertelności całkowitej [49, 50]. LBBB kojarzony jest z typową sekwencją ruchów ścian lewej komory, gdzie najpierw aktywowana jest przegroda międzykomorowa (niekiedy obserwowany jest tzw wczesny ruch przegrody - „septal flash”), a na końcu ściana tylna i boczna lewej komory [51]. Skurcz przegrody międzykomorowej odbywa się, kiedy ciśnienie wewnątrz lewej komory jest niskie, przed otwarciem zastawki aortalnej, i nie przyczynia się do wyrzutu krwi z lewej komory do aorty. Skurcz ten powoduje jednak wzrost napięcia i rozciąganie ścian przeciwległych (typowo ściany tylna-bocznej). Ściany te wchodząc w fazę skurczu później poddane są zwiększonemu obciążeniu - zużywają więcej energii na przeciwdziałanie zwiększonemu wstępnemu napięciu, a w trakcie fazy wyrzutowej, wywołując efekt przeciwny (rozciągając przegrodę międzykomorową), muszą dodatkowo kompensować jej dyskinetyczny ruch [52]. Ta charakterystyczna sekwencja zdarzeń widoczna jest niejednokrotnie w projekcji koniuszkowej czterojamowej, kiedy to koniuszek serca w pierwszej fazie skurczu pociągany jest w kierunku przegrody międzykomorowej, by następnie przesunąć się wraz ze skurczem ściany bocznej w stronę przeciwną (obraz tzw. „rocking heart”) [53].

**Rycina 2.** Profil napływu mitralnego – obraz prawidłowy, zmiany zachodzące z wiekiem (wydłużenie IVRT, zmniejszenie E/A), typy zaburzeń czynności rozkurczowej LV oraz nieprawidłowy obraz napływu mitralnego w zaburzeniach synchronii przedsionkowo-komorowej

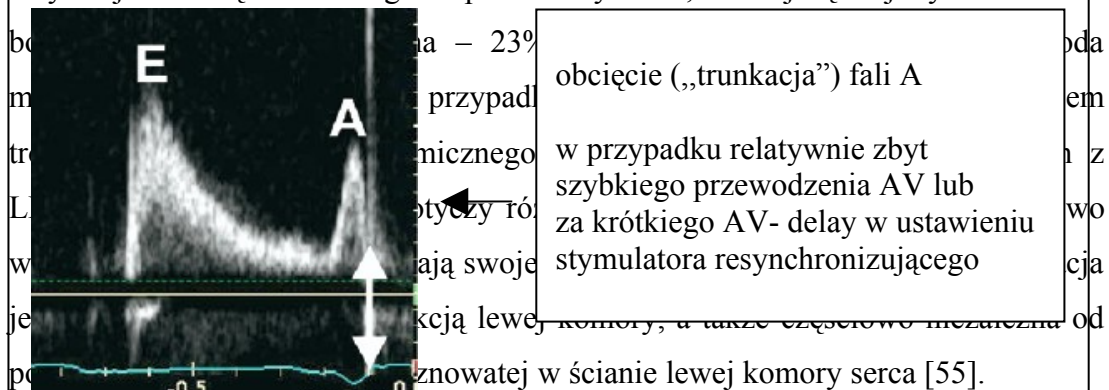
E - prędkość maksymalną fali wczesnego napełniania; A - prędkość maksymalna fali późnego napełniania, IVRT - czas rozkurczu izowolumetrycznego, AV – przedsionkowo-komorowe, AV-delay – opóźnienie przedsionkowo-komorowe, LV – lewa komora serca



Należy jednak pamiętać, że sekwencja aktywacji ścian w LBBB jest bardzo

Ryc. 11. Schematyczne przedstawienie profilu napływu mitralnego oraz czasu rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT) u osób zdrowych w zależności od wieku. Wraz z wiekiem wydłuża się IVRT i zmniejsza stosunek E/A. Następnie przedstawiono typy zaburzeń z NIS o ile nieinwazyjnym wyznacznik wyjściowo ścianę o najpóźniejszej pseudonormalizacji do restrykcji.

aktywacji metodą tkankowego doplera i wykazali, że najczęściej była to ściana



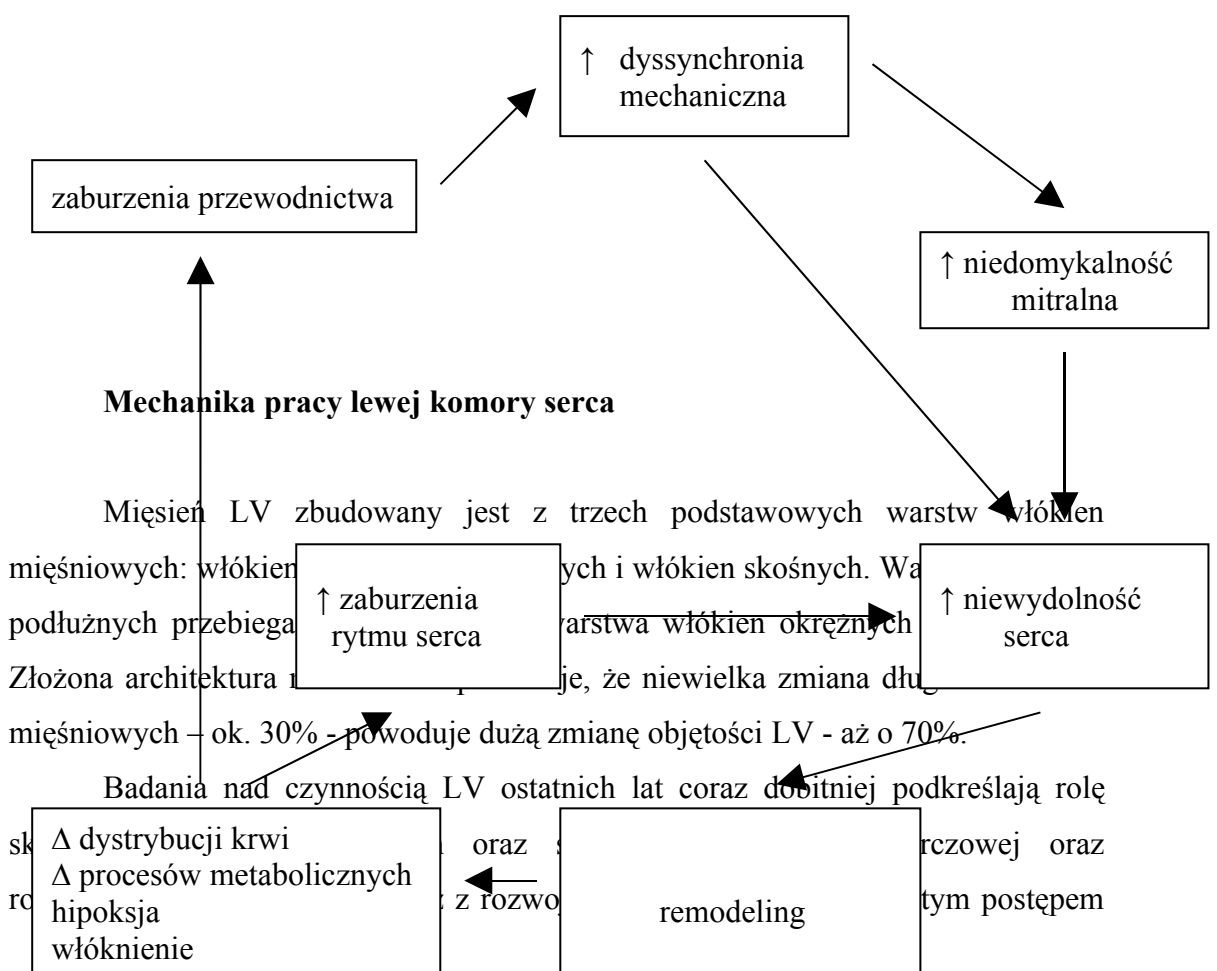
obcięcie („trunkacja”) fali A  
w przypadku relatywnie zbyt szybkiego przewodzenia AV lub za krótkiego AV- delay w ustawieniu stimulatora resynchronizującego

zlewanie się („fuzja”) fal E i A  
w przypadku relatywnie zbyt wolnego przewodzenia AV lub za długiego AV- delay w ustawieniu stimulatora resynchronizującego

fala A niewidoczna („brak” fali A)  
w przypadku bardzo krótkiego AV- delay w ustawieniu stimulatora resynchronizującego lub, fala E pokrywająca falę A przed zamknięciem zastawki mitralnej, w przypadku znacznego opóźnienia rozkurczu LV

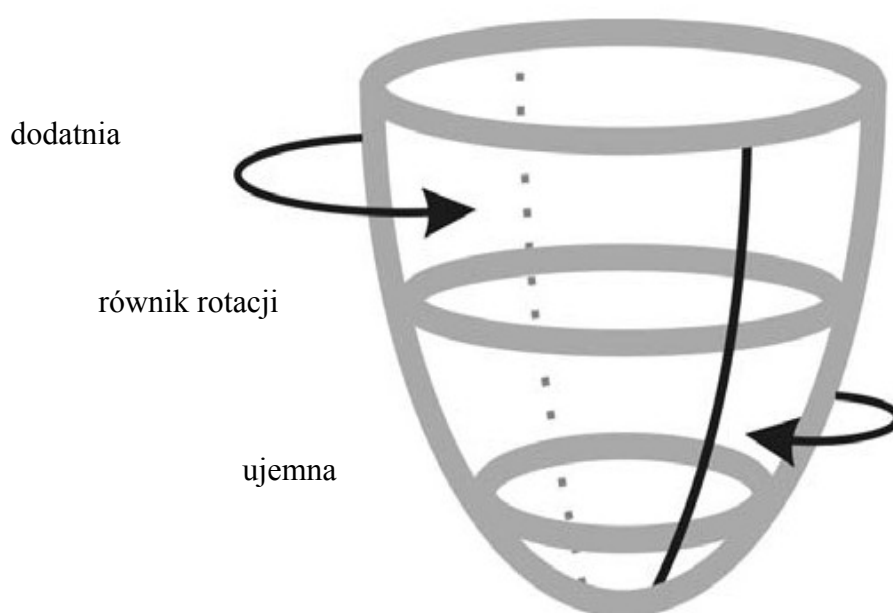


**Rycina 3.** Rola dyssynchronii mechanicznej w patofizjologii niewydolności serca



NS, dochodzi do przebudowy mięśnia sercowego, zmian przebiegu i składu włókien mięśniowych, a także przebiegu rotacji LV.

**Rycina 4.** Schemat przebiegu rotacji lewej komory serca w fazie skurczowej u osoby zdrowej (zaadaptowano z *The relationship between left ventricular late-systolic rotation and twist, and classic parameters of ventricular function and geometry*. Kardiol Pol, 2008; 66: 740-747)



Prędkości i odkształcenia miokardium badane w projekcjach koniuszkowych są zależne przede wszystkim od funkcji warstwy podwiersdziejowej mięśnia sercowego, natomiast badane w projekcjach przymostkowych zależą przede wszystkim od funkcji warstwy nasierdziejowej mięśnia. Uważa się, że funkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory zależy przede wszystkim od dynamiki jej skurczu i rozkurczu w osi długiej [57, 58]. Niektóre badania wskazują kluczową rolę długości lewej komory w mechanice pracy serca.

W analizie pracy serca należy pamiętać, że dyssynchronia mechaniczna ma dynamiczny i złożony charakter, zaburzenia mechaniki pracy lewej komory obserwowane są we wszystkich trzech wymiarach.

## Terapia resynchronizująca (CRT)

W 1994 r. badacze z dwóch niezależnych zespołów (Cazeau i wsp. we Francji i Bakker i wsp. w Holandii) opisali korzystny efekt jednoczesnej stymulacji obu komór u pacjentów z oporną na leczenie farmakologiczne skurczową niewydolnością lewej komory i poszerzonymi zespołami QRS [59, 60]. W kardiologii powstał nowy termin: terapia resynchronizująca (CRT – cardiac resynchronization therapy), obejmujący wszczęcie rozrusznika serca z jednoczesną stymulacją prawej i lewej komory lub samej tylko lewej komory serca (ostatnio także 2-punktową stymulację lewej komory - TRIV). W niektórych ośrodkach stosuje się również dwupunktową stymulację prawej komory, zsynchronizowaną z czynnością przedsionków [61]. Najpowszechniejszym obecnie trybem stymulacji w CRT jest stymulacja dwukomorowa (BiV – biventricular stimulation), w której elektrodę prawokomorową umieszcza się wewnątrzsercowo, w prawej komorze (elektroda endokawitarna), natomiast lewokomorową w jednej z żył znajdujących się na powierzchni lewej komory serca, uchodzących do zatoki wieńcowej, która ma swój spływ w prawym przedsionku (elektroda „epikardialna”) [62].

Coraz częściej zastosowanie znajdują również metody kardiochirurgiczne z naszywaniem elektrod lewokomorowych na powierzchni serca.

CRT zwiększa siłę skurczu oraz poprawia synchronię skurczu komór, wydłuża czas rozkurczowego napełniania lewej komory, znacząco zwiększa pojemność minutową serca oraz skurczowe ciśnienie tętnicze, zmniejsza czynnościową niedomykalność mitralną, a także ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej [61, 63-65]. W dłuższych obserwacjach CRT prowadzi do odwrócenia niekorzystnej przebudowy serca (odwrócenie remodelingu LV - reverse remodeling). W przeciwieństwie do samoograniczającego się działania leków inotropowo dodatnich takich jak dopomina, zwiększających zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, CRT nie zwiększa zużycia tlenu przez miokardium [44, 66, 67]. CRT obniża napięcie układu współczulnego, a zwiększa aktywność układu przywspółczulnego [68, 69]. U chorych poddanych CRT obserwuje się również zmniejszenie stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP) i przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP), których stężenie wzrasta w NS i koreluje ze stopniem jej nasilenia [70, 71].

Wyniki badań nad zaburzeniami snu, funkcją układu autonomicznego oraz wyznacznikami procesu zapalnego u chorych z NS sugerują potencjalne korzyści płynące z implantacji układu resynchronizującego. Zespół bezdechu sennego występuje u 30-50% pacjentów z NS, najczęściej w postaci oddechu Cheyne-Stokesa, i prowadzi do czynnościowych zmian w układzie autonomicznym oraz nasilenia niewydolności serca [72, 73]. U chorych z NS i zespołem bezdechu sennego poddanych CRT odnotowano zmniejszenie nasilenia oddechów Cheyne-Stokesa, poprawę jakości snu, redukcję epizodów bezdechu / spłylenia oddechu (ocenianych za pomocą wskaźnika AHI – apnea-hypopnea index); w innych badaniach obserwowano spadek poziomu niektórych markerów zapalnych oraz poprawę funkcji układu autonomicznego u pacjentów z NS po wszczepieniu stymulatora resynchronizującego [74-78]. Pojedyncze doniesienie sugerują także związek CRT z poprawą funkcji śródbłónka [79, 80].

### **Farmakoterapia NS a CRT**

Pomimo wielu badań naukowych oraz prac nad nowymi lekami, aktualne standardy leczenia farmakologicznego przewlekłej NS, poza leczeniem objawowym, opierają się głównie na blokowaniu systemu renina-angiotensyna-aldosteron oraz układu sympatycznego. U chorych z ciężką NS zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), blokerów receptora angiotensyny II (ARB) oraz beta-adrenolityków poważnie ogranicza niskie ciśnienie tętnicze. Dodatkowym utrudnieniem w prowadzeniu terapii beta-adrenolitykami są częste w NS zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i śródkomorowego oraz bradykardia zatokowa, co powoduje, że osiągnięcie docelowych dawek ACEI i beta-adrenolityków zamieszczonych w aktualnych wytycznych leczenia przewlekłej niewydolności serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego u tych pacjentów jest zadaniem bardzo trudnym [1].

CRT pozwala na zwiększanie dawek beta-adrenolityków i ACEI (średnio o kilkanaście procent) oraz pozwala na włączenie specyfików tych grup leków u części chorych, u których nie było to możliwe przed wdrożeniem terapii resynchronizującej. Obserwuje się również istotną redukcję średnich dawek diuretyków [65].

## Wyniki badań klinicznych nad CRT

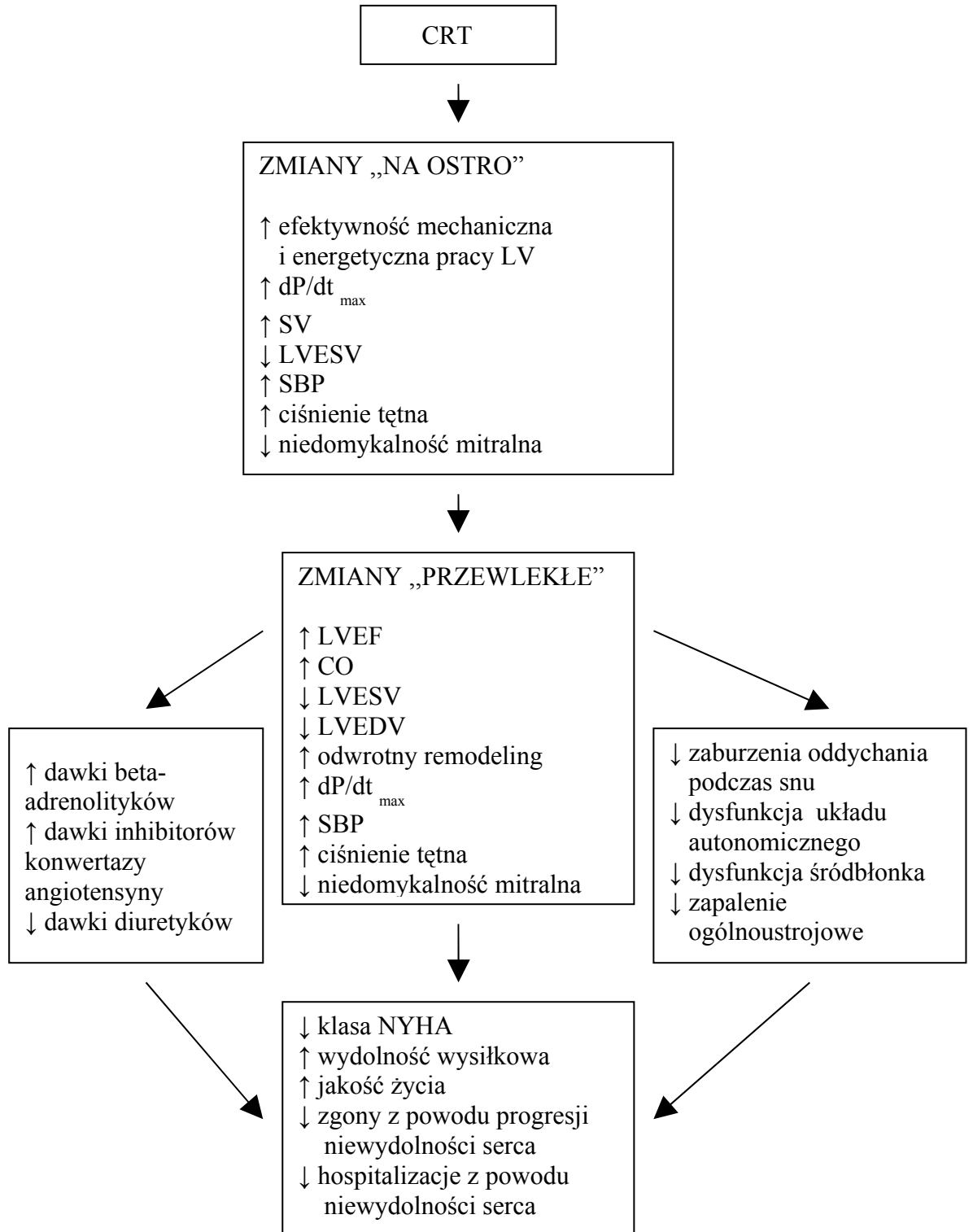
Wyniki dużych badań klinicznych (MUSTIC-SR, MIRACLE, MUSTIC-AF, PATH CHF, MIRACLE ICD, CONTAK CD, MIRACLE ICD II, COMPANION, CARE HF) wskazują na korzystne efekty CRT w postaci poprawy stanu klinicznego (obniżenie skali NYHA o 0,5-0,8 punktu), poprawy wydolności wysiłkowej (wzrost dystansu w teście 6-minutowego marszu średnio o 20%), poprawy jakości życia, zmniejszenia ryzyka zaostrzenia NS, redukcji ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstości hospitalizacji z powodu NS (o 30-40%) [78, 81-90].

Ponadto, analizy ekonomiczne wykazują korzyści ze stosowania CRT w terapii przewlekłej NS osiągalne w większości krajów europejskich [78].

Schemat ilustrujący efekty terapii resynchronizującej przedstawia Ryc. 5.

### Rycina 5. Efekty terapii resynchronizującej.

LV – lewa komora serca,  $dp/dt_{max}$  – maksymalna szybkość zmiany ciśnienia w lewej komorze, SV – pojemność wyrzutowa, LVESV – objętość końcowo-skurczowa lewej komory, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, CO – pojemność minutowa, LVEDV – objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory



### Stanowisko towarzystw naukowych

Pierwsze wytyczne odnośnie stosowania CRT zostały wydane przez amerykańskie towarzystwa naukowe American College of Cardiology, American Heart Association, North American Society for Pacing and Electrophysiology

Committee (AHA/ACC/NASPE) w 2002 roku [91]. Wskazania obejmowały chorych z przewlekłą NS pozostających w klasie NYHA III-IV pomimo optymalnej farmakoterapii, z frakcją wyrzutową lewej komory maksymalnie 35%, wymiarem końcoworozkurczowym komory lewej - co najmniej 55 mm, o minimalnym czasie trwania zespołu QRS - 130 ms.

Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecają stosowanie resynchronizacji serca za pomocą stymulatora dwukomorowego (CRT-P) lub stymulatora dwukomorowego z funkcją kardiowertera-defibrylatora (CRT-D) u chorych:

- z niewydolnością serca z objawami III lub IV klasy wg NYHA mimo stosowania optymalnej farmakoterapii, z LVEF < 35%, poszerzeniem lewej komory w kontrolowanych badaniach nad CRT stosuje się odmienne kryteria poszerzenia lewej komory: wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory > 55 mm, wymiar końcowo-skurczowy lewej komory > 30 mm/m<sup>2</sup>, wymiar końcowo-skurczowy lewej komory > 30 mm/m wzrostu), prawidłowym rytmem zatokowym i szerokimi zespołami QRS (> 120 ms).

• Stosowanie CRT-P w celu zmniejszenia częstości zachorowań i zgonów.

Klasa I, poziom wiarygodności A

• CRT-D jest akceptowalną alternatywą u chorych z ponadrocznym oczekiwanym czasem przeżycia w dobrym stanie czynnościowym.

Klasa I, poziom wiarygodności B

- u chorych z niewydolnością serca i odrębnymi wskazaniami do stymulacji stałej:

Chorzy z niewydolnością serca i objawami III lub IV klasy wg NYHA, LVEF < 35%, poszerzeniem lewej komory i odrębnymi wskazaniami do stymulacji stałej (pierwsze wszczęcie lub rozbudowa konwencjonalnego układu stymulującego).

Klasa IIa, poziom wiarygodności C.

Zalecenia stosowania kardiowertera-defibrylatora z funkcją stymulacji dwukomorowej (CRT-D) u chorych z niewydolnością serca i wskazaniami do wszczęcia kardiowertera-defibrylatora:

- u chorych z niewydolnością serca i wskazaniami klasy I do wszczęcia ICD (pierwsze wszczęcie lub wymiana urządzenia), u których mimo optymalnej farmakoterapii utrzymują się objawy III lub IV klasy wg NYHA, LVEF < 35%, występuje poszerzenie lewej komory, z szerokimi zespołami QRS (< 120 ms).

Klasa I, poziom wiarygodności B.

Zalecenia stosowania stymulacji dwukomorowej u chorych z niewydolnością serca i utrwalonym migotaniem przedsionków:

Chorzy z niewydolnością serca i utrzymującymi się pomimo optymalnej farmakoterapii objawami III lub IV klasy wg NYHA, z LVEF < 35%, poszerzeniem lewej komory, utrwalonym AF i wskazaniami do ablacji łącza przedsionkowo-komorowego (u chorych, u których przewodzenie przedsionkowo-komorowe jest zachowane, a rytm własny zakłóca stymulację biwentrykularną)

Klasa IIa, poziom wiarygodności C.

### **Ocena dyssynchronii mechanicznej**

Duże badania kliniczne opierające się w dużej mierze o te wskazania dowiodły jednak, że 30 - 40% chorych nie osiąga spodziewanych korzyści. Przez ostatnie lata starano się opracować dokładniejsze kryteria kwalifikacyjne do CRT tak, aby zmniejszyć odsetek chorych nie osiągających poprawy (non-responders) przy zastosowaniu tej metody leczenia [78].

Dyssynchronia elektryczna, której pośrednim wskaźnikiem jest poszerzenie zespołów QRS, nie odzwierciedla dyssynchronii mechanicznej. Opisywano chorych z wąskimi zespołami QRS oraz cechami dyssynchronii mechanicznej oraz pacjentów z poszerzonymi zespołami QRS bez wyrażonych cech niesynchronicznego skurczu lewej komory. Należy pamiętać również, że obraz szerokiego zespołu QRS może być wynikiem opóźnionej aktywacji prawej komory, a wąski QRS przy zaburzeniach przewodnictwa śródkomorowego w obrębie lewej komory - skutkiem wczesnej aktywacji prawej komory.

Wysiłki badaczy koncentrowały się na badaniu echokardiograficznym oraz jego różnych technikach oceny synchronii skurczu miokardium z użyciem tkankowego doplera (TDI – tissue Doppler imaging) i jego odmian, jak odcinkowe odkształcenie miokardium (strain), szybkości odcinkowego odkształcenia mięśnia sercowego (strain rate) czy przemieszczenie poszczególnych obszarów mięśnia sercowego (displacement); echokardiografii trójwymiarowej (3D), śledzenia markerów akustycznych (speckle tracking), a także innych badaniach obrazowych



jak rezonans magnetyczny serca czy angiografia izotopowa (radionuclide angiography).

Badanie echokardiograficzne, nawet z użyciem najnowszych technik obrazowania miokardium, rozpoczyna się od standardowych projekcji, w których badacz ocenia wizualnie strukturę oraz czynność serca. W pewnych sytuacjach, jak choćby wczesny ruch przegrody międzykomorowej czy charakterystyczny „ruch kołyszący lewej komory” w LBBB, cechy dyssynchronii mechanicznej dostrzegalne są nawet dla niedoświadczonego obserwatora. Bardziej doświadczeni lekarze są w stanie dostrzec i ocenić obecność obszarów miokardium o różnoczasowej aktywacji w standardowych projekcjach przymostkowych i koniuszkowych. Należy jednak pamiętać, że ocena taka ma charakter jakościowy i jest bardzo zależna od doświadczenia obserwatora. Ponadto zaburzenia synchronii skurczu lewej komory w wielu chorobach są często subtelne i fakt, że są zauważalne „gołym okiem” świadczą o ich dużym zaawansowaniu. Dokładna ocena ilościowa oraz wykrywanie obecności dyssynchronii o niewielkim nasileniu wymagają użycia dodatkowych narzędzi, jak np. tkankowa echokardiografia dopplerowska i techniki jej pokrewne [92].

### **Tkankowa echokardiografia dopplerowska (TDI)**

Tkankowa echokardiografia dopplerowska (TDI, tissue Doppler imaging) jest ultrasonograficzną metodą obrazowania tkanek serca, wykorzystującą zjawisko Dopplera. Sygnały dopplerowskie odpowiadające ruchowi ścian serca charakteryzują się dużą amplitudą i małą częstotliwością, odwrotnie od widma fal pochodzących z odbicia od poruszających się elementów morfotycznych krwi. W badaniach naukowych wykorzystuje się dwie podstawowe techniki badania TDI w ocenie ruchu wybranego fragmentu miokardium – technikę znakowania kolorem w prezentacji 2D i M (M-mode) oraz technikę z użyciem doplera pulsacyjnego. Funkcję prędkości wybranego fragmentu miokardium w czasie charakteryzują trzy podstawowe wychylenia: fala S' – odpowiadająca ruchowi skurczowemu mięśnia, fala E' – odpowiadająca ruchowi rozkurczowemu mięśnia w okresie szybkiego napełniania komory oraz fala A' - odpowiadająca ruchowi rozkurczowemu mięśnia w okresie skurczu przedsionków oraz czas.

W analizie wykresów prędkości danego fragmentu miokardium ocenia się maksymalne wychylenia fal S' i E' oraz relacje czasowe poszczególnych faz ruchu –

czas od początku zespołu QRS lub zamknięcia zastawki aortalnej do początku lub szczytu fali S'. Do wad omawianej metody należy zależność wyników prędkości od kąta wiązki padającej, zależność prędkości badanego fragmentu od funkcji otaczającego miokardium (wynik biernego pociągania) i ruchu całego serca (nakładanie się prędkości), niezadowalająca powtarzalność wyników (szczególnie w ocenie dyssynchronii skurczu lewej komory) [57, 93].

Do oceny kurczliwości metodą TDI nie jest konieczna wizualizacja wsierdza, stanowiąca warunek prawidłowego pomiaru LVEF [94]. TDI stanowi istotny postęp w ocenie funkcji rozkurczowej lewej komory, umożliwia bowiem nieinwazyjną, ilościową analizę odcinkowych zaburzeń skurczowej i rozkurczowej funkcji miokardium (czuły wskaźnik niedokrwienia), a dodatkowo, co bardzo istotne, maksymalna prędkość ruchu miokardium w okresie szybkiego napełniania komór nie ulega efektowi pseudonormalizacji i zależy jedynie od czynności rozkurczowej LV [95, 96]. Stosowana w ocenie funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory TDI – zwłaszcza w zakresie wykrywania zmian niedokrwiennych charakteryzuje się dużą czułością i specyficznością [97]. TDI posiada istotną przewagę nad oceną indeksu odcinkowej kurczliwości lewej komory serca (WMSI, wall motion score index), który jest parametrem jakościowym wymagającym subiektywnego rozróżniania odcinkowych zaburzeń kurczliwości w czterostopniowej skali (normokineza, hipokineza, akineza, dyskineza).

TDI jest przydatna m. in. w ocenie morfologii i ruchomości struktur dodatkowych znajdujących się w obrębie serca, takich jak skrzepliny, wegetacje czy guzy, ocenie struktur serca w kardiomiopatiach, chorobach spichrzeniowych i amyloidzie, w echokardiografii obciążeniowej, różnicowaniu kardiomiopatii restrykcyjnej od zaciskającego zapalenia osierdza, analizie czynności rozkurczowej w kardiomiopatii przerostowej czy monitorowaniu czynności serca przeszczepionego i diagnostyce odrzucania przeszczepu oraz ocenie synchronii skurczu miokardium u chorych poddawanych CRT [57, 98-105].

### **Odsztalcenie i szybkość odształcenia mięśnia sercowego**

Ocena prędkości regionalnej za pomocą TDI nie w pełni pozwala jednak na przedstawienie złożonych problemów charakteryzujących czynność serca w

warunkach prawidłowych i patologicznych. Uzyskane dane są między innymi zależne od czynników nie dotyczących bezpośrednio badanego obszaru mięśnia sercowego - ruchu serca w stosunku do otaczających struktur wewnątrz klatki piersiowej, położenia w obrębie lewej komory czy też pociągania przez sąsiednie segmenty ściany komory. W opracowanych w ostatnich latach metodach obrazowania odcinkowego odkształcenia mięśnia sercowego (strain) oraz szybkości odcinkowego odkształcania miokardium (strain rate, zwany również przestrzennym gradientem prędkości) wyeliminowano to ograniczenie.

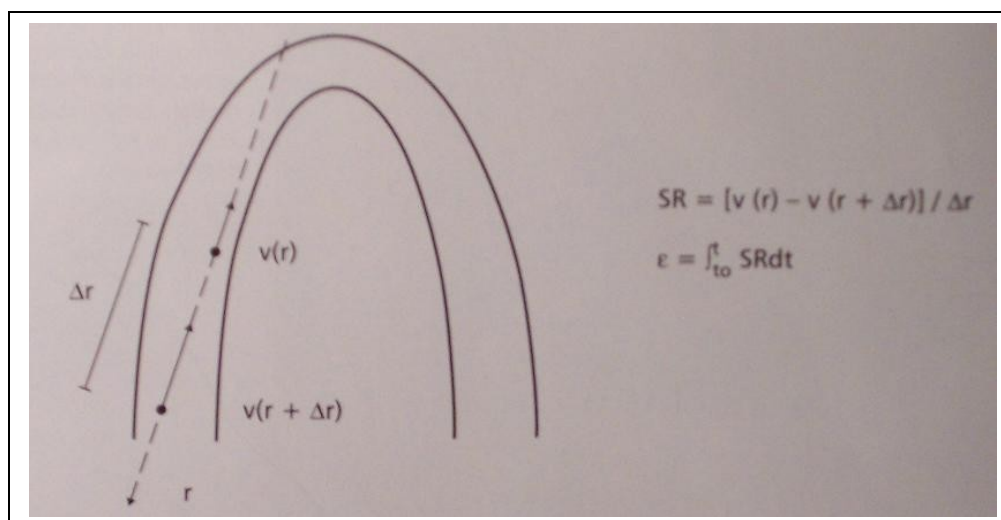
Zasadą obrazowania szybkości odkształcenia miokardium jest pomiar różnicy prędkości między dwoma sąsiadującymi punktami mięśnia sercowego. Zastosowanie rachunku całkowego umożliwia obliczenie wartości odkształcenia z wyliczonej uprzednio wartości szybkości odkształcenia (Ryc.6). Strain wyrażany jest w procentach i określa zmianę odległości pomiędzy dwoma stałymi punktami tkanki mięśniowej w różnych okresach cyklu pracy serca. W przypadku, gdy dwa punkty zbliżają się do siebie, odkształcenie ma wartość ujemną, a gdy się od siebie oddalają - wartość dodatnią. Jednostką szybkości odkształcenia jest odwrotność sekundy ( $s^{-1}$ ). W odróżnieniu od prędkości mięśnia sercowego, gdzie wykorzystywane w analizie dane odzwierciedlają ruchomość w stosunku do głowicy ultradźwiękowej, odkształcenie i tempo odkształcenia u osób zdrowych charakteryzują się stosunkowo równomiernym rozkładem wartości w kierunku od podstawy serca do koniuszka, odzwierciedlając ruchomość w stosunku do sąsiadujących punktów w obrębie miokardium. Szczegółowa analiza wymaga ręcznego oznaczenia rejonów zainteresowania dla każdego z badanych segmentów. Przyjmuje się, że prawidłowe wartości odkształcenia i tempa odkształcenia skurczowego są w przybliżeniu dwukrotnie większe w kierunku radialnym niż w kierunku podłużnym, oraz większe w segmentach przypodstawnych niż środkowych (prawidłowe wartości u osoby zdrowej – podłużny strain – 15 - 25%, podłużne strain rate – 1,0 - 1,4/s).

Należy pamiętać, że odcinkowe odkształcenie i szybkość odcinkowego odkształcenia mięśnia sercowego również posiadają ograniczenia charakterystyczne dla TDI. Przy wykonywaniu badania echokardiograficznego należy również pamiętać o wpływie oddychania na jakość nagrań; a ich ocena wymaga przeszkolenia i przestrzegania wielu zasad jak np. zależność od kąta obrazowania, zachowanie „czystego sygnału” (unikania rewerberacji, używania

obrazowania harmonicznego, stosowanie odpowiedniej częstości sygnału celem unikania zjawiska aliasingu), umieszczanie odpowiedniej markera o odpowiedniej wielkości w środku ściany (nie w jamie serca) itp. strain i strain rate posiadają dyskusyjną powtarzalność wyników [57, 92, 106].

Odształcenie oraz szybkość odkształcenia miokardium okazały się użytecznym narzędziem m.in. oceny chorób serca w ich wczesnym, bezobjawowym okresie jak np. choroba niedokrwienna serca, amyloidoza, cukrzyca, ataksja Friedricha, w monitorowaniu przebiegu terapii nadciśnienia tętniczego, cukrzycy czy choroby Fabry'ego, a także w różnicowaniu LVH spowodowanego nadciśnieniem tętniczym od kardiomiopatii przerostowej i monitorowaniu funkcji lewej komory po rewaskularyzacji, po wymianie stenotycznej zastawki aortalnej, w przebiegu wrodzonych wad serca, jak tetralogia Fallota czy transpozycji wielkich pni tętniczych [106-108].

**Rycina 6.** Zasada obliczania wartości strain rate (SR) i strain ( $\epsilon$ )



### **Skracanie / grubienie poskurczowe**

Dalsze odkształcanie się miokardium w okresie cyklu serca następującym po zamknięciu zastawki aortalnej (czas rozkurczu izowolumetrycznego) wskazuje na

zjawisko tak zwanego skracania / grubienia poskurczowego (PSS, postsystolic shortening / thickening). PSS jest zjawiskiem biernym, wynikającym z pociągania części miokardium przez sąsiednie segmenty. Wykazano, że występowanie zjawiska skracania poskurczowego jest markerem o wysokiej czułości w wykrywaniu niedokrwienia, jak również może stanowić wykładnik dyssynchronii mechanicznej. Z drugiej strony PSS może występować nawet w 1/3 segmentów lewej komory u osób zdrowych [107, 109]. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego odnośnie echokardiograficznej oceny dyssynchronii mechanicznej serca przedkładają jednak w analizie za pomocą TDI funkcji miokardium ocenę zjawisk w okresie wyrzutu aortalnego nad PSS [92].

### **Wskaźnik Tei**

Przez lata badań naukowych z udziałem echokardiografii poszukiwano pojedynczego parametru, który wnosiłby informacje na temat zarówno skurczowej, jak i rozkurczowej funkcji lewej komory, niezależnie od obciążenia wstępnego i następczego oraz częstości rytmu serca czy ciśnienia krwi. Częściowo ww. kryteria spełnia wprowadzony przez Tei i wsp. indeks, nazywany wskaźnikiem pracy serca (MPI- myocardial performance index) czy od nazwiska jego odkrywcy – wskaźnikiem Tei [110]. Wskaźnik Tei, obliczany jako iloraz sumy czasów izowolumetrycznego skurczu i rozkurczu (IVCT + IVRT) oraz czasu wyrzutu aortalnego (ET) jednego cyklu serca. Uwzględnia zarówno skurczową jak i rozkurczową funkcję lewej komory i nie jest zależny ani od częstości rytmu serca, ani od skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz wagi pacjenta. Rośnie wraz z nasileniem NS, wiekiem i progresją niedomykalności zastawki mitralnej [111, 112].

Wskaźnik Tei jest czynnikiem prognostycznym rozwoju NS oraz zgonów u pacjentów z zawałem serca, w populacji osób starych oraz użyteczny w monitorowaniu funkcji serca w trakcie terapii antracyklinami [113-115]. MPI w populacji wysokiego ryzyka, jednak bez objawowej choroby niedokrwiennej serca, choroby zastawkowej i NS nie przewidywał udarów, incydentów sercowo-naczyniowych ani zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [116].

W badaniu Brucka i wsp. obejmującym 81 osób porównywano grupy z NS co najmniej 2 klasy NYHA oraz pacjentów bez NS. Wykazano, że wartość odcięcia

wskaźnika Tei - 0,47 ( $MPI \geq 0,47$ ) cechowała się 86% czułością i 82% swoistością dla grupy z NS. Wszyscy chorzy z omawianego badania poddawani byli cewnikowaniu serca z pomiarem ciśnienia końcowo-rozkurczowego lewej komory (LVEDP). Analiza wyników wykazała, że przyczyną pseudonormalizacji MPI może być wysokie LVEDP przyczyniające się do skrócenia IVCT [117]. W badaniu Harjai i wsp. w grupie 105 pacjentów z  $LVEF < 30\%$ , z objawową NS, w obserwacji 24-miesięcznej indeks Tei okazał się niezależnym czynnikiem ryzyka o dużej sile prognostycznej złożonego punktu końcowego - zgonów z jakiegokolwiek przyczyny lub transplantacji serca [118].

### **Wyniki badania PROSPECT**

Wydane w roku 2007 wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) odnośnie stosowania terapii resynchronizującej opierały się na retrospektywnych analizach dużych badań klinicznych oraz wyników badań obserwacyjnych prowadzonych na niewielkich grupach chorych z NS. Ostatecznie jedynymi parametrami echokardiograficznymi uwzględnionymi w wytycznych ESC pozostały frakcja wyrzutowa oraz wymiar końcoworozkurczowy lewej komory z zaznaczeniem, iż być może w przyszłości, na podstawie dużych randomizowanych badań prospektywnych, uda się opracować kolejne parametry echokardiograficzne, które okażą się pomocne w kwalifikacji do CRT [78].

Badaniem prospektywnym, mającym wybiórczo ocenić rolę badania echokardiograficznego w kwalifikacji chorych z NS do CRT było badanie PROSPECT (Predictors of Response to CRT). Prowadzone w 14 krajach, 53 ośrodkach badanie obejmowało populację 426 chorych z NS i klasycznymi wskazaniami do CRT, w tym  $QRS > 130$  ms. W 6-miesięcznej obserwacji oceniano wpływ CRT na zmianę skali NYHA, częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zmianę złożonego punktu końcowego (tzw. wskaźnik globalnej samooceny pacjenta). Poprawę kliniczną obserwowano u 69% badanych, echokardiograficzną – odwrócenie remodelingu lewej komory definiowane jako zmniejszenie LVESV o co najmniej 15% - u 56% chorych.

Efektywność w przewidywaniu odpowiedzi na CRT porównywano wśród 12 parametrów echokardiograficznych dyssynchronii mechanicznej ocenianych za pomocą różnych technik echokardiograficznych, odznaczających się wartością predykcyjną w przewidywaniu odpowiedzi na CRT we wcześniejszych badaniach klinicznych. Parametry obejmowały: SPWMD (opóźnienie pomiędzy przegrodą międzykomorową a ścianą tylną lewej komory oceniane w M-mode), IVMD (opóźnienie międzykomorowe – oceniane jako różnice trwania okresów przedwyrzutowych lewej i prawej komory ocenianych przy użyciu doplera pulsacyjnego), LVFT/RR (czas napełniania LV wyrażony jako procent cyklu pracy serca oceniany przy użyciu doplera pulsacyjnego), LPEI (okres przedwyrzutowy LV oceniany przy użyciu doplera pulsacyjnego), LLWC (wskaźnik nakładania się skurczu ściany bocznej LV oraz napełniania lewej komory – oceniany przy użyciu M-mode i doplera pulsacyjnego), Ts-(lateral-septal) (różnica czasów do szczytu fali skurczowej prędkości w fazie wyrzutowej podstawnych segmentów ścian bocznej i przegrody międzykomorowej ocenianej w TDI znakowanej kolorem), Ts-SD (odchylenie standardowe czasów do szczytu fali skurczowej prędkości w fazie wyrzutowej segmentów podstawnych i środkowych lewej komory ocenianej w TDI znakowanej kolorem), PVD (różnica maksymalnego i minimalnego czasu do szczytu fali skurczowej prędkości w fazie wyrzutowej segmentów podstawnych lewej komory ocenianych w TDI znakowanej kolorem), DLC (wskaźnik „opóźnionego skurczu” w fazie rozkurczowej w obrębie 6 segmentów podstawnych lewej komory za pomocą TDI znakowanego kolorem, potwierdzonego przy użyciu prędkości odkształcenia miokardium), Ts-peak displacement (różnica maksymalnego i minimalnego czasu do szczytu przemieszczenia pomiędzy 4 segmentami LV), Ts-peak (basal) (różnica czasów maksymalnego i minimalnego do szczytu fali skurczowej prędkości pomiędzy 6 segmentami podstawnymi lewej komory ocenianymi za pomocą TDI znakowanej kolorem) oraz Ts-onset (basal) (różnica czasów maksymalnego i minimalnego do początku fali skurczowej prędkości pomiędzy 6 segmentami podstawnymi lewej komory ocenianymi za pomocą TDI znakowanej kolorem).

Nagrania echokardiograficzne analizowane były w ośrodkach je przeprowadzających oraz następnie ponownie w ośrodku centralnym. Taka struktura badania wykazała dużą zmienność pomiędzy wynikami jednego badacza (intraobserver variability), która była niska dla oceny LVESV i LPEI (odpowiednio

3,8% i 3,7%), średnia dla Ts-SD i Ts-peak (odpowiednio 11,4% i 15,8%) wysoka dla SPWMD (24,3%). Zmienność pomiędzy wynikami różnych badaczy (interobserver variability) była wyższa dla każdego ww. parametru i była bardzo wysoka dla Ts-peak, Ts-SD i SPWMD – odpowiednio 31,9%, 33,7% oraz 72,1% (Ryc. 7). Wykazano, że ze względu na złą jakość, błędy techniczne w nagraniu oraz trudne warunki badania, duża część parametrów echokardiograficznych nie nadawała się do interpretacji w warunkach laboratorium centralnego. Problem ten dotyczył 5% - 39% parametrów innych niż uzyskanych za pomocą TDI oraz 18% - 63% parametrów ocenianych przy zastosowaniu TDI. Dodatkowo spośród wszystkich ośrodków używających echokardiografy i komputery z oprogramowaniem trzech firm General Electric, Philips oraz Siemens, z uwagi na niezadowalającą jakość danych uzyskanych przy użyciu TDI, z analiz w ośrodku centralnym wyłączono wszystkie dane TDI uzyskane za pomocą aparatów echokardiograficznych marki Siemens.

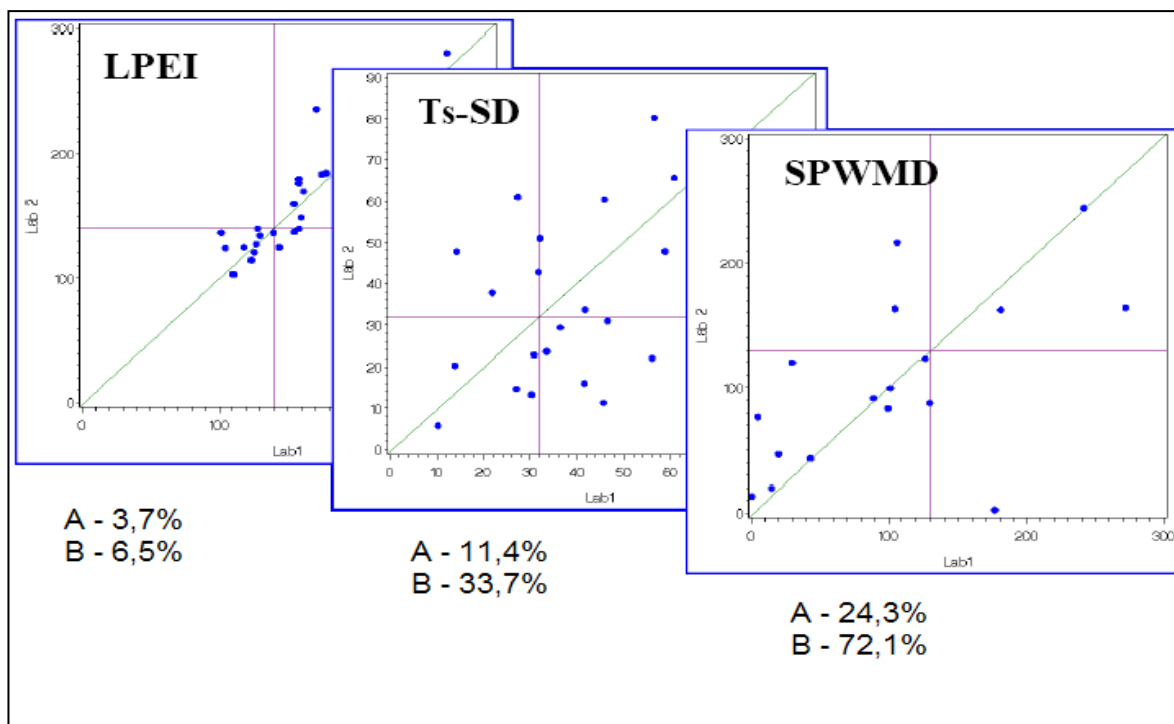
Efektywność parametrów echokardiograficznych poddawanych analizie w badaniu PROSPECT różniła się znacząco w przewidywaniu odpowiedzi na CRT ; czułość w przewidywaniu poprawy klinicznej wahała się w przedziale 6% – 74%, swoistość wynosiła 35%- 91%; w przypadku odwrócenia remodelingu czułość zawierała się w przedziale 9% - 77%, swoistość – 31% - 93%. Przeprowadzający badanie Chung i wsp. stwierdzili, że pewne parametry echokardiograficzne mogą przewidywać poprawę kliniczną, jednak cechuje je zbyt mała czułość i swoistość w przewidywaniu odpowiedzi na CRT, aby mogły stanowić podstawę podejmowania decyzji w praktyce klinicznej. Według badaczy dane kliniczne, włączając w to EKG, pozostają kryteriami kwalifikacji do CRT [119, 120].

**Rycina 7.** Badanie PROSPECT - zmienność pomiędzy wynikami pomiarów jednego (A) oraz różnych badaczy (B) dla wybranych parametrów oceny dyssynchronii mechanicznej pracy serca

LPEI – okres przedwyrzutowy lewej komory serca; Ts-SD – odchylenie standardowe średniej czasów od początku zespołu QRS do szczytu maksymalnej prędkości 12 segmentów lewej komory serca w



wykresach czas – prędkość w tkankowej echokardiografii znakowanej kolorem; SPWMD – opóźnienie ściany tylnej względem przegrody międzykomorowej w prezentacji jednowymiarowej, w projekcji przymostkowej, osi krótkiej



### Migotanie przedsionków a CRT

Szacuje się, że migotanie przedsionków (AF – atrial fibrillation) występuje u 25 – 50% u chorych z NS. AF u tych chorych powoduje utratę synchronii przedsionkowo-komorowej i zależną od częstości akcji serca redukcję pojemności minutowej. Ponadto AF podwaja ryzyko zgonu i niesie ze sobą ryzyko rozwoju kardiomiopatii indukowanej tachykardią [121, 122]. Liczne badania nad resynchronizacją wskazują, że migotanie przedsionków stanowi czynnik niekorzystnego rokowania w aspekcie odpowiedzi na CRT. Klinicyści prezentują różne podejścia w przypadku utrwalonego AF; od zaniechania prób resynchronizacji, poprzez kontrolę częstości rytmu za pomocą beta-adrenolityku oraz digoksyny po strategię wdrożenia CRT jedynie po uprzedniej ablacji łącza przedsionkowo-komorowego („ablate-and-CRT”). Sugestywne wydają się wyniki metaanalizy

Upadhyay'a i wsp. obejmujących prospektywne, kohortowe badania z udziałem 1164 pacjentów, które dowodzą, że chorzy z NS i AF poddawani CRT z farmakologiczną kontrolą częstości rytmu komór odnoszą podobne korzyści (wzrost LVEF, cofnięcie remodelingu lewej komory, poprawa w zakresie objawów NS, wydolności fizycznej, jakości życia) jak pacjenci z rytmem zatokowym [123].

Aktualne wytyczne ESC wskazują, by rozważyć CRT u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego (III-IV klasa NYHA, LVEF  $\leq$  35%, poszerzenie lewej komory) z utrwalonym migotaniem przedsionków i wskazaniem do ablacji łącza AV [78].

Należy pamiętać, że część chorych z NS poddanych CRT, którzy wyjściowo pozostają w rytmie zatokowym rozwija utrwalone AF (w badaniu CARE-HF w 29,4-miesięcznej obserwacji 16,1% rozwinęło utrwalone AF) [124], a u niewielkiego odsetku chorych, których wyjściowo cechowało przetrwałe AF, obserwuje się powrót rytmu zatokowego. Decyzja o dalszym postępowaniu; ablacji łącza AV lub farmakologicznej kontroli częstości komór albo ewentualnego doszczepienia elektrody przedsionkowej powinna być podejmowana w doświadczonych ośrodkach.

### **Rozrusznik resynchronizujący czy kardiowerter-defibrylator z funkcją resynchronizacji?**

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi chory z klasycznymi wskazaniami do CRT ma także wskazania do wszczęcia kardiowertera-defibrylatora ICD (przy założeniu, że spodziewane przeżycie przekracza 12 miesięcy) [78]. Duże znaczenie praktyczne ma kwestia wyboru pomiędzy samą CRT, CRT w połączeniu z ICD albo samym ICD. Aktualne wytyczne nie dają jednoznacznego rozstrzygnięcia. Przydatne mogą być wnioski z 2 metaanaliz. Rivero-Ayerza i wsp. uwzględnili 5 największych badań z randomizacją wykorzystujących CRT jako element leczenia NS (CARE-HF, COMPANION, MIRACLE, MUSTIC, MUSTIC AF) i w grupie ponad 2300 chorych w III lub IV klasie NYHA porównywali przyczyny zgonów [125]. Wyniki tej metaanalizy wykazały zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 29%, a śmiertelności z powodu NS o 38%. Nie obserwowano natomiast wpływu na ryzyko nagłego zgonu. Lam i Owen dokonali porównań w 3 grupach - chorych z CRT + ICD, chorych z samą CRT i chorych z samym ICD. Łącznie oceną objęto 12 badań z udziałem przeszło 8 tysięcy chorych z NS [126]. Wykazano, że każdy z tych rodzajów

stymulacji powodował istotne zmniejszenie śmiertelności całkowitej w porównaniu z optymalną farmakoterapią, natomiast nie wykazano przewagi połączenia CRT z ICD nad każdą z tych metod z osobna zarówno w całej analizowanej populacji, jak i u chorych z NS w III lub IV klasie NYHA[119].

Ustalenie korzyści z dołączenia do CRT funkcji defibrylatora wymaga podjęcia dalszych badań.

### **Wskazania do stałej stymulacji**

Stymulacja prawej komory (stymulacja komór z jednego miejsca, najczęściej z okolicy wierzchołka prawej komory) prowadzi do istotnego zaburzenia synchronii skurczu i niesie ze sobą niekorzystny wpływ na czynność lewej komory [127].

U chorych ze wskazaniami do wszczęcia stymulatora (pierwsza implantacja lub wymiana konwencjonalnego stymulatora) wytyczne ESC każą rozpatrywać możliwość wykorzystania CRT u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca - III-IV klasa NYHA pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego, z LVEF  $\leq$  35% oraz poszerzeniem lewej komory [78].

### **Szerokość i morfologia kompleksów QRS, CRT - niższe klasy NYHA**

U chorych z NS cechy dyssynchronii skurczowej i rozkurczowej występują u ok. 40 - 80% w zależności od zaawansowania choroby, szerokości zespołów QRS i przyjętych kryteriów echokardiograficznych [48, 49]. Należy podkreślić, że dyssynchronia elektryczna nie jest tożsama z dyssynchronią mechaniczną (u części chorych z szerokimi zespołami QRS dyssynchronia skurczu jest miernie wyrażona, natomiast u części chorych z wąskimi zespołami QRS obecne są wyraźne cechy dyssynchronii skurczu w badaniu echokardiograficznym). Nie zawsze skrócenie czasu trwania QRS koreluje z poprawą (np. u chorych z samą stymulacją lewokomorową obserwuje się poszerzenie QRS przy wymiernych korzyściach klinicznych). Niektóre badania wskazują nie tyle na określone wartości czasu trwania kompleksów QRS, co na pozytywne znaczenie rokownicze wielkości skrócenia czasu trwania zespołów QRS [128-131].

Badania nad CRT u chorych z NS i wąskimi zespołami QRS prowadzone były na niewielkich grupach chorych i z krótkim okresem obserwacji. W

zakończonym w roku 2008 - RethinQ, oceniano korzyści kliniczne z wszczepienia rozrusznika dwukomorowego u chorych z objawami NS w III klasie NYHA, ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF < 35%), zespołami QRS (<130 ms) i objawami dyssynchronii mechanicznej w badaniu echokardiograficznym (badana grupa obejmowała 172 chorych, ze średnią LVEF - 25%). Wszystkim wszczepiono kardiowerter-defibrylator (ICD) z dodatkowym układem stymulacji dwukomorowej, a następnie randomizowano ich do grupy z aktywną funkcją CRT i do grupy, w której pozostawiono tylko funkcję stymulatora (bez resynchronizacji). Na zakończenie 6-miesięcznej obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic w poprawie tolerancji wysiłku (mierzonej za pomocą średniego szczytowego zużycia tlenu), nie było także różnic pod względem jakości życia, wyniku testu 6-minutowego marszu oraz wskaźników echokardiograficznych. W grupie CRT poprawiła się jedynie klasa NYHA [119, 132]. Wyniki te pokrywają się z rezultatami badania PROSPECT.

Kwestia zastosowania CRT w populacjach chorych z upośledzoną funkcją lewej komory, ale pozostających w klasie objawowej NYHA I – II wymaga dużych, randomizowanych badań klinicznych. Wstępne wyniki badań opartych na niewielkich grupach (skąpoobjawowi chorzy - ramię badania CONTAK-CD czy MIRACLE ICD II) sugerują potencjalne korzyści, jak regresja remodelingu, czy poprawa tolerancji wysiłku [30]. Podobna sytuacja dotyczy chorych z wąskimi zespołami QRS (wyniki prospektywnego, randomizowanego badania RethinQ omówiono powyżej) [43].

Niewielki odsetek chorych z blokiem prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB) włączanych do CRT (badanie MIRACLE, CONTAK CD) osiągało podobne korzyści w okresie obserwacji. Autorzy sugerują, iż korzyści z CRT warunkowane są istnieniem wyjściowej dyssynchronii mechanicznej (którą koryguje CRT) niezależnie od morfologii poszerzonego QRS (LBBB, RBBB czy też poszerzenie QRS o innym obrazie).

### **CRT jako element kompleksowej terapii NS**

Obiecujące wyniki kliniczne zastosowania CRT w terapii NS wynikają po części z faktu, że CRT stanowi nie tylko objawowe leczenie NS, lecz również

leczenia przyczynowe, stanowiąc swoisty „bypass elektryczno-mechaniczny”. Koryguje jeden z patofizjologicznych mechanizmów NS – dyssynchronię mechanicznej pracy serca. Należy przy tym stanowczo podkreślić, że CRT pozostaje tylko jednym z elementów kompleksowej terapii NS, która obejmuje zmiany stylu życia (zaprzestanie palenia tytoniu, odpowiednia dieta, zwalczanie nadwagi, restrykcje płynowe, limitowanie podaży soli kuchennej, alkoholu, szczepienia ochronne itp), optymalizowaną w czasie regularnych kontroli lekarskich farmakoterapię, trening fizyczny, terapię schorzeń współistniejących i unikanie leków niewskazanych w NS. Efekt wdrożenia CRT warunkowany jest wieloma czynnikami, w tym szeregiem czynników niekorzystnego rokowania w NS (Tabela 1) i nie wynika wyłącznie z poprawy funkcji mechanicznej serca [1].

**Tabela 1.** Czynniki niekorzystnego rokowania w przewlekłej niewydolności serca.

Zaadaptowano z wytycznych ESC odnośnie rozpoznawania i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca 2008: *European Heart Journal* 2008; 29: 2388-2442)

NZK – nagłe zatrzymanie krążenia, NS – przewlekła niewydolność serca, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, NYHA – skala nasilenia objawów w NS New York Heart Association, BMI – wskaźnik masy ciała, LV – lewa komora serca, VE/VCO<sub>2</sub> - ekwiwalent oddechowy dla

dwutlenku węgla (parametr wentylacji wysiłkowej w trakcie testu spiroergometrycznego), BUN – azot mocznikowy krwi, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca, RV – prawa komora serca  
\* - czynniki o dużej sile predykcyjnej

<b>Czynniki demograficzne</b>	<b>Parametry kliniczne</b>	<b>Parametry elektrokardiograficzne</b>	<b>Wydolność wysiłkowa</b>	<b>Parametry biochemiczne</b>	<b>Wyniki badań obrazowych</b>
<i>Zaawansowany wiek*</i>	<i>Niedociśnienie*</i>	<i>Tachykardia</i>	<i>Zmniejszone obciążenie, niskie szczytowe zużycie tlenu*</i>	<i>Znacznie podwyższone stężenia BNP/NT pro-BNP*</i>	<i>Niska LVEF*</i>
<i>Niedokrwienność etiologia NS*</i>	<i>NYHA III-IV*</i>	<i>Załamki Q</i>		<i>Hiponatremia*</i>	
<i>NZK w wywiadzie*</i>	<i>Wcześniejsza hospitalizacja z powodu NS*</i>	<i>Szerokie zespoły QRS*</i>		<i>Podwyższone stężenia troponin*</i>	
		<i>Przerost LV</i>		<i>Podniesione biomarkery neurohormonalnej aktywacji*</i>	
		<i>Złożone komorowe zaburzenia rytmu*</i>		<i>Podwyższone stężenie kreatyniny / BUN</i>	<i>Zwiększone objętości LV</i>
<i>Zła współpraca pacjenta</i>	<i>Tachykardia</i>	<i>Niska zmienność rytmu serca</i>	<i>Krótki dystans testu sześciominutowego marszu</i>	<i>Podwyższone stężenie bilirubiny, anemia</i>	<i>Niski wskaźnik serca</i>
<i>Dysfunkcja nerek</i>	<i>Rzężenia nad polami płucnymi</i>	<i>Migotanie przedsionków</i>	<i>Wysokie nachylenie krzywej VE/VCO<sub>2</sub></i>	<i>Podwyższone stężenie kwasu moczowego</i>	<i>Wysokie ciśnienie napełniania LV</i>
<i>Cukrzyca</i>	<i>Stenoza aortalna</i>	<i>Naprzemienność załamka T</i>	<i>Oddychanie periodyczne</i>		<i>Restrykcyjny profil napływu mitralnego, nadciśnienie płucne</i>
<i>Niedokrwistość</i>	<i>Niskie BMI</i>				<i>Upośledzona funkcja RV</i>
<i>POChP</i>	<i>Zaburzenia oddychania podczas snu</i>				
<i>Depresja</i>					

## BNP i NT-proBNP

W 1988 roku Sudoh i wsp. wyizolowali z mózgu świni nieznaną wcześniej peptyd o działaniu natriuretycznym, hipotensyjnym oraz rozluźniającym mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych, który w swojej biologicznej aktywności przypominał poznany wcześniej przedsionkowo peptyd natriuretyczny (ANP). Autorzy nazwali odkryty przez siebie peptyd mózgowym czynnikiem natriuretycznym (BNP) [133]. Późniejsze badania nad BNP wykazały, że powstaje on głównie w miocytach komór serca (w niewielkich ilościach również w miocytach przedsionków oraz fibroblastach zlokalizowanych w mięśniu sercowym). Stąd spotykane w piśmiennictwie zamienne określanie BNP jak peptyd natriuretyczny typu B. Gen dla BNP zlokalizowany jest na chromosomie 1 i koduje składający się ze 108 aminokwasów prohormon proBNP. Niewielkie ilości tego prohormonu magazynowane są w ziarnistościach plazmatycznych produkujących go komórek, ale wzrost stężenia BNP odbywa się głównie poprzez szybki wzrost ekspresji genu dla BNP. Pro-BNP po uwolnieniu zostaje przecięty na 32-aminokwasowy BNP oraz 76-aminokwasowy NT-proBNP (N-końcowa część peptydu proBNP), który jest biologicznie nieaktywny [134].

Głównym bodźcem zwiększającym uwalnianie i produkcję BNP jest wzrost napięcia ścian komór serca, ale też w mniejszym stopniu, niedokrwienie oraz endo- i parakrynną modulacja neurohormonów i cytokin. Zaliczany do rodziny peptydów natriuretycznych (obok ANP, CNP czy urodilataty) BNP zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie cGMP przyłączając się do receptora błonowego typu A (NPR-A). Efektami biologicznymi BNP jest wzrost natriurezy i diurezy, spadek aktywności układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz wazodylatacja. BNP rozkładany jest po związaniu do receptora NPR-C przez neutralne endopeptydazy, podczas gdy NT-proBNP jest eliminowany z organizmu głównie poprzez wydalanie w postaci niezmienionej przez nerki. Czas półtrwania BNP wynosi 20 minut, w przypadku NT-proBNP – 120 minut; stężenie NT-proBNP jest około 6 razy większe niż BNP [135].

BNP i NT-proBNP można oznaczać metodami radioimmunologicznymi i immunochemicznymi. NT-proBNP jest jednak bardziej odporny na degradację proteolityczną i posiada większą stabilność w zamrożonych próbkach osocza, a jego precyzyjne oznaczenie jest możliwe bez konieczności ekstrakcji próbek lub długiego okresu ich inkubacji. Ponadto na jego stężenie nie ma wpływu pozycja ciała chorego, uprzedni wysiłek fizyczny i gwałtowne zmiany objętości płynów ustrojowych. Stężenia BNP i NT-proBNP znacząco wzrastają między innymi w niewydolności

serca, nadciśnieniu tętniczym, zwężeniu zastawki aortalnej, nadciśnieniu płucnym, niewydolności nerek. Koncentracja obu peptydów jest również wyższa u osób z LVH, tachykardią, przeciążeniem prawej komory serca, w niedokrwieniu mięśnia sercowego, hipoksemii, marskości wątroby, sepsie czy zakażeniu. Poziom NT-proBNP jest wyższy u kobiet niż u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem. Z badań Loke i wsp wynika, że średnie stężenie BNP i NT-proBNP jest wyższe u kobiet w porównaniu z mężczyznami odpowiednio o 25% i 75%, a wraz ze starzeniem się organizmu, na każdą dekadę koncentracja NT-proBNP rośnie średnio o 74% [136]. Wpływ na obniżenie stężenia omawianych peptydów mają beta-adrenolityki, inhibitory ACE, diuretyki i spironolakton oraz otyłość [137].

W praktyce klinicznej uwagę zwraca wysoka czułość (80-99%) oznaczeń NT-proBNP oraz BNP w różnicowaniu duszności pochodzenia sercowego od pozasercowego w diagnostyce stanów ostrych na izbie przyjęć [138, 139]. Wyniki badań podkreślają wartość oznaczeń ww. markerów w przewidywaniu rozwoju przewlekłej niewydolności serca, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych po ostrych zespołach wieńcowych oraz całkowitej śmiertelności i zdarzeń sercowo-naczyniowych w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca [140-142]. W badaniu Suzuki i wsp. u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca, jak i w grupie z nadciśnieniem tętniczym bez jej przerostu, stężenie BNP silnie korelowało z występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych, co potwierdzają 2 analizy podgrup badania LIFE (183 i 945 chorych z nadciśnieniem tętniczym i LVH) [143-145]. Stężenia BNP i NT-proBNP powiązane są ze stanem klinicznym pacjentów, zaawansowaniem choroby w przypadku wad zastawkowych jak stenoza i niedomykalność aortalna, niedomykalność mitralna oraz są pomocne w określaniu efektów zabiegu chirurgicznego leczenia stenozy aortalnej [135, 146, 147]. Nieliczne małe badania donoszą o podniesionych wartościach stężeń BNP i NT-proBNP u chorych z migotaniem przedsionków, nawet w grupie bez organicznej choroby serca oraz o ich predykcyjnym znaczeniu w przewidywaniu powodzenia kardiowersji [135].

Oznaczanie stężeń BNP i NT-proBNP znajduje kliniczne zastosowanie w rozpoznaniu oraz monitorowaniu leczenia niewydolności serca według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego odnośnie rozpoznawania i leczenia



ostrej jak i przewlekłej niewydolności serca z roku 2008 (kryteria rozpoznania – Tabela 2) [1]. Poza diagnostycznymi wartościami BNP i NT-proBNP posiadają znaczenie prognostyczne w aspekcie przewidywania śmiertelności całkowitej oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, rehospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych z objawową niewydolnością serca i asymptomatyczną dysfunkcją lewej komory serca, co zostało udowodnione w dużych badaniach klinicznych: Val-HeFT (4305 chorych), V-HeFT, SAVE, Copernicus, ANZ Heart Failure Trial [148-152]. Analizy porównawcze BNP i NT-proBNP (head to head) w aspekcie siły prognostycznej ww. markerów w przewidywaniu niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych nie wykazały istotnych różnic w grupach chorych z niewydolnością serca [1, 153]. Warto również wspomnieć o nielicznych badaniach nad terapią NS monitorowaną za pomocą stężeń BNP lub NT-proBNP (BNP lub NT-proBNP- guided therapy); gdzie porównywano strategie lecznicze – leczenie NS według aktualnych zaleceń towarzystw naukowych w grupie zorientowanej na poprawę kliniczną oraz w grupie, gdzie celem było obniżenie BNP lub NT-proBNP do zakładanych poziomów (Jourdain i wsp. docelowe stężenie BNP: < 100 pg/ml; Troughton i wsp. – NT-proBNP: < 200 pmol/l). Tu w kilkumiesięcznych obserwacjach strategia oparta na kontroli poziomów peptydów natriuretycznych cechowała się mniejszą ilością zdarzeń sercowo-naczyniowych, zaostrzeń NS i hospitalizacji z powodu NS [154, 155].

**Tabela 2.** Interpretacja wyników osoczowego stężenia BNP i NT-proBNP w rozpoznawaniu przewlekłej niewydolności serca (NS) wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [1].

	<b>NS mało prawdopodobna</b>	<b>NS: rozpoznanie niepewne</b>	<b>NS prawdopodobna</b>
<b>BNP (pg/ml)</b>	< 100	100 – 400	> 400
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	< 400	400 - 2000	> 2000

## II. CELE PRACY

1. Ocena funkcji lewej komory oraz dyssynchronii przedsionkowo-komorowej, śród- i międzykomorowej u chorych przed wdrożeniem CRT oraz po zabiegu wszczepienia stymulatora resynchronizującego.
2. Określenie przydatności parametrów echokardiograficznych w przewidywaniu korzyści z wszczepienia stymulatora resynchronizującego.

### **III. MATERIAŁ I METODYKA**

## **Kryteria włączenia do badania**

Założenia badania obejmowały chorych pełnoletnich, z przewlekłą niewydolnością serca, pozostających w III lub IV klasie NYHA (New York Heart Association) pomimo optymalnej farmakoterapii zgodnie z aktualnymi wytycznymi Polskiego oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, z szerokością QRS powyżej 130 ms w rutynowym elektrokardiogramie, z wymiarem końcowo-rozkurczowym lewej komory  $\geq 55$  mm oraz z frakcją wyrzutową lewej komory serca  $\leq 35\%$ .

Do badania włączono 74 kolejnych pacjentów I Kliniki Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego wstępnie kwalifikowanych do CRT w okresie 2007 - 2008 r., w wieku 45 – 86 lat. Kryteriów włączenia do badania nie spełniło 8 chorych, 2 chorych nie wyraziło zgody na wszczepienie rozrusznika resynchronizującego. W przypadku 2 osób ze względu na warunki anatomiczne nie udało się implantować elektrody lewokomorowej. Ostatecznie badaniem objęto 60 chorych, którym implantowano dwukomorowy stymulator resynchronizujący (CRT-P) lub, u 18 chorych, dwukomorowy stymulator resynchronizujący z funkcją kardiowertera-defibrylatora (CRT-D).

## **Kryteria wykluczające z badania**

Na kryteria wyłączone z badania składały się:

- brak zgody pacjenta na udział w badaniu
- niestabilna dławica piersiowa
- świeży zawał mięśnia sercowego
- zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego lub przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych wykonany w przeciągu ostatnich 3 miesięcy
- konieczność dożylnych infuzji amin katecholowych lub innych środków inotropowo dodatnich
- oczekiwana długość życia z powodu obecności innych chorób przewlekłych wynosząca mniej niż rok
- chorzy po przeszczepie serca
- kobiety w ciąży

- chorzy biorący udział w innym programie mogącym wpłynąć na wynik badania
- obecność mechanicznej zastawki prawego serca lub ciężkie, strukturalne wady zastawkowe
- odwracalne przyczyny niewydolności serca
- zaburzenia psychiczne i inne przyczyny niestosowania się do zaleceń lekarskich

## **WYKONANE BADANIA**

### **Wywiad i badanie fizykalne**

W kwalifikacji chorych do implantacji stymulatora z funkcją resynchronizującą zebrano szczegółowy wywiad w celu ustalenia nasilenia objawów klinicznych oraz wykonano badanie fizykalne z pomiarami antropometrycznymi (waga, wzrost, wskaźnik masy ciała – BMI, obwód talii). Na podstawie wywiadu, poprzedniej dokumentacji medycznej oraz wyniku badania koronarograficznego i echokardiograficznego ustalano etiologię niewydolności serca - niedokrwienną lub z przyczyn innych niż niedokrwienna („nieniedokrwienna”) NS.

### **Badania biochemiczne**

U wszystkich chorych wykonywano standardowe badania laboratoryjne - oznaczono podstawowe parametry biochemiczne obejmujące: morfologię krwi, lipidogram, poziom glikemii na czczo, poziom elektrolitów (sód, potas), mocznik, kreatyninę, kwas moczowy, TSH celem oceny potencjalnych, odwracalnych przyczyn NS oraz w celu oceny funkcji innych narządów. Oznaczono także stężenie NT-proBNP w osoczu metodą elektrochemiluminescencyjną (ECLIA) przy użyciu odczynników firmy Roche oraz analizatora Modular P (zastosowana metoda charakteryzuje się czułością analityczną 5 pg/ml).

### **Elektrokardiogram**

U każdego chorego wykonywano spoczynkowy 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram (EKG) w celu oceny m. in. rytmu serca, szerokości zespołów QRS, ich morfologii oraz obecności patologicznych załamków Q.

### **Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej**

U każdego chorego przed zabiegiem wykonywano zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej przednio-tylne i boczne, w których zwracano szczególną uwagę na wielkość serca i obecność cech niewydolności serca.

### **Test sześciominutowego marszu**

W celu określenia stopnia wydolności wysiłkowej chorych wykonywano test sześciominutowego marszu (6-MWT). Po sześciu minutach marszu lub przedwczesnym ukończeniu testu odnotowywano pokonany dystans oraz powód zakończenia próby.

Kryterium wykluczającym z udziału w teście była niepełnosprawność uniemożliwiająca samodzielne chodzenie chorego z przyczyn kardiologicznych oraz innych (ortopedycznych, neurologicznych, itp). Przyczyną przedwczesnego zakończenia 6-MWT były objawy niezwiązane z NS (jak np. chromanie przestankowe) skutkujące wyłączeniem wyniku testu z późniejszej analizy.

### **Badanie echokardiograficzne**

U badanych wykonano badanie echokardiograficzne (M-mode i 2D oraz badanie metodą Dopplera) w celu oceny morfologii i funkcji lewej komory serca (aparatur General Electric VIVID 7, głowicą o częstotliwości 2,5 MHz) według standardów echokardiografii klinicznej Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [156]. Wielkość lewej komory i frakcja wyrzutowa ocenione zostały dwupłaszczyznową metodą Simpsona w projekcji dwu- i czterojamowej.

Funkcję rozkurczową lewej komory badano na podstawie oceny parametrów napływu mitralnego metodą dopplera pulsacyjnego. Mierzono prędkość maksymalną fali wczesnego napełniania (E), prędkość maksymalną fali późnego napełniania (A),

stosunek E/A, czas deceleracji fali E (DT), czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT). Panująca niezgodność co do norm oceny napływu mitralnego w piśmiennictwie sprawiła, że w analizie przyjęto wartości i stanowisko ESC pochodzące z raportu grupy roboczej w sprawie rozpoznawania niewydolności rozkurczowej serca: za zwolnioną relaksacją przemawiają:  $E/A < 1$  (<50 rz.),  $E/A < 0.5$  (>50 rz.);  $DT > 220$  ms (<50 rz.),  $DT > 280$  ms (>50 rz.); profil restrykcyjny rozpoznaje się przy wartościach:  $E/A > 2$ , czas deceleracji E <150 ms, IVRT <60 ms [157].

Fala zwrotna przez zastawkę mitralną została oceniona w badaniu z kolorowym obrazowaniem przepływu metodą doplera w projekcji czterojamowej, a jej wielkość określano jako odsetek powierzchni przedsionka wyznaczonej w wyżej wymienionej projekcji.

Został obliczony wskaźnik Tei (MPI, myocardial performance index, wskaźnik pracy serca) tj. suma czasu skurczu i rozkurczu izowolumetrycznego podzielona przez czas wyrzutu aortalnego przy użyciu formuły:  $MPI = (a - b) / b$ , gdzie a - czasu od końca napływu mitralnego do początku następnego napływu mitralnego, b - czas wyrzutu aortalnego.

Wszystkie wartości zostały obliczone na podstawie średniej z pomiarów wykonanych w co najmniej trzech zarejestrowanych cyklach pracy serca.

U wszystkich chorych standardowe badanie echokardiograficzne zostało poszerzone o badanie metodą tkankowej echokardiografii doplerowskiej (TDI) w prezentacji 2D w projekcjach koniuszkowych, 2-, 3- i 4 jamowej. Oceniono napływ płucny metodą doplera pulsacyjnego oraz ruch pierścienia zastawki mitralnej i trójdzielnej metodą rekonstruowanego M-mode.

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

### **Ocena dyssynchronii śród- i międzykomorowej**

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

Krzywe prędkości mięśnia lewej komory serca z dwunastu segmentów (przegrodowy, boczny, przednio-przegrodowy, tylny i dolny - zarówno podstawnych, jak i środkowych) zostały zrekonstruowane off-line. Oceniono czas od początku QRS w elektrokardiogramie do szczytowej prędkości miokardium (T) w tkankowej echokardiografii doplerowskiej znakowanej kolorem.

Odcinkowe odkształcenie mięśnia sercowego (strain) i prędkość odcinkowego odkształcenia miokardium (strain rate) zostały zanalizowane na podstawie danych uzyskanych w TDI. W czasie zapisywania danych uzyskiwanie najlepszej jakości obrazu osiągnęto poprzez użycie obrazu w sektorze o jak najmniejszym kącie bramkowania, typowo  $> 140$  bramek / s . Kąt pomiędzy wiązką doplera a ścianą miokardium był mniejszy niż  $30^\circ$ .

W badaniu oceniono następujące parametry skurczowej dyssynchronii:

- odchylenie standardowe Ts 12 segmentów lewej komory serca (Ts\_SD)
- maksymalną różnicę Ts pomiędzy dwoma z 12 segmentów lewej komory serca (Ts\_12).
- maksymalną różnicę Ts pomiędzy dwoma z 6 podstawnych segmentów lewej komory serca (Ts\_6\_podst)
- absolutną różnicę Ts pomiędzy segmentami ścian wolnych i przegrodowych zarówno podstawnymi jak i środkowymi (Ts\_przegr\_wolna)
- absolutną różnicę Ts pomiędzy podstawnymi segmentami ścian wolnych i przegrodowych zarówno podstawnymi, jak i środkowymi (Ts\_podst\_przegr\_wolna)
- absolutną różnicę Ts pomiędzy podstawnymi segmentami przegrody międzykomorowej i ściany bocznej (Ts\_przegr\_bok)
- absolutną różnicę Ts pomiędzy podstawnymi segmentami przegrody międzykomorowej i ściany tylnej (Ts\_przegr\_tył).

Na segmenty przegrodowe składały się segment przegrodowy i przednio-przegrodowy, a na segmenty ściany wolnej – segment ściany bocznej i tylnej.

W podobny sposób analizowano wykresy prędkości odkształcenia mięśnia sercowego (Tsr) i prędkości miokardium w tkankowej echokardiografii znakowanej kolorem (T).

Do oceny dyssynchronii pomiędzy prawą i lewą komorą zastosowano parametry:

- absolutną różnicę Ts, Tsr oraz T pomiędzy podstawnymi segmentami przegrody międzykomorowej i podstawnymi segmentami ściany wolnej prawej komory (Ts-IVD, Tsr-IVD oraz T-IVD).
- wskaźnik opóźnienia międzykomorowego (IVMD) - różnica czasu trwania okresów przedwyrzutowych lewej i prawej komory.

### **Ocena dyssynchronii przedsionkowo-komorowej**

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

Analiza nagrań echokardiograficznych odbywała się według zaleceń poświęconych wykonywaniu i analizie badań echokardiograficznych w kwalifikacji do CRT oraz poświęconych ocenie jej efektów, zamieszczonych w wytycznych grupy roboczej American Society of Echocardiography oraz zaleceń European Association of Echocardiography [92, 158].

### **Typ stymulatora i parametry stymulacji**

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

Wszystkie elektrody implantowano z dostępu przezżylnego. Elektrode prawokomorową, zgodnie z decyzją operatora, umieszczano w pozycji przegrodowej



lub torze wypływu prawej komory (RVOT), elektrodę lewokomorową, stosownie do wyniku wenogramu, w pozycji bocznej lub tylnobocznej, w jednej z żył spływających do zatoki wieńcowej. Próg stymulacji elektrody lewokomorowej wynosił  $< 3,5$  V. Elektrodę przedsionkową umieszczano w uszku prawego przedsionka.

U chorych z przewlekłym migotaniem przedsionków częstość akcji komór kontrolowano za pomocą beta-andrenolityku oraz digoksyny, w razie nieuzyskania zadowalającej kontroli ( $< 95\%$  zespołów QRS wystymulowanych) – decydowano o ablacji łącza przedsionkowo-komorowego (1 przypadek w badanej grupie).

Opóźnienie przedsionkowo-komorowe (AV-delay) pozostawiano standardowo zaprogramowane na 150 / 120 ms, jedynie w razie przewodzenia własnych pobudzeń zmniejszono celem uzyskania stymulacji komorowej. Opóźnienie międzykomorowe (VV-delay) pozostawiano w standardowej wartości 4 ms, jedynie w razie braku elektrokardiograficznych cech udziału stymulacji lewokomorowej, optymalizowano w oparciu EKG odczytywanego z powierzchni ciała do momentu uzyskania zsumowanego obrazu QRS stymulacji dwukomorowej w odprowadzeniu V1.

### **Badania po zabiegu implantacji CRT**

Po zabiegu wykonywano spoczynkowe, 12-odprowadzeniowe EKG z oceną szerokości zespołów QRS.

Wykonywano standardowe zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodniej oraz bocznej z oceną pozycji końcówek elektrod. W zdjęciu bocznym oceniano odległość między elektrodami komorowymi, tj. dystans pomiędzy liniami równoległymi do osi długiej ciała (pionowymi w negatywie rentgenowskim) przechodzącymi przez końcówki elektrod komorowych.

W kontrolnym badaniu echokardiograficznym wykluczano obecność ewentualnych powikłań zabiegu wszczepienia stymulatora resynchronizującego.

Stosownie do stanu klinicznego oraz schorzeń współwystępujących wykonywano ewentualnie dodatkowe, wymagane badania.

### **Ambulatoryjna wizyta kontrolna**

Ostatni etap stanowiła ambulatoryjna wizyta kontrolna po 3 miesiącach (12 – 16 tygodni) od wszczęcia układu stymulującego, która obejmowała:

- badanie fizykalne z pomiarami antropometrycznymi w celu oceny aktualnych objawów niewydolności serca oraz schorzeń towarzyszących
- wykonanie standardowych badań laboratoryjnych oraz oznaczenie poziomu NT-proBNP
- kontrolny zapis EKG
- badanie echokardiograficzne z oceną parametrów jak przed wszczęciem CRT
- test sześciominutowego marszu

### **Kryterium odpowiedzi na terapię resynchronizującą**

Chorych, którzy w omawianym okresie obserwacji wykazali zmniejszenie objętości końcowo-skurczowej lewej komory serca o co najmniej 10 % w porównaniu do wartości wyjściowej, określano jako odpowiadających na CRT, w przypadku zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub braku redukcji LVESV o  $\geq 10\%$  - jako nie odpowiadających na terapię resynchronizującą.

### **Przebieg badania**

W grupie 60 chorych włączonych do badania kontrolowano parametry stymulacji oraz w razie potrzeby przeprowadzano ich modyfikację przed wypisaniem z Kliniki.

U 2 chorych bezpośrednio po zabiegu doszło do odklinowania elektrody przedsionkowej, 1 osoba wymagała repozycji elektrody lewokomorowej. W trakcie kontroli poimplantacyjnej (ok. 4 tygodnie po zabiegu) przeprowadzano ocenę gojenia rany oraz parametry funkcji stymulatora, przeprowadzając w razie potrzeby ich modyfikację pod kontrolą EKG. U jednej osoby z utrwalonym migotaniem przedsionków w ocenie w trakcie wizyty 4 tygodnie po implantacji CRT, nie udało się uzyskać farmakologicznej kontroli częstości rytmu komór. Wykonano ablację łącza przedsionkowo-komorowego. Okres obserwacji przedłużono do 3 miesięcy po zabiegu ablacji.

W okresie obserwacji 3 pacjentów zmarło: jeden z powodu udaru mózgu, jeden w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego, jeden nagle; z niewyjaśnionej przyczyny. Siedmiu pacjentów (11,7%) w okresie obserwacji po CRT było hospitalizowanych z powodu zaostrzenia NS.

Ze względu na niezadowalającą zmienność wyników analizy ruchu pierścieni przedsionkowo-komorowych w trybie rekonstruowanego M-mode przez jednego oraz dwóch badaczy przekraczającą 20%, metodę wykluczono z analizy między- i śródkomorowej dyssynchronii mechanicznej.

### **Charakterystyka badanej grupy**

Wśród sześćdziesięciu chorych objętych badaniem (57 mężczyzn - 95%, 3 – kobiety – 5%, średni wiek -  $66,3 \pm 8,7$  lat ) u 71,7% pacjentów tło NS miało charakter niedokrwienny, 28,3% - nieniedokrwienny.

W grupie badanej 61,6% chorych pozostawało w rytmie zatokowym, 16,7% miało napadowe migotanie przedsionków a 21,7% - utrwalone migotanie przedsionków. Wcześniej wszczepiony rozrusznik serca lub kardiowerter-defibrylator został rozbudowany do układu CRT u 14 pacjentów (23,3%). Kardiowerter-defibrylator z funkcją resynchronizacji został wszczepiony u 18 chorych (30,0%). Schorzenia współistniejące obejmowały: nadciśnienie tętnicze - u 65,0% chorych, cukrzycę - u 41,7% oraz przewlekłą chorobę nerek – u 33,3%. Zaburzenia przewodnictwa pod postacią bloku lewej odnogi pęczka Hisa, bloku prawej odnogi pęczka Hisa i zaburzeń przewodnictwa o innej morfologii występowały odpowiednio u 65,0%, 1,7%, i 33,3% chorych. W farmakoterapii inhibitory konwertazy angiotensyny i/lub blokery receptora dla angiotensyny stosowało 85,0% badanych, beta-adrenolityki - 96,7%, diuretyki pętlowe - 88,3%, spironolakton lub eplerenon - 66,7%, digoksyne - 21,7%, amiodaron – 30,0%. Farmakoterapię stosowaną przed włączeniem do badania utrzymano u wszystkich badanych w trzymiesięcznym okresie obserwacji.

Charakterystykę kliniczną i czynniki stylu życia badanej populacji zamieszczono w Tabeli 3.

### **Analiza statystyczna**

Do opracowania baz danych i analizy statystycznej wyników zostało wykorzystane oprogramowanie SAS System, wersja 9.1 (SAS institute Inc., Cary North Karolina, USA).

W teście Shapiro-Wilka (PROC UNIVARIATE oprogramowania SAS) została sprawdzona zgodność rozkładu analizowanych zmiennych ciągłych z rozkładem normalnym. W przypadku zmiennych niespełniających kryteriów rozkładu normalnego ( $p < 0,05$ ) zmienne zostały poddane transformacji logarytmicznej ( $\log X$ ), co umożliwiło włączenie ich do analizy z zastosowaniem testów parametrycznych.

Charakterystyka populacji została sporządzona przy zastosowaniu statystyk opisowych. Dane ilościowe zostały przedstawione jako średnie arytmetyczne z odchyleniami standardowymi (SD), a w przypadku danych niespełniających kryteriów normalności rozkładu – jako średnie geometryczne z przedziałem ufności (CI – 95%). Zmienne jakościowe przedstawiano jako proporcje. Średnie wartości poszczególnych zmiennych analizowane przy kolejnych etapach badania zostały porównane przy zastosowaniu testu t-Studenta i testu chi-kwadrat lub testu dokładności Fishera przy liczebności w co najmniej jednej z analizowanych komórek bazy  $\leq 5$  odpowiednio dla zmiennych ilościowych i jakościowych. Przy zastosowaniu procedury PROC CORR oprogramowania SAS został oceniony współczynnik korelacji pomiędzy wyjściowymi parametrami dyssynchronii mechanicznej a zmianą końcowo-skurczowej objętości lewej komory serca, frakcji wyrzutowej lewej komory oraz dystansu testu sześciominutowego marszu.

### **Uwagi**

Praca powstała w ramach projektu badawczego Komitetu Badań Naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego „Rola technik echokardiograficznych w kwalifikacji pacjentów z niewydolnością serca do leczenia stymulacją resynchronizującą” wykonanego w I Klinice Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Collegium w Krakowie w latach 2006-2008, kierowanego przez prof. dr hab. med. Danutę Czarnecką.

#### IV. WYNIKI

##### **Charakterystyka kliniczna chorych odpowiadających i nieodpowiadających na CRT**

Chorzy odpowiadający na CRT (57% badanych) nie różnili się istotnie od pacjentów bez odpowiedzi na terapię resynchronizującą (43%) w zakresie wieku, danych antropometrycznych, częstości palenia tytoniu obecnie i w przeszłości, farmakoterapii oraz chorób współistniejących jak przewlekła choroba nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca typu 2, przebyty udar mózgu, poza mniejszą częstością występowania nadciśnienia tętniczego (50% vs 84%,  $p=0,007$ ). W grupie z pozytywną odpowiedzią na terapię resynchronizującą rzadziej niewydolność serca miała etiologię niedokrwienną (62% vs 84%,  $p=0,04$ ) oraz rzadziej stwierdzane było utrwalone migotanie przedsionków (18% vs 27%,  $p = 0,048$ ).

Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami pod względem parametrów biochemicznych, jak hipercholesterolemia, hiperurykemia, niedokrwistość czy hiponatremia oraz częstości i typów wcześniej wszczepionych kardiostymulatorów (VVI lub DDD) lub kardiowerterów-defibrylatorów (DDD-ICD) poddawanych rozbudowie do układu CRT (up-grade), a także odsetka implantacji CRT z funkcją kardiowertera-defibrylatora (CRT-D).

Chorzy z jak i bez odwrotnego remodelingu LV nie wykazywali różnic w zakresie częstości złożonych arytmii komorowych, wywiadu nagłego zatrzymania krążenia, wcześniejszych hospitalizacji z powodu NS oraz częstości występowania patologicznych załamek Q w 12-odprowadzeniowym badaniu elektrokardiograficznym. Obydwie grupy nie różniły się w zakresie odsetka występowania trzeszczeń nad polami płucnymi w standardowym badaniu fizykalnym. W grupie chorych wykazujących co najmniej dziesięcioprocentowe zmniejszenie LVESV w okresie 3-miesięcznej obserwacji wyjściowo żaden chory nie wykazywał hipotensji, podczas gdy niedociśnienie było stwierdzane u 15% chorych bez  $\geq 10\%$  redukcji objętości końcowo-skurczowej lewej komory serca ( $p=0,02$ ).

Pośród parametrów echokardiograficznych niekorzystnego rokowania w NS powiększona prawa komora, nadciśnienie płucne oraz restrykcyjny napływ mitralny występowały równie często w grupie chorych odpowiadających jak i nie odpowiadających na CRT (Tabele 3 i 4).

**Tabela 3.** Charakterystyka kliniczna całej badanej grupy oraz podgrup chorych odpowiadających i nie odpowiadających na terapię resynchronizującą wg założonego kryterium zmniejszenia LVESV  $\geq 10\%$  - część 1.  
Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne (SD) lub jako liczbę osób (N) i odsetek (%)

	Cała badania grupa	Grupa odpowiadająca na CRT	Grupa nie odpowiadająca na CRT	p
	N = 60	N = 34	N = 26	
Wiek (lat)	66.3 (8.7)	65.8 (8.2)	67.1 (9.4)	0.60
Płeć (% mężczyzn)	57 (95%)	33 (97%)	24 (92%)	0.57
Waga (kg)	74.3 (13.9)	72.7 (12.4)	75.6 (16.3)	0.46
Wzrost (cm)	168.3 (7.7)	168.3 (7.8)	168.2 (7.7)	0.95
Wskaźnik masy ciała (BMI, kg/m <sup>2</sup> )	26.1 (4.3)	26.0 (3.0)	27.0 (5.0)	0.33
NYHA	3.1 (0.2)	3.1 (0.3)	3.1 (0.2)	0.91
Niedokrwienność etiologia niewydolności serca	43 (71%)	21 (62%)	22 (84%)	0.04
Przebyty zawał mięśnia sercowego	38 (63.3%)	20 (59%)	18 (69%)	0.43
Utrwalone migotanie przedsionków	13 (22%)	6 (18%)	7 (27%)	0.048
Nadciśnienie tętnicze w wywiadzie	39 (65%)	17 (50%)	22 (84%)	0.007
Cukrzyca typu 2	25 (42%)	12 (35%)	13 (50%)	0.30
POChP	11 (18%)	7 (21%)	4 (15%)	0.52
Hipercholesterolemia	46 (76%)	26 (76%)	20 (76%)	0.99
Hiperurykemia	17 (28%)	9 (26%)	8 (31%)	0.56
Niedokrwistość	2 (3%)	2 (6%)	0 (0%)	0.35
Hiponatremia	13 (22%)	9 (26%)	4 (15%)	0.32
up-grade VVI	2 (3%)	0 (0%)	2 (8%)	0.16
up-grade DDD	9 (15%)	6 (17%)	3 (11%)	0.47
up-grade DDD-ICD	3 (5%)	2 (6%)	1 (3%)	0.64
CRT-D	18 (30%)	11 (32%)	7 (27%)	0.56

**Tabela 4.** Charakterystyka kliniczna całej badanej grupy oraz podgrup chorych odpowiadających i nie odpowiadających na terapię resynchronizującą wg założonego kryterium zmniejszenia LVESV  $\geq 10\%$  - część 2.  
Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne (SD) lub jako liczbę osób (N) i odsetek (%)

	Cała badania grupa	Grupa odpowiadająca na CRT	Grupa nie odpowiadająca na CRT	p
	N = 60	N = 34	N = 26	
Przeżyty udar mózgu	4 (6.7%)	3 (9%)	1 (3%)	0.62
Niewydolność nerek	20 (33.3%)	8 (23%)	12 (46%)	0.09
Palenie tytoniu	9 (15%)	6 (17%)	3 (11%)	0.71
Palenie tytoniu w przeszłości	14 (23.3%)	9 (26%)	5 (19%)	0.55
Hipotensja	4 (7%)	0 (0%)	4 (15%)	0.02
Wcześniejsze hospitalizacje z powodu NS	50 (83%)	28 (82%)	20 (77%)	0.74
Stan po nagłym zatrzymaniu krążenia	4 (7%)	2 (6%)	2 (8%)	0.53
Trzeszczenia nad polami płucnymi	21 (35%)	10 (29%)	11 (42%)	0.13
Złożone arytmie komorowe	18 (30%)	11 (32%)	7 (27%)	0.56
Załamki Q	17 (28%)	10 (29%)	7 (27%)	0.58
Powiększona prawa komora serca	33 (55%)	18 (53%)	15 (58%)	0.64
Nadciśnienie płucne	28 (47%)	16 (47%)	12 (46%)	0.79
Napływ mitralny restrykcyjny	13 (22%)	9 (26%)	4 (15%)	0.73
LEKI: ACE-I/ARB	51 (85%)	30 (88%)	21 (81%)	0.48
β-adrenolityk	58 (96.7%)	33 (97%)	25 (96%)	0.99
Diuretyk pętlowy	53 (88.3%)	28 (82%)	25 (96%)	0.12
Diuretyk oszczędzający potas	40 (66.7%)	25 (73%)	15 (58%)	0.27
Glikozydy naparstnicy	13 (21.7%)	8 (23%)	5 (19%)	0.76
Amiodaron	18 (30%)	9 (26%)	9 (35%)	0.39

## **Podstawowe parametry kliniczne i echokardiograficzne w całej badanej grupie**

Po 3 miesiącach w całej grupie badanej średnia klasa NYHA zmniejszyła się z  $3,1 \pm 0,27$  do  $2,2 \pm 0,67$  ( $p < 0,001$ ), a dystans testu sześciominutowego marszu wzrósł z  $298,0 \pm 107,4$  m do  $373,1 \pm 127,1$  m ( $p < 0,001$ ).

Fracja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) wzrosła z  $21,7 \pm 4,8\%$  do  $26,0 \pm 4,8\%$  ( $p < 0,001$ ). Wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory serca (LVEDd) oraz wymiar końcowo-skurczowy lewej komory serca (LVESd) zmniejszyły się odpowiednio z  $73,3 \pm 8,9$  mm do  $71,5 \pm 9,9$  mm ( $p = 0,003$ ) oraz z  $62,4 \pm 10,3$  mm do  $60,6 \pm 11,3$  mm ( $p = 0,034$ ). Również objętość końcowo-rozkurczowa (LVEDV) oraz końcowo-skurczowa lewej komory serca (LVESV) uległy zmniejszeniu odpowiednio z  $244,3 \pm 83,8$  ml do  $226,4 \pm 88,6$  ml ( $p = 0,001$ ) oraz z  $192,8 \pm 71,9$  ml do  $168 \pm 76,5$  ml ( $p < 0,001$ ). Istotnie wzrosła objętość wyrzutowa lewej komory (SV) z  $51,5 \pm 16,6$  ml do  $57,7 \pm 16,9$  ml ( $p < 0,001$ ).

Stężenie NT-proBNP zmniejszyło się z  $2387,2 \pm 1836$  pg/ml do  $1844,5 \pm 1312$  pg/ml ( $p = 0,027$ ) (Tabela 5).



**Tabela 5.** Wybrane parametry echokardiograficzne oraz kliniczne w badanej grupie wyjściowo oraz po 3 miesiącach obserwacji. Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne (SD) lub jako liczbę osób (N) i odsetek (%). p - dla różnicy między badanymi parametrami po 3 miesiącach

	Wyjściowo	Po 3 miesiącach obserwacji	p
N	60	57	
LVEDd (mm)	73.3 (8.9)	71.5 (9.9)	0.003
LVESd (mm)	62.4 (10.3)	60.6 (11.3)	0.034
LVEDV (ml)	244.3 (83.8)	226.4 (88.6)	0.001
LVESV (ml)	192.8 (71.9)	168.7 (76.5)	<0.001
SV (ml)	51.5 (16.6)	57.7 (16.9)	<0.001
LVEF (%)	21.7 (4.8)	26.0 (4.8)	<0.001
6-MWT (m)	298.0 (107.4)	373.1 (127.1)	<0.001
NYHA	3.1 (0.27)	2.2 (0.67)	<0.001
NT-proBNP (pg/ml)	2387.2 (1836)	1844.5 (1312)	0.027

## Ocena korzyści z terapii resynchronizującej

Stopień odpowiedzi na CRT w badanej grupie w zależności od zastosowanej definicji zaadaptowanej z badań klinicznych przedstawiono w Tabeli 6, a graficzną ilustrację według wybranych 3 definicji odpowiedzi na CRT na podstawie badanej populacji przedstawia Rycina 8.

W analizowanej grupie odpowiedź na terapię resynchronizującą zdefiniowano jako co najmniej 10% zmniejszenie względem wartości wyjściowej objętości końcowo-skurczowej lewej komory serca po 3 miesiącach obserwacji od implantacji dwukomorowego układu stymulującego.

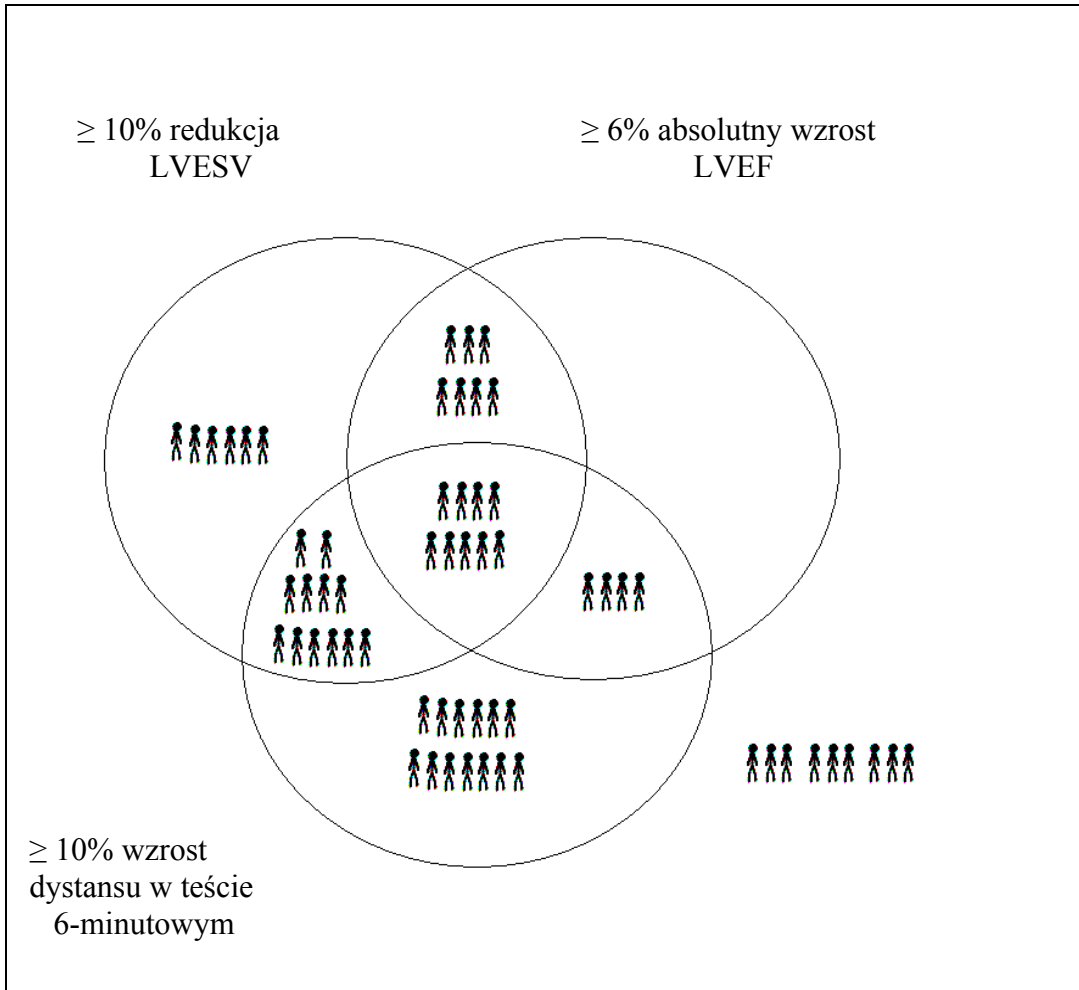
Dziewięciu pacjentów nie spełniło żadnego spośród wybranych 3 kryteriów odpowiedzi na CRT: zmniejszenia LVESV o co najmniej 10%, absolutnego wzrostu LVEF o co najmniej 6% lub wzrostu dystansu 6-MWT o co najmniej 10% względem wartości wyjściowych. Dziewięciu chorych spełniło wszystkie trzy kryteria, 23 spełniło 2 kryteria, a 19 – jedno kryterium odpowiedzi na CRT.

**Tabela 6.** Odpowiedź na terapię resynchronizującą (CRT) według definicji zaadaptowanych z opublikowanych dotychczas badań naukowych.

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca; LVESV – objętość końcowo-skurczowa lewej komory serca

<b>Kryteria odpowiedzi na CRT</b>	<b>Odsetek chorych spełniających kryteria</b>
Absolutny wzrost LVEF $\geq 4\%$	63,2%
Absolutny wzrost LVEF $\geq 5\%$	52,6%
Absolutny wzrost LVEF $\geq 6\%$	35,7%
Relatywny wzrost LVEF $\geq 25\%$	21,1%
Redukcja LVESV $\geq 10\%$	59,6%
Redukcja LVESV $\geq 15\%$	43,8%
Poprawa wg klasy NYHA	78,3%
Wzrost dystansu testu 6-minutowego $\geq 10\%$	66,7%
Bez zgonu i hospitalizacji z powodu niewydolności serca	83,3%

**Rycina 8.** Odpowiedź na terapię resynchronizującą (CRT) według wybranych kryteriów.



## **Podstawowe dane echokardiograficzne i kliniczne u chorych odpowiadających i nie odpowiadających na CRT**

Z analizy porównawczej parametrów echokardiograficznych wyłączono trzy osoby zmarłe w okresie obserwacji.

U osób odpowiadających na CRT ( $n = 34 - 59,6\%$ ) istotnie zmniejszyły się wymiary i objętości lewej komory serca. Zmniejszyła się również średnia klasa NYHA, natomiast istotnie wzrosły SV i LVEF oraz dystans testu sześciominutowego marszu. W porównaniu do tej grupy, u chorych bez co najmniej 10% redukcji LVESV nie obserwowano zmniejszenia LVEDd, LVESd, LVEDV ani LVESV; jednak istotnie wzrosły SV, LVEF i dystans 6-MWT oraz znamienne obniżyła się średnia klasa NYHA.

Chorzy nieodpowiadający na CRT wg przyjętego kryterium odnieśli zatem również korzyści z terapii resynchronizującej w postaci poprawy w klasie NYHA, wydłużenia dystansu 6-MWT i wzrostu LVEF, mimo braku regresji remodelingu lewej komory. Ponadto, po 3 miesiącach obserwacji chorzy ci mieli istotnie większy LVESd (64,2 mm vs 58,1 mm,  $p < 0,05$ ) oraz mniejszą LVEF (24,5% vs 27,1 %,  $p < 0,05$ ), podczas gdy wyjściowo nie było różnic w zakresie wymiarów i objętości lewej komory, objętości wyrzutowej LV, LVEF, dystansu 6-MWT i klasy NYHA (Tabela 7).

Chorzy bez odpowiedzi na CRT cechowali się istotnie wyższym stężeniem NT-proBNP wyjściowo (3150,0 pg/ml vs 2005,6 pg/ml,  $p < 0,05$ ) oraz po 3 miesiącach (2509,5 pg/ml vs 1512,0 pg/ml,  $p < 0,05$ ) względem grupy pacjentów, którzy wykazali  $\geq 10\%$  zmniejszenie LVESV. W obydwu grupach koncentracja NT-proBNP obniżyła się w okresie obserwacji, jednak tylko w grupie chorych z odwrotnym remodelingiem LV obniżenie to było istotnie statystycznie.

W obydwu grupach czas trwania zespołów QRS był wyjściowo bardzo wydłużony i skracał istotnie się po CRT. Nie było jednak istotnych różnic pomiędzy grupami z jak i bez odwrócenia remodelingu lewej komory w czasie trwania QRS przed (179 ms vs 199 ms,  $p = \text{NS}$ ), jak i podrozeniu CRT (153 ms vs 152 ms,  $p = \text{NS}$ ).

Odległości między elektrodami komorowymi w RTG bocznym klatki piersiowej nie różniły się między grupami chorych (8,1 cm vs 8,9 cm,  $p = \text{NS}$ ).

**Tabela 7.** Wyniki badań specjalistycznych w grupie chorych odpowiadających i nie odpowiadających na terapię resynchronizującą wg założonego kryterium tj. zmniejszenia LVESV  $\geq 10\%$  - część 1.

Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne (SD) lub jako liczbę osób (N) i odsetek (%)

P - dla różnicy między badanymi parametrami po 3 miesiącach

#- p<0.05 dla różnicy badanych parametrów pomiędzy grupami wyjściowo;

\*- p<0.05 dla różnicy badanych parametrów pomiędzy grupami po trzech miesiącach obserwacji

	Grupa odpowiadająca na CRT			Grupa nie odpowiadająca na CRT		
	Wyjściowo	Po 3 miesiącach obserwacji	p	Wyjściowo	Po 3 miesiącach obserwacji	P
N (%)	34 (59.6%)			23 (40.4%)		
LVEDd (mm)	73.2 (7.4)	69.9 (8.3)	<0.001	73.5 (10.9)	73.9 (11.5)	0.47
LVESd (mm)	62.0 (7.9)	58.1 (9.4)	0.003	63.0 (12.7)	64.2 (13.0)*	0.13
LVEDV (ml)	246.3 (61.1)	209.5 (58.7)	<0.001	241.3 (110.7)	251.4 (117.6)	0.054
LVESV (ml)	194.5 (55.9)	153.0 (51.4)	<0.001	190.3 (92)	191.8 (99.9)	0.68
SV (ml)	51.6 (12.8)	56.3 (12.4)	0.002	51.4 (21.3)	59.6 (22.2)	0.002
QRS (ms)	179 (28)	153 (20)	0.001	199 (27)	152 (17)	0.001
LVEF (%)	21.5 (4.9)	27.1 (4.8)	<0.001	21.9 (4.7)	24.5 (4.7)*	0.003
6-MWT (m)	315.7 (112.1)	392.3 (109.5)	<0.001	271.9 (96)	344.7 (147.4)	0.001
NYHA	3.1 (0.3)	2.1 (0.5)	<0.001	3.1 (0.2)	2.5 (0.8)	0.001
NT-proBNP (pg/ml)	2005.6 (1632)	1512.0 (1148)	0.012	3150.5 (2034)#	2509.5(1403)*	0.32
Odległość między elektrodami komorowymi w RTG (cm)		8.1 (2.9)			8.9 (2.3)	

## **Podstawowe parametry dyssynchronii pracy serca oraz parametry napływu mitralnego w grupie chorych odpowiadających i nie odpowiadających na CRT**

Wskaźnik opóźnienia pomiędzy przegrodą międzykomorową a ścianą tylną lewej komory w prezentacji jednowymiarowej (SPWMD) nie różnił się wyjściowo ani po CRT u chorych odpowiadających oraz nie odpowiadających na terapię resynchronizującą. W obydwu grupach stymulacja resynchronizująca nie spowodowała jego zmiany.

W obydwu grupach istotnie zmniejszył się wskaźnik dyssynchronii międzykomorowej IVMD. Nie było jednak różnic w jego wartości pomiędzy grupami wyjściowo oraz po 3 miesiącach obserwacji.

Wyjściowo obserwowano istotnie dłuższy czas napełniania lewej komory serca u chorych odpowiadających na CRT (AVD – iloraz czasu napływu mitralnego i czasu trwania całego cyklu serca) – 47% vs 41% ( $p < 0,05$ ), u chorych tych AVD wydłużył się nieistotnie statystycznie (do 49%), podczas gdy u chorych bez odpowiedzi na CRT wydłużenie to było statystycznie istotne (41% vs 48%,  $p = 0,021$ ). Wartości AVD po okresie obserwacji nie różniły się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami (Tabela 8).

U chorych odpowiadających na CRT istotnie zmniejszyły się stosunek E/A, czas trwania izowolumetrycznego rozkurczu (IVRT) oraz fala niedomykalności mitralnej (25,6% vs 18,4%,  $p = 0,001$ ). Zmian takich nie obserwowano w grupie chorych bez odwrotnego remodelingu.

Wskaźnik Tei oraz czas deceleracji wczesnej fali napływu mitralnego (DT) nie różniły się wyjściowo ani po 3 miesiącach od CRT pomiędzy grupami z jak i bez odwrócenia remodelingu lewej komory. CRT nie wpłynęło na ich zmianę.

W analizie widma napływu mitralnego, w grupie chorych odpowiadających na CRT zaobserwowano zmniejszenie częstości nakładania się fal E i A. Chorzy nie różnili się wyjściowo pod względem nakładania się fal E i A ani obcięcia fali A. Zlewanie się fal wczesnej i późnej fazy napełniania lewej komory po 3 miesiącach od CRT występowało istotnie rzadziej u chorych wykazujących odwrócenie niekorzystnej przebudowy lewej komory.

Chorzy odpowiadający na CRT cechowali się istotnie dłuższym napełnianiem LV wyjściowo. CRT u tych chorych istotnie zmniejszyło falę zwrotną niedomykalności mitralnej, skróciło IVRT oraz zmniejszyło częstość nakładania się fal E i A widma napływu mitralnego. U chorych bez odwrotnego remodelingu CRT spowodowało wydłużenie napełniania lewej komory do wartości nie różniących się od chorych odpowiadających na CRT.

Terapia resynchronizująca nie wpłynęła na wartość wskaźnika dyssynchronii śródkomorowej ocenianej za pomocą SPWMD, natomiast istotnie poprawiła synchronię międzykomorową (Tabela 8).



**Tabela 8.** Wyniki badań specjalistycznych w grupie chorych odpowiadających i nie odpowiadających na terapię resynchronizującą wg założonego kryterium tj. zmniejszenia LVESV  $\geq 10\%$  - część 2.

Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne (SD) lub jako liczbę osób (N) i odsetek (%)

p - dla różnicy między badanymi parametrami po 3 miesiącach

#- p<0.05 dla różnicy badanych parametrów pomiędzy grupami wyjściowo;

\*- p<0.05 dla różnicy badanych parametrów pomiędzy grupami po trzech miesiącach obserwacji

	Grupa odpowiadająca na CRT			Grupa nie odpowiadająca na CRT		
	Wyjściowo	Po 3 miesiącach obserwacji	p	Wyjściowo	Po 3 miesiącach obserwacji	p
N (%)	34 (59.6%)			23 (40.4%)		
SPWMD (ms)	98.9 (36)	99.2 (56)	0.86	85.5 (60.1)	62.2 (57)	0.79
IVMD (ms)	58.8 (25)	46.6 (22)	0.047	57.8 (26)	35.6 (30)	0.037
AVD (%)	47	49	0.74	41#	48	0.021
TEI	1.0 (0.5)	0.9 (0.4)	0.10	1.0 (0.4)	0.8 (0.4)	0.14
E/A	2.2 (1.8)	1.4 (0.9)	0.016	1.8 (1.3)	2.2 (1.3)*	0.37
DT (ms)	134.8 (45)	146.2 (48)	0.09	127.3 (57)	137.8 (65)	0.17
IVRT (ms)	116.9 (26)	106.1 (25)	0.016	130.2 (37)	120.6 (33)	0.07
MR %	25.6 (14)	18.4 (11)	0.001	23.7 (11)	24.4 (11)	0.62
Pacjenci z rytmem zatokowym	28 (82.3%)			16 (69.6%)		
Nakładanie się E i A	9 (32%)	7 (25%)	0.02	5 (31%)	6 (38%)*	0.31
Obciążenie A	2 (7%)	2 (7%)	0.99	1 (6%)	0 (0%)	0.86
Nadkładanie E i A lub obciążenie A	11 (39%)	9 (32%)	0.09	6 (26%)	6 (26%)	0.99

## **Ocena wyjściowych echokardiograficznych cech dyssynchronii mechanicznej za pomocą TDI, odkształcenia i szybkości odkształcenia miokardium w zależności od odpowiedzi na CRT**

Wyjściowe parametry dyssynchronii mechanicznej oceniane za pomocą tkankowej echokardiografii doplerowskiej znakowanej kolorem nie różniły się w grupie z i bez odpowiedzi na terapię resynchronizującą (Tabela 9).

W ocenie dyssynchronii mechanicznej za pomocą odcinkowego odkształcenia miokardium (strain) grupę odpowiadającą na CRT cechowała istotnie większa maksymalna różnica czasu od początku załamka Q do szczytu maksymalnego odkształcenia 12 segmentów lewej komory serca ( $441,9 \pm 114$  ms vs  $367,7 \pm 89$  ms,  $p = 0,023$ ) (Tabela 10).

Analiza dyssynchronii z wykorzystaniem szybkości odcinkowego odkształcenia miokardium (strain rate) wykazała w grupie chorych odpowiadających na CRT istotnie większą wartość absolutnej różnicy czasu od początku zespołu QRS do maksymalnego wychylenia strain rate pomiędzy segmentami podstawnymi przegrody i ściany bocznej ( $198,7 \pm 113$  ms vs  $132,2 \pm 83$  ms,  $p = 0,029$ ) (Tabela 11).

**Tabela 9.** Ocena wyjściowych echokardiograficznych cech dyssynchronii mechanicznej w grupie chorych odpowiadających i nie odpowiadających na terapię resynchronizującą wg. przyjętego kryterium tj. zmniejszenia LVESV  $\geq 10\%$  - część 1.

Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne (SD) lub jako liczbę osób (N) i odsetek (%); p - dla różnicy badanych parametrów pomiędzy grupami

- T – parametry wyliczane na podstawie tkankowej echokardiografii dopplerowskiej znakowanej kolorem;
- SD – odchylenie standardowe czasów od początku załamków Q do maksymalnego ruchu skurczowego miokardium z 12 segmentów lewej komory;
  - 12 – maksymalna różnica czasów od początku załamków Q do maksymalnego ruchu skurczowego miokardium pomiędzy dwoma z 12 segmentów lewej komory;
  - 6-podst - maksymalna różnica czasów od początku załamków Q do maksymalnego ruchu skurczowego miokardium pomiędzy dwoma z 6 segmentów lewej komory ;
  - przegr-wolna – absolutna różnica czasów od początku załamków Q do maksymalnego ruchu skurczowego miokardium pomiędzy segmentami podstawnymi i środkowymi ścian wolnych (boczna i tylna) i przegrodowych (przegrodowy i przednioprzegrodowy segmenty) lewej komory;
  - podst-przegr-wolna - absolutna różnica czasów od początku załamków Q do maksymalnego ruchu skurczowego miokardium pomiędzy segmentami podstawnymi ścian wolnych (boczna i tylna) i przegrodowych (przegrodowy i przednioprzegrodowy segmenty) lewej komory;
  - przegr-bok - absolutna różnica czasów od początku załamków Q do maksymalnego ruchu skurczowego miokardium pomiędzy segmentami podstawnymi przegrody międzykomorowej i ściany bocznej lewej komory;
  - przegr-tył - absolutna różnica czasów od początku załamków Q do maksymalnego ruchu skurczowego miokardium pomiędzy segmentami podstawnymi przegrody międzykomorowej i ściany tylnej;
  - IVD różnica czasów od początku załamków Q do maksymalnego ruchu skurczowego miokardium pomiędzy podstawnymi segmentami przegrody międzykomorowej i podstawnymi segmentami ściany wolnej prawej komory

	Cała badana grupa	Grupa odpowiadająca na CRT	Grupa nie odpowiadająca na CRT	p
N (%)	57	34	23	
T-SD	58.0 (16)	54.8 (18)	62 (12.8)	0.14
T-12	176.2 (54)	165.8 (62)	189.1 (41)	0.15
T-6-podst	153.2 (96)	159.5 (111)	143.8 (66)	0.55
T-przegr-wolna	222.8 (181)	200 (180)	258.3 (183)	0.29
T- podst-przegr-wolna	130.9 (88)	126.8 (85)	137.4 (96)	0.69
T- przegr-bok	61.6 (49)	53.4 (43)	73.5 (55)	0.18
T- przegr-tył	71.7 (51)	76.1 (45)	65.7 (59)	0.52
T-IVD	59.4 (46)	49.5 (40)	73.7 (51)	0.06

**Tabela 10.** Ocena wyjściowych echokardiograficznych cech dyssynchronii mechanicznej w grupie chorych odpowiadających i nie odpowiadających na terapię resynchronizującą wg. przyjętego kryterium tj. zmniejszenia LVESV  $\geq 10\%$  - część 2.

Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne (SD) lub jako liczbę osób (N) i odsetek (%)

P - dla różnicy badanych parametrów pomiędzy grupami

Ts – parametry wyliczane na podstawie tkankowej echokardiografii doplerowskiej z oceną odcinkowego odkształcenia mięśnia sercowego (*strain*);

Pozostałe skróty jak w Tabeli 9.

	Cała badana grupa	Grupa odpowiadająca na CRT	Grupa nie odpowiadająca na CRT	p
N (%)	57	34	23	
Ts-SD	125.2 (33)	131.83 (30)	115.6 (36)	0.09
Ts -12	414.6 (111)	441.9 (114)	367.7 (89)	0.023
Ts -6-podst	318.9 (109)	342.2 (108)	287.5 (106)	0.091
Ts -przegr-wolna	391.2 (243)	405.9 (228)	495.3 (269)	0.60
Ts - podst-przegr-wolna	210.7 (139)	229.0 (141)	180 (135)	0.22
Ts - przegr-bok	159.4 (111)	143.6 (103)	184.2 (123)	0.22
Ts - przegr-tył	155.8 (103)	136.8 (90)	189.4 (118)	0.08
Ts -IVD	169.3 (103)	161.5 (100)	179.5 (108)	0.56

**Tabela 11.** Ocena wyjściowych echokardiograficznych cech dyssynchronii mechanicznej w grupie chorych odpowiadających i nie odpowiadających na terapię resynchronizującą wg. przyjętego kryterium tj. zmniejszenia LVESV  $\geq 10\%$  - część 3.

Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne (SD) lub jako liczbę osób (N) i odsetek (%)

P - dla różnicy badanych parametrów pomiędzy grupami

Tsr – parametry wyliczane na podstawie tkankowej echokardiografii dopplerowskiej z oceną szybkości odcinkowego odkształcenia mięśnia sercowego (*strain rate*);

Pozostałe skróty jak w Tabeli 9.

	Cała badana grupa	Grupa odpowiadająca na CRT	Grupa nie odpowiadająca na CRT	p
N (%)	57	34	23	
Tsr-SD	133.4 (29)	140.6 (27)	124.7 (31)	0.058
Tsr -12	403.8 (98)	418.3 (100)	384.1 (94)	0.22
Tsr -6-podst	341.9 (78)	359.6 (68)	318 (87)	0.07
Tsr -przegr-wolna	454.7 (283)	494.1 (306)	395.5 (242)	0.25
Tsr - podst-przegr-wolna	243.6 (144)	271.7 (141)	192.5 (140)	0.078
Tsr - przegr-bok	172.1 (106)	198.7 (113)	132.2 (83)	0.029
Tsr - przegr-tył	167.8 (100)	150.0 (101)	197.1 (93)	0.13
Tsr -IVD	169.2 (116)	177.5 (124)	158.6 (108)	0.58

## **Analiza korelacji wyjściowych parametrów dyssynchronii mechanicznej z efektami CRT**

W analizie korelacji między wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- śródkomorowej i przedsionkowo-komorowej oraz szerokością QRS a zmianą LVESV, LVEF i 6-MWT wykazano istotną, dodatnią korelację AVD z redukcją LVESV obserwowaną w całej badanej populacji ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,04$ ) oraz ujemną korelację pomiędzy szerokością zespołów QRS a redukcją LVESV ( $r = -0,48$ ,  $p = 0,019$ ) w grupie chorych bez odpowiedzi na CRT (Tabela 12).

W analizie korelacji między wyjściowymi parametrami dyssynchronii mechanicznej ocenianej za pomocą tkankowej echokardiografii znakowanej kolorem a zmianą LVESV wykazano istotną korelację pomiędzy opóźnieniem międzykomorowym (T-IVD) a redukcją LVESV ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,04$ ) (Tabela 13).

W analizie korelacji między wyjściowymi parametrami dyssynchronii mechanicznej ocenianej za pomocą tkankowej echokardiografii znakowanej kolorem a zmianą LVEF wykazano istotną korelację opóźnienia między segmentami podstawnymi przegrody międzykomorowej i ściany tylnej w całej populacji badanej ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,007$ ) oraz istotną korelację następujących parametrów w grupie chorych nie odpowiadających na CRT według przyjętego kryterium: T-12 ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,025$ ), T-podst-przegr-wolna ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,041$ ), T-przegr-bok ( $r = 0,67$ ;  $p = 0,002$ ), T-przegr-tył ( $r = 0,74$ ,  $p = 0,004$ ) (Tabela 14).

Parametry wyjściowej dyssynchronii między- i śródkomorowej i przedsionkowo-komorowej nie korelowały z dystansem 6-MWT w całej badanej populacji ani w podgrupach z i bez odpowiedzi na CRT (Tabela 15).

W analizie związku wyjściowych parametrów dyssynchronii mechanicznej ocenianej za pomocą odkształcenia mięśnia sercowego z redukcją LVESV wykazano istotną korelację z Ts-12 ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,017$ ) oraz z Ts-przegr-tył ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,009$ ) w populacji ogólnej oraz w Ts-przegr-tył u chorych odpowiadających na CRT ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,017$ ) (Tabela 16). Podobna analiza dla zmiany LVEF wykazała istotną korelację dla Ts-podst-przegr-wolna w populacji ogólnej ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,006$ ) oraz dla tego samego parametru u chorych nie osiągających korzyści z CRT ( $r = 0,94$ ;  $p = 0,001$ ) (Tabela 17). Zmiana dystansu 6-MWT korelowała z Ts-podst-przegr-wolna w populacji ogólnej ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,012$ ) i u chorych nie odpowiadających na CRT ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,034$ ) oraz podobnie w tych samych

grupach w przypadku Ts-IVD (odpowiednio  $r = 0,31$ ;  $p = 0,043$  oraz  $r = 0,59$ ;  $p = 0,006$ ) (Tabela 18).

W analizie związku wyjściowych parametrów dyssynchronii mechanicznej ocenianej za pomocą prędkości odkształcenia mięśnia sercowego ze zmianą LVESV wykazano istotną korelację Tsr-przegr-wolna w grupie chorych odpowiadających na CRT ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,002$ ) (Tabela 19). Tsr-podst-przegr-wolna korelował istotnie ze zmianą LVEF ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,004$ ) w populacji ogólnej (Tabela 20), a Tsr-podst ze wzrostem dystansu 6-MWT w tej samej grupie chorych ( $r = - 0,32$ ;  $p = 0,032$ ) (Tabela 21, Ryciny 9-11).

W całej badanej grupie czas napełniania lewej komory korelował z następowym zmniejszeniem LVESV w wyniku CRT. Czym dłużej trwało napełnianie LV, tym większa była redukcja objętości końcowo-skurczowej lewej komory.

Do innych czynników prognostycznych odwrócenia remodelingu lewej komory w całej badanej grupie należały różnica maksymalnego i minimalnego czasu do szczytu maksymalnego odkształcenia miokardium spośród 12 segmentów lewej komory – Ts-12 - im była ona większa, tym zmniejszenie LVESV było bardziej wyrażone oraz różnica między czasem do szczytu prędkości skurczowej przegrody międzykomorowej oraz podstawnego segmentu prawej komory – T-IVD - w TDI znakowanej kolorem; im ta różnica była większa, tym, odwrotnie niż w przypadku Ts-12, zmniejszenie LVESV mniej wyrażone.

Istotność korelacji wyjściowej szerokość zespołów QRS ze regresji remodelingu LV była graniczna dla całej badanej grupy ( $p = 0,051$ ), natomiast w grupie chorych nie odpowiadających na CRT dało się zaobserwować zależność - czym dłuższy czas trwania QRS, tym mniejsza redukcja LVESV.

Jednym z najwcześniej zaobserwowanych, pożądanym efektów terapii resynchronizującej jest wzrost LVEF. Zwiększeniu frakcji wyrzutowej LV nie zawsze towarzyszy zmniejszenie LVESV. Do czynników prognostycznych wzrostu LVEF w badanej grupie należały różnica czasów do szczytu prędkości fali skurczowej podstawnego segmentu przegrody międzykomorowej oraz podstawnego segmentu ściany tylnej lewej komory w TDI znakowanej kolorem – T-przegr-tył – im większa była ta różnica, tym większy wzrost po wdrożeniu CRT obserwowano, oraz maksymalna różnica czasów do szczytu odkształcenia skurczowego o szybkości odkształcenia miokardium pomiędzy segmentami podstawnymi ścian wolnych

(boczna i tylna) i przegrodowych (segment przegrodowy i przednio-przegrodowy) – odpowiednio Ts-podst-przegr-wolna i Tsr-podst-przegr-wolna; im większa różnica była wyjściowo, tym przyrost LVEF miał większy wymiar.

Wyjściowo większy Ts-podst-przegr-wolna korelował z większym wzrostem dystansu testu sześciominutowego marszu w całej badanej grupie. W analizie korelacji parametrów szybkości odkształcenia miokardium wyjściowo większa maksymalna różnica czasów do szczytu maksymalnej szybkości odkształcenia mięśnia sercowego w obrębie 6 podstawnych segmentów lewej komory korelowała z mniejszym wzrostem dystansu 6-MWT.



**Tabela 12.** Korelacje między zmianami LVESV, LVEF i 6-MWT a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między-,  
 śródkomorowej i przedsionkowo – komorowej i szerokością QRS.  
 r- współczynnik korelacji; p - dla współczynnika korelacji. Pozostałe skróty jak w metodyce badania.

	Cała grupa badana		Grupa odpowiadająca na CRT		Grupa nie odpowiadająca na CRT	
	r	p	r	p	r	p
N	57		34		23	
	Δ LVESV (ml)					
SPWMD	0.13	0.39	0.21	0.27	0.32	0.19
IVMD	0.00	0.99	0.21	0.24	-0.22	0.31
AVD	0.28	0.04	0.20	0.27	-0.21	0.30
Szerokość QRS	-0.26	0.051	0.09	0.62	-0.48	0.02
	Δ LVEF (%)					
SPWMD	-0.02	0.88	0.14	0.48	-0.20	0.43
IVMD	0.27	0.053	0.23	0.21	0.39	0.07
AVD	0.22	0.12	-0.09	0.62	0.06	0.77
Szerokość QRS	0.04	0.79	0.33	0.07	0.07	0.75
	Δ 6-MWT (m)					
SPWMD	0.28	0.052	0.30	0.13	0.28	0.26
IVMD	0.04	0.80	-0.06	0.75	0.12	0.58
AVD	0.11	0.42	0.19	0.31	0.04	0.83

---

Szerokość QRS	-0.12	0.37	-0.21	0.25	-0.04	0.85
---------------	-------	------	-------	------	-------	------

---

**Tabela 13.** Korelacje między zmniejszeniem LVESV a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej znakowanej kolorem. r- współczynnik korelacji; p - dla współczynnika korelacji. Pozostałe skróty jak w Tabeli 9.

	Δ LVESV (ml)					
	Cała grupa badana		Grupa odpowiadająca na CRT		Grupa nie odpowiadająca na CRT	
	r	p	r	p	r	p
N	57		34		23	
T-SD	-0.05	0.72	0.15	0.48	0.22	0.34
T-12	-0.07	0.63	0.08	0.71	0.24	0.29
T-6-podst	-0.03	0.80	-0.20	0.27	-0.01	0.94
T-przegr-wolna	-0.16	0.28	-0.06	0.77	0.00	0.99
T- podst-przegr-wolna	-0.04	0.76	-0.01	0.96	0.08	0.72
T- przegr-bok	-0.21	0.18	-0.00	0.99	-0.18	0.47
T- przegr-tył	0.06	0.71	0.14	0.50	-0.17	0.49
T-IVD	-0.29	0.04	0.08	0.65	-0.36	0.10

**Tabela 14.** Korelacje między zmianą LVEF a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej znakowanej kolorem.  
r- współczynnik korelacji; p - dla współczynnika korelacji. Pozostałe skróty jak w Tabeli 9.

	Δ LVEF (%)					
	Cała grupa badana		Grupa odpowiadająca na CRT		Grupa nie odpowiadająca na CRT	
	r	p	r	p	r	p
N	57		34		23	
T-SD	0.25	0.10	0.32	0.12	0.60	0.06
T-12	0.21	0.18	0.34	0.10	0.51	0.025
T-6-podst	0.10	0.50	-0.15	0.43	0.41	0.06
T-przegr-wolna	0.12	0.43	-0.01	0.94	0.57	0.010
T- podst-przegr-wolna	0.15	0.32	0.10	0.63	0.48	0.041
T- przegr-bok	0.20	0.18	0.008	0.96	0.67	0.002
T- przegr-tył	0.40	0.007	-0.07	0.73	0.74	0.004
T-IVD	-0.21	0.13	-0.05	0.80	-0.12	0.60

**Tabela 15.** Korelacje między zmianą 6-MWT a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej znakowanej kolorem.  
r- współczynnik korelacji; p - dla współczynnika korelacji. Pozostałe skróty jak w Tabeli 9.

	Δ 6-MWT (m)					
	Cała grupa badana		Grupa nie odpowiadająca na CRT		Grupa nie odpowiadająca na CRT	
	r	p	r	p	r	p
N (%)						
T-SD	0.02	0.89	-0.21	0.32	0.31	0.18
T-12	-0.03	0.87	-0.18	0.42	0.16	0.50
T-6-podst	0.10	0.46	0.06	0.74	0.21	0.34
T-przegr-wolna	0.08	0.58	-0.08	0.70	0.32	0.19
T- podst-przegr-wolna	-0.04	0.79	-0.28	0.17	0.27	0.27
T- przegr-bok	-0.03	0.83	-0.09	0.67	0.04	0.88
T- przegr-tył	0.12	0.45	-0.21	0.34	0.40	0.09
T-IVD	0.07	0.62	0.00	0.98	0.10	0.65

**Tabela 16.** Korelacje między redukcją LVESV a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej z oceną odcinkowego odkształcenia mięśnia sercowego (*strain*);  
Pozostałe skróty jak w Tabeli 9.

	Δ LVESV (ml)					
	Cała grupa badana		Grupa odpowiadająca na CRT		Grupa nie odpowiadająca na CRT	
	r	p	r	p	r	p
N	57		34		23	
Ts-SD	0.18	0.24	-0.05	0.80	0.05	0.83
Ts-12	0.34	0.017	0.06	0.74	0.34	0.17
Ts-6-podst	0.21	0.16	-0.18	0.38	0.29	0.21
Ts-przegr-wolna	0.15	0.30	-0.12	0.52	0.90	0.20
Ts- podst-przegr-wolna	0.07	0.64	-0.21	0.26	-0.00	0.98
Ts- przegr-bok	0.09	0.56	-0.01	0.94	0.15	0.53
Ts- przegr-tył	0.37	0.009	0.43	0.017	0.18	0.46
Ts-IVD	0.05	0.76	0.28	0.17	0.08	0.72

**Tabela 17.** Korelacje między zmianą LVEF a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej z oceną odcinkowego odkształcenia mięśnia (*strain*); Pozostałe skróty jak w Tabeli 9.

	Δ LVEF (%)					
	Cała grupa badana		Grupa odpowiadająca na CRT		Grupa nie odpowiadająca na CRT	
	r	p	r	p	r	p
N	57		34		23	
Ts-SD	0.15	0.30	0.15	0.45	-0.07	0.75
Ts-12	0.28	0.058	0.04	0.81	0.12	0.64
Ts-6-podst	0.07	0.63	-0.06	0.76	-0.05	0.82
Ts-przegr-wolna	0.08	0.58	-0.02	0.90	0.03	0.89
Ts- podst-przegr-wolna	0.39	0.006	0.01	0.94	0.67	0.001
Ts- przegr-bok	0.10	0.51	0.16	0.42	0.15	0.54
Ts- przegr-tył	0.12	0.44	0.13	0.51	0.14	0.59
Ts-IVD	0.09	0.57	0.06	0.77	0.27	0.26

**Tabela 18.** Korelacje między zmianą 6-MWT a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej z oceną odcinkowego odkształcenia mięśnia (*strain*); Pozostałe skróty jak w Tabeli 9.

	Δ 6-MWT (m)					
	Cała grupa badana		Grupa odpowiadająca na CRT		Grupa nie odpowiadająca na CRT	
	r	p	r	p	r	p
N	57		34		23	
Ts-SD	0.23	0.85	-0.01	0.94	0.05	0.82
Ts-12	0.17	0.26	0.04	0.82	0.32	0.15
Ts-6-podst	-0.05	0.74	0.08	0.72	-0.17	0.48
Ts-przegr-wolna	0.26	0.07	0.07	0.72	0.44	0.050
Ts- podst-przegr-wolna	0.36	0.012	0.25	0.18	0.49	0.034
Ts- przegr-bok	0.25	0.09	0.27	0.18	0.23	0.33
Ts- przegr-tył	0.02	0.91	0.06	0.77	0.03	0.92
Ts-IVD	0.31	0.043	0.03	0.88	0.59	0.006



**Tabela 19.** Korelacje między redukcją LVESV a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej z oceną szybkości odcinkowego odkształcenia mięśnia (*strain rate*);  
Pozostałe skróty jak w Tabeli 9.

	Δ LVESV (ml)					
	Cała grupa badana		Grupa odpowiadająca na CRT		Grupa nie odpowiadająca na CRT	
	r	p	r	p	r	p
N	57		34		23	
Tsr-SD	0.19	0.19	-0.10	0.64	0.08	0.72
Tsr-12	0.20	0.16	0.01	0.94	0.23	0.31
Tsr-6-podst	0.14	0.34	0.03	0.89	-0.14	0.56
Tsr-przegr-wolna	0.15	0.33	0.57	0.002	0.30	0.22
Tsr- podst-przegr-wolna	0.08	0.60	-0.21	0.27	-0.09	0.72
Tsr- przegr-bok	0.14	0.36	0.21	0.31	0.12	0.64
Tsr- przegr-tył	0.18	0.23	0.07	0.73	0.06	0.83
Tsr-IVD	0.03	0.81	-0.10	0.62	0.06	0.80

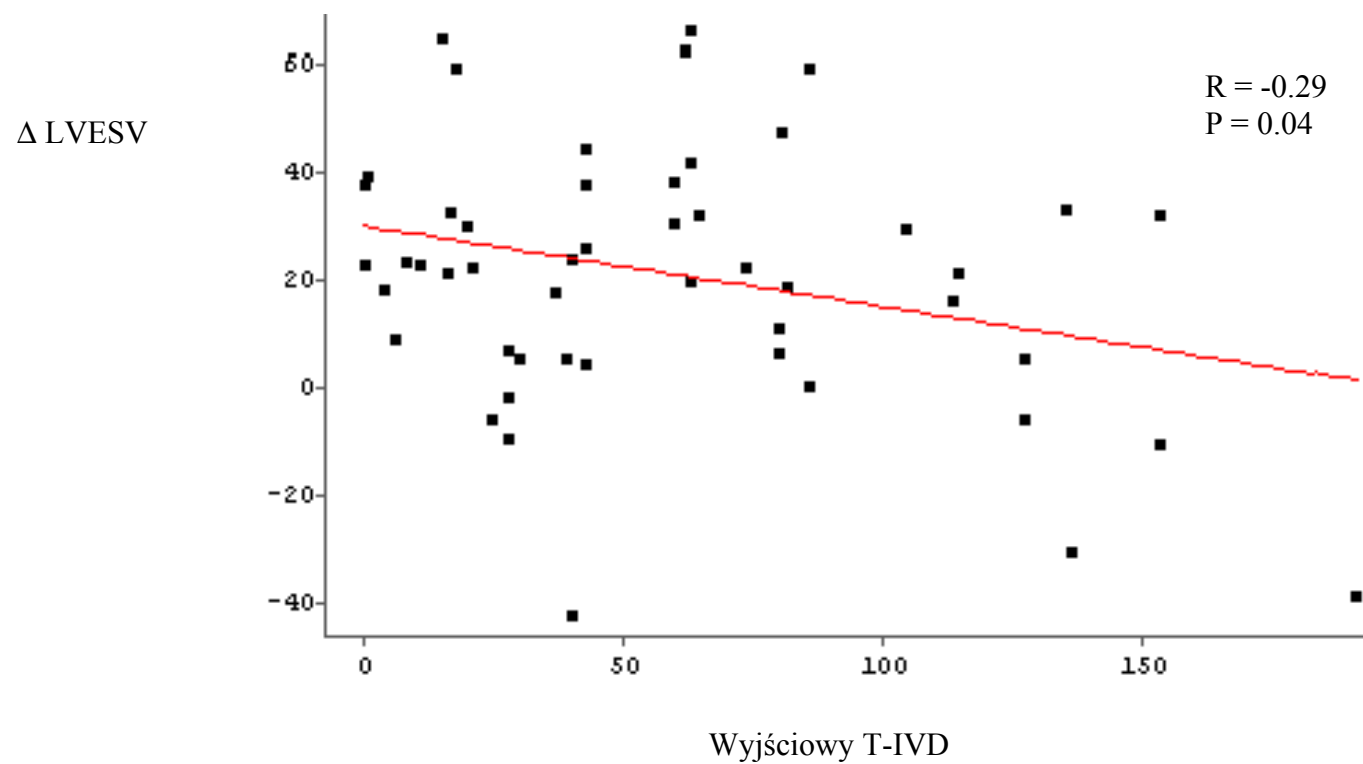
**Tabela 20.** Korelacje między zmianą LVEF a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- i sródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej z oceną szybkości odcinkowego odkształcenia mięśnia (*strain rate*);  
Pozostałe skróty jak w Tabeli 9.

	Δ LVEF (%)					
	Cała grupa badana		Grupa odpowiadająca na CRT		Grupa nie odpowiadająca na CRT	
	r	p	r	p	r	p
N	57		34		23	
Tsr-SD	0.27	0.06	-0.08	0.68	0.32	0.15
Tsr-12	0.14	0.35	-0.17	0.40	0.24	0.30
Tsr-6-podst	0.19	0.23	0.34	0.11	-0.06	0.79
Tsr-przegr-wolna	0.09	0.58	-0.27	0.19	0.21	0.40
Tsr- podst-przegr-wolna	0.42	0.004	0.25	0.20	0.48	0.058
Tsr- przegr-bok	0.28	0.08	0.07	0.74	0.20	0.45
Tsr- przegr-tył	0.25	0.11	0.30	0.13	0.02	0.93
Tsr-IVD	0.10	0.51	-0.06	0.77	0.23	0.31

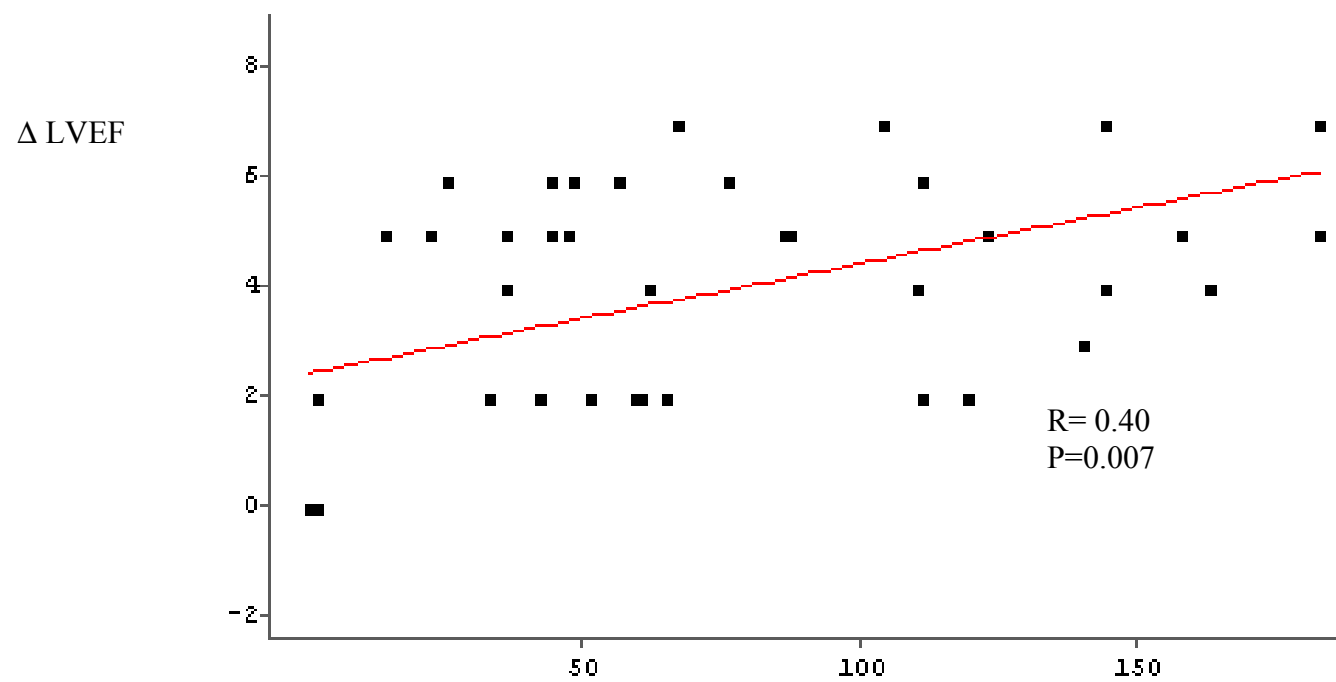
**Tabela 21.** Korelacje między zmianą 6-MWT a wyjściowymi parametrami dysynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej z oceną szybkości odcinkowego odkształcenia mięśnia (*strain rate*);  
Pozostałe skróty jak w Tabeli 9.

	Δ 6-MWT (m)					
	Cała grupa badana		Grupa odpowiadająca na CRT		Grupa nie odpowiadająca na CRT	
	r	p	r	p	r	p
N (%)	57		34		23	
Tsr-SD	0.08	0.60	0.32	0.11	-0.12	0.58
Tsr-12	0.06	0.70	0.08	0.68	0.02	0.91
Tsr-6-podst	-0.32	0.032	-0.12	0.55	-0.51	0.021
Tsr-przegr-wolna	0.15	0.33	0.16	0.44	0.11	0.66
Tsr- podst-przegr-wolna	0.19	0.24	0.13	0.52	0.12	0.66
Tsr- przegr-bok	0.25	0.10	0.13	0.53	0.44	0.06
Tsr- przegr-tył	0.00	0.96	0.08	0.71	0.14	0.58
Tsr-IVD	0.19	0.19	0.19	0.34	0.20	0.36

**Rycina 9.** Korelacja pomiędzy zmniejszeniem LVESV a T-IVD w całej badanej populacji

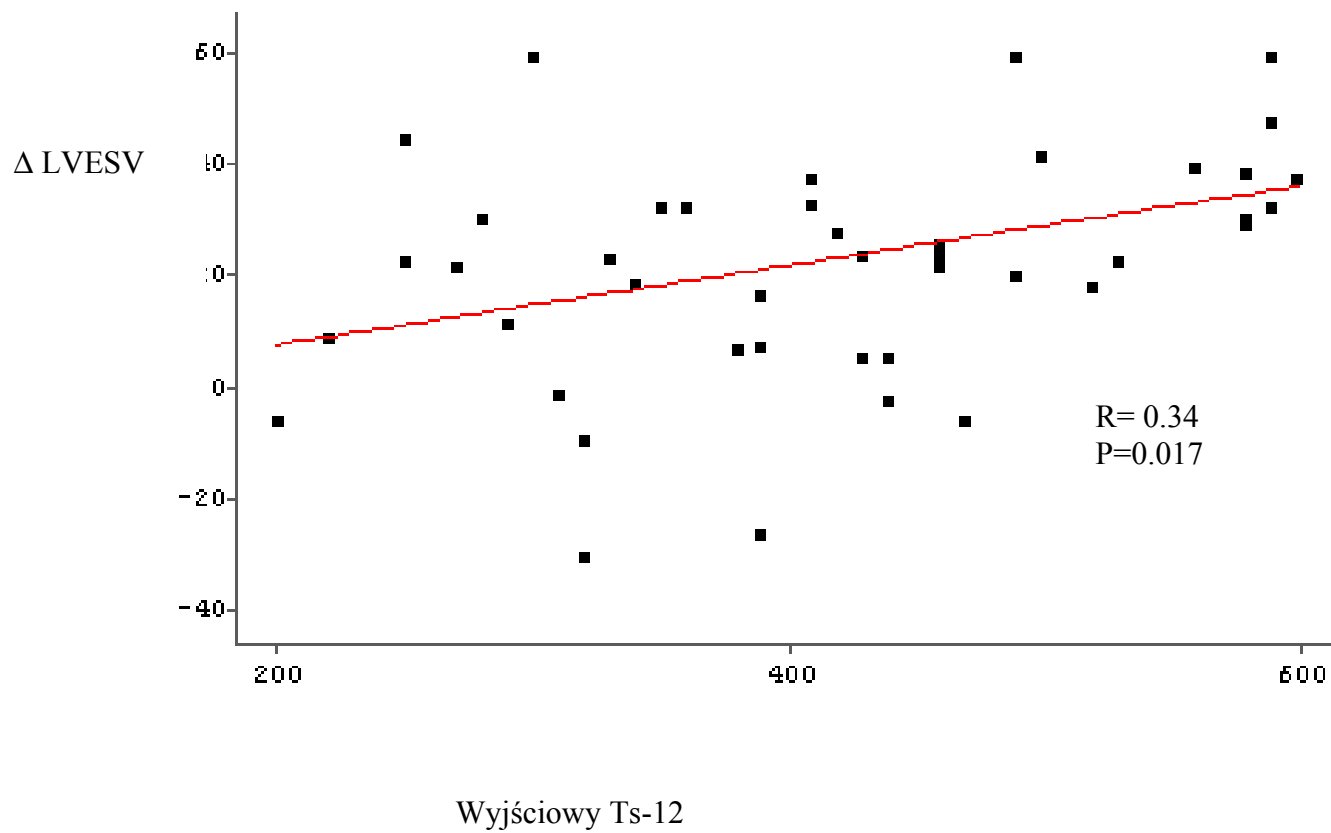


Rycina 10. Korelacja pomiędzy zmianą LVEF a T- przegr-tył w całej badanej populacji.



Wyściowy T- przegr-tył

**Rycina 11.** Korelacja pomiędzy zmniejszeniem LVESV a Ts-12 w całej badanej populacji.



## V. OMÓWIENIE WYNIKÓW

### **Efekty terapii resynchronizującej**

W całej badanej grupie obserwowano korzystne efekty CRT w postaci wzrostu frakcji wyrzutowej lewej komory serca, zmniejszenia jej wymiarów i objętości, zwiększenia objętości wyrzutowej. Zmniejszeniu uległa również wielkość fali zwrotnej niedomykalności mitralnej. Średnia klasa NYHA zmniejszyła się, istotnie wzrósł dystans testu sześciominutowego marszu.

Siedem osób było hospitalizowanych z powodu zaostrzenia NS. Żadna osoba nie zmarła z powodu progresji niewydolności serca w omawianym okresie.

Wyniki pracy doktorskiej są porównywalne do wyników dużych badań klinicznych, w oparciu o które powstały wytyczne ESC odnośnie resynchronizacji (CARE-HF, COMPANION, MIRACLE, MUSTIC, MUSTIC AF) [78, 81-89].

### **NT-proBNP**

Wyniki badań poświęconych CRT potwierdzają, że również terapia resynchronizująca poprawiając pracę serca i wydolność układu krążenia przyczynia się do obniżenia stężenia BNP i NT-proBNP. Dodatkowo pacjenci, u których pomimo zastosowania CRT utrzymuje się wysoki poziom peptydów natriuretycznych (w badaniu CARE-HF obejmującym 813 chorych – ocena NT-proBNP w 3 miesiące po wdrożeniu terapii resynchronizującej, średni okres obserwacji – 37,6 miesiąca), w obserwacji długoterminowej cechują się większą śmiertelnością całkowitą niż pacjenci, u których odnotowuje się obniżenie poziomu omawianych biomarkerów po wdrożeniu CRT [159-161].

W badaniu pracy doktorskiej stężenie NT-proBNP zmniejszyło się w całej badanej grupie z  $2387,2 \pm 1836$  pg/ml do  $1844,5 \pm 1312$  pg/ml ( $p = 0,027$ ). Grupa chorych bez założonego zmniejszenia LVESV o co najmniej 10% cechowała się istotnie wyższym stężeniem NT-proBNP, zarówno wyjściowo, jak i po 3 miesiącach obserwacji. Uwagę zwraca również fakt, że zmniejszenie stężenia NT-proBNP w tej grupie pacjentów, w przeciwieństwie do chorych prezentujących odwrócenie

remodelingu lewej komory, nie osiągnęło istotności statystycznej. Sugeruje to, że odwrócenie remodelingu lewej komory związane jest z większą poprawą parametrów biochemicznych NS.

### **Wskaźnik Tei**

W badaniach nad CRT widoczny jest trend zmniejszania wartości CRT „na ostro” oraz w obserwacji kilkumiesięcznej, a w niektórych doniesieniach zmiany oraz wartości MPI różnią się pomiędzy grupami odpowiadającymi oraz nie odpowiadającymi na CRT [162]. W badaniu Solimana i wsp. w 2-letniej obserwacji 74 chorych z NS poddawanych CRT zmiana MPI oceniana w badaniu echokardiograficznym po 3 miesiącach od wdrożenia CRT w porównaniu z wartościami wyjściowymi korelowała z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz brakiem odpowiedzi na terapię resynchronizującą [163].

W badaniu, którego wyniki przedstawia praca doktorska zaobserwowano jedynie trend w kierunku zmniejszenia wartości wskaźnika Tei zarówno w grupie z jak i bez odwrotnego remodelingu LV (odpowiednio:  $1,0 \pm 0,5$  vs  $0,9 \pm 0,4$ ;  $p = NS$  oraz  $1,0 \pm 0,4$  vs  $0,8 \pm 0,4$ ;  $p = NS$ ). Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie wyjściowych wartości wskaźnika jak i po 3 miesiącach obserwacji.

### **Ocena odpowiedzi na terapię resynchronizującą w zależności od zastosowanego kryterium**

Pierwsze badania kliniczne wykazały korzyści ze stosowania terapii resynchronizującej w postaci poprawy wydolności wysiłkowej, jednakże efekt CRT różnił się znacząco pomiędzy chorymi. Wprowadzono pojęcie chorego odpowiadającego na CRT („responder”) oraz nie wykazującego odpowiedzi na ww. terapię („non-responder”), a kolejne badania kliniczne były zaprojektowane w taki sposób, aby udzielić odpowiedzi na pytanie, kto jest idealnym kandydatem do CRT, a która grupa badanych nie osiągnie korzyści z implantacji kardiostymulatora resynchronizującego. W badaniach klinicznych stosowano różne kryteria odpowiedzi na CRT, nawet w odniesieniu do tego samego zjawiska jak np. odwrócenie remodelingu lewej komory serca (Tabela 6). Ocena efektów klinicznych CRT okazała się jeszcze trudniejsza. Najczęściej stosowana była skala NYHA oraz test



sześciominutowego marszu. Niektórzy badacze wykorzystywali specjalne skale i systemy oceny korzyści wynikających z CRT jak np. złożony punkt końcowy zaproponowany przez Packer'a i wykorzystany w badaniu PROSPECT [164, 165].

Do wad oceny echokardiograficznej należy duży subiektywizm oceny wyników badania, a także trudności w uzyskaniu odpowiedniej jakości obrazów, co również wykazano w badaniu PROSPECT [166]. Jednakże parametry oceny klinicznej są także subiektywne oraz odzwierciedlają głównie objawy. Dodatkowo, kliniczne oraz echokardiograficzne korzystne efekty CRT nie zawsze pojawiają się jednocześnie, a pacjenci którzy wykazują poprawę kliniczną mogą nie prezentować odwrócenia remodelingu lewej komory i przeciwnie – regresji niekorzystnej przebudowy lewej komory nie zawsze towarzyszy poprawa kliniczna [167].

Stopień odpowiedzi na CRT w zależności od zastosowanej definicji zaadaptowanej z badań klinicznych w badanej grupie tj. absolutny wzrost LVEF o co najmniej 4%, 5% lub 6%; względny wzrost LVEF o co najmniej 25%, zmniejszenie LVESV o co najmniej 10% lub 15%, co najmniej 10% wzrost dystansu 6-MWT, zmniejszenie klasy NYHA, okres obserwacji bez zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz bez hospitalizacji z powodu NS wahał się od 21,1% dla relatywnego zwiększenia LVEF o  $\geq 25\%$  do 83,3% dla obserwacji bez zgonów z jakiegokolwiek przyczyny i hospitalizacji z powodu NS (Tabela 6) [87, 88, 130, 166, 168-174].

Uwagę zwraca fakt, że w analizie wyników poszczególnych chorych, pacjenci odnoszący korzyści z CRT według jednej definicji, są klasyfikowani jako nie odnoszący korzyści według kryteriów stosowanych w innych badaniach klinicznych, co ilustruje Rycina 8. Różnorodność definicji określających odpowiedź na CRT utrudnia porównanie wyników badań naukowych oraz wyciąganie konstruktywnych wniosków z tych porównań [175].

Analizy wyników badań klinicznych nad terapią resynchronizującą wskazują, że odwrócenie remodelingu lewej komory serca obserwowane kilka miesięcy po implantacji CRT stanowi najlepszy czynnik pomyślnego, długoterminowego rokowania. Yu i współpracownicy wykazali na populacji 141 chorych, że redukcja LVESV o co najmniej 10% związana była z bardzo niską tj. 6,9 % ogólną śmiertelnością w średnim okresie obserwacji 695 dni [172]. Di Biase i współpracownicy w analizie 398 kolejnych pacjentów z prospektywnego rejestru ze średnim okresem obserwacji 4,4 roku wskazują na znaczenie regresji remodelingu lewej komory i sugerują, że jego stopień niezależnie od etiologii przewlekłej

niewydolności serca przewiduje korzystne rokowanie. Wyniki badania potwierdzają prognostyczne znaczenie co najmniej 10% redukcji LVESV, a także wskazują na przydatność absolutnego przyrostu LVEF, który w wymiarze 6% korelował z przeżyciem pięcioletnim sięgającym 66% [170].

Doniesienia te sprawiły, że redukcję LVESV o co najmniej 10% w stosunku do wartości wyjściowej przyjęto jako kryterium odpowiedzi na CRT w tej rozprawie.

### **Czynniki niekorzystnego rokowania u chorych z NS poddawanych CRT**

W opracowaniach na temat CRT wymienia się liczne czynniki niepowodzenia terapii resynchronizującej, do których należą m. in.: niedokrwienne tło NS, klasa czynnościowa NYHA IV, rozstrzeń komory (LVEDd > 65 - 70 mm), niska LVEF (< 30%), obecność blizny w obrębie miokardium, suboptymalna pozycja elektrody lewokomorowej, wady zastawkowe, w tym duża niedomykalność mitralna, migotanie przedsionków, zła kontrola częstości rytmu komór serca w razie niewykonania ablacji łącza przedsionkowo-komorowego w przypadku utrwalonego migotania przedsionków; brak wyjściowej dyssynchronii mechanicznej, nieskuteczna stymulacja biwentrykularna, nieodpowiednie parametry opóźnienia międzykomorowego oraz przedsionkowo-komorowego w nastawach kardiostymulatora resynchronizującego. Należy przy tym pamiętać, że CRT stanowi element kompleksowej terapii NS i również czynniki niekorzystnego rokowania w NS mogą stanowić źródło niepowodzenia CRT, jak choćby brak współpracy pacjenta (noncompliance) (Tabela 1) [1, 62, 78, 176].

W analizie badanej grupy pacjenci nie odpowiadający na CRT według przyjętego kryterium nie różnili się istotnie wyjściowo w zakresie wymiarów lewej komory serca oraz LVEF, a także pod względem wielkości fali zwrotnej niedomykalności mitralnej. Istotne strukturalne wady zastawkowe łącznie z istotną stenozą aortalną stanowiły jedno z kryteriów wykluczających z badania, stąd brak takich pozycji w analizie różnic pomiędzy grupami.

Chorzy cechowali się wyjściowo cechami nasilonej dyssynchronii międzykomorowej ocenianej za pomocą wskaźnika IVMD oraz śródkomorowej ocenianej za pomocą wskaźnika SPWMD i parametrów TDI.

Niedokrwienne tło NS stanowi czynnik niekorzystnego rokowania u chorych poddawanych CRT. W badaniu MIRACLE LVEF rosła bardziej w grupie chorych o

niewieńcowym tle NS, co jednak nie znalazło potwierdzenia w innych badaniach [88, 171, 177]. Warto jednak zwrócić uwagę, że jednym z niekorzystnych czynników powiązanych z gorszą odpowiedzią na CRT w NS o tle niedokrwiennym jest obecność blizny w obrębie miokardium. W badaniu Jansen i wsp. nad rolą blizny w odpowiedzi na CRT wykazano, że u 15% chorych sklasyfikowanych na podstawie wywiadu (zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego - CABG, przeżyty zawał serca, przezskórna interwencja wieńcowa - PCI) i wyniku koronarografii jako mających NS na tle niedokrwiennym, nie wykazano obecności pełnościennej blizny, a w grupie chorych z kardiomiopatią idiopatyczną 19% miało cechy blizny transmuralnej w badaniu MRI [178]. W grupie chorych z pozytywną odpowiedzią na terapię resynchronizującą niewydolność serca rzadziej miała etiologię niedokrwienną określaną na podstawie wywiadu, wyniku badania koronarograficznego oraz obrazu lewej komory w badaniu echokardiograficznym (62% vs 84%,  $p = 0,04$ ), co sugeruje, że niedokrwiennie tło NS może mieć wpływ na odwrócenie niekorzystnego remodelingu LV po wdrożeniu CRT.

Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie wieku, częstości występowania nagłego zatrzymania krążenia oraz złożonych komorowych zaburzeń rytmu w wywiadzie, częstości występowania przewlekłej choroby nerek, cukrzycy typu 2, niedokrwistości, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, skali NYHA, zjawisk osłuchowych nad polami płucnymi, BMI, występowania załamek Q w 12-odprowadzeniowym spoczynkowym badaniu elektrokardiograficznym, szerokości zespołów QRS, dystansu testu sześciominutowego marszu, hiponatremii, hiperurykემii, restrykcyjnego profilu napływu mitralnego, nadciśnienia płucnego czy powiększonej prawej komory serca w badaniu echokardiograficznym.

W badaniu znamienne częściej występowały w grupie chorych bez co najmniej 10% zmniejszenia LVESV względem wartości wyjściowej nadciśnienie tętnicze w wywiadzie (84% vs 50%  $p = 0,007$ ), hipotensja (15% vs 0%,  $p = 0,02$ ) oraz utrwalone migotanie przedsionków (27% vs 18%,  $p = 0,048$ ), co, pomimo wyników metaanalizy Upadhyay'a i wsp. wskazujących na podobne efekty echokardiograficzne i kliniczne u chorych z rytmem zatokowym i utrwalonym AF z farmakologiczną kontrolą rytmu komór poddawanych CRT, sugeruje rozpatrywać AF jako czynnik nie sprzyjający odwróceniu remodelingu w pracy doktorskiej [123].

## Programowanie stymulatora resynchronizującego

Spośród szeregu parametrów pracy stymulatora dwie zmienne – opóźnienie międzykomorowe (VV-delay) oraz opóźnienie przedsionkowo-komorowe (AV-delay) wydają się mieć szczególne znaczenie w przywracaniu prawidłowych relacji czasowych cyklu pracy serca oraz synchronii skurczu miokardium u chorych z dwukomorowym stymulatorem resynchronizującym, a ich regulacja nazywana jest w piśmiennictwie optymalizacją CRT.

U osób zdrowych skurcz prawej komory wyprzedza skurcz lewej komory serca o kilka milisekund. Wartość opóźnienia międzykomorowego u chorych z NS przybiera jednak bardzo różne wartości. Optymalizacja VV-delay ma na celu uzyskanie synchronicznej pracy mięśnia komór serca wywołanej zaburzeniami przewodnictwa impulsów elektrycznych w układzie bodźcotwórczo-przewodzącym i miokardium oraz poprawy efektywności CRT w przypadku np. suboptymalnej pozycji elektrody lewokomorowej. Optymalizacja VV-delay może odbywać się przy użyciu wbudowanych algorytmów stymulatora, technik echokardiograficznych (AVVTI — całka prędkości względem czasu wyrzutu **aortalnego**, **CO - pojemność** minutowa, TDI), inwazyjnego pomiaru  $dp/dt_{max}$ , elektrokardiogramu odczytywanego z powierzchni ciała (EKG) lub wewnątrzsercowego (IEGM).

Do wad w technik echokardiograficznych z oceną CO należy fakt, że mała zmiana kąta wiązki ultradźwięków np. w ocenie AVVTI powoduje istotną zmianę wyniku i potencjalnie duży błąd w szacowaniu CO, a także mała powtarzalność wyników pomiarów wykonanych przez jednego oraz różnych badaczy (intra- and interobserver variability). Ponadto CO zależy od wielu takich czynników jak farmakoterapia NS, wysiłek fizyczny czy pozycja ciała [179].

Optymalizacja opóźnienia przedsionkowo-komorowego daje efekty zauważalne „na ostro”. W badaniu Van Gelder i wsp. stymulacja biwentrukularna powodowała wzrost inwazyjnie mierzonego  $dp/dt_{max}$  u chorych z rytmem zatokowym i NS na tle niedokrwinnym i nieniedokrwinnym oraz w grupie chorych z migotaniem przedsionków odpowiednio o 17%, 18% i 21%; optymalizacja VV-delay powodowała dalszy absolutny wzrost  $dp/dt_{max}$  o 8%, 7% i 3% [180]. Wyniki dużych badań przy użyciu oceny AVVTI nie dostarczają przekonujących dowodów na osiągnięcie korzyści z optymalizacji VV-delay. W badaniu InSync III obejmującym

359 pacjentów bez randomizacji optymalizacja VV-delay przed wypisaniem ze szpitala skutkowała wzrostem objętości wyrzutowej o 8,6%. W ocenie klinicznej po 6 miesiącach od wszczęcia stymulatora resynchronizującego odniesionej do wyników badania MIRACLE nie było poprawy w zakresie skali NYHA i jakości życia; istotna poprawa dotyczyła wzrostu dystansu 6-MWT (53,0 vs 37,9 m,  $p < 0,0001$ ) [181]. W badaniu RHYTHM II ICD 121 chorych randomizowano w proporcji 1:3 do grupy z symultaniczną vs optymalizowaną stymulacją dwukomorową. W obserwacji 6-miesięcznej optymalizacja opóźnienia międzykomorowego nie wykazała przewagi w zakresie dystansu 6-MWT, jakości życia, skali NYHA czy hospitalizacji z powodu NS [182].

W badaniu DECREASE-HF, wykorzystującym algorytm Expert Ease for Heart Failure™ (EEHF; VV-delay =  $-0,333 \times (RV - LV \text{ opóźnienie elektryczne}) - 20 \text{ ms}$ ) bazujący na pomiarach wewnątrzsercowego opóźnienia międzykomorowego dokonywanych przez kardiostymulator dwukomorowy w czasie jego implantacji, powstały na bazie niepublikowanych danych hemodynamicznych z badania PATH-CHF II), 306 chorych poddawanych CRT randomizowano do grupy ze stymulacją równoczesną, sekwencyjną (wg EEHF) lub stymulacją samej lewej komory. Stymulacja sekwencyjna okazała się równoważna względem stymulacji równoczesnej obu komór w zakresie pierwotnego punktu końcowego badania – wzrostu szczytowego zużycia tlenu w badaniu spiroergometrycznym oraz wymiaru LVESd. W zakresie drugorzędowych echokardiograficznych punktów końcowych zarysował się trend w kierunku większej poprawy wymiarów i objętości lewej komory w grupie stymulacji równoczesnej niż w grupie ze stymulacją sekwencyjną, podczas gdy parametry funkcji skurczowej lewej komory nie różniły się pomiędzy tymi grupami [183].

Programowanie opóźnienia przedsionkowo-komorowego ma na celu poprawę napełniania LV poprzez wydłużenie czasu napełniania LV (DFT, diastolic filling time) oraz eliminowanie zjawiska przedskurczowej / rozkurczowej fali zwrotnej mitralnej.

W badaniach naukowych wykorzystuje się wiele metod oraz parametrów obrazujących napełnianie i funkcję skurczową lewej komory. Należy przy tym pamiętać, żeby nie sugerować się danymi z licznych badań nad optymalizacją AV-delay w przypadku stymulatorów dwujamowych wszczepionych z powodu klasycznych wskazań do stałej stymulacji z racji znacznych różnic strukturalnych i

hemodynamicznych względem chorych z NS kwalifikowanych do CRT [184]. Wyniki badań nad optymalizacją AV-delay u chorych z CRT są trudne do porównania z powodu różnic w metodyce (różne algorytmy optymalizacji, różne metody oceny efektów optymalizacji, zmiany parametrów stymulatora w różnym czasie od wszczęcia CRT, różne okresy obserwacji, rzadko obecność grup kontrolnych i uwzględnianie parametrów klinicznych), braku ekstrapolacji wyników do w pozycji stojącej czy wysiłku fizycznego oraz małej powtarzalności wyników u jednego i pomiędzy różnymi badaczami [179].

Jedną z najczęściej stosowanych w badaniach jest metoda Ritter'a, bazująca na ocenie napływu mitralnego za pomocą doplera pulsacyjnego [185]. W omawianej metodzie wyznacza się dwa skrajne wyniki opóźnienia przedsionkowo-komorowego –  $AV_{short}$  - opóźnienie najkrótsze z wyraźnym obcięciem fali A oraz  $AV_{long}$  - opóźnienie z zachowaniem całej fali A (np. 30 ms i 200 ms). Dla każdego z nich wyznacza się czas od początku zespołu QRS do końca fali A (QA). Optymalny AV-delay wyliczany jest według uproszczonego wzoru  $AV_{opt} = AV_{long} - (QA_{short} + QA_{long})$  [186]. Użycie ww. kalkulacji w miejsce testowania różnych wartości opóźnienia przedsionkowo-komorowego pozwala ograniczyć czas trwania procedury do około 5 minut [185, 186].

Jednak analizy porównawcze z innymi metodami optymalizacji względem największego przyrostu  $dp/dt$  ocenianej metodą inwazyjną – jak wewnętrzny algorytm kardiostymulatora, AVVTI, całka prędkości względem czasu napływu mitralnego, czy DFT - wskazują, że metoda Ritter'a jest bardzo mało efektywną metodą. Podobny problem dotyczy metody iteratywnej, stosowanej np. w badaniu CARE-HF [88, 187, 188].

Optymalizacja CRT wymaga wyposażenia oraz przeszkolonego personelu, dodatkowo jest czasochłonna, a w rozpatrując ją w kategoriach ekonomicznych – kosztowna. Podstawy teoretyczne oraz pozytywne efekty optymalizacji opóźnienia międzykomorowego oraz przedsionkowo-komorowego obserwowane „na ostro” są niezaprzeczalne, jednak ich przełożenie na długoterminowe korzyści, jak odwrócenie remodelingu lewej komory, poprawa wydolności wysiłkowej, zmniejszenie objawów, częstości hospitalizacji i zgonów z powodu NS pozostają nieznanymi i wymagają potwierdzenia w dużych randomizowanych badaniach klinicznych z długim okresem obserwacji [179].

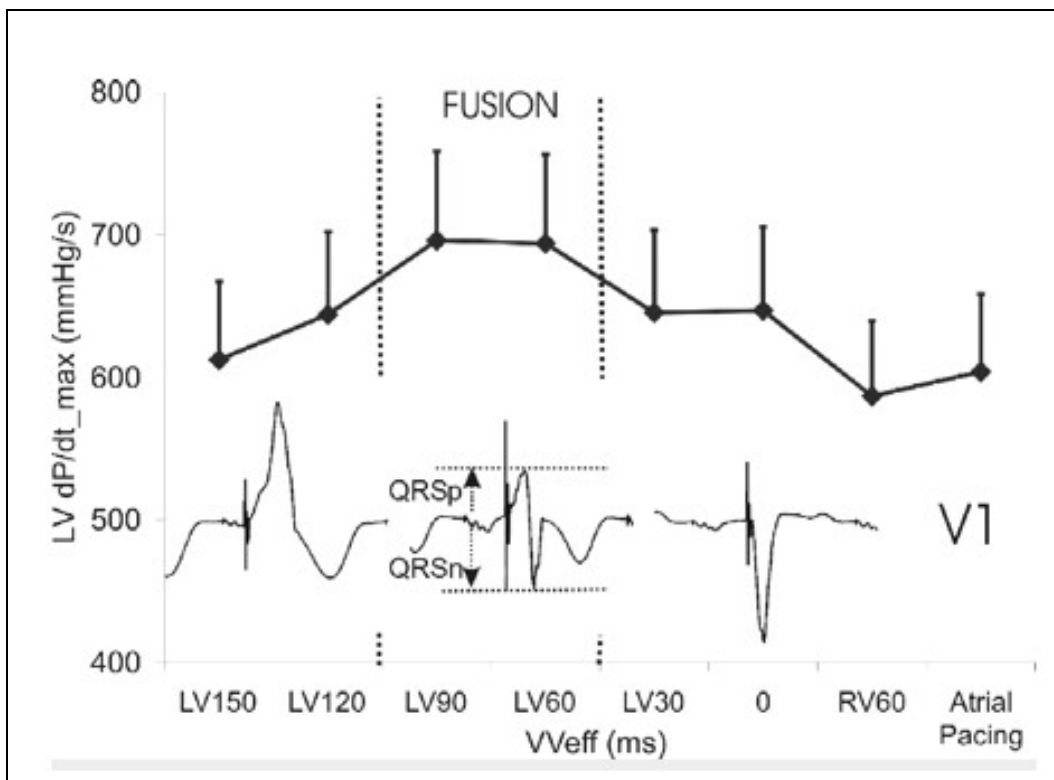
Zastosowana w przedstawianej pracy strategia programowania VV-delay w oparciu o parametry EKG z powierzchni ciała, sprowadzała się do uzyskania w odprowadzeniu V1 morfologii QRS zsumowanego pobudzenia biwentrykularnego („fusion”). W pracy Bailey’a i wsp. strategia taka korelowała lepiej ze wzrostem  $dp/dt_{max}$  mierzonym inwazyjnie cewnikiem Miller’a w lewej komorze niż strategia zmierzająca do uzyskania jak największych wystymulowanych zespołów QRS (Ryc. 12) [189]. Standardowe opóźnienie przedsionkowo-komorowe w naszej pracy przyniosło korzyści w postaci wydłużenia czasu napełniania lewej komory (nieistotnie w grupie odpowiadającej na CRT i istotnie w grupie bez odpowiedzi na terapię resynchronizującą) oraz zmniejszenia cech dyssynchronii przedsionkowo-komorowej tj. nakładania się fal E i A w grupie wykazującej odwrócenie remodelingu lewej komory. W literaturze brak jednak badań oceniających efekty odległe takiego postępowania oraz porównania z innymi metodami optymalizacji opóźnienia przedsionkowo-komorowego.

**Rycina 12.** Wpływ optymalizacji opóźnienia międzykomorowego na morfologię QRS w odprowadzeniu V1 i kurczliwość lewej komory serca.

Zaadaptowano z *Optimization of CRT timing by fusion in ECG lead V1 is associated with a higher increase in left-ventricular contractility*. Circulation, 2007. 116: II 554 - II 555.

LV dp/dt<sub>max</sub> – dynamika wzrostu ciśnienia w lewej komorze w jednostce czasu

VVeff – opóźnienie międzykomorowe: LV150 – LV stymulowana przed RV 150 ms (odpowiednio 120 ms, 90 ms, 60 ms, 30 ms); 0 – równoczesna stymulacja LV i RV; RV60 – RV stymulowana przed LV 60 ms; Atrial Pacing – pobudzenia własne pacjenta



**Rola blizny miokardium oraz pozycji elektrody lewokomorowej w CRT**

Mimo zaawansowanych metod rewaskularyzacji, 90% obszarów ocenianych w rezonansie magnetycznym (MRI) jako pełnościennie blizny (regiony charakteryzujące się ponad 50% wzmocnieniem sygnału) nie odzyskuje kurczliwości po interwencyjnym przywróceniu przepływu w krytycznie zwężonych lub zamkniętych tętnicach wieńcowych [190]. Obecność blizny w obrębie mięśnia sercowego przyczynia się do pogorszenia pracy lewej komory, zmiany jej mechaniki oraz jest przyczyną przebudowy lewej komory. Pełnościenna blizna miokardium uważana jest także za czynnik pogarszający wyniki CRT, zwłaszcza w przypadku



lokalizacji w obrębie ściany tylnobocznej, która jest często obszarem mięśnia aktywowanym najpóźniej, a z tego względu pożądanym miejscem stymulacji elektrodą lewokomorową (poprzez umieszczenie elektrody w odpowiedniej żyłę, mającej ujście w zatoce wieńcowej). Uważa się, że jej rozległość koreluje odwrotnie z odpowiedzią kliniczną na CRT, skalą odwrotnego remodelingu lewej komory [191, 192].

Nieco inne wnioski płyną z pracy Jansen i wsp., w której określano wpływ obecności blizny transmuralnej ocenianej za pomocą MRI wzmacnianej gadolinem oraz poprzez ocenę dyssynchronii mechanicznej w badaniu za pomocą TDI na odwrotny remodeling lewej komory definiowanej jako redukcja LVESV o co najmniej 10% po 3 miesiącach od CRT w grupie 57 kolejnych chorych z kryteriami włączenia zgodnie z wytycznymi ESC odnośnie stałej stymulacji i resynchronizacji. Szesnastu pacjentów miało bliznę pełnościenną w okolicy tylnobocznej lewej komory, czternastu w obrębie innych ścian, u 27 miokardium pozbawione było cech blizny pełnościennej w MRI. Regresja remodelingu obserwowana była odpowiednio u 25%, 64% i 89%. Jednak w analizie wieloczynnikowej jedynie dyssynchronia lewej komory oceniana za pomocą tkankowej echokardiografii dopplerowskiej (odchylenie standardowe średniego czasu od początku zespołu QRS do początku fali skurczowej wykresów prędkości miokardium 6 segmentów podstawnych lewej komory ocenianych doplerem pulsacyjnym powyżej 20 ms) była niezależnym czynnikiem prognostycznym odwrócenia remodelingu lewej komory [178]. Wnioski płynące z badania są przeciwne do wynikających z wcześniejszej pracy Bleeker'a i wsp., gdzie obecność blizny w okolicy tylnobocznej lewej komory miała większą siłę prognostyczną niż ocena dyssynchronii mechanicznej z użyciem TDI [193]. Niezwykle istotna różnica dotyczyła faktu, że w pracy Jansen i wsp. po implantacji CRT optymalizowano czasy opóźnienia międzykomorowego i przedsionkowo-komorowego przy użyciu inwazyjnego pomiaru kurczliwości lewej komory ( $dp/dt_{max}$ ), co korygowało różnice czasowe wynikające z położenia elektrody nad tkanką łączną blizny oraz ścianami o nie najpóźniejszej aktywacji. Bleeker i wsp. po wszczępieniu CRT optymalizowali jedynie AV-delay przy użyciu doplera pulsacyjnego.

Wyniki części badań wskazują, że optymalna pozycja elektrody LV przyczynia się do bardziej nasilonego odwrotnego remodelingu LV, większego wzrostu LVEF i wydolności wysiłkowej oraz rzadszych hospitalizacji z powodu NS i

zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w obserwacji odległej [194, 195]. Wniosków takich nie potwierdza analiza wyników ponad 16-miesięcznej obserwacji grupy 1520 chorych badania COMPANION, gdzie długoterminowe efekty echokardiograficzne i kliniczne były podobne w grupach chorych o lokalizacji elektrody LV w pozycji bocznej, przedniej oraz tylnej [196].

W naszej pracy nie oceniano obecności ani rozległości blizny w obrębie miokardium ani za pomocą MRI, ani za pomocą subiektywnego indeksu WMSI, skupiając się na ocenie relacji czasowych skurczu poszczególnych segmentów ścian lewej i prawej komory za pomocą TDI znakowanej kolorem, odkształcenia oraz szybkości odkształcenia miokardium. Elektrode lewokomorową umieszczano w pozycji bocznej lub tylnobocznej, a wartości opóźnienia przedsionkowo-komorowego oraz międzykomorowego ustalano według zasad opisanych w metodyce.

### **Szerokość zespołów QRS**

Szerokość zespołów QRS, jako pośredni wskaźnik dyssynchronii mechanicznej, ze względu na dostępność w praktyce klinicznej i niewielki koszt badania elektrokardiograficznego w porównaniu do badań obrazowych pozwalających ocenić nasilenie dyssynchronii mechanicznej miokardium, stosowana była w kwalifikacji do CRT w wielu badaniach klinicznych. Czas trwania zespołów QRS > 120 ms stanowi kryterium wdrożenia terapii resynchronizującej według aktualnych zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [1, 78].

W większości badań klinicznych nad CRT szerokość QRS nie posiadała wartości predykcyjnej w przewidywaniu różnie zdefiniowanej odpowiedzi na CRT, gdyż czas trwania zespołów CRT nie różnił się wyjściowo ani w okresie obserwacji pomiędzy grupami odpowiadającymi i nie odpowiadającymi na CRT [176, 197, 198].

W naszej pracy nie było istotnych różnic pomiędzy grupami z jak i bez odwrócenia remodelingu lewej komory w czasie trwania QRS przed ( $179 \pm 28$  ms vs  $199 \pm 27$  ms,  $p = \text{NS}$ ), jak i podrożeniu CRT ( $153 \pm 20$  ms vs  $152 \pm 17$  ms,  $p = \text{NS}$ ). Szerokość QRS w całej badanej grupie nie korelowała istotnie ze zmianą LVESV, LVEF ani dystansu 6-MWT, jedynie w grupie chorych bez co najmniej 10% zmniejszenia LVESV w okresie obserwacji znacznie poszerzony QRS wyjściowo związany był z mniejszą redukcją LVESV po CRT ( $r = -0,48$ ,  $p = 0,019$ ), co

sugeruje, że znacznego stopnia poszerzenie zespołu QRS w spoczynkowym 12-odprowadzeniowym elektrokardiogramie wiąże się z mniejszą redukcją objętości końcowo-skurczowej lewej komory serca.

### **Ocena dyssynchronii skurczu w badaniu echokardiograficznym**

Szereg różnych chorób powoduje zmiany w strukturze i funkcji mięśnia sercowego, którego skutkiem jest obecność regionów miokardium o wczesnej i późnej aktywacji, określana jako dyssynchronia mechaniczna. Istnieje wiele metod jej oceny w badaniu echokardiograficznym z użyciem różnych, nowoczesnych technik obrazowania. Każda z nich posiada swoje zalety, jak i wady, niejednokrotnie będące specyficzne dla danego sposobu oceny danej właściwości pracy serca.

#### **M-mode**

M-mode stanowi technicznie najprostsze narzędzie oceny dyssynchronii mechanicznej serca. W projekcji przymostkowej, w osi krótkiej bądź długiej, oceniany jest czas od początku zespołu QRS do szczytu wychylenia skurczowego przegrody międzykomorowej oraz ściany tylnej, przy ich pomocy wyliczany jest wskaźnik opóźnienia przegrody międzykomorowej względem ściany tylnej LV – (SPWMD, septal to posterior wall motion delay). Przy użyciu „anatomicznego M-mode” śledzone są ruchy poszczególnych segmentów ścian lewej i prawej komory oraz części pierścieni zastawek przedsionkowo-komorowych, a także wyliczany jest czas do osiągnięcia szczytu fali skurczowej ww. części serca.

Pitzalis i wsp. zaproponowali punkt odcięcia 130 ms dla SPWMD jako marker dyssynchronii mechanicznej, który w grupie 20 chorych z NS o tle nieniedokrwiennym z czułością 100% i swoistością 63% przewidywał co najmniej 15% zmniejszenie wskaźnika LVESV oraz poprawę parametrów klinicznych [131, 173]. Większe wartości SPWMD związane były z bardziej zaznaczonym odwrotnym remodelingiem lewej komory. Wyznaczanie SPWMD i innych wskaźników bazujących na pomiarach czasu do szczytu fali skurczowej obarczone jest błędem wynikającym z interakcji aktywnych i pasywnych ruchów poszczególnych segmentów miokardium. Marcus i wsp. podkreślili znaczenie tych ograniczeń w analizie danych M-mode w grupie 79 pacjentów z badania CONTAK-

CD [199]. Powtarzalność wyników w omawianej metodzie była niezadowalająca, a odpowiadający na CRT wg obranego kryterium ( $\geq 15\%$  redukcja LVESV) nie różnili się wyjściowym SPWMD względem chorych nie odpowiadających na CRT. Badanie PROSPECT potwierdziło również wysoką różnorodność oceny relacji czasowych zjawisk za pomocą M-mode na podstawie wyników oceny tych samych nagrań badań echokardiograficznych przez różnych badaczy [164, 166].

Amerykańskie Towarzystwo Echokardiograficzne nie zaleca stosowania M-mode w ocenie dyssynchronii mechanicznej pracy serca jako izolowanej metody, wskazując jednak, że technika ta może nieść dodatkowe informacje, stanowiące uzupełnienie wyników uzyskanych przy zastosowaniu np. TDI [92]. Dodatkowo, wytyczne te podkreślają, że dostępne dane z literatury nie potwierdzają użyteczności M-mode w ocenie dyssynchronii mechanicznej u chorych z kardiomiopią niedokrwioną.

W naszej pracy terapia resynchronizująca nie wpłynęła na zmianę wartości wskaźnika dyssynchronii śródkomorowej ocenianej za pomocą SPWMD ani w grupie spełniającej, ani nie spełniającej przyjętego kryterium odpowiedzi na CRT. Nie obserwowano również różnic pomiędzy tymi grupami wyjściowo oraz w okresie obserwacji. Wartość SPWMD wyjściowo oraz po 3 miesiącach od CRT wskazywała na obecność dyssynchronii śródkomorowej LV (wartość SPWMD u osoby zdrowej wg ASE:  $< 50$  ms) [92]. SPWMD nie korelowała ze zmianą LVESV, LVEF ani dystansu 6-MWT.

Metoda anatomicznego M-mode w ocenie ruchów pierścienia mitralnego oraz trójdzielnego w badaniu wykazała się niezadowalającą powtarzalnością. Wyniki badania sugerują, że ocena dyssynchronii mechanicznej przy pomocy prezentacji jednowymiarowej nie jest przydatna w ocenie dyssynchronii mechanicznej ani prognozowaniu odwrócenia remodelingu LV definiowanego jako zmniejszenie LVESV o co najmniej 10% w 3-miesięcznej obserwacji.

### **Wskaźnik IVMD w ocenie dyssynchronii międzykomorowej**

Wskaźnik dyssynchronii międzykomorowej IVMD (różnica trwania okresów przedwyrzutowych LV i RV) został zidentyfikowany jako czynnik predykcyjny zaostrzenia objawów klinicznych oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z NS. Wykazano jego znaczenie prognostyczne u chorych poddawanych

CRT (dla wartości  $> 40 - 50$  ms) [200-202]. W badaniu Bax i wsp. IVMD nie różnił się istotnie statystycznie u 59 chorych odpowiadających i 21 nie odpowiadających na CRT ( $47 \pm 34$  ms vs  $49 \pm 29$  ms) [167]. W badaniu SCART IVMD powyżej 44 ms z czułością 66% i swoistością 55% przewidywał odpowiedź na CRT [200]. Richardson i wsp. w analizie części badania CARE-HF wskazywali, że IVMD  $> 50$  ms niesie ze sobą pewne dodatkowe znaczenie prognostyczne [202].

Pomimo zalet w postaci prostoty obliczania IVMD, dużej powtarzalności i łatwości stosowania w codziennej praktyce, co pokazało badanie PROSPECT, jego znaczenie w przewidywaniu odpowiedzi na CRT jest niewielkie w porównaniu do oceny dyssynchronii śródkomorowej lewej komory [92, 166]. Potwierdzają to wyniki przedstawianego badania; IVMD nie różnił się wyjściowo w grupie chorych osiągających i nie osiągających korzyści z CRT według przyjętego kryterium i w obu grupach był istotnie mniejszy po 3 miesiącach obserwacji -  $58,8 \pm 25$  ms vs  $46,6 \pm 22$  ms,  $p = 0,047$  - u odpowiadających na CRT i  $57,8 \pm 26$  ms vs  $35,6 \pm 30$  ms,  $p = 0,037$  u nieodpowiadających na CRT. IVMD nie korelował ani ze zmianą LVESV, ani LVEF, ani dystansu 6-MWT, co sugeruje, że IVMD nie jest przydatny w ocenie dyssynchronii mechanicznej ani prognozowaniu odwrócenia remodelingu LV definiowanego jako zmniejszenie LVESV o co najmniej 10% w 3-miesięcznej obserwacji.

### **Tkankowa echokardiografia dopplerowska**

Najczęstszą metodą oceny dyssynchronii mechanicznej w badaniach dotyczących wszczepienia układu resynchronizującego stanowi ocena czynności miokardium w osi długiej serca, w projekcjach koniuszkowych za pomocą TDI znakowanej kolorem.

Pierwsze badania opierały się na analizie opóźnienia przegrody międzykomorowej względem ściany bocznej wyznaczanego w oparciu o krzywe prędkości w czasie z podstawnych segmentów ww. ścian w projekcji koniuszkowej czterojamowej (tzw. metoda dwumiejscowa) [129]. Obliczenia następnie rozwinięto do czterosegmentowego modelu (segmenty podstawne przegrody międzykomorowej, ściany bocznej, dolnej i przedniej). Opóźnienie skurczu przeciwległych ścian o co najmniej 65 ms pozwalało przewidzieć kliniczną odpowiedź na CRT (poprawa skali NYHA, dystansu 6-MWT) i odwrotny remodeling (zmniejszenie LVESV o  $\geq 15\%$

względem wartości wyjściowej), a także korzystne rokowanie długoterminowe [129, 203]. W kolejnych badaniach wyznaczano czas do szczytu maksymalnej prędkości segmentów podstawnych i środkowych ścian LV z projekcji koniuszkowych 4-, 3- i 2-jamowych, a następnie wyznaczano odchylenie standardowe (SD) z 12 segmentów LV (wynik określano jako indeks dyssynchronii mechanicznej tj. wskaźnik Yu) [204, 205]. Na podstawie badań zdrowych ochotników wyznaczono punkt odcięcia 33 ms dla SD z 12-segmentowego modelu LV; wskaźnik Yu co najmniej 33 ms oznaczał obecność znaczącej dyssynchronii mechanicznej. W przewidywaniu odwrotnego remodelingu LV (definiowanego jako zmniejszenie LVESV o  $\geq 15\%$ ) u chorych z czasem trwania zespołów QRS ponad 150 ms ta wartość odcięcia SD cechowała się 100% czułością i 78% swoistością. U chorych z szerokością QRS 120 – 150 ms czułość wynosiła 83%, swoistość – 86% [206]. Alternatywną metodę stanowi obliczanie różnicy czasów do szczytu maksymalnej prędkości segmentu najwcześniej i najpóźniej aktywowanego (spośród 12 segmentów LV). Wyliczona w ten sposób różnica w wartości co najmniej 100 ms przewidywała w badaniach Yu odpowiedź na CRT [92, 204, 205].

Wyniki badania PROSPECT dowiodły jednak, że zastosowanie 12-segmentowego modelu LV z oceną czynności miokardium za pomocą TDI znakowanej kolorem cechuje się niezadowalającą powtarzalnością wyników i mniejszą skutecznością w przewidywaniu odpowiedzi na CRT wg złożonego punktu końcowego niż inne metody oceny dyssynchronii mechanicznej, co obok czasochłonności i wysokich wymagań technicznych metody, stanowi jej istotną wadę [166].

W naszej pracy wyjściowe parametry dyssynchronii mechanicznej oceniane za pomocą TDI znakowanej kolorem nie różniły się w grupie z lub bez odpowiedzi na terapię resynchronizującą. Obydwie grupy cechowała nasilona dyssynchronia mechaniczna. Pewne parametry oceny miokardium za pomocą TDI miały wartość predykcyjną w całej badanej grupie; mniejsze opóźnienie międzykomorowe (T-IVD) związane było z większą redukcją LVESV ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,04$ ), a mniejsze opóźnienie między segmentami podstawnymi przegrody międzykomorowej i ściany tylnej w całej populacji badanej korelowało z większym wzrostem LVEF ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,007$ ). W grupie chorych nie odpowiadających na CRT według przyjętego kryterium obserwowano więcej zależności; Nie obserwowano natomiast istotnych

korelacji pomiędzy ocenianymi parametrami synchronii skurczu metodą TDI znakowanej kolorem a zmianą dystansu w teście sześciominutowego marszu.

Wyniki sugerują, że wyznaczanie wyjściowego opóźnienia między podstawnym segmentem przegrody międzykomorowej a podstawnym segmentem prawej komory serca za pomocą TDI znakowanej kolorem oraz między segmentami podstawnymi przegrody międzykomorowej i ściany tylnej ma znaczenie prognostyczne w przewidywaniu korzyści z CRT w postaci zmniejszenia LVESV lub wzrostu LVEF.

### **Odkształcenie i szybkość odkształcenia miokardium**

Odkształcenie i szybkość odkształcenia miokardium mają teoretyczną przewagę w identyfikowaniu aktywnego skurczu mięśnia sercowego oraz pasywnych ruchów, wynikających z pociągania przez sąsiednie rejony miokardium czy ruchu całych ścian. Do podstawowych ograniczeń w klinicznym stosowaniu strain i strain rate należą czasochłonność metody oraz wymagające przeszkolenia i doświadczenia w obsłudze oprogramowanie analizujące nagrania echokardiograficzne. Należy również pamiętać, że wynik jest zależny od kąta padania wiązki ultrasonograficznej, a analiza odkształcenia przebiega w liniach prostych. Uzyskanie wiarygodnych wyników wartości podłużnego odkształcenia oraz szybkości odkształcenia miokardium jest często niemożliwe u chorych z NS, gdzie lewa komora przybiera kształt sferyczny [92].

Porównując prędkość poszczególnych segmentów w TDI znakowanej kolorem z ich odkształceniem Breithardt i wsp. doszli do wniosku, że stopień dyssynchronii mechanicznej nie był do końca odzwierciedlany przez pomiar prędkości miokardium w TDI, zwłaszcza u chorych z niedokrwinnym tłem NS, oraz że ocena odkształcenia ma pod tym względem przewagę [207]. Sogaard i wsp. wykazali związek pomiędzy większym wyjściowym opóźnieniem w czasie do szczytu odkształcenia strain pomiędzy segmentami podstawnymi LV a następowym wzrostem LVEF po CRT [208]. Ocena strain rate okazała się jednak nieużyteczna w przewidywaniu odwrotnego remodelingu w badaniach Yu i wsp. [205, 209].

W ocenie dyssynchronii mechanicznej za pomocą strain i strain rate w naszej pracy obserwowano znamiennej różnicę w średnich wartościach różnicy maksymalnego i minimalnego czasu od początku załamka Q do szczytu

skurczowego odkształcenia w obrębie 12 segmentów lewej komory pomiędzy grupami z odwróceniem remodelingu LV oraz bez tego zjawiska ( $441,9 \pm 114$  ms vs  $367,7 \pm 89$  ms,  $p = 0,023$ ). Jedynym parametrem szybkości odcinkowego odkształcenia miokardium różniącym obydwie grupy była różnica czasów od początku zespołu QRS do szczytu skurczowej fali odkształcenia pomiędzy podstawnym segmentem przegrody międzykomorowej a podstawnym segmentem ściany bocznej ( $198,7 \pm 113$  ms vs  $132,2 \pm 83$  ms,  $p = 0,029$ ). Większe wartości czasów w porównaniu z cytowanymi badaniami wynikają z faktu, że w badaniu uwzględniano największe wychylenia krzywej prędkość-czas, które nierzadko występują już po zamknięciu zastawki aortalnej. W wielu badaniach uwzględniano jedynie zjawiska poprzedzające lub pojawiające się w czasie, gdy zastawka aortalna była otwarta, traktując błędnie inne wychylenia krzywej jako grubienie poskurczowe.

W całej badanej grupie większa Ts-12 oraz rosnący Ts-przegr-tył korelowały z większą redukcją LVESV, a Ts-podst-przegr-wolna z większym wzrostem LVEF i dystansu 6-MWT. Podobna zależność między dystansem 6-MWT występowała w przypadku Ts-IVD; rosnące opóźnienie pomiędzy podstawnym segmentem przegrody międzykomorowej a segmentem podstawnym ściany prawej komory korelowała z większym wzrostem dystansu 6-MWT. Jest to poniekąd sprzeczne z wcześniejszymi obserwacjami tego samego opóźnienia wyznaczanego za pomocą TDI znakowanej kolorem, kiedy to rosnące T-IVD przewidywało mniejszą redukcją LVESV. Należy jednak mieć na względzie, że zmiana dystansu 6-MWT warunkowana jest wieloma innymi czynnikami, które mogły wpłynąć na wynik korelacji między Ts-IVD a dystansem 6-MWT.

W analizie szybkości odkształcenia miokardium większe Tsr-podst-przegr-wolna związane było z większym wzrostem LVEF, a mniejsze Tsr-6-podst ze wzrostem dystansu 6-MWT.

Wyniki sugerują użyteczność wyznaczania różnicy maksymalnego i minimalnego czasu od początku załamka Q do szczytu skurczowego odkształcenia miokardium w obrębie 12 segmentów LV, a także podobnej różnicy pomiędzy segmentami podstawnymi ścian wolnych i segmentów przegrodowych oraz opóźnienia pomiędzy segmentem podstawnym przegrody międzykomorowej i segmentem podstawnym ściany tylnej. Oznaczenie opóźnienia pomiędzy segmentami podstawnymi ścian wolnych i segmentów przegrodowych oraz



opóźnienia pomiędzy segmentem podstawnym przegrody międzykomorowej metodą strain rate może również nieść informacje prognostyczne co do wzrostu LVEF.

## **Podsumowanie**

Literatura ostatnich lat obfituje w doniesienia na temat metod oceny dyssynchronii mechanicznej oraz wartości prognostycznych uzyskiwanych wyników. Z uwagi na znaczące różnice danych klinicznych i echokardiograficznych badanych populacji, odmiennych kryteriów odpowiedzi na terapię resynchronizującą, różnej długości okresów obserwacji w badaniach itp. wyniki te nie mogły stać się podstawą do opracowania ściślejszych kryteriów kwalifikacyjnych do CRT ukazujących się w wytycznych europejskich oraz amerykańskich towarzystw naukowych.

Korzystne efekty resynchronizacji, tak echokardiograficzne, jak i kliniczne rozwijają się w czasie miesięcy, a niejednokrotnie ujawniają się dopiero po pewnym czasie [204, 210, 211]. Pomimo to, debata nad wyborem optymalnej metody selekcji chorych wciąż trwa. Badanie PROSPECT nie przyniosło jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy echokardiografia powinna zastąpić EKG w ocenie kandydatów do CRT oraz który z parametrów powinien być rekomendowany do takiej oceny. Szerokość zespołu QRS pozostaje wciąż pośrednim dowodem na obecność dyssynchronii mechanicznej. Opublikowane w marcu 2008 roku oficjalne stanowisko Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego wskazuje, że decyzja o implantacji układu resynchronizującego powinna być decyzją klinicysty. Autorzy raportu uważają, że brak cech dyssynchronii mechanicznej w badaniu echokardiograficznym przy spełnionych kryteriach klinicznych (klasa wg NYHA, LVEF, wielkość lewej komory i szerokość zespołu QRS) nie powinien przesądzać o niezakwalifikowaniu chorego do terapii CRT [92]. Niemniej jednak brak skuteczności CRT u ok. 1/3 chorych powinien skłaniać nas do poszukiwania bardziej precyzyjnych metod selekcji i skuteczniejszych sposobów stymulacji resynchronizującej. Zwłaszcza w Polsce, gdzie liczba implantacji układów CRT i dostępność do tej formy terapii odbiega od standardów amerykańskich czy innych Unii Europejskiej, powinniśmy zadbać o to, by wszczepiony stymulator przyniósł jak najlepszy efekt kliniczny [212].

Badanie echokardiograficzne z użyciem tkankowego doplera oraz pochodnych technik stanowi znakomite narzędzie oceny funkcji serca. Należy jednak

pamiętać, że posiada szereg ograniczeń – wymaga obrazów echokardiograficznych o wysokiej jakości i określonych parametrach, co w grupie chorych z NS i współistniejącymi schorzeniami jest niejednokrotnie trudne do uzyskania; wymaga odpowiedniego wyszkolenia oraz doświadczenia osób analizujących obrazy, ponadto wynik jest po części warunkowany oprogramowaniem oraz subiektywizmem oceniającego. Analizując tę sytuację wraz z krytycznym spojrzeniem na wyniki dotychczasowych badań Yu, Bax i Gorcsan III - autorytety w dziedzinie zastosowania echokardiografii w resynchronizacji - sugerują, że kliniczne zastosowanie oceny dyssynchronii mechanicznej za pomocą zaawansowanych technik echokardiograficznych wymaga stworzenia odpowiedniej infrastruktury centrów medycznych z doświadczeniem oraz systemu szkolenia lekarzy i techników, uwzględniającego najnowsze osiągnięcia techniki [213].

Wyniki uzyskane w naszym badaniu wskazują na trendy i zależności, które udało się zaobserwować w grupie o podanym profilu klinicznym, według przyjętej definicji odpowiedzi na CRT oraz w danym okresie obserwacji i przy technikach echokardiograficznych oraz oprogramowaniu dostępnym w naszym ośrodku. Rezultaty dowodzą, że zastosowanie tkankowej echokardiografii doplerowskiej z oceną odcinkowego odkształcenia i szybkości odcinkowego odkształcenia miokardium w ocenie dyssynchronii śródkomorowej oraz międzykomorowej może dostarczyć pewnych dodatkowych informacji, co do przyszłych efektów terapii resynchronizującej w postaci wzrostu frakcji wyrzutowej czy zmniejszenia objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory serca.

## VI. WNIOSKI

1. Stopień odpowiedzi na terapię resynchronizującą różni się znacząco w zależności od zastosowanych kryteriów odpowiedzi na tę terapię. Większa część pacjentów wykazuje poprawę parametrów klinicznych niż parametrów echokardiograficznych.
2. Zarówno chorzy z jak i bez odwrócenia przebudowy lewej komory definiowanego jako co najmniej 10% redukcja objętości końcowo-skurczowej lewej komory w obserwacji 3-miesięcznej wykazują poprawę kliniczną, echokardiograficzną oraz biochemiczną, jednak poprawa u chorych nie spełniających powyższego kryterium jest mniejsza.
3. Na podstawie przeprowadzonego badania do użytecznych parametrów echokardiograficznych w kwalifikacji chorych do terapii resynchronizującej należą parametry oceny dyssynchronii międzykomorowej i śródkomorowej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii doplerowskiej znakowanej kolorem oraz parametry dyssynchronii śródkomorowej z oceną odcinkowego odkształcenia i szybkości odcinkowego odkształcenia miokardium. Powyższe parametry korelowały pozytywnie z redukcją objętości końcowo-skurczowej lewej komory lub wzrostem frakcji wyrzutowej lewej komory.
4. Ocena dyssynchronii międzykomorowej z zastosowaniem wskaźnika opóźnienia międzykomorowego IVMD (interventricular mechanical delay) oraz dyssynchronii śródkomorowej z zastosowaniem wskaźnika SPWMD (septal to posterior wall motion delay) nie jest przydatna w przewidywaniu korzystnych efektów terapii resynchronizującej w postaci wzrostu frakcji wyrzutowej lewej komory, dystansu testu sześciominutowego marszu i

zmniejszania objętości końcowo-skurczowej lewej komory oraz nie różnicuje chorych prezentujących odwrócenie remodelingu lewej komory.

5. Ocena ruchu pierścieni zastawki mitralnej i trójdzielnej techniką anatomicznego M-mode nie znajduje zastosowania w ocenie dyssynchronii skurczu komór serca ze względu na małą powtarzalność wyników.

## VII. STRESZCZENIE

Wyniki badań klinicznych dowodzą, że terapia resynchronizująca (CRT) poprawia rokowanie, wydolność fizyczną oraz jakość życia w wybranych grupach chorych z przewlekłą niewydolnością serca (NS). Pomimo tego, znaczny odsetek pacjentów nie odnosi zamierzonych korzyści z CRT.

Celem badania była ocena dyssynchronii przedsionkowo-komorowej, śród- i międzykomorowej u chorych przed oraz po wdrożeniu CRT, a także określenie przydatności parametrów echokardiograficznych w przewidywaniu korzyści z wszczęcia dwukomorowego stymulatora resynchronizującego.

Badaniem objęto 60 chorych z NS (wiek  $66,3 \pm 8,7$  lata, 57 mężczyzn - 95% , 3 kobiety – 5%, NS na tle niedokrwiennym - 71,7% oraz nieniedokrwiennym - 28,3%), pozostających w III – IV klasie NYHA (New York Heart Association) pomimo optymalnej farmakoterapii wg aktualnych wytycznych, z poszerzeniem QRS  $> 130$  ms w rutynowym elektrokardiogramie, z wymiarem końcowo-rozkurczowym lewej komory (LVEDd)  $\geq 55$  mm i frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF)  $\leq 35\%$ .

Przed włączeniem do badania oraz po 3 miesiącach od implantacji stymulatora dwukomorowego przeprowadzono wywiad, wykonywano badania antropometryczne i biochemiczne wraz z NT-proBNP, EKG oraz badanie echokardiograficzne poszerzone o analizę dyssynchronii mechanicznej miokardium za pomocą tkankowej echokardiografii dopplerowskiej, odcinkowego odkształcenia i szybkości odkształcenia mięśnia sercowego, a także rekonstruowanego M-mode.

W całej badanej grupie średnia klasa NYHA zmniejszyła się z  $3,1 \pm 0,27$  do  $2,2 \pm 0,67$  ( $p < 0,001$ ), a dystans testu sześciominutowego marszu (6-MWT) wzrósł z  $298,0 \pm 107,4$  m do  $373,1 \pm 127,1$  m ( $p < 0,001$ ). LVEF wzrosła z  $21,7 \pm 4,8\%$  do  $26,0 \pm 4,8\%$  ( $p < 0,001$ ). LVEDd oraz wymiar końcowo-skurczowy lewej komory serca (LVESd) zmniejszyły się odpowiednio z  $73,3 \pm 8,9$  mm do  $71,5 \pm 9,9$  mm ( $p = 0,003$ ) oraz z  $62,4 \pm 10,3$  mm do  $60,6 \pm 11,3$  mm ( $p = 0,034$ ). Odpowiednio zmniejszyły się również objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory serca (LVEDV) oraz objętość końcowo-skurczowa lewej komory serca (LVESV):  $244,3 \pm$

83,8 ml vs  $226,4 \pm 88,6$  ml ( $p=0,001$ ) oraz  $192,8 \pm 71,9$  ml vs  $168 \pm 76,5$  ml ( $p<0,001$ ). Istotnie wzrosła objętość wyrzutowa (SV) z wyjściowych  $51,5 \pm 16,6$  ml do  $57,7 \pm 16,9$  ml ( $p<0,001$ ) po 3 miesiącach obserwacji. Stężenie NT-proBNP zmniejszyło się z  $2387,2 \pm 1836$  pg/ml do  $1844,5 \pm 1312$  pg/ml ( $p=0,027$ ).

Stopień odpowiedzi na CRT w zależności od zastosowanej definicji zaadaptowanej z badań klinicznych w badanej grupie tj. absolutny wzrost LVEF o co najmniej 4%, 5% lub 6%; względny wzrost LVEF o co najmniej 25%, zmniejszenie LVESV o co najmniej 10% lub 15%; zmniejszenie klasy NYHA, okres obserwacji bez zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz bez hospitalizacji z powodu NS wahał się od 21,1% dla relatywnego zwiększenia LVEF o  $\geq 25\%$  do 83,3% dla obserwacji bez zgonów z jakiegokolwiek przyczyny i hospitalizacji z powodu NS.

W badanej grupie pacjentów, którzy odpowiadają na CRT zdefiniowano jako chorych, którzy po 3 miesiącach obserwacji od implantacji stymulatora dwukomorowego wykazali co najmniej 10% redukcję LVESV względem wartości wyjściowej, co określano jako odwrócenie remodelingu lewej komory.

Terapia resynchronizująca nie wpłynęła na dyssynchronię śródkomorową ocenianą za pomocą wskaźnika opóźnienia między przegrodą międzykomorową a ścianą tylną lewej komory SPWMD, natomiast istotnie poprawiła synchronię międzykomorową ocenianą z zastosowaniem wskaźnika opóźnienia międzykomorowego IVMD; wskaźnik IVMD zmniejszył się w grupie z odwróceniem remodelingu lewej komory z  $58,8 \pm 25$  ms do  $46,6 \pm 22$  ms ( $p=0,047$ ), a w grupie bez regresji przebudowy lewej komory z  $57,8 \pm 26$  ms vs  $35,6 \pm 30$  ms ( $p=0,037$ ). Nie obserwowano jednak różnic w zakresie SPWMD ani IVMD pomiędzy grupami wyjściowo ani po 3 miesiącach obserwacji. Czas napełniania lewej komory wyrażony w % czasu trwania cyklu pracy serca był istotnie krótszy wyjściowo w grupie bez odwrócenia remodelingu lewej komory (41% vs 47%,  $p<0,05$ ). W okresie obserwacji wydłużył się istotnie jedynie w tej grupie (41% vs 48%,  $p=0,021$ ).

Zarówno chorzy z regresją niekorzystnej przebudowy, jak i ci, u których nie obserwowano tego procesu (56,7% vs 43,3% badanych) wykazywali poprawę kliniczną ocenianą jako zmniejszenie klasy NYHA, wzrost dystansu 6-MWT oraz poprawę echokardiograficzną tj. wzrost LVEF i biochemiczną – spadek stężenia NT-proBNP. Należy jednak podkreślić, że poprawa u chorych bez odwrócenia remodelingu była mniejsza. Dodatkowo w tej grupie chorych nie obserwowano

zmniejszenia niedomykalności zastawki mitralnej oraz wskaźnika E/A, a częściej występowało nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, utrwalone migotanie przedsionków, niedokrwienne tło przewlekłej niewydolności serca, wysoki poziom NT-proBNP, skrócony czas napełniania lewej komory serca oraz hipotensja.

Zaobserwowano, że znacznego stopnia poszerzenie zespołu QRS w spoczynkowym elektrokardiogramie wiąże się z mniejszą redukcją objętości końcowo-skurczowej lewej komory serca, tym samym warunkując brak odpowiedzi na terapię wg kryteriów redukcji LVESV o co najmniej 10%.

Ocena ruchu pierścieni zastawki mitralnej i trójdzielnej techniką anatomicznego M-mode nie znalazła zastosowania w ocenie dyssynchronii skurczu komór serca ze względu małą powtarzalność wyników.

Na podstawie uzyskanych wyników wydaje się, że do użytecznych parametrów echokardiograficznych w kwalifikacji chorych do CRT:

- różnica czasów od początku załamka Q do szczytu fali maksymalnej skurczowej prędkości miokardium pomiędzy podstawnymi segmentami przegrody międzykomorowej i ściany wolnej prawej komory oraz pomiędzy segmentami podstawnymi przegrody międzykomorowej i ściany tylnej lewej komory w tkankowej echokardiografii doplerowskiej znakowanej kolorem,
- różnica czasów od początku załamka Q do szczytu fali maksymalnego odcinkowego odkształcenia miokardium pomiędzy 12 podstawnymi i środkowymi segmentami lewej komory serca oraz podobnie wyliczana różnica czasów do szczytu odcinkowego odkształcenia i szybkości odcinkowego odkształcenia pomiędzy segmentami podstawnymi ścian wolnych (boczna i tylna) i przegrodowych (segment przegrodowy i przednio-przegrodowy) lewej komory.

## SUMMARY

Solid evidence shows that cardiac resynchronization therapy (CRT) improves prognosis, physical capacity and quality of life in selected groups of patients with chronic heart failure (CHF). Nonetheless, marked percentage of patients seem not to benefit from CRT.

The aim of the study was to quantify the atrioventricular, intra- and interventricular dyssynchrony in patients before and after CRT implementation and to assess the role of echocardiographic parameters in predicting benefit from the biventricular cardiac stimulator implantation.

The study group comprised 60 patients with chronic heart failure (HF) (aged  $66,3 \pm 8,7$ ; 57 men - 95% , 3 women – 5%, HF with ischaemic - 71,7% and non-ischaemic background - 28,3%) who were in NYHA (New York Heart Association) III - IV functional class, despite optimal pharmacological treatment according to the current guidelines, with QRS complex  $> 130$  ms in standard electrocardiogram, left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd)  $\geq 55$  mm and left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq 35\%$ .

Patients before they were involved in our study and 3 months after CRT implantation were evaluated - patient's history was taken, antropometrical examination, laboratory tests with level of NT-proBNP, ECG were performed, echocardiographic examination was extended with analysis of mechanical myocardial dyssynchrony with tissue Doppler imaging techniques, strain, strain rate and anatomical M-mode.

In the whole study group CRT led to decrease in average NYHA functional class from  $3,1 \pm 0,27$  to  $2,2 \pm 0,67$  ( $p < 0,001$ ), six-minute walk test distance (6-MWT) increased from  $298,0 \pm 107,4$  m to  $373,1 \pm 127,1$  m ( $p < 0,001$ ). LVEF increased from  $21,7 \pm 4,8\%$  to  $26,0 \pm 4,8\%$  ( $p < 0,001$ ). LVEDd and left ventricular end-systolic diameter (LVESd) decreased  $73,3 \pm 8,9$  mm vs  $71,5 \pm 9,9$  mm ( $p = 0,003$ ) and  $62,4 \pm 10,3$  mm vs  $60,6 \pm 11,3$  mm ( $p = 0,034$ ), respectively. We observed decrease in left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) and left ventricular end-systolic volume (LVESV):  $244,3 \pm 83,8$  ml vs  $226,4 \pm 88,6$  ml ( $p = 0,001$ ) and  $192,8 \pm 71,9$  ml vs  $168 \pm 76,5$  ml ( $p < 0,001$ ), respectively. Significant



increase of stroke volume (SV) from  $51,5 \pm 16,6$  ml to  $57,7 \pm 16,9$  ml ( $p < 0,001$ ) was noted. Plasma NT-proBNP concentration decreased  $2387,2 \pm 1836$  pg/ml vs  $1844,5 \pm 1312$  pg/ml ( $p = 0,027$ ).

Response rates to CRT were significantly dependent on the applied definition adapted from other clinical trials – absolute increase of LVEF of  $\geq 4\%$ ,  $\geq 5\%$ ,  $\geq 6\%$ , relative rise in LVEF of  $\geq 25\%$ , reduction of LVESV of  $\geq 10\%$  and  $\geq 15\%$ ;  $\geq 10\%$  increase in 6-MWT distance, decrease in NYHA class, follow-up with no death of any cause and no hospitalization due to CHF and varied from 21,1% relative rise in LVEF of  $\geq 25\%$ , to 83,3% for follow-up with no death of any cause and no hospitalization due to CHF.

In our study positive response to CRT was considered in patients who after 3-month period of observation following biventricular stimulation revealed at least 10% reduction of basal LVESV (left ventricle reverse remodeling).

CRT exerted no effect on intraventricular dyssynchrony assessed with septal to posterior wall motion delay index (SPWMD) but improved significantly interventricular dyssynchrony assessed with interventricular mechanical delay index (IVMD); IVMD decreased in the group of patients with reverse remodeling from  $58,8 \pm 25$  ms to  $46,6 \pm 22$  ms ( $p = 0,047$ ) and in the group with no reverse remodeling from  $57,8 \pm 26$  to  $35,6 \pm 30$  ( $p = 0,037$ ). No differences regarding SPWMD and IVMD were present initially and after 3 months of observation between these two groups. Left ventricle filling time defined as percentage of cardiac cycle time was significantly shorter in the group of non-responders (41% vs 47%,  $p < 0,05$ ), but in the observation period only in this group showed its significant increase (41% vs 48%,  $p = 0,021$ ).

Both patients with reverse remodeling as well as patients without this phenomenon (56,7% vs 43,3%) presented clinical improvement measured with lowering of NYHA functional class, improvement in 6-MWT distance and echocardiographic examination (improvement in LVEF) and decrease in NT-proBNP concentration. Clinical improvement in patients without reverse remodeling was worse and, additionally, decrease of mitral regurgitation, early peak to late peak velocity (E/A index) was not noticed. Non-responders had more often a history of hypertension and were characterized with higher prevalence of permanent atrial fibrillation, ischaemic background of CHF, higher concentration of NT-proBNP, shortened time of left ventricle filling and hypotension.

Remarkable prolongation of QRS complex in routine ECG correlated with lower reduction of left ventricular end-systolic volume resulting in no response to CRT according to the applied criterion of at least 10% LVESV reduction.

Assessment of mitral and tricuspid annulus movement with the anatomical M-mode technique was not applicable in the study due to low reproducibility.

Obtained results suggest that following echocardiographic parameters may be useful in patient's qualification for CRT:

- time from the beginning of Q wave to the point of maximal speed of myocardial movement difference between basal segments of interventricular septum and free right ventricular wall and between basal segments of interventricular septum and posterior wall of left ventricle in color-coded tissue Doppler imaging
- time from the beginning of Q wave to the point of maximal regional myocardial strain difference between 12 basal and mid-level segments of LV and analogically calculated difference of time to the point of maximal regional myocardial strain and strain rate between basal segments of free wall (lateral and posterior) and septal segments (septal and anteroseptal) of left ventricle.

## VIII. SPIS TABEL I RYCIN

<b>Tabela 1.</b> Czynniki niekorzystnego rokowania w przewlekłej niewydolności serca.....	39
<b>Tabela 2.</b> Interpretacja wyników osoczowego stężenia BNP i NT-proBNP w rozpoznawaniu przewlekłej niewydolności serca (NS) wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.....	42
<b>Tabela 3.</b> Charakterystyka kliniczna całej badanej grupy oraz podgrup chorych odpowiadających i nie odpowiadających na terapię resynchronizującą wg założonego kryterium zmniejszenia LVESV $\geq 10\%$ - część 1.....	55
<b>Tabela 4.</b> Charakterystyka kliniczna całej badanej grupy oraz podgrup chorych odpowiadających i nie odpowiadających na terapię resynchronizującą wg założonego kryterium zmniejszenia LVESV $\geq 10\%$ - część 2.....	56
<b>Tabela 5.</b> Wybrane parametry echokardiograficzne oraz kliniczne w badanej grupie wyjściowo oraz po 3 miesiącach obserwacji.....	58
<b>Tabela 6.</b> Odpowiedź na terapię resynchronizującą (CRT) według definicji zaadaptowanych z opublikowanych dotychczas badań naukowych.....	60
<b>Tabela 7.</b> Wyniki badań specjalistycznych w grupie chorych odpowiadających i nie odpowiadających na terapię resynchronizującą wg założonego kryterium tj. zmniejszenia LVESV $\geq 10\%$ - część 1.....	63
<b>Tabela 8.</b> Wyniki badań specjalistycznych w grupie chorych odpowiadających i nie odpowiadających na terapię resynchronizującą wg założonego kryterium tj. zmniejszenia LVESV $\geq 10\%$ - część 2.....	66
<b>Tabela 9.</b> Ocena wyjściowych echokardiograficznych cech dyssynchronii mechanicznej w grupie chorych odpowiadających i nie odpowiadających na terapię resynchronizującą wg. przyjętego kryterium tj. zmniejszenia LVESV $\geq 10\%$ - część 1.....	68
<b>Tabela 10.</b> Ocena wyjściowych echokardiograficznych cech dyssynchronii mechanicznej w grupie chorych odpowiadających i nie odpowiadających na terapię resynchronizującą wg. przyjętego kryterium tj. zmniejszenia LVESV $\geq 10\%$ - część 2.....	69

<b>Tabela 11.</b> Ocena wyjściowych echokardiograficznych cech dyssynchronii mechanicznej w grupie chorych odpowiadających i nie odpowiadających na terapię resynchronizującą wg. przyjętego kryterium tj. zmniejszenia LVESV $\geq 10\%$ - część 3.....	70
<b>Tabela 12.</b> Korelacje między zmianami LVESV, LVEF i 6-MWT a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- , śródkomorowej i przedsionkowo – komorowej i szerokością QRS.....	74
<b>Tabela 13.</b> Korelacje między zmniejszeniem LVESV a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej znakowanej kolorem.....	75
<b>Tabela 14.</b> Korelacje między zmianą LVEF a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej znakowanej kolorem.....	76
<b>Tabela 15.</b> Korelacje między zmianą 6-MWT a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej znakowanej kolorem.....	77
<b>Tabela 16.</b> Korelacje między redukcją LVESV a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej z oceną odcinkowego odkształcenia mięśnia sercowego ( <i>strain</i> ).....	78
<b>Tabela 17.</b> Korelacje między zmianą LVEF a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej z oceną odcinkowego odkształcenia mięśnia ( <i>strain</i> ).....	79
<b>Tabela 18.</b> Korelacje między zmianą 6-MWT a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej z oceną odcinkowego odkształcenia mięśnia ( <i>strain</i> ).....	80
<b>Tabela 19.</b> Korelacje między redukcją LVESV a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu	

tkankowej echokardiografii dopplerowskiej z oceną szybkości odcinkowego odkształcenia mięśnia ( <i>strain rate</i> ).....	81
<b>Tabela 20.</b> Korelacje między zmianą LVEF a wyjściowymi parametrami dyssynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej z oceną szybkości odcinkowego odkształcenia mięśnia ( <i>strain rate</i> ).....	82
<b>Tabela 21.</b> Korelacje między zmianą 6-MWT a wyjściowymi parametrami dysynchronii między- i śródkomorowej ocenianej przy zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej z oceną szybkości odcinkowego odkształcenia mięśnia ( <i>strain rate</i> ).....	83
<b>Rycina 1.</b> Etiologia niewydolności serca w Polsce.....	8
<b>Rycina 2.</b> Profil napływu mitralnego – obraz prawidłowy, zmiany zachodzące z wiekiem (wydłużenie IVRT, zmniejszenie E/A), typy zaburzeń czynności rozkurczowej LV oraz nieprawidłowy obraz napływu mitralnego w zaburzeniach synchronii przedsionkowo-komorowej.....	16
<b>Rycina 3.</b> Rola dyssynchronii mechanicznej w patofizjologii niewydolności serca.....	18
<b>Rycina 4.</b> Schemat przebiegu rotacji lewej komory serca w fazie skurczowej u osoby zdrowej.....	19
<b>Rycina 5.</b> Efekty terapii resynchronizującej.	
<b>Rycina 6.</b> Zasada obliczania wartości <i>strain rate</i> (SR) i <i>strain</i> ( $\epsilon$ ).....	29
<b>Rycina 7.</b> Badanie PROSPECT - zmienność pomiędzy wynikami pomiarów jednego (A) oraz różnych badaczy (B) dla wybranych parametrów oceny dyssynchronii mechanicznej pracy serca.....	34
<b>Rycina 8.</b> Odpowiedź na terapię resynchronizującą (CRT) według wybranych kryteriów.....	61
<b>Rycina 9.</b> Korelacja pomiędzy zmniejszeniem LVESV a T_IVD w całej badanej populacji.....	84
<b>Rycina 10.</b> Korelacja pomiędzy zmianą LVEF a T- przegr-tył w całej badanej populacji.....	85
<b>Rycina 11.</b> Korelacja pomiędzy zmniejszeniem LVESV a Ts- 12 w całej	

badanej populacji.....	86
<b>Rycina 12.</b> Wpływ optymalizacji opóźnienia międzykomorowego na morfologię QRS w odprowadzeniu V1 i kurczliwość lewej komory serca.....	96

## **IX. WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW**

6-MWT - test sześciominutowego marszu
ACEI - inhibitor konwertazy angiotensyny
ADH – wazopresyna
AF – migotanie przedsionków
AHA - American Heart Association
ANP – przedsionkowy peptyd natriuretyczny
ARB - bloker receptora angiotensyny II
ASE – American Society of Echocardiography / Amerykańskie Towarzystwo Echokardiograficzne
AVD = LVFT/RR - czas napełniania LV wyrażony jako procent czasu trwania cyklu pracy serca
AV-delay – opóźnienie przedsionkowo-komorowe
AVVTI - całka prędkości względem czasu wyrzutu aortalnego
BMI – wskaźnik masy ciała
BNP – mózgowy peptyd natriuretyczny
CO – pojemność minutowa
CRT – terapia resynchronizująca
CRT-D – terapia resynchronizująca z zastosowaniem stymulatora dwukomorowego z funkcją kardiowertera-defibrylatora
CRT-P – terapia resynchronizująca z zastosowaniem stymulatora dwukomorowego
DFT – czas napełniania lewej komory
DLC - wskaźnik „opóźnionego skurczu” w fazie rozkurczowej w obrębie 6 segmentów podstawnych LV za pomocą TDI znakowanego kolorem, potwierdzonego przy użyciu prędkości odkształcenia miokardium
dP/dt <sub>max</sub> – maksymalna szybkość zmiany ciśnienia w lewej komorze
DT - czas deceleracji fali wczesnego napełniania lewej komory
ESC – European Society of Cardiology / Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ET - czas wyrzutu aortalnego

fala A - fala późnego napełniania lewej komory  
fala E - fala wczesnego napełniania lewej komory  
ICD - wszczepialny kardiowerter-defibrylator  
IEGM – elektrokardiogram wewnątrzsercowy  
IVCT - czas izowolumetrycznego skurczu  
IVMD - opóźnienie międzykomorowe – oceniane jako różnice trwania okresów przedwyrzutowych lewej i prawej komory ocenianych przy użyciu doplera pulsacyjnego  
IVRT – czas izowolumetrycznego rozkurczu  
LBBB - blok lewej odnogi pęczka Hisa  
LLWC - wskaźnik nakładania się skurczu ściany bocznej lewej komory oraz napełniania lewej komory  
LPEI - okres przedwyrzutowy LV oceniany przy użyciu doplera pulsacyjnego  
LV – lewa komora serca  
LVEDd - wymiarem końcowo-rozkurczowy lewej komory  
LVEDV – objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory  
LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca  
LVESd - wymiar końcowo-skurczowy lewej komory  
LVESV – objętość końcowo-skurczowa lewej komory serca  
LVFT/RR = AVD - czas napełniania LV wyrażony jako procent cyklu pracy serca oceniany przy użyciu doplera pulsacyjnego  
LVH – przerost lewej komory serca  
M-mode – prezentacja jednowymiarowa  
MPI – wskaźnik Tei  
NO – tlenek azotu  
NS – przewlekła niewydolność serca; przy określaniu poziomu istotności – NS – nieistotne statystycznie; tj.  $p \geq 0,05$   
NZK – nagłe zatrzymanie krążenia  
POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc  
PSS - skracanie / grubienie poskurczowe  
PVD - różnica maksymalnego i minimalnego czasu do szczytu fali skurczowej prędkości w fazie wyrzutowej segmentów podstawnych LV ocenianych w TDI znakowanej kolorem  
RAA - układ renina-angiotensyna-aldosteron

RBBB - blok prawej odnogi pęczka Hisa

RV – prawa komora serca

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze

SPWMD - opóźnienie pomiędzy przegrodą międzykomorową a ścianą tylną lewej komory oceniane w M-mode

strain - odcinkowe odkształcenie miokardium

strain rate - szybkość odcinkowego odkształcenia mięśnia sercowego

SV – objętość wyrzutowa

T-IVD - absolutna różnica czasów od początku załamków Q do szczytu maksymalnego prędkości ruchu skurczowego miokardium pomiędzy segmentami podstawnymi przegrody międzykomorowej i prawej komory wyznaczana techniką tkankowej echokardiografii znakowanej kolorem

TDI – tkankowa echokardiografia dopplerowska

Ts-12 – różnica maksymalnego i minimalnego czasu od początku załamków Q do szczytu maksymalnego skurczowego odcinkowego odkształcenia miokardium 12 segmentami lewej komory

Ts-IVD - absolutna różnica czasów od początku załamków Q do szczytu maksymalnego odkształcenia skurczowego miokardium pomiędzy segmentami podstawnymi przegrody międzykomorowej i prawej komory

TSH – hormon tyreotropowy

T-przegr-tył - absolutna różnica czasów od początku załamków Q do szczytu maksymalnego prędkości ruchu skurczowego miokardium pomiędzy segmentami podstawnymi przegrody międzykomorowej i ściany tylnej lewej komory wyznaczana techniką tkankowej echokardiografii znakowanej kolorem

Ts-podst-przegr-wolna - absolutna różnica czasów od początku załamków Q do szczytu fali skurczowego odkształcenia miokardium pomiędzy segmentami podstawnymi ścian wolnych (boczna i tylna) i przegrodowych (przegrodowy i przednio-przegrodowy segmenty) lewej komory;

Ts-SD - odchylenie standardowe czasów do szczytu fali skurczowej prędkości w fazie wyrzutowej segmentów podstawnych i środkowych lewej komory ocenianej w TDI znakowanej kolorem

VV-delay – opóźnienie międzykomorowe



## X. PIŚMIENNICTWO

1. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., McMurray J.J., Ponikowski P., Poole-Wilson P.A., Stromberg 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., Funck-Brentano C., Hellemans I., Kristensen S.D., McGregor K., Sechtem U., Silber S., Tendera M., Widimsky P., Zamorano J.L., Auricchio A., Bax J., Bohm M., Corra U., della Bella P., Elliott P.M., Follath F., Gheorghiu M., Hasin Y., Hernborg A., Jaarsma T., Komajda M., Kornowski R., Piepoli M., Prendergast B., Tavazzi L., Vachiery J.L., Verheugt F.W., 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: 933-989.
2. Swedberg K., Cleland J., Dargie H., Drexler H., Follath F., Komajda M., Tavazzi L., Smiseth O.A., Gavazzi A., Haverich A., Hoes A., Jaarsma T., Korewicki J., Levy S., Linde C., Lopez-Sendon J.L., Nieminen M.S., Pierard L., Remme W.J.: *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2005; 26: 1115-1140.
3. Mosterd A., Hoes A.W.: *Clinical epidemiology of heart failure*. Heart, 2007; 93: 1137-1146.
4. Dubiel J., Korewicki J., Grodzicki T., *Niewydolność serca*. 2004, Gdańsk: Via Medica. 2-63.
5. Cleland J.G., Khand A., Clark A.: *The heart failure epidemic: exactly how big is it?* Eur Heart J, 2001; 22: 623-626.
6. Stewart S., MacIntyre K., Hole D.J., Capewell S., McMurray J.J.: *More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure*. Eur J Heart Fail, 2001; 3: 315-322.
7. McKee P.A., Castelli W.P., McNamara P.M., Kannel W.B.: *The natural history of congestive heart failure: the Framingham study*. N Engl J Med, 1971; 285: 1441-1446.
8. Rywik S.L., Wagrowska H., Broda G., Sarnecka A., Pytlak A., Polakowska M., Drewla J., Korewicki J.: *Heart failure in patients seeking medical help at outpatients clinics. Part I. General characteristics*. Eur J Heart Fail, 2000; 2: 413-421.
9. Korewicki J., Rywik S., Rywik T.: *Management of heart failure patients in Poland*. Eur J Heart Fail, 2002; 4: 215-219.
10. Konturek S., *Fizjologia człowieka. Układ krążenia*. 2000, Kraków: Wyd. UJ. 110-141.

11. Krzysztofiak H., Mamcarz A.: *Odpowiedź neurohormonalna w niewydolności serca - implikacje terapeutyczne*. *Terapia*, 2002; 9: 5-10.
12. Kjaer A., Hesse B.: *Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives*. *Clin Physiol*, 2001; 21: 661-672.
13. Oka T., Komuro I.: *Molecular Mechanisms Underlying the Transition of Cardiac Hypertrophy to Heart Failure*. *Circ J*, 2008.
14. Viganego F., Le Jemtel T.H.: *Progression and management of chronic heart failure*. *Panminerva Med*, 2007; 49: 109-118.
15. Chatterjee K., Rame J.E.: *Systolic heart failure: chronic and acute syndromes*. *Crit Care Med*, 2008; 36: S44-51.
16. Gaasch W.H., Delorey D.E., St John Sutton M.G., Zile M.R.: *Patterns of structural and functional remodeling of the left ventricle in chronic heart failure*. *Am J Cardiol*, 2008; 102: 459-462.
17. Levy D., Salomon M., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B.: *Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy*. *Circulation*, 1994; 90: 1786-1793.
18. Muiesan M.L., Salvetti M., Rizzoni D., Castellano M., Donato F., Agabiti-Rosei E.: *Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment*. *J Hypertens*, 1995; 13: 1091-1095.
19. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Gattobigio R., Zampi I., Reboldi G., Porcellati C.: *Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension*. *Circulation*, 1998; 97: 48-54.
20. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Wedel H.: *Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol*. *Lancet*, 2002; 359: 995-1003.
21. Rame J.E., Dries D.L.: *Heart failure and cardiac hypertrophy*. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2007; 9: 289-301.
22. Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Mirsky I., Braunwald E.: *Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of left ventricular dysfunction by captopril in the spontaneously hypertensive rat*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1982; 79: 3310-3314.
23. Litwin S.E., Katz S.E., Weinberg E.O.: *Serial echocardiographic Doppler assessment of left ventricular geometry and function in rats with pressure-overload hypertrophy*. *Circulation*, 1995; 91: 3310-3314.
24. Molkenkin J.D., Lu J.R., Antos C.L., Markham B., Richardson J., Robbins J., Grant S.R., Olson E.N.: *A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy*. *Cell*, 1998; 93: 215-228.
25. Rame J.E., Ramilo M., Spencer N., Blewett C., Mehta S.K., Dries D.L., Drazner M.H.: *Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction*. *Am J Cardiol*, 2004; 93: 234-237.
26. Drazner M.H., Rame J.E., Marino E.K., Gottdiener J.S., Kitzman D.W., Gardin J.M., Manolio T.A., Dries D.L., Siscovick D.S.: *Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left*

- ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study.* J Am Coll Cardiol, 2004; 43: 2207-2215.
27. Klapholz M., Maurer M., Lowe A.M., Messineo F., Meisner J.S., Mitchell J., Kalman J., Phillips R.A., Steingart R., Brown E.J., Jr., Berkowitz R., Moskowitz R., Soni A., Mancini D., Bijou R., Sehhat K., Varshneya N., Kukin M., Katz S.D., Sleeper L.A., Le Jemtel T.H.: *Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York Heart Failure Registry.* J Am Coll Cardiol, 2004; 43: 1432-1438.
  28. Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J., Evans J.C., Reiss C.K., Levy D.: *Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort.* J Am Coll Cardiol, 1999; 33: 1948-1955.
  29. Topol E.J., Traill T.A., Fortuin N.J.: *Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly.* N Engl J Med, 1985; 312: 277-283.
  30. Migrino R.Q., Zhu X., Morker M., Brahmabhatt T., Bright M., Zhao M.: *Myocardial dysfunction in the periinfarct and remote regions following anterior infarction in rats quantified by 2D radial strain echocardiography: an observational cohort study.* Cardiovasc Ultrasound, 2008; 6: 17.
  31. Łoboz-Grudzień K., Kowalska A., Brzezińska B., Sokalski L., Jaroch J.: *Early predictors of adverse left ventricular remodelling after myocardial infarction treated by primary angioplasty.* Cardiol J, 2007; 14: 238-245.
  32. Brzezińska B., Łoboz-Grudzień K., Sokalski L.: *Patterns of post-MI left ventricular volume changes - clinical implications.* Kardiologia Pol, 2007; 65: 1190-1198.
  33. Gaudron P., Eilles C., Kugler I., Ertl G.: *Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors.* Circulation, 1993; 87: 755-763.
  34. White H.D., Norris R.M., Brown M.A., Brandt P.W., Whitlock R.M., Wild C.J.: *Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction.* Circulation, 1987; 76: 44-51.
  35. Ennezat P.V., Darchis J., Lamblin N., Tricot O., Elkohen M., Aumegeat V., Equine O., Dujardin X., Saadouni H., Le Tourneau T., de Groote P., Bauters C.: *Left ventricular remodeling is associated with the severity of mitral regurgitation after inaugural anterior myocardial infarction--optimal timing for echocardiographic imaging.* Am Heart J, 2008; 155: 959-965.
  36. Ennezat P.V., Marechaux S., Asseman P., Lejemtel T.H., Van Belle E., Bauters C., De Groote P.: *Functional mitral regurgitation and chronic heart failure.* Minerva Cardioangiologia, 2006; 54: 725-733.
  37. Nixdorff U., Klinghammer L., Wustefeld G., Mohr-Kahaly S., von Bardeleben R.S.: *Chronic development of ischaemic mitral regurgitation during post-infarction remodelling.* Cardiology, 2007; 107: 239-247.
  38. Varadarajan P., Sharma S., Heywood J.T., Pai R.G.: *High prevalence of clinically silent severe mitral regurgitation in patients with heart failure: role for echocardiography.* J Am Soc Echocardiogr, 2006; 19: 1458-1461.
  39. Okura H., Takada Y., Kubo T., Asawa K., Taguchi H., Toda I., Yoshiyama M., Yoshikawa J., Yoshida K.: *Functional mitral regurgitation predicts prognosis independent of left ventricular systolic and diastolic indices in*

- patients with ischemic heart disease. J Am Soc Echocardiogr, 2008; 21: 355-360.*
40. Lewicka-Nowak E., Faran A., Dąbrowska-Kugacka A., Raczak G.: *Stymulacja resynchronizująca jako metoda leczenia wybranych pacjentów z niewydolnością serca. Terapia, 2006; 9: 13-16.*
  41. Jessup M., Brozena S.: *Heart failure. N Engl J Med, 2003; 348: 2007-2018.*
  42. Burkhoff D., Oikawa R.Y., Sagawa K.: *Influence of pacing site on canine left ventricular contraction. Am J Physiol, 1986; 251: H428-435.*
  43. Heyndrickx G.R., Vantrimpont P.J., Rousseau M.F., Pouleur H.: *Effects of asynchrony on myocardial relaxation at rest and during exercise in conscious dogs. Am J Physiol, 1988; 254: H817-822.*
  44. Ukkonen H., Beanlands R.S., Burwash I.G., de Kemp R.A., Nahmias C., Fallen E., Hill M.R., Tang A.S.: *Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. Circulation, 2003; 107: 28-31.*
  45. Prinzen F.W., Hunter W.C., Wyman B.T., McVeigh E.R.: *Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. J Am Coll Cardiol, 1999; 33: 1735-1742.*
  46. Spragg D.D., Leclercq C., Loghmani M., Faris O.P., Tunin R.S., DiSilvestre D., McVeigh E.R., Tomaselli G.F., Kass D.A.: *Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. Circulation, 2003; 108: 929-932.*
  47. Lelakowski J., Czunko A., Majewski J., Bednarek J., Malecka B., Dreher A., Kolacz P.: *Terapia resynchronizująca w niewydolności serca. Pol Merkur Lekarski, 2005; 18: 440-445.*
  48. Yu C.M., Lin H., Zhang Q., Sanderson J.E.: *High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. Heart, 2003; 89: 54-60.*
  49. Haghjoo M., Bagherzadeh A., Fazelifar A.F., Haghighi Z.O., Esmailzadeh M., Alizadeh A., Emkanjoo Z., Sadeghpour A., Samiei N., Farahani M.M., Sadr-Ameli M.A., Maleki M., Noohi F.: *Prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with different QRS durations. Pacing Clin Electrophysiol, 2007; 30: 616-622.*
  50. Zannad F., Huvelle E., Dickstein K., van Veldhuisen D.J., Stellbrink C., Kober L., Cazeau S., Ritter P., Maggioni A.P., Ferrari R., Lechat P.: *Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure. Eur J Heart Fail, 2007; 9: 7-14.*
  51. Grines C.L., Bashore T.M., Boudoulas H., Olson S., Shafer P., Wooley C.F.: *Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. Circulation, 1989; 79: 845-853.*
  52. Sade L.E., Kanzaki H., Severyn D., Dohi K., Gorcsan J., 3rd: *Quantification of radial mechanical dyssynchrony in patients with left bundle branch block and idiopathic dilated cardiomyopathy without conduction delay by tissue displacement imaging. Am J Cardiol, 2004; 94: 514-518.*
  53. Mullens W., Tang W.H., Grimm R.A.: *Using echocardiography in cardiac resynchronization therapy. Am Heart J, 2007; 154: 1011-1020.*
  54. Ansalone G., Giannantoni P., Ricci R., Trambaiolo P., Fedele F., Santini M.: *Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in*

- patients receiving biventricular pacing.* J Am Coll Cardiol, 2002; 39: 489-499.
55. Auricchio A., Fantoni C., Regoli F., Carbucicchio C., Goette A., Geller C., Kloss M., Klein H.: *Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block.* Circulation, 2004; 109: 1133-1139.
  56. Breithardt O.A., Sinha A.M., Schwammenthal E., Bidaoui N., Markus K.U., Franke A., Stellbrink C.: *Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure.* J Am Coll Cardiol, 2003; 41: 765-770.
  57. Płazak W., Tracz W., Podolec P., *Tkankowa echokardiografia dopplerowska,* in *Echokardiografia praktyczna,* Podolec P., Tracz W., Hoffman P., Editors. 2004, Medycyna Praktyczna: Kraków 167-178.
  58. Uznanska B., Chrzanowski L., Plewka M., Lipiec P., Krzeminska-Pakula M., Kasprzak J.D.: *The relationship between left ventricular late-systolic rotation and twist, and classic parameters of ventricular function and geometry.* Kardiol Pol, 2008; 66: 740-747; discussion 748-749.
  59. 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: 1974-1979.
  60. Bakker I.P., Meijburg H., De Jonge N., X X., Y Y., Z. Z.: *Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure.* PACE, 1994; 17: 820A.
  61. Faran A., Lewicka-Nowak E., Dąbrowska-Kugacka A., Zapaśnik W., Świątecka G.: *Stymulacja resynchronizująca: obiecująca metoda leczenia wybranych pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca - mechanizm działania, wyniki badań klinicznych.* Folia Cardiologica, 2004; 11.
  62. Wiliński J., Czarnecka D., Kloch-Badełek M.: *Terapia resynchronizująca w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.* Przew Lek, 2008; 4: 48-53.
  63. Lau C.P., Yu C.M., Chau E., Fan K., Tse H.F., Lee K., Tang M.O., Wan S.H., Law T.C., Lee P.Y., Lam Y.M., Hill M.R.: *Reversal of left ventricular remodeling by synchronous biventricular pacing in heart failure.* Pacing Clin Electrophysiol, 2000; 23: 1722-1725.
  64. Yu C.M., Chau E., Sanderson J.E., Fan K., Tang M.O., Fung W.H., Lin H., Kong S.L., Lam Y.M., Hill M.R., Lau C.P.: *Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure.* Circulation, 2002; 105: 438-445.
  65. Gasparini M., Regoli F., Ceriotti C., Galimberti P., Bragato R., De Vita S., Pini D., Andreuzzi B., Mangiavacchi M., Klersy C.: *Remission of left ventricular systolic dysfunction and of heart failure symptoms after cardiac resynchronization therapy: temporal pattern and clinical predictors.* Am Heart J, 2008; 155: 507-514.
  66. Nowak B., Sinha A.M., Schaefer W.M., Koch K.C., Kaiser H.J., Hanrath P., Buell U., Stellbrink C.: *Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block.* J Am Coll Cardiol, 2003; 41: 1523-1528.
  67. Nelson G.S., Berger R.D., Fetis B.J., Talbot M., Spinelli J.C., Hare J.M., Kass D.A.: *Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac*

- function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block.* Circulation, 2000; 102: 3053-3059.
68. Hamdan M.H., Barbera S., Kowal R.C., Page R.L., Ramaswamy K., Joglar J.A., Karimkhani V., Smith M.L.: *Effects of resynchronization therapy on sympathetic activity in patients with depressed ejection fraction and intraventricular conduction delay due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.* Am J Cardiol, 2002; 89: 1047-1051.
  69. Auricchio A., Stellbrink C., Sack S., Block M., Vogt J., Bakker P., Huth C., Schondube F., Wolfhard U., Bocker D., Krahnefeld O., Kirkels H.: *Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay.* J Am Coll Cardiol, 2002; 39: 2026-2033.
  70. Saxon L.A., De Marco T., Schafer J., Chatterjee K., Kumar U.N., Foster E.: *Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling.* Circulation, 2002; 105: 1304-1310.
  71. 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: 97-98.
  72. Skobel E.C., Sinha A.M., Norra C., Randerath W., Breithardt O.A., Breuer C., Hanrath P., Stellbrink C.: *Effect of cardiac resynchronization therapy on sleep quality, quality of life, and symptomatic depression in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration.* Sleep Breath, 2005; 9: 159-166.
  73. Sinha A.M., Skobel E.C., Breithardt O.A., Norra C., Markus K.U., Breuer C., Hanrath P., Stellbrink C.: *Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure.* J Am Coll Cardiol, 2004; 44: 68-71.
  74. Michelucci A., Ricciardi G., Sofi F., Gori A.M., Pirolo F., Pieragnoli P., Giaccardi M., Colella A., Porciani M.C., Di Biase L., Padeletti L., Abbate R., Gensini G.F.: *Relation of inflammatory status to major adverse cardiac events and reverse remodeling in patients undergoing cardiac resynchronization therapy.* J Card Fail, 2007; 13: 207-210.
  75. Lappegard K.T., Bjornstad H.: *Anti-inflammatory effect of cardiac resynchronization therapy.* Pacing Clin Electrophysiol, 2006; 29: 753-758.
  76. Adamson P.B., Kleckner K.J., VanHout W.L., Srinivasan S., Abraham W.T.: *Cardiac resynchronization therapy improves heart rate variability in patients with symptomatic heart failure.* Circulation, 2003; 108: 266-269.
  77. Sarzi Braga S., La Rovere M., Pedretti R.: *Baroreflex sensitivity normalization after cardiac resynchronization therapy (Case report).* Int J Cardiol., 2006; 109: 118-120.
  78. Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.J., Daubert J.C., Drexler H., Ector H., Gasparini M., Linde C., Morgado F.B., Oto A., Sutton R., Trusz-Gluza M.: *Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association.* Eur Heart J, 2007; 28: 2256-2295.

79. Verrier R.L., Kumar K., Wellenius G.A.: *Predicting cardiac resynchronization therapy response based on endothelial dysfunction: causal link or fellow traveler?* Heart Rhythm, 2008; 5: 1236-1237.
80. Akar J.G., Al-Chekakie M.O., Fugate T., Moran L., Froloshki B., Varma N., Santucci P., Wilber D.J., Matsumura M.E.: *Endothelial dysfunction in heart failure identifies responders to cardiac resynchronization therapy.* Heart Rhythm, 2008; 5: 1229-1235.
81. Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T., Walker S., Varma C., Linde C., Garrigue S., Kappenberger L., Haywood G.A., Santini M., Bailleur C., Daubert J.C.: *Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay.* N Engl J Med, 2001; 344: 873-880.
82. 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: 1845-1853.
83. Auricchio A., Stellbrink C., Sack S., Block M., Vogt J., Bakker P., Huth C., Schondube F., Wolfhard U., Bocker D., Krahnfeld 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: 2026-2033.
84. 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: 1454-1459.
85. 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.: *Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial.* Jama, 2003; 289: 2685-2694.
86. Abraham W.T., Young J.B., Leon 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: 2864-2868.
87. 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, Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure.* N Engl J Med, 2004; 350: 2140-2150.
88. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., Tavazzi L.: *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure (the CARDiac RESynchronization-Heart Failure [CARE-HF] Trial).* N Engl J Med, 2005; 352: 1539-1549.

89. Leclercq C., Walker S., Linde C., Clementy J., Marshall A.J., Ritter P., Djiane P., Mabo P., Levy T., Gadler F., Bailleul C., Daubert J.C.: *Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation*. Eur Heart J, 2002; 23: 1780-1787.
90. Sterlinski M., Maciag A., Kowalski O., Goscinska-Bis K., Pytkowski M., Kowalik I., Lewicka-Nowak E., Mitkowski P., Kazmierczak J., Kalarus Z., Kargul W., Lubinski A., Cieslinski A., Kornacewicz-Jach Z., Szwed H., Sadowski Z.: *Mortality in patients with heart failure treated with cardiac resynchronisation therapy. A long-term multi-centre follow-up study*. Kardiol Pol, 2007; 65: 1287-1293; discussion 1294-1285.
91. 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.: *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: 1183-1199.
92. Gorcsan J., 3rd, Abraham T., Agler D.A., Bax J.J., Derumeaux G., Grimm R.A., Martin R., Steinberg J.S., Sutton M.S., Yu C.M.: *Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting--a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society*. J Am Soc Echocardiogr, 2008; 21: 191-213.
93. Mandysova E., Mraz T., Taborsky M., Niederle P.: *Reproducibility of tissue Doppler parameters of asynchrony in patients with advanced LV dysfunction*. Eur J Echocardiogr, 2008; 9: 509-515.
94. Gulati V.K., Katz W.E., Follansbee W.P., Gorcsan J., 3rd: *Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function*. Am J Cardiol, 1996; 77: 979-984.
95. Garcia-Fernandez M.A., Azevedo J., Moreno M., Bermejo J., Perez-Castellano N., Puerta P., Desco M., Antoranz C., Serrano J.A., Garcia E., Delcan J.L.: *Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging*. Eur Heart J, 1999; 20: 496-505.
96. Sohn D.W., Chai I.H., Lee D.J., Kim H.C., Kim H.S., Oh B.H., Lee M.M., Park Y.B., Choi Y.S., Seo J.D., Lee Y.W.: *Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function*. J Am Coll Cardiol, 1997; 30: 474-480.
97. von Bibra H., Tchnitz A., Klein A., Schneider-Eicke J., Schomig A., Schwaiger M.: *Regional diastolic function by pulsed Doppler myocardial mapping for the detection of left ventricular ischemia during pharmacologic stress testing: a comparison with stress echocardiography and perfusion scintigraphy*. J Am Coll Cardiol, 2000; 36: 444-452.
98. Hlawaty M., Tracz W., Olszowska M., Podolec P., Pasowicz M., Krochin M.: *Tkankowa echokardiografia dopplerowska: nowa metoda diagnozowania struktur wewnątrzsercowych*. Polski Przegląd Kardiologiczny, 1999; 4: 41-48.



99. Puleo J.A., Aranda J.M., Weston M.W., Cintron G., French M., Clark L., Fontanet H.L.: *Noninvasive detection of allograft rejection in heart transplant recipients by use of Doppler tissue imaging*. J Heart Lung Transplant, 1998; 17: 176-184.
100. Garcia M.J., Rodriguez L., Ares M., Griffin B.P., Thomas J.D., Klein A.L.: *Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging*. J Am Coll Cardiol, 1996; 27: 108-114.
101. Sitges M., Shiota T., Lever H.M., Qin J.X., Bauer F., Drinko J.K., Agler D.A., Martin M.G., Greenberg N.L., Smedira N.G., Lytle B.W., Tuzcu E.M., Garcia M.J., Thomas J.D.: *Comparison of left ventricular diastolic function in obstructive hypertrophic cardiomyopathy in patients undergoing percutaneous septal alcohol ablation versus surgical myotomy/myectomy*. Am J Cardiol, 2003; 91: 817-821.
102. Gorcsan J., 3rd, Suffoletto M.S.: *The role of tissue Doppler and strain imaging in predicting response to CRT*. Europace, 2008; 10 Suppl 3: iii80-87.
103. De Backer J., Matthys D., Gillebert T.C., De Paepe A., De Sutter J.: *The use of Tissue Doppler Imaging for the assessment of changes in myocardial structure and function in inherited cardiomyopathies*. Eur J Echocardiogr, 2005; 6: 243-250.
104. Pieroni M., Chimenti C., Russo A., Russo M.A., Maseri A., Frustaci A.: *Tissue Doppler imaging in Fabry disease*. Curr Opin Cardiol, 2004; 19: 452-457.
105. Sallach J.A., Klein A.L.: *Tissue Doppler imaging in the evaluation of patients with cardiac amyloidosis*. Curr Opin Cardiol, 2004; 19: 464-471.
106. Marwick T.H.: *Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time?* J Am Coll Cardiol, 2006; 47: 1313-1327.
107. Chrzanowski, Lipiec P., Krzemińska-Pakuła M., Wejner-Mik P., Drożdż J., Kasprzak J.D.: *Echokardiograficzna ocena odkształcenia lewej komory przy zastosowaniu techniki doplera tkankowego oraz śledzenia markerów akustycznych (speckle tracking)*. Polski Przegląd Kardiologiczny, 2007; 9: 195-202.
108. Dandel M., Hetzer R.: *Echocardiographic strain and strain rate imaging--clinical applications*. Int J Cardiol, 2009; 132: 11-24.
109. Pellerin D., Sharma R., Elliott P., Veyrat C.: *Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function*. Heart, 2003; 89 Suppl 3: iii9-17.
110. Tei C., Ling L.H., Hodge D.O., Bailey K.R., Oh J.K., Rodeheffer R.J., Tajik A.J., Seward J.B.: *New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy*. J Cardiol, 1995; 26: 357-366.
111. Bart B., Larina V.N., Alekhin M.N., Dergunova E.N.: *[Diagnostic value of Tei index in detection of chronic heart failure in elderly patients]*. Ter Arkh, 2008; 80: 15-21.
112. Teshima K., Asano K., Iwanaga K., Koie H., Uechi M., Kato Y., Kutara K., Kanno N., Seki M., Edamura K., Hasegawa A., Tanaka S.: *Evaluation of left ventricular Tei index (index of myocardial performance) in healthy dogs and dogs with mitral regurgitation*. J Vet Med Sci, 2007; 69: 117-123.
113. Elbl L., Vasova I., Navratil M., Vorlicek J., Malaskova L., Spinar J.: *[Comparison of plasmatic levels of B-natriuretic peptide with*

- echocardiographic indicators of left ventricle function after doxorubicin therapy*]. Vnitr Lek, 2006; 52: 563-570.
114. Arnlov J., Ingelsson E., Riserus U., Andren B., Lind L.: *Myocardial performance index, a Doppler-derived index of global left ventricular function, predicts congestive heart failure in elderly men*. Eur Heart J, 2004; 25: 2220-2225.
  115. Uzunhasan I., Bader K., Okcun B., Hatemi A.C., Mutlu H.: *Correlation of the Tei index with left ventricular dilatation and mortality in patients with acute myocardial infarction*. Int Heart J, 2006; 47: 331-342.
  116. Mishra R.K., Kizer J.R., Palmieri V., Roman M.J., Galloway J.M., Fabsitz R.R., Lee E.T., Best L.G., Devereux R.B.: *Utility of the myocardial performance index in a population with high prevalences of obesity, diabetes, and hypertension: the strong heart study*. Echocardiography, 2007; 24: 340-347.
  117. Bruch C., Schmermund A., Marin D., Katz M., Bartel T., Schaar J., Erbel R.: *Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure*. Eur Heart J, 2000; 21: 1888-1895.
  118. Harjai K.J., Scott L., Vivekananthan K., Nunez E., Edupuganti R.: *The Tei index: a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure*. J Am Soc Echocardiogr, 2002; 15: 864-868.
  119. Ponikowski P., Reczuch K., Banasiak W.: *Niewydolność serca - postępy 2007*. Med Prakt, 2008; 5: 41-56.
  120. 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: 1070-1073.
  121. Daubert J.C.: *Introduction to atrial fibrillation and heart failure: a mutually noxious association*. Europace, 2004; 5 Suppl 1: S1-4.
  122. Carson P.E., Johnson G.R., Dunkman W.B., Fletcher R.D., Farrell L., Cohn J.N.: *The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group*. Circulation, 1993; 87: VI102-110.
  123. Upadhyay G.A., Choudhry N.K., Auricchio A., Ruskin J., Singh J.P.: *Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies*. J Am Coll Cardiol, 2008; 52: 1239-1246.
  124. Hoppe U.C., Casares J.M., Eiskjaer H., Hagemann A., Cleland J.G., Freemantle N., Erdmann E.: *Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure*. Circulation, 2006; 114: 18-25.
  125. Rivero-Ayerza M., Theuns D.A., Garcia-Garcia H.M., Boersma E., Simoons M., Jordaens L.J.: *Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Eur Heart J, 2006; 27: 2682-2688.
  126. Lam S.K., Owen A.: *Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials*. Bmj, 2007; 335: 925.
  127. Vernooij K., Verbeek X.A., Peschar M., Prinzen F.W.: *Relation between abnormal ventricular impulse conduction and heart failure*. J Interv Cardiol, 2003; 16: 557-562.

128. Alonso C., Leclercq C., Victor F., Mansour H., de Place C., Pavin D., Carre F., Mabo P., Daubert J.C.: *Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure*. Am J Cardiol, 1999; 84: 1417-1421.
129. Bax J.J., Bleeker G.B., Marwick T.H., Molhoek S.G., Boersma E., Steendijk P., van der Wall E.E., Schalij M.J.: *Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy*. J Am Coll Cardiol, 2004; 44: 1834-1840.
130. 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: 1094-1100.
131. Pitzalis M.V., Iacoviello M., Romito R., Guida P., De Tommasi E., Luzzi G., Anaclerio M., Forleo C., Rizzon P.: *Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy*. J Am Coll Cardiol, 2005; 45: 65-69.
132. Beshai J.F., Grimm R.A., Nagueh S.F., Baker J.H., 2nd, Beau S.L., Greenberg S.M., Pires L.A., Tchou P.J.: *Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes*. N Engl J Med, 2007; 357: 2461-2471.
133. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H.: *A new natriuretic peptide in porcine brain*. Nature, 1988; 332: 78-81.
134. de Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M.H.: *B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease*. Lancet, 2003; 362: 316-322.
135. Weber M., Hamm C.: *Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine*. Heart, 2006; 92: 843-849.
136. Loke I., Squire I.B., Davies J.E., Ng L.L.: *Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate*. Eur J Heart Fail, 2003; 5: 599-606.
137. 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: 72-75.
138. Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M., McCord J., Hollander J.E., Duc P., Omland T., Storrow A.B., Abraham W.T., Wu A.H., Clopton P., Steg P.G., Westheim A., Knudsen C.W., Perez A., Kazanegra R., Herrmann H.C., McCullough P.A.: *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure*. N Engl J Med, 2002; 347: 161-167.
139. Januzzi J.L., Jr., Camargo C.A., Anwaruddin S., Baggish A.L., Chen A.A., Krauser D.G., Tung R., Cameron R., Nagurny J.T., Chae C.U., Lloyd-Jones D.M., Brown D.F., Foran-Melanson S., Sluss P.M., Lee-Lewandrowski E., Lewandrowski K.B.: *The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study*. Am J Cardiol, 2005; 95: 948-954.
140. Jernberg T., Stridsberg M., Venge P., Lindahl B.: *N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation*. J Am Coll Cardiol, 2002; 40: 437-445.
141. Heeschen C., Hamm C.W., Mitrovic V., Lantelme N.H., White H.D.: *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes*. Circulation, 2004; 110: 3206-3212.

142. Kragelund C., Gronning B., Kober L., Hildebrandt P., Steffensen R.: *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease*. N Engl J Med, 2005; 352: 666-675.
143. Suzuki M., Hamada M., Yamamoto K., Kazatani Y., Hiwada K.: *Brain natriuretic peptide as a risk marker for incident hypertensive cardiovascular events*. Hypertens Res, 2002; 25: 669-676.
144. Olsen M.H., Wachtell K., Nielsen O.W., Hall C., Wergeland R., Ibsen H., Kjeldsen S.E., Devereux R.B., Dahlöf B., Hildebrandt P.R.: *N-terminal brain natriuretic peptide predicted cardiovascular events stronger than high-sensitivity C-reactive protein in hypertension: a LIFE substudy*. J Hypertens, 2006; 24: 1531-1539.
145. Olsen M.H., Wachtell K., Tuxen C., Fossum E., Bang L.E., Hall C., Ibsen H., Rokkedal J., Devereux R.B., Hildebrandt P.: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study*. J Hypertens, 2004; 22: 1597-1604.
146. Bergler-Klein J., Klaar U., Heger M., Rosenhek R., Mundigler G., Gabriel H., Binder T., Pacher R., Maurer G., Baumgartner H.: *Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis*. Circulation, 2004; 109: 2302-2308.
147. Weber M., Arnold R., Rau M., Elsaesser A., Brandt R., Mitrovic V., Hamm C.: *Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease*. Eur Heart J, 2005; 26: 1023-1030.
148. Anand I.S., Fisher L.D., Chiang Y.T., Latini R., Masson S., Maggioni A.P., Glazer R.D., Tognoni G., Cohn J.N.: *Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)*. Circulation, 2003; 107: 1278-1283.
149. Francis G.S., Cohn J.N., Johnson G., Rector T.S., Goldman S., Simon A.: *Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group*. Circulation, 1993; 87: VI40-48.
150. Rouleau J.L., de Champlain J., Klein M., Bichet D., Moye L., Packer M., Dagenais G.R., Sussex B., Arnold J.M., Sestier F., et al.: *Activation of neurohumoral systems in postinfarction left ventricular dysfunction*. J Am Coll Cardiol, 1993; 22: 390-398.
151. Hartmann F., Packer M., Coats A.J., Fowler M.B., Krum H., Mohacsi P., Rouleau J.L., Tendera M., Castaigne A., Anker S.D., Amann-Zalan I., Hoersch S., Katus H.A.: *Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial*. Circulation, 2004; 110: 1780-1786.
152. Richards A.M., Doughty R., Nicholls M.G., MacMahon S., Sharpe N., Murphy J., Espiner E.A., Frampton C., Yandle T.G.: *Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group*. J Am Coll Cardiol, 2001; 37: 1781-1787.
153. Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W., Haltmayer M.: *Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure*. Heart, 2005; 91: 606-612.

154. Jourdain P., Jondeau G., Funck F., Gueffet P., Le Helloco A., Donal E., Aupetit J.F., Aumont M.C., Galinier M., Eicher J.C., Cohen-Solal A., Juilliere Y.: *Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study*. J Am Coll Cardiol, 2007; 49: 1733-1739.
155. Troughton R.W., Frampton C.M., Yandle T.G., Espiner E.A., Nicholls M.G., Richards A.M.: *Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations*. Lancet, 2000; 355: 1126-1130.
156. Kasprzak D., Hoffman P., Płońska E., Szyszka A., Braksator W., Gackowski A., Plewka M., Drożdż M., Gašior Z., Pruszczyk P., Klisiewicz A., Kowalski M., Podolec P.: *Echokardiografia w praktyce klinicznej – Standardy Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2007*. Kardiolog Pol, 2007; 65: 1142-1162.
157. *How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure*. Eur Heart J, 1998; 19: 990-1003.
158. Evangelista A., Flachskampf F., Lancellotti P., Badano L., Aguilar R., Monaghan M., Zamorano J., Nihoyannopoulos P.: *European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies*. Eur J Echocardiogr, 2008; 9: 438-448.
159. Seifert M., Schlegl M., Hoersch W., Fleck E., Doelger A., Stockburger M., Butter C.: *Functional capacity and changes in the neurohormonal and cytokine status after long-term CRT in heart failure patients*. Int J Cardiol, 2007; 121: 68-73.
160. Cleland J., Freemantle N., Ghio S., Fruhwald F., Shankar A., Marijanowski M., Verboven Y., Tavazzi L.: *Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial*. J Am Coll Cardiol, 2008; 52: 438-445.
161. Hessel M.H., Bleeker G.B., Bax J.J., Henneman M.M., den Adel B., Klok M., Schalij M.J., Atsma D.E., van der Laarse A.: *Reverse ventricular remodelling after cardiac resynchronization therapy is associated with a reduction in serum tenascin-C and plasma matrix metalloproteinase-9 levels*. Eur J Heart Fail, 2007; 9: 1058-1063.
162. Yuasa T., Miyazaki C., Oh J.K., Espinosa R.E., Bruce C.J.: *Effects of cardiac resynchronization therapy on the Doppler Tei index*. J Am Soc Echocardiogr, 2009; 22: 253-260.
163. Soliman O.I., Theuns D.A., Ten Cate F.J., Nemes A., Caliskan K., Balk A.H., Vletter W.B., Jordaens L.J., Geleijnse M.L.: *Predictors of cardiac events after cardiac resynchronization therapy with tissue Doppler-derived parameters*. J Card Fail, 2007; 13: 805-811.
164. Yu C.M., Abraham W.T., Bax J., Chung E., Fedewa M., Ghio S., Leclercq C., Leon A.R., Merlino J., Nihoyannopoulos P., Notabartolo D., Sun J.P., Tavazzi L.: *Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)--study design*. Am Heart J, 2005; 149: 600-605.
165. Packer M.: *Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure*. J Card Fail, 2001; 7: 176-182.

166. 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., Goresan J., 3rd, St John Sutton M., De Sutter J., Murillo J.: *Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial*. *Circulation*, 2008; 117: 2608-2616.
167. Bax J.J., Abraham T., Barold S.S., Breithardt O.A., Fung J.W., Garrigue S., Goresan J., 3rd, Hayes D.L., Kass D.A., Knuuti J., Leclercq C., Linde C., Mark D.B., Monaghan M.J., Nihoyannopoulos P., Schalij M.J., Stellbrink C., Yu C.M.: *Cardiac resynchronization therapy: Part 1--issues before device implantation*. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 2153-2167.
168. Mangiavacchi M., Gasparini M., Faletta 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: 477-481.
169. Bax J.J., Marwick T.H., Molhoek S.G., Bleeker G.B., van Erven L., Boersma E., Steendijk P., van der Wall E.E., Schalij M.J.: *Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation*. *Am J Cardiol*, 2003; 92: 1238-1240.
170. Di Biase L., Auricchio A., Sorgente A., Civello K., Klersy C., Faletta F., Riedlbauchova L., Patel D., Arruda M., Schweikert R.A., Martin D.O., Saliba W.I., Moccetti T., Wilkoff B.L., Natale A.: *The magnitude of reverse remodelling irrespective of aetiology predicts outcome of heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy*. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2497-2505.
171. 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: 978-983.
172. Yu C.M., 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: 1580-1586.
173. 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: 1615-1622.
174. 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: 273-280.
175. Wiliński J., Czarnecka D., Wojciechowska W., Kloch-Badełek M., Jastrzębski M., Bacior B., Kwiecień-Sobstel A., Kawecka-Jaszcz K.: *Different response rates to cardiac resynchronization therapy (CRT) according to the applied definition*. *Przegląd Lekarski*, 2009; 66: 1-4.
176. Hawkins N.M., Petrie M.C., MacDonald M.R., Hogg K.J., McMurray J.J.: *Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony?* *Eur Heart J*, 2006; 27: 1270-1281.
177. St John Sutton M.G., Plappert T., Abraham W.T., Smith A.L., DeLurgio D.B., Leon A.R., Loh E., Kocovic D.Z., Fisher W.G., Ellestad M., Messenger

- J., Kruger K., Hilpisch K.E., Hill M.R.: *Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure*. *Circulation*, 2003; 107: 1985-1990.
178. Jansen A.H., Bracke F., van Dantzig J.M., Peels K.H., Post J.C., van den Bosch H.C., van Gelder B., Meijer A., Korsten H.H., de Vries J., van Hemel N.M.: *The influence of myocardial scar and dyssynchrony on reverse remodeling in cardiac resynchronization therapy*. *Eur J Echocardiogr*, 2008; 9: 483-488.
179. Stanton T., Hawkins N.M., Hogg K.J., Goodfield N.E., Petrie M.C., McMurray J.J.: *How should we optimize cardiac resynchronization therapy?* *Eur Heart J*, 2008; 29: 2458-2472.
180. van Gelder B.M., Bracke F.A., Meijer A., Lakerveld L.J., Pijls N.H.: *Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy*. *Am J Cardiol*, 2004; 93: 1500-1503.
181. Leon A.R., Abraham W.T., Brozena S., Daubert J.P., Fisher W.G., Gurley J.C., Liang C.S., Wong G.: *Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 2298-2304.
182. Boriani G., Muller C.P., Seidl K.H., Grove R., Vogt J., Danschel W., Schuchert A., Djiane P., Biffi M., Becker T., Bailleul C., Trappe H.J.: *Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study*. *Am Heart J*, 2006; 151: 1050-1058.
183. Rao R.K., Kumar U.N., Schafer J., Vilorio E., De Lurgio D., Foster E.: *Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing*. *Circulation*, 2007; 115: 2136-2144.
184. Lelakowski J., Majewski J., Bednarek J., Machejek J., Pasowicz M.: *Znaczenie programowania opóźnienia przedsionkowo-komorowego w stymulacji dwujamowej typu DDD*. *Forum Kardiologów*, 2000; 2: 41-42.
185. Melzer C., Borges A.C., Knebel F., Richter W.S., Combs W., Baumann G., Theres H.: *Echocardiographic AV-interval optimization in patients with reduced left ventricular function*. *Cardiovasc Ultrasound*, 2004; 2: 30.
186. Burri H., Sunthorn H., Shah D., Lerch R.: *Optimization of device programming for cardiac resynchronization therapy*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006; 29: 1416-1425.
187. Jansen A.H., Bracke F.A., van Dantzig J.M., Meijer A., van der Voort P.H., Aarnoudse W., van Gelder B.M., Peels K.H.: *Correlation of echo-Doppler optimization of atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*, 2006; 97: 552-557.
188. Gold M.R., Niazi I., Giudici M., Leman R.B., Sturdivant J.L., Kim M.H., Yu Y., Ding J., Waggoner A.D.: *A prospective comparison of AV delay programming methods for hemodynamic optimization during cardiac resynchronization therapy*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007; 18: 490-496.

189. Bailey R., Shepard R., Hsu K., Zmijewski M., Roberts J., Sambelashvili A.: *Optimization of CRT timing by fusion in ECG lead VI is associated with a higher increase in left-ventricular contractility.* *Circulation*, 2007; 116: II\_554-II\_555.
190. Kim R.J., Wu E., Rafael A., Chen E.L., Parker M.A., Simonetti O., Klocke F.J., Bonow R.O., Judd R.M.: *The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction.* *N Engl J Med*, 2000; 343: 1445-1453.
191. White J.A., Yee R., Yuan X., Krahn A., Skanes A., Parker M., Klein G., Drangova M.: *Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony.* *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 1953-1960.
192. Ypenburg C., Schalij M.J., Bleeker G.B., Steendijk P., Boersma E., Dibbets-Schneider P., Stokkel M.P., van der Wall E.E., Bax J.J.: *Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients.* *Eur Heart J*, 2007; 28: 33-41.
193. Bleeker G.B., Kaandorp T.A., Lamb H.J., Boersma E., Steendijk P., de Roos A., van der Wall E.E., Schalij M.J., Bax J.J.: *Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy.* *Circulation*, 2006; 113: 969-976.
194. Ypenburg C., van Bommel R.J., Delgado V., Mollema S.A., Bleeker G.B., Boersma E., Schalij M.J., Bax J.J.: *Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy.* *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1402-1409.
195. Becker M., Franke A., Breithardt O.A., Ocklenburg C., Kaminski T., Kramann R., Knackstedt C., Stellbrink C., Hanrath P., Schauerte P., Hoffmann R.: *Impact of left ventricular lead position on the efficacy of cardiac resynchronisation therapy: a two-dimensional strain echocardiography study.* *Heart*, 2007; 93: 1197-1203.
196. Saxon L.A., Olshansky B., Volosin K., Steinberg J.S., Lee B.K., Tomassoni G., Guarnieri T., Rao A., Yong P., Galle E., Leigh J., Ecklund F., Bristow M.R.: *Influence of Left Ventricular Lead Location on Outcomes in the COMPANION Study.* *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009.
197. 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: 1665-1670.
198. 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: 207-210.
199. Marcus G.M., Rose E., Vilorio E.M., Schafer J., De Marco T., Saxon L.A., Foster E.: *Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy.* *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 2208-2214.
200. Achilli A., Peraldo C., Sassara M., Orazi S., Bianchi S., Laurenzi F., Donati R., Perego G.B., Spampinato A., Valsecchi S., Denaro A., Puglisi A.: *Prediction of response to cardiac resynchronization therapy: the selection of candidates for CRT (SCART) study.* *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006; 29 Suppl 2: S11-19.



201. Ghio S., Constantin C., Klersy C., Serio A., Fontana A., Campana C., Tavazzi L.: *Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration*. Eur Heart J, 2004; 25: 571-578.
202. Richardson M., Freemantle N., Calvert M.J., Cleland J.G., Tavazzi L.: *Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial*. Eur Heart J, 2007; 28: 1827-1834.
203. Bleeker G.B., Bax J.J., Fung J.W., van der Wall E.E., Zhang Q., Schalij M.J., Chan J.Y., Yu C.M.: *Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol, 2006; 97: 260-263.
204. Yu C.M., Fung W.H., Lin H., Zhang Q., Sanderson J.E., Lau C.P.: *Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2003; 91: 684-688.
205. Yu C.M., Fung J.W., Zhang Q., Chan C.K., Chan Y.S., Lin H., Kum L.C., Kong S.L., Zhang Y., Sanderson J.E.: *Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy*. Circulation, 2004; 110: 66-73.
206. Yu C.M., Fung J.W., Chan C.K., Chan Y.S., Zhang Q., Lin H., Yip G.W., Kum L.C., Kong S.L., Zhang Y., Sanderson J.E.: *Comparison of efficacy of reverse remodeling and clinical improvement for relatively narrow and wide QRS complexes after cardiac resynchronization therapy for heart failure*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2004; 15: 1058-1065.
207. Breithardt O.A., Stellbrink C., Herbots L., Claus P., Sinha A.M., Bijnens B., Hanrath P., Sutherland G.R.: *Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block*. J Am Coll Cardiol, 2003; 42: 486-494.
208. Sogaard P., Egeblad H., Kim W.Y., Jensen H.K., Pedersen A.K., Kristensen B.O., Mortensen P.T.: *Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy*. J Am Coll Cardiol, 2002; 40: 723-730.
209. Yu C.M., Gorcsan J., 3rd, Bleeker G.B., Zhang Q., Schalij M.J., Suffoletto M.S., Fung J.W., Schwartzman D., Chan Y.S., Tanabe M., Bax J.J.: *Usefulness of tissue Doppler velocity and strain dyssynchrony for predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol, 2007; 100: 1263-1270.
210. Faran A., Lewicka-Nowak E., Dąbrowska-Kugacka A., Kempa M., Tybura S., Szwoch M., Krolak T., Raczak G.: *Cardiac resynchronisation therapy in patients with end-stage heart failure--long-term follow-up*. Kardiologia Pol, 2008; 66: 19-26; discussion 27.
211. Faran A., Dąbrowska-Kugacka A., Lewicka-Nowak E., Tybura S., Zięba B., Danilowicz-Szymanowicz L., Krzywińska-Stasiuk E., Kempa M., Kogut K., Raczak G.: *Echocardiographic evaluation of patients with severe heart failure and impairment of intraventricular conduction following cardiac resynchronisation therapy*. Kardiologia Pol, 2008; 66: 396-403; discussion 404-395.
212. Kukulski T.: *Komentarz redakcyjny do artykułu: Ocena echokardiograficzna chorych z zaawansowaną niewydolnością serca i zaburzeniami przewodzenia*

*śródkomorowego po implantacji stymulatora dwukomorowego. Kardiol Pol, 2008; 66: 404-405.*

213. Yu C.M., Bax J.J., Gorcsan J., 3rd: *Critical appraisal of methods to assess mechanical dyssynchrony. Curr Opin Cardiol, 2009; 24: 18-28.*