

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Przemysław Mitkowski

WYBRANE ASPEKTY LECZENIA  
NIEWYDOLNOŚCI SERCA  
METODĄ STYMULACJI RESYNCHRONIZUJĄCEJ  
LEWĄ KOMORĘ SERCA

Poznań 2012

Tytuł angielski

*Selected aspects of a heart failure treatment with cardiac resynchronization therapy*

Recenzent

*Prof. dr hab. Romuald Ochotny*

Korekta

*Janina S. Rogalińska*

Skład komputerowy

*Beata Łakomiak*

Projekt okładki

*Bartłomiej Wąsiel*

© *Copyright by Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2012*

© *Copyright by Przemysław Mitkowski, 2012*

ISBN 978-83-7597-167-5

WYDAWNICTWO NAUKOWE UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO  
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU  
60-812 Poznań, ul. Bukowska 70

Ark. wyd. 7,0. Ark. druk. 9,8. Papier kredowy 115 g/m<sup>2</sup>.

Format B5. Zam. nr 80/12.

Druk ukończono w maju 2012 r.

*Pracę dedykuję  
Prof. dr. hab. med. Romualdowi Ochotnemu  
dziękując za inspirację, spokój i tolerancję*

*Źonie, Marysi i Piotrowi  
za cierpliwość, cierpliwość, cierpliwość*



## SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW I INDEKSÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE .....	7
SKRÓTY .....	7
INDEKSY .....	9
WSTĘP .....	11
CEL PRACY .....	20
GRUPA BADANA I METODY .....	21
Badani chorzy .....	21
Protokół badania .....	22
Badanie podmiotowe i przedmiotowe .....	25
Elektrokardiografia .....	25
Procedura wszczepienia .....	25
Echokardiografia .....	27
Bioimpedancja elektryczna .....	29
Pletyzmografia .....	31
NT-proBNP .....	32
Statystyka .....	33
WYNIKI .....	35
Dane demograficzne i kliniczne grupy badanej .....	35
Implantacja i kontrola .....	36
Wyniki procedury wszczepienia i powikłania .....	36
Parametry elektryczne .....	40
Optymalizacja czasów opóźnienia AV i VV .....	41
Badanie kliniczne .....	44
Zaawansowanie kliniczne wg NYHA .....	44
Masa ciała i wskaźnik masy ciała (BMI) .....	45
Zastój w krążeniu płucnym, obrzęki obwodowe .....	46
Częstotliwość rytmu serca, ciśnienie tętnicze krwi .....	46

Badania pracowniane .....	47
Elektrokardiografia .....	47
Echokardiografia .....	52
Bioimpedancja .....	64
Pletyzmografia .....	68
Stężenia NT-proBNP .....	70
Analiza przeżycia .....	71
OMÓWIENIE .....	81
WNIOSKI .....	96
STRESZCZENIE .....	97
ABSTRACT .....	102
SPIS TABEL I RYCIN .....	106
TABELE .....	106
RYCINY .....	107
PIŚMIENNICTWO .....	110

## WYKAZ SKRÓTÓW I INDEKSÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE

### SKRÓTY

ABS	Wartość bezwzględna
ACEI	Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor)
ACI	Wskaźnik przyspieszenia (Acceleration Index) – miara największego przyspieszenia krwi w aorcie w czasie skurczu
Ao	Aorta
Ao PEP	Czas przedwyrzutowy lewej komory (Aortic Pre-Ejection Period)
AoP IVMD	Różnica czasu skurczu izowolumetrycznego lewej i prawej komory (Aortic, Pulmonary Inter-Ventricular Mechanical Delay)
Ao-VTI	Całka przepływu przez zastawkę aortalną (Aortic Velocity-Time Integral)
ASA	Kwas acetylosalicylowy (Acetylosalicylic Acid)
AV	Przedsionkowo-komorowy
AV Delay	Opóźnienie przedsionkowo-komorowe
BMI	Wskaźnik masy ciała (Body Mass Index)
BP	Ciśnienie tętnicze krwi
CABG	Pomostowanie aortalno-wieńcowe (Coronary Artery Bypass Graft)
CHF	Przewlekła niewydolność serca (Chronic Heart Failure)
CO	Pojemność minutowa
CRT	Stymulacja resynchronizująca (Cardiac Resynchronization Therapy)
CRT-D	Kardiowerter-defibrylator resynchronizujący
CRT-P	Stymulator resynchronizujący
$\Delta(Q-MT)$	Czas opóźnienia ruchu części bocznej pierścienia mitralnego względem części przyprzegrodowej
DBP	Ciśnienie rozkurczowe krwi (Diastolic Blood Pressure)
DDD	Klasyczna stymulacja dwujamowa
EF, LVEF	Fracja wyrzutowa lewej komory (Left Ventricular Ejection Fraction)
FF	Fracja napełniania (Filling Fraction)
GFR	Przesączanie kłębuszkowe (Glomerular Filtration Rate)
HR	Częstotliwość rytmu serca

IM	Niedomykalność mitralna (Mitral Insufficiency)
IM-VTI	Całka przepływu fali zwrotnej niedomykalności mitralnej (Mitral Insufficiency Velocity-Time Integral)
IVS	Przegroda międzykomorowa (Inter-Ventricular Septum)
LA	Lewy przedsionek
LBBB	Blok lewej odnogi pęczka Hisa (Left Bundle Branch Block)
LCW	Praca lewej komory (Left Cardiac Work)
LV	Lewa komora
LVEDD	Wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory (Left-Ventricular End-Diastolic Diameter)
LVEDV	Objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory (Left Ventricular End-Diastolic Volume)
LVESV	Objętość końcowo-skurczowa lewej komory (Left Ventricular End-Systolic Volume)
LVET	Czas wyrzutu lewej komory (Left Ventricular Ejection Time)
LVFT	Czas napełniania lewej komory (Left-Ventricular Filling Time)
NT-proBNP	N-końcowy fragment prohormonu peptydu natriuretycznego typu B
NYHA	Klasa czynnościowa wg Nowojorskiego Towarzystwa Sercowego
PCI	Przeżytkowa interwencja wieńcowa (Percutaneous Coronary Intervention)
PEP	Czas przedwyrzutowy (Pre-Ejection Period) – czas skurczu izowolumetrycznego
Plet	Metoda pletyzmograficzna
PW	Tyłna Ściana
QA	Czas od początku zespołu QRS do końca fali A przepływu mitralnego
Q-E	Czas od początku zespołu QRS do początku fali E napływu mitralnego
Q-IM	Czas od początku zespołu QRS do początku fali zwrotnej mitralnej
QRS	Czas trwania zespołu QRS
RA	Prawy przedsionek
Reo	Metoda reoimpedancyjna
Ritter	Metoda Rittera
RR	Ryzyko względne (Relative Risk)
RRR	Względne obniżenie ryzyka (Relative Risk reduction)



RV	Prawa komora
RVEDD	Wymiar końcowo-rozkurczowy prawej komory (Right-Ventricular End-Diastolic Diameter)
SAV	Czas opóźnienia przedsionkowo-komorowego
SBP	Ciśnienie skurczowe krwi (Systolic Blood Pressure)
SD	Odchylenie standardowe
SPWMD	Opóźnienie ruchu tylnej ściany względem komory (Septal to Posterior Wall Motion Delay)
SR	Rytm zatokowy (Sinus Rhythm)
STR	Wskaźnik czasów skurczowych (Systolic Time Ratio) – stosunek czasu skurczu elektrycznego do mechanicznego (PEP/LVET)
SV	Objętość wyrzutowa (Stroke Volume)
SVR	Naczyniowy opór obwodowy (Systemic Vascular Resistance)
TFC	Zawartość płynu w klatce piersiowej (Thoracic Fluid Content)
TVI, TSI	Doppler tkankowy (Tissue Velocity Imaging, Tissue Synchronization Imaging)
VI	Wskaźnik prędkości (Velocity Index) – miara maksymalnej prędkości krwi w aorcie w czasie skurczu
VV	Międzykomorowy
VV Delay	Opóźnienie międzykomorowe
VVI	Tryb stymulacji komorowej na żądanie

## INDEKSY

0	Wyjściowo (przed wszczęciem urządzenia)
DDD	Faza DDD badania
CRT	Faza CRT badania
6M	Zakończenie obserwacji 6-miesięcznej
SR	Rytm zatokowy
Opt	Optymalny
Long	Długi czas opóźnienia AV
Short	Krótki czas opóźnienia AV

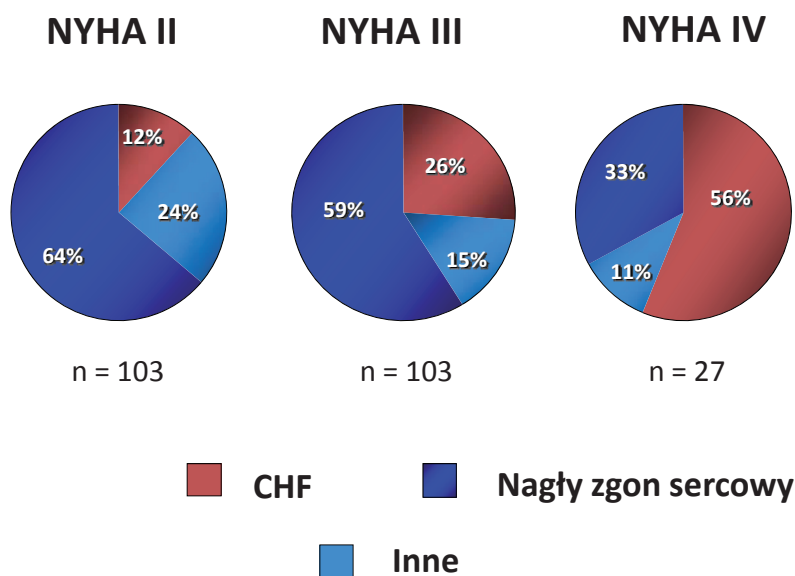


## WSTĘP

Przewlekła niewydolność serca to stale narastający problem kardiologii klinicznej. W Polsce szacuje się, że jej objawy występują u 700 000 do nawet 1 000 000 chorych, w Europie liczba ta wynosi około 15 milionów [1]. Koszty opieki zdrowotnej nad tą grupą pacjentów są wysokie i stanowią, w krajach rozwiniętych, od 2 do 2,5% wydatków na cele zdrowotne. Niewydolność serca jest przyczyną 5% przyjęć w trybie ostrym do szpitala i jest rozpoznawana u co dziesiątego hospitalizowanego chorego. Ponad 60% wydatków związanych z opieką nad tą grupą chorych stanowią koszty szpitalne. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia koszty hospitalizacji związane z leczeniem niewydolności serca (grupy E52–E54) wyniosły w roku 2011 ponad 437 mln PLN [2]. Osiemdziesiąt procent tej kwoty pochłonęła opieka nad chorymi powyżej 69. roku życia. Kwota ta jest z pewnością znacznie większa, gdyż wyliczenia te nie obejmują kosztów leczenia inwazyjnego (np. angioplastyka, implantacje urządzeń).

Częstość występowania niewydolności serca wzrasta wraz z wiekiem i wynosi 0,9% w populacji osób w wieku 55–64 lata i aż 17,4% w grupie osób powyżej 85. roku życia [3]. Obserwuje się ją częściej u mężczyzn niż u kobiet (17,6 vs 12,5 przypadków na 1000 osobo-lat). Rokowanie jest bardzo poważne – 30 dni od rozpoznania przeżywa 86%, rok – 63%, dwa lata – 51%, a tylko 35% – pięć lat [3]. Mimo że wśród pacjentów *Medicare* zaobserwowano w latach 1998–2008 istotny ponad 29% względny spadek hospitalizacji z powodu niewydolności serca, to jednak towarzyszył mu jedynie 2,1% bezwzględny spadek rocznej śmiertelności (z 31,7 do 29,6, RRR – 6,6%) i nie był równomierny we wszystkich stanach USA [4]. Kolejnym problemem jest odsetek ponownych hospitalizacji związanych z pogorszeniem wydolności serca, który wynosi 8,7% w ciągu 30 dni, 14,1% – 90 dni i aż 23,6% w ciągu roku [5]. Prognozuje się, że liczba pobyków w szpitalu w związku z pogorszeniem wydolności serca w roku 2050 będzie trzykrotnie wyższa niż w 1996 [6]. Śmiertelność w przebiegu choroby jest większa u chorych z wyższą klasą czynnościową wg NYHA i niższą frakcją wyrzutową [7, 8]. Na każde 10% zmniejszenie frakcji wyrzutowej poniżej 45% względne ryzyko zgonu wzrasta o 47% [8].

Różne są mechanizmy zgonu w niewydolności serca. W klasie II dominuje nagły zgon sercowy, w klasie IV progresja niewydolności serca (Rycina 1) [9]. Większy nacisk należy zatem położyć na profilaktykę zgonu arytmicznego, w klasie II, natomiast intensywne działania mające na celu poprawę hemodynamiki, a co za tym idzie stanu czynnościowego, będą miały kluczowe znaczenie w zmniejszeniu śmiertelności w zaawansowanej, ciężkiej niewydolności serca.



Rycina 1. Mechanizmy prowadzące do zgonu w zależności od klasy czynnościowej niewydolności serca wg NYHA.

Czynniki sprzyjające pojawieniu się *de novo* objawowej niewydolności serca w populacji 70-latków oraz proporcję zmniejszenia ryzyka wystąpienia niewydolności w przypadku ich eliminacji w populacji przedstawiono w tabeli 1 [10].

Tabela 1. Czynniki ryzyka rozwoju niewydolności serca w populacji 70-latków [10].

Czynniki	Ryzyko względne (RR)	Proporcja zmniejszenia ryzyka [%]
Modyfikowalne		
Ciśnienie skurczowe krwi	1,80	21,3
Choroba niedokrwienna serca	2,72	23,9
Glikemia na czczo	2,08	11,3
Palenie	2,04	5,5
Potencjalnie modyfikowalne		
GFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,29	6,8
Stężenie albumin < 3,8 g/dl	1,46	8,5
Częstotliwość rytmu serca > 75/min	1,45	6,7

Do najczęstszych przyczyn niewydolności serca należą [11]:

1. Choroba niedokrwienna serca.
2. Nadciśnienie tętnicze.
3. Kardiomiopatie.
4. Wady serca.
5. Tachyarytmie.
6. Leki.
7. Toksyny.
8. Endokrynopatie.
9. Niedobory pokarmowe.
10. Choroby spichrzeniowe.
11. Choroby infekcyjne.
12. Kardiomiopatia połogowa.

Pierwsze dwie przyczyny odpowiadają za około 90% przypadków niewydolności serca.

W terapii przewlekłej, lewokomorowej niewydolności serca poza modyfikacją stylu życia, eliminacją czynników ryzyka, ewentualnym leczeniem przyczynowym, stosuje się leczenie farmakologiczne oraz wszczepialne kardiowertery-defibrylatory, stymulatory resynchronizujące, urządzenia wspomagające funkcję lewej komory, sztuczne komory serca. Ostateczną metodą leczenia, w schyłkowej fazie jest przeszczep serca.

Do 2. połowy lat 80. ub. w. dysponowano tylko kilkoma grupami leków (narpstnica, diuretyki, hydralazyna) o stosunkowo niewielkim wpływie na przeży-

cie odległe, szczególnie w zaawansowanej niewydolności serca (NYHA III i IV). Dopiero wyniki badań *CONSENSUS* [12, 13] i *SOLVD* [14] jednoznacznie udowodniły zmniejszenie śmiertelności (o 16–31%) dzięki leczeniu przy użyciu inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę I. W końcu lat 90. ub. w. wykazano 25–34% redukcję śmiertelności w zaawansowanej niewydolności serca spowodowaną leczeniem lekami betaadrenolitycznymi (*CIBIS II* [15], *COPERNICUS* [16]). Kolejną grupą leków, dla której udowodniono poprawę przeżycia w zaawansowanej niewydolności serca byli antagoniści aldosteronu. W badaniu *RALLIES* [17] udowodniono 30% redukcję względnego ryzyka zgonu u pacjentów z niewydolnością serca w klasie III i/lub IV.

Szczególną grupę wśród pacjentów z niewydolnością serca stanowią chorzy, u których w zapisie ekg obserwuje się wydłużenie czasu trwania zespołów QRS. Śmiertelność u tych chorych w porównaniu do grupy z prawidłowym czasem trwania zespołu QRS jest znacząco większa. Gottipaty i wsp. [18] w rocznej obserwacji zauważyli, że pacjenci z czasem trwania zespołu QRS > 220 ms mają 6-krotnie większą śmiertelność niż ci, u których ten czas wynosi < 90 ms. Jeszcze gorsze rokowanie mają chorzy z dodatkowo obniżoną frakcją wyrzutową. Współwystępowanie EF < 30% z czasem trwania zespołu QRS > 110 ms wiązało się z 75% śmiertelnością w okresie 6-letniej obserwacji w porównaniu do 30% w podgrupie chorych z EF > 30% i QRS < 110 ms [19]. Pojawienie się bloku lewej odnogi u pacjentów z niewydolnością serca jest związane z uszkodzeniem przez chorobę organiczną układu bódźcprzewodzącego oraz z wydłużeniem włókien tego układu spowodowanym powiększeniem wymiarów lewej komory. U zdrowej osoby depolaryzacja serca rozpoczyna się od przykoniuszkowych segmentów przegrody i rozprzestrzenia się w kierunku podstawy, osiągając przypodstawne segmenty wolnej ściany lewej komory po ok. 40 ms, prawej komory po 60 ms, a przegrody po 70 ms. W bloku lewej odnogi (LBBB) fala depolaryzacji dociera do przypodstawnych segmentów wolnej ściany lewej komory z opóźnieniem 30–190 ms. Częstość występowania LBBB wynosi u osób z zachowaną czynnością skurczową lewej komory 8%, z upośledzoną 24%, a u chorych z umiarkowaną do ciężkiej objawową niewydolnością serca aż 38% [20, 21]. Dodatkowym, niekorzystnym objawem spotykanym u chorych z niewydolnością serca jest upośledzenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Zarówno blok

lewej odnogi, jak i przedsionkowo-komorowy powodują zaburzenia sekwencji depolaryzacji przedsionków i komór co – dodatkowo – przyczynia się do pogorszenia hemodynamiki. Zaburzenia sekwencji mechanicznej prowadzą do asynchronii skurczu, którą można obserwować na różnych poziomach:

- 1) przedsionkowo-komorowym.
- 2) międzykomorowym.
- 3) śródkomorowym.

Konsekwencją tych zaburzeń są: podwyższone ciśnienie i skrócony czas napełniania lewej komory, obniżona objętość wyrzutowa, opóźnienie czasu skurczu segmentów lewej komory (głównie wolnej ściany) poza moment zamknięcia zastawki aortalnej, co prowadzi do zwiększenia objętości końcoworozkurczowej i utraty części potencjału skurczowego na „przemieszczanie” krwi w obrębie lewej komory zamiast na zwiększenie pojemności minutowej. Niekorzystne warunki pracy serca skutkują niekorzystną przebudową (*remodeling*), co w konsekwencji zwiększa nasilenie zaburzeń leżących u podłoża upośledzonej hemodynamiki. Ta spirala niekorzystnych zjawisk nieuchronnie prowadzi do nasilenia objawów niewydolności serca i w konsekwencji do śmierci pacjenta.

Pierwsze próby częściowej korekcji zaburzeń hemodynamiki, spowodowanych zaburzeniami sekwencji depolaryzacji, przy użyciu stymulacji serca podjęto na początku lat 90. ubiegłego wieku. Klasyczna stymulacja dwujamowa (DDD) z „krótkim” czasem opóźnienia przedsionkowo-komorowego (100 ms) u chorych z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową, oporną na leczenie farmakologiczne, w czasie rocznej obserwacji spowodowała istotne zwiększenie frakcji wyrzutowej, zmniejszenie klasy czynnościowej wg NYHA, podwyższenie tętniczego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego [22]. Mechanizmem poprawy w tej koncepcji leczenia była resynchronizacja przedsionkowo-komorowa.

Korzyści z resynchronizacji śródkomorowej, mierzone wydłużeniem dystansu w 6-minutowym teście marszu, zwiększeniem maksymalnego zużycia tlenu w badaniu spiroergometrycznym, poprawą w stanie czynnościowym wg NYHA, subiektywną oceną jakości życia, zmniejszeniem liczby hospitalizacji z powodu pogorszenia wydolności serca, udowodniono w licznych badaniach klinicznych [23, 24, 25, 26, 27]. Prawdziwym przełomem stały się wyniki badań *COMPANION* [28], *CARE-HF* [29] i *RAFT* [30] które udowodniły, że terapia resynchronizująca powoduje obniżenie śmiertelności.

Cytowane wyżej badania potwierdziły korzyści z terapii resynchronizującej w grupach chorych z najbardziej zaawansowaną niewydolnością serca (NYHA III i IV). W ostatnich latach wskazano na korzyści, mierzone zmianami objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej oraz frakcji wyrzutowej lewej komory u pacjentów z mniej zaawansowaną niewydolnością serca (NYHA II i NYHA I) – *REVERSE* [31], *MADIT-CRT* [32]. W ostatnim roku zaprezentowano wyniki badania *PACE* [33], w którym wykazano – oceniane echokardiograficznie – korzyści ze stymulacji resynchronizującej w porównaniu do standardowej dwujamowej (DDD) u chorych z zachowaną frakcją wyrzutową i wskazaniami do leczenia przy użyciu stałej stymulacji serca.

Mimo, że korzyści z leczenia przy użyciu stymulacji resynchronizującej lewą komorę serca są oczywiste, to jednak tylko u 60–70% pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do tej terapii – zgodnie z obowiązującymi zaleceniami [34, 35] – potwierdza się skuteczność tego rodzaju postępowania.

Jednoznaczna ocena skuteczności stymulacji resynchronizującej jest trudna dlatego, że w różnych badaniach stosuje się różne kryteria odpowiedzi na ten rodzaj terapii oraz różne (roczne lub dwuletnie) okresy obserwacji. Oprócz stosunkowo łatwych do weryfikacji i jednoznacznych kryteriów (śmiertelność, liczba i czas trwania hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca) stosuje się także kryteria echokardiograficzne (zmniejszenie objętości końcoworozkurczowej – LVEDV, końcowoskurczowej – LVESV, wzrost frakcji wyrzutowej – LVEF), ergometryczne (zwiększenie maksymalnego pochłaniania tlenu  $VO_2$  wydłużenie dystansu w 6-minutowym teście marszu), laboratoryjne (zmniejszenie stężenia peptydu natriuretycznego – NT-proBNP), kliniczne (poprawa jakości życia, obniżenie klasy czynnościowej niewydolności serca wg NYHA).

Nie ma zgodnych opinii co do tego, jakie wartości zmian należy przyjąć za progowe dla uznania, że chory odniesie korzyści z tego rodzaju leczenia.

Przyczyn niepowodzenia terapii resynchronizującej należy poszukiwać:

- 1) w złym doborze pacjentów,
- 2) w ograniczeniach technicznych procedury wszczepienia,
- 3) w zaprogramowaniu podstawowych parametrów pracy systemu,
- 4) w progresji choroby podstawowej i innych czynnikach ograniczających skuteczność przewlekłej terapii.



Właściwa kwalifikacja pacjentów do leczenia przy użyciu stymulacji resynchronizującej nie powinna budzić żadnych wątpliwości. Jednak klasyczna definicja kandydata to tego rodzaju terapii (niewydolność serca w klasie III lub IV wg NYHA,  $EF \leq 35\%$ ,  $QRS \geq 120$  ms) [34] wydaje się być niewystarczająca. Spore emocje budzi bardzo liberalne traktowanie czasu trwania zespołu QRS, które dla wartości 120–150 ms jest bardzo słabo udokumentowane. Podejmowane są jednak próby udowodnienia skuteczności terapii resynchronizującej u pacjentów z jeszcze krótszym czasem trwania zespołu QRS ( $< 120$  ms), o ile w badaniu echokardiograficznym udowodni się cechy asynchronii skurczu [36]. Negatywny wynik badania *RethinQ* spotkał się z krytyką ekspertów. Uznano, że wyniki nie są wystarczająco silne, aby definitywnie uznać ten rodzaj leczenia za nieskuteczny u chorych z „wąskim” zespołem QRS [37].

Znanych jest wiele parametrów echokardiograficznych, dla których ustalono wartości będące punktami odcięcia dla rozpoznania asynchronii (Tabela 2) [38].

Tabela 2. Echokardiograficzne wskaźniki oceny dyssynchronii [38]

Parametr	Metoda	Punkt odcięcia
AoP IVMD	Doppler	40 ms
Ao PEP	Doppler	140 ms
SPWMD	M-Mode	130 ms
Maksymalne opóźnienie pomiędzy maksymalnymi prędkościami skurczowymi 2 spośród 12 segmentów	TVI	$> 100$ ms
Maksymalne opóźnienie pomiędzy maksymalnymi prędkościami skurczowymi w 4 segmentach LV	TVI	65 ms
Odchylenie standardowe czasu do maksymalnej prędkości skurczowej 12 segmentów lewej komory	TVI	33 ms
Maksymalne opóźnienie czasu do maksymalnej prędkości skurczowej pomiędzy przednią a tylną ścianą	TVI	65 ms
Czas maksymalnych prędkości przeciwległych ścian	TSI	65 ms
Czasowa różnica maksymalnego odkształcenia skurczowego pomiędzy przegrodą a ścianą boczną	Odształcenie podłużne (Longitudinal Strain)	50 ms
Różnica maksymalnego odkształcenia kąтового pomiędzy przegrodą a tylną ścianą	Odształcenie kątowe (Radial Strain)	130 ms
Wskaźnik dyssynchronii skurczowej	3-D w czasie rzeczywistym	14,7%

Niestety, obecność pojedynczego wskaźnika dyssynchronii tylko w niewielkim stopniu zwiększa odsetek chorych, u których obserwuje się poprawę kliniczną w odpowiedzi na stymulację resynchronizującą [39]. Ponadto, parametry mierzone metodą dopplera tkankowego stanowią wyzwanie dla osoby wykonującej badanie i są mało powtarzalne. Obecność dyssynchronii międzykomorowej, w przeciwieństwie do śródkomorowej, nie wpływa na rokowanie odległe [40]. Gorszej odpowiedzi na stymulację resynchronizującą można się spodziewać u chorych z etiologią niedokrwioną niewydolności serca, szczególnie gdy blizna pozawałowa znajduje się w obrębie ściany tylnej i/lub bocznej, w pobliżu miejsca stymulacji elektrody lewokomorowej [41].

Nie do pominięcia jest wpływ warunków anatomicznych na wynik odległej procedury wszczepienia. Decydując się na układ całkowicie przezżylny, operator ma do wyboru zwykle tylko jedną żyłę serca, która jest dostępna dla akceptowalnej elektrycznie i stabilnej mechanicznie pozycji elektrody lewokomorowej. Nie zawsze jednak jest możliwe uzyskanie takiej lokalizacji elektrody LV, aby uzyskać stymulację ponad miejscem o najbardziej opóźnionej aktywacji, co zwiększa ryzyko braku odpowiedzi na stymulację CRT [42, 43]. Sama lokalizacja elektrody wydaje się nie mieć istotnego znaczenia w uzyskaniu korzyści ze stymulacji CRT w obserwacji odległej [44].

Kolejnym problemem jest programowanie czasów opóźnienia przedsionko-komorowego (AV delay) i międzykomorowego (VV delay). Standardowe nastawy proponowane przez producenta nie zawsze muszą być optymalne. Dostępnych jest wiele metod optymalizacji tych czasów w oparciu o metody elektrokardiograficzne, echokardiograficzne, bioimpedancyjne i pletyzmograficzne. Jak dotąd nie udowodniono, że optymalizacja jakąkolwiek z nich ma wpływ na rokowanie odległe, chociaż w warunkach próby ostrej optymalizacja AV delay może zwiększyć objętość wyrzutową nawet o 12–27%, a VV delay o dalsze 7–8%.

Oceniając skuteczność stymulacji resynchronizującej trzeba również zwrócić uwagę na naturalny przebieg choroby podstawowej i związane z zaawansowaną niewydolnością serca powikłania narządowe, a także na problemy techniczne z układem stymulującym, które pogarszają rokowanie odległe. Do najważniejszych czynników wpływających na nieskuteczność terapii resynchronizującej w obserwacji długookresowej należą [45]:

1. Utrata stymulacji lewokomorowej.
2. Nieprawidłowe położenie elektrody LV.
3. Uszkodzenie elektrody.
4. Suboptymalne zaprogramowania opóźnienia AV i VV.
5. Nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu (zmniejszające odsetek efektywnej stymulacji resynchronizującej).
6. Naturalna progresja choroby podstawowej.
7. Suboptymalna farmakoterapia niewydolności serca.
8. Choroby współistniejące (nerek, układu oddechowego, niedokrwistość i inne).

Warto jednak pamiętać, że nawet wśród teoretycznie „najgorszych” z punktu widzenia oczekiwanej korzystnej odpowiedzi na stymulację resynchronizującą chorych z niewydolnością serca (etiologia niedokrwienna, zaawansowana niedomykalność mitralna, wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory  $\geq 75$  mm) aż 27% pacjentów może odnieść korzyści z tej terapii [46].

Przedstawione problemy i dylematy każą stwierdzić, że najważniejsze pytania w kwestii skuteczności terapii resynchronizującej wciąż pozostają bez przekonujących odpowiedzi:

- kto jest idealnym kandydatem do terapii resynchronizującej?
- zmiana jakich parametrów w badaniach klinicznym i pracownianych pozwala na przewidzenie korzyści wynikających z terapii?
- w jaki sposób należy programować urządzenie (a może pozostawić ustawienia fabryczne)?

Próba odpowiedzi na te pytania była podstawą przeprowadzenia tego badania.

## CEL PRACY

Cele pracy sformułowano następująco:

1. Ocena skuteczności stymulacji resynchronizującej lewą komorę serca w porównaniu z klasyczną stymulacją dwujamową (DDD) w warunkach próby ostrej oraz w obserwacji odległej przy zastosowaniu podstawowych parametrów klinicznych, elektrokardiograficznych, echokardiograficznych, laboratoryjnych i nieinwazyjnych wskaźników hemodynamicznych.
2. Porównanie zgodności metod optymalizacji czasów opóźnienia przedsionkowo-komorowego (AV delay) i międzykomorowego (V-V delay).
3. Ocena wskaźników pozwalających na przewidywanie wyników odległych stymulacji resynchronizującej.

Dodatkowo założono:

1. Ocena skuteczności implantacji stymulatora resynchronizującego, liczby wykonanych zabiegów w badanej grupie chorych oraz podstawowych parametrów elektrycznych w średniookresowej obserwacji.

## GRUPA BADANA I METODY

### Badani chorzy

Grupę badaną stanowiło 50 kolejnych chorych, po miesięcznej stymulacji klasycznej przedsionkowo-prawokomorowej (DDD) oraz po takim samym okresie stymulacji resynchronizującej lewą komorę serca (predsionkowo-dwukomorowej, CRT), którym wszczepiono w latach 2004 – 2008 układ umożliwiający zastosowanie tego rodzaju terapii, w I Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, z powodu:

- 1) niewydolności serca, niezależnie od etiologii, w klasie czynnościowej II–IV wg NYHA oraz zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego z wydłużeniem czasu trwania zespołu QRS  $\geq 120$  ms;  
i/lub
- 2) konieczności zastosowania leczenia przy użyciu stałej elektrostymulacji serca z powodu utrwalonego bloku przedsionkowo-komorowego stopnia II typ 2 lub stopnia III.

Wszyscy chorzy zostali poinformowani o celu i metodyce badania oraz wyrazili na uczestnictwo w nich uświadomioną, pisemną zgodę. Kryteriami wykluczającymi z udziału w badaniu były:

- 1) brak zgody na udział w badaniu,
- 2) przebyty zawał serca w okresie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania,
- 3) planowany zabieg rewaskularyzacji mięśnia serca metodą przezskórnej angioplastyki wieńcowej lub operacyjnego pomostowania aortalno-wieńcowego albo inny zabieg kardiochirurgiczny,
- 4) zaostrenie niewydolności serca wymagające stosowania leków dożylnie w okresie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania,
- 5) istotna wada zastawkowa serca,
- 6) utrwalone lub przetrwałe migotanie przedsionków,
- 7) znana choroba wpływająca istotnie na przewidywany okres przeżycia,

- 8) uzależnienie od alkoholu, narkotyków,
- 9) przebyty udar mózgu lub inne istotne schorzenia ośrodkowego układu nerwowego,
- 10) ciąża,
- 11) krańcowa niewydolność nerek wymagająca dializy,
- 12) niewydolność wątroby,
- 13) brak współpracy chorego.

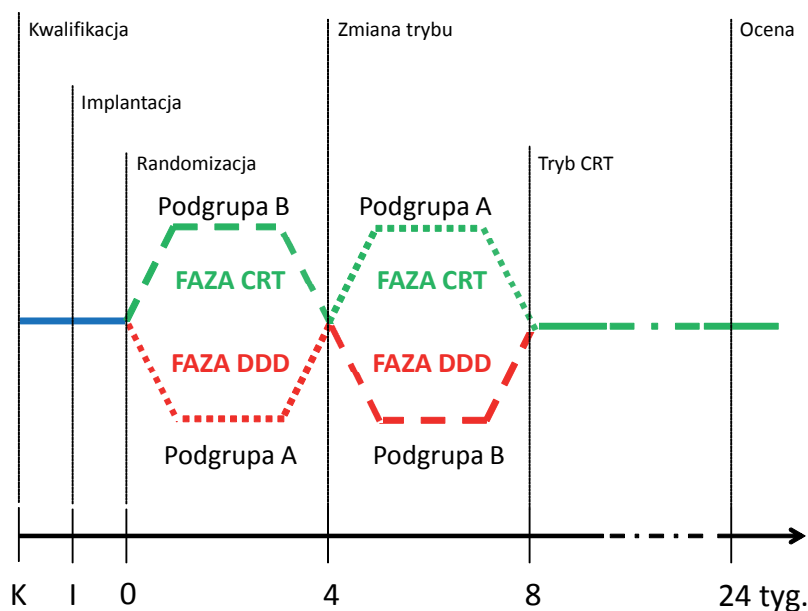
Chorzy stanowili dla siebie grupę kontrolną, którą były dane uzyskane lub obliczone na podstawie badań wykonanych przed wszczęciem układu resynchronizującego. Skutki średnioterminowe oceniono po 6 miesiącach od wszczęcia układu (po 4- lub 5-miesięcznej nieprzerwanej stymulacji CRT w grupie 49 chorych (1 osoba zmarła w tym okresie).

Analizę śmiertelności prowadzono w sposób ciągły od momentu włączenia do badania aż do dnia 30.06.2011 roku.

## Protokół badania

Badanie zaprojektowano jako prospektywną, randomizowaną, krzyżową, pojedynczą ślełą próbę. Protokół badania uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr 62/04 z dnia 08 stycznia 2004. Wyniki analizowano w oparciu o zasadę planowanego leczenia („intention to treat”).

Schemat badania przedstawiono na rycinie 2.



Rycina 2. Schemat badania.

Chorzy spełniający kryteria włączenia, u których nie stwierdzano żadnego z kryteriów wyłączenia byli informowani o celu i metodyce badania, a po wyrażeniu zgody na udział w nim podpisywali uświadomioną zgodę. Następnie ustalano termin wykonania zabiegu implantacji układu do stymulacji resynchronizującej. Bezpośrednio po wszczęciu układu programowano w trybie VVI 40/min, aby zmniejszyć odsetek wystymulowanych zespołów komorowych. W drugiej dobie po zabiegu przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe, pobierano krew dla późniejszych oznaczeń NT-proBNP, wykonywano badanie echokardiograficzne (w tym obliczano optymalne opóźnienie przedsionkowo-komorowe [AV delay] na podstawie wzoru Rittera). W dalszej kolejności dokonywano pomiarów objętości wyrzutowej metodami reimpedancji i pletyzmografii w celu wyznaczenia na tej podstawie optymalnych czasów opóźnienia przedsionkowo-komorowego i międzykomorowego (VV delay) oraz mierzono i obliczano pozostałe parametry dostępne w obydwu urządzeniach pomiarowych. Później wykonywano badanie elektrokardiograficzne: bez stymulacji, w czasie klasycznej stymulacji DDD (z optymalnym czasem AV delay – obliczoną wg wzoru Rittera) oraz w czasie

stymulacji resynchronizującej (CRT) z optymalnymi nastawami czasów AV delay (wg wzoru Rittera) i VV delay (na podstawie wyników badania metodą reoimpedancji).

Po wykonaniu badań, zgodnie z protokołem, randomizowano chorych do podgrup:

- A. Urządzenie zaprogramowane na okres 4 tyg. w klasycznym trybie DDD, po którym przeprogramowywano urządzenie na tryb resynchronizujący na kolejny 4-tygodniowy okres badania (linia kropkowana, rycina 2).
- B. Urządzenie zaprogramowane na okres 4 tyg. w trybie resynchronizującym (CRT), po którym przeprogramowywano urządzenie na tryb klasyczny DDD na kolejny 4-tygodniowy okres badania (linia kreskowana, rycina 2).

Po zakończeniu każdej z faz badania wykonywano badania kontrolne i pobierano krew w celu późniejszego oznaczenia NT-proBNP. Po zakończeniu dwóch 4-tygodniowych faz badania w podgrupie A i B urządzenie pozostawiano lub przeprogramowywano na tryb CRT na okres kolejnych 16 tygodni. Po ich upływie wykonywano kolejne badania kontrolne i pobierano próbki krwi. Po zakończeniu podstawowego 32-tygodniowego okresu badania, w dalszym ciągu prowadzono obserwację śmiertelności do dnia 30.06.2011.

Szczegółowy plan wykonywanych badań zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Plan badań wykonywanych w poszczególnych fazach badania

Procedura	Przed randomizacją	Randomizacja (faza 0)	4 tyg. (DDD/CRT)	8 tyg. (CRT/DDD)	24 tyg. (6M)
Sprawdzenie kryteriów włączenia/wyłączenia	X				
Podpisanie uświadomionej zgody	X				
Badanie podmiotowe i przedmiotowe	X	X	X	X	X
Wszczerzenie układu do stymulacji resynchronizującej	X				
EKG	X	X	X	X	X
ECHO	X	X(Ritter)	X	X	X
Optymalizacja AV delay / VV delay metodą reoimpedancji i pletyzmografii	X				
Pomiary metodą reoimpedancji		X	X	X	X
Pomiary metodą pletyzmografii		X	X	X	X
Pobieranie próbek krwi w celu oznaczenia stężenia NT-proBNP		X	X	X	X



## Badanie podmiotowe i przedmiotowe

U wszystkich chorych przeprowadzono szczegółowe badanie kliniczne, zwracając szczególną uwagę na etiologię niewydolności serca, choroby towarzyszące, aktualne leczenie farmakologiczne, klasę czynnościową niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Sercowego (NYHA), masę ciała, podstawowe parametry życiowe oraz występowanie klinicznych cech niewydolności serca. Badanie przeprowadzono przed randomizacją, w okresie randomizacji i po zakończeniu każdej fazy badania.

## Elektrokardiografia

Badanie elektrokardiograficzne wykonano przy użyciu rejestratora cyfrowego Marquette Hellige Cardiosmart<sup>1</sup> w dniu randomizacji: bez stymulacji komór, w trakcie stymulacji w klasycznym trybie DDD oraz w trybie stymulacji resynchronizującej. Rejestracji krzywej ekg dokonywano także na końcu każdej 4-tygodniowej fazy badania (w aktualnym trybie stymulacji) oraz po zakończeniu 24-tygodniowego okresu obserwacji w trybie stymulacji resynchronizującej, klasycznej DDD i bez stymulacji. Badania były przesyłane złączem RS232 do komputera PC, na którym dokonywano, przy użyciu aplikacji Hellige Cardiosoft v. 2.0, pomiarów czasu trwania zespołów QRS w każdym z 12 odprowadzeń standardowego ekg. Za czas trwania wystymulowanych zespołów QRS przyjęto czas pomiędzy pierwszą iglicą stymulacji w torze komorowym a punktem J. Na podstawie uzyskanych danych obliczano średni czas trwania zespołu QRS (oraz odchylenie standardowe) z 12 odprowadzeń ekg.

## Procedura wszczepienia

Zabieg wszczepienia układu resynchronizującego wykonywano w Pracowni Elektrofizjologii Serca albo w Pracowni Elektroterapii Serca I Kliniki Kardiologii w Szpitalu Klinicznym Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Po odkażeniu pola operacyjnego 70% roztworem alkoholu etylowego, a następnie dwukrotnie mieszaniną roztworów propan-2-ol i povidone-iodine

---

<sup>1</sup> Marquett Hellige GmbH, Freiburg, Niemcy

(Braunoderm<sup>ii</sup>). Skórę w okolicy podobojczykowej znieczulano miejscowo 2% roztworem lignokainy. Chory na 30 minut przed zabiegiem otrzymywał cefazolinę w dawce 1,0 g oraz tuż przed zabiegiem fentanyl 0,00005-0,0001 g i.v. Dostęp do układu żylnego uzyskiwano poprzez wypreparowanie i nacięcie żyły odpromieniowej lub nakłucie żyły podobojczykowej. Elektrode prawokomorową umieszczano w koniuszku lub w drodze odpływu prawej komory, prawopredsionkową w uszku prawego przedsionka. W celu wprowadzenia elektrody lewokomorowej cewnikowano zatokę wieńcową zestawem Medtronic<sup>iii</sup> Attain 6216A lub 6218A. Następnie wykonywano angiografię żył serca przy użyciu cewnika balonowego (Medtronic Attain 6215A) wprowadzonego do zatoki wieńcowej. Sekwencje angiograficzne archiwizowano w pamięci aparatu. Następnie przez cewnik umieszczony w zatoce wieńcowej wprowadzano elektrodę lewokomorową na przewodniku angioplastycznym (technika „over-the-wire”), wprowadzając najpierw przewodnik do docelowej żyły, a następnie po nim elektrodę do docelowej pozycji.

Po umieszczeniu wszystkich elektrod dokonywano śródoperacyjnie pomiarów amplitudy detekcji sygnałów wewnątrzsercowych, progów stymulacji oraz impedancji elektrod, przy użyciu analizatora Biotronik ERA 300<sup>iv</sup>. Po potwierdzeniu, że zmierzone wartości mieszczą się w założonym zakresie, dołączano stymulator i zaszywano ranę szwem warstwowym. Układ programowano na tryb stymulacji prawokomorowej – VVI 40/min. W drugiej dobie wyznaczano optymalne wartości czasów opóźnienia przedsionkowo-komorowego i międzykomorowego, a następnie w zależności od wyniku procesu randomizacji programowano system na klasyczny tryb DDD lub na stymulację resynchronizującą, na okres 4 tygodni, po upływie którego wykonywano procedury zgodne z protokołem badania, a następnie zmieniano na drugi badany tryb stymulacji. Po kolejnych 4 tygodniach przeprowadzano badania zgodne z protokołem i programowano system na tryb stymulacji resynchronizującej na okres kolejnych 16 tygodni i dalej do końca obserwacji.

---

<sup>ii</sup> B. Braun, Melsungen, Niemcy

<sup>iii</sup> Medtronic Inc., Mineapolis, MN, Stany Zjednoczone

<sup>iv</sup> Biotronik GmbH, Berlin, Niemcy

Po zakończeniu każdej z faz badania mierzono wartości podstawowych parametrów stymulacji (amplituda sygnałów wewnątrzsercowych, próg stymulacji i impedancja elektrod).

## Echokardiografia

Badanie echokardiograficzne wykonywano przy użyciu aparatu Hewlett-Packard Sonos 1000<sup>v</sup>, z głowicą ultradźwiękową 2,5 MHz. Wielkości jam serca i grubości ścian oceniano w projekcji przymostkowej w osi długiej, dokonując pomiarów: lewej komory (LVEDD), prawej komory (RVEDD), przegrody międzykomorowej (IVS), tylnej ściany (PW), aorty (Ao) w fazie końcoworozkurczowej oraz lewego przedsionka (LA) w fazie końcowoskurczowej [47]. Objętości końcowo-rozkurczową (LVEDV) i końcowo-skurczową (LVESV) oraz frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) obliczano metodą Simpsona [48], korzystając z dostępnego w aparacie Hewlett-Packard oprogramowania pomiarowo-obliczeniowego, obrysowując granice wsierdzia lewej komory na obrazach czterojamowych uzyskanych w projekcji koniuszkowej, w osi długiej, w fazie rozkurczu i skurczu.

W projekcji czterojamowej, koniuszkowej w osi długiej przy użyciu techniki dopplerowskiej mierzono przepływy przez zastawkę mitralną, aortalną i trójdzielną. Ustawiając znacznik przepływu na poziomie zastawki mitralnej oceniano maksymalną prędkość wczesnej fazy napełniania lewej komory (fala E) i napełniania późnorozkurczowego (fala A), mierzono czas od początku zespołu QRS do początku napływu mitralnego (Q-E) oraz od początku zespołu QRS do początku fali zwrotnej mitralnej (Q-IM) oraz całkę prędkość–czas fali zwrotnej przez zastawkę mitralną (IM-VTI). W tej samej projekcji ustawiając znacznik dopplerowski na poziomie zastawki aortalnej, mierzono całkę prędkość–czas (Ao-VTI) przepływu aortalnego oraz czas wyrzutu lewej komory.

Jako parametry wskazujące na asynchronię obliczano:

1. Frakcję napełniania (FF), mierzoną jako iloraz czasu przepływu przez zastawkę mitralną do czasu trwania jednej ewolucji serca.

---

<sup>v</sup> Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, Stany Zjednoczone

2. Czas opóźnienia ruchu części bocznej pierścienia zastawki mitralnej w porównaniu do części przegrodowej jako różnicę ( $\Delta(Q-MT)$ ) i wartość bezwzględną (ABS  $\Delta(Q-MT)$ ) różnicy czasów od początku zespołu QRS do początku ruchu części bocznej pierścienia oraz od początku zespołu QRS do początku ruchu części przegrodowej pierścienia.
3. Czas opóźnienia skurczu ściany tylnej względem przegrody (w projekcji przymostkowej w osi krótkiej, w trybie M-MODE) jako różnicę (SPWMD) i wartość bezwzględną różnicy (ABS SPWMD) czasów od początku zespołu QRS do początku skurczu przegrody i od początku zespołu QRS do początku skurczu ściany tylnej.
4. Czas opóźnienia międzykomorowego jako różnicę (AoPA IVMD) i wartość bezwzględną różnicy (AoPA IVMD) czasów od początku zespołu QRS do początku przepływu przez zastawkę aortalną i od początku zespołu QRS do początku przepływu przez zastawkę aortalną.

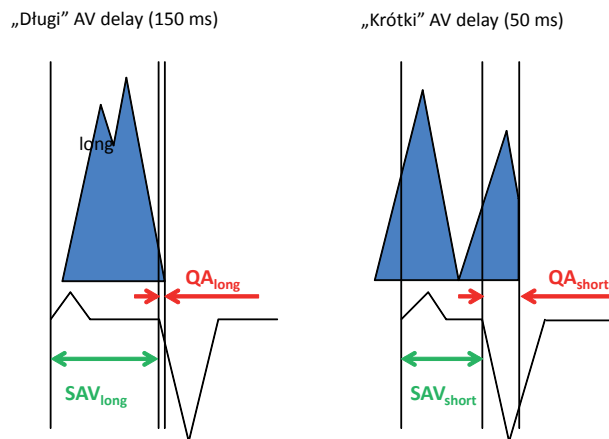
W oparciu o badanie echokardiograficzne dokonywano optymalizacji czasu opóźnienia przedsionkowo-komorowego wg wzoru Rittera:

$$\mathbf{SAV}_{opt} = \mathbf{SAV}_{short} + \mathbf{d}$$

$$\mathbf{d} = (\mathbf{SAV}_{long} + \mathbf{QA}_{long}) - (\mathbf{SAV}_{short} + \mathbf{QA}_{short})$$

gdzie:  $\mathbf{SAV}_{opt}$  – optymalny czas opóźnienia przedsionkowo-komorowego,  $\mathbf{SAV}_{short}$  – zaprogramowany „krótki” (50 ms) czas opóźnienia przedsionkowo-komorowego,  $\mathbf{SAV}_{long}$  – zaprogramowany „długi” (150 ms) czas opóźnienia przedsionkowo-komorowego,  $\mathbf{QA}_{long}$  – czas pomiędzy iglicą stymulacji a końcem późnego napływu mitralnego (koniec fali A), dla „długiego” zaprogramowanego czasu opóźnienia AV,  $\mathbf{QA}_{short}$  – czas pomiędzy iglicą stymulacji a końcem późnego napływu mitralnego (koniec fali A), dla „krótkiego” zaprogramowanego czasu opóźnienia AV.

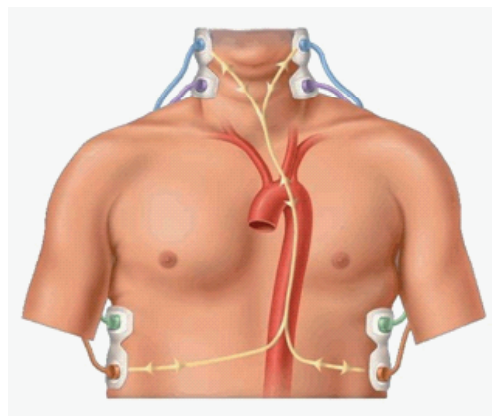
Schemat pomiarów poszczególnych parametrów podstawianych do wzoru Rittera przedstawia rycina 3.



Rycina 3. Zasady pomiaru podstawowych parametrów niezbędnych do obliczenia optymalnego czasu opóźnienia przedsionkowo-komorowego wg wzoru Rittera.

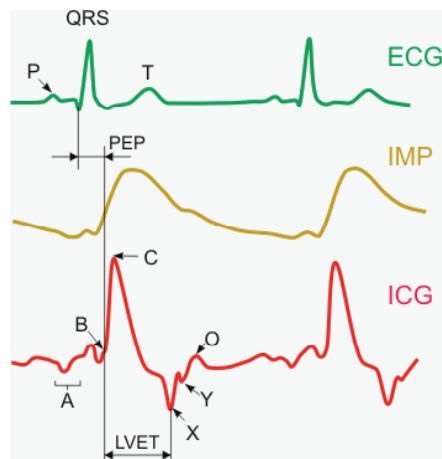
## Bioimpedancja elektryczna

Nieinwazyjną ocenę hemodynamiki metodą bioimpedancji przeprowadzono przy użyciu aparatu Niccomo<sup>vi</sup> (Non-Invasive Continuous Cardiac Output Monitor). Rozmieszczenie elektrod pokazano na rycinie 4., a rejestrowane zapisy kardioimpedancji i ekg na rycinie 5.



Rycina 4. Rozmieszczenie elektrod do rejestracji krzywych bioimpedancji (<http://www.medis-de.com/>, za zgodą).

<sup>vi</sup> Niccomo, Medis, Medizinische Messtechnik GmbH, Ilmenau, Niemcy.



Rycina 5. Rejestrowane krzywe w aparacie Niccomo (<http://www.medis-de.com/>, za zgodą).

EKG – krzywa elektrokardiograficzna, IMP – krzywa bioimpedancji, ICG – pierwsza pochodna krzywej bioimpedancji, P, QRS, T – załamki EKG, PEP – okres przedwyrzutowy (pre-ejection period), LVET – czas wyrzutu lewej komory (left-ventricular ejection time), A – skurcz przedsionka, B – otwarcie zastawki aortalnej, C – maksymalny przepływ skurczowy, X – zamknięcie zastawki aortalnej, Y – zamknięcie zastawki płucnej, O – otwarcie zastawki mitralnej.

Na podstawie krzywej zmian impedancyjnej (IMP) i jej pierwszej pochodnej (ICG) oraz krzywej ekg aparat mierzył i obliczał poszczególne parametry hemodynamiczne (Tabela 4).

Tabela 4. Parametry mierzone i obliczane metodą reoimpedancji

Parametr	Opis parametru	Jednostka
HR	Częstotliwość rytmu serca	min <sup>-1</sup>
BP	Ciśnienie tętnicze krwi	mmHg
SV	Objętość wyrzutowa (stroke volume)	ml
CO	Pojemność minutowa	l/min
VI	Wskaźnik prędkości (velocity index) – miara maksymalnej prędkości krwi w aorcie w czasie skurczu	s <sup>-1</sup>
ACI	Wskaźnik przyspieszenia (acceleration index) – miara największego przyspieszenia krwi w aorcie w czasie skurczu	s <sup>2</sup>
PEP	Czas przedwyrzutowy (pre-ejection period) – czas skurczu izowolumetrycznego	Ms
LVET	Czas wyrzutu lewej komory (left ventricular ejection time)	Ms
STR	Wskaźnik czasów skurczowych (systolic time ratio) – stosunek czasu skurczu elektrycznego do mechanicznego (PEP/LVET)	1
TFC	Zawartość płynu w klatce piersiowej (thoracic fluid content)	kOm <sup>-1</sup>
SVR	Naczyniowy opór obwodowy (systemie vascular resistance)	dyna*s*cm <sup>-5</sup>
LCW	Praca lewej komory (left cardiac work)	kg*m

Pomiarów parametrów hemodynamicznych metodą reoimpedancji dokonywano: przed wszczęciem układu resynchronizującego, po zakończeniu fazy DDD badania, fazy CRT badania oraz po zakończeniu 6-miesięcznego okresu obserwacji. Jako wartości parametrów uznawano średnie z 20 ewolucji serca. Optymalizacji odstępów AV i VV dokonywano przed randomizacją. Dla oznaczenia optymalnego odstępu AV dokonywano pomiarów objętości wyrzutowej przy następujących zaprogramowanych wartościach czasu opóźnienia AV: 50, 70, 80, 90, 100, 120, 140 i 150 ms. Dla oznaczenia optymalnego czasu opóźnienia międzykomorowego (VV) programowano opóźnienie AV dla wartości najbliższej do wyliczonej ze wzoru Rittersa i wybierano taką wartość opóźnienia VV (spośród następujących: -28(30), -20, -12(10), -4(5), (0), +4(5), +12 (10), +20, +28(30)) dla której SV było największe.

Odstąpiono od porównywania wartości LVET, PEP i STR oznaczonymi metodą bioimpedancji uzyskanymi u chorych bez stymulacji i stymulowanymi zarówno w trybie klasycznym DDD jak i stymulacji CRT, ze względu na inny moment umiejscowienia punktu odniesienia (załamek R – u chorych bez stymulacji, iglica stymulacji – u chorych stymulowanych).

### Pletyzmografia

Nieinwazyjnych pomiarów hemodynamicznych dokonywano także metodą pletyzmograficzną przy użyciu aparatu Finometer<sup>vii</sup>. Aparat pozwala na monitorowanie ciśnienia dla każdej ewolucji serca oraz dzięki algorytmowi Modelflow® [49, 50] na zrekonstruowanie, na podstawie zarejestrowanej krzywej tętna, wartości: objętości wyrzutowej (SV) i pojemności minutowej (CO).

Pomiarów parametrów hemodynamicznych metodą pletyzmografii dokonywano w tym samym czasie co pomiary metodą bioimpedancyjną. Jako wartości parametrów uznawano ich średnie z 5–10 ewolucji serca. Optymalizacji odstępów AV i VV dokonywano przed randomizacją. Dla oznaczenia optymalnego odstępu AV i VV dokonywano pomiarów objętości wyrzutowej w warunkach identycznych jak w przypadku optymalizacji metodą bioimpedancji.

---

<sup>vii</sup> FMS, Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holandia

## NT-proBNP

### *Pobieranie próbek krwi*

Próbki krwi o objętości 5 ml do oznaczeń NT-proBNP pobierano z żyły odłokciowej do schłodzonych do temperatury 4°C probówek zawierających 5 mg EDTA i 5000 KIU aprotyniny<sup>viii</sup>. Bezpośrednio po pobraniu mieszano zawartość probówek, a następnie w pojemniku z lodem transportowano je do laboratorium, gdzie były wirowane z przyspieszeniem 2000 g w temperaturze 4°C przez 30 min. Po odwirowaniu osocze przenoszono do suchych probówek i zamrażano w temperaturze -20°C do momentu oznaczeń.

### *Oznaczenia*

Oznaczeń NT-proBNP dokonano przy użyciu zestawu Elecsys firmy Roche<sup>ix</sup> w Centralnym Laboratorium Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu<sup>x</sup>. W trakcie oznaczeń stosowano się do zaleceń zawartych w ulotce analizatora Cobas e 601 (Roche). Postępowano zgodnie z instrukcją obsługi analizatora. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczeń wczytywane były z kodu kreskowego odczynnika. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

### *Kalibracja*

Stosowana metoda jest standaryzowana wobec metody Elecsys proBNP II [51, 52, 53]. Wszystkie dane kalibracyjne dla serii odczynników umieszczonych w każdym zestawie Elecsys proBNP II zapisane są w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do analizatora przy użyciu Elecsys proBNP II CalSet.

### *Kontrola jakości*

Do kontroli jakości oznaczeń stosowano zestaw Elecsys PreciControl Cardiac II.

---

<sup>viii</sup> Trascolan Jelfa S.A., Jelenia Góra, Polska

<sup>ix</sup> Roche Diagnostic, Bazylea, Szwajcaria

<sup>x</sup> Kierownik Laboratorium: dr n. farm. Marek Chuchracki



### *Obliczanie wyników*

Analizator automatycznie dokonuje obliczenia stężenia badanej substancji i podaje wyniki wyrażone w pmol/l lub pg/ml. Współczynniki przeliczeniowe:

$$\begin{aligned} \text{pmol/l} * 8,457 &= \text{pg/ml} \\ \text{pg/ml} * 0,118 &= \text{pmol/l} \end{aligned}$$

### *Zakres pomiarowy*

Zakres pomiarowy dla metody wynosi od 5 do 35 000 pg/ml (0,6 – 4130 pmol/l) i jest wyznaczony przez dolną granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej. Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 5 pg/ml (< 0.6 pmol/l). Wartości powyżej zakresu pomiarowego podawane są jako > 35000 pg/ml (> 4130 pmol/l) lub 70000 pg/ml (8277 pmol/l) dla 2-krotnie rozcieńczonych próbek. Za dolną granicę wykrywalności: 5 pg/mL (0.6 pmol/l) przyjmuje się najniższe mierzone stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Próbkę o stężeniu NT-proBNP powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Elecsys Diluent Universal. Zalecane rozcieńczenie to 1:2. Stężenie rozcieńczonej próbki musi być > 1770 pmol/l lub > 15 000 pg/ml.

### *Statystyka*

Korzystając z pakietu oprogramowania Microsoft Office Professional 2007 (licencja: identyfikator 89409-709-1990862-65402), w programie Access 2007 utworzono komputerową bazę danych, do której wpisano wartości parametrów źródłowych. Używając kwerend przeniesiono elementy bazy danych do arkusza programu Excel 2007, gdzie obliczono wartości parametrów pochodnych. W analizie statystycznej posłużono się pakietem StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com). (licencja: JGNP109B316626AR-P).

Na wstępie, testem Kołmogorowa-Smirnowa, dokonano weryfikacji hipotezy o normalności rozkładu badanych zmiennych ilościowych, przyjmując poziom istotności  $\leq 0,05$ .

Dla oceny wpływu poziomów badanych czynników na oceniane parametry stosowano analizę wariancji dla pomiarów powtarzalnych. Dla oceny istotności różnic pomiędzy średnimi badanych parametrów stosowano test najmniejszych

istotnych różnic Fishera. Ponieważ analiza wariancji opiera się na badaniu średnich, to niewielkie odchylenia rozkładu badanego parametru od rozkładu normalnego, zgodnie z centralnym twierdzeniem granicznym, nie wpływają istotnie na wynik testu [54, 55]. W związku z tym, kiedy w analizie pomiarów wielokrotnych rozkład badanych parametrów tylko nieznacznie odbiegał od normalności, również stosowano ten test. Przy braku spełnienia założenia o homogenności wariancji (test Levene'a) dokonywano transformacji logarytmicznej badanych parametrów [54].

Przy większych odchyleniach od normalności stosowano nieparametryczny test dla pomiarów powtarzalnych Friedmana, a dla oceny istotności różnicy sumy rang – test porównań wielokrotnych Dunna.

Dla porównań wartości ciągłych dwóch zmiennych stosowano testy nieparametryczne: test Manna-Whitney'a, test rangowanych znaków Wilcoxon [56, 57].

Dla oceny danych jakościowych stosowano test niezależności  $\chi^2$  z uwzględnieniem poprawki Yatesa w przypadkach, gdy liczebność oczekiwana w dowolnym polu tablicy czteropolowej była mniejsza lub równa pięć oraz dla prób zależnych test McNemara [56, 58].

Zależności pomiędzy badanymi cechami oceniano przy użyciu współczynnika korelacji  $r_s$  Spearmana dla cech ilościowych z brakiem normalności rozkładu. Siłę związku określano w zależności od wartości współczynnika  $r$  wg wartości proponowanych przez Góralskiego (Tabela 5) [59].

Tabela 5. Siła związku badanych zmiennych

Zakres zmienności $r$	Określenie siły związku
$r = 0$	brak
$0,0 < r < 0,1$	nikła
$0,1 \leq r < 0,3$	słaba
$0,3 \leq r < 0,5$	przeciętna
$0,5 \leq r < 0,7$	wysoka
$0,7 \leq r < 0,9$	bardzo wysoka
$0,9 \leq r < 1,0$	niemal pełna
$r = 1$	pełna

W analizie przeżycia wykreślano krzywe Kaplana-Meiera. Dla porównania przeżycia dwóch lub więcej grup stosowano test log-rank. Dla oceny prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu, w zależności od wartości zmiennych niezależnych, stosowano regresję logistyczną oraz model proporcjonalnego hazardu Coxa [60, 61].

Wyniki przedstawiono jako średnia  $\pm$  odchylenie standardowe.

## WYNIKI

### Dane demograficzne i kliniczne grupy badanej

Do badania włączono 50 kolejnych chorych, u których wszczepiono stymulator resynchronizujący. U wszystkich chorych udało się wprowadzić elektrodę lewokomorową przez zatokę wieńcową do układu żylnego serca i uzyskano za jej pomocą skuteczną nasierdziową stymulację lewokomorową. U jednego chorego (2%), ze względu na niski próg stymulacji nerwu przeponowego, odstąpiono od przewlekłej stymulacji resynchronizującej. 48 chorych zakończyło cały protokół badania, 1 chory zmarł przed ukończeniem 6-miesięcznego okresu obserwacji a 1 nie zgłosił się w celu wykonania badań po 6 miesiącach obserwacji – jego dane co do przeżycia były dostępne aż do zakończenia badania.

Podstawowe dane demograficzne i kliniczne zestawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Dane demograficzne i kliniczne chorych

Parametr	N (%)
Wiek	59,1 ± 8,6 lat
Płeć męska	39 (78)
Etiologia niedokrwienna	21 (42)
Przebyty zawał serca	20 (40)
PCI	7 (14)
CABG	11 (22)
Etiologia inna niż niedokrwienna	29 (58)
Zabieg na zastawkach serca <sup>1)</sup>	3 (6)
Objawowa niewydolność serca	46 (92)
Nadciśnienie tętnicze	15 (30)
Cukrzyca	10 (20)
Niewydolność nerek	1 (2)
Endokrynopatie <sup>2)</sup>	3 (6)
Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego <sup>3)</sup>	5 (10)
Wszczepiony stymulator <sup>4)</sup>	3 (6)
Aktualnie bez niewydolności serca <sup>5)</sup>	2 (4)
NYHA I	0 (0)
NYHA II	7 (14)
NYHA III	37 (74)
NYHA IV	4 (8)

<sup>1)</sup> Plastyka zastawki mitralnej – 1 chory, wszczepienie protezy zastawki aortalnej – 2 chorych

<sup>2)</sup> Nadczynność tarczycy – 2 chorych, niedoczynność – 1 chory

<sup>3)</sup> Blok AV I<sup>o</sup> – 1 chory, AV II<sup>o</sup> – 4 chorych

<sup>4)</sup> VVI – 1 chory, DDD – 2 chorych

<sup>5)</sup> W wywiadzie niewydolność serca klasy I przy zachowanej funkcji skurczowej lewej komory (HFPLVF – heart failure with preserved left-ventricular function)

U 2 chorych nie stwierdzono istotnych zaburzeń funkcji skurczowej lewej komory, jednak w wywiadzie zgłaszali niewydolność serca w klasie czynnościowej I<sup>0</sup> wg NYHA, a wskazaniem do wszczęcia stymulatora resynchronizującego był utrwalony blok AV III<sup>0</sup>.

Odsetek pacjentów przyjmujących leki z poszczególnych grup w różnych fazach badania przedstawia tabela 7.

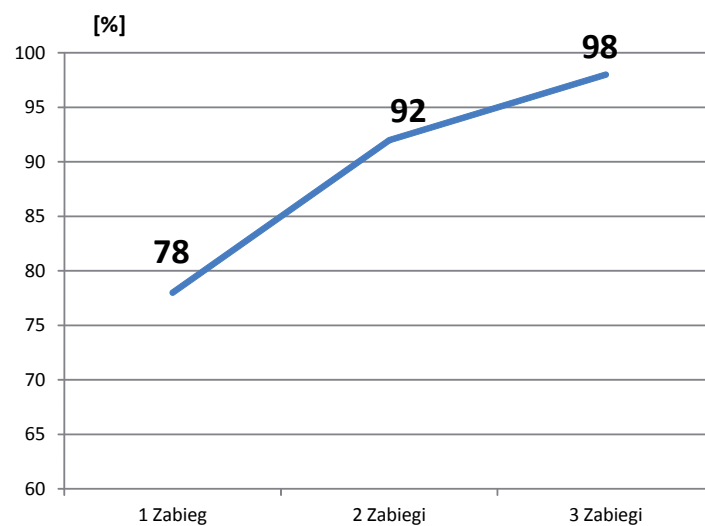
Tabela 7. Odsetek pacjentów przyjmujących leki z poszczególnych grup w różnych fazach badania

Grupa leków	0	DDD	CRT	6M
Inhibitory enzymu konwertującego (ACEI)	88	92	92	90
Leki beta-adrenolityczne (LBA)	84	98	96	94
Leki blokujące kanały wapniowe (CCB)	0	0	0	0
Furosemid	80	78	82	78
Hydrochlorotiazyd	10	10	10	10
Spirolakton	80	76	80	76
Digoksyna	22	24	22	22
Nitraty	4	8	8	12
Statyny	64	62	66	63
Amiodaron	26	30	32	33
Propafenon	4	2	2	2
Kwas acetylosalicylowy (ASA)	42	40	46	45

## Implantacja i kontrola

### Wyniki procedury wszczęcia i powikłania

U 49 (98%) chorych uzyskano skuteczną stymulację resynchronizującą, u jednego chorego, u którego obserwowano stymulację przepony, odstąpiono od repozycji elektrody pozostawiając pacjenta w trybie klasycznej stymulacji DDD. U 39 (78%) chorych skuteczną stymulację CRT uzyskano w czasie pierwszego zabiegu implantacji, u 7 pacjentów (14%) wykonano dwa zabiegi, a u pozostałych 3 (6%) – trzy (Rycina 6).



Rycina 6. Skumulowany odsetek uzyskania skutecznej stymulacji resynchronizującej w zależności od liczby zabiegów.

W sumie od momentu pierwszego zabiegu wszczęcia układu resynchronizującego wykonano 27 zabiegów u 21 chorych (Tabela 8).

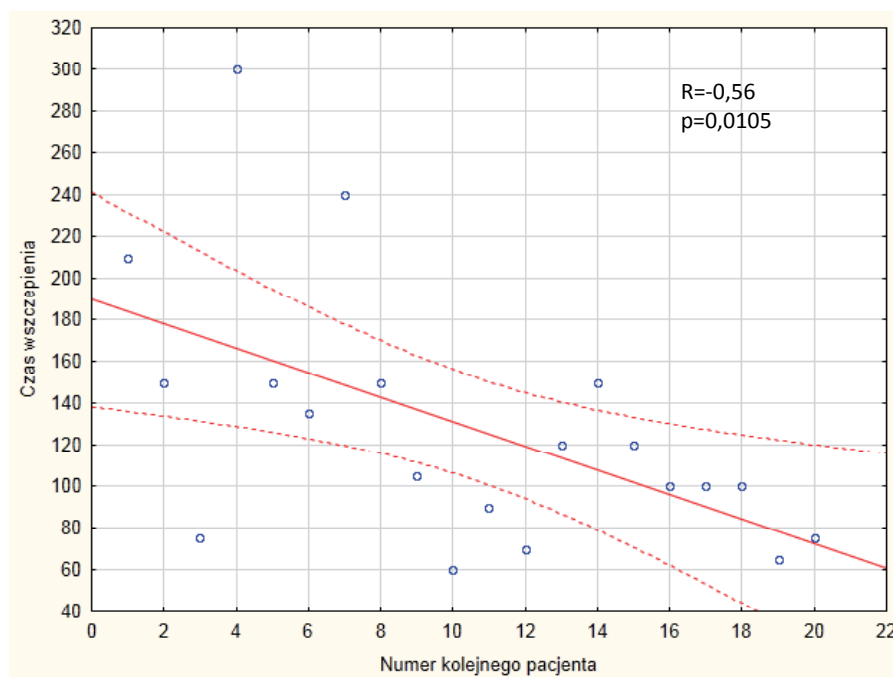
Tabela 8. Typy zabiegów wykonanych u chorych w grupie badanej w okresie obserwacji

Nazwa zabiegu	Liczba chorych	Liczba zabiegów
Repozycja elektrody LV	7	10
Repozycja elektrody RV	1	1
Repozycja elektrody RA <sup>*)</sup>	2	2
Wymiana urządzenia CRT-P z powodu wyczerpania baterii	3	3
Wymiana urządzenia CRT-D z powodu wyczerpania baterii	5	5
Ulepszenie z układu CRT-P do CRT-D	6	6
Doszczepienie podskórnej elektrody defibrylującej z powodu wysokiego progu defibrylacji	1	1

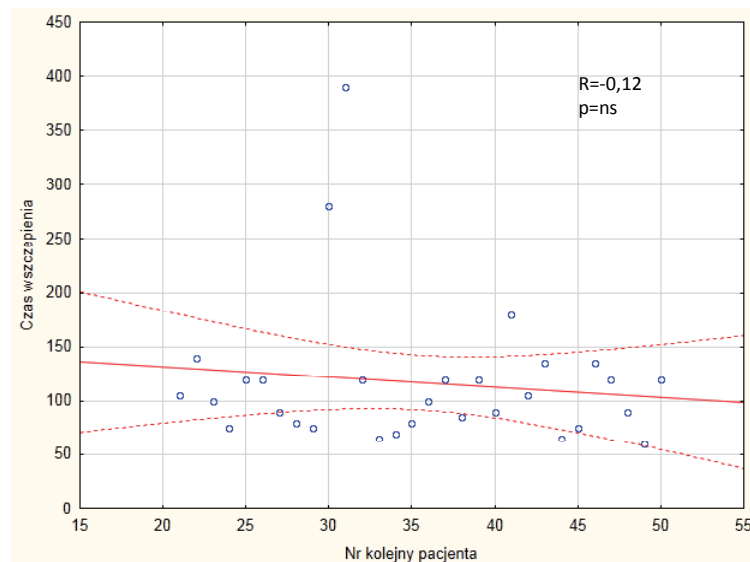
<sup>\*)</sup> w tym jeden zabieg u 1 chorego razem z repozycją elektrody LV.

Najczęstszą przyczyną zabiegu repozycji elektrody LV była jej dyslokacja – 7 zabiegów. Pozostałe to stymulacja przepony – 2 zabiegi, dysekcja zatoki wieńcowej w czasie repozycji – 1. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy liczbą zabiegów rewizji elektrody lewokomorowej pomiędzy pierwszymi 25 chorymi włączonymi do badania a resztą chorych (24 vs 16 %,  $p=ns$ ).

Średni czas trwania zabiegu implantacji układu resynchronizującego wyniósł:  $122\pm 64$  min (zakres 60–390 min). Stwierdzono istotnie dłuższy czas trwania pierwszych dziesięciu zabiegów w porównaniu do pozostałych 40 ( $157\pm 74$  vs  $113\pm 60$ ,  $p=0,03289$ ). Ponadto stwierdzono istotną korelację pomiędzy numerem kolejnym zabiegu a czasem jego trwania dla pierwszych 20 zabiegów (Rycina 7), dla pozostałych 30 istnienia takiej korelacji nie stwierdzono (Rycina 8).



Rycina 7. Korelacja pomiędzy numerem kolejnym pacjenta a czasem trwania zabiegu dla pierwszych 20 chorych.



Rycina 8. Korelacja pomiędzy numerem kolejnym pacjenta a czasem trwania zabiegu dla chorych o numerach 21–50.

Elektroda RV była najczęściej implantowana do koniuszka prawej komory – 42 (84%), w pozostałych 8 (16%) przypadkach była wszczepiona do drogi odpływu prawej komory. Lokalizację elektrody lewokomorowej zestawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Lokalizacja elektrody lewokomorowej

Lokalizacje elektrody LV	Liczba pacjentów n (%)
Żyła tylna	5 (10%)
Żyła tylnoboczna	16 (32%)
Żyła boczna	21 (42%)
Żyła przednio-boczna	8 (16%)

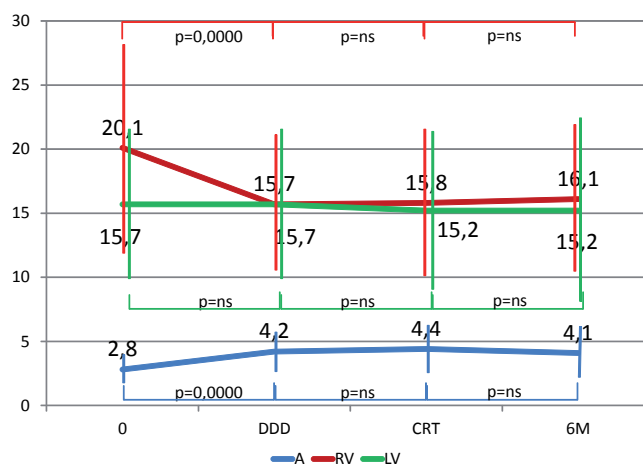
Typy urządzeń wszczepionych u chorych zestawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Typy wszczepionych urządzeń do stymulacji resynchronizującej

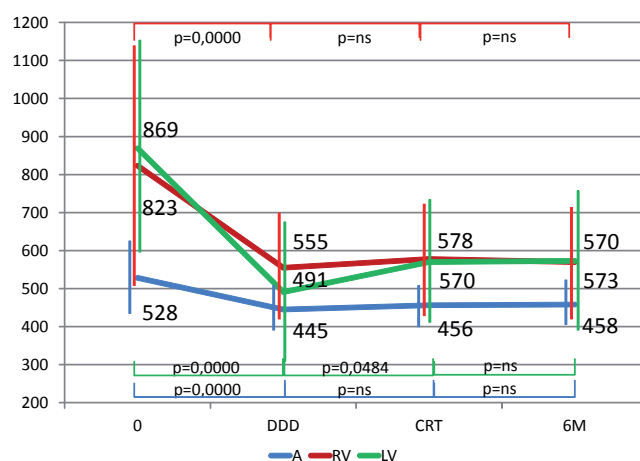
Nazwa urządzenia (Producent)	Liczba urządzeń [n (%)]	Funkcja kardiowersji/defibrylacji
Insync III (Medtronic)	33 (66 %)	NIE
Insync III Marquis (Medtronic)	8 (16 %)	TAK
Insync Sentry (Medtronic)	5 (10 %)	TAK
Insync III Protect (Medtronic)	3 (6 %)	TAK
Epic HF V-339 (St. Jude Medical)	1 (2 %)	TAK

## Parametry elektryczne

Wartości amplitudy załamków P i R i impedancji elektrod: przedsionkowej, prawokomorowej i lewokomorowej w poszczególnych fazach badania przedstawiono odpowiednio na rycinie 9. i 10. Progi stymulacji elektrody przedsionkowej, prawokomorowej i lewokomorowej nie różniły się w poszczególnych fazach badania (Tabela 11).



Rycina 9. Wartości amplitudy załamków P i R na elektrodach: przedsionkowej, prawokomorowej i lewokomorowej w różnych fazach badania [mV].



Rycina 10. Wartości impedancji elektrod: przedsionkowej, prawokomorowej i lewokomorowej w różnych fazach badania [Om].

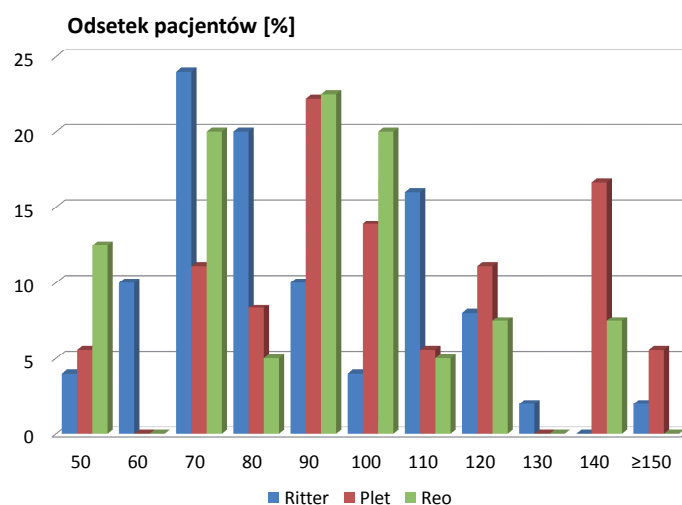


Tabela 11. Wartości progów stymulacji na elektrodach: przedsionkowej, prawokomorowej i lewokomorowej w różnych fazach badania [V]

Elektroda	0	DDD	CRT	6M
A	0,8±0,2	0,8±0,5	0,8±0,6	0,7±0,3
RV	0,7±0,5	0,8±0,4	0,8±0,3	0,8±0,4
LV	1,4±1,0	1,2±0,9	1,2±0,7	1,2±0,7

## Optymalizacja czasów opóźnienia AV i VV

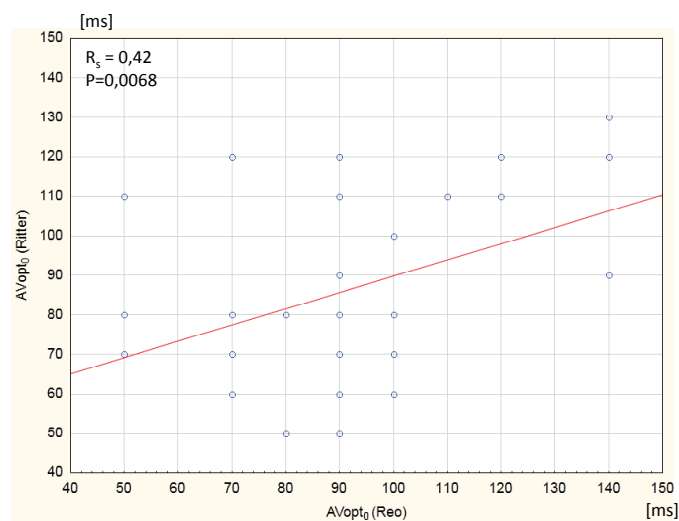
Średnia wartość optymalnego czasu opóźnienia przedsionkowo-komorowego, wyliczona na podstawie wzoru Rittera, wynosiła:  $87 \pm 25$  ms. Wartości tego opóźnienia dla maksymalnej objętości wyrzutowej, zmierzonej metodami reoimpedancji i pletyzmografii, wynosiły odpowiednio:  $89 \pm 24$  ms i  $102 \pm 28$  ms. Wartości uzyskane metodą pletyzmografii były istotnie większe niż uzyskane metodą reoimpedancji ( $p=0,0184$ ) i wg wzoru Rittera ( $p=0,0255$ ). Odsetek pacjentów z optymalnymi wartościami czasu opóźnienia AV w zakresie  $50 - \geq 150$  ms przedstawia rycina 11.



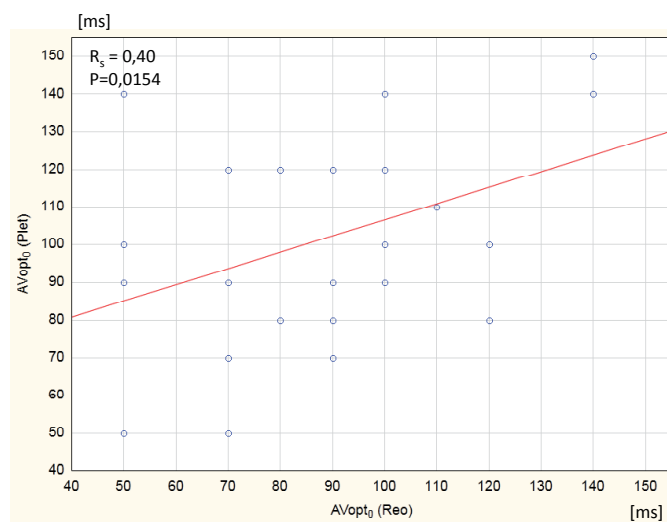
Rycina 11. Odsetek pacjentów z optymalnymi wartościami czasu opóźnienia przedsionkowo-komorowego wyznaczonego na podstawie wzoru Rittera oraz metodą pletyzmografii i reoimpedancji.

Stwierdzono korelację pomiędzy optymalnymi wartościami czasu opóźnienia przedsionkowo-komorowego obliczonymi na podstawie wzoru Rittera i wyznaczonymi metodą reoimpedancji ( $R_s=0,42$ ,  $p=0,0068$ ) oraz pomiędzy wyznaczonymi

nymi metodami reoimpedancji i pletyzmografii – odpowiednio rycina 12. i rycina 13. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy optymalnymi wartościami czasu opóźnienia AV, obliczonymi wg wzoru Rittera i oznaczonymi metodą pletyzmografii.

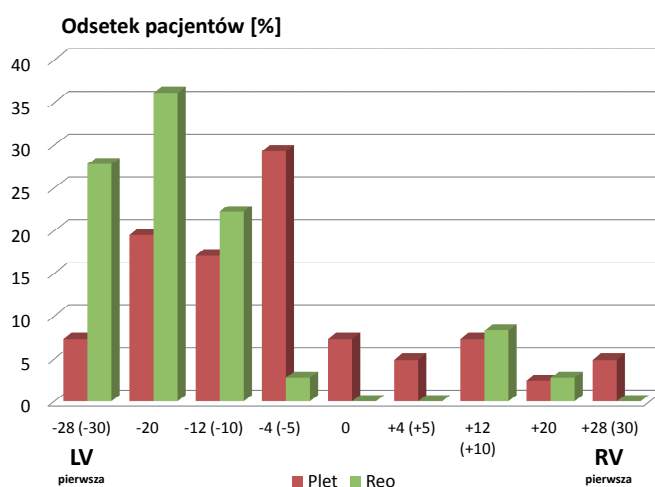


Rycina 12. Korelacja pomiędzy optymalnymi wartościami opóźnienia AV wyznaczonymi wg wzoru Rittera i metodą reoimpedancji.



Rycina 13. Korelacja pomiędzy optymalnymi wartościami opóźnienia AV wyznaczonymi metodami reoimpedancji i pletyzmografii.

Optymalne opóźnienie czasu VV oznaczone na podstawie pomiarów objętości wyrzutowej metodą reoimpedancji wynosiło:  $-6 \pm 14$  ms i różniło się istotnie od wartości oznaczonych metodą pletyzmografii:  $-16 \pm 13$  ms,  $p=0,0010$ . Rozkład optymalnych czasów opóźnienia międzykomorowego oznaczonych metodą pletyzmograficzną i reoimpedacyjną przedstawia rycina 14.



Rycina 14. Odsetek pacjentów z optymalnymi wartościami czasu opóźnienia międzykomorowego wyznaczonego metodą pletyzmografii i reoimpedancji.

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy optymalnymi wartościami czasu opóźnienia VV oznaczonymi metodami reoimpedancji i pletyzmografii.

Wartość objętości wyrzutowej dla empirycznie określonej wartości czasu opóźnienia przedsionkowo-komorowego w metodzie pletyzmograficznej wynosiła  $80 \pm 24$  ml. Optymalizacja tą metodą zwiększyła tę wartość do  $87 \pm 26$  ml (czyli średnio o  $9 \pm 7\%$ ,  $p=0,0000$ ). Wartości objętości wyrzutowej mierzone tą metodą dla optymalnych wartości czasu opóźnienia AV, obliczone metodą Rittera i reoimpedancji, wynosiły odpowiednio:  $81 \pm 24$  i  $82 \pm 26$  ml ( $1 \pm 9\%$ ,  $2 \pm 10\%$ ) i nie różniły się istotnie od wartości uzyskanych dla empirycznego ustawienia opóźnienia AV – 120 ms.

Wartość objętości wyrzutowej dla empirycznie określonej wartości czasu opóźnienia przedsionkowo-komorowego w metodzie reoimpedancji wynosiła  $62 \pm 18$  ml. Optymalizacja tą metodą zwiększyła tę wartość do  $71 \pm 17$  ml (czyli

średnio o  $18\pm 20\%$ ,  $p=0,0000$ ). Wartości objętości wyrzutowej mierzone tą metodą dla optymalnych wartości czasu opóźnienia AV, obliczone metodą Ritтера i pletyzmografii, wynosiły odpowiednio:  $66\pm 16$  i  $67\pm 18$  ml ( $9\pm 20\%$ ,  $8\pm 13\%$ ) i różniły się istotnie od wartości uzyskanych dla empirycznego ustawienia opóźnienia AV – 120 ms (odpowiednio  $p=0,0011$  i  $0,0002$ ).

Wartość objętości wyrzutowej dla empirycznie określonej wartości czasu opóźnienia międzykomorowego (VV Delay), przy optymalnej wartości czasu opóźnienia przedsionkowo-komorowego, obliczonego wg wzoru Rittera w metodzie pletyzmograficznej, wynosiła  $76\pm 21$  ml. Optymalizacja tą metodą zwiększyła tę wartość do  $85\pm 24$  ml (czyli średnio o  $9\pm 7\%$ ,  $p=0,0000$ ). Wartości objętości wyrzutowej mierzone tą metodą dla optymalnych wartości czasu opóźnienia AV wyznaczonych metodą reoimpedancji wynosiły odpowiednio:  $80\pm 23$  ml ( $4\pm 8\%$ ) i różniły się istotnie od wartości uzyskanych dla empirycznego ustawienia opóźnienia VV: -4 ms ( $p=0,0249$ ).

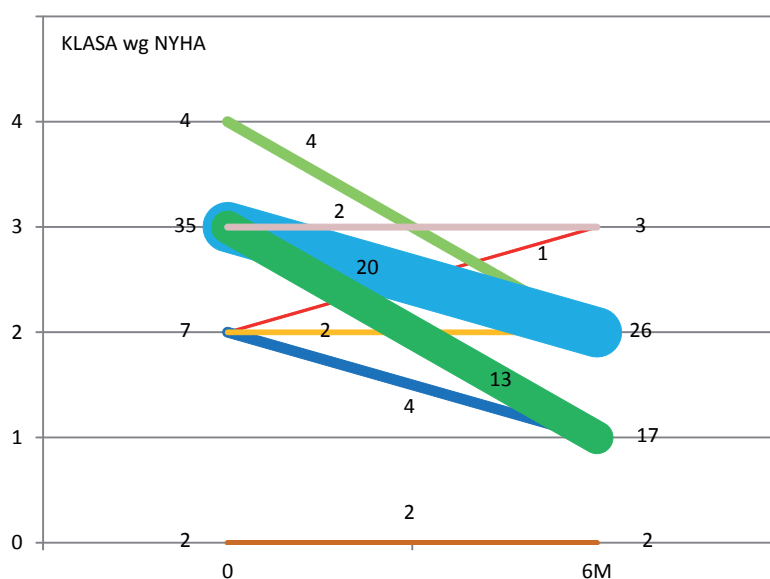
Wartość objętości wyrzutowej dla empirycznej wartości czasu opóźnienia międzykomorowego (VV Delay), przy optymalnej wartości czasu opóźnienia przedsionkowo-komorowego obliczonego wg wzoru Rittera, w metodzie reoimpedancji wynosiła  $69\pm 22$  ml. Optymalizacja tą metodą zwiększyła tę wartość do  $74\pm 22$  ml (czyli średnio o  $8\pm 12\%$ ,  $p=0,0000$ ). Wartości objętości wyrzutowej mierzone tą metodą dla optymalnych wartości czasu opóźnienia AV wyznaczonych metodą pletyzmografii wynosiły odpowiednio:  $70\pm 21$  ml ( $2\pm 14\%$ ) i nie różniły się istotnie od wartości uzyskanych dla empirycznego ustawienia opóźnienia VV: -4 ms.

## Badanie kliniczne

### Zaawansowanie kliniczne wg NYHA

Wyjściowo średnia wartość zaawansowania klinicznego wg NYHA wynosiła  $2,8\pm 0,7$ . W czasie stymulacji DDD stwierdzono istotne choć nieznaczne obniżenie średniej wartości klasy NYHA do  $2,6\pm 0,9$  ( $p=0,0208$ ), oraz znaczne obniżenie zarówno po miesiącu jak i po 6 miesiącach stymulacji CRT (odpowiednio:

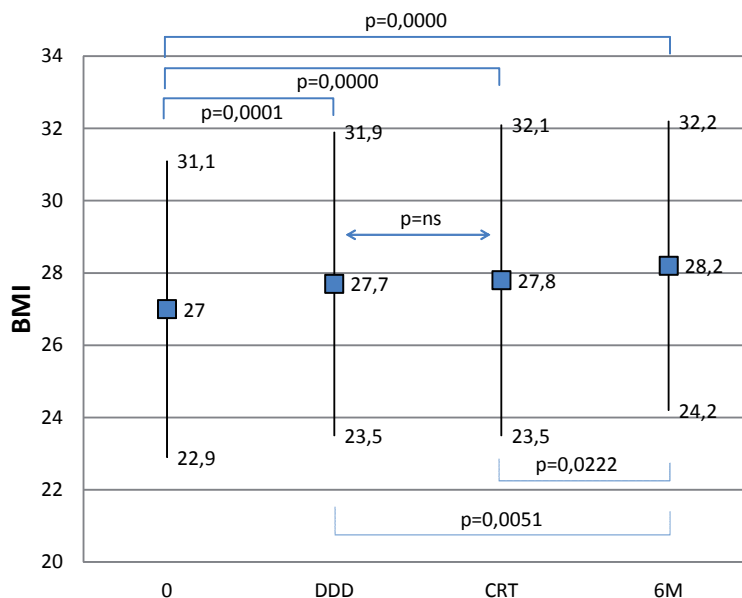
1,6±0,6, p=0,0000 i 1,6±0,7, p=0,0000). Stwierdzono istotne różnice pomiędzy zaawansowaniem klinicznym niewydolności serca pomiędzy fazami DDD i CRT badania (p=0,0000). W okresie 6-miesięcznej obserwacji klasa czynnościowa wg NYHA uległa poprawie o jedną – u 24 chorych, o dwie – u 17, pozostała bez zmian u 6 i pogorszyła się u jednego chorego (Rycina 15).



Rycina 15. Zmiana klasy czynnościowej wg NYHA u 48 chorych, którzy ukończyli 6-miesięczny okres obserwacji.

### Masa ciała i wskaźnik masy ciała (BMI)

Masa ciała chorych przed wszczęciem układu resynchronizującego wynosiła 78,9±14,9 kg. Po wszczęciu urządzenia wzrosła istotnie statystycznie i wynosiła na końcu fazy DDD 80,9±15,3 kg (p=0,0005), na końcu fazy CRT – 81,2±15,5 kg (p=0,0001) i po 6 miesiącach 82,3±14,9 kg (p=0,0000). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy masą ciała na końcu fazy DDD i na końcu fazy CRT (p=NS). Wartości BMI w poszczególnych fazach badania przedstawia rycina 16.



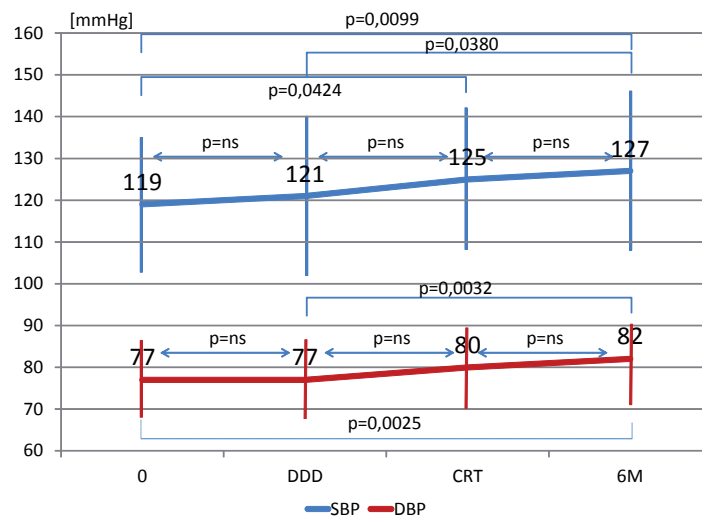
Rycina 16. Wartości BMI w poszczególnych fazach badania (Średnia±SD).

### Zastój w krążeniu płucnym, obrzęki obwodowe

Zastój w krążeniu płucnym stwierdzano u 22 chorych (44%) przed wszczęciem CRT, u 22 (44%) w fazie DDD badania, u 5 (10%) w fazie CRT badania i u 8 (17%) po 6 miesiącach obserwacji w trybie CRT ( $p=0,0000$ ). Obrzęki obwodowe obserwowano odpowiednio w poszczególnych fazach badania u: 2 (4%), 7 (14%), 4 (8%), 4 (8%) chorych,  $p=ns$ .

### Częstotliwość rytmu serca, ciśnienie tętnicze krwi

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstotliwości rytmu serca w poszczególnych fazach badania: przed wszczęciem „0” –  $75\pm 13/\text{min}$ , faza DDD –  $76\pm 13/\text{min}$ , faza CRT –  $74\pm 12/\text{min}$  i po 6 miesiącach obserwacji –  $75\pm 10/\text{min}$ ,  $p=ns$ ). Wartości średnie tętniczego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego przedstawiono na rycinie 17.



Rycina 17. Wartości ciśnienia tętniczego krwi w poszczególnych fazach badania.

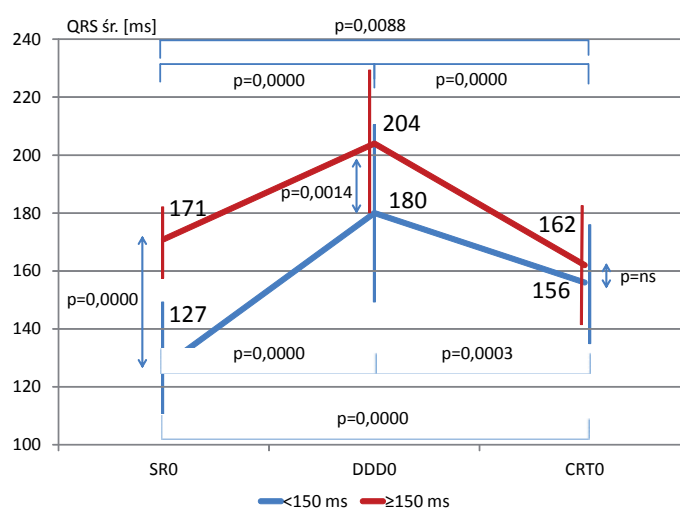
## Badania pracowniane

### Elektrokardiografia

U 49 chorych, u których stwierdzano obecność spontanicznego rytmu serca średni czas trwania zespołów QRS w 12 odprowadzeniach standardowego zapisu EKG wynosił  $161 \pm 24$  ms. Po wszczęciu układu stymulującego średni czas trwania zespołów QRS z 12. odprowadzeń ekg wynosił  $199 \pm 29$  ms (w trybie DDD) i  $161 \pm 20$  ms w trybie CRT. Średnia czasu trwania zespołów QRS w trybie DDD była istotnie większa w porównaniu zarówno do wartości wyjściowych ( $p=0,0000$ ), jak i wartości w trakcie stymulacji CRT ( $p=0,0000$ ). Zmiany czasu trwania średniej zespołów QRS z 12 odprowadzeń ekg w zależności od średniej czasu trwania zespołów QRS przed wszczęciem sytemu ( $< 150$  ms vs  $\geq 150$  ms) pokazano na rycinie 18. U chorych z czasem trwania zespołów QRS poniżej 150 ms, szerokość tych zespołów była istotnie większa zarówno w czasie stymulacji DDD jak i CRT, przy czym istotnie mniejsza w trybie CRT w porównaniu do trybu DDD. W przypadku podgrupy chorych, u których średni czas trwania

zespołu QRS przed wszczęciem wynosił nie mniej niż 150 ms, zaobserwowano w trybie CRT istotnie krótszy czas trwania zespołów QRS w porównaniu do wartości obliczonych z ekg wykonanym przed wszczęciem, jak i w trybie stymulacji DDD.

Zmiany szerokości zespołu QRS z odprowadzenia  $V_6$  elektrokardiogramów wykonanych przed wszczęciem i w różnych trybach stymulacji bezpośrednio po wszczęciu zestawiono w tabeli 12.



Rycina 18. Zmiany czasu trwania średniego zespołu QRS w poszczególnych trybach stymulacji w zależności od wyjściowego czasu trwania QRS sprzed wszczęcia układu.

Tabela 12. Wartości czasu trwania zespołów QRS w odprowadzeniu  $V_6$  w okresie okołozabiegowym w zależności od trybu stymulacji

	SR <sub>0</sub>	DDD <sub>0</sub>	CRT <sub>0</sub>	P		
				DDD <sub>0</sub> vs SR <sub>0</sub>	CRT <sub>0</sub> vs SR <sub>0</sub>	CRT <sub>0</sub> vs DDD <sub>0</sub>
Wszyscy	162±30	194±39	162±22	0,0000	ns	0,0000
QRS < 150 ms	120±24	185±33	155±27	0,0000	0,0008	0,0035
QRS ≥ 150 ms	174±18	196±41	164±20	0,0001		ns (0,0694)
p (<150 vs ≥ 150 ms)	0,0000	Ns	ns			

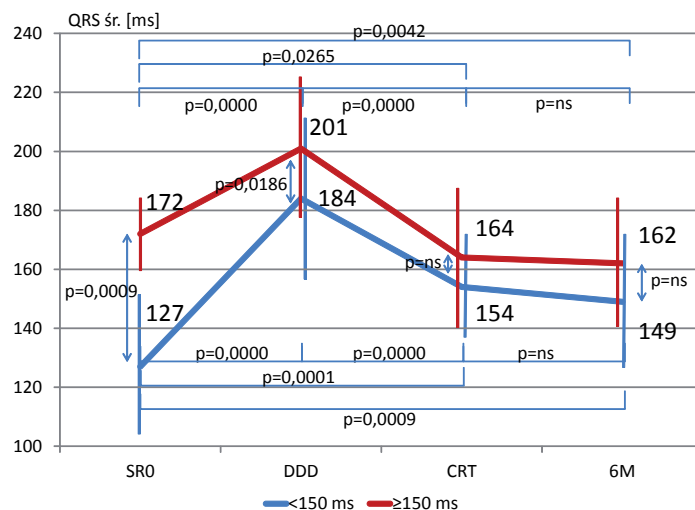
Po zakończeniu fazy DDD badania średni czas trwania zespołów QRS wydłużył się w porównaniu do wartości sprzed wszczęcia do 197±25 ms



( $p=0,0000$ ) i był także istotnie dłuższy w porównaniu do wartości obliczonych na końcu fazy CRT i po 6 miesiącach badania (wartości odpowiednio:  $162\pm 22$  ms,  $p=0,0000$  i  $159\pm 22$ ,  $p=0,0000$ ). Średni czas trwania zespołów QRS z 12 odprowadzeniowego ekg na końcu fazy CRT i po 6 miesiącach obserwacji nie różnił się istotnie od wartości obliczonych elektrokardiogramu sprzed wszczęcia.

Zmiany czasu trwania zespołów QRS w poszczególnych fazach badania w zależności od średniego czasu trwania zespołów QRS w ekg wykonanym przed implantacją systemu pokazano na rycinie 19. Podobnie jak w przypadku zmian trybu stymulacji w okresie okołozabiegowym, także w dłuższej obserwacji (1 miesiąc) u chorych z czasem trwania zespołów QRS  $< 150$  ms przed wszczęciem układu, obserwowano istotnie krótszy czas trwania zespołów QRS w porównaniu do jakiegokolwiek fazy badania, natomiast w podgrupie, w której wyjściowo czas trwania zespołu QRS był nie krótszy niż 150 ms, zespoły QRS miały najkrótszy czas trwania w trakcie stymulacji resynchronizującej (zarówno w fazie CRT jak i 6M), a najdłuższe w fazie DDD.

Zmiany szerokości zespołów QRS w poszczególnych fazach badania dla całej grupy jak i podgrup z czasem trwania QRS  $< 150$  i  $\geq 150$  ms przedstawiono w tabeli 13.



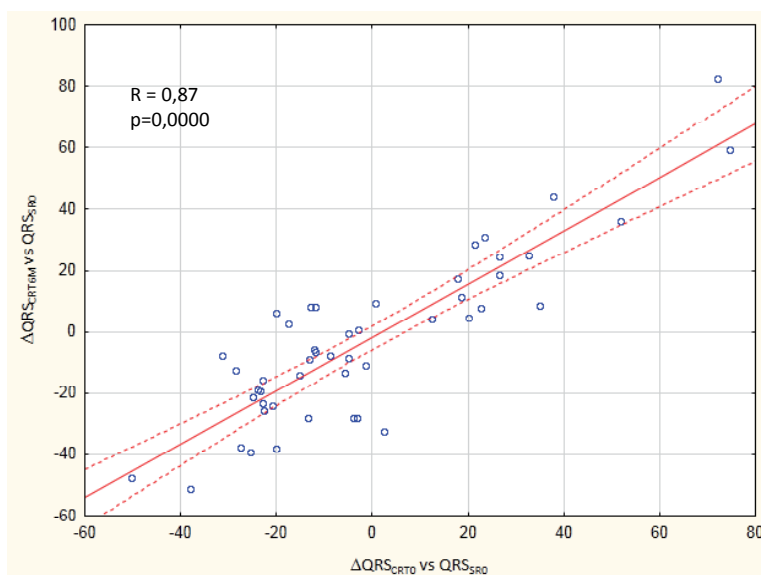
Rycina 19. Zmiany czasu trwania zespołu QRS w poszczególnych fazach badania w zależności od czasu trwania zespołu QRS przed wszczęciem.

Tabela 13. Zmiany czasu trwania zespołu QRS w odprowadzeniu V6 w zależności od fazy badania dla całej grupy oraz dla podgrup z czasem trwania zespołu QRS &lt; 150 ms i ≥ 150 ms

	SR <sub>0</sub>	DDD	CRT	6M	p				
					DDD vs SR <sub>0</sub>	CRT vs SR <sub>0</sub>	6M vs SR <sub>0</sub>	CRT vs DDD	6M vs DDD
Wszyscy	162±31	194±34	163±25	156±27	0,0000	Ns	0,0000		
QRS < 150 ms	120±25	155±25	161±24	152±29	0,0000	0,0000	0,0009	ns	0,0136
QRS ≥ 150 ms	175±19	199±34	164±26	158±27	0,0000	0,0392	0,0014	0,0000	0,0000
p (<150 vs ≥ 150 ms)	0,0000	0,0086	ns	ns					

W trybie stymulacji resynchronizującej, po 6 miesiącach obserwacji średni czas trwania zespołu QRS w 12 odprowadzeniowym ekg oraz w szerokość zespołu QRS w odprowadzeniu V<sub>6</sub> wynosiły odpowiednio 163±21 i 158±26, i nie różnił się od wartości sprzed wszczępienia układu. Zmiana czasu trwania średniego zespołu QRS w czasie stymulacji resynchronizującej w okresie pozabiegowym, w porównaniu do wartości sprzed wszczępienia, silnie korelowała z wartościami skrócenia QRS obserwowanymi po 6 miesiącach obserwacji w porównaniu do wartości sprzed wszczępienia (Rycina 20). Istnienie tej korelacji obserwowano zarówno w podgrupie, w której czas trwania zespołu QRS przed wszczępieniem wynosił < 150 ms, jak i ≥ 150 ms (odpowiednio: R=0,87, p=0,0005 i R=0,81, p=0,0000).

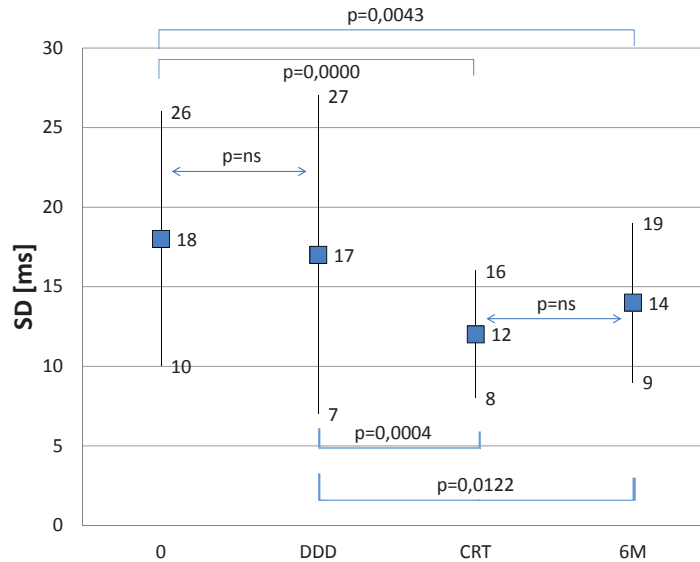
Podobnie zmiana czasu trwania zespołu QRS w odprowadzeniu V6 po 6 miesiącach obserwacji (tryb CRT) korelowała ze zmianą tego czasu po wszczępieniu systemu w porównaniu do wartości sprzed wszczępienia (r=0,83, p=0,0000).



Rycina 20. Korelacja pomiędzy skróceniem średniego czasu trwania QRS w 12-odprowadzeniowym ekg w trybie stymulacji resynchronizującej pomiędzy wartościami uzyskanymi po 6 miesiącach obserwacji i tuż po wszczępieniu w porównaniu do wartości sprzed wszczępienia.

Odchylenie standardowe średniej czasów trwania zespołów QRS wyliczone z 12 odprowadzeń standardowego elektrokardiogramu w okresie okołoperacyjnym było istotnie statystycznie krótsze w trakcie stymulacji CRT ( $12 \pm 5$  ms) niż obliczone dla zapisów sprzed wszczępienia ( $18 \pm 8$  ms,  $p = 0,0002$ ) i w trakcie standardowej stymulacji DDD ( $19 \pm 11$  ms,  $p = 0,0000$ ). Taką samą zależność zaobserwowano dla elektrokardiogramów wykonanych po 6 miesiącach (odpowiednio:  $14 \pm 5$  ms;  $18 \pm 6$  ms,  $p = 0,0063$ ;  $19 \pm 10$  ms,  $p = 0,0004$ ). Wartości tego parametru w trakcie stymulacji CRT po 6 miesiącach były istotnie wyższe niż obserwowane w czasie tego samego trybu bezpośrednio po wszczępieniu ( $p = 0,0146$ ).

Zmiany odchylenia standardowego czasu średniego trwania zespołów QRS standardowego ekg w poszczególnych fazach badania przedstawiono na rycinie 21.



Rycina 21. Zmiany odchylenia standardowego średniej czasów trwania zespołów QRS z 12 odprawań ekg.

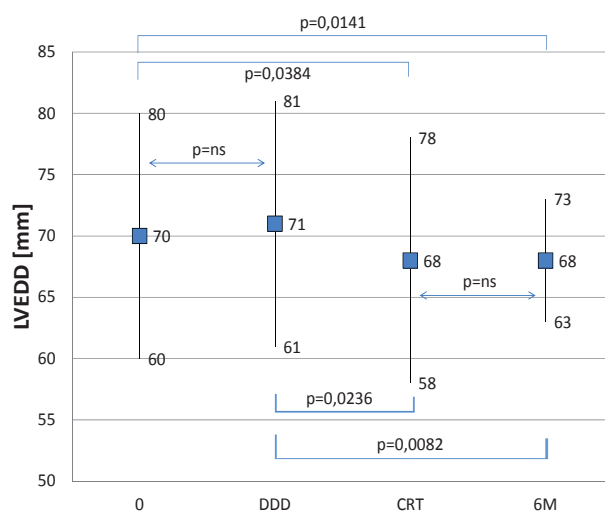
Nie stwierdzono istotnych różnic w zmianach wartości odchylenia standardowego średniego czasu trwania QRS wykonanego na zakończenie poszczególnych faz badania (DDD, CRT, 6M), w zależności od średniego czasu trwania zespołów QRS, obliczonego z elektrokardiogramu wykonanego przed wszczęciem układu ( $< 150$  ms vs  $\geq 150$  ms).

## Echokardiografia

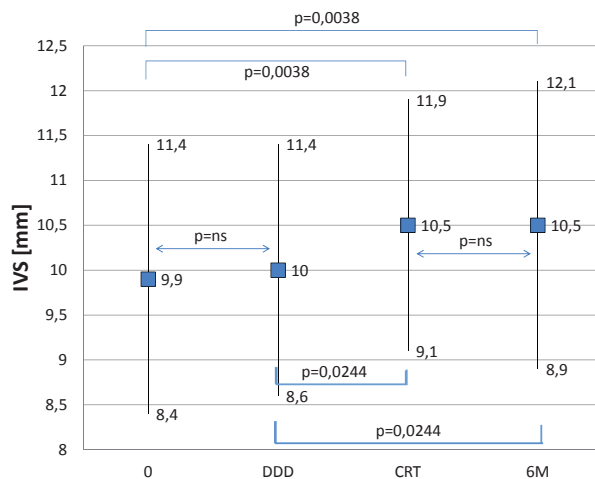
### Wymiary jam serca i grubości ścian

Wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory przed wszczęciem wynosił  $71 \pm 10$  mm i nie uległ istotnym zmianom po 1 miesiącu standardowej stymulacji DDD ( $71 \pm 10$  mm) czy też po miesiącu stymulacji CRT ( $69 \pm 11$  mm), chociaż obserwowano trend w kierunku zmniejszenia LVEDD w tym ostatnim przypadku ( $p=0,08$  i  $p=0,07$  odpowiednio w porównaniu do wartości wyjściowych i po zakończeniu fazy DDD).

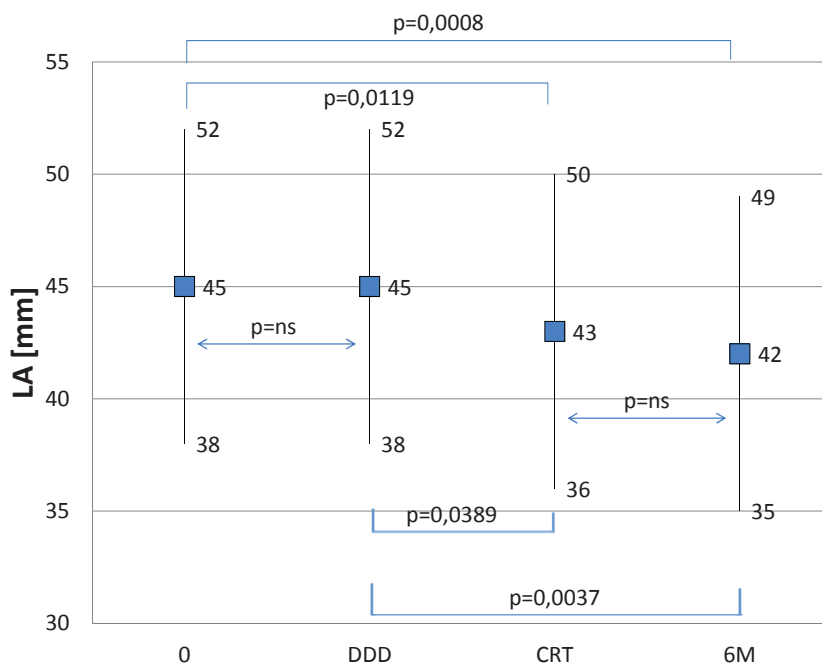
Jeżeli do analizy włączono jedynie 49 chorych, którzy ukończyli 6-miesięczny okres obserwacji, stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory w okresie stymulacji resynchronizującej (Rycina 22). Zmiany grubości przegrody międzykomorowej i lewego przedsionka przedstawiono odpowiednio na rycinie 23. i 24.



Rycina 22. Zmiany wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory w poszczególnych fazach badania.



Rycina 23. Zmiany grubości przegrody międzykomorowej w poszczególnych fazach badania.



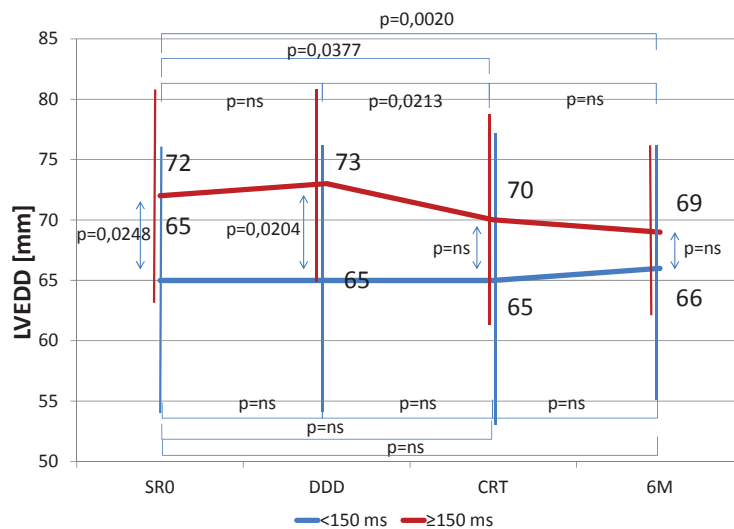
Rycina 24. Zmiany wymiaru lewego przedsionka w poszczególnych fazach badania.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy wymiarem końcowo-rozkurczowym prawej komory, grubością ściany tylnej i średnicą aorty w poszczególnych fazach badania (Tabela 14).

Tabela 14. Wymiary prawej komory, tylnej ściany serca i aorty w poszczególnych fazach badania

Wymiar	Faza 0	Faza DDD	Faza CRT	Faza 6M	P
RVEDD	28±9	28±6	28±8	27±5	ns
PW	10,1±1,4	10,1±1,4	10,3±1,2	10,4±1,4	ns
Ao	31±5	31±4	31±5	31±5	ns

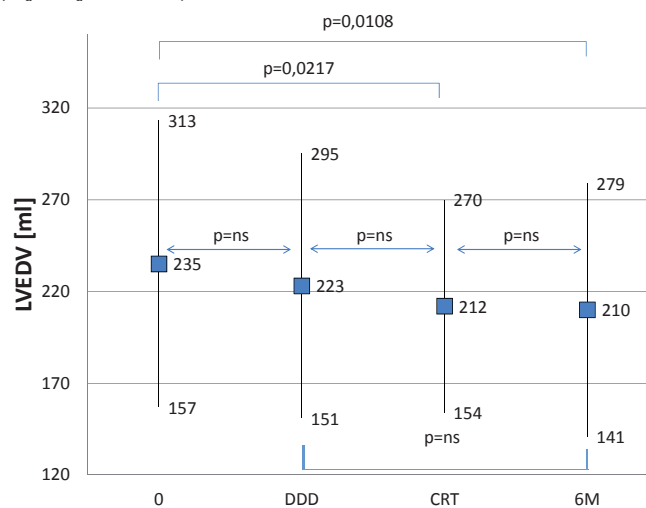
Stwierdzono istotne różnice pomiędzy podgrupami z średnim czasem trwania zespołu QRS < 150 ms i ≥ 150 ms obliczonym z ekg wykonanym przed wszczęciem urządzenia w zmianach LVEDD w poszczególnych fazach badania (Rycina 25). Nie zaobserwowano takich różnic w zakresie zmian wymiaru lewego przedsionka.



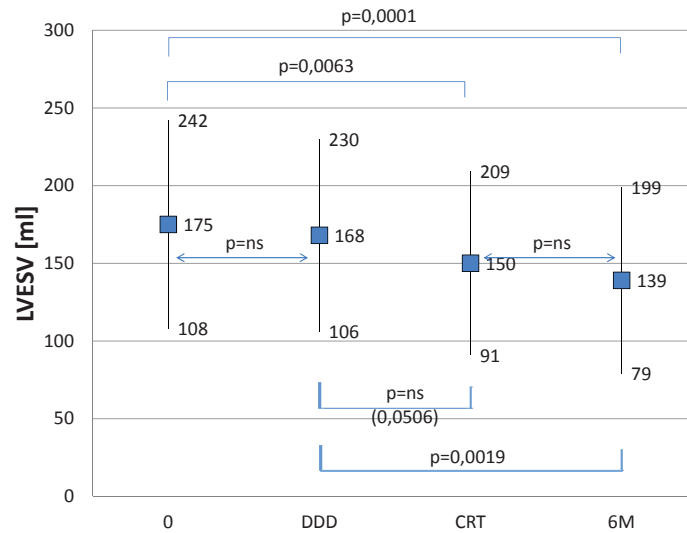
Rycina 25. Zmiany LVEDD w podgrupach ze średnim czasem trwania zespołów QRS < 150 ms i  $\geq$  150 ms w poszczególnych fazach badania.

#### Objętości lewej komory i frakcja wyrzutowa

Stymulacja resynchronizująca powodowała zmniejszenie objętości końcoworozkurczowej i końcowoskurczowej lewej komory zarówno na końcu fazy CRT i 6M (Ryciny 26 i 27).

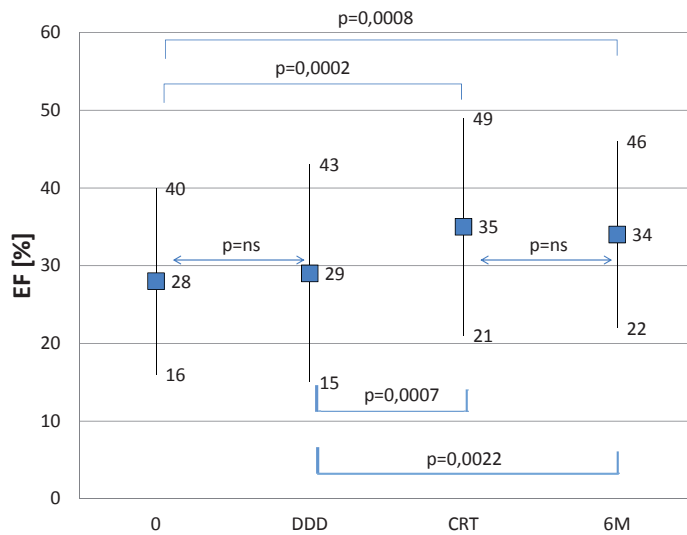


Rycina 26. Wartości LVEDV w poszczególnych fazach badania.



Rycina 27. Wartości LVESV w poszczególnych fazach badania.

Nie stwierdzono istotnych różnic w objętości końcoworozkurczowej pomiędzy stymulacją resynchronizującą a standardową DDD z optymalnym opóźnieniem AV. Wartości EF w poszczególnych fazach badania przedstawiono na rycinie 28.

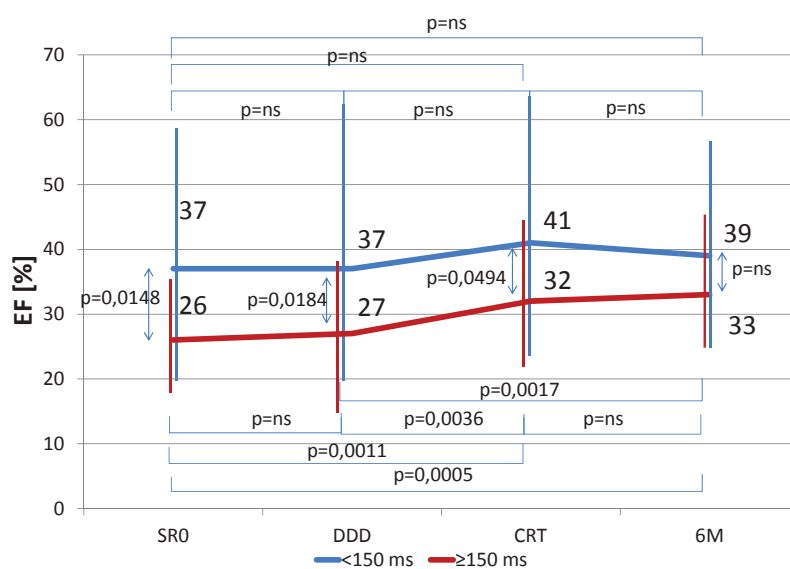


Rycina 28. Wartości EF w poszczególnych fazach badania.



Po miesiącu stymulacji resynchronizującej stwierdzono istotny 25% wzrost frakcji wyrzutowej, a po zakończeniu obserwacji 6-miesięcznej w trybie CRT wzrost ten wynosił 21%.

Stwierdzono istotne różnice pomiędzy podgrupami ze średnim czasem trwania zespołów QRS  $< 150$  ms i  $\geq 150$  ms obliczonym z ekg przed wszczęciem systemu w zachowaniu się frakcji wyrzutowej w poszczególnych fazach badania. Przed wszczęciem, u pacjentów z QRS  $< 150$  ms frakcja wyrzutowa była istotnie wyższa, nie zmieniała się w kolejnych fazach badania. U chorych z QRS  $\geq 150$  ms obserwowano istotny wzrost frakcji wyrzutowej w trakcie stymulacji resynchronizującej, zarówno po miesiącu jak i po 6 miesiącach (Rycina 29).



Rycina 29. Zmiany EF w poszczególnych fazach badania w podgrupach ze średnim czasem trwania QRS przed zabiegiem  $< 150$  i  $\geq 150$  ms.

Nie stwierdzono istotnego wpływu średniego czasu trwania zespołu QRS na zmiany wartości LVEDV i LVESV, choć w podgrupie chorych z QRS  $\geq 150$  ms obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie wartości tych parametrów w czasie stymulacji resynchronizującej (Tabela 15).

Tabela 15. Wartości LVEDV i LVESV w poszczególnych fazach badania w podgrupie chorych czasem trwania średniego zespołu QRS  $\geq 150$  ms

Parametr	SR <sub>0</sub>	DDD	CRT	6M	p DDD vs SR <sub>0</sub>	p CRT vs SR <sub>0</sub>	p 6M vs SR <sub>0</sub>
LVEDV [ml]	236±83	224±77	210±61	205±68	ns	0,0283	0,0075
LVESV [ml]	178±69	169±64	150±63	136±63	ns	0,0116	0,0032

### Zastawki i przepływy

Przed wszczęciem układu resynchronizującego niedomykalność mitralną stwierdzano u 47 pacjentów (94%). Odsetek chorych z niedomykalnością zastawki mitralnej nie zmieniał się w kolejnych fazach badania.

Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w wartości całki fali zwrotnej przez zastawkę mitralną w poszczególnych fazach badania: 0 – 133±86 cm, DDD – 119±55 cm, CRT – 113±49 cm, 6M – 123±60 cm.

Czas od początku zespołu QRS do początku napływu mitralnego uległ wydłużeniu po optymalizacji opóźnienia AV, zarówno w trakcie klasycznej stymulacji dwujamowej (DDD), jak i stymulacji resynchronizującej (0 – 486±78 ms, DDD – 517±71 ms, p=0,0033, CRT – 539±65 ms, p=0,0000, 6M – 537±54 ms, p=0,0000). Podobnie optymalizacja opóźnienia AV wpływała na wydłużenie czasu od początku zespołu QRS do początku fali zwrotnej mitralnej: (0 – 44±40 ms, DDD – 83±44 ms, p=0,0000, CRT – 90±28 ms, p=0,0000, 6M – 96±35 ms, p=0,0000).

U żadnego chorego w badanej grupie nie stwierdzano stenozy mitralnej. Wartości maksymalnej prędkości przepływu w fazie E i A napływu mitralnego w poszczególnych fazach badania zestawiono w tabeli 16.

Tabela 16. Wartości prędkości przepływu przez zastawkę mitralną w kolejnych fazach badania

Parametr	0	DDD	CRT	6M	p DDD vs 0	p CRT vs 0	p 6M vs 0
Fala E (MV) [cm/s]	80±35	73±24	67±24	64±23	ns	0,0030	0,0006
Fala A (MV) [cm/s]	72±31	67±24	64±20	70±20	ns	ns	ns

Zmniejszeniu prędkości przepływu przez zastawkę mitralną we wczesnej fazie napełniania towarzyszyło wydłużenie czasu napływu mitralnego (Tabela 17).

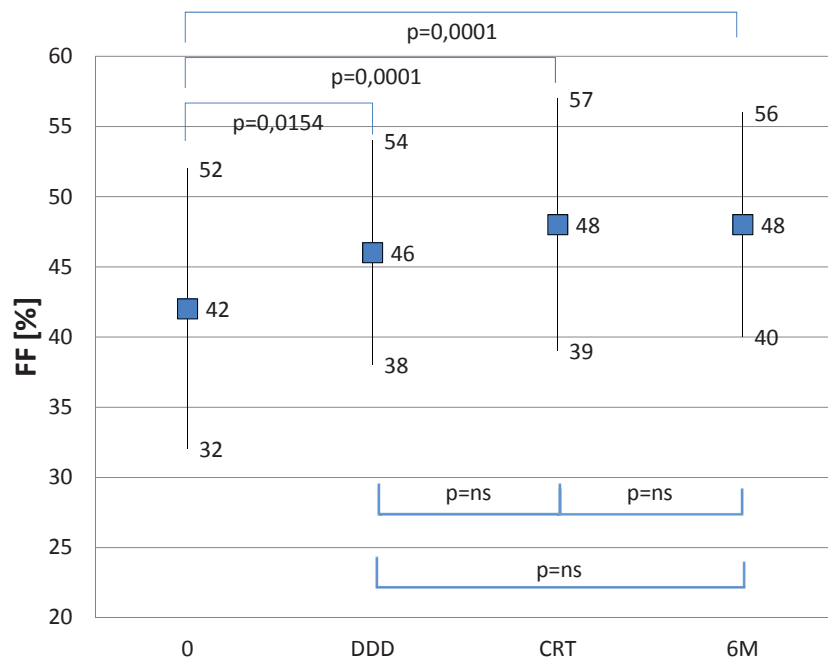
Tabela 17. Czasy napełniania lewej komory w kolejnych fazach badania

Parametr	0	DDD	CRT	6M	p DDD vs 0	P CRT vs 0	P 6M vs 0
LVFT [ms]	361±141	401±117	426±120	416±100	0,0348	0,0007	0,0042

U żadnego z pacjentów nie stwierdzono istotnej niedomykalności zastawki aortalnej ani stenozы aortalnej. Czas wyrzutu lewej komory przed wszczepieniem układu wynosił: 295±63 ms i nie ulegał istotnym zmianom w poszczególnych fazach badania: DDD – 295±47 ms, CRT – 302±52 ms, 6M – 290±44 ms. Podobnie wartość całki przepływu przez zastawkę aortalną także nie ulegała zmianom w poszczególnych fazach badania: 0 – 20,9±6,3 cm, DDD – 21,4±7,5 cm, CRT – 21,9±5,6 cm, 6M – 22,7±7,2 cm.

#### *Parametry asynchronii*

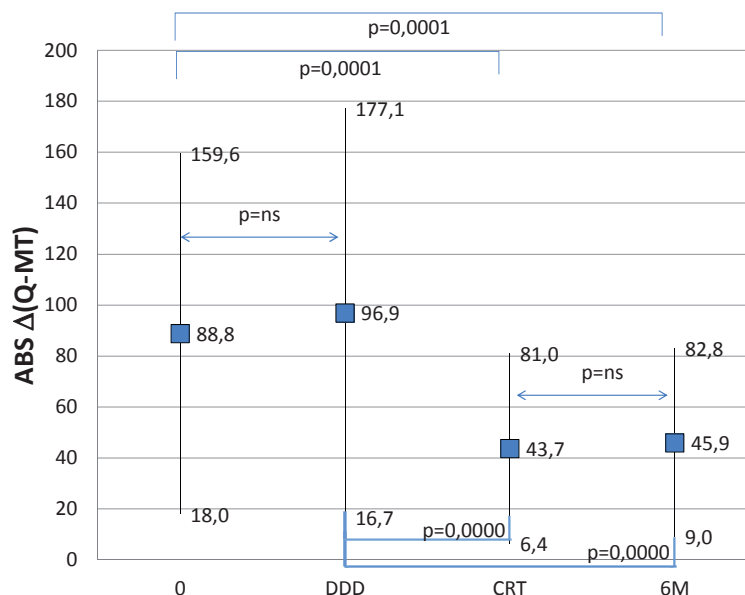
Stosunek czasu trwania przepływu mitralnego do czasu trwania ewolucji serca (frakcja napełniania) wynosił przed wszczepieniem układu 42±10%. Optymalizacja opóźnienia przedsionkowo-komorowego, zarówno w trakcie standardowej stymulacji DDD jak i stymulacji resynchronizującej, spowodowała istotne statystycznie zwiększenie tego parametru (Rycina 30).



Rycina 30. Wartości frakcji napełniania w poszczególnych fazach badania.

Nie stwierdzono różnic pomiędzy podgrupami z czasem trwania zespołów QRS ( $< 150$  vs  $\geq 150$  ms) na wartość frakcji napełniania w poszczególnych fazach badania.

Wartość opóźnienia ruchu w osi długiej części bocznej pierścienia zastawki mitralnej w porównaniu do części przegrodowej wynosiła przed wszczęciem układu resynchronizującego  $4,8 \pm 114,2$  ms i nie zmieniała się istotnie w kolejnych fazach badania, DDD:  $-1,2 \pm 126,6$  ms, CRT:  $-11,9 \pm 56,6$  ms, 6M:  $-3,3 \pm 59$  ms. Wartości bezwzględne opóźnienia ruchu części pierścienia mitralnego były istotnie mniejsze w trakcie stymulacji resynchronizującej (Rycina 31). Istotne zmiany wartości bezwzględnej tego opóźnienia stwierdzono jednak jedynie w grupie z czasem trwania zespołu QRS  $\geq 150$  ms przed zabiegiem implantacji (Rycina 32).



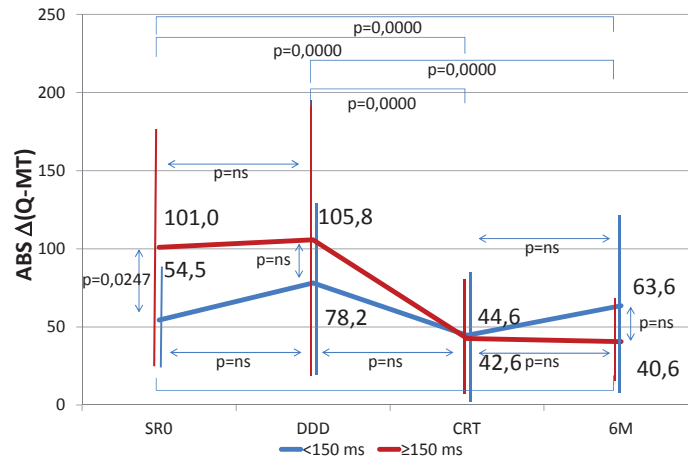
Rycina 31. Wartości bezwzględne opóźnienia ruchu części bocznej pierścienia mitralnego względem części przegrodowej w poszczególnych fazach badania.

Wartości opóźnienia początku skurczu tylnej ściany względem przegrody międzykomorowej (SPWMD) oraz bezwzględne opóźnienie początku ruchu tych ścian zestawiono w tabeli 18.

Tabela 18. Wartości opóźnienia ruchu tylnej ściany względem przegrody międzykomorowej (wartości rzeczywiste i bezwzględne)

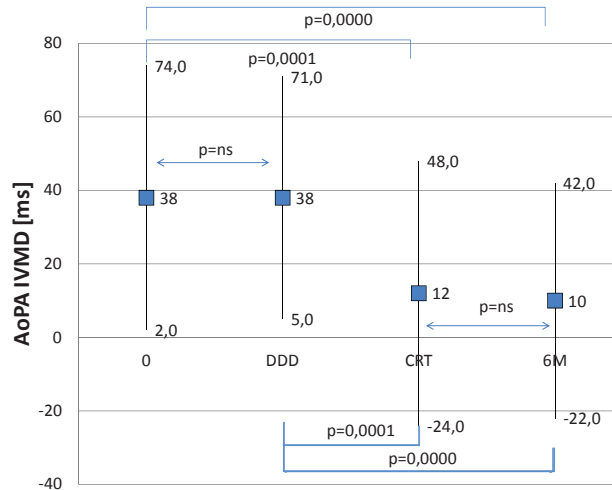
Parametr	0	DDD	CRT	6M	P DDD vs 0	P CRT vs 0	P 6M vs 0	P CRT vs DDD	p 6M vs DDD
SPWMD [ms]	19±117	16±98	-20±76	-20±50	Ns	0,0197	0,0194	0,0296	0,0291
ABS SPWMD [ms]	98±66	71±68	58±52	42±34	0,0222	0,0007	0,0000	ns	0,0104

Nie stwierdzono różnic pomiędzy podgrupami z wyjściową szerokością zespołów QRS < 150 ms i ≥ 150 ms w zmianach wartości SPWMD i ABS SPWMD w poszczególnych fazach badania.

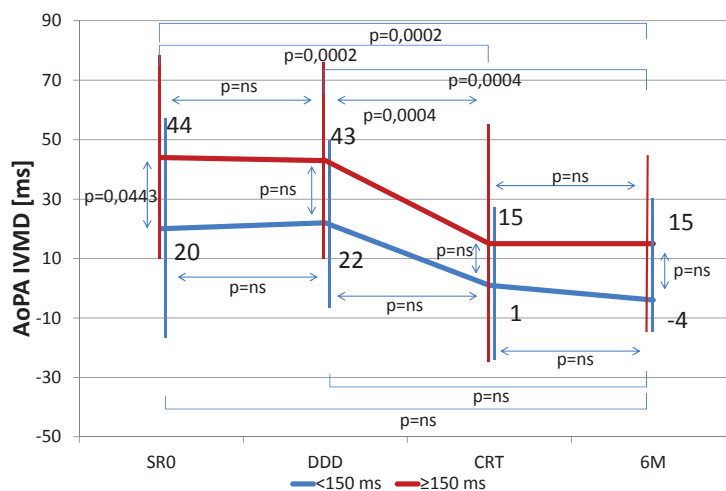


Rycina 32. Zmiany bezwzględnego opóźnienia ruchu części bocznej i przegrodowej pierścienia mitralnego w zależności od wyjściowego czasu trwania zespołu QRS (< 150 vs  $\geq$  150 ms) w poszczególnych fazach badania.

Różnice w czasach skurczu izowolumetrycznego lewej i prawej komory w poszczególnych fazach badania w całej badanej grupie przedstawia rycina 33, a w podgrupach z wyjściowym czasem trwania zespołów QRS < 150 i  $\geq$  150 ms – rycina 34.

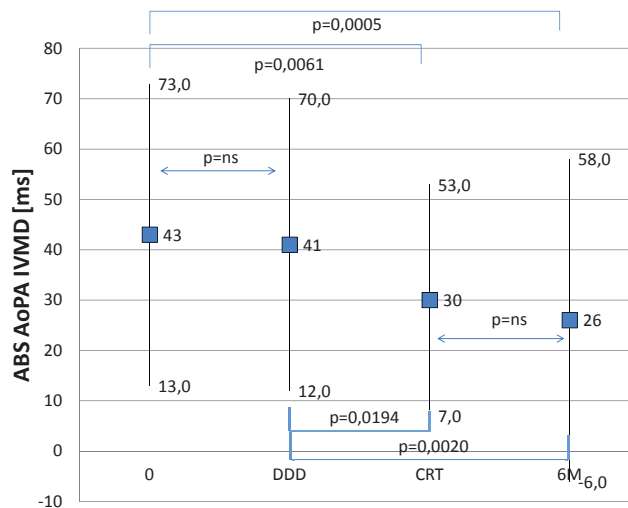


Rycina 33. Różnice w czasie trwania skurczu izowolumetrycznego prawej i lewej komory w poszczególnych fazach badania.

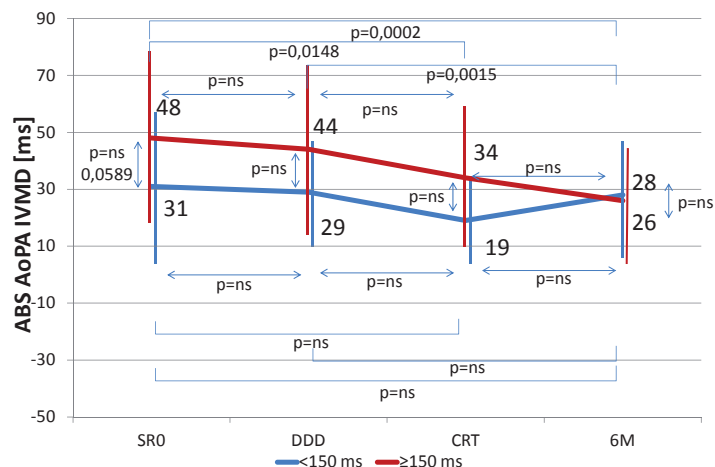


Rycina 34. Wartość różnicy czasów skurczu izowolumetrycznego lewej i prawej komory w grupach z wyjściowym czasem trwania zespołów QRS < 150 i ≥ 150 ms w poszczególnych fazach badania.

Bezwzględne wartości różnic czasów skurczu izowolumetrycznego lewej i prawej komory dla całej grupy badanej przedstawia rycina 35, a dla podgrup z QRS < 150 ms i ≥ 150 ms obrazuje rycina 36.



Rycina 35. Bezwzględne wartości różnic czasu trwania skurczu izowolumetrycznego lewej i prawej komory w poszczególnych fazach badania.



Rycina 36. Bezwzględne wartości różnic czasów skurczu izowolumetrycznego prawej i lewej komory u pacjentów z czasem trwania wyjściowego QRS < 150 i ≥ 150 ms w poszczególnych fazach badania.

## Bioimpedancja

Wyjściowo, przed wszczęciem układu resynchronizującego wartości objętości wyrzutowej i pojemności minutowej mierzone metodą reoimpedancji wynosiły odpowiednio:  $59 \pm 18$  ml i  $4,0 \pm 1,1$  l/min. Włączenie stymulacji w klasycznym trybie DDD po optymalizacji opóźnienia przedsionkowo-komorowego spowodowało wzrost SV do  $65 \pm 19$  ml ( $p=0,0074$ ), a CO do  $4,4 \pm 1,4$  l/min ( $p=0,0046$ ). Dodatkowe włączenie stymulacji z elektrody lewokomorowej (tryb CRT) spowodowało dalszy wzrost SV do  $70 \pm 21$  ml ( $p=0,0000$  i  $p=0,0313$ , odpowiednio względem wartości sprzed włączenia stymulacji i w czasie stymulacji DDD z optymalnym opóźnieniem AV), a CO do  $4,7 \pm 1,4$  (odpowiednio:  $p=0,0000$ ,  $p=ns$ ). Wartości pozostałych parametrów hemodynamicznych ocenianych przy użyciu bioimpedancji elektrycznej klatki piersiowej zestawiono w tabeli 19.



Tabela 19. Wartości wybranych parametrów hemodynamicznych ocenianych metodą bioimpedancji przed włączeniem stymulacji, w czasie klasycznej stymulacji DDD i stymulacji CRT

	SR <sub>0</sub>	DDD <sub>0</sub>	CRT <sub>0</sub>	P		
				DDD <sub>0</sub> vs SR <sub>0</sub>	CRT <sub>0</sub> vs SR <sub>0</sub>	CRT <sub>0</sub> vs DDD <sub>0</sub>
TFC	32,6±5,0	32,9±4,7	33,0±4,8	Ns	ns	ns
ACI	0,42±0,16	0,48±0,16	0,57±0,18	0,0334	0,0000	0,0001
VI	27,7±6,5	32,7±7,8	36,5±9,4	0,0000	0,0000	0,0003
PEP [ms]		183±48	174±38			ns
LVET [ms]		282±40	287±45			ns
STR [1]		67±24	62±17			ns (0,09)
SVR	1611±656	1507±444	1473±517	Ns	ns	ns
LCW	4,3±1,4	4,8±1,7	5,2±1,9	0,0186	0,0000	0,0405

Po 6 miesiącach obserwacji stwierdzono istotnie większe wartości CO, zarówno w klasycznym trybie DDD jak i CRT, w porównaniu do wartości uzyskanych po wyłączeniu stymulacji (SR<sub>6M</sub>: 4,2±1,0 l/min, DDD<sub>6M</sub>: 4,6±1,3 l/min, p=0,0056, CRT: 4,7±1,2 l/min, p=0,0001). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy trybami DDD i CRT w średnich wartościach pojemności minutowej po 6 miesiącach obserwacji. Podobne zależności stwierdzono pomiędzy wartościami objętości wyrzutowej (SR<sub>6M</sub>: 66±15 ml, DDD: 71±18 ml, p=0,0225, CRT: 74±18, p=0,0002). Wartości pozostałych parametrów hemodynamicznych ocenianych przy pomocy bioimpedancji elektrycznej klatki piersiowej po 6-miesięcznym okresie obserwacji zestawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Wartości wybranych parametrów hemodynamicznych ocenianych metodą bioimpedancji po 6 miesiącach obserwacji: bez stymulacji, w czasie klasycznej stymulacji DDD i stymulacji CRT

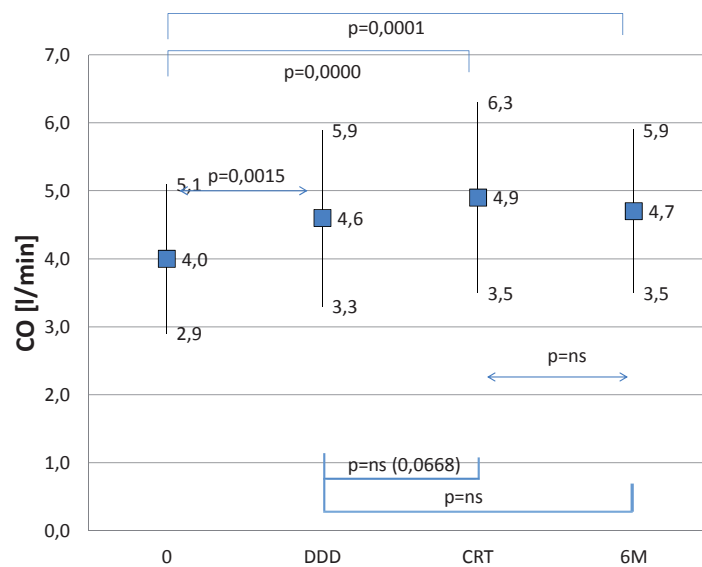
	SR <sub>6M</sub>	DDD <sub>6M</sub>	CRT <sub>6M</sub>	P		
				DDD <sub>6M</sub> vs SR <sub>6M</sub>	CRT <sub>6M</sub> vs SR <sub>6M</sub>	CRT <sub>6M</sub> vs DDD <sub>6M</sub>
TFC [kOm <sup>-1</sup> ]	30,9±5,6	30,1±5,7	30,8±5,7	Ns	ns	ns
ACI [s <sup>2</sup> ]	0,44±0,15	0,51±0,13	0,57±0,18	0,0258	0,0001	0,0496
VI [s <sup>-1</sup> ]	30,6±8,7	33,6±8,4	37,6±10,5	0,0078	0,0000	0,0005
PEP [ms]		177±48	187±43			ns
LVET [ms]		291±37	293±38			ns
STR [1]		62±21	65±21			ns
SVR [dyna*s*cm <sup>-5</sup> ]	1550±439	1473±507	1470±529	Ns	ns	ns
LCW [kg*m]	4,4±1,5	4,7±1,7	5,0±1,4	ns (0,0600)	0,0005	ns

Nagła zmiana stymulacji z trybu DDD na CRT po zakończeniu 1-miesięcznej fazy DDD powodowała istotny wzrost CO i SV (odpowiednio:  $4,5 \pm 1,3$  vs  $4,9 \pm 1,3$  l/min,  $p=0,0010$  i  $68 \pm 20$  vs  $75 \pm 19$  ml,  $p=0,0000$ ). Podobnie nagła zmiana trybu stymulacji z CRT na DDD po zakończeniu 1-miesięcznej fazy CRT powodowała znamiennej statystycznie spadek CO i SV (odpowiednio:  $4,8 \pm 1,4$  l/min vs  $4,6 \pm 1,4$  l/min,  $p=0,0072$ ,  $75 \pm 21$  vs  $71 \pm 21$  ml,  $p=0,0019$ ).

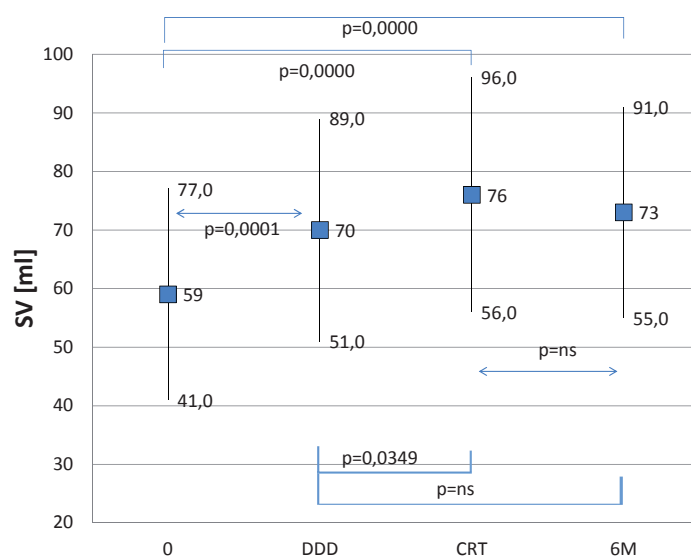
Zmiany wartości średnich CO i SV w poszczególnych fazach badania przedstawiono odpowiednio na rycinie 37. i 38., a wartości pozostałych parametrów hemodynamicznych ocenianych przy pomocy bioimpedancji elektrycznej zestawiono w tabeli 21.

Tabela 21. Wartości wybranych parametrów hemodynamicznych ocenianych metodą bioimpedancji w poszczególnych fazach badania

	SR <sub>0</sub>	DDD	CRT	6M	P				
					DDD vs SR <sub>0</sub>	CRT vs SR <sub>0</sub>	6M vs SR <sub>0</sub>	CRT vs DDD	6M vs DDD
TFC [kOm <sup>-1</sup> ]	33,2±4,8	33,3±7,2	32,2±4,7	30,9±5,7	ns	Ns	0,0185	Ns	ns
ACI [s <sup>2</sup> ]	0,43±0,16	0,50±0,18	0,63±0,20	0,57±0,18	0,0252	0,0000	0,0000	0,0001	0,0340
VI [s <sup>-1</sup> ]	27,8±6,4	34,6±10,5	40,3±11,1	38,0±10,4	0,0001	0,0000	0,0005	0,0007	0,0401
PEP [ms]		173±40	170±47	189±44				Ns	0,0449
LVET [ms]		297±45	295±43	288±39				Ns	ns
STR [1]		60±16	59±19	66±21				Ns	Ns
SVR [dyna*s*cm <sup>-5</sup> ]	1601±676	1469±473	1382±519	1471±537	ns	Ns	ns	Ns	ns
LCW [kg*m]	4,4±1,4	5,0±1,8	5,3±1,8	5,0±1,4	0,0203	0,0005	0,0181	Ns	ns



Rycina 37. Zmiany wartości CO [l/min] w poszczególnych fazach badania.



Rycina 38. Zmiany wartości SV [ml] w poszczególnych fazach badania.

Po wyłączeniu stymulacji po 6 miesiącach obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic w wartości rzutu minutowego w porównaniu do wartości uzyskanych przed wszczepieniem ( $4,2 \pm 1,0$  vs  $4,1 \pm 1,1$  l/min,  $p=ns$ ). Wartości objętości wyrzutowej były jednak większe niż obserwowane przed wszczepieniem ( $66 \pm 15$  vs  $60 \pm 19$ ,  $p=0,0038$ ).

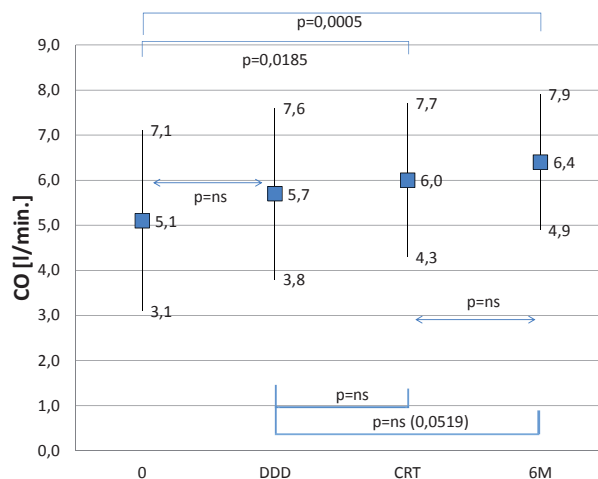
### Pletyzmografia

Wyjściowo, przed wszczepieniem układu resynchronizującego wartości objętości wyrzutowej i pojemności minutowej mierzone metodą pletyzmografii wynosiły odpowiednio:  $72 \pm 27$  ml i  $5,0 \pm 1,9$  l/min. Włączenie stymulacji w klasycznym trybie DDD po optymalizacji opóźnienia przedsionkowo-komorowego nie spowodowało istotnego wzrostu zarówno SV:  $74 \pm 26$  ml ( $p=ns$ ), jak też CO:  $5,1 \pm 1,9$  l/min ( $p=ns$ ). Dodatkowe włączenie stymulacji z elektrody lewokomorowej (tryb CRT), co prawda nie spowodowało znamiennej zmiany CO:  $5,2 \pm 1,9$  ( $p=ns$ ), jednak doprowadziło do istotnego wzrostu SV w porównaniu do wartości uzyskiwanych przed włączeniem stymulacji –  $76 \pm 26$  ( $p=0,0123$ ).

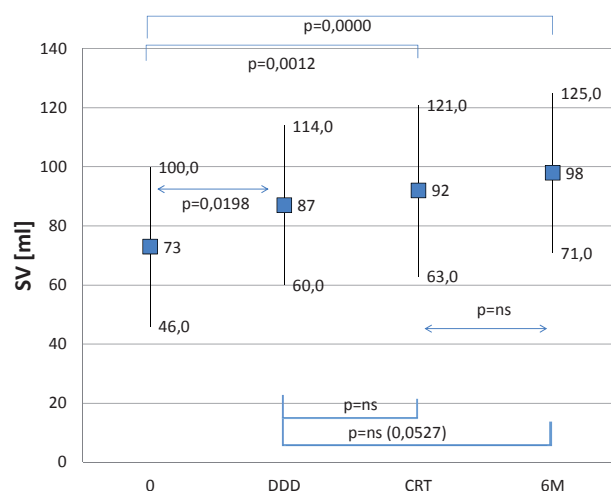
Po upływie 6 miesięcy obserwacji utrata stymulacji lewokomorowej lub całkowite wyłączenie stymulacji powodowało istotne obniżenie pojemności minutowej serca:  $CRT_{6M}$ :  $6,2 \pm 1,5$  l/min,  $DDD_{6M}$ :  $6,0 \pm 1,6$  l/min ( $p=0,0084$ ),  $SR_{6M}$ :  $6,0 \pm 1,5$  l/min ( $p=0,0032$ ). Podobne zjawisko zaobserwowano dla wartości objętości wyrzutowej:  $CRT_{6M}$ :  $96 \pm 26$  ml,  $DDD_{6M}$ :  $93 \pm 24$  ml ( $p=0,0233$ ),  $SR_{6M}$ :  $92 \pm 24$  ml ( $p=0,0059$ ).

Po wyłączeniu stymulacji po 6 miesiącach obserwacji stwierdzono istotnie wyższą wartość pojemności minutowej serca w porównaniu do wartości uzyskanych przed uzyskaniem wszczepieniem ( $6,1 \pm 1,6$  vs  $5,1 \pm 1,9$  l/min,  $p=0,0147$ ). Podobną zależność stwierdzono dla wartości objętości wyrzutowej ( $93 \pm 25$  vs  $74 \pm 27$ ,  $p=0,0005$ ).

Zmiany wartości średnich CO i SV w poszczególnych fazach badania przedstawiono odpowiednio na rycinie 39. i 40.



Rycina 39. Zmiany wartości CO [l/min.] w poszczególnych fazach badania.



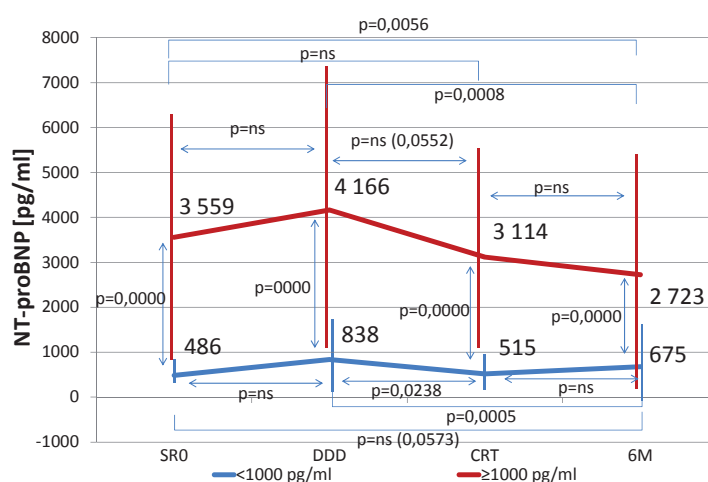
Rycina 40. Zmiany wartości SV [ml] w poszczególnych fazach badania.

Nagła zmiana stymulacji z trybu DDD na CRT po zakończeniu 1-miesięcznej fazy DDD powodowała istotny wzrost CO i SV (odpowiednio:  $5,6 \pm 1,9$  vs  $5,8 \pm 1,9$  l/min,  $p=0,0205$  i  $83 \pm 28$  vs  $87 \pm 28$  ml,  $p=0,0223$ ). Nagła zmiana trybu stymulacji z CRT na DDD po zakończeniu 1-miesięcznej fazy CRT powodowała znamienny spadek SV ( $89 \pm 28$  vs  $86 \pm 28$  ml,  $p=0,0375$ ), natomiast wartości CO nie różniły się istotnie ( $5,8 \pm 1,7$  vs  $5,6 \pm 1,6$  l/min,  $p=ns$ ).

## Stężenia NT-proBNP

Przed wszczepieniem układu resynchronizującego średnie stężenie NT-proBNP w osoczu całej badanej grupy wynosiło:  $2023 \pm 2498$  pg/ml. Po zakończeniu 1-miesięcznego okresu stymulacji DDD średnie stężenie peptydu nie różniło się istotnie od wartości przed wszczepieniem i wynosiło:  $2502 \pm 2858$  pg/ml,  $p=0,0301$ . Stężenia oznaczone w próbkach krwi po zakończeniu 1-miesięcznego okresu stymulacji resynchronizującej nie różniło się istotnie od wartości sprzed wszczepienia, było jednak istotnie niższe niż po zakończeniu fazy stymulacji DDD (CRT:  $1814 \pm 2150$  pg/ml,  $p=0,0031$ ). Po 6 miesiącach obserwacji średnie wartości stężenia NT-proBNP wynosiły  $1699 \pm 2242$  pg/ml, i były istotnie niższe zarówno od wartości sprzed wszczepienia ( $p=0,0010$ ), jak i wartości uzyskanych po zakończeniu fazy DDD ( $p=0,0000$ ).

U 24 chorych stężenie NT-proBNP przed wszczepieniem było niższe niż 1000 pg/ml, u pozostałych wynosiło co najmniej 1000 pg/ml. Średnie stężenia NT-proBNP w poszczególnych fazach badania, w zależności od wyjściowych stężeń peptydu, przedstawiono na rycinie 41. Nie stwierdzono istotnego wpływu średniego czasu trwania zespołów QRS ( $<150$  ms vs  $\leq 150$  ms) obliczonych z ekg wykonanego przed wszczepieniem układu resynchronizującego a zmianami stężenia NT-proBNP w poszczególnych fazach badania.



Rycina 41. Wartości stężeń w poszczególnych fazach badania w zależności od wartości NT-proBNP oznaczonych przed wszczepieniem układu resynchronizującego.

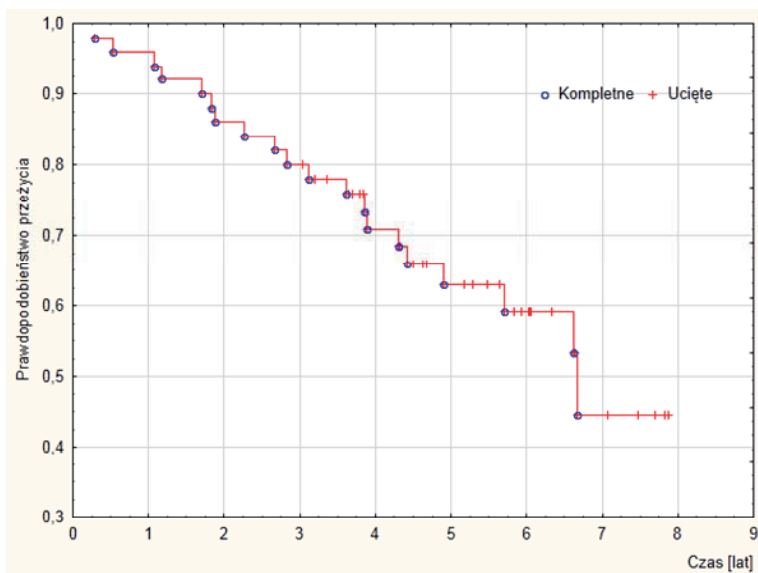
## Analiza przeżycia

W okresie obserwacji średnio  $4,5 \pm 2,0$  lata (zakres: 0,3–7,9 lat, mediana 4,5 roku) zmarło 20 chorych (40%). Jeden chory zmarł przed zakończeniem podstawowej 6-miesięcznej obserwacji (po 109 dniach od wszczepienia). Pozostałe zgony zarejestrowano w okresie 0,5–6,7 lat od wszczepienia (Rycina 42). Spośród wyjściowych, podstawowych analizowanych parametrów klinicznych osoby, które zmarły w okresie obserwacji miały istotnie niższą frakcję wyrzutową i wyższe stężenia NT-proBNP (Tabela 22).

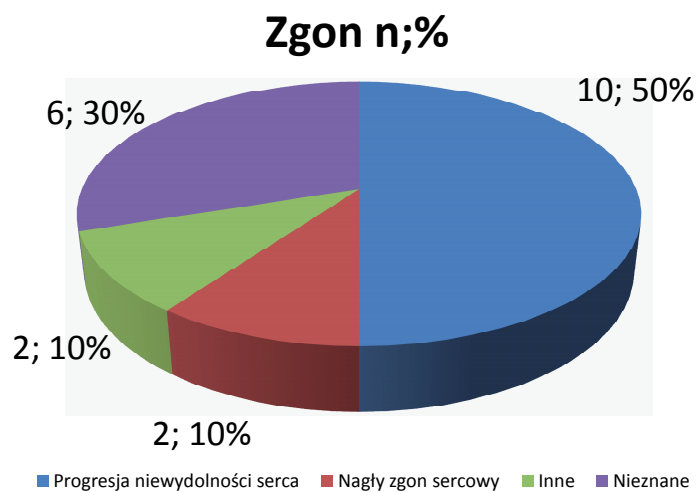
Tabela 22. Różnice w podstawowych wyjściowych parametrach klinicznych pomiędzy podgrupami chorych, którzy zmarli i przeżyli w okresie obserwacji

Parametr	Zgon n=20	Przeżycie n=30	P
Wiek [lat]	60±7	58±9	ns
Płeć męska [%]	80	77	ns
Etiologia niedokrwienna [%]	55	33	ns
NYHA <sub>0</sub>	3,0±0,4	2,7±0,9	ns
LVEDD <sub>0</sub> [mm]	72±9	70±10	ns
LVESV <sub>0</sub> [ml]	184±68	176±70	ns
LVEDV <sub>0</sub> [ml]	239±84	243±80	ns
SV <sub>0</sub> [ml]	56±25	66±22	ns
EF <sub>0</sub> [%]	23±7	32±14	0,0180
ABS Δ(Q-MT) <sub>0</sub> [ms]	118±82	64±52	0,0038
ABS Δ (SPWMD) <sub>0</sub> [ms]	78±44	110±73	ns (0,0836)
ABS Δ (Ao-P flow) <sub>0</sub> [ms]	39±26	48±33	Ns
QRS <sub>0</sub> [ms]	160±24	162±24	Ns
NT-proBNP <sub>0</sub> [pg/ml]	3066±3377	1396±1532	0,0233

Wśród mechanizmów zgonu dominowała progresja niewydolności serca (Rycina 43). Innymi przyczynami były: choroba nowotworowa w jednym przypadku i zapalenie otrzewnej w drugim. W sześciu przypadkach nie udało się ustalić przyczyny zgonu.



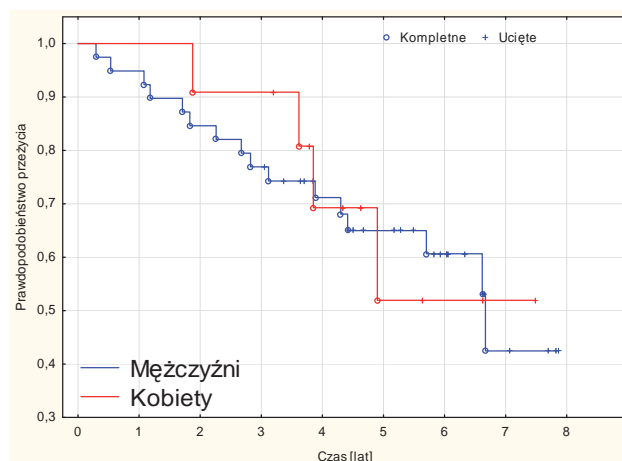
Rycina 42. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera w grupie badanej.



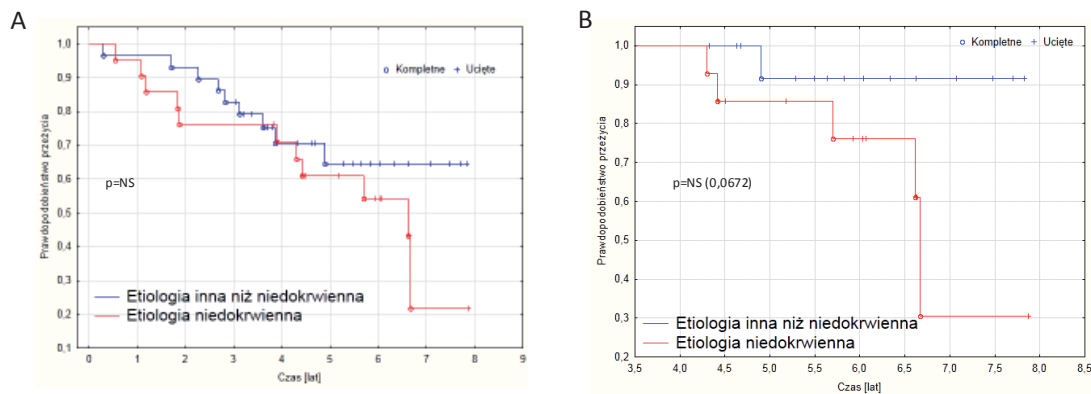
Rycina 43. Przyczyny zgonów.



Nie stwierdzono istotnych różnic w czasie przeżycia w zależności od płci i etiologii niewydolności serca, choć u chorych, którzy przeżyli co najmniej 4-letni okres obserwacji obserwowano wyraźny trend w kierunku dłuższego przeżycia u chorych z niewydolnością serca o etiologii innej niż niedokrwienne (Rycina 44 i 45).

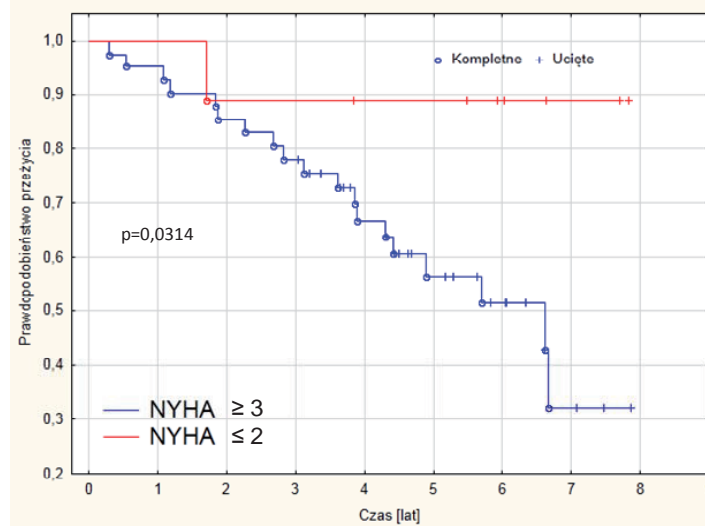


Rycina 44. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od płci.



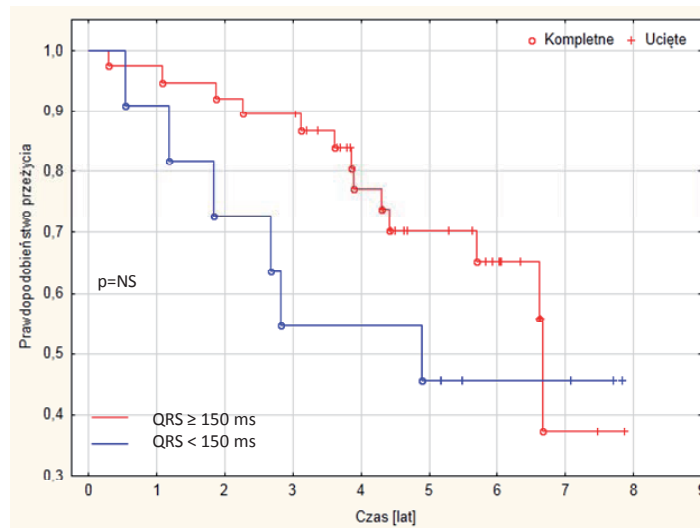
Rycina 45. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia w zależności od etiologii niewydolności serca. A. Dla całej grupy badanej. B. Dla chorych, którzy przeżyli co najmniej 4-letni okres obserwacji.

Chorzy, którzy przed wszczepieniem byli w klasie czynnościowej NYHA III lub IV rokowali gorzej co do przeżycia niż chorzy w klasie nie wyższej niż II (Rycina 46).



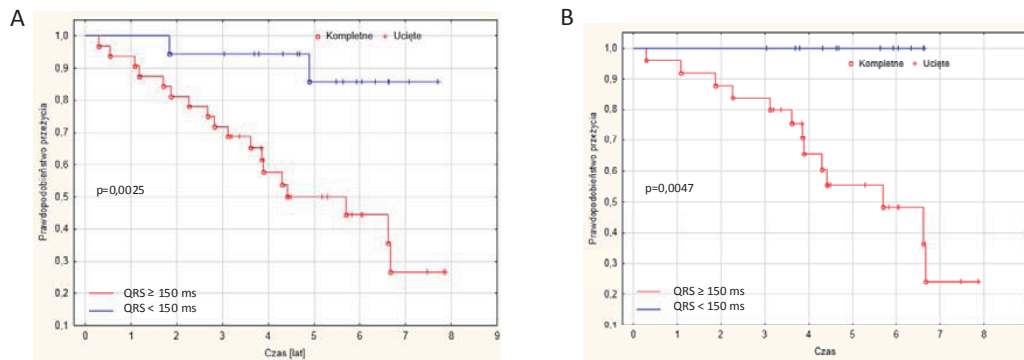
Rycina 46. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia w zależności od klasy czynnościowej NYHA.

Nie stwierdzono istotnych różnic w czasie przeżycia pomiędzy podgrupami z czasem trwania zespołu QRS  $< 150$  ms i  $\geq 150$  ms przed wszczepieniem układu resynchronizującego (Rycina 47).

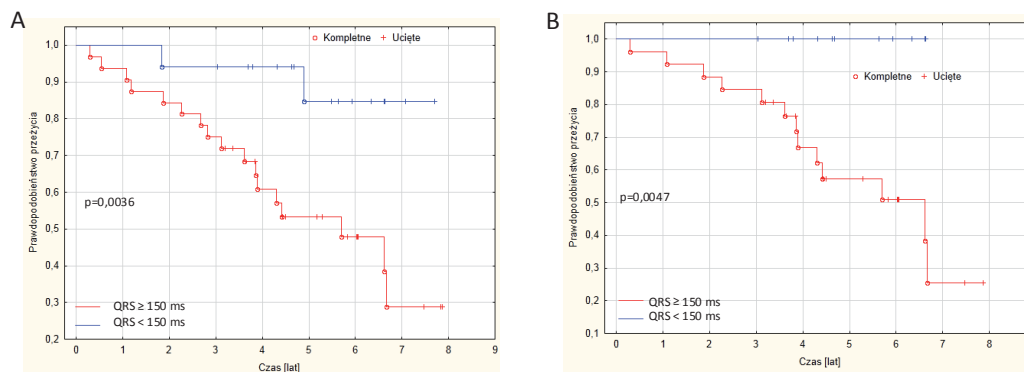


Rycina 47. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera u chorych w zależności od szerokości zespołu QRS przed wszczepieniem układu resynchronizującego.

Skrócenie czasu trwania zespołu QRS w wyniku stymulacji resynchronizującej poniżej 150 ms, w ostrej próbie po zabiegu implantacji (Rycina 48A) oraz po miesiącu obserwacji w fazie CRT (Rycina 49A), wiązało się z istotnie dłuższym przeżyciem w porównaniu do podgrupy chorych, u których czas trwania zespołów QRS wynosił nie mniej niż 150 ms. Szczególnie dobre rokowanie zaobserwowano w podgrupie chorych, u których przed wszczepieniem układu CRT szerokość zespołu QRS wynosiła co najmniej 150 ms i uległa skróceniu do wartości poniżej 150 ms w czasie stymulacji resynchronizującej. U tych chorych nie obserwowano zgonów w okresie obserwacji (Rycina 48B, rycina 49B).



Rycina 48. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera w zależności od czasu trwania zespołów QRS w czasie stymulacji resynchronizującej (w próbie ostrej – po wszczepieniu układu). A. Cała grupa; B. Podgrupa pacjentów z czasem trwania zespołów QRS  $\geq 150$  ms przed wszczepieniem układu.



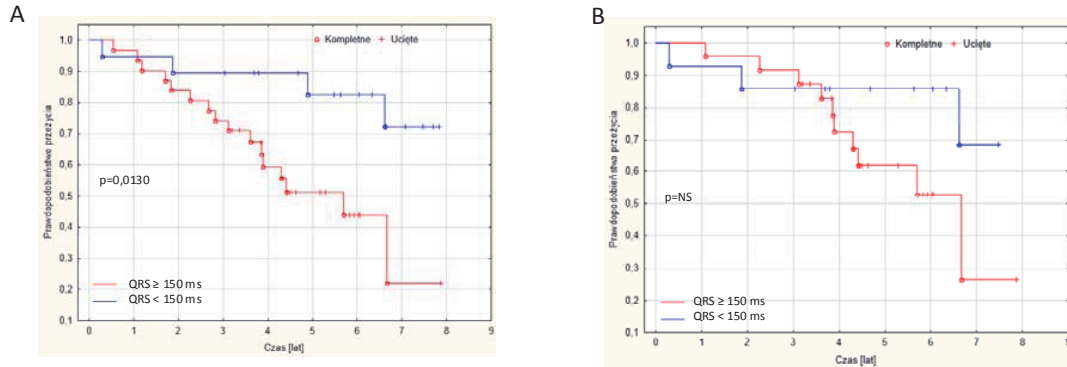
Rycina 49. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera w zależności od czasu trwania zespołów QRS w czasie stymulacji resynchronizującej (faza CRT). A. Cała grupa; B. Podgrupa pacjentów z czasem trwania zespołów QRS  $\geq 150$  ms przed wszczepieniem układu.

Różnice pomiędzy podgrupą chorych, u których czas trwania zespołu QRS przed wszczepieniem wynosił  $\geq 150$  ms i skrócił się do wartości  $< 150$  ms bezpośrednio po wszczepieniu w czasie stymulacji resynchronizującej ( $\Delta$ QRS+) a resztą badanej populacji ( $\Delta$ QRS-) zestawiono w tabeli 23.

Tabela 23. Wartości podstawowych, wyjściowych parametrów w podgrupie z  $QRS_0 \geq 150$  ms i  $QRS_{CRT0} < 150$  ms ( $\Delta$ QRS+) a resztą badanej populacji ( $\Delta$ QRS-)

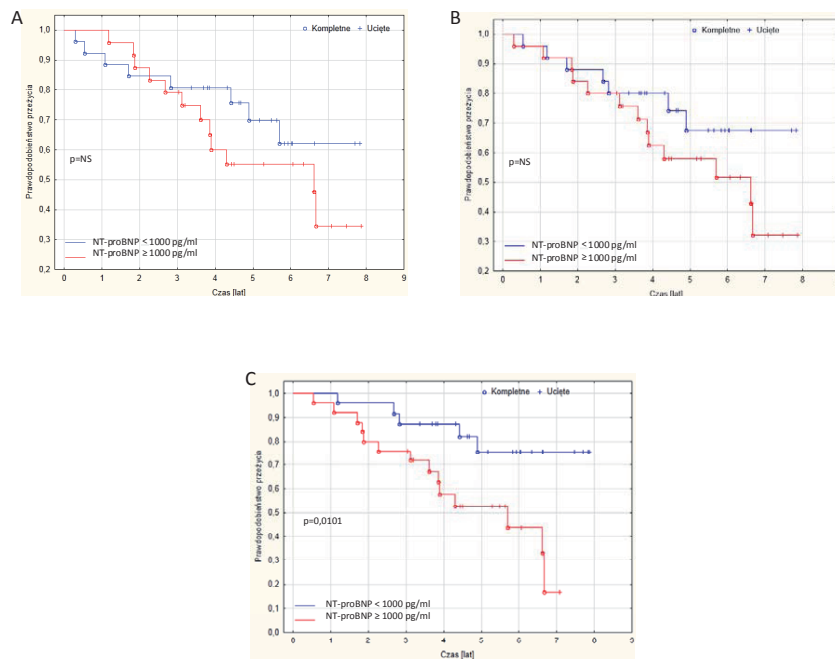
Parametr	$\Delta$ QRS+ n=13	$\Delta$ QRS- n=37	p
Śmiertelność	0 (0%)	20 (54%)	0,0006
Wiek [lat]	58±7	60±9	ns
Płeć męska [%]	61%	84%	ns
Etiologia niedokrwienna [%]	23%	49%	ns
NYHA <sub>0</sub>	2,8±0,6	2,8±0,8	ns
LVEDD <sub>0</sub> [mm]	68±8	72±10	ns
LVESV <sub>0</sub> [ml]	179±69	179±70	ns
LVEDV <sub>0</sub> [ml]	240±86	242±80	ns
SV <sub>0</sub> [ml]	60±21	63±25	ns
EF <sub>0</sub> [%]	26±4	29±14	ns
ABS $\Delta$ (Q-MT) <sub>0</sub> [ms]	64±70	94±70	ns (0,0572)
ABS $\Delta$ (SPWMD) <sub>0</sub> [ms]	95±58	98±57	ns
ABS $\Delta$ (Ao-P flow) <sub>0</sub> [ms]	55±32	41±30	ns
QRS <sub>0</sub> [ms]	166±10	160±28	ns
NT-proBNP <sub>0</sub> [pg/ml]	1394±2032	2256±2639	ns (0,0740)

Po 6 miesiącach obserwacji czas trwania zespołów QRS wpływał na rokowanie chorych w całej badanej grupie. Nie stwierdzono jednak takiej zależności dla podgrupy chorych z czasem trwania zespołu QRS  $\geq 150$  ms przed wszczepieniem układu resynchronizującego (Rycina 50).



Rycina 50. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera w zależności od czasu trwania zespołów QRS w czasie stymulacji resynchronizującej (6M). A. Cała grupa; B. Podgrupa pacjentów z czasem trwania zespołów QRS  $\geq 150$  ms przed wszczepieniem układu.

Nie stwierdzono różnic w czasie przeżycia pomiędzy grupami z wartościami stężenia NT-proBNP w surowicy  $\geq 1000$  pg/ml a  $< 1000$  pg/ml oznaczonymi przed wszczepieniem układu resynchronizującego oraz po miesiącu stymulacji resynchronizującej (faza CRT badania). Wartości peptydu oznaczone po zakończeniu 6-miesięcznej obserwacji różnicowały chorych pod względem rokowania (Rycina 51).



Rycina 51. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera w zależności od stężeń NT-proBNP  $\geq 1000$  pg/ml vs  $< 1000$  pg/ml oznaczone: A. Przed wszczepieniem układu resynchronizującego; B. Po miesiącu stymulacji resynchronizującej w fazie CRT badania; C. Po 6 miesiącach obserwacji (faza 6M – stymulacja resynchronizująca).

Spośród ocenianych wybranych parametrów echokardiograficznych: wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory, objętość wyrzutowa, objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory, objętość końcowo-skurczowa lewej komory, frakcja wyrzutowa, frakcja napełniania, całka przepływu przez zastawkę aortalną, różnice i wartości bezwzględne różnic – skurczu izowolumetrycznego prawej i lewej komory, początku skurczu przegrody i ściany tylnej oraz bocznej i przyprzegrodowej części pierścienia mitralnego w jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej – istotny wpływ na przeżycie miały parametry zestawione w tabeli 24. (parametry wyjściowe) i w tabeli 25. (parametry zmierzone lub obliczone po zakończeniu 6-miesięcznego okresu obserwacji).

Tabela 24. Wyniki jednoczynnikowej regresji logistycznej ocenianych parametrów echokardiograficznych przed wszczepieniem układu wpływających istotnie na iloraz szans na przeżycie

Parametr	OR	+/- 95% CL	P
EF <sub>0</sub>	1,10	1,00-1,20	0,0331
ABS Δ(Q-MT) <sub>0</sub>	0,99	0,97-1,00	0,0218

Tabela 25. Wyniki jednoczynnikowej regresji logistycznej ocenianych parametrów echokardiograficznych po zakończeniu 6-miesięcznego okresu obserwacji wpływających istotnie na iloraz szans na przeżycie

Parametr	OR	+/- 95% CL	p
LVEDD <sub>6M</sub>	0,93	0,85-1,01	ns (0,0528)
ABS Δ(Q-MT) <sub>6M</sub>	0,96	0,93-0,99	0,0076
LVESV <sub>6M</sub>	0,97	0,96-0,99	0,0030

W analizie regresji logistycznej nie stwierdzono wpływu na przeżycie żadnego z parametrów zmierzonych lub obliczonych metodami reoimpedancji i pletyzmografii.

W tabeli 26. zestawiono parametry elektrokardiograficzne, echokardiograficzne i stężenia NT-proBNP, które włączono do jednoczynnikowej analizy regresji proporcjonalnego hazardu Cox oraz wyniki tej analizy. W analizie wieloczynnikowej jedynie niższa frakcja wyrzutowa przed wszczepieniem układu i wyższa objętość końcowo-skurczowa po zakończeniu 6-miesięcznego okresu obserwacji istotnie zwiększały ryzyko zgonu (Tabela 27).

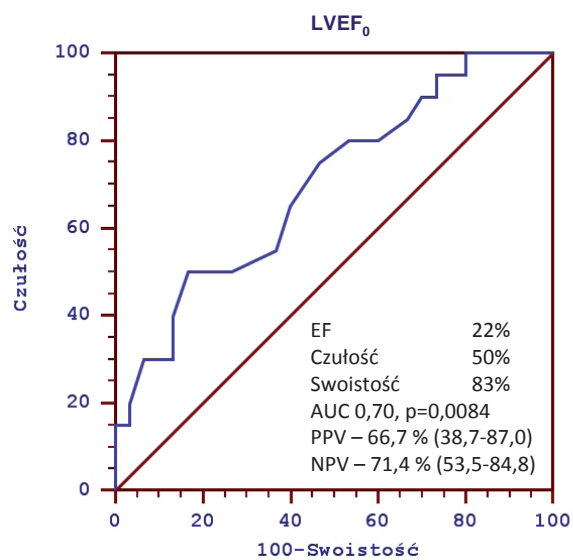
Tabela 26. Ocena ryzyka zgonu w jednoczynnikowej analizie regresji proporcjonalnego modelu Coxa

Parametr	HR	+/- 95% CL	P
QRS <sub>0</sub>	1,001	0,984-1,018	Ns
QRS(CRT) <sub>0</sub>	1,026	1,006-1,046	0,0094
QRS <sub>CRT</sub>	1,025	1,005-1,046	0,0132
QRS <sub>6M</sub>	1,028	1,009-1,046	0,0038
NT-proBNP <sub>0</sub>	1,000	1,000-1,001	0,0316
NT-proBNP <sub>CRT</sub>	1,000	1,000-1,001	0,0072
NT-proBNP <sub>6M</sub>	1,000	1,000-1,001	0,0084
LVEF <sub>0</sub>	0,909	0,853-0,969	0,0033
LVEF <sub>CRT</sub>	0,969	0,934-1,006	Ns
LVEF <sub>6M</sub>	0,953	0,912-0,995	0,0283
ABS Δ(Q-MT) <sub>0</sub>	1,007	1,002-1,013	0,0099
ABS Δ(Q-MT) <sub>CRT</sub>	0,999	0,987-1,012	Ns
ABS Δ(Q-MT) <sub>6M</sub>	1,020	1,009-1,030	0,0002
LVEDD <sub>0</sub>	1,032	0,988-1,078	Ns
LVEDD <sub>CRT</sub>	1,050	1,003-1,098	0,0352
LVEDD <sub>6M</sub>	1,063	0,999-1,130	0,0522
LVESV <sub>0</sub>	1,005	0,998-1,012	Ns
LVESV <sub>CRT</sub>	1,008	1,002-1,014	0,0108
LVESV <sub>6M</sub>	1,015	1,007-1,022	0,0001

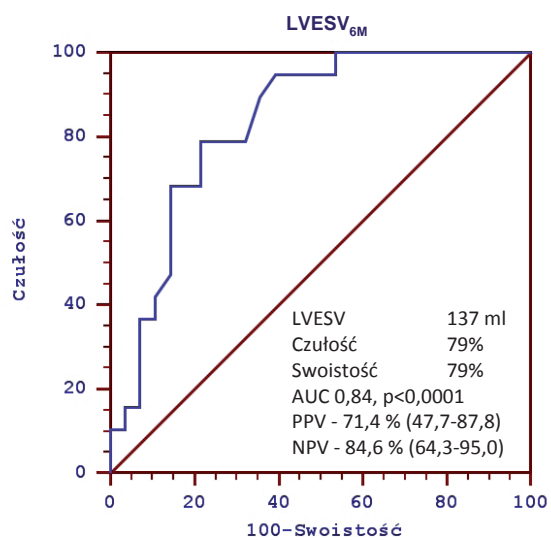
Tabela 27. Czynniki istotnie zwiększające ryzyko zgonu w wieloczynnikowej analizie regresji proporcjonalnego modelu Coxa

Parametr	HR	+/- 95% CL	P
QRS <sub>0</sub>	0,979	0,960-0,998	0,0293
LVEF <sub>0</sub>	0,917	0,857-0,982	0,0138
LVESV <sub>6M</sub>	1,016	1,007-1,024	0,0002

Wykresy ROC dla LVEF<sub>0</sub> i LVESV<sub>6M</sub> przedstawiono odpowiednio na rycinie 52. i 53.



Rycina 52. Krzywa ROC przewidywania zgonu dla punktu odcięcia EF<sub>0</sub> < 22%.



Rycina 53. Krzywa ROC przewidywania zgonu dla punktu odcięcia LVESV<sub>6M</sub> > 137 ml.



## OMÓWIENIE

Chorzy włączeni do badania byli w podobnym wieku jak w badaniu *REVERSE*, jednak młodsi niż w wielu innych badaniach dotyczących leczenia stymulacją resynchronizującą niewydolności serca (*RAFT*, *MADIT-CRT*, *COMPANION*) [28, 30, 31, 32]. Podobnie, etiologia niedokrwienna była rzadziej przyczyną niewydolności serca w badanej grupie (42%) niż w innych badaniach (50–65%). Struktura płci była podobna we wszystkich badaniach. Chorzy otrzymywali leczenie zgodnie z zaleceniami. Około 90% otrzymywało inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, około 95% – leki beta-adrenolityczne i prawie 80% – antagonistów aldosteronu.

Chorzy przed wszczęciem układu resynchronizującego byli w klasie czynnościowej śr. 2,8 wg NYHA. Stymulacja w trybie klasycznym istotnie, choć w niewielkim stopniu poprawiła średnią klasę czynnościową, jednak dopiero stymulacja resynchronizująca zarówno po 1 jak i po 6 miesiącach spowodowała znaczącą poprawę w tym zakresie (średnio o 1 klasę NYHA). 41 chorych spośród 48 (85%), których dane były dostępne po 6 miesiącach obserwacji, uzyskało poprawę o co najmniej jedną klasę czynnościową. Podobne wyniki uzyskano w badaniu *MIRACLE* (79%) [24]. W badaniu *PATH CHF* 87% pacjentów przed włączeniem stymulacji resynchronizującej było w klasie czynnościowej III lub IV, natomiast po zakończeniu fazy stymulacji dwukomorowej badania aż 63% było w klasie I lub II wg NYHA [26].

W badanej grupie chorych stwierdzono stopniowy przyrost masy ciała i BMI w okresie obserwacji, przy czym nie stwierdzono różnic pomiędzy wartościami obydwu tych parametrów po zakończeniu fazy DDD i CRT badania. Ponieważ nie oznaczano „suchej masy”, trudno zatem rozstrzygnąć na ile obserwowane zjawisko było związane ze zwiększeniem wolemii (pogorszenie hemodynamiczne), a na ile było spowodowane przyrostem masy mięśniowej i/lub tkanki tłuszczowej (korzystne rokowniczo).

Objawy zastoju w krążeniu płucnym były obecne u 44% chorych. Klasyczna stymulacja DDD nie miała wpływu na występowanie tego objawu. Dopiero w trakcie stymulacji resynchronizującej znacznie zmniejszyła się liczba chorych

z objawami zastoju. Częstość występowania obrzęków obwodowych była niewielka i nie zmieniała się istotnie w czasie badania.

Stymulacja resynchronizująca powodowała stopniowy, istotny wzrost ciśnienia tętniczego krwi (SBP śr. o 8 mmHg i DBP o 5 mmHg). Świadczy to o poprawie hemodynamicznej i pozwala na zwiększenie dawek leków stosowanych w celu poprawy rokowania w niewydolności serca. Podobne spostrzeżenia wynikają z pracy Tanaki i wsp. [62], którzy w badanej grupie 43 chorych, obserwowanych przez 24 miesiące, stwierdzili, że wzrost SBP jest niezależnym czynnikiem odpowiedzi na terapię resynchronizującą oraz ma wpływ na rokowanie odległe.

W badanej grupie średni czas trwania zespołu QRS wynosił 161 ms i był bardzo zbliżony do obserwowanych w innych badaniach, z wyjątkiem badania *PATH CHF*, w którym to był dłuższy o około 15 ms. Czas ten był istotnie dłuższy w czasie klasycznej stymulacji dwujamowej DDD, natomiast w czasie stymulacji resynchronizującej miał takie same wartości jak przed wszczęciem układu. Brak odpowiedzi na stymulację resynchronizującą – mierzony skróceniem czasu trwania zespołów QRS – dla całej badanej grupy jest zaskakujący. Analiza zachowania się czasu trwania zespołów QRS w zależności od trybu stymulacji w podgrupach o różnym, wyjściowym czasie trwania zespołów QRS pozwala na wyjaśnienie obserwowanego zjawiska. W podgrupie chorych, u których wyjściowo  $QRS_{SR0}$  był  $\geq 150$  ms (średnio 171 ms) stymulacja resynchronizująca w warunkach próby ostrej istotnie go skracała (162 ms), natomiast w podgrupie w której QRS wynosił  $< 150$  ms (średnio 127 ms) stymulacja CRT istotnie go wydłużała (do średnio 156 ms). Wynika z tego, że niezwykle trudno uzyskać korzystny efekt stymulacji resynchronizującej u chorych z czasem trwania zespołu QRS poniżej 150 ms, gdyż w trakcie stymulacji będzie on często jeszcze dłuższy. A zatem mechanizm, który ma tłumaczyć korzyści hemodynamiczne (resynchronizacja mechaniczna skurczu LV jako skutek skrócenia czasu depolaryzacji komór – skrócenie czasu trwania zespołów QRS) w takim przypadku nie zadziała, a nawet należy się spodziewać pogorszenia hemodynamicznego. W dalszym ciągu jednak zalecenia dotyczące stymulacji resynchronizującej w zaawansowanej niewydolności serca dopuszczają tego typu leczenie u chorych z  $QRS \geq 120$  ms [34]. Ale już w przypadku mniej nasilonej niewydolności (NYHA I lub II) zalecenia są bardziej konserwatywne i wymagają, aby czas trwania QRS wynosił

co najmniej  $\geq 150$  ms [35]. Mimo, że grupy z  $QRS \geq 150$  ms i  $< 150$  ms różniły się istotnie średnim czasem trwania zespołu QRS o 50 ms, to różnica ta po zakończeniu 6-miesięcznej obserwacji w trybie CRT zmalała do 13 ms i przestała być istotną. Lecoq i wsp. [63] potwierdzili, że stopień skrócenia czasu trwania zespołów QRS w odpowiedzi na stymulację CRT jest miarą skuteczności tej terapii (skrócenie o  $37 \pm 23$  vs  $11 \pm 23$  ms,  $p < 0,001$ , odpowiednio u odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie). Bonakdar i wsp. [64] zaobserwowali większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na CRT u pacjentów z czasem trwania  $QRS > 145$  ms, w grupie, w której zaobserwowano skrócenie  $QRS > 20$  ms oraz z  $AoVTI > 14$  cm. W pracy tej odpowiadających na terapię resynchronizującą zdefiniowano jako pacjentów, którzy przeżyli bez pogorszenia wydolności serca, u których zaobserwowano zmniejszenia  $LVESV \geq 15\%$ . Nie udowodniono jednak, że zaobserwowane parametry elektrokardiograficzne mają wpływ na śmiertelność. W metodyce stosowano jedynie standardowe metody diagnostyczne, a okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy.

Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt znacznego wydłużenia czasu trwania zespołu QRS w czasie stymulacji DDD u chorych z wyjściowym czasem trwania  $< 150$  ms – i to zarówno w próbie ostrej (bezpośrednio po wszczępieniu) – jak i po zakończeniu 4-tygodniowej fazy DDD (odpowiednio o 53 i 57 ms). W grupie z  $QRS \geq 150$  ms wydłużenie to wynosiło jedynie odpowiednio 33 i 29 ms. Stanowi to silną przesłankę do stosowania stymulacji dwukomorowej (resynchronizującej) także u chorych z blokiem AV, którzy wymagają stałej stymulacji komór. Dowody na korzyści hemodynamiczne takiego postępowania wykazali Yu i wsp. [33, 65]. Nie tylko samo wydłużenie czasu trwania zespołów QRS ma istotne znaczenie w kierowaniu chorych do leczenia przy użyciu CRT, ale także jego morfologia. Korzyści wydają się odnosić pacjenci z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa, a nie z blokiem prawej odnogi czy z zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego [66].

Istotna, bardzo wysoka korelacja pomiędzy zmianą czasu trwania zespołu QRS w czasie stymulacji resynchronizującej po 6 miesiącach obserwacji i tuż po zabiegu implantacji, w porównaniu do rytmu sprzed wszczępienia, wskazuje na brak remodelingu elektrycznego. Zysk w postaci skrócenia czasu trwania zespołów QRS, obserwowany bezpośrednio po zabiegu, pozostaje niezmienny

w średniookresowej obserwacji, o ile na pojawiają się dodatkowe czynniki (np. niedokrwienie). Remodeling morfologiczny (zmniejszenie wymiarów LV, patrz niżej) nie powoduje dalszego skrócenia czasu depolaryzacji.

Niemającą odpowiednika w literaturze obserwacją jest stwierdzenie zmniejszenia w czasie stymulacji resynchronizującej odchylenia standardowego średniej czasu trwania zespołów QRS (mierzonego w 12-odprowadzeniowym ekg), które jest miarą dyspersji depolaryzacji – istotnego czynnika sprzyjającego pojawieniu się groźnych komorowych zaburzeń rytmu. Może to stanowić jeden z elementów opisywanego antyarytmicznego (w zakresie komorowych zaburzeń rytmu) efektu stymulacji resynchronizującej [67]. Nie było to dotychczas przedmiotem badań. Wiadomo jednak, że u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową jedynymi czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu groźnych komorowych zaburzeń rytmu była płeć męska i dłuższy czas trwania zespołów QRS [68].

Miesięczna stymulacja w klasycznym trybie DDD nie powodowała zmian w podstawowych wymiarach jam serca i grubościach ścian. Stymulacja resynchronizująca, po miesiącu i po 6 miesiącach obserwacji, powodowała niewielkie choć istotne zmniejszenie wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory (LVEDD) i końcowoskurczowego lewego przedsionka (LA) oraz zwiększenie grubości przegrody międzykomorowej. Pierwsze 2 parametry świadczą niewątpliwie o korzyściach hemodynamicznych. Stymulacja dwukomorowa nie miała istotnego wpływu na pozostałe wymiary (RVEDD, PW, Ao). W analizie podgrup z wyjściowym czasem trwania zespołów QRS  $\geq 150$  ms i  $< 150$  ms, jedynie w tej pierwszej grupie stwierdzono istotne zmniejszenie LVEDD w trakcie stymulacji resynchronizującej.

Objętość końcoworozkurczowa lewej komory była istotnie mniejsza w czasie stymulacji resynchronizującej niż przed wszczepieniem układu, nie stwierdzono jednak różnicy wartości tego parametru, obliczonego po zakończeniu fazy DDD. Objętość końcowoskurczowa lewej komory (LVESV) była istotnie mniejsza, a frakcja wyrzutowa istotnie większa w trakcie stymulacji resynchronizującej w porównaniu do wartości sprzed wszczepienia i po zakończeniu fazy DDD badania. W analizie podgrup z różnym wyjściowo czasem trwania zespołów QRS stwierdzono istotne korzystne zmiany LVEDV, LVESV i LVEF w czasie stymulacji dwukomorowej jedynie w grupie z QRS (przed wszczepieniem)  $\geq 150$  ms. W rocznej obserwacji pacjentów w badaniu *MADIT-CRT* [32], w grupie leczonej

stymulacją resynchronizującą zaobserwowano zmniejszenie LVEDV, LVESV i zwiększenie LVEF (odpowiednio o 52 ml, 57 ml i 11%), a w badaniu *REVERSE* [31]: LVEDVI, LVESVI, LVEF (odpowiednio: 30 ml/m<sup>2</sup>, 26 ml/m<sup>2</sup>, 5%). Podobne wyniki uzyskano w prezentowanej pracy, ale jedynie w podgrupie z wyjściowym czasem trwania zespołu QRS  $\geq 150$  ms (odpowiednio: 31 ml, 42 ml, 7%). Duży wpływ na korzystny, pod wpływem stymulacji resynchronizującej, remodeling lewej komory ma pozycja elektrody w pobliżu miejsca najbardziej opóźnionej aktywacji lewej komory. Ansalone i wsp. [42] stwierdzili, że stymulacja z tej optymalnej dla elektrody lewokomorowej pozycji wiąże się ze zmniejszeniem LVESV o 28 ml vs 9 ml (dla innej pozycji) i wzrostem LVEF odpowiednio o 9% vs 2%. Większa odległość między końcówką elektrody lewo- i prawokomorowej sprzyja zwiększeniu skuteczności leczenia [69]. Wydłużenie czasu od początku zespołu QRS elektrokardiogramu powierzchniowego do sygnału rejestrowanego przez elektrodę lewokomorową zwiększa prawdopodobieństwo skuteczności terapii resynchronizującej [70].

Odsetek chorych z niedomykalnością mitralną nie ulegał zmianom w poszczególnych fazach badania, podobnie jak wartości całki fali zwrotnej niedomykalności mitralnej (IM-VTI). Optymalizacja czasu opóźnienia AV, zarówno w czasie klasycznej stymulacji DDD jak i stymulacji resynchronizującej, powodowała wydłużenie czasu od początku zespołu QRS do początku fali zwrotnej mitralnej, co może świadczyć o częściowej redukcji przedskurczowej fali zwrotnej. Szczególnie korzystnym zjawiskiem obserwowanym w trakcie stymulacji dwukomorowej jest wydłużenie czasu napełniania lewej komory, przy jednoczesnym zmniejszeniu prędkości napełniania (a co za tym idzie gradientu ciśnień) we wczesnym okresie rozkurczu. Istotna niedomykalność mitralna (oceniana na +++) 3,5-krotnie zwiększa ryzyko braku korzystnej odpowiedzi na stymulację resynchronizującą [71]. Jeżeli dodatkowo etiologią niewydolności serca jest choroba niedokrwienna i wymiar końcoworozkurczowy lewej komory wynosi co najmniej 75 mm, to szansa na korzyści ze stymulacji resynchronizującej ma tylko (lub aż) co czwarty chory [71].

Czas trwania wyrzutu lewej komory (LVET) oraz całka przepływu przez zastawkę aortalną nie zmieniały się w sposób istotny w poszczególnych fazach badania. Jest to zrozumiałe, gdyż w warunkach spoczynku serce (lewa komora)

musi zapewnić pewien minimalny rzut minutowy (CO) w celu pokrycia zapotrzebowania na surowce energetyczne ważnych dla życia organów.

Ważnych obserwacji dokonano w zakresie ocenianych parametrów asynchronii. Frakcja napełniania była istotnie większa w czasie klasycznej stymulacji dwujamowej w porównaniu do wartości obliczonych przed wszczęciem układu i nie ulegała dalszym zmianom w czasie stymulacji dwukomorowej. A zatem korekta napełniania lewej komory spowodowana dyssynchronią przedsionkowo-komorową – przynajmniej w części – może być zrealizowana już dzięki stymulacji DDD z optymalnym czasem opóźnienia przedsionkowo-komorowego.

Wartości różnicy czasu opóźnienia ruchu części bocznej i przegrodowej pierścienia mitralnego ( $\Delta(Q-MT)$ ) nie różniły się w poszczególnych fazach badania, jednak wartość wyrażona w liczbach bezwzględnych była istotnie mniejsza w czasie stymulacji resynchronizującej w porównaniu do wartości obliczonych dla innych faz badania. Istotne zmiany były obserwowane jedynie w grupie z wyjściowym czasem trwania zespołów QRS  $\geq 150$  ms.

Stymulacja DDD nie miała wpływu na różnicę czasu opóźnienia ruchu tylnej ściany względem przegrody (SPWMD) w wartościach rzeczywistych, natomiast powodowała istotne zmniejszenie wartości tego parametru wyrażonego w wartościach bezwzględnych. Stymulacja resynchronizująca spowodowała odwrócenie sekwencji skurczu (najpierw tylna ściana potem przegroda) oraz dalsze zmniejszenia opóźnienia ruchu tych ścian względem siebie. Znaczenie wydłużenia czasu opóźnienia ruchu tylnej ściany serca względem przegrody na skuteczność terapii resynchronizującej nie jest jednoznacznie udokumentowane. W badaniu Pitzalis i wsp. [72] stwierdzono, że wartość SPWMD  $\geq 130$  ms wskazuje na większe zmniejszenie wskaźnika objętości końcowoskurczowej lewej komory w odpowiedzi na stymulację resynchronizującą. Drugim niezależnym parametrem wskazującym lepszą odpowiedź na stymulację CRT była szerokość zespołu QRS. Zwraca jednak uwagę niezbyt duża grupa chorych biorąca udział w tym badaniu (20 pacjentów) i krótki okres obserwacji (1 miesiąc). W innej pracy Marcus i wsp. [73] stwierdzili brak jakiegokolwiek wpływu tego parametru na remodeling i poprawę kliniczną w grupie leczonej CRT. Wskazano także na duże różnice w uzyskiwanych wynikach pomiędzy wykonującymi badanie. Grupa prezentowana w tej próbie klinicznej była znacznie liczniejsza (79 pacjentów), a okres obserwacji dłuż-

szy (6 miesięcy). W obydwu badaniach wartości SPWMD były większe niż w obecnej pracy.

Średnia wartość różnicy pomiędzy czasem trwania skurczu izowolumetrycznego pomiędzy prawą a lewą komorą nie była zbyt duża (38 ms), była zbliżona do wartości granicznej uznania tego parametru za cechę asynchronii międzykomorowej (36 ms). Nie stwierdzono wpływu klasycznej stymulacji DDD na asynchronię międzykomorową (AoP IVMD). Stymulacja resynchronizująca istotnie zmniejszała wartość tego parametru – wyrażoną zarówno w liczbach rzeczywistych jak i w wartościach bezwzględnych. Uzyskano podobne zmniejszenie wartości tego parametru jak w badaniu REVERSE [31]. Ponadto, istotne zmiany w trakcie stymulacji resynchronizującej obserwowano jedynie w grupie z wyjściowym czasem trwania zespołów QRS  $\geq 150$  ms. Rouleau i wsp. [74] u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową stwierdzili istnienie bardzo wysokiej korelacji pomiędzy czasem trwania zespołu QRS a różnicą w czasie trwania skurczu izowolumetrycznego lewej i prawej komory. Obserwowane przez autorów wartości AoP IVMD u chorych z czasem trwania QRS  $> 150$  ms były znacznie dłuższe niż w obecnym badaniu ( $77 \pm 15$ ). Może to być związane z etiologią niewydolności serca.

Wydaje się, że czasy opóźnienia poszczególnych segmentów serca powinno podawać się w wartościach bezwzględnych. Obserwowany wpływ szerokości zespołu QRS przed wszczepieniem układu na zachowanie się wartości ABSΔ (Q-MT) i ABS(AoP IVMD) w poszczególnych fazach badania może wskazywać, że parametry te odzwierciedlają korzystną korekcję mechaniczną jako wyraz korekcji elektrycznej spowodowanej stymulacją dwukomorową.

Spore nadzieje budzą nowe techniki echokardiograficzne oceny asynchronii, oparte na metodzie dopplera tkankowego. W kilku pracach udowodniono, że chorzy z bardziej nasiloną dyssynchronią skurczu, ocenianą tymi technikami, mają lepszą odpowiedź na stymulację resynchronizującą, mierzoną zmianą w zakresie NYHA, LVEF, LVESV, LVEDV [75–82]. Należy jednak po raz kolejny podkreślić, że powtarzalność metody jest daleka od oczekiwań, zgodność wyników pomiędzy wykonującymi badanie mała, a pomiędzy różnymi metodami dopplera tkankowego niezbyt wysoka [83].

Oceniając wyniki nieinwazyjnego badania hemodynamicznego przeprowadzonego metodą bioimpedancji należy zauważyć, że w warunkach nagłych

zmian trybów stymulacji zarówno przed randomizacją, jak i po 6 miesiącach obserwacji, klasyczna stymulacja DDD, a szczególnie stymulacja resynchronizująca zwiększają dynamikę wyrzutu lewej komory. Podobne wnioski można wyciągnąć analizując parametry uzyskane metodą bioimpedancji w poszczególnych fazach badania. Dodatkowo zaobserwowano mniejszą zawartość płynu w klatce piersiowej po 6 miesiącach obserwacji w trybie stymulacji resynchronizującej w porównaniu do wartości tego parametru, zmierzonych przed wszczęciem układu.

W warunkach próby ostrej – w trakcie stymulacji w trybie DDD i CRT – zaobserwowano wyższe wartości SV i CO w porównaniu do okresu, kiedy stymulacja była wyłączona. Stymulacja w trybie CRT wiązała się z wyższymi wartościami SV w porównaniu do stymulacji DDD, natomiast wartości CO, choć nieco wyższe, nie uzyskały istotności statystycznej. Wartości SV i CO zachowywały się podobnie w czasie nagłej zmiany rodzajów stymulacji po zakończeniu 6-miesięcznego okresu obserwacji.

Wartości SV i CO mierzone metodą bioimpedancji w poszczególnych fazach badania wykazywały wzrost w czasie stymulacji (niezależnie od trybu), przy czym wartości po miesiącu fazy DDD były istotnie niższe niż uzyskane po miesiącu stymulacji w fazie CRT.

Ważną obserwacją jest stwierdzenie, że wartość SV po wyłączeniu stymulacji po 6 miesiącach obserwacji była istotnie wyższa niż zarejestrowana przed wszczęciem układu. Może to świadczyć o poprawie funkcji skurczowej wywołanej wielomiesięczną stymulacją resynchronizującą.

Pomiary hemodynamiczne wykonane metodą pletyzmograficzną dostarczyły podobnych informacji dotyczących charakteru zmian wartości CO i SV w warunkach nagłej zmiany trybu stymulacji, jak i w poszczególnych fazach badania.

Stężenie NT-proBNP było najwyższe po zakończeniu fazy DDD badania. Wartości po zakończeniu fazy CRT nie różniły się od wartości sprzed wszczęcia, natomiast oznaczone w próbkach po 6 miesiącach obserwacji były istotnie niższe niż przed wszczęciem i po zakończeniu fazy DDD. Zmiany stężenia NT-proBNP wydają się wtórne do remodelingu, zatem wymagają czasu, aby się ujawniły. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach stężeń peptydu pomiędzy grupami z wyjściowym czasem trwania zespołów QRS  $\geq 150$  ms i  $< 150$  ms.



Dzieląc grupę badaną na podgrupy z wyjściowo wyższym i niższym stężeniem NT-proBNP ( $\geq 1000$  pg/ml vs  $< 1000$  pg/ml), istotne zmniejszenie stężenia peptydu w czasie stymulacji resynchronizującej obserwowano jedynie w tej pierwszej podgrupie. Przeciwnie, w podgrupie z niższymi wartościami peptydu zaobserwowano wyraźny trend w kierunku wzrostu stężenia peptydu po 6 miesiącach obserwacji w porównaniu do wartości sprzed wszczęcia.

Zaproponowano wiele metod optymalizacji opóźnienia AV i VV w stymulacji resynchronizującej. Metoda Rittera obliczenia optymalnego czasu AV delay ma wielu zwolenników i stanowiła podstawę programowania również w tym badaniu. Opiera się na założeniu, że optymalną sekwencję skurczu przedsionków i komór można uzyskać, gdy ten ostatni zaczyna się tuż po zakończeniu napływu związanego ze skurczem przedsionków. W obecnym badaniu porównano wyniki uzyskane tą metodą z wynikami uzyskanymi przy użyciu metod bioimpedancji i pletyzmografii, które opierają się na poszukiwaniu maksymalnej objętości wyrzutowej w sposób nieinwazyjny. Kindermann i wsp. [84] wykazali wysoką korelację pomiędzy wartościami optymalnych czasów opóźnienia AV wyznaczonymi w oparciu o metodę bioimpedancji i echokardiograficzną (na podstawie napływu mitralnego), a Tse i wsp. [85] oraz Braun i wsp. [86] w oparciu o echokardiograficzne pomiary CO. Wartość metody bioimpedancji klatki piersiowej dla pomiaru SV i CO zweryfikowano inwazyjnymi pomiarami w oparciu o metodę termodylucji w czasie testu wysiłkowego w grupie 20 chorych. Zmierzone tymi dwoma metodami wartości CO i SV różniły się nieistotnie statystycznie, a wyniki cechował bardzo wysoki współczynnik korelacji (0,82–0,94) [87]. Optymalizacja stymulatora resynchronizującego metodą bioimpedancji pozwala na – średnio 10% – wzrost CO w porównaniu do standardowych ustawień (AV delay 120 ms, VV delay – 0 ms) oraz na zmniejszenie liczby nie odpowiadających na terapię z 35 do 15% [88]. Khan i wsp. [89] stwierdzili, że optymalizacja metodą bioimpedancji dawała identyczne wyniki u 40 z 47 chorych (AV delay) i u 39 z 47 (VV delay) w porównaniu do echokardiografii (ocena przepływów przez zastawkę mitralną i aortalną). Stwierdzono ponadto, że wzrost CO spowodowany włączeniem stymulacji resynchronizującej, w warunkach próby ostrej, pozwala na przewidywanie zmniejszenia LVESV o  $> 15\%$  z czułością 81% i swoistością 92%. Jeszcze większe korzyści z optymalizacji AV delay zaobserwowali Morales i wsp. [90] Średnie wartości

optymalnego czasu opóźnienia AV – określone w obecnym badaniu w oparciu o metodę Ritтера i reoimpedancji – były bardzo zbliżone, natomiast ustalone przy użyciu pletyzmografii – były istotnie od nich większe. Ponadto, stwierdzono istnienie przeciętnej (statystycznie) korelacji pomiędzy wartościami uzyskanymi metodą Rittera i bioimpedancji oraz tą ostatnią a określoną przy zastosowaniu metody pletyzmografii. Optymalizacji opóźnienia VV dokonano metodami reoimpedancji i pletyzmografii. Średnie wartości opóźnień różniły się istotnie pomiędzy tymi dwoma metodami oznaczeń. Nie stwierdzono istnienia korelacji pomiędzy uzyskanymi wynikami.

Oceniając skutki optymalizacji resynchronizacji sterowanej metodą pletyzmograficzną stwierdzono, że SV dla nastawień optymalnych – wg tej metody – był o średnio 9% większy niż zmierzony dla nastawień fabrycznych. SV dla optymalnych opóźnień AV oznaczonych metodą Rittera i reoimpedancji był wyższy odpowiednio o 1 i 2% w porównaniu do wartości fabrycznych.

Optymalizacja opóźnienia AV – określona na podstawie metody reoimpedancji – spowodowała, w porównaniu do wartości uzyskanych w czasie oceny objętości wyrzutowej dla ustawień fabrycznych – 18% wzrost SV. Optymalne wartości AV delay uzyskane metodą Rittera i pletyzmografii dawały wzrost SV odpowiednio o 9 i 8% w porównaniu do nastawień fabrycznych. Większy zakres zmian CO w czasie optymalizacji ustawień stymulatora resynchronizującego w metodzie reoimpedancyjnej stwierdzili także Braun i wsp. [86].

Optymalizacja VV metodą pletyzmografii powodowała dalszy wzrost SV o 9%, a metodą reoimpedancji o 4%.

Wydaje się, że metody optymalizacji opóźnienia AV i VV, oparte o nieinwazyjne pomiary SV lub CO, nie są zbyt wiarygodne. Wpływ na wyniki mają liczne zewnętrzne czynniki zakłócające. Dodatkowo, zmienność oddechowa SV może mieć istotny wpływ na uzyskiwane wyniki. Należy pamiętać, że w warunkach spoczynku układ krążenia musi zapewnić aż, lub tylko taką wielkość CO, aby pokryć zapotrzebowanie ważnych dla życia narządów i podtrzymać pozostałe. Whinnet i wsp. stwierdzili istnienie jedynie słabej korelacji pomiędzy optymalnymi wartościami opóźnienia AV obliczonymi na podstawie pomiarów CO z pomiarami opartymi na zmianach ciśnienia tętniczego [91]. Jansen i wsp. [92] porównali wartości optymalnego opóźnienia przedsionkowo-komorowego oznaczonego

metodą inwazyjną  $dP/dt$  z oznaczeniami przy użyciu echokardiografii. Stwierdzili identyczne wartości u 29 z 30 chorych, jeżeli podstawą oznaczeń optymalnego AV delay była całka napływu mitralnego (EA VTI,  $r=0,96$ ), u 20 z 30 (czas napływu mitralnego – MT FT,  $r=0,83$ ), 13 z 30 (AoVTI,  $r=0,54$ ) i u żadnego z 30, gdy podstawą oznaczeń był wzór Rittera. W innym badaniu Melzer i wsp. [93] stwierdzili wysoką korelację pomiędzy wartościami opóźnienia AV oznaczonymi metodą Rittera a metodą wentrykulografii radioizotopowej, zarówno w grupie z prawidłową jak i zmniejszoną frakcją wyrzutową. W innej pracy porównano metody oparte na ocenie przepływu przez zastawkę aortalną i napływu mitralnego (*mitral inflow* – podobną do wzoru Rittera) i stwierdzono, że pierwsza metoda optymalizacji daje większe korzyści [94, 95]. Kolejne dwie metody optymalizacji - oparte o analizę elektrokardiogramu – opierają się na założeniu, że optymalną synchronizację przedsionkowo-komorową uzyskuje się, gdy odstęp pomiędzy końcem załamka P a szczytem załamka R wynosi 100 ms [96, 97]. Udowodniono, że optymalizacja w oparciu o tę metodę powoduje w okresie obserwacji odległej zwiększenie frakcji wyrzutowej, zmniejszenie LVESV i zwiększenie LVEDV. Zhang i wsp. [98] zaobserwowali, że choć w rocznej obserwacji średnie wartości optymalnego AV delay nie różnią się istotnie, to jednak tylko u 44% nie zmieniają się w tym okresie. Podobnie, mimo że wartości średnie optymalnego AV delay zmierzone w badaniu echokardiograficznym i reoimpedancyjnym nie różnią się istotnie, to są zgodne jedynie w 45% przypadków. Być może inne parametry dostępne z nieinwazyjnych metod badań hemodynamiki (np. dynamiki skurczu w metodzie reoimpedancji – ACI i VI) pozwolą na uzyskiwanie bardziej wiarygodnych wyników. Warto zauważyć, że różnice w optymalnych czasach opóźnienia przedsionkowo-komorowego dla spontanicznych i wystymulowanych załamków P wynoszą średnio ponad 70 ms [99]. Oprócz tak dużej różnicy w badaniu tym stwierdzono także wysoką korelację pomiędzy optymalnymi ustawieniami AV delay, uzyskanymi na podstawie pomiarów przepływów mitralnego i aortalnego oraz pomiarów  $dP/dt$ . Należy wspomnieć, że praktycznie wszystkie protokoły optymalizacji czasu opóźnienia przedsionkowo-komorowego opierają się na pomiarach wykonanych w spoczynku. Wartości optymalne w czasie wysiłku mogą być krótsze lub dłuższe w porównaniu do wartości spoczynkowych, co wymaga indywidualizacji postępowania [100–103].

Bertini i wsp. [104] zauważyli wysoką zgodność oznaczenia optymalnego czasu opóźnienia śródkomorowego (VV delay) pomiędzy metodą elektrokardiograficzną opartą na poszukiwaniu takiej wartości tego parametru, aby uzyskać najkrótszy czas trwania zespołu QRS a metodą echokardiograficzną opartą na pomiarach przepływu aortalnego. W nowszych urządzeniach wbudowane są algorytmy optymalizacji AV delay i VV delay, oparte na pomiarach czasów pomiędzy sygnałami wewnątrzsercowymi rejestrowanymi przez elektrody układu resynchronizującego. Zgodność uzyskanych tą metodą wartości z optymalizacją opartą na pomiarach AoVTI zaobserwowali Baker i wsp. [105].

W przypadku braku odpowiedzi na stymulację resynchronizującą warto rozważyć możliwość założenia kolejnej elektrody lewokomorowej. Lenarczyk i wsp. [106] wykazali, że takie postępowanie prowadzi do większej poprawy stanu czynnościowego (NYHA), zwiększenia pochłaniania tlenu, wydłużenia dystansu w 6-minutowym teście marszu i podwyższenie frakcji wyrzutowej. Skutkiem tego jest zmniejszenie odsetka nie odpowiadających na leczenie przy użyciu CRT z 37,1% do 3,7%.

W okresie obserwacji zmarło aż 40% chorych. Analizując podstawowe parametry sprzed wszczepienia układu stwierdzono, że jedynie niższa frakcja wyrzutowa i wyższe wartości NT-proBNP różnicowały pacjentów, którzy zmarli. U połowy chorych mechanizmem zgonu była progresja niewydolności serca, a tylko u 10% nagły zgon sercowy. Nie stwierdzono różnic w przeżyciu pomiędzy kobietami i mężczyznami. U chorych, którzy przeżyli 4 lata od wszczepienia układu etiologia niedokrwienna stanowiła istotny czynnik ryzyka złego rokowania. Podobnie pacjenci, którzy przed wszczepieniem byli w klasie III lub IV rokowali gorzej niż ci, którzy byli w klasie II lub niższej. Wyjściowy czas trwania zespołów QRS ( $\geq 150$  ms vs  $< 150$  ms) nie różnicował chorych, którzy zmarli i przeżyli. Natomiast czas trwania zespołu QRS w czasie stymulacji resynchronizującej bezpośrednio po wszczepieniu układu ( $\geq 150$  ms vs  $< 150$  ms) miał istotne znaczenie rokownicze. Szczególnie dobrze rokowali chorzy, u których czas trwania zespołu QRS przed wszczepieniem wynosił  $\geq 150$  ms, a w wyniku stymulacji resynchronizującej czas ten zmniejszał się do wartości  $< 150$  ms. Podobne znaczenie miał czas trwania zespołów QRS obliczony po zakończeniu fazy CRT. A zatem interwencja terapeutyczna jaką jest stymulacja resynchronizu-

jąca poprawia rokowanie, ale jedynie w podgrupie chorych, w której obecny jest substrat dla tej interwencji – wydłużony czas trwania QRS, i gdy ta interwencja skutecznie zmienia substrat (skrócenie QRS < 150 ms).

Podgrupy pacjentów ze stężeniami NT-proBNP  $\geq 1000$  pg/ml vs <1000 pg/ml oznaczonymi wyjściowo oraz po zakończeniu fazy CRT badania nie różniły pacjentów pod względem przeżycia. Natomiast podgrupa z wyższymi wartościami NT-proBNP po zakończeniu 6-miesięcznego okresu obserwacji rokowała istotnie gorzej. Jest to kolejna przesłanka przemawiająca za tym, że zmiany stężenia NT-proBNP, istotne rokowniczo, pojawiają się później jako skutek stymulacji resynchronizującej niż zmiany czasu trwania QRS czy wskaźniki asynchronii skurczu.

Spośród analizowanych parametrów uzyskanych w badaniach przed wszczęciem układu jedynie wyższa frakcja wyrzutowa i niższa asynchronia na poziomie zastawki mitralnej zwiększają iloraz szans na przeżycie. Spośród parametrów oznaczonych po 6-miesięcznej obserwacji, poza asynchronią na poziomie zastawki mitralnej, także mniejsza objętość końcowoskurczowa (LVESV) i mniejszy wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDD) zwiększają iloraz szans na przeżycie.

W wieloczynnikowym modelu Coxa jedynie większa LVESV po 6 miesiącach obserwacji oraz mniejsza LVEF i (paradoksalnie) krótszy czas trwania QRS sprzed wszczęcia są niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu. W tym ostatnim przypadku można by wysunąć ostrożną hipotezę, wymagającą oczywiście weryfikacji w innych badaniach, że wydłużenie zespołu QRS w czasie stymulacji resynchronizującej u chorych z „wąskim QRS” prowadzi do pogorszenia niewydolności serca w mechanizmie wydłużenia czasu depolaryzacji (zwiększenie dyssynchronii śródkomorowej), który nakłada się na już wcześniej istniejące przyczyny upośledzenia funkcji skurczowej.

W badaniu *PROSPECT* [107] stwierdzono istnienie różnic pomiędzy grupami o różnej odpowiedzi na stymulację resynchronizującą (mierzoną stopniem zmniejszenia LVESV) w zakresie płci, etiologii niewydolności serca, czasu trwania zespołów QRS, parametrów wskazujących na dyssynchronię. Wśród silnie odpowiadających na ten rodzaj terapii istotnie częściej obserwowano kobiety, chorych o innej niż niedokrwiennej etiologii niewydolności serca, z dłuższym

czasem trwania zespołów QRS oraz bardziej nasiloną dyssynchronią. Gorszą odpowiedź spotykano wśród pacjentów w IV klasie niewydolności wg NYHA i z często-skurczem komorowym w wywiadzie. Lepsze rokowanie kobiet zaobserwowali także Leyva i wsp. [108]. Mniejsza śmiertelność była niezależna od wieku, LVEF, rytmu przedsionków i czasu trwania zespołów QRS. U kobiet obserwowano także częściej  $\geq 15\%$  redukcję LVESV. Objętość końcowoskurczowa lewej komory ( $p=0,009$ ) była, obok ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej ( $p=0,015$ ) i restrykcyjnego profilu napełniania lewej komory ( $p=0,026$ ), niezależnym, istotnym czynnikiem przewidywania odpowiedzi na terapię CRT w pracy Gradausa i wsp. [109].

Skuteczną stymulację resynchronizującą udało się uzyskać u 98% pacjentów, z tym że tylko u 78% w pierwszym zabiegu. Kolejnych 7 chorych wymagało dwóch procedur, a kolejnych 3 – 3 zabiegów. W okresie obserwacji wykonano 27 zabiegów u 21 chorych, z tego aż 12 zabiegów (u 9 chorych) dotyczyło konieczności repozycji elektrody. W badaniu Knighta i wsp. [110] w okresie 2,5-letniej obserwacji stymulację resynchronizującą udało się utrzymać w podobnym odsetku chorych (83%). Wśród najczęstszych przyczyn utraty stymulacji resynchronizującej wymieniono: wystąpienie tachyarytmii nadkomorowej (18%), utratę stymulacji lewokomorowej (10%), stymulację nerwu przeponowego (2%), utratę stymulacji prawokomorowej (1%) i infekcję (1%). Piętnaście zabiegów to wymiany urządzeń z powodu wyczerpania baterii, zmiany urządzenia ze stymulatora resynchronizującego na ICD lub konieczność implantacji elektrody podskórnej z powodu wysokiego progu. Średni czas trwania zabiegów – u pierwszych 10 pacjentów był istotnie dłuższy niż u pozostałych 40. Stwierdzono istnienie wysokiej korelacji pomiędzy czasem zabiegu a kolejnym wykonanym wszczepieniem dla pierwszych 20 procedur. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące stymulacji serca sugerują, że lekarz wykonujący procedury implantacji układów resynchronizujących powinien uczestniczyć w 15 zabiegach jako obserwator, a następnie wykonać 20 zabiegów pod nadzorem doświadczonego operatora [111].

Poza istotnym zmniejszeniem amplitudy załamka R (mierzonej na elektrodzie RV) oraz istotnym zmniejszeniem impedancji na wszystkich elektrodach w okresie pierwszego miesiąca od implantacji nie obserwowano zmian w parametrach stymulacji w okresie 6-miesięcznej obserwacji.

Uzyskane wyniki, na tle literatury przedmiotu, wskazują i dokumentują ważne, nowe z punktu widzenia kliniki i terapii spostrzeżenia:

- Udowodniono istnienie zależności pomiędzy rokowaniem odległym (mierzonym śmiertelnością jako punktem końcowym) a natychmiastową (tuż po wdrożeniu stymulacji resynchronizującej) zmianą czasu trwania zespołu QRS (skrócenie  $< 150$  ms) w odpowiedzi na tę terapię jedynie u chorych z wyjściowym czasem trwania QRS  $\geq 150$  ms.
- Mimo że potwierdzony wczesny, elektrokardiograficzny, efekt resynchronizacji nie ulegał zmianie w okresie obserwacji (brak remodelingu elektrycznego), to jego skutki w postaci przebudowy lewej komory w późniejszym okresie determinowały rokowanie odległe.
- Wyniki pracy dowodzą konieczności indywidualnej optymalizacji parametrów resynchronizacji, przy czym brak jest przesłanek dla uznania wyższości którejkolwiek z metod.
- Uzupełnieniem danych literaturowych dotyczących zmian depolaryzacji, objawiających się skróceniem QRS, jest stwierdzenie – utrzymującego się w trakcie obserwacji odległej – zmniejszenia dyspersji depolaryzacji, co dotychczas nie zostało udowodnione.

## WNIOSKI

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie wniosków:

1. Stymulacja resynchronizująca jest szczególnie skuteczna u chorych z zespołem QRS o morfologii bloku lewej odnogi i czasie trwania  $\geq 150$  ms, u których w wyniku zastosowania w leczeniu stymulacji resynchronizującej czas trwania tego zespołu skracał się do wartości  $< 150$  ms, już w warunkach próby ostrej.
2. Badania biochemiczne (NT-proBNP) i metody pracowniane oceny skutków stymulacji resynchronizującej mogą być przydatne w przewidywaniu rokowania odległego, jednak największe znaczenia mają: frakcja wyrzutowa i czas trwania zespołu QRS przed wszczęciem, objętość końcowoskurczowa po 6 miesiącach od wszczęcia układu oraz asynchronia na poziomie zastawki mitralnej.
3. Nieinwazyjne metody oceny objętości wyrzutowej (reoimpedancyjna i pletyzmograficzna) mają ograniczone znaczenia dla optymalizacji stymulacji resynchronizującej.
4. Skrócenie czasu depolaryzacji komórek, mierzone w warunkach próby ostrej po wdrożeniu stymulacji CRT, pozostaje niezmiennie w obserwacji długookresowej niezależnie od remodelingu mechanicznego.
5. Elektrokardiograficzne, w przeciwieństwie do morfologicznych, efekty zoptymalizowanej stymulacji resynchronizującej mierzone w warunkach okołozabiegowych pozwalają przewidzieć skutki odległe; towarzyszy im trwałe skrócenie dyspersji depolaryzacji.
6. Wdrożenie skutecznej stymulacji CRT wymaga relatywnie często rewizji. W początkowej fazie zdobywania doświadczenia istnieje silny związek pomiędzy liczbą wykonanych zabiegów implantacji układu resynchronizującego a czasem ich trwania („krzywa uczenia”).



## STRESZCZENIE

### Wstęp

Przewlekła niewydolność serca to stale narastający problem kardiologii klinicznej. W Polsce szacuje się, że jej objawy są obecne u 700 000 do nawet 1 000 000 chorych, w Europie liczba ta wynosi około 15 milionów. Szczególną grupę wśród pacjentów z niewydolnością serca stanowią chorzy, u których w zapisie ekg obserwuje się wydłużenie czasu trwania zespołów QRS. Śmiertelność u tych chorych, w porównaniu do grupy z prawidłowym czasem trwania zespołu QRS, jest znacząco większa. Pierwsze próby częściowej korekcji zaburzeń hemodynamiki, spowodowanych zaburzeniami sekwencji depolaryzacji, przy użyciu stymulacji serca podjęto na początku lat 90. ubiegłego wieku. Była to klasyczna stymulacja dwujamowa (DDD) z „krótkim” czasem opóźnienia przedsionkowo-komorowego. Korzyści z resynchronizacji śródkomorowej mierzone wydłużeniem dystansu w 6. teście marszu, zwiększeniem maksymalnego zużycia tlenu w badaniu spiroergometrycznym, poprawą w stanie czynnościowym wg NYHA, subiektywną oceną jakości życia, zmniejszeniem liczby hospitalizacji z powodu pogorszenia wydolności serca udowodniono w licznych badaniach klinicznych. Mimo że korzyści z leczenia przy użyciu stymulacji resynchronizującej lewą komorę serca są oczywiste, to jednak tylko 60–70% pacjentów spełniających – zgodnie z obowiązującymi zaleceniami – kryteria wdrożenia tego typu leczenia odpowiada na ten rodzaj leczenia. Mimo publikacji wielu doniesień naukowych, wciąż rodzą się pytania, które pozostają bez przekonujących odpowiedzi: kto jest idealnym kandydatem do terapii resynchronizującej, zmiana jakich parametrów w badaniach: klinicznym i pracownianych pozwala na przewidzenie korzyści wynikających z terapii, w jaki sposób należy programować urządzenie (a może pozostawić ustawienia fabryczne)? Próba odpowiedzi na te pytania była podstawą przeprowadzenia tego badania.

## Cel badania

Celami pracy były: 1) ocena skuteczności stymulacji resynchronizującej lewą komorę serca w porównaniu z klasyczną stymulacją dwujamową (DDD) w warunkach próby ostrej oraz w obserwacji odległej przy zastosowaniu podstawowych parametrów klinicznych, elektrokardiograficznych, echokardiograficznych, laboratoryjnych i nieinwazyjnych wskaźników hemodynamicznych, 2) porównanie zgodności metod optymalizacji czasów opóźnienia przedsionkowo-komorowego (AV delay) i międzykomorowego (V-V delay), 3) ocena wskaźników pozwalających na przewidywanie wyników odległych stymulacji resynchronizującej, 4) ocena skuteczności implantacji stymulatora resynchronizującego, liczby wykonanych zabiegów w badanej grupie chorych oraz podstawowych parametrów elektrycznych w średniookresowej obserwacji.

## Grupa badana

Grupę badaną stanowiło 50 kolejnych chorych, po miesięcznej stymulacji klasycznej przedsionkowo-prawokomorowej (DDD) oraz po takim samym okresie stymulacji resynchronizującej lewą komorę serca (predsionkowo-dwukomorowej, CRT), u których wszczepiono w latach 2004 – 2008 układ umożliwiający zastosowanie tego rodzaju terapii, w I Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, z powodu: 1) niewydolności serca, niezależnie od etiologii, w klasie czynnościowej II-IV wg NYHA oraz zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego z wydłużeniem czasu trwania zespołu QRS  $\geq 120$  ms; i/lub: 2) konieczności zastosowania leczenia przy użyciu stałej elektrostymulacji serca z powodu utrwalonego bloku przedsionkowo-komorowego stopnia II typ 2 lub stopnia III.

## Metody badania

Badanie zaprojektowano jako prospektywną, randomizowaną, krzyżową, pojedynczą ślełą próbę. Wyniki analizowano w oparciu o zasadę planowanego leczenia („intention to treat”). U wszystkich chorych przeprowadzono badanie

kliniczne, wykonywano badanie elektrokardiograficzne, echokardiograficzne, nieinwazyjne hemodynamiczne metodą reoimpedancji i pletyzmografii oraz pobierano próbki krwi w celu oznaczenia stężeń NT-proBNP. Badania te powtarzano po 4 tygodniach klasycznej stymulacji DDD, 4 i 16 tygodniach stymulacji resynchronizującej. Dodatkowo, po wszczepieniu układu dokonywano optymalizacji programu stymulacji resynchronizującej w oparciu o metodę Rittera oraz nieinwazyjne metody oceny hemodynamiki (reoimpedancyjną i pletyzmograficzną).

## Wyniki

Średni wiek chorych wynosił  $59,1 \pm 8,6$  lat, większość stanowili mężczyźni (78%), etiologia niedokrwienna stanowiła przyczynę 40% przypadków niewydolności serca. 8% pacjentów było w klasie IV wg NYHA, 74% w III i 14% w II. Dla pierwszych 20 zabiegów stwierdzono korelację pomiędzy numerem kolejnym a czasem trwania zabiegu (krzywa uczenia). Wartości optymalnych czasów opóźnienia przedsionkowo-komorowego były podobne, gdy je oznaczano metodą Rittera i reoimpedancyjną ( $87 \pm 25$  ms i  $89 \pm 24$  ms,  $p=ns$ ) i istotnie dłuższe, gdy oznaczano je metodą pletyzmograficzną ( $102 \pm 28$  ms,  $p < 0,02$ ). Optymalne czasy opóźnienia międzykomorowego (VV delay) oznaczone metodą reoimpedancji wynosiły  $-6 \pm 14$  ms, a pletyzmografii  $-16 \pm 13$  ms ( $p=0,0010$ ). W okresie 6-miesięcznej obserwacji zaobserwowano poprawę w zakresie klasy czynnościowej NYHA ( $2,8 \pm 0,7$  vs  $1,6 \pm 0,7$ ,  $p=0,0000$ ). Korzyści ze stymulacji resynchronizującej mierzone skróceniem czasu trwania zespołu QRS odnieśli chorzy, u których przed wszczepieniem czas ten wynosił  $\geq 150$  ms. Stymulacja resynchronizująca spowodowała zmniejszenie wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory, objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej oraz wzrost frakcji wyrzutowej. Zmiany te były szczególnie widoczne w grupie pacjentów z czasem trwania zespołu QRS  $\geq 150$  ms przed wszczepieniem układu. Zaobserwowano zmniejszenie amplitudy fali E napływu mitralnego i wydłużenie czasu napełniania lewej komory. Stymulacja resynchronizująca zmniejszyła asynchronię na poziomie zastawki mitralnej, pomiędzy przegrodą a tylną ścianą serca oraz asynchronię międzykomorową. Na podstawie pomiarów hemodynamicznych metodą bioimpedancji stwierdzono, że przed wszczepieniem stymulatora re-

synchronizującego wartości objętości wyrzutowej i pojemności minutowej mierzone metodą reoimpedancji wynosiły odpowiednio:  $59 \pm 18$  ml i  $4,0 \pm 1,1$  l/min. Włączenie stymulacji w klasycznym trybie DDD po optymalizacji opóźnienia przedsionkowo-komorowego spowodowało wzrost SV do  $65 \pm 19$  ml ( $p=0,0074$ ), a CO do  $4,4 \pm 1,4$  l/min ( $p=0,0046$ ). Dodatkowe włączenie stymulacji z elektrody lewokomorowej (tryb CRT) spowodowało dalszy wzrost SV do  $70 \pm 21$  ml ( $p=0,0000$  i  $p=0,0313$ , odpowiednio względem wartości sprzed włączenia stymulacji i w czasie stymulacji DDD z optymalnym opóźnieniem AV), a CO do  $4,7 \pm 1,4$  (odpowiednio:  $p=0,0000$ ,  $p=ns$ ). Wartości SV i CO w czasie stymulacji resynchronizującej były wyższe niż przed wszczęciem układu. Podobne zmiany hemodynamiczne stwierdzono na podstawie nieinwazyjnej oceny hemodynamiki metodą pletyzmografii.

Przed wszczęciem układu resynchronizującego średnie stężenie NT-proBNP w osoczu badanej grupy wynosiło:  $2023 \pm 2498$  pg/ml. Po zakończeniu 1-miesięcznego okresu stymulacji DDD średnie stężenie peptydu nie różniło się istotnie od wartości przed wszczęciem i wynosiło:  $2502 \pm 2858$  pg/ml,  $p=0,0301$ . Stężenia oznaczone w próbkach krwi po zakończeniu 1-miesięcznego okresu stymulacji resynchronizującej nie różniło się istotnie od wartości sprzed wszczęcia, było jednak istotnie niższe niż po zakończeniu fazy stymulacji DDD (CRT:  $1814 \pm 2150$  pg/ml,  $p=0,0031$ ). Po 6 miesiącach obserwacji średnie wartości stężenia NT-proBNP wynosiły  $1699 \pm 2242$  pg/ml i były istotnie niższe zarówno od wartości sprzed wszczęcia ( $p=0,0010$ ), jak i wartości uzyskanych po zakończeniu fazy DDD ( $p=0,0000$ ). Zaobserwowano, że w grupie chorych, u których wyjściowe stężenie NT-proBNP wynosiło  $\geq 1000$  pg/ml obserwowano jego spadek po 6 miesiącach stymulacji resynchronizującej, podczas gdy takich zmian nie obserwowano w grupie pacjentów, u których wyjściowe stężenie NT-proBNP wynosiło  $< 1000$  pg/ml.

W okresie obserwacji długookresowej (mediana 4,5 roku) zmarło 40% chorych. Większe szanse na przeżycie mieli chorzy, u których rozpoznano inną niż niedokrwienią etiologię niewydolności serca, byli w klasie II wg NYHA przed wszczęciem i mieli wyższą frakcję wyrzutową, u których czas trwania zespołu QRS skrócił się z  $\geq 150$  ms do  $< 150$  ms, po 6 miesiącach obserwacji stężenie NT-proBNP wynosiło poniżej 1000 pg/ml, u których doszło do zmniejszenia ob-

jętości końcowoskurczowej oraz zmniejszenia asynchronii na poziomie zastawki mitralnej.

## Wnioski

Poczynione obserwacje pozwalają na wysunięcie następujących wniosków:

1. Stymulacja resynchronizująca jest szczególnie skuteczna u chorych z zespołem QRS o morfologii bloku lewej odnogi i czasie trwania  $\geq 150$  ms, u których w wyniku zastosowania w leczeniu stymulacji resynchronizującej czas trwania tego zespołu skracał się do wartości  $< 150$  ms, już w warunkach próby ostrej.
2. Badania biochemiczne (NT-proBNP) i metody pracowniane oceny skutków stymulacji resynchronizującej mogą być przydatne w przewidywaniu rokowania odległego, jednak największe znaczenie mają: frakcja wyrzutowa i czas trwania zespołu QRS przed wszczęciem, objętość końcowoskurczowa po 6 miesiącach od wszczęcia układu oraz asynchronia na poziomie zastawki mitralnej.
3. Nieinwazyjne metody oceny objętości wyrzutowej (reimpedancyjna i pletyzmograficzna) mają ograniczone znaczenia dla optymalizacji stymulacji resynchronizującej.
4. Skrócenie czasu depolaryzacji komórek, mierzone w warunkach próby ostrej po wdrożeniu stymulacji CRT, pozostaje niezmiennie w obserwacji długookresowej, niezależnie od remodelingu mechanicznego.
5. Elektrokardiograficzne, w przeciwieństwie do morfologicznych, efekty zoptymalizowanej stymulacji resynchronizującej mierzone w warunkach okołozabiegowych pozwalają przewidzieć skutki odległe; towarzyszy im trwałe skrócenie dyspersji depolaryzacji.
6. Wdrożenie skutecznej stymulacji CRT wymaga relatywnie często rewizji. W początkowej fazie zdobywania doświadczenia istnieje silny związek pomiędzy liczbą wykonanych zabiegów implantacji układu resynchronizującego a czasem ich trwania („krzywa uczenia”).

## ABSTRACT

### SELECTED ASPECTS OF A HEART FAILURE TREATMENT WITH CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

Chronic congestive heart failure is an incremental problem in a clinical cardiology. Symptoms are present in approximately 700 000 to 1 000 000 patients in Poland, and 15 millions in Europe. Patients with prolonged QRS duration are of particular interest. Mortality rate among them is much higher in comparison to those with normal QRS duration. First attempts to correct impaired hemodynamic caused by depolarization delay with pacing comes from '90 of XXth century. Classical DDD pacing with short AV delay corrected atrio-ventricular dyssynchrony. Benefits of interventricular resynchronization measured by increase of: a distance in 6. minutes walking test, oxygen consumption, NYHA class reduction, QoL improvement, heart failure hospitalization reduction were confirmed in numerous clinical trials. Effectiveness of CRT pacing is undisputed but unfortunately only 60–70% of patients who fulfilled criteria of inclusion to this therapy according to current guidelines are responders. Some questions related to this therapy still exists: who is an ideal candidate, which clinical and laboratory variables predict an outcome, how a system should be programmed. An attempt to answer these questions encourage to plan this trial.

#### Purpose

The purpose of the current trial were assessment of: 1) effectiveness of resynchronization therapy in comparison to classical DDD pacing in acute changes and during follow-up by means of basic clinical, electrocardiographical, echocardiographical, laboratory parameters and non-invasive hamodynamic measurements; 2) concordance of various method to optimize AV and VV delay; 3) predictors of long term outcome; 4) success rate of CRT system implantation.

#### Patients

Study group consisted of 50 consecutive patients who underwent the resynchronization system implantation in 1<sup>st</sup> Department of Cardiology, Chair of Car-

diology, Karol Marcinkowski University of Medical Sciences. Patients were assessed before implantation, after 4 weeks of DDD pacing, 4 weeks of CRT pacing and after 6 month since implantation in CRT mode. The inclusion criteria were: heart failure, NYHA class II–IV with prolonged QRS duration  $\geq 120$  ms, or patients who required ventricular pacing because AV block of II<sup>o</sup> type 2 or III<sup>o</sup>.

## Methods

The study has been designed as prospective, randomized, cross-over single blind trial. Results were analysed according to the intention-to-treat rule. All patients underwent detailed clinical examination. 12-lead ecg, echocardiography and non-invasive hemodynamic assessment (reoimpedance, plethysmography) were performed. Blood samples for NT-proBNP measurement were collected. All examinations were performed before CRT implantation, after 4 weeks in DDD mode, after 4 and 16 weeks in CRT mode. After implantation AV and VV optimization has been performed according to Ritter's formula and non-invasive hamodynamic measurements.

## Results

Study population consisted of 50 patients, mean age  $59,1 \pm 8,6$  years, 78% males, ischemic etiology of heart failure – 40%. 8% of patients were in NYHA class IV, 74% in III and 14% in II. There was significant correlation between the number of procedure performed and duration of the procedure for first 20 cases (learning curve). Mean optimal AV were similar for Ritter's formula and reoimpedance method ( $87 \pm 25$  vs  $89 \pm 24$  ms,  $p = \text{ns}$ ), and significantly longer for plethysmographic method ( $102 \pm 28$  ms,  $p < 0,02$ ). Optimal VV delay was  $-6 \pm 14$  according to reoimpedance and  $-16 \pm 13$  for plethysmography,  $p = 0,0010$ ). During 6 month follow up there was improvement in NYHA functional class ( $2,8 \pm 0,7$  vs  $1,6 \pm 0,7$ ,  $p = 0,0000$ ). Benefits related to resynchronization therapy were achieved by patients with QRS duration before implantation  $\geq 150$  ms. CRT caused decrease of LVEDD, LVESV and LVEDV and EF increase. The amplitude of E-wave of mitral flow decreased and left ventricular filling time was prolonged after in-

initiation of CRT pacing. Resynchronization pacing decreased asynchrony on the level of mitral valve, between septum and posterior wall, and interventricular asynchrony. Before implantation CO and SV were:  $59 \pm 18$  ml and  $4,0 \pm 1,1$  l/min respectively. During DDD pacing they both increased to  $65 \pm 19$  ml ( $p=0,0074$ ),  $4,4 \pm 1,4$  l/min. Further increase was observed after switching on the left ventricular lead:  $70 \pm 21$  ml ( $p=0,0000$ ),  $4,7 \pm 1,4$  ( $p=0,0000$ ).

Before implantation of a device mean NT-proBNP level was  $2023 \pm 2498$  pg/ml. After 1 month of DDD pacing concentration of a peptide was  $2502 \pm 2858$  pg/ml and does not differ from baseline. After 4 weeks of CRT pacing NT-proBNP concentrations were significantly lower than during DDD phase ( $1814 \pm 2150$  pg/ml,  $p=0,0031$ ). After 6 month follow-up levels of a peptide decreased to  $1699 \pm 2242$  pg/ml and were significantly lower than at baseline and after 4 weeks in DDD mode. In patients with baseline levels of NT-proBNP over 1000 pg/ml the significant decrease was observed after 6 month follow-up. There was no such changes observed in patients with baseline concentration of NT-proBNP < 1000 pg/ml.

During follow-up (median 4,5 year) 40% of patients died. Better prognosis was related to non-ischemic etiology, NYHA II before implantation, higher EF, QRS duration  $\geq 150$  ms before implantation and < 150 ms during CRT pacing and after 6 month of follow-up: NT-proBNP < 1000 pg/ml, lower LVESV, less pronounced asynchrony on the level of mitral annulus.

## Conclusions

1. Resynchronization therapy is highly effective in patients with LBBB pattern and QRS duration  $\geq 150$  ms in whom this therapy causes decrease in QRS duration < 150 ms.
2. Biochemical and laboratory evaluation to assess long term prognosis may be useful but the most important are: ejection fraction, QRS duration before implant and left ventricular end-systolic volume and asynchrony after 6 month follow-up.
3. Non-invasive method to assess hemodynamics (reoimpedance, plethysomgraphy) are of limited importance for optimizing CRT system.



4. Shortening of depolarization during acute phase is constant during long follow-up independently to mechanical remodeling.
5. Electrocardiographic in contrast to morphologic effects of resynchronization therapy measured peri-operatively allow to predict long term outcome; they are accompanied by persistent shortening of depolarization dispersion.
6. Resynchronized pacing requires for its effectiveness relatively frequent system revisions. At the first steps the significant correlation exists between the number of procedure and its time duration.

## SPIS TABEL I RYCIN

## TABELE

Tabela 1. Czynniki ryzyka rozwoju niewydolności serca w populacji 70-latków [10]	13
Tabela 2. Echokardiograficzne wskaźniki oceny dyssynchronii [38]	17
Tabela 3. Plan badań wykonywanych w poszczególnych fazach badania	24
Tabela 4. Parametry mierzone i obliczane metodą reoimpedancji	30
Tabela 5. Siła związku badanych zmiennych	34
Tabela 6. Dane demograficzne i kliniczne chorych	35
Tabela 7. Odsetek pacjentów przyjmujących leki z poszczególnych grup w różnych fazach badania	36
Tabela 8. Typy zabiegów wykonanych u chorych w grupie badanej w okresie obserwacji	37
Tabela 9. Lokalizacja elektrody lewokomorowej	39
Tabela 10. Typy wszczepionych urządzeń do stymulacji resynchronizującej	39
Tabela 11. Wartości progów stymulacji na elektrodach: przedsionkowej, prawokomorowej i lewokomorowej w różnych fazach badania [V]	41
Tabela 12. Wartości czasu trwania zespołów QRS w odprowadzeniu V6 w okresie okołozabiegowym w zależności od trybu stymulacji	48
Tabela 13. Zmiany czasu trwania zespołu QRS w odprowadzeniu V6 w zależności od fazy badania dla całej grupy oraz dla podgrup z czasem trwania zespołu QRS < 150 ms i ≥ 150 ms	50
Tabela 14. Wymiary prawej komory, tylnej ściany serca i aorty w poszczególnych fazach badania	54
Tabela 15. Wartości LVEDV i LVESV w poszczególnych fazach badania w podgrupie chorych czasem trwania średniego zespołu QRS ≥ 150 ms	58
Tabela 16. Wartości prędkości przepływu przez zastawkę mitralną w kolejnych fazach badania	58
Tabela 17. Czasy napełniania lewej komory w kolejnych fazach badania	59
Tabela 18. Wartości opóźnienia ruchu tylnej ściany względem przegrody międzykomorowej (wartości rzeczywiste i bezwzględne)	61
Tabela 19. Wartości wybranych parametrów hemodynamicznych ocenianych metodą bioimpedancji przed włączeniem stymulacji, w czasie klasycznej stymulacji DDD i stymulacji CRT	65
Tabela 20. Wartości wybranych parametrów hemodynamicznych ocenianych metodą bioimpedancji po 6 miesiącach obserwacji: bez stymulacji, w czasie klasycznej stymulacji DDD i stymulacji CRT	65
Tabela 21. Wartości wybranych parametrów hemodynamicznych ocenianych metodą bioimpedancji w poszczególnych fazach badania	66
Tabela 22. Różnice w podstawowych wyjściowych parametrach klinicznych pomiędzy podgrupami chorych, którzy zmarli i przeżyli w okresie obserwacji	71
Tabela 23. Wartości podstawowych, wyjściowych parametrów w podgrupie z $QRS_0 \geq 150$ ms i $QRS_{CRT0} < 150$ ms ( $\Delta QRS+$ ) a resztą badanej populacji ( $\Delta QRS-$ )	76

Tabela 24. Wyniki jednoczynnikowej regresji logistycznej ocenianych parametrów echokardiograficznych przed wszczęciem układu, wpływających istotnie na iloraz szans na przeżycie	78
Tabela 25. Wyniki jednoczynnikowej regresji logistycznej ocenianych parametrów echokardiograficznych po zakończeniu 6-miesięcznego okresu obserwacji wpływających istotnie na iloraz szans na przeżycie	78
Tabela 26. Ocena ryzyka zgonu w jednoczynnikowej analizie regresji proporcjonalnego modelu Coxa	79
Tabela 27. Czynniki istotnie zwiększające ryzyko zgonu w wieloczynnikowej analizie regresji proporcjonalnego modelu Coxa	79

## RYCINY

Rycina 1. Mechanizmy prowadzące do zgonu w zależności od klasy czynnościowej niewydolności serca wg NYHA	12
Rycina 2. Schemat badania	23
Rycina 3. Zasady pomiaru podstawowych parametrów niezbędnych do obliczenia optymalnego czasu opóźnienia przedsionkowo-komorowego wg wzoru Rittera	29
Rycina 4. Rozmieszczenie elektrod do rejestracji krzywych bioimpedancji ( <a href="http://www.medis-de.com/">http://www.medis-de.com/</a> , za zgodą)	29
Rycina 5. Rejestrowane krzywe w aparacie Niccomo ( <a href="http://www.medis-de.com/">http://www.medis-de.com/</a> , za zgodą)	30
Rycina 6. Skumulowany odsetek uzyskania skutecznej stymulacji resynchronizującej w zależności od liczby zabiegów	37
Rycina 7. Korelacja pomiędzy numerem kolejnym pacjenta a czasem trwania zabiegu dla pierwszych 20 chorych	38
Rycina 8. Korelacja pomiędzy numerem kolejnym pacjenta a czasem trwania zabiegu dla chorych o numerach 21–50	39
Rycina 9. Wartości amplitudy załamków P i R na elektrodach: przedsionkowej, prawokomorowej i lewokomorowej w różnych fazach badania [mV]	40
Rycina 10. Wartości impedancji elektrod: przedsionkowej, prawokomorowej i lewokomorowej w różnych fazach badania [Om]	40
Rycina 11. Odsetek pacjentów z optymalnymi wartościami czasu opóźnienia przedsionkowo-komorowego wyznaczonego na podstawie wzoru Rittera oraz metodą pletyzmografii i reoimpedancji	41
Rycina 12. Korelacja pomiędzy optymalnymi wartościami opóźnienia AV wyznaczonymi wg wzoru Rittera i metodą reoimpedancji	42
Rycina 13. Korelacja pomiędzy optymalnymi wartościami opóźnienia AV wyznaczonymi metodami reoimpedancji i pletyzmografii	42
Rycina 14. Odsetek pacjentów z optymalnymi wartościami czasu opóźnienia międzykomorowego wyznaczonego metodą pletyzmografii i reoimpedancji	43
Rycina 15. Zmiana klasy czynnościowej wg NYHA u 48 chorych, którzy ukończyli 6-miesięczny okres obserwacji	45
Rycina 16. Wartości BMI w poszczególnych fazach badania (Średnia ± SD)	46
Rycina 17. Wartości ciśnienia tętniczego krwi w poszczególnych fazach badania	47

Rycina 18. Zmiany czasu trwania średniego zespołu QRS w poszczególnych trybach stymulacji w zależności od wyjściowego czasu trwania QRS sprzed wszczęcia układu	48
Rycina 19. Zmiany czasu trwania zespołu QRS w poszczególnych fazach badania w zależności od czasu trwania zespołu QRS przed wszczęciem	49
Rycina 20. Korelacja pomiędzy skróceniem średniego czasu trwania QRS w 12-odprowadzeniowym ekg w trybie stymulacji resynchronizującej pomiędzy wartościami uzyskanymi po 6 miesiącach obserwacji i tuż po wszczęciu w porównaniu do wartości sprzed wszczęcia	51
Rycina 21. Zmiany odchylenia standardowego średniej czasów trwania zespołów QRS z 12 odprowadzeń ekg	52
Rycina 22. Zmiany wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory w poszczególnych fazach badania	53
Rycina 23. Zmiany grubości przegrody międzykomorowej w poszczególnych fazach badania	53
Rycina 24. Zmiany wymiaru lewego przedsionka w poszczególnych fazach badania	54
Rycina 25. Zmiany LVEDD w podgrupach ze średnim czasem trwania zespołów QRS < 150 ms i ≥ 150 ms w poszczególnych fazach badania	55
Rycina 26. Wartości LVEDV w poszczególnych fazach badania	55
Rycina 27. Wartości LVESV w poszczególnych fazach badania	56
Rycina 28. Wartości EF w poszczególnych fazach badania	56
Rycina 29. Zmiany EF w poszczególnych fazach badania w podgrupach ze średnim czasem trwania QRS przed zabiegiem < 150 i ≥ 150 ms	57
Rycina 30. Wartości frakcji napełniania w poszczególnych fazach badania	60
Rycina 31. Wartości bezwzględne opóźnienia ruchu części bocznej pierścienia mitralnego względem części przegrodowej w poszczególnych fazach badania	61
Rycina 32. Zmiany bezwzględnego opóźnienia ruchu części bocznej i przegrodowej pierścienia mitralnego w zależności od wyjściowego czasu trwania zespołu QRS (< 150 vs ≥ 150 ms) w poszczególnych fazach badania	62
Rycina 33. Różnice w czasie trwania skurczu izowolumetrycznego prawej i lewej komory w poszczególnych fazach badania	62
Rycina 34. Wartość różnicy czasów skurczu izowolumetrycznego lewej i prawej komory w grupach z wyjściowym czasem trwania zespołów QRS < 150 i ≥ 150 ms w poszczególnych fazach badania	63
Rycina 35. Bezwzględne wartości różnic czasu trwania skurczu izowolumetrycznego lewej i prawej komory w poszczególnych fazach badania	63
Rycina 36. Bezwzględne wartości różnic czasów skurczu izowolumetrycznego prawej i lewej komory u pacjentów z czasem trwania wyjściowego QRS < 150 i ≥ 150 ms w poszczególnych fazach badania	64
Rycina 37. Zmiany wartości CO [l/min] w poszczególnych fazach badania	67
Rycina 38. Zmiany wartości SV [ml] w poszczególnych fazach badania	67
Rycina 39. Zmiany wartości CO [l/min] w poszczególnych fazach badania	69
Rycina 40. Zmiany wartości SV [ml] w poszczególnych fazach badania	69
Rycina 41. Wartości stężeń w poszczególnych fazach badania w zależności od wartości NT-proBNP oznaczonych przed wszczęciem układu resynchronizującego	70
Rycina 42. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera w grupie badanej	72
Rycina 43. Przyczyny zgonów	72
Rycina 44. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od płci	73

Rycina 45. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia w zależności od etiologii niewydolności serca. A. Dla całej grupy badanej. B. Dla chorych, którzy przeżyli co najmniej 4-letni okres obserwacji	73
Rycina 46. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia w zależności od klasy czynnościowej NYHA	74
Rycina 47. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera u chorych w zależności od szerokości zespołu QRS przed wszczepieniem układu resynchronizującego	74
Rycina 48. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera w zależności od czasu trwania zespołów QRS w czasie stymulacji resynchronizującej (w próbie ostrej – po wszczepieniu układu). A. Cała grupa; B. Podgrupa pacjentów z czasem trwania zespołów QRS $\geq 150$ ms przed wszczepieniem układu	75
Rycina 49. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera w zależności od czasu trwania zespołów QRS w czasie stymulacji resynchronizującej (faza CRT). A. Cała grupa; B. Podgrupa pacjentów z czasem trwania zespołów QRS $\geq 150$ ms przed wszczepieniem układu	75
Rycina 50. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera w zależności od czasu trwania zespołów QRS w czasie stymulacji resynchronizującej (6M). A. Cała grupa; B. Podgrupa pacjentów z czasem trwania zespołów QRS $\geq 150$ ms przed wszczepieniem układu	77
Rycina 51. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera w zależności od stężeń NT-proBNP $\geq 1000$ pg/ml vs $< 1000$ pg/ml oznaczone: A. Przed wszczepieniem układu resynchronizującego; B. Po miesiącu stymulacji w fazie CRT badania; C. Po 6 miesiącach obserwacji (faza 6M – stymulacja resynchronizująca)	77
Rycina 52. Krzywa ROC przewidywania zgonu dla punktu odcięcia $EF_0 < 22\%$	80
Rycina 53. Krzywa ROC przewidywania zgonu dla punktu odcięcia $LVESV_{6M} > 137$ ml	80

## PIŚMIENNICTWO

(Endnotes)

- [1] Karasek D., Kubica A., Sinkiewicz W.: Epidemia niewydolności serca – problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. *Folia Cardiol. Excerpta*. 2008;3:242-8.
- [2] NFZ: Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>
- [3] Bleumink G.S., Knetsch A.M., Sturkenboom M.C.J.M. i wsp.: Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *Eur. Heart J.* 2004;25:1614-9.
- [4] Chen J., Normand S.-L.T., Wang Y., Krumholz H.M.: national and Regional Trends in Heart failure Hospitalization and Mortality rates for Medicare Beneficiaries, 1998-2008. *JAMA* 2011;306:1669-78.
- [5] Ko D.T., Tu J.V., Masoudi F.A. i wsp.: Quality of care and outcomes of older patients with heart failure hospitalized in the United States and Canada. *Arch. Intern. Med.* 2005;165:2486-92.
- [6] Johansen H., Strauss B., Arnold J.M. i wsp.: On the rise: The current and projected future burden of congestive heart failure hospitalization in Canada. *Can. J. Cardiol.* 2003;19:430-5.
- [7] Ahmed A., Aronow W.S., Freg J.L.: Higher New York Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am. Heart J.* 2006;151:444-50.
- [8] Salomon S.D., Anavekar N., Skali H. i wsp.: Influence of Ejection Fraction on Cardiovascular Outcomes in a Broad Spectrum of Heart failure Patients. *Circ.* 2005;112:3738-44.
- [9] MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- [10] Kalogeropoulos A., Georgiopoulos V., Kritchevsky B. i wsp.: Epidemiology of Incident Heart Failure in a Contemporary Elderly Cohort. *Arch. Intern. Med.* 2009;169:708-15.
- [11] Jankowska E.A.: Niewydolność serca [w:] red. Szczeklik A., Tendera M.: Kardiologia, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2010, tom II: 698.
- [12] The Consensus Trial Study Group: Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 1987;316:1429-35.
- [13] Kjeksbus J., Swedberg K., Snapinn S.: Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). *Am. J. Cardiol.* 1992;69:103-7.
- [14] The SOLVD Investigators: Effects of Enalapril on Survival in Patients with reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 1991;325:293-302.

- [15] CIBIS II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- [16] Krum H., Roecker E.B., Mohacsi P. i wsp.: Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003;289:712-8.
- [17] Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp.: The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in patients with Severe Heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999;341:709-17.
- [18] Gottipaty V.K., Krelis S.P., Lu F. i wsp.: The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;33(suppl.A):145A.
- [19] Silvet H., Amin J., Padmanabhan S., Pai R.G.: Increased QRS Duration Reduces Survival in Patients with left Ventricular Dysfunction. Results from a Cohort of 2263 Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;33(suppl.A):145A.
- [20] Masoudi F.A., Havranek E.P., Smith G. i wsp.: Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41:207-23.
- [21] Aaronson K.D., Schwartz J.S., Chen T.-m. i wsp.: Development and Prospective Validation of a Clinical Index to Predict Survival in Ambulatory Patients Referred for Cardiac transplant Evaluation. *Circ.* 1997;95:2660-7.
- [22] Hochleitner M., Hortnagl H., Fridrich L., Gschnitzer F.: Long-term efficacy of physiologic dual-chamber pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1992;70:1320-5.
- [23] Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T. i wsp.: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:873-80.
- [24] Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. i wsp.: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002;346:1845-53.
- [25] Auricchio A., Stellbrink C., Block M. i wsp.: Effects of pacing Chamber and Atrioventricular Delay on Acute Systolic Function of Paced Patients with Congestive Heart Failure. *Circ.* 1999;99:2993-3001.
- [26] Auricchio A., Stellbrink C., Sack S. i wsp.: Long-Term Clinical Effect of Hemodynamically Optimized Cardiac Resynchronisation Therapy in Patients With Heart Failure and Ventricular Conduction Delay. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39:2026-33.
- [27] Auricchio A., Stellbrink C., Butter C. i wsp.: Clinical Efficacy of cardiac Resynchronization Therapy Using Left Ventricular Pacing in Heart Failure Patients Stratified by Severity of Ventricular Conduction Delay. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42:2109-16.
- [28] Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. i wsp.: Cardiac-Resynchronisation Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2004;350:2140-50.

- [29] Cleland J.G.F., Daubert J.-C., Erdmann E. i wsp.: The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:1539-49.
- [30] Tang A.S.L., Wells G.A., Talajic M. i wsp.: Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:2385-95.
- [31] Linde C., Abraham W.T., Gold M.R. i wsp.: Randomized Trial of cardiac Resynchronization in Midly Symptomatic Heart Failure Patients and in Asymptomatic Patients with left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52:1834-43.
- [32] Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. i wsp.: Cardiac-Resynchronization Therapy for Prevention of Heart-Failure Patients. *N. Engl. J. Med.* 2009;361:1329-38.
- [33] Yu C.-M., Fang F, Fung J W.-H. i wsp.: Biventricular Pacing Superior to Right Ventricular Pacing in Bradycardia Patients with Preserved Systolic Function: Two-year Results of PACE. ESC Congress 2011, Monachium, Niemcy: Late Breaking Trial – doniesienie ustne.
- [34] Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. i wsp.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur. Heart. J.* 2008;29:2388-2442.
- [35] Dickstein K., Vardas P.E., Auricchio A. i wsp.: 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure. *Europace* 2010;12:1526-36.
- [36] Beshai J.F., Grimm R.A., Nagueh S.F. i wsp.: Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart failure with Narrow QRS Complexes. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:2461-71.
- [37] Daubert C., Leclercq C.: Letter to the editor. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:1865.
- [38] Donal E., Leclercq C., Linde C., Daubert J.-C.: Effects of cardiac resynchronization therapy on disease progression in chronic heart failure. *Eur. Heart. J.* 2006;27:1018-25.
- [39] Chung E.S., Leon A.R., Tavazzi L. i wsp.: Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circ.* 2008;117:2608-16.
- [40] Bader H., Garrigue S., Lafitte S. i wsp.: Intra-Left Ventricular Electromechanical Asynchrony. A New Independent Predictor of Severe cardiac Events in Heart failure Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43:248-56.
- [41] Bleeker G.B., Kaandorp A.M., Lamb H.J. i wsp.: Effect of Posterolateral Scar Tissue on Clinical and Echocardiographic Improvement after Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ.* 2006;113:969-76.
- [42] Ansalone G., Giannantoni P., Ricci R. i wsp.: Doppler Myocardial Imaging to Evaluate the Effectiveness of Pacing Sites in patients Receiving Biventricular Pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39:489-99.
- [43] Ariga R., Tayebjee M., Benefield A. i wsp.: Greater Three-Dimensional Ventricular Lead Tip Separation is Associated with Improved Outcome after Cardiac Resynchronization Therapy. *PACE* 2010;33:1490.



- [44] Saxon L.A., Olshansky B., Volosin K. i wsp.: Influence of Left Ventricular Lead Location on Outcomes in the COMPANION Study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009;20:764-8.
- [45] Mullens W., Grimm R.A., Verga T. i wsp.: Insights from a cardiac Resynchronization Optimization Clinic as Part of a Heart Failure Disease Management Program. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53:765-73.
- [46] Diaz-Infante E., Mont L., Leal J. i wsp.: Predictors of Lack of response to resynchronization Therapy. *Am. J. Cardiol.* 2005;95:1436-40.
- [47] Henry W.L., DeMaria A., Gramiak R. i wsp.: Report of the American Society of Echocardiography Nomenclature and Standards in Two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1980;62:212-17.
- [48] Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. i wsp.: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J. Am. Soc. Echo.* 1989;2:358-67.
- [49] Wesseling K.H., Jansen J.R.C., Settels J.J. i wsp.: Computation of aortic flow from pressure in human using nonlinear, three element model. *J. Appl. Physiol.* 1993;74:2566-2573
- [50] Jansen J.R.C., Schreuder J.J., Mulier J.P. i wsp.: A comparison of cardiac output derived from the arterial pressure wave against thermodilution in cardiac surgery patients. *Br. J. Anesth.* 2001;87:212-222.
- [51] Pfister R., Scholz M., Wielckens K. I wsp.: Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur. J. Heart Fail.* 2004;6:289-93.
- [52] de Bold A.J.: Atrial Natriuretic Factor: A Hormone Produced by the Heart. *Science* 1985;230:767-70.
- [53] Struthers A.D.: How to use natriuretic peptide levels for diagnosis and prognosis. *Eur. Heart J.* 1999;20:1374-5.
- [54] Ott L.: Introduction to the analysis of variance. (In: An Introduction to Statistical Methods and data Analysis). Duxbury Press, Boston 1984: 325-60.
- [55] Brzezinski R., Stachowski R.: Założenia ANOVA i metody ich sprawdzania. [W:] Zastosowanie analizy wariancji w eksperymentalnych badaniach psychologicznych). PWN, Warszawa 1984:112-186.
- [56] Miller T., Orzeszyna S. (red.): Elementy statystyki medycznej. PZWL, Warszawa 1982.
- [57] Domański C., Pruska K.: Nieklasyczne testy statystyczne. PWE, Warszawa 2000:217,221.
- [58] Oktaba W.: Elementy statystyki medycznej i metodyka doświadczalnictwa.
- [59] Góralski A.: Metody opisu i wnioskowania statystycznego w psychologii i pedagogice. PWN, Warszawa 1987.
- [60] Bland M.: Introduction to Medical Statistics. 3<sup>rd</sup> Ed., Oxford University Press, 2000:321, 324.

- [61] Stanisław A.: Przystępny kurs statystyki z zastosowaniem STATISTICA PL na przykładach z medycyny. Tom III. StatSoft Polska, Kraków 2006.
- [62] Tanaka Y, tada H, Yamashita E. i wsp.: Change in Blood Pressure Just after Initiation of cardiac Resynchronization Therapy Predicts Long-Term Clinical Outcome in Patients With Advanced Heart Failure. *Circ. J.* 2009;73:288-94.
- [63] Lecoq G., Leclercq C., Lary E. i wsp.: Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur. Heart J.* 2005;26:1094-100.
- [64] Bonakdar H.R., Jorat M., Fazelifar A.F. i wsp.: Prediction of response to cardiac resynchronization therapy using simple electrocardiographic and echocardiographic tools. *Europace* 2009;11: 1330-7.
- [65] Yu C.-M., Chan J.Y.-S., Zhang Q. i wsp.: Biventricular Pacing in Patients with Bradycardia and Normal Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2009;361:2123-34.
- [66] Zareba W., Klein H., Cygankiewicz I. i wsp.: Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circ.* 2011;123:1061-72.
- [67] Voigt A., Barrington W., Ngwu O. i wsp.: Biventricular Pacing Reduces Ventricular Arrhythmic Burden and Defibrillator Therapies in Patients with Heart Failure. *Clin. Cardiol.* 2006;29:74-77.
- [68] Cabrera-Bueno F, Fernandez-Pastor J., Molina-Mora M.J. i wsp.: Combined resynchronization therapy and automatic defibrillator in advanced non-ischaemic heart failure: the importance of QRS width. *Europace* 2010;12:92-5.
- [69] Buck S., Maass A.H., Nieuwland W. i wsp.: Impact of interventricular lead distance and the decrease in septal-to-lateral delay on response to cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2008;10:1313-9.
- [70] Gold M., Birgersdotter-Green U., Singh J.P. i wsp.: The Role of Ventricular Electrical Delay to Predict Left Ventricular Remodeling With Cardiac Resynchronization Therapy. Results from SMART-AV trial. ESC Congress 2011, Paris. Late Breaking Trials, 29.08.2011.
- [71] Diaz-Infante E., Mont L., Leal J. i wsp.: Predictors of Lack of response to Resynchronization Therapy. *Am. J. Cardiol.* 2005;95:1436-40.
- [72] Pitzalis M.V., Iacoviello M., Romito R. i wsp.: Cardiac Resynchronization Therapy Tailored by Echocardiographic Evaluation of Ventricular Asynchrony. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40:1615-22.
- [73] Marcus G.M., Rose E., Viora E.M. i wsp.: 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;46:2208-14.
- [74] Rouleau F, Merheb M., Geffroy S. i wsp.: Echocardiographic Assessment of the Interventricular Delay of Activation and Correlation to the QRS Width in Dilated Cardiomyopathy. *PACE* 2001;24:1500-6.

- [75] Sogaard P, Egeblad H, Kim W.Y. i wsp.: 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.
- [76] Yu C.M., Fung W.H., Lin H. i wsp.: Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2003;91:684-8.
- [77] Bax J.J., Bleeker G.B., Marvic T.H. i wsp.: Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44:1834-40.
- [78] Panicka M., Bartunek J., De Bruyne B i wsp.: Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circ.* 2004;109:978-83.
- [79] Gorcsan J., Kanzaki H., Bazaz R. i wsp.: Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am. J. Cardiol.* 2004;93:1178-81.
- [80] Yu C.M., Fung J.W., Zhang Q. i wsp.: 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. *Circ.* 2004;110:66-76.
- [81] Bordacher P, Lafitte S., Reuter S. i wsp.: Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44:2157-65.
- [82] Van de Veire N., Bleeker G.B., De Sutter J. i wsp.: Tissue synchronization imaging accurately measures left ventricular dyssynchrony and predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2007;93:1034-9.
- [83] Bertini M., Valzania C., Biffi M. i wsp.: Interventricular Delay Optimization: A Comparison among Three Different Echocardiographic Methods. *Echocardiography* 2010;27:38-43.
- [84] Kindremann M., Frohlig G., Doerr T., Schieffer H.: Optimizing the AV Delay in DDD Pacemaker Patients with High Degree AV Block: Mitral Valve Doppler Versus Impedance Cardiography. *PACE* 1997;20:2453-62.
- [85] Tse H.-F., Yu C., Park E., Lau C.-P.: Impedance Cardiography for Atrioventricular Interval Optimization During Permanent Left Ventricular Pacing. *PACE* 2003;26:189-91.
- [86] Braun M.U., Schnabel A., Rauwolf Th. i wsp.: Impedance Cardiography as a Noninvasive Technique for Atrioventricular Interval Optimization in Cardiac Resynchronization Therapy. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2005;13:223.
- [87] Scherhag A., Kaden J.J., Kentschke E. i wsp.: Comparison of Impedance cardiography and Thermodilution-Derived Measurements of Stroke Volume and Cardiac Output at rest and During Exercise Testing. *Cardiovasc. Drug. Ther.* 2005;19:141-7.

- [88] Heinroth K.M., Elster M., Nuding S. i wsp.: Impedance cardiography: a useful and reliable tool in optimization of cardiac resynchronization devices. *Europace* 2007;9:744-50.
- [89] Khan F.Z., Virdee A.S., Pugh P.J. i wsp.: Non-invasive cardiac output measurements based on bioimpedance for optimization of atrio- and interventricular delays. *Europace* 2009;11:1666-74.
- [90] Morales M.-A., Startari U., Panchetti L. i wsp.: Atrioventricular Delay Optimization by Doppler-Derived Left Ventricular dP/dt Improves 6-Month Outcome of resynchronized Patients. *PACE* 2006;29:564-8.
- [91] Whinnett Z.I., Davies J.E.R., Nott G. i wsp.: Efficiency, reproducibility and agreement of five different hemodynamic measures for optimization of cardiac resynchronization therapy. *Intern. J. Cardiol.* 2008;129:216-26.
- [92] Jansen A.H.M., Bracke F.A., van Dantzig J.M. i wsp.: 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;97:552-7.
- [93] Melzer C., Borges A.C., Knebel F. i wsp.: Echocardiographic AV-interval optimization in patients with reduced left ventricular function. *Cardiovas. Ultrasound.* 2004;2:30.
- [94] Kerlan J.E., Sawhney N.S., Waggoner A.D. i wsp.: Prospective comparison of echocardiographic atrioventricular delay optimization methods for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2006;3:148-154.
- [95] Kedia N., Ng K., Apperson-Hansen C. i wsp.: Usefulness of Atrioventricular Delay Optimization Using Doppler Assessment of Mitral Inflow in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. *Am. J. Cardiol.* 2006;98:780-5.
- [96] Wu L.Q., Gu G., Cao M. i wsp.: Optimization of atrioventricular delay by surface electrocardiography during dual chamber pacing. *Chin. Med. J.* 2006;119:454-457.
- [97] Strohmer B., Pichler M., Froemmel M. i wsp.: Evaluation of Atrial Conduction Time at various Sites of Right Atrial Pacing and Influence on Atrioventricular Delay Optimization by Surface Electrocardiography. *PACE* 2004;27:468-74.
- [98] Zhang Q., Fung J.W.-H., Chan Y.-S. i wsp.: The role of repeating optimization of atrioventricular interval during interim and long term follow-up after cardiac resynchronization therapy. *Intern. J. Cardiol.* 2008;124:211-7.
- [99] Gold M., Niazi I., Giudici M. i wsp.: Acute Hemodynamic Effects of Atrial Pacing with Cardiac Resynchronization Therapy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009;20:894-900.
- [100] Melzer C., Bondke H., Kober T. i wsp.: Should we use rate-adaptive AV delay in cardiac resynchronization therapy-pacing? *Europace* 2008;10:53-8.

- [101] Bogaard M.D, Kirkels J.H., Hauer R.N.W. i wsp.: Should We Optimize Cardiac Resynchronization Therapy During Exercise? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010;21:1307-16.
- [102] Mokrani B., Lafitte S., Deplagne A. i wsp.: Echocardiographic study of the optimal atrioventricular delay at rest and during exercise in recipients of cardiac resynchronization therapy systems. *Heart Rhythm* 2009;6:972-7.
- [103] Valzania C., Eriksson M.J., Boriani G., Gadler F.: Cardiac resynchronization therapy during rest and exercise: comparison of two optimization methods. *Europace* 2008;10:1161-9.
- [104] Bertini M., Ziacchi M., Biffi M. i wsp.: Interventricular Delay Interval Optimization in cardiac Resynchronization Therapy Guided by Echocardiography Versus Guided by Electrocardiographic QRS Interval Width. *Am. J. Cardiol.* 2008;102:1373-7.
- [105] Baker J.H., McKenzie III J., Beau S. i wsp.: Acute Evaluation of Programmer-Guided AV/PV and VV Delay Optimization Comparing an IEGM Method and Echocardiogram for Cardiac Resynchronization Therapy in Heart failure Patients an Dual Chamber ICD Implants. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007;18:185-91.
- [106] Lenarczyk R., Kowalski O., Kukulski T. i wsp.: Mid-term outcomes of triple-site vs. Conventional cardiac resynchronization therapy: A preliminary study. *Intern. J. Cardiol.* 2009;133:87-94.
- [107] van Bommel R.J., Bax J.J., Abraham W.T. i wsp.: Characteristics of heart failure patients associated with good an poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur. Heart J.* 2009;30:2470-7.
- [108] Leyva F., Foley P.W.X., Chalil S. i wsp.: Female Gender is Associated with a Better Outcome after Cardiac Resynchronization Therapy. *PACE* 2011;34:82-8.
- [109] Gradaus R., Stuckenberg V., Loher A. i wsp.: Diastolic filling pattern and left ventricular diameter predict response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2008;94:1026-31.
- [110] Knight B.P., Desai A., Coman J. i wsp.: Long-Term Retention of Cardiac Resynchronization Therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44:72-7.
- [111] Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.-J. i wsp.: Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* 2007;28:2256-95.

