

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Stanković

**Povezanost mehaničke asinhronije leve komore,
volumetrijskog odgovora i dugoročnog preživljavanja
bolesnika sa hroničnom srčanom slabošću lečenih
resinhronizacionom terapijom**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Ivan Stanković

**The association of left ventricular mechanical dyssynchrony,
volumetric response and long-term survival in patients with
chronic heart failure treated with cardiac resynchronization
therapy**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018.

Mentor:

Prof. dr Aleksandar N.Nešković, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Članovi komisije:

Prof. dr Biljana Putniković, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Arsen Ristić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Anastazija Stojšić Milosavljević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

Datum odbrane:

Zahvaljujem se svim svojim učiteljima, a posebno:

- Prof. dr Aleksandru N. Neškoviću, svom mentoru, na neprekidnoj podršci, savetima i ličnom primeru istrajnosti i nepokolebljivosti.
- Prof. dr Jens-Uwe Voigt-u, svom mentoru tokom stručnog usavršavanja u Luvenu, na nesebičnoj pomoći, strpljenju i stalnom podsećanju da se može više i bolje.
- Svojim saradnicima iz evropskih centara i Kliničko-bolničkog centra Zemun koji su učestvovali u istraživanju – na podršci, razumevanju i prijateljstvu.

Beograd, 2018.

Povezanost mehaničke asinhronije leve komore, volumetrijskog odgovora i dugoročnog preživljavanja bolesnika sa hroničnom srčanom slabošću lečenih resinhronizacionom terapijom

Rezime

Uvod Resinhronizaciona terapija (RT) postala je deo standardnog lečenja bolesnika sa srčanom insuficijencijom i proširenim QRS intervalom, ali oko 30-50% bolesnika ne odgovori adekvatno na ovaj vid lečenja. Postojanje mehaničke asinhronije (MA) čini se logičnim preduslovom uspeha RT, ali su dosadašnji rezultati bazirani na ovom principu bili razočaravajući. Novi princip definisanja MA zasnovan na vizuelnim fenomenima asinhronne kontrakcije leve komore mogao bi da poboljšlja selekciju kandidata za RT.

Cilj Istražiti povezanost vizuelno procenjene MA, volumetrijskog odgovora i dugoročnog preživljavanja bolesnika sa srčanom insuficijencijom lečenih RT i uporediti odgovor bolesnika sa intrinzičkim i jatrogenim blokom leve grane (BLG).

Metode Istraživanjem je obuhvaćeno 1060 bolesnika lečenih RT prema važećim preporukama i 155 bolesnika koji nisu lečeni RT. MA je definisana kao prerana kontrakcija septuma i klaćenje vrha leve komore i vizuelno je procenjena pre i 12 ± 6 meseci nakon implantacije RT pejsmejker. Volumetrijski odgovor je definisan kao smanjenje end-sistolnog volumena leve komore (ESV) za $\geq 15\%$. Smrt bilo kog porekla tokom prosečnog perioda praćenja od 46 meseci nakon implantacije bila je primarni ishod istraživanja.

Rezultati Oba parametra MA, ukoliko su korigovana RT, udruženi su sa volumetrijskim odgovorom sa tačnošću od 82% (klaćenje vrha) i 77% (septalni trzaj). Takođe, oba parametra su nezavisno udružena sa boljim preživljavanjem nakon RT i imaju dodatnu vrednost u odnosu na kliničke parametre i širinu QRS intervala u identifikaciji odgovora na RT (klaćenje vrha: koeficijent rizika 0.40, 95% interval poverenja (IP) 0.30–0.53, $p < 0.001$; septalni trzaj: koeficijent rizika 0.45, 95% IP 0.34–0.61, $p < 0.001$). Smanjenje ESV nezavisno je udruženo sa preživljavanjem, tako da je svakih 10% smanjenja ESV udruženo sa 8% smanjenja mortaliteta ($p = 0.0039$). Nije bilo značajnih razlika u volumetrijskom odgovoru (unakrsni odnos 0.71; 95% IP 0.33 – 1.53; $p = 0.385$) i dugoročnom preživljavanju bolesnika sa intrinzičkim i jatrogenim BLG (koeficijent rizika 1.101; 95% IP 0.658 – 1.842; $p = 0.714$).

Zaključak Specifičan obrazac asinhronne mehaničke kontrakcije, koga vizuelno karakterišu klaćenje vrha i septalni trzaj, udružen je sa povoljnim odgovorom na RT. Korekcija oba parametra je indikator efektivne RT. Povoljan volumetrijski odgovor godinu dana nakon RT snažno je udružen sa povoljnom dugoročnom prognozom. Verovatnoća povoljnog odgovora i prognoza bolesnika prevashodno zavise od prisustva MA, a ne od prirode bloka leve grane.

Ključne reči: mehanička asinhronija, resinhronizaciona terapija, preživljavanje, ehokardiografija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Kardiologija

The association of left ventricular mechanical dyssynchrony, volumetric response and long-term survival in patients with chronic heart failure treated with cardiac resynchronization therapy

Abstract

Background Cardiac resynchronization therapy (CRT) has become an established treatment option for patients with heart failure (HF) and wide QRS width, but 30-50% of patients do not respond to this treatment. The presence of mechanical dyssynchrony (MD) seems like a logical prerequisite for CRT success but previous results have been disappointing. New principles of defining MD based on visual phenomena of left ventricular dyssynchronous contraction might improve patient selection for CRT.

Aims To investigate the relationship of visually assessed MD, volumetric response, and long-term survival of HF patients undergoing CRT and to compare CRT response of patients with intrinsic and iatrogenic left bundle branch block (LBBB).

Methods A total of 1060 patients treated with CRT under current guidelines and 155 patients eligible for but not treated with CRT were included. MD was defined as a premature septal contraction (septal flash, SF) or apical rocking (ApRock) and was visually assessed before and 12±6 months post-implantation. Volumetric response was defined as a left ventricular end-systolic volume (ESV) decrease of $\geq 15\%$. The occurrence of death of any cause during a median period of 46 months was the primary endpoint of the study.

Results Both parameters of MD, if corrected by CRT, were associated with reverse remodelling with an accuracy of 82 and 77%. In addition, both parameters were independently associated with lower all-cause mortality after CRT and had an incremental value over clinical variables and QRS width for identifying CRT responders (ApRock: hazard ratio 0.40, 95% confidence interval (CI) 0.30–0.53, $p < 0.001$); SF: hazard ratio 0.45 95% CI 0.34–0.61, $p < 0.001$). ESV change is independently associated with survival, with an 8% reduction in mortality for every 10% decrease in LVESV ($p=0.0039$). There was no significant difference in volumetric response (odds ratio 0.71; 95% CI 0.33 – 1.53; $p=0.385$) and long-term survival between patients with RVP and intrinsic LBBB (hazard ratio 1.101; 95% CI 0.658 – 1.842; $p=0.714$).

Conclusions A specific mechanical dyssynchrony pattern, characterized by ApRock and SF, is associated with a more favourable long-term survival after CRT. Correction of both parameters is also an indicator of effective therapy. Volumetric response assessed at 1-year after CRT is strongly associated with long-term mortality. The likelihood of volumetric response and a favorable long-term survival are mainly determined by the presence of MD and not by the nature of LBBB.

Key words: mechanical dyssynchrony, cardiac resynchronization therapy, survival, echocardiography

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Cardiology

SADRŽAJ

1.0. UVOD.....	1
1.1 Selekcija bolesnika za resinhronizacionu terapiju	1
1.2 Definisanje povoljnog odgovora na resinhronizacionu terapiju	5
1.3 Električna i mehanička asinhronija u hroničnom pejsingu	6
2.0. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	8
3.0. MATERIJAL I METODE.....	9
3.1 Snimanje i obrada ehokardiografskih podataka.....	10
3.2 Vizuelna procena mehaničke asinhronije.....	10
3.3 Definicija septalnog trzaja i klaćenja vrha.....	10
3.4 Kvantifikacija mehaničke asinhronije.....	11
3.5 Detekcija obrasca asinhronije kontrakcije u bloku leve grane primenom strejna.....	13
3.6 Procena miokardnog ožiljka.....	14
3.7 Definicija volumetrijskog odgovora.....	15
3.8 Poređenje intrinzičkog i jatrogenog bloka leve grane.....	15
3.9 Statistička analiza.....	16
4.0. REZULTATI.....	18
4.1 Mehanička asinhronija i volumetrijski odgovor nakon RT.....	19
4.2 Mehanička asinhronija i preživljavanje nakon RT.....	22
4.3 Mehanička asinhronija kod bolesnika sa intermedijarnom širinom QRS kompleksa.....	25
4.4 Mehanička asinhronija i ishod RT kod bolesnika sa antibradikardnim pejsmejkerima.....	26
4.5 Mehanička asinhronija i volumetrijski odgovor na RT.....	27
4.6 Poređenje prognoze bolesnika sa jatrogenim i intrinzičkim blokom grane nakon RT.....	30
4.7 Volumetrijski odgovor i preživljavanje nakon RT.....	33
4.8 Ekstenzivnost promena volumena leve komore i preživljavanje.....	37
4.9 Optimalna granična vrednost promene volumena leve komore.....	39
4.10 Mehanička asinhronija kod bolesnika sa blokovima grana koji nisu lečeni RT.....	41
5.0. DISKUSIJA.....	44
6.0. ZAKLJUČCI.....	52
7.0. LITERATURA.....	53

1.0 UVOD

1.1 Selekcija bolesnika za resinhronizacionu terapiju

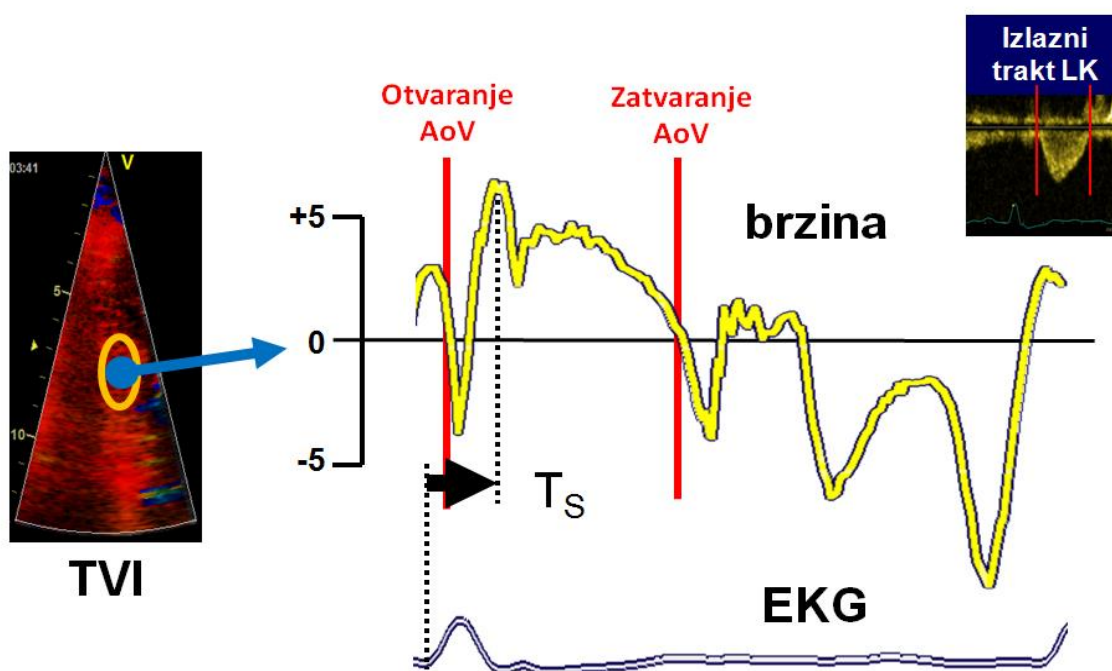
Srčana insuficijencija jedan je od vodećih uzorka hospitalizacija i umiranja sa prevalencom od 1-2% u adultnoj populaciji u razvijenim zemljama (1). Lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom i značajno sniženom ejectionom frakcijom (EF) leve komore (LK) uglavnom je farmakološko uz revaskularizaciju miokarda kod bolesnika sa ishemijskom etiologijom, pod uslovom da je izvodljiva uz prihvatljiv rizik. Bolesnici sa teškom disfunkcijom LK koji ne reaguju na standardno lečenje, mogu biti upućeni na implantaciju kardiovertera-defibrilatora ili na resinhronizacionu terapiju (RT), uz uslov da imaju i proširen QRS kompleks na elektrokardiogramu (EKG) u slučaju RT (1).

Resinhronizaciona terapija je postala standardni način lečenja bolesnika sa srčanom slabošću koji ne reaguju na višemesečnu optimalnu farmakološku terapiju. Kriterijumi za implantaciju resinhronizacionog pejsmejker, pored simptoma srčane slabosti (NYHA II-IV), obuhvataju značajno sniženu ejectionu frakciju leve komore ($EFLK \leq 35\%$) i proširen QRS kompleks (≥ 130 ms). Ovi kriterijumi su tokom poslednjih 10 godina nekoliko puta menjani na osnovu novih saznanja iz randomizovanih studija. Tako se nekoliko puta menjala vrednost EFLK ($\leq 30\%$, $\leq 35\%$, $\leq 40\%$), NYHA klasa (I-II, II, II-III, III, II-III-IV, III-IV) (2-10), kao i vrednost širine QRS kompleksa (≥ 120 ms, ≥ 130 ms, ≥ 150 ms) (3-6,8,10,11,12). Nivo preporuka se menjao i nakon studija koje su pokazale bolji odgovor bolesnika sa blokom leve grane (BLG) u odnosu na druge konfiguracije QRS kompleksa (13). Konačno, mogući štetni efekat RT kod bolesnika sa uskim QRS kompleksom doveo je do povećanja praga za implantaciju sa 120 ms u ESC preporukama iz 2013. godine (14) na 130 ms u poslednjim ESC preporukama iz 2016.godine (1,15).

Međutim, oko 30-50% bolesnika koji ispunjavaju ove kriterijume ne reaguje povoljno na resinhronizaciju (1). Implantacija resinhronizacionog pejsmejker u bolesnika koji potencijalno neće povoljno odgovoriti na ovo lečenje dovodi do značajnih, nepotrebnih troškova, izlaže bolesnika određenom riziku invazivne procedure, a može i indukovati mehaničku asinhroniju tamo gde nije postojala pre implantacije (16). Prema analizi iz 2010.godine, ukoliko bi svi kandidati za RT u Evropi dobili pejsmejker, troškovi lošeg odgovora na terapiju iznosili bi oko 7,5 milijardi evra; pored toga, u velikim studijama, ukupna stopa komplikacija tokom implantacije RT iznosila je oko 14% i uglavnom je povezana sa implantacijom elektroda (17).

Perioperativna smrtnost se kreće oko 0,8%, dok je stopa neuspeha implantacije RT oko 9% (17). Shodno tome, duže od 15 godina ulažu se naponi da se kriterijumi za selekciju poboljšaju i predvide bolesnici koji neće reagovati na RT. Selekcija bolesnika koji će povoljno odgovoriti na RT bazira se na dva osnovna koncepta – prisustvo mehaničke asinhronije kao osnovnog korektibilnog supstrata, kao i prisustvo dovoljne količine vitalnog miokarda koji može biti reverzno remodelovan kada se ukoloni patološki električno-mehanički obrazac aktivacije LK (18,19,20,21).

Postojanje mehaničke asinhronije je istraživački koncept koji podrazumeva da je upravo mehanička asinhronija osnovni supstrat za resinhronizaciju i preduslov uspeha terapije (22,23). Heterogenost kontrakcije leve komore izazvana sporom provodljivošću električnih signala (korektibilna intraventrikularna asinhronija) može se detektovati naprednim ehokardiografskim tehnikama. Pored intraventrikularne asinhronije, govori se i o značaju atrioventrikularne (između pretkomora i komora) i interventrikularne (između leve i desne komore) mehaničke asinhronije (24). U prvobitnim studijama, korišćenjem metode tkivnog Doppler-a, mehanička asinhronija je bila definisana kao razlika u vremenima dostizanja najvećih brzina kretanja miokarda različitih segmenata leve komore (25,26,27,28,29). Osnovni principi procene mehaničke asinhronije metodom zasnovanom na tkivnom Doppler-u prikazani su na Slici 1 i Slici 2.



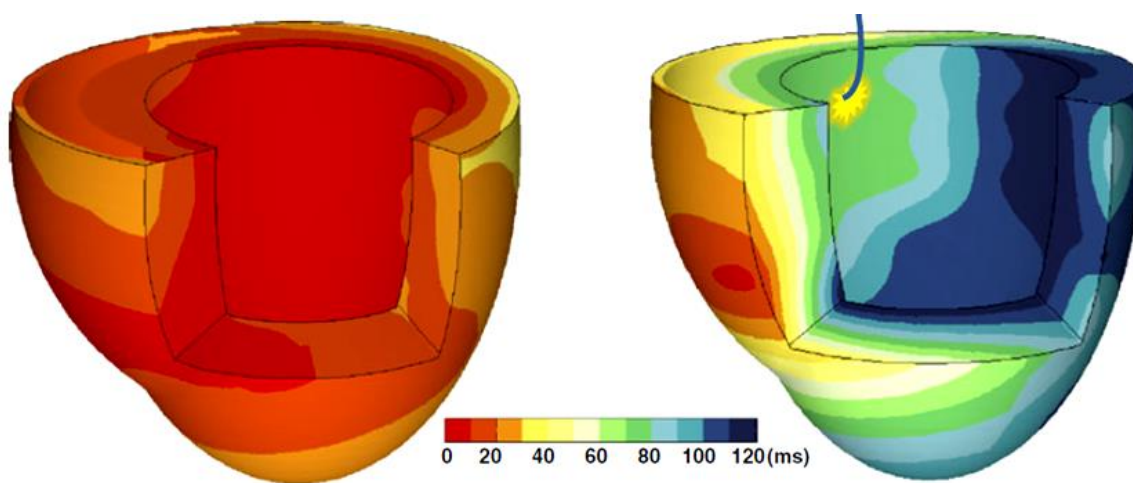
Slika 1. Procena mehaničke asinhronije metodom tkivnog Doppler-a (TVI). Nakon dobijanja krive brzine kretanja željenog segmenta leve komore, potrebno je precizirati vreme otvaranja i zatvaranja aortne valvule (AoV) kako bi se definisalo trajanje sistole komore. Podaci o vremenskim intervalima se dobijaju pulsni Doppler-om iz spektralnog zapisa protoka u izlaznom traktu leve komore (LK). Nakon toga, meri se vreme od početka QRS kompleksa na elektrokardiogramu (EKG) do najvišeg sistolnog vrha krive brzine (Ts).



Slika 2. Kvantifikacija mehaničke asinhronije metodom tkivnog Doppler-a. U zavisnosti od parametra, postupci dobijanja krive brzine miokarda i intervala Ts koji su ilustrovani na **Slici 1**, obavljaju se za dva bazalna segmenta (septalni i lateralni u preseku 4 šupljine), 6 bazalnih segmenata ili 12 bazalnih i midventrikularnih segmenata leve komore u apikalnim presecima 4 šupljine (A4Š), 2 šupljine (A2Š) i uzdužnom apikalnom preseku (APLAX). Parametri mehaničke asinhronije se izračunavaju kao razlika između najveće ili najmanje vrednosti Ts ili kao standardna varijacija Ts 6 bazalnih ili 12 bazalnih i midventrikularnih segmenata leve komore.

Procena mehaničke asinhronije zasnovana na metodi tkivnog Doppler-a bila je suočena sa fundamentalnim problemom merenja brzine, a ne asinhronije kontrakcije, kao i brojnim praktičnim problemima samog merenja, poput analize signala sa artefaktima, prisutva krive sa više vrhova ili sa dva vrha istih amplituda, kao i postojanjem samo pozitivne krive. Nakon većeg broja pozitivnih unicentričnih studija, procena mehaničke asinhronije bila je na kratko uvršćena u zvanične preporuke za selekciju bolesnika za resinhronizacionu terapiju (30). Međutim, nakon razočaravajućih rezultata multicentrične, prospektivne studije (31) koja je pokazala da ni jedan od

predloženih parametara mehaničke asinhronije nije dovoljno pouzdan za kliničku primenu, entuzijazam za korišćenje mehaničke asinhronije je nestao i zvanične preporuke su sada bazirane isključivo na električnoj asinhroniji, odnosno širini QRS kompleksa (1). Nakon pažljivog sagledavanja razloga zbog kojih prethodni koncept mehaničke asinhronije nije prošao test kliničke validnosti, došlo se do zaključka da novi koncepti moraju biti zasnovani na već utvrđenim elektromehaničkim interakcijama kod bolesnika sa blokom leve grane, a da pritom budu dovoljno jednostavni za kliničku primenu. Novi koncept definisanja i procene mehaničke asinhronije koji je testiran u ovom istraživanju podrazumeva da je temporalna rezolucija ljudskog oka dovoljna da primeti mehaničke posledice usporenog kretanja električnog impulsa kod bolesnika sa proširenim QRS kompleksom. Prikaz električne aktivacije miokarda leve komore kod bolesnika na normalnim provođenjem i BLG prikazan je na Slici 3.



Slika 3. Normalna i patološka električna aktivacija miokarda leve komore (animalni model). Kod normalne aktivacije miokarda (levo), električni impuls sprovodnim sistemom stiže brzo do svih delova leve komore što dovodi do sinhronne kontrakcije; kod bloka leve grane (desno), električni impuls se sporo širi miokardom desne komore, preko septuma ka posterolateralnom zidu leve komore gde stiže sa najvećim zakašnjenjem. Shodno tome, prvo dolazi do aktivacije i kontrakcije septuma, a značajno kasnije posterolateralnog zida leve komore. Izvor slike: Strik M et al. J Cardiovasc Trans Res 2012; 5(2): 117–126.

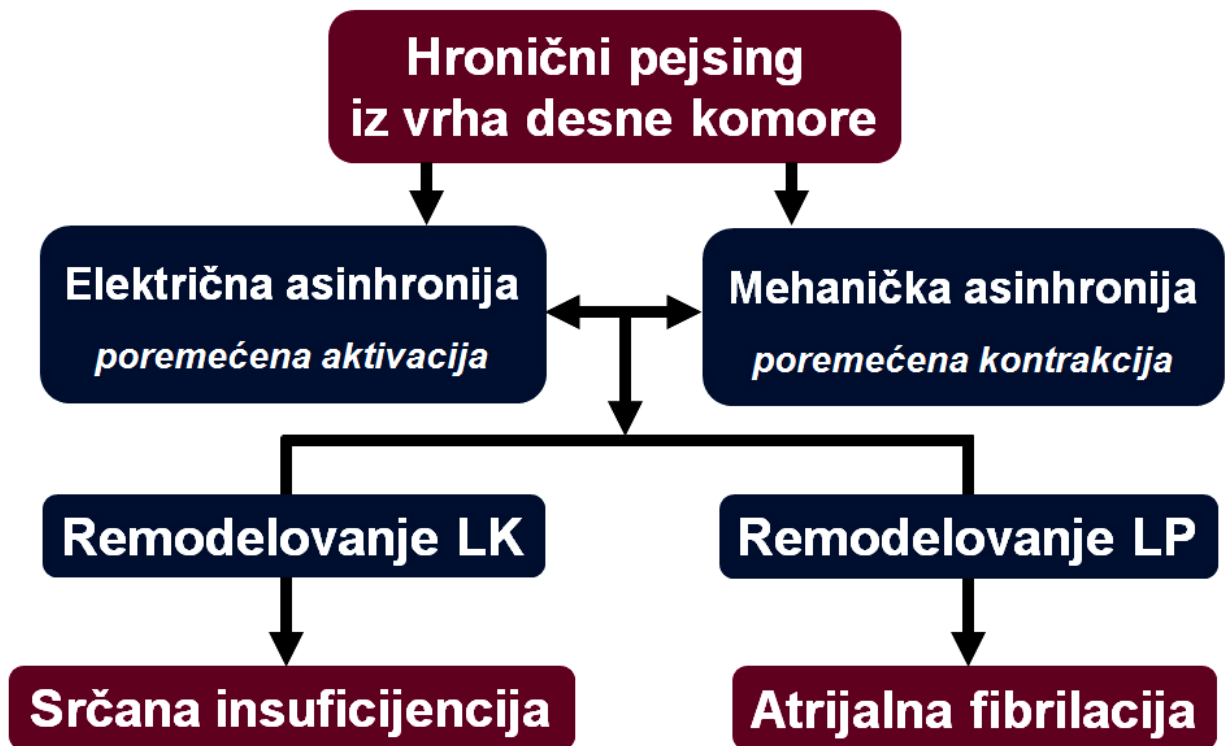
U ovom istraživanju testirana su dva vizuelna, ehokardiografska mehanička fenomena – septalni trzaj (eng. *septal flash*) i klaćenje vrha leve komore (engl. *apical rocking*) i njihova udruženost sa ishodima bolesnika lečenih resinhronizacionom terapijom (32,33).

1.2 Definisane povoljnog odgovora na resinhronizacionu terapiju

Pored kontroverzne uloge mehaničke asinhronije u selekciji bolesnika za resinhronizaciju, ne postoji konsenzus ni oko definicije povoljnog odgovora na terapiju. U najširem smislu, povoljan odgovor na RT može se definisati na tri načina: (1) **klinički odgovor**, kao simptomatsko poboljšanje ocenjeno smanjenjem NYHA klase, poboljšanim kvalitetom života procenjeno posebnim upitnicima ili boljim rezultatom na 6-minutnom testu hoda; (2) **volumetrijski odgovor**, procenjen kao reverzno remodelovanje ili porast EFLK; (3) **poboljšanje ishoda**, procenjeno smanjenjem broja hospitalizacija zbog srčane slabosti, potrebe za mehaničkom potporom ili transplantacijom srca i nižim mortalitetom. Shodne tome, postoji preko 20 definicija odgovora na RT u različitim studijama, dok podudarnost između različitih definicija odgovora na RT nije idealna (34,35). Iako je svako poboljšanje bolesnika sa srčanom insuficijencijom koji su rezistentni na farmakološko lečenje značajno, odgovor na RT obično se definiše volumetrijskim odgovorom i to smanjenjem end-sistolnog volumena (ESV) leve komore za 10-15% (reverzno remodelovanje LK) tokom perioda od 3-6 meseci nakon implantacije (36,37). Prednost volumetrijske definicije odgovora na RT je relativna objektivnost i dokazana povezanost za boljim ishodom nakon implantacije, dok je takva veza između kliničkog odgovora i ishoda manje izvesna (35,37). Međutim, odsustvo značajnog reverznog remodelovanja LK ne mora u svim slučajevima da predstavlja odsustvo odgovora na RT. Kliničko iskustvo sugerise da blago reverzno remodelovanje ili čak nepromenjeni volumeni mogu biti bolji od dalje ekspanzije volumena LK i funkcionalnog propadanja. Pored toga, značajan procenat bolesnika koji su inicijalno bili bez volumetrijskog odgovora nakon 3-6 meseci od implantacije, mogu da nastave da sporo popravljaju funkciju LK i da nakon dužeg vremena ipak dostignu značajne reverzno remodelovanje LK (38). Pokazano je da obe grupe bolesnika imaju slično poboljšanje dužine života, bez obzira na vreme tokom kojeg je došlo do značajnog reverznog remodelovanja (38). Zbog toga je trenutna praksa deljenja bolesnika na one sa odgovorom i bez odgovora na RT na osnovu rano detektovanog smanjenja ESV za 10-15% neutemeljena i moguće pogrešna (39).

1.3 Električna i mehanička asinhronija u hroničnom pejsingu

Oko 600 000 bolesnika u svetu godišnje dobije antibradikardni pejsmejker prema utvrđenim indikacijama. Najveći broj bolesnika nema značajne tegobe nakon implantacije uređaja, ali se kod jednog broja bolesnika javljaju značajna električna i mehanička asinhronija koje mogu dovesti do remodelovanja leve pretkomore i atrijalne fibrilacije, kao i do remodelovanja LK, pada EF i srčane slabosti (Slika 3) (40).



Slika 4. Shematski prikaz neželjnih efekata hroničnog pejsinga iz vrha desne komore na srčanu funkciju. Sa pojavom asinhronije dolazi do asimetrične hipertrofije i dilatacije leve komore (LK), pojave mitralne regurgitacije, povećanog stresa zida i pritisaka punjenja leve komore, uz fibrozu i pad sistolne funkcije. Na nivou leve pretkomore (LP) dolazi do dilatacije i fibroze koje dalje vode ka atrijalnoj fibrilaciji. Modifikovano prema Gillis MA. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7(5):968-77.

Hronični pejsing iz vrha desne komore proširuje QRS kompleks i indukuje asinhronu električnu aktivaciju LK koja podseća na obrazac koji se viđa u intrinzičkom BLG (41,42). Rezultati više studija su pokazali da je značajan procenat hroničnog pejsinga iz vrha DK povezan sa većom

incidencijom hospitalizacija zbog novonastale ili pogoršane srčane insuficijencije, kao i većom smrtnošću, posebno ukoliko su bolesnici u vreme implantacije imali značajno sniženu sistolnu funkciju LK (43,44). Oko 20-25% bolesnika sa srčanom slabošću koji se upućuju na resinhronizaciju već ima implantiran stalni konvencionalni (antibradikardni) pejsmejker. Međutim, malo se zna o potencijalnim razlikama u odgovoru na terapiju ovih bolesnika i onih sa intrinzičkim blokom leve grane.

2.0 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Radna hipoteza ovog istraživanja je bila da su prisustvo i korekcija vizuelnih ehokardiografskih parametara mehaničke asinhronije – klaćenja vrha i septalnog trzaja – udruženi sa povoljnim volumetrijskim odgovorom i preživljavanjem bolesnika nakon RT.

Shodno tome, ciljevi istraživanja bili su:

1. Ispitivanje udruženosti vizuelnih ehokardiografskih parametara mehaničke asinhronije leve komore sa volumetrijskim odgovorom nakon RT;
2. Ispitivanje udruženosti vizuelnih ehokardiografskih parametara mehaničke asinhronije leve komore sa preživljavanjem bolesnika nakon RT;
3. Ispitivanje prognostičkog značaja definicije volumetrijskog odgovora nakon RT;
4. Upoređivanje ishoda nakon RT kod bolesnika sa intrinzičkim blokom leve grane i hroničnim pejsingom iz vrha desne komore

3.0 MATERIJAL I METODE

Ovim retrospektivnim, multicentričnim istraživanjem obuhvaćeno je 1060 bolesnika koji su lečeni RT u jednom od 6 evropskih centara u periodu od marta 1999.godine do oktobra 2012. godine - Heart and Diabetes Centre of North-Rhine Westphalia, Bad Aynhausen, Nemačka; Cardiovascular Center Aalst, Alst, Belgija; University Hospital Gasthuisberg, Luven, Belgija; St. Vinzenz Hospital, Keln, Nemačka; Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norveška; Silesian Center for Heart Diseases, Zabrze, Poljska (32,33,45).

Posebnu grupu ispitanika činilo je 155 bolesnika koji su zbog srčane insuficijencije bili hospitalizovani u Kliničko-bolničkom centru Zemun (KBC Zemun) između januara 2011.godine i decembra 2014. godine, a nisu lečeni RT, niti upućeni na RT (46).

Svi bolesnici (i oni koji nisu lečeni RT) su uključeni u istraživanje ukoliko su ispunjavali kriterijume Evropskog udruženja kardiologa za lečenje RT u vreme implantacije ili razmatranja implantacije resinhronizacionog pejsing sistema. U istraživanje su uključeni simptomatski bolesnici sa ishemijskom i neishemijskom srčanom slabošću (NYHA klasa II-IV), značajno sniženom EFLK ($\leq 35\%$) i proširenim QRS kompleksom (≥ 120 ms), pod uslovom da nisu povoljno reagovali na optimalno farmakološko lečenje u trajanju od bar 3 meseca pre razmatranja implantacije uređaja. Svi bolesnici sa ishemijskom kardiomiopatijom bili su prethodno optimalno revaskularizovani.

Podaci o mortalitetu dobijeni su uvidom u nacionalne registre umrlih, bolničke informacione sisteme, zdravstvene kartone bolesnika ili telefonskim kontaktom sa nadležnim lekarima ili članovima porodice bolesnika. Istraživanje je odobrila Komisija za etička pitanja Univerziteta Gastusberg u Luvenu (Belgija) i Etički komitet KBC Zemun.

Bolesnicima je implantiran resinhronizacioni pejsing sistem, u 40% slučajeva sa defibrilatorom, prema standardnoj proceduri, sem grupi bolesnika iz KBC Zemun koji su lečeni samo farmakološkom terapijom. Uslov za uključivanje u studiju bilo je i postojanje ehokardiografskih pregleda sačuvanih u digitalnom formatu, snimljenih pre i 12 ± 6 meseci nakon implantacije.

3.1 Snimanje i obrada ehokardiografskih podataka

Ehokardiografski podaci su snimljeni komercijalno dostupnim mašinama (Vivid 5, 7 i E9) proizvođača Vingmed Ultrasound iz Norveške. Svi snimci su digitalno sačuvani i odloženo analizirani na radnim stanicama EchoPAC istog proizvođača. Istraživači nisu bili upoznati sa bilo kojim podacima bolesnika u vreme analize ehokardiografskih pregleda; ehokardiografski pregledi pre i nakon implantacije RT analizirani su odvojeno, bez uvida u prethodni nalaz. Volumeni i ejskciona frakcija leve komore mereni su metodom diska po Simpsonu iz apikalnih preseka 4- i 2-šupljine (47).

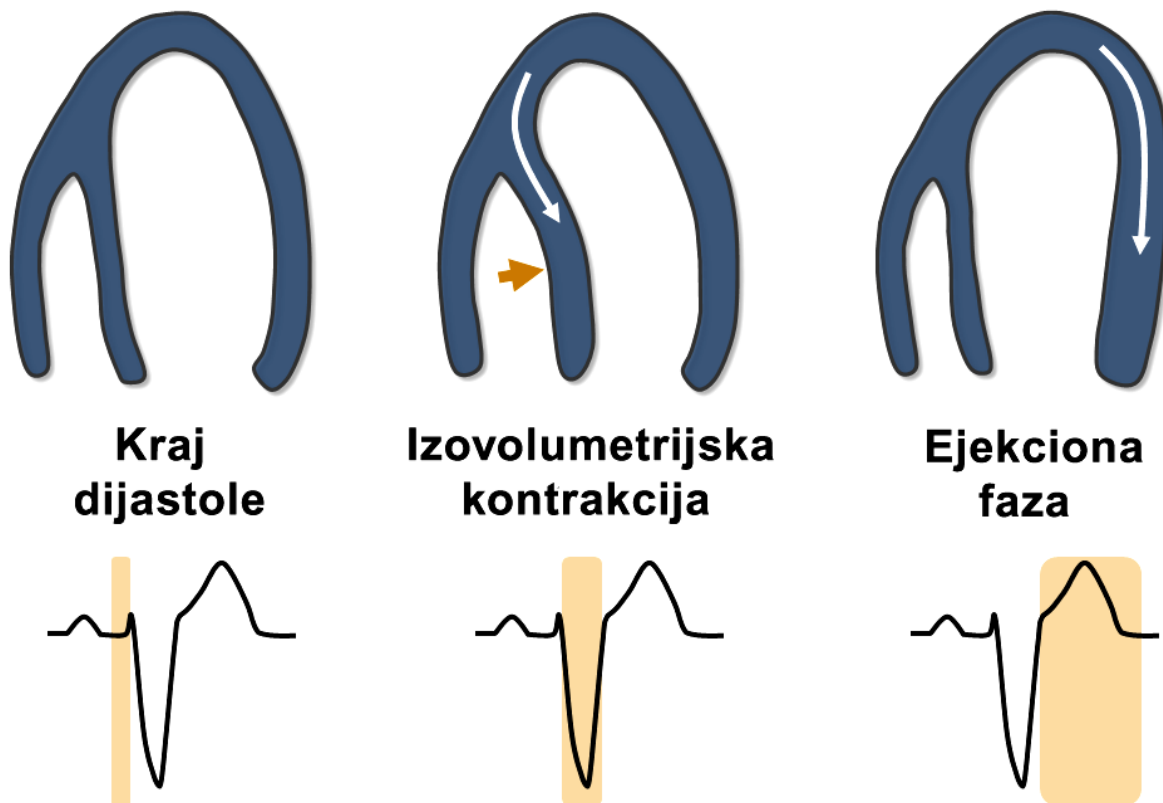
3.2 Vizuelna procena mehaničke asinhronije

Mehanička asinhronija je vizuelno procenjivana analizom dvodimenzionalnih ehokardiografskih snimaka pre i 12 ± 6 meseci nakon implantacije RT od strane 6 istraživača iz 3 centra. Istraživači su imali između 3 i 10 godina ehokardiografskog iskustva i svi su bili podvrgnuti inicijalnom treningu vizuelnog analiziranja asinhronije korišćenjem 10 primera koji nisu bili deo istraživanja.

Ehokardiogram svakog bolesnika je analiziran od strane dva istraživača koji nisu bili upućeni u druge podatke bolesnika, niti u rezultate analize drugog istraživača. Isti kriterijumi su bili korišćeni za bolesnike sa intrinzičkim i jatrogenim BLG. U slučaju neslaganja, rezultati analize trećeg istraživača korišćeni su za dobijanje većinske odluke.

3.3 Definicija septalnog trzaja i klaćenja vrha

U apikalnom preseku četiri šupljine, klaćenje vrha srca se karakteriše inicijalnim pomeranjem vrha srca ka septumu usled prevremene, kratkotrajne kontrakcije septuma i kasnijim pomeranjem vrha srca ka lateralnom zidu tokom najvećeg dela sistole (49). U istom preseku, septalni trzaj se karakteriše kratkim, brzim pokretom septuma ka unutra, u ranoj sistoli (tokom trajanja QRS kompleksa). Shematski prikaz tipičnog sleda električnih i mehaničkih događaja u bolesnika sa BLG prikazan je na Slici 5.



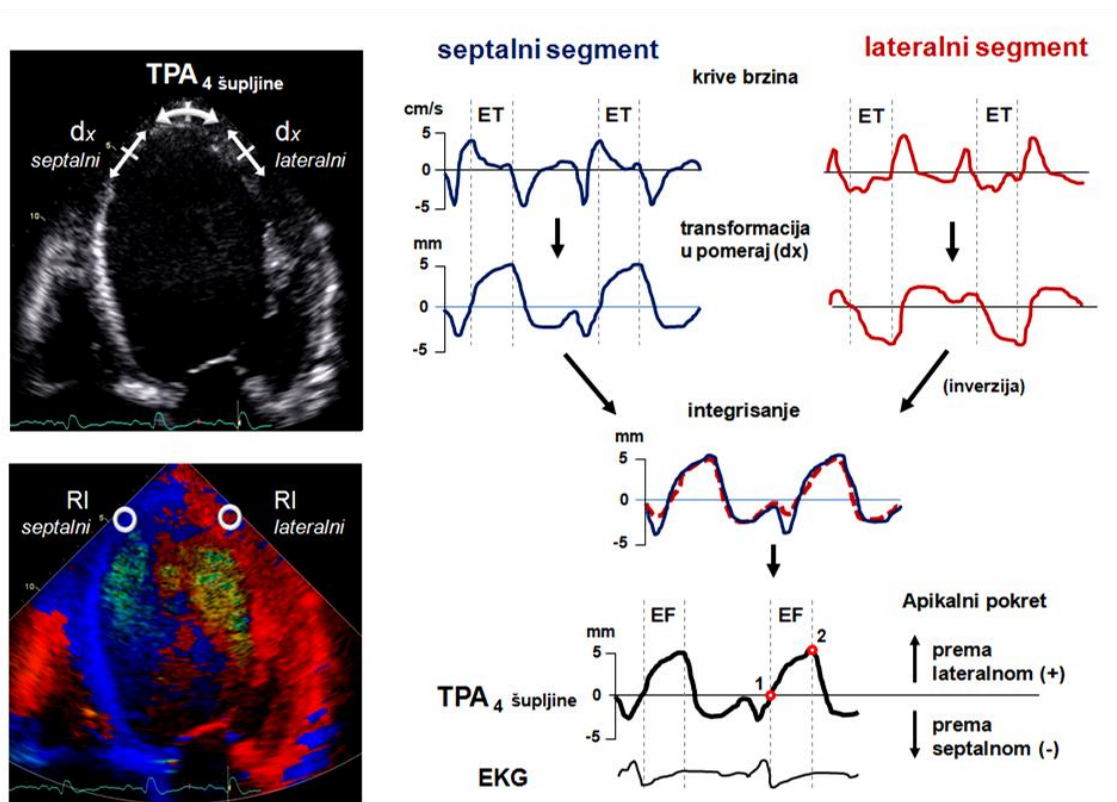
Slika 5. Uporedni prikaz mehaničkih (gore) i električnih (dole) događaja u bolesnika sa blokom leve grane. Prevrmena aktivacija septuma tokom izovolumetrijske faze dovodi do kratke i brze kontrakcije septuma koja povlači vrh srca ka septumu. Zakasnela aktivacija lateralnog zida povlači apeks lateralno tokom ejectione faze i tom prilikom isteže septum. Ovaj tipičan redosled pomeranja vrha srca u septalnu i lateralnu stranu tokom sistole naziva se klaćenjem vrha.

3.4 Kvantifikacija mehaničke asinhronije

Kod 110 bolesnika sa intrinzičkim BLG, mehanička asinhronija je kvantifikovana i rezultati su upoređeni sa vizuelno procenjenom asinhronijom. **Klaćenje vrha je kvantifikovano merenjem transverzalnog pokreta apeksa (TPA)** korišćenjem ehokardiografskih slika snimljenim tkivnim Doppler-om i velikim brojem frejmova, po pravilu preko 110/s (48).

Metodom TPA se meri transverzalno pomeranje apeksa u odnosu na longitudinalnu ravan leve komore korišćenjem posebno dizajniranog programa baziranog na Math-Lab platformi (TVA, verzija 16–82, JU Voigt, Leuven, **Slika 6**). Na osnovu iskustva iz prethodnih studija, klaćenje

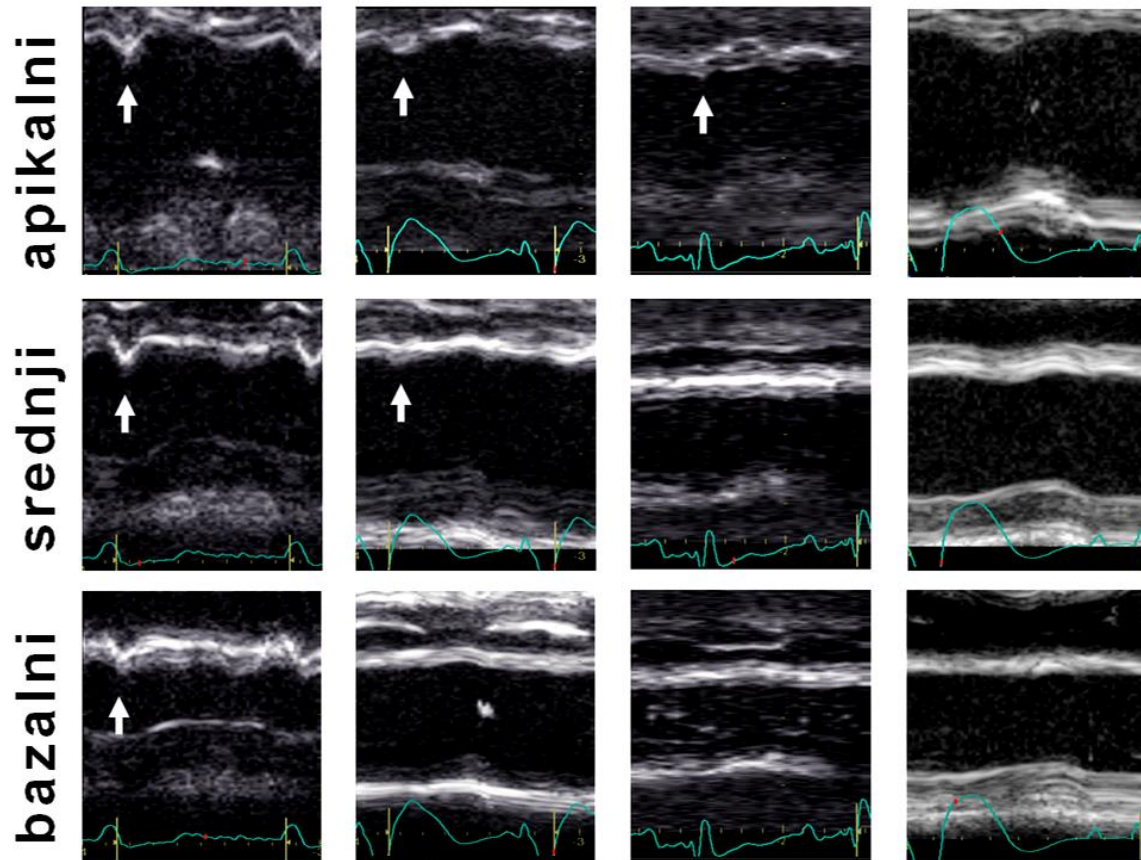
vrha smatrano je prisutnim ukoliko je vrednost TPA u apikalnom preseku četiri šupljine iznosila preko 1,5 mm (49).



Slika 6. Merenje transverzalnog pokreta apeksa (TPA) u apikalnom preseku 4-šupljine. Metoda podrazumeva da se transverzalni pokret apeksa može izračunati kao srednja vrednost septalnog i lateralnog longitudinalnog pokreta apeksa. U prvom koraku potrebno je tkvnim Dopplerom dobiti krive brzine kretanja septalnog i lateralnog apikalnog segmenta septuma (najviši panel) koje se potom automatski transformišu u pomeraj (eng. *displacement*, srednji panel). U drugom koraku, septalna i invertovana lateralna kriva pomeraja integrišu se u zajedničku krivu iz koje je moguće izmeriti TPA. Amplituda TPA tokom ejskione faze (EF) dobija se kao razlika između tačaka 2 i 1 u TPA krivi (najniži panel). EKG - elektokardiogram; RI - region interesa.

Semikvantifikacija septalnog trzaja obavljena je M-mod ehokardiografijom u 40 nasumično odabranih bolesnika sa intrinzičkim i jatrogenim BLG (po 20 bolesnika iz obe grupe) tako što su posmatrani anatomski M-mod zapisi bazalnog, medijalnog i apikalnog segmenta septuma u apikalnom preseku 4 šupljine.

Septalni trzaj je smatran prisutnim ukoliko je u bilo kom od ispitivanih segmenata zabeležena kratkotrajna kontrakcija septuma u ranoj sistoli, tokom trajanja QRS kompleksa (50) (Slika 7).

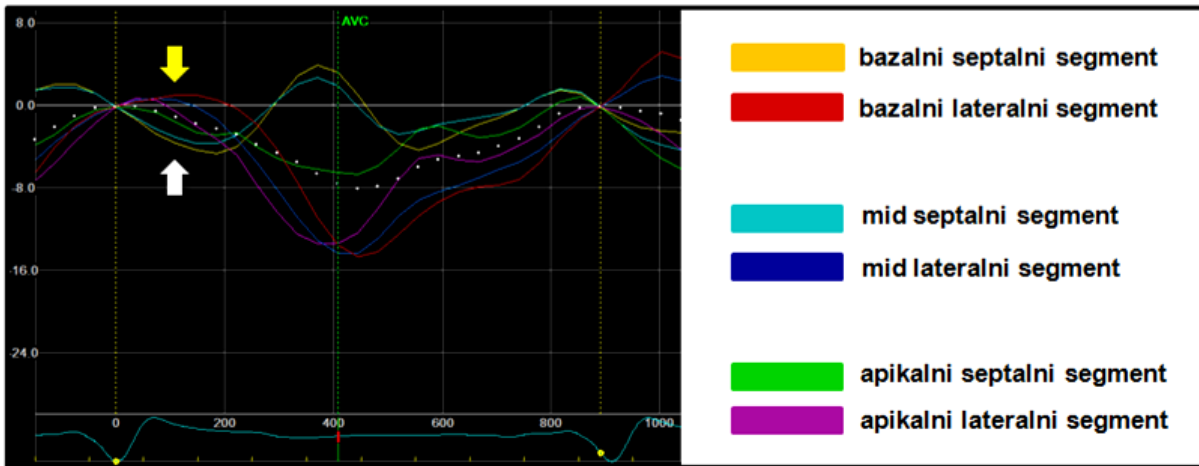


Slika 7. Primer identifikacije septalnog trzaja M-mod ehokardiografijom. Septalni trzaj (strelice) se uočava kao brzi pokret u ranoj fazi sistole, tokom trajanja QRS kompleksa i smatran je prisutnim ukoliko je identifikovan makar u jednom od ispitivanih segmenata.

3.5 Detekcija tipičnog obrasca asinhronne kontrakcije u bloku leve grane upotrebom strejna

U podgrupi bolesnika koji nisu lečeni RT, mehanička asinhronija je semikvantifikovana upotrebom dvodimenzionalnog strejna tako što su analizirane krive longitudinalnog strejna 6 segmenata leve komore u apikalnom preseku 4-šupljine (Slika 8). Mehanička asinhronija je smatrana prisutnom u slučaju detektovanja tipičnog asinhronog obrasca kontrakcije.

Ovaj obrazac je definisan kao prerana kontrakcija bar jednog bazalnog ili midventrikularnog segmenta septuma (uz uslov da maksimum kontrakcije ne prelazi 70% trajanja ejsione faze), uz rano istežanje bar jednog bazalnog ili midventrikularnog segmenta naspramnog lateralnog zida (23). Rezultati ove analize upoređeni su sa vizuelnom procenom asinhronije.



Slika 8. Tipičan primer asinhronog obrasca kontrakcije leve komore kod bolesnika sa blokom leve grane. Krive longitudinalnog strejna sva tri septalna segmenta (žuta, svetloplava i zelena) pokazuju preranu kontrakciju ovih segmenata koja traje oko 50% sistole (bela strelica) istovremeno istežući sva tri segmenta (crvena, tamno plava i roze kriva) lateralnog zida (žuta strelica). Isto ponašanje ovih segmenata (kao u ogledalu) uočava se i u drugom delu srčanog ciklusa.

Krive longitudinalnog strejna su dobijene iz apikalnog preseka 4 šupljine metodom *speckle tracking*-a tako što je ručno opcertana površina endokarda leve komore od septuma, preko apeksa ka lateralnom zidu. Kasnije je vođeno računa da region interesa obuhvati celu debljinu miokarda. Daljom poluautomatskom analizom program deli septum i lateralni zid na 6 segmenata (3 segmenta po zidu) i nakon potvrde adekvatnosti opcertavanja generiše krive longitudinalnog strejna za svaki segment. Svaka od 6 kriva ima različitu boju koja odgovara samo jednom segmentu.

3.6 Procena miokardnog ožiljka

Prilikom vizuelne procene mehaničke asinhronije, istraživači su procenjivali i prisustvo i rasprostranjenost miokardnog ožiljka. Ožiljkom su smatrani akinetični ili diskinetični segmenti

koji su bili istanjeni ili hiperehogeni. Za kvantifikaciju ožiljka korišćen je 18-segmentni model leve komore sa 3 segmenta po zidu, a prilikom statističke analize korišćena je srednja vrednost broja segmenata dva istraživača.

3.7 Definicija volumetrijskog odgovora

U celokupnoj populaciji bolesnika, ehokardiografski odgovor na resinhronizacionu terapiju (volumetrijski odgovor) procenjivan je upoređivanjem end-sistolnih volumena LK pre i 12 ± 6 nakon implantacije uređaja. Smanjenje end-sistolnih volumena nakon implantacije za $\geq 15\%$ u odnosu na početni end-sistolni volumen smatrano je pozitivnim odgovorom na terapiju, ali je istraživanjem ispitivana prognostička vrednost i drugih graničnih vrednosti promena end-sistolnih volumena LK.

U delu istraživanja koje se odnosilo na udruženost volumetrijskog odgovora i preživljavanja, uključeno je 365 bolesnika kojima je odgovor na RT procenjivan 12 ± 3 meseci nakon implantacije uređaja. U zavisnosti od ekstenzivnosti promena ESV leve komore nakon 12 meseci u odnosu na inicijalni ESV pre implantacije, a uzimajući u obzir uobičajenu varijabilnost merenja ESV, bolesnici su arbitrarno podeljeni u 4 grupe: “bez remodelovanja LK”, definisano kao promena ESV u opsegu $0 \pm -5\%$; “blago reverzno remodelovanje LK”, definisano kao smanjenje ESV > 5 i $< 15\%$; “značajno reverzno remodelovanje LK”, definisano kao smanjenje ESV $\geq 15\%$; i “ekspanzija ESV volumena”, definisana kao povećanje ESV $\geq 5\%$. Mehanička asinhronija je vizuelno procenjena i definisana kao prisustvo klaćenja vrha i/ili septalnog trzaja. Vreme preživljavanja je mereno od datuma kontrolnog ehokardiografskog pregleda.

3.8 Poređenje intrinzičkog i jatrogenog bloka leve grane

U delu istraživanja koje je upoređivalo volumetrijski odgovor i preživljavanje bolesnika sa intrinzičkim i jatrogenim BLG uključeno je 914 bolesnika (117 sa antibradikardnim pejsmejkerom i 797 sa intrinzičkim BLG), nakon što su iz analize isključeni bolesnici koji nisu imali konfiguraciju QRS kompleksa po tipu BLG. Blok leve grane bio je definisan prema standardnim kriterijumima: proširen QRS kompleks (preko 120 ms), QS ili rS u odvodu V1 i monofazni R zubac bez Q zupca u odvodima I i V6. Mehanička asinhronija je vizuelno procenjena i definisana kao prisustvo klaćenja vrha i/ili septalnog trzaja, sem kod dela bolesnika gde je kvantifikovana kako je ranije objašnjeno.

Isključujući grupu bolesnika iz KBC Zemun, svi bolesnici su dobili biventrikularni resinhronizacioni pejsmejker prema standardnom protokolu. Elektroda za levu komoru implantirana je venskim putem u koronarni sinus i dalje pozicionirana, koristeći koronarnu venografiju, u lateralnu ili posterolateralnu venu. U slučaju nadgradnje postojećeg antibradikardnog pejsmejкера, korišćene su već postojeće elektrode ukoliko su bile funkcionalne, uz dodatnu implantaciju elektrode za levu komoru. Uređaj je inicijalno programiran tako da se dobije najuži QRS kompleks, dok je kasnije tokom praćenja bolesnika optimizovan prema kliničkoj proceni nadležnih kardiologa koristeći Doppler ehokardiografiju.

3.9 Statistička analiza

Za testiranje razlika između kontinuiranih varijabli korišćen je t-test za dva nezavisna ili zavisna uzorka. U slučaju značajnog odstupanja od normalne raspodele, korišćen je Wilcoxon-ov test sume rangova. Kategoričke varijable su predstavljene apsolutnim brojevima i proporcijama, a razlike između grupa testirane Fisher-ovim testom. Dijagnostička tačnost ispitivanih parametara opisivana je površinom ispod "ROC"krive, dok je dodatna vrednost pojedinih parametara između različitih modela određivana c-statistikom. Korelacija između ispitivanih parametara testirana je Spearman-ovim ili Pearson-ovim koeficijentima korelacije, zavisno od distribucije obeležja posmatranja.

Povezanost mehaničke asinhronije i drugih ispitivanih parametara, uključujući volumetrijski odgovor i preživljavanje bolesnika, testirana je univarijantnom i multivarijantnom linearnom i logističkom regresijom, tako što su varijable sa p-vrednošću $< 0,05$ u univarijantnoj analizi uključivane u multivarijantne regresione modele. Ukoliko su postojale razlike u bazalnim karakteristikama između ispitivanih grupa, parametari po kojima su se grupe razlikovale su uključeni u multivarijantnu analizu, bez obzira na p-vrednost. Analiza preživljavanja je uključivala Kaplan-Meier-ov metod (log-rank test) i Cox-ov regresioni metod.

Varijabilnost analize dva merenja od strane istog istraživača, kao i varijabilnost analize između dva istraživača testirana je Kappa statistikom i interklasnim koeficijentima korelacije. Prilikom testiranja varijabilnosti vizuelne procene mehaničke asinhronije nasumično je odabrano 100 bolesnika (razlika dva merenja), odnosno testiran je ceo uzorak (razlika dva istraživača). U volumetrijskoj analizi, u potrazi za optimalnom graničnom vrednošću promene ESV leve komore, korišćen je Akaike-ov informacioni kriterijum (AIK) čije niže vrednosti ukazuju na

bolju uslađenost testiranog modela i aktuelnih podataka. Shodno tome, optimalna granična vrednost bila bi ona čiji model ima najmanju AIK vrednost. Za svaku potencijalnu graničnu vrednost, urađena je Cox-ova regresiona analiza u kojoj je binarna procentualna promena ESV koja se testira bila jedini faktor u modelu.

Svi statistički testovi bili su dvosmerni. P-vrednost $<0,05$ smatrana je statistički značajnom. Za statistiku analizu korišćeni su sledeći komercijalno dostupni programi: SAS (verzija 9.2, SAS Institute, Cary, NC, USA), R (verzija 3.02, University of Auckland, Auckland, New Zealand) i PASW Statistics 18 (verzija 18, SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

4. 0 REZULTATI

Opšte karakteristike svih bolesnika lečenih RT prikazane su u Tabeli 1.

Tabela 1. Opšte karakteristike celokupne populacije bolesnika lečenih RT (brojevi u zagradama označavaju broj bolesnika kod kojih je podatak bio dostupan)

Godine starosti u vreme implantacije (n=1058)	64 ± 11
Ženski pol, n (%) (n=1060)	255 (24)
NYHA funkcionalna klasa (n=1019)	2.9 ± 0.5
Ishemijska etiologija, n (%) (n=1048)	455 (43)
Širina QRS kompleksa, ms (n=974)	170 ± 29
Blok leve grane, n (%) (n=976)	862 (88)
Atrijalna fibrilacija, n (%) (n=1038)	261 (25)
Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima ili angiotenzinskih receptora, n (%) (n=957)	920 (96)
Beta-blokatori, n (%) (n=965)	888 (92)
Antagonisti aldosterona, n (%) (n=959)	721 (75)
Ejekciona frakcija leve komore, % (n=883)	27 ± 7
Dijameter leve komore na kraju sistole, mm (n=918)	60 ± 21
Dijametar leve komore na kraju dijastole, mm (n=929)	68 ± 10

Volumen leve komore na kraju sistole, ml (n=883)	164 ± 71
Volumen leve komore na kraju dijastole, ml (n=883)	223 ± 84
Broj segmenata leve komore sa ožiljkom	0.78 ± 1.94

Podudarnost dve odvojene vizuelne procene klaćenja vrha i septalnog trzaja od strane jednog istraživača iznosila je 93% (kappa=0,81 za klaćenje vrha, 95% interval poverenja (IP) 0,66-0,95; kappa=0,80 za septalni trzaj, IP 0,66-0,95); podudarnost vizuelne procene klaćenja vrha i septalnog trzaja dva istraživača iznosila je 86% (kappa=0,71 IP 0,67-0,79, za oba parametra).

4.1 Mehanička asinhronija i volumetrijski odgovor nakon RT

Bolesnici koji su volumetrijski odgovorili na RT bili su češće ženskog pola, češće su imali neishemijsku kardiomiopatiju, konfiguraciju BLG i širi QRS kompleks (Tabela 2). Klaćenje vrha bilo je prisutno kod 64% bolesnika (septalni trzaj kod 63%) – oba parametra su bila prisutna kod 83% bolesnika, a samo klaćenje vrha ili samo septalni trzaj kod 8,4, odnosno 8,6% bolesnika. Volumetrijski odgovor je iznosio 77% kada su bila prisutna oba parametra asinhronije - 69% ako samo klaćenje vrha bilo prisutno, odnosno 56% kada je samo septalni trzaj bio prisutan.

Tabela 2. Karakteristike bolesnika u odnosu na volumetrijski odgovor nakon resinhronizacione terapije

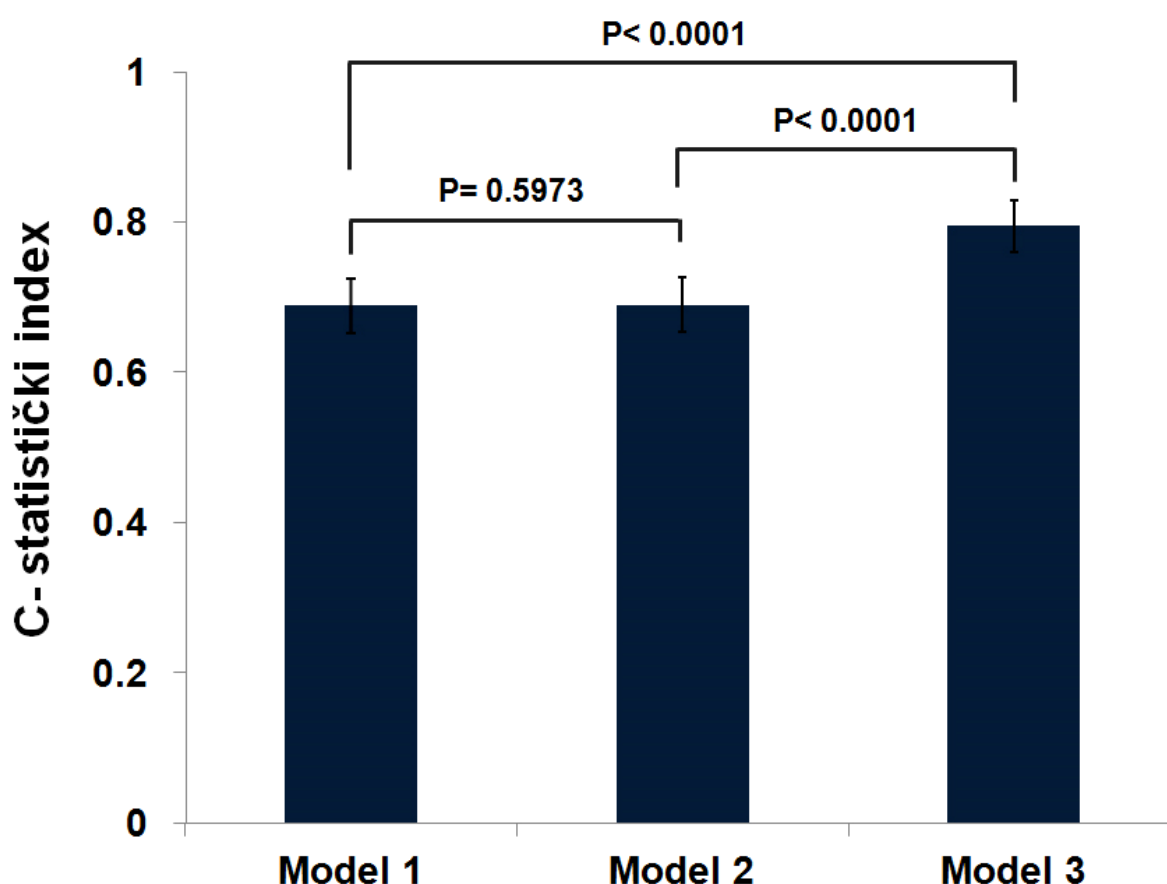
	Bolesnici sa volumetrijskim odgovorom	Bolesnici bez volumetrijskog odgovora	P vrednost
Klaćenje vrha, n (%) (n=676)	347 (88)	111 (40)	<0.001
Septalni trzaj, n (%) (n=677)	329 (83)	109 (39)	<0.001
Godine starosti (n=675)	64 ±11	63 ±10	0.366
Ženski pol, n (%) (n=677)	127 (32)	47 (17)	<0.001

NYHA funkcionalna klasa (n=658)	2.9 ± 0.5	3.0 ± 0.5	0.077
Ishemijska etiologija, n (%) (n=669)	133 (34)	153 (55)	<0.001
Širina QRS kompleksa, ms (n=633)	172 ± 26	166 ± 31	0.016
Blok leve grane, n (%) (n=641)	350 (94)	221 (82)	<0.001
Atrijalna fibrilacija, n (%) (n=664)	77 (20)	67 (24)	0.182
EF leve komore, % (n=674)	26 ± 6	28 ± 7	<0.001
EDD leve komore, mm (n=644)	69 ± 10	70 ± 10	0.016
ACEi/ARB, n (%) (n=610)	345 (98)	252 (98)	1.000
Beta-blokatori, n (%) (n=617)	338 (95)	244 (94)	0.725
Antagonisti aldosterona, n (%) (n=612)	257 (73)	197 (76)	0.305
Kardioverter-defibrilator, n (%) (n=631)	125 (34)	128 (48)	<0.001

ACEi/ARB – Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima/blokatori angiotenzin II receptora;
EF – ejecciona frakcija; EDD – end-dijastolni dijametar leve komore.

Bolesnici sa mehaničkom asinhronijom bili su mlađi, ređe su imali atrijalnu fibrilaciju i ishemijsku kardiomiopatiju, a češće su bili ženskog pola, sa BLG i širim QRS kompleksom u odnosu na bolesnike bez asinhronije. Samo 18% bolesnika sa BLG je imalo volumetrijski odgovor, a da nisu imali ni klaćenje vrha, ni septalni trzaj. S druge strane, klaćenje vrha je uočeno kod 26% bolesnika bez BLG, od kojih je većina (63%) imala volumetrijski odgovor na RT. Klaćenje vrha nije bilo korigovano RT u 9% bolesnika od kojih većina (80%) nije imala volumetrijski odgovor na RT. Bolesnici kod kojih mehanička asinhronija nije korigovana RT imali su nižu EFLK (26±6 naspram 23±5%, p<0.001) i veće dijasolne volumene (274±101 naspram 222±83 mL, p<0.001) i dijametre (75±10 naspram 68±10 mm, p<0.001) leve komore

nego oni sa korigovanom asinhronijom. Klačenje vrha, korigovano RT, pokazalo je dobru senzitivnost (83%) i specifičnost (79%) za identifikaciju volumetrijskog odgovora. Slični rezultati dobijeni su i za septalni trzaj – senzitivnost 79% i specifičnost 74%. Ukoliko je korigovano RT, klačenje vrha imalo je dodatnu vrednost u odnosu na više kliničkih varijabli (pol, godine starosti, BLG, funkcionalna klasa, ishemijska etiologija, širina QRS kompleksa, dijametar LK) u predviđanju odgovora na RT. Prediktivna vrednost statističkog modela koji je uključivao samo kliničke parametre značajno je porasla nakon dodavanja mehaničke asinhronije (sa 0,69 na 0,82; promena u c-statistici 0,134; IP 0,100-0,168; $p < 0,001$; **Slika 9**)



Slika 9. Dodatna vrednost korigovane mehaničke asinhronije u predviđanju volumetrijskog dogovora na RT. Model 1 je regresioni model koji uključuje pol, BLG, beta-blokatore, starost bolesnika, NYHA funkcionalnu klasu, ishemijsku etiologiju, atrijalnu fibrilaciju, količinu miokardnog ožiljka, end-dijastolni dijametar leve komore, EFLK i prisustvo implantabilnog kardiovertera-defibrilatora. Sve komponente Modela 1 uključene su u Modele 2 i 3. Dodavanje

širine QRS kompleksa (Model 2) nije dovelo do dodatnih informacija u odnosu na kliničke varijable (Model 1), dok je dalje dodavanje korigovane mehaničke asinhronije povećalo snagu modela da predvidi volumetrijski odgovor na RT.

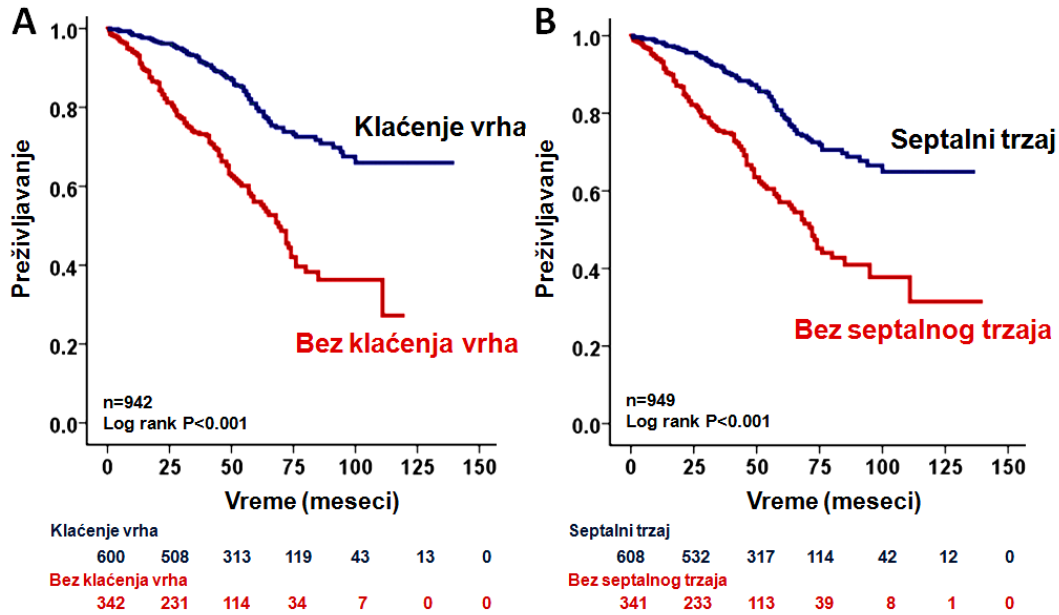
4.2 Mehanička asinhronija i preživljavanje nakon RT

Tokom prosečnog praćenja od 46 meseci (interkvartalni opseg 27-65 meseci), umrlo je 236 od 946 bolesnika (25%). Tokom prvih 12 meseci od implantacije RT umrlo je 72 (6,8%) bolesnika. Ovi bolesnici imali su sličnu EF leve komore (26 ± 6 naspram $27\pm 7\%$, $p=0,743$) i širinu QRS kompleksa (166 ± 36 naspram 170 ± 29 ms, $p=0,397$), ali su bili stariji (67 ± 12 naspram 64 ± 11 , $p=0,025$), češće su imali atrijalnu fibrilaciju (44 naspram 24%, $p=0,001$) i ishemijsku kardiomiopatiju (58 naspram 42%, $p=0,001$) nego bolesnici koju su živeli duže od 12 meseci od implantacije. U ovoj grupi bolesnika, prevalencije BLG (72 naspram 89%, $p<0,001$) i klaćenja vrha (44 naspram 65%, $p=0,002$) takođe su bile niže.

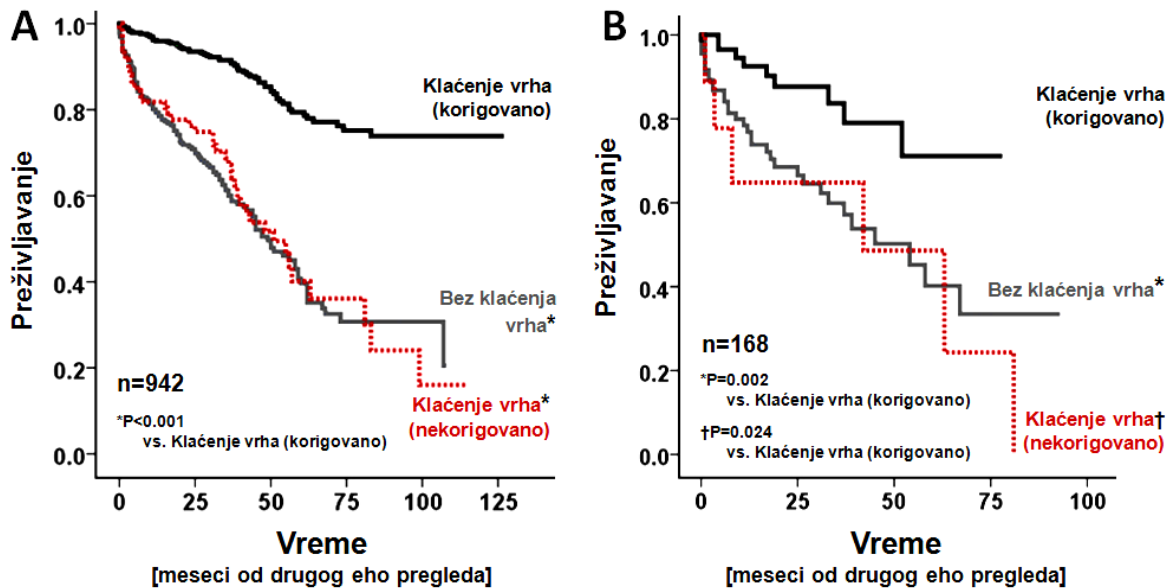
Preživljavanje tokom perioda praćenja bilo je poznato kod svih bolesnika, ali je 118 bolesnika (u slučaju klaćenja vrha) i 116 bolesnika (u slučaju septalnog trzaja) bilo isključeno iz analize preživljavanja. Kod ovih bolesnika nisu bili dostupni podaci o mehaničkoj asinhroniji pre ili nakon implantacije uređaja. Važno je napomenuti da nije bilo razlike u preživljavanju između bolesnika uključenih u analizu i onih isključenih zbog nekompletnih podataka o asinhroniji (log rank $p=0,874$).

Bolesnici sa mehaničkom asinhronijom (i klaćenjem vrha i septalnim trzajem) imali su bolje preživljavanje nego oni bez asinhronije pre RT (log-rank $p<0,001$, **Slika 10**).

U multivarijantnom regresionom modelu, mehanička asinhronija, godine starosti bolesnika, pol, funkcionalna klasa, upotreba beta-blokatora i EFLK pre implantacije bili su nezavisno udruženi sa mortalitetom (**Tabela 3**). Kada je volumetrijski odgovor na RT dodat u multivarijantni model, nije došlo do promene značajnosti mehaničke asinhronije (koeficijent rizika za korigovano klaćenje vrha 0,45; IP 0,34-0,064; $p<0,001$).



Slika 10. Kaplan–Meier-ove krive preživljavanja nakon RT. Bolesnici sa mehaničkom asinhronijom (A: klaćenje vrha, B: septalni trzaj) imali su bolje preživljavanje nego oni bez mehaničke asinhronije



Slika 11. Kaplan–Meier-ove krive preživljavanja nakon RT u celokupnoj populaciji bolesnika (A) i podgrupi bolesnika sa širinom QRS-a manjom od 150 ms (B). Bolesnici sa korigovnom mehaničkom asinhronijom (klaćenjem vrha) imali su bolje preživljavanje nego oni bez mehaničke asinhronije ili oni sa nekorigovanom asinhronijom uprkos RT.

Pored toga, bolesnici sa korigovanom mehaničkom asinhronijom imali su bolju prognozu nego bolesnici bez mehaničke asinhronije ili sa nekorigovanom asinhronijom (**Slika 11**). Nije bilo značajne razlike u preživljavanju bolesnika bez asinhronije i sa nekorigovanom asinhronijom nakon RT (log rank p=0,864).

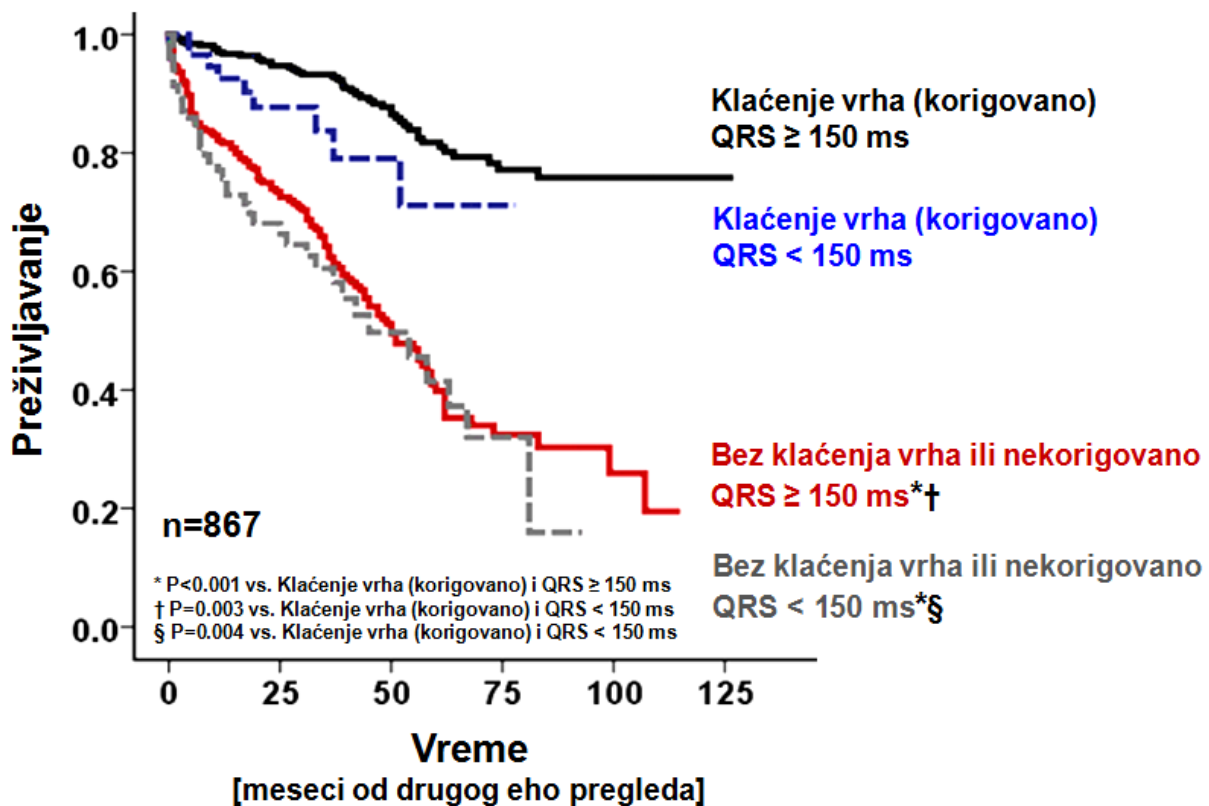
Tabela 3. Regresiona analiza za utvrđivanje parametara udruženih sa preživljavanjem

	Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza	
	KR [95% IP]	P-vrednost	KR [95% IP]	P-vrednost
Klaćenje vrha (da/ne)	0.346 [0.272 – 0.441]	<0.0001	0.400 [0.304 – 0.526]	<0.0001
Ženski pol	0.501 [0.363 – 0.693]	<0.0001	0.700 [0.494 – 0.992]	0.0452
Blok leve grane	0.575 [0.399 – 0.829]	0.0030	0.690 [0.426 – 1.115]	0.1296
Godine starosti	1.037 [1.024 – 1.051]	<0.0001	1.028 [1.014 – 1.042]	0.0001
NYHA funkcionalna klasa	1.852 [1.416 – 2.424]	<0.0001	1.734 [1.321 – 2.277]	<0.0001
Širina QRS-a[ms]	0.998 [0.993 – 1.002]	0.3071	0.999 [0.994 – 1.004]	0.7967
Ishemijska etiologija	1.951 [1.533 – 2.483]	<0.0001	1.261 [0.948 – 1.678]	0.1109
Broj ožiljnih segmenata	1.103 [1.039 – 1.171]	0.0013	0.991 [0.923 – 1.064]	0.7950
Atrijalna fibrilacija	1.586 [1.221 – 2.062]	0.0006	1.272 [0.961 – 1.684]	0.0921
Beta blokatori	0.549 [0.369 – 0.817]	0.0031	0.626 [0.412 – 0.950]	0.0279
IKD	1.093 [0.839 – 1.424]	0.5114	0.867 [0.643 – 1.169]	0.3490
EFLK [%]	0.990 [0.970 – 1.010]	0.3206	0.972 [0.950 – 0.994]	0.0146
EDD LK [mm]	0.998 [0.986 – 1.010]	0.7286	1.004 [0.989 – 1.020]	0.5787

EFLK – ejectionna frakcija leve komore; EDD – end-dijastolni dijametar leve komore; IKD-implantabilni kardioverter-defibrilator; IP – interval poverenja; KR – koeficijent rizika.

4.3 Mehanička asinhronija kod bolesnika sa intermedijarnom širinom QRS kompleksa

Posebna analiza, ograničena na 194 bolesnika sa širinom QRS kompleksa ispod 150 ms, ispitala je potencijal mehaničke asinhronije da identifikuje bolesnike koji će volumetrijski odgovoriti na RT. Prevalenca klaćenja vrha u ovoj grupi bolesnika iznosila je 41%, a septalnog trzaja 37%. Ukoliko je korigovano RT, klaćenje vrha imalo je senzitivnost 76% (septalni trzaj 69%) i specifičnost 88% (septalni trzaj 89%). Kao i kod bolesnika sa širokim QRS kompleksom (≥ 150 ms), bolesnici sa širinom QRS kompleksa < 150 ms imali su bolje preživljavanje nego oni bez asinhronije ili sa nekorigovanom asinhronijom uprkos RT (log rank $p=0,019$ za klaćenje vrha i $p=0,0134$ za septalni trzaj, **slika 12**).



Slika 12. Dugoročno preživljanje nakon RT bolesnika sa vrlo širokim (≥ 150 ms) i umereno širokim (< 150 ms) QRS kompleksom. Korekcija mehaničke asinhronije (klaćenje vrha) bila je udružena sa boljim preživljavanjem u obe grupe bolesnika.

4.4 Mehanička asinhronija i ishod RT kod bolesnika sa antibradikardnim pejsmejkerima

Osnovne karakteristike bolesnika u odnosu na poreklo bloka leve grane (intrinzički ili jatrogeni) i prisustvo mehaničke asinhronije prikazane su u **Tabeli 4**. Bolesnici sa PM bili su stariji, češće muškog pola i češće su imali atrijalnu fibrilaciju nego bolesnici sa intrinzičkim BLG ($p < 0,05$ za sve navedene parametre). Bolesnici sa PM imali su manje dimenzije LK i ređe su bili lečeni inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima i blokatorima angiotenzinskih receptora ($p < 0,05$).

Tabela 4. Karakteristike bolesnika sa blokom leve grane u odnosu na prirodu bloka i prisustvo asinhronije

	Intrinzički BLG		Jatrogeni BLG (pejsing)		P-vrednost
	sa asinhronijom	bez asinhronije	sa asinhronijom	bez asinhronije	
Godine starosti (n=914)	64 ± 11	65 ± 10	67 ± 11	68 ± 11	0.012
Ženski pol, n (%) (n=824)	175 (32)	16 (10)	9 (17)	5 (10)	<0.001
NYHA klasa (n=892)	2.9 ± 0.5	3.0 ± 0.5	2.9 ± 0.7	3.0 ± 0.6	0.417
Ishemijska etiologija, n (%) (n=824)	192 (35)	106 (64)	26 (49)	21 (40)	<0.001
Širina QRS-a, ms (n=887)	175 ± 24	165 ± 26	183 ± 24	196 ± 31	<0.001
Atrijalna fibrilacija, % (n=814)	111 (20)	50 (31)	16 (30)	25 (49)	<0.001
EDD LK, mm (n=811)	70 ± 10	49 ± 9	65 ± 9	68 ± 9	0.004
EF LK, % (n=767)	25 ± 7	27 ± 7	26 ± 6	29 ± 7	<0.001
EDV LK, ml (n=767)	234 ± 88	216 ± 73	199 ± 69	211 ± 91	0.027

ESV LK, ml (n=767)	176 ± 76	156 ± 62	149 ± 57	143 ± 65	<0.001
ACEi/ARB, % (n=775)	500 (97)	154 (99)	51 (96)	46 (89)	0.002
Beta blokatori, % (n=783)	491 (94)	145 (92)	46 (87)	48 (92)	0.205
Antagonisti aldosterona, % (n=777)	383 (74)	122 (78)	42 (79)	38 (73)	0.727
IKD, % (n=792)	182 (35)	74 (46)	16 (30)	16 (31)	0.029

ACEi/ARB – Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima/blokatori angiotenzin II receptora; IKD – Implantabilni kardioverter defibrilator; BLG – Blok leve grane; EF LK– Ejekciona frakcija leve komore; EDD LK– end-dijastolni dijametar leve komore; EDV LK – end-dijastolni volumen leve komore; ESV LK – end-sistolni volumen leve komore; NYHA – New York Heart Association.

Kod bolesnika sa intrinzičkim BLG, podudarnost dve odvojene procene istog istraživača iznosila je 93% (klaćenje vrha) i 93% (septalni trzaj); podudarnost procene dva istraživača iznosila je 88% (klaćenje vrha) i 86% (septalni trzaj). Kod bolesnika sa PM, podudarnost dve odvojene procene istog istraživača iznosila je 86% (klaćenje vrha) i 89% (septalni trzaj); podudarnost procene dva istraživača iznosila je 73% (klaćenje vrha) i 84% (septalni trzaj).

4.5 Mehanička asinhronija i volumetrijski odgovor na RT

Jedan bolesnik sa PM koji je bio u sopstvenom ritmu tokom ehokardiografskog pregleda pre implantacije RT isključen je iz svih daljih analiza. Vizuelna procena mehaničke asinhronije bila je moguća kod 824 bolesnika sa BLG (105 bolesnika sa PM i 719 bolesnika sa intrinzičkim BLG, $p=0,868$) te je izvodljivost ove metode bila 90% u obe grupe bolesnika. Mehanička asinhronija je detektovana kod 53 bolesnika (51%) sa PM i kod 554 bolesnika (77%) sa intrinzičkim BLG ($p < 0,001$). Prevalenca klaćenja vrha i septalnog trzaja u obe grupe bolesnika prikazana je u **Tabeli 5**.

Tabela 5. Prevalenca klaćenja vrha i septalnog trzaja kod bolesnika sa jatrogenim i intrinzičkim blokom leve grane (BLG)

	Intrinzički BLG n (%)	Jatrogeni BLG n (%)
Bez asinhronije	165 (23)	52 (49)
Samo septalni trzaj	43 (6)	28 (27)
Samo klaćenje vrha	36 (5)	1 (1)
Septalni trzaj i klaćenje vrha	475 (66)	24 (23)

Oba parametra mehaničke asinhronije bila su prisutna u 66% bolesnika sa intrinzičkim BLG naspram 23% bolesnika sa PM ($p < 0,001$). Neslaganje između vizuelne (kvalitativne) i kvantitativne procene klaćenja vrha postojalo je kod 13% bolesnika ($\kappa=0.75$; IP 0.63 – 0.87) kod kojih je vizuelno postojala asinhronija, ali je kvantitativna mera asinhronije (TPA) bila ispod granične vrednosti. Kada je postojala podudarnost vizuelne procene 2 istraživača, bolesnici sa klaćenjem vrha imali su prosečnu vrednost TPA 2.9 ± 1.3 mm naspram 0.5 ± 0.4 mm kod bolesnika bez klaćenja vrha. Kod bolesnika sa neslaganjem vizuelne procene klaćenja vrha, srednja vrednost TPA bila je $0,9 \pm 0,4$ mm. Kod bolesnika sa intrinzičkim BLG, postojalo je potpuno slaganje procene septalnog trzaja između vizuelne procene i M-moda. Kod 3 bolesnika sa PM, septalni trzaj je bio prisutan na M-modu, ali ga vizuelno nisu detektovala oba istraživača.

Ehokardiografski pregled pre implantacije bio je dostupan kod svih bolesnika, ali su volumetrijska merenja bila moguća kod 767 bolesnika. Ehokardiografski pregled bio je dostupan kod 707 bolesnika, dok je pouzdana procena volumetrijskog odgovora bila moguća kod 590 bolesnika, od kojih je 361 bolesnik (61%) odgovorio na RT. Prosečno vreme od prvog do drugog ehokardiografskog pregleda iznosilo je 12 meseci (interkvartilni opseg 9-18 meseci). Od 454 bolesnika sa mehaničkom asinhronijom, njih 338 (74%) volumetrijski je odgovorilo na RT – 23 bolesnika (66%) sa PM i 315 bolesnika (75%) sa intrinzičkim BLG. Od 136 bolesnika bez mehaničke asinhronije, 23 bolesnika (17%) odgovorilo je na RT – 4 bolesnika sa PM i 19 bolesnika sa intrinzičkim BLG. Nije bilo značajnih razlika u većini osnovnih karakteristika

između bolesnika uključenih u analizu volumetrijskog odgovora i isključenih iz analize. Ipak, bolesnici isključeni iz analize češće su imali aatrijalnu fibrilaciju i ređe su dobijali beta-blokatore i inhibitore angiotenzin-konvertujućeg enzima ($p < 0,05$), ali nije bilo značajne razlike u dugoročnom preživljavanju između uključenih i isključenih bolesnika (log-rank $p = 0,169$). Značajno niži procenat volumetrijskog odgovora zabeležen je kod bolesnika sa PM (47%) u odnosu na intrinzički BLG (63%, $p = 0,023$). Nivo reverznog remodelovanja leve komore bio je značajno manji kod bolesnika sa PM ($14 \pm 28\%$) u odnosu na one sa intrinzičkim BLG ($27 \pm 33\%$, $p = 0,002$). U univarijantnoj regresionoj analizi, mehanička asinhronija i prisustvo PM bili su udruženi sa volumetrijskim odgovorom na RT. Međutim, u multivarijantnoj analizi, mehanička asinhronija ostala je nezavisno udružena sa volumetrijskim odgovorom, dok prisustvo PM nije (Tabela 6).

Tabela 6. Univarijantna i multivarijantna regresiona analiza za identifikaciju parametara udruženih sa volumetrijskim odgovorom na resinhronizacionu terapiju

	Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza	
	UO [95% IP]	P vrednost	UO [95% CI]	P Vrednost
Mehanička asinhronija	14.316 [8.722 – 23.496]	<0.001	11.204 [6.347 – 19.778]	<0.001
Pejsing iz vrha desne komore	0.527 [0.306 – 0.907]	0.021	0.712 [0.330 – 1.533]	0.385
Ženski pol	2.326 [1.564 – 3.460]	<0.001	1.518 [0.897 – 2.569]	0.120
Godine starosti	1.005 [0.989 – 1.021]	0.561	1.014 [0.992 – 1.036]	0.230
NYHA klasa	0.689 [0.491 – 0.967]	0.031	0.720 [0.436 – 1.188]	0.198
Širina QRS-a [ms]	1.002 [0.995 – 1.008]	0.634	0.998 [0.989 – 1.007]	0.723
Ishemijska etiologija	0.472 [0.338 – 0.659]	<0.001	0.650 [0.405 – 1.043]	0.074
Aatrijalna fibrilacija	0.774 [0.523 – 1.147]	0.202	0.992 [0.577 – 1.705]	0.976

ACEi/ARB	1.542 [0.275 – 1.247]	0.542	1.365 [0.190 – 9.804]	0.757
EF LK [%]	0.973 [0.949 – 0.998]	0.034	0.965 [0.932 – 1.000]	0.049
EDD LK [mm]	0.977 [0.961 – 0.993]	0.005	0.968 [0.945 – 0.991]	0.007

ACEi/ARB – inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima/blokatori angiotenzin II receptora; EF LK– ejectiona frakcija leve komore; EDD LK– end-dijastolni dijametar leve komore; EDV – end-dijastolni volumen leve komore; ESV LK – end-sistolni volumen leve komore; NYHA – New York Heart Association; IP – interval poverenja. UO – unakrsni odnos.

4.6 Poređenje dugoročne prognoze bolesnika sa jatrogenim i intrinzičkim BLG nakon RT

Tokom prosečnog praćenja od 48 meseci (interkvartilni opseg 29-66 meseci), 232 (25%) bolesnika je umrlo – 37 bolesnika (32%) sa PM i 195 bolesnika (25%) sa intrinzičkim BLG. U univarijantnoj regresionoj analizi, sledeći parametri su bili udruženi sa preživljavanjem: mehanička asinhronija, prisustvo PM, pol, godine starosti, funkcionalna klasa, etiologija srčane insuficijencije, atrijalna fibrilacija i upotreba beta-blokatora (**Tabela 7**).

Tabela 7. Univarijantna i multivarijantna regresiona analiza za identifikaciju parametara udruženih sa dugoročnim preživljavanjem nakon resinhronizacione terapije

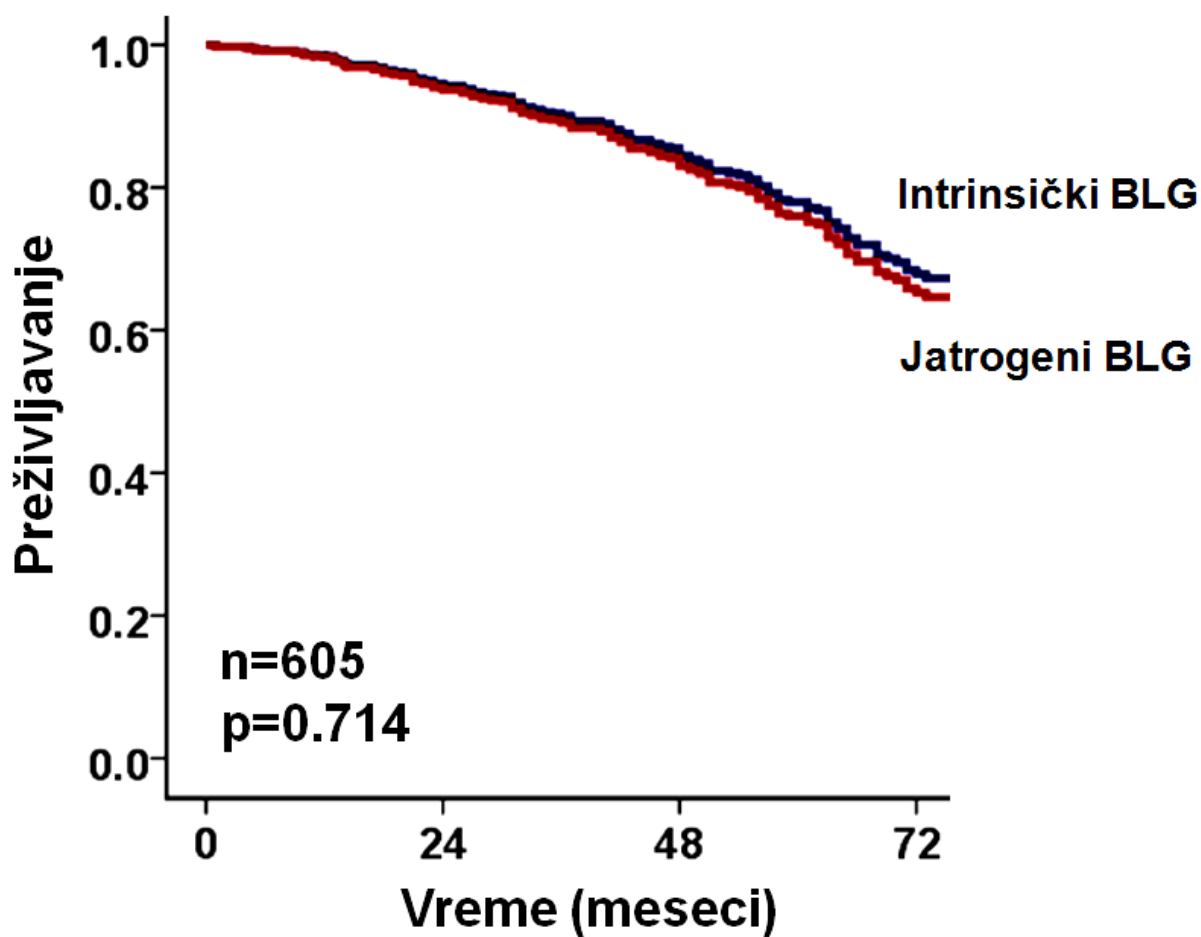
	Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza	
	KR [95% IP]	P Vrednost	KR [95% IP]	P vrednost
Mehanička asinhronija	0.303 [0.230 – 0.398]	<0.001	0.274 [0.192 – 0.391]	<0.001
Pejsing iz vrha desne komore	1.550 [1.090 – 2.207]	0.015	1.101 [0.658 – 1.842]	0.714
Ženski pol	0.470 [0.331 – 0.665]	<0.001	0.704 [0.441 – 1.126]	0.143
Godine starosti	1.039 [1.025 – 1.054]	<0.001	1.030 [1.012 – 1.049]	0.001
NYHA klasa	1.720 [1.323 – 2.235]	<0.001	1.563 [1.112 – 2.196]	0.010

Širina QRS-a [ms]	1.000 [0.995 – 1.005]	0.958	0.999 [0.993 – 1.006]	0.887
Ishemijska etiologija	1.994 [1.539 – 2.584]	<0.001	1.423 [0.996 – 2.035]	0.053
Atrijalna fibrilacija	1.433 [1.076 – 1.909]	0.014	1.303 [0.897 – 1.892]	0.165
Beta blokatori	0.570 [0.367 – 0.886]	0.013	0.640 [0.345 – 1.187]	0.156
ACEi/ARB	0.586 [0.275 – 1.247]	0.165	0.646 [0.232 – 1.799]	0.403
EF LK [%]	0.990 [0.983 – 1.005]	0.136	0.963 [0.934 – 0.992]	0.013
EDD LK [mm]	1.001 [0.988 – 1.015]	0.862	1.008 [0.989 – 1.023]	0.402

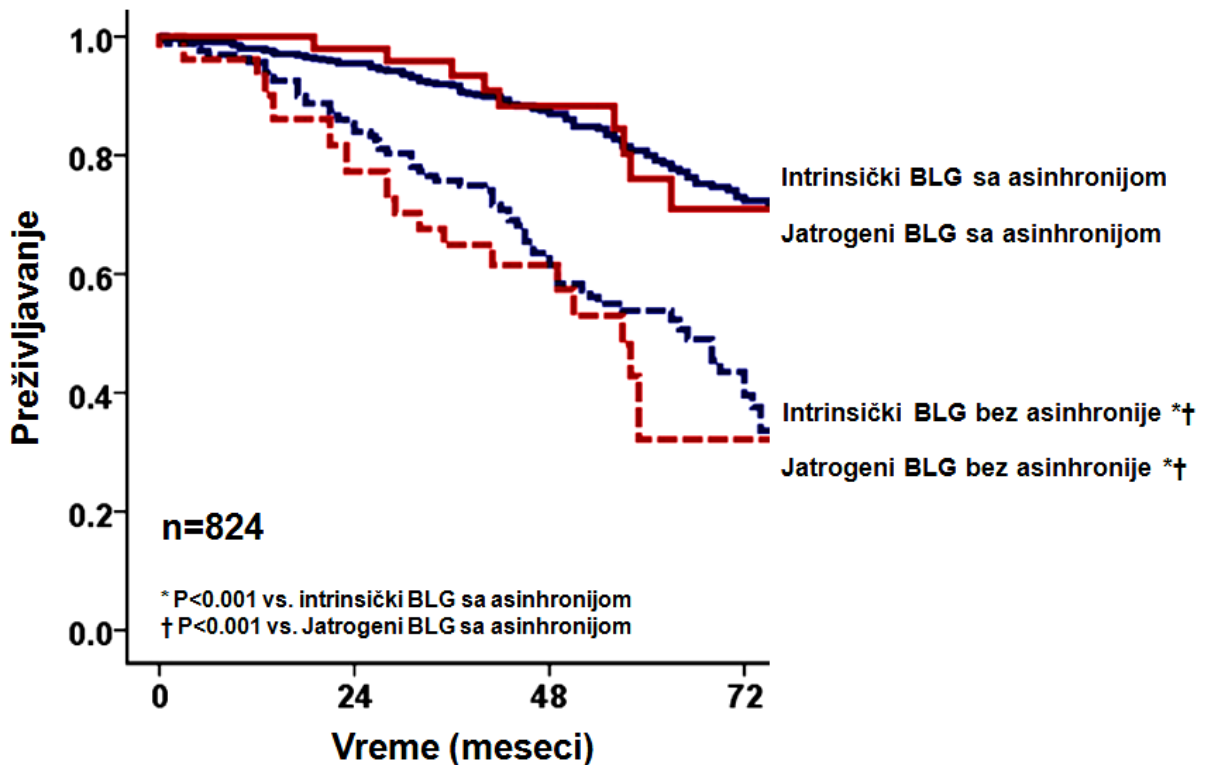
ACEi/ARB – Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima/blokatori angiotenzin II receptora; EF LK– ejectiona frakcija leve komore; EDD LK– end-dijastolni dijаметar leve komore; EDV – end-dijastolni volumen leve komore; ESV LK – end-sistolni volumen leve komore; NYHA – New York Heart Association; IP – interval poverenja; KR – koeficijent rizika.

Međutim, u multivarijantnoj analizi, samo su mehanička asinhronija, godine starosti, funkcionalna klasa i početna EF leve komore ostali nezavisno udruženi sa preživljavanjem nakon RT. Nije bilo značajne razlike između preživljavanja nakon RT bolesnika sa PM i intrinzičkim BLG (**Slika 13**).

Kaplan-Majerova analiza je pokazala da bolesnici sa mehaničkom asinhronijom udruženom i sa i jatrogenim i sa intrinzičkim BLG imaju bolju prognozu od bolesnika bez asinhronije (**Slika 14**). Nije bilo značajne razlike u preživljavanju bolesnika sa mehaničkom asinhronijom u zavisnosti od prirode BLG (log rank p=0.992), niti je takva razlika zapažena kod bolesnika bez mehaničke asinhronije (log rank p=0,279).



Slika13. Preživljavanje bolesnika nakon resinhronizacione terapije. Krive preživljavanja bolesnika sa intrinzičkim i jatrogenim blokom leve grane (BLG) na osnovu multivarijantnog regresionog modela prikazanog u **Tabeli 7**. Bolesnici sa hroničnim pejsingom iz vrha desne komore i jatrogenim blokom leve grane imali su slično dugoročno preživljavanje kao bolesnici sa intrinzičkim blokom leve grane.



Slika 14. Preživljavanje bolesnika nakon resinhronizacione terapije u zavisnosti od prisustva antibradikardnog pejsmejкера i mehaničke asinhronije. Bolesnici sa mehaničkom asinhronijom imali su bolju prognozu bez obzira na prirodu bloka leve grane

4.7 Volumetrijski odgovor i preživljavanje nakon RT

Od ukupne populacije bolesnika uključenih u istraživanje, 552 je imalo kontrolni ehokardiografski pregled van predviđenog vremenskog prozora od 12 ± 3 meseci, dok je 50 bolesnika umrlo u roku od 9 meseci nakon implantacije. Od preostalih 458 bolesnika, 102 su isključeni iz analize zbog lošeg kvaliteta slika ili nekompletnih podataka. I pored nekoliko razlika u osnovnim karakteristikama, nije bilo značajne razlike u dogovoročnom preživljavanju između ovih grupa (log rank $p=0,307$). Osnovne kliničke i ehokardiografske karakteristike bolesnika uključenih u volumetrijsku analizu prikazane su u Tabeli 8.

Tabela 8. Karakteristike bolesnika uključenih u volumetrijsku analizu

Godine starosti (n=356)	64 ± 10
Ženski pol, n (%) (n=356)	97 (27)
NYHA klasa, n (%)	
II	29 (8)
III	282 (80)
IV	42 (12)
Ishemijska etiologija, n (%) (n=356)	137 (38)
Širina QRS kompleksa, ms (n=341)	174 ± 28
Blok leve grane, n (%) (n=349)	329 (94)
Atrijalna fibrilacija, n (%) (n=356)	72 (20)
Ejekciona frakcija leve komore, % (n=353)	26 ± 7
Volumen leve komore na kraju sistole, ml (n=356)	176 ± 77
ACEi/ARB, n (%) (n=345)	340 (99)
Beta blokatori, n (%) (n=347)	324 (93)
Antagonisti aldosterona, n (%) (n=346)	252 (73)

ACEi/ARB – Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima/blokatori angiotenzin II receptora;
NYHA – New York Heart Association.

Od ukupno 356 uključenih bolesnika, njih 59 (17%) imalo je povećanje volumena, 37 (10%) nije imalo promenu volumena, 51 (14%) imalo je blago reverzno remodelovanje, dok je 209 (59%) imalo značajno reverzno remodelovanje LK na kraju jednogodišnjeg praćenja. Karakteristike ove 4 grupe bolesnika prikazane su u **Tabeli 9**. Bolesnici sa značajnim reverznim remodelovanjem

češće su bili ženskog pola, češće su imali BLG i neishemijsku kardiomiopatiju kao i nižu EF leve komore od bolesnika iz drugih grupa.

Tabela 9. Karakteristike bolesnika u odnosu na stepen remodelovanja leve komore (prve dve kolone tabele)

	Ekspanzija volumena n= 59 (17%)	Bez remodelovanja n= 37 (10%)
Godine starosti	64±11	62±10
Ženski pol, n (%)	9 (15)	8 (22)
Blok leve grane, n (%)	53 (93)	32 (87)
Širina QRS kompleksa, ms	172±32	170±29
Ishemijska etiologija, n (%)	35 (59)	15 (41)
NYHA klasa IV, n (%)	10 (17)	5 (14)
Atrijalna fibrilacija, n (%)	11 (19)	6 (16)
Beta blokatori, n (%)	54 (92)	36 (97)
ACEi/ARB, n (%)	59 (100)	37 (100)
Antagonisti aldosterona, n (%)	49 (83)	25 (68)
EF LK, %	28±6	26±6
EDD LK, mm	72±10	71±10
Promena ESV, %	28±27	0±2
Mehanička asinhronija, n (%)		
korigovana,	10 (18)	11 (30)
nekorigovana	10 (18)	10 (27)
bez asinhronije	36 (64)	16 (43)

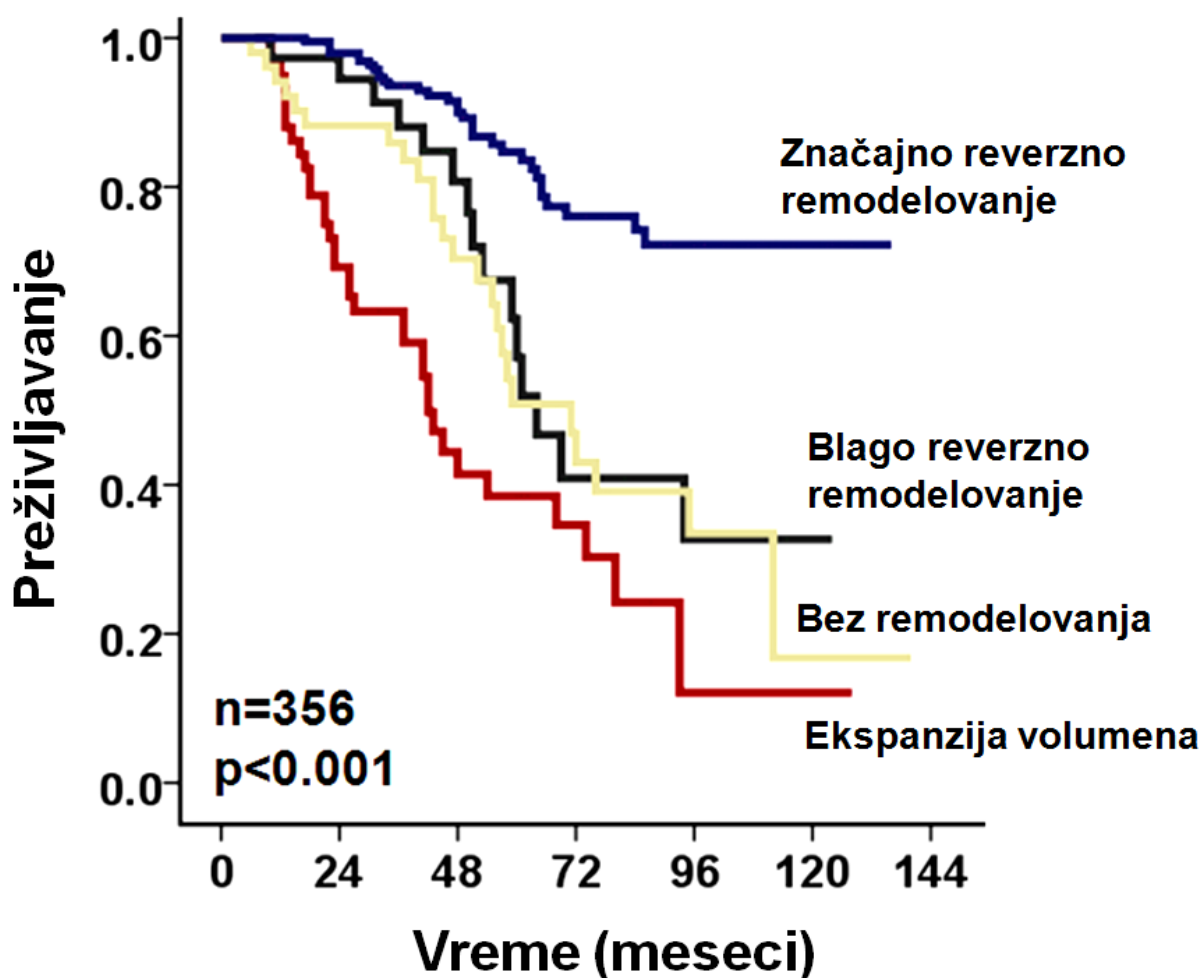
Nastavak Tabele 9 (poslednje tri kolone, p-vrednost se odnosi na sve četiri grupe)

	Blago reverzno remodelovanje n= 51 (14%)	Značajno reverzno remodelovanje n= 209 (59%)	P vrednost
Godine starosti	64±7	64±10	0.603
Ženski pol, n (%)	7 (14)	73 (35)	0.001
Blok leve grane, n (%)	42 (86)	202 (98)	0.001
Širina QRS kompleksa, ms	173±31	175±26	0.745
Ishemijska etiologija, n (%)	27 (53)	60 (29)	<0.001
NYHA klasa IV, n (%)	7 (14)	20 (10)	0.680
Atrijalna fibrilacija, n (%)	8 (16)	47 (23)	0.621
Beta blokatori, n (%)	45 (88)	189 (95)	0.280
ACEi/ARB, n (%)	50 (98)	194 (98)	0.581
Antagonisti aldosterona, n (%)	36 (71)	142 (71)	0.264
EF LK, %	26±7	25±7	0.045
EDD LK, mm	71±11	70±10	0.474
Promena ESV, %	-10±3	-47±19	
Mehanička asinhronija, n (%)			<0.001
korigovana,	13 (28)	177 (87)	
Nekorigovana	11 (23)	12 (6)	
bez asinhronije	23 (49)	15 (7)	

ACEi/ARB – inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima/blokatori angiotenzin II receptora; EF LK– ejectiona frakcija leve komore; EDD LK– end-dijastolni dijametar leve komore; ESV – end-sistolni volumen leve komore; NYHA – New York Heart Association.

4.8 Ekstenzivnost promena volumena leve komore i preživljavanje

Tokom prosečnog praćenja od 36 meseci (interkvantilni opseg 20-57 meseci), 105 bolesnika (30%) je umrlo. U odnosu na bolesnike sa povećanjem volumena leve komore, smanjenje relativnog rizika umiranja tokom perioda praćenja iznosilo je 58% za bolesnike bez remodelovanja, 54% za bolesnike sa blagim remodelovanjem i 84% za bolesnike sa značajnim remodelovanjem. Bolesnici sa daljim povećanjem volumena LK nakon RT (17%), imali su veći mortalitet od bolesnika svih drugih grupa, uključujući one bez remodelovanja ($p=0.021$) i sa blagim reverznim remodelovanjem ($p=0.009$, **Slika 15**).



Slika 15. Preživljavanje nakon resinhronizacione terapije u odnosu na stepen remodelovanja leve komore. Najbolju prognozu imaju su bolesnici sa značajnim reverznim remodelovanjem, a najgoru oni sa ekspanzijom volumena leve komore.

Promena ESV nakon RT ispitivana je i kao kontinuirana varijabla (**Tabela 10**). U univarijantnoj analizi, svakih 10% smanjenja ESV leve komore bilo je udruženo sa 14% smanjenja mortaliteta ($p < 0.001$). I nakon uzimanja u obzir svih značajnih ko-varijabli, promena ESV leve komore ostala je nezavisno udružena sa preživljavanjem i to tako da je svakih 10% smanjenja ESV udruženo sa smanjenjem mortaliteta tokom praćenja za 8% ($p=0,05$). Korigovana mehanička asinhronija, funkcionalna klasa i godine starosti takođe su bili udruženi sa dugoročnim preživljavanjem, sa najjačom vezom između asinhronije i preživljavanja.

Tabela 10. Univarijantna i multivarijantna regresiona analiza za identifikaciju parametara udruženih sa dugoročnim preživljavanjem nakon resinhronizacione terapije

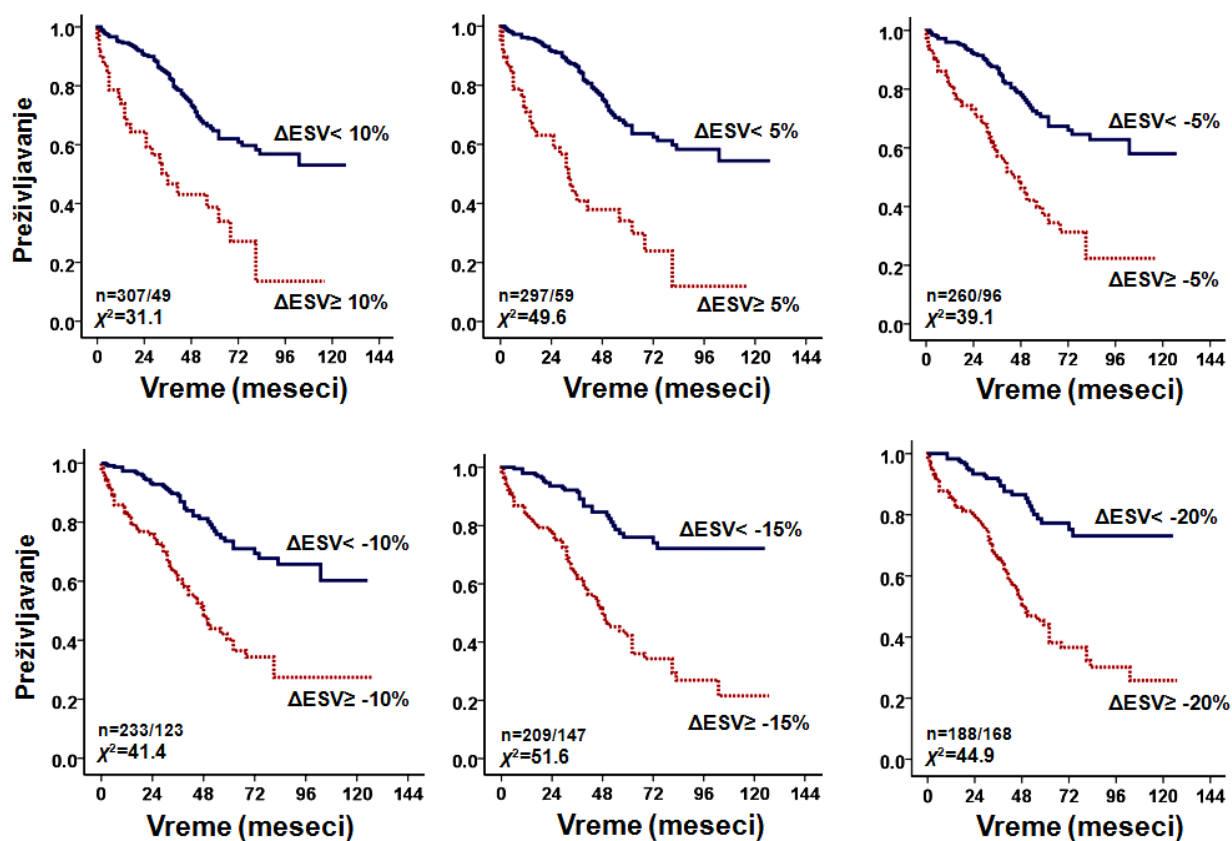
	Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza	
	KR [95% IP]	P vrednost	KR [95% IP]	P vrednost
Smanjenje ESV [za 10%]	0.857 [0.822 – 0.893]	<0.001	0.916 [0.863 – 0.972]	0.0039
Korigovana mehanička asinhronija [da/ne]	0.209 [0.131 – 0.335]	<0.001	0.291 [0.164 – 0.516]	<0.0001
Ženski pol	0.424 [0.257 – 0.701]	0.0008	0.680 [0.375 – 1.233]	0.2039
Godine starosti	1.042 [1.018 – 1.066]	0.0005	1.050 [1.024 – 1.078]	0.0002
NYHA klasa	2.112 [1.330 – 3.354]	0.0015	3.121 [1.810 – 5.381]	<0.0001
Širina QRS-a [ms]	0.995 [0.987 – 1.002]	0.1809	-	-
Blok leve grane	0.320 [0.161 – 0.637]	0.0012	0.455 [0.218 – 0.953]	0.0368
Ishemijska etiologija	2.407 [1.624 – 3.568]	<0.0001	0.933 [0.568 – 1.533]	0.7845
Atrijalna fibrilacija	1.689 [1.097 – 2.600]	0.0173	1.102 [0.692 – 1.753]	0.6823
Beta blokatori	0.502 [0.268 – 0.940]	0.0312	0.884 [0.431 – 1.814]	0.7376
ACEi/ARB	1.006 [0.149 – 7.640]	0.9490	-	-

EFLK [%]	0.996 [0.966 – 1.026]	0.7713	-	-
EDD LK [mm]	1.014 [0.994 – 1.034]	0.1735	-	-

ACEi/ARB – Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima/blokatori angiotenzin II receptora; EF LK– ejectionna frakcija leve komore; EDD LK– end-dijastolni dijametar leve komore; ESV LK – end-sistolni volumen leve komore; NYHA – New York Heart Association; IP – interval poverenja; KR – koeficijent rizika.

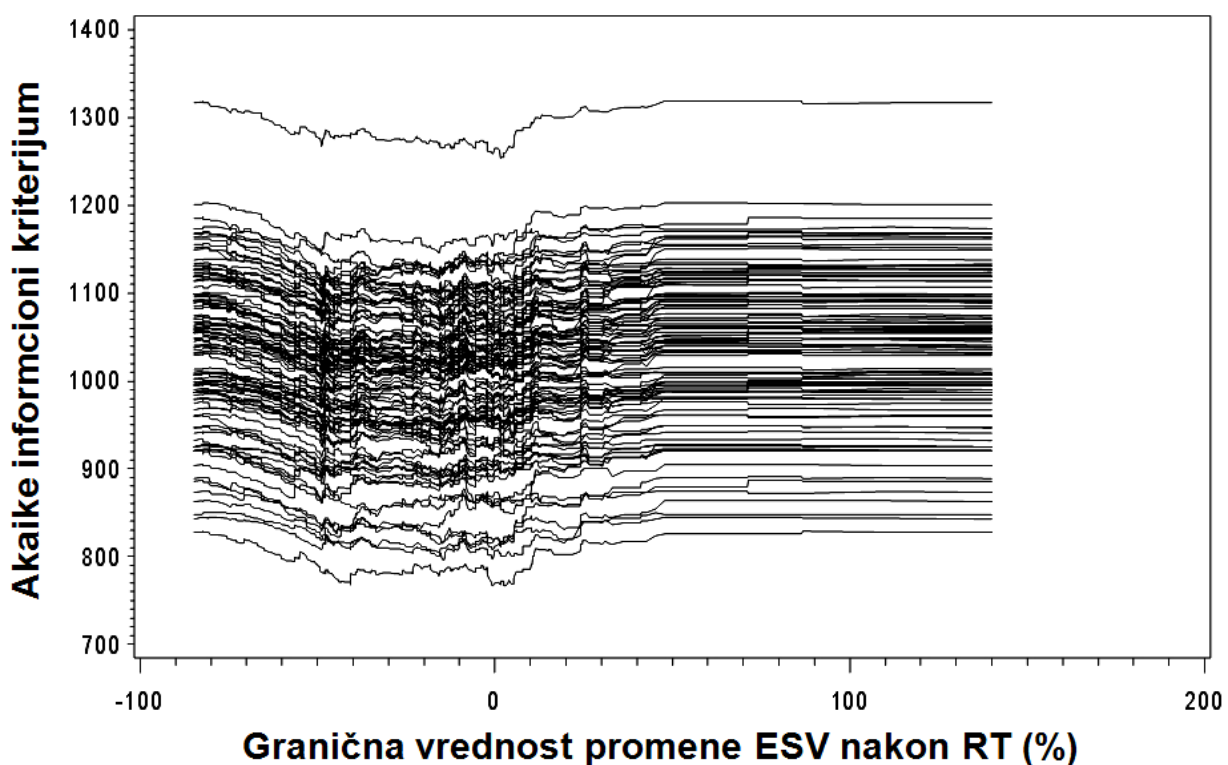
4.9 Optimalna granična vrednost promene ESV leve komore

Kaplan-Majerove krive sa odgovarajućim χ^2 vrednostima za više uzastopnih graničnih vrednosti promene ESV leve komore prikazane su na **Slici 16**. Sve ispitivane granične vrednosti dovele su do značajnog razdvajanja kriva preživljavanja (log rank $p < 0,001$ za sve).



Slika 16. Kaplan-Meier-ove krive preživljavanja nakon resinhronizacione terapije u odnosu na različite granične vrednosti procentualne promene volumena leve komore na kraju sistole.

Vrednosti AIK za svaku testiranu graničnu vrednost prvih 100 uzoraka prikazane su na **Slici 17**, a bile su najniže za smanjenje ESV leve komore između -40 i 0%. Regresionom analizom je pokazano da je korekcija mehaničke asinhonije bila udružena sa smanjenjem rizika mortaliteta tokom praćenja za 71% ($p < 0,0001$). S tim u vezi, integrisani Brier-ov skor je pokazao da je korekcija mehaničke asinhronije bila snažnije povezana za preživljavanjem nego bilo koja ispitivana procentualna promena ESV (**Tabela 11**).



Slika 17. Najniže vrednosti Akaike informacionog kriterijuma dobijene su za smanjenje volumena leve komore na kraju sistole (ESV) u rasponu od 0 do -40%, ali nije bilo moguće definisati jednu graničnu vrednost. RT – resinhronizaciona terapija.

Tabela 11. Integrirani Brier-ov skor za upoređivanje prediktivne vrednosti korigovane mehaničke asinhronije i volumetrijskog odgovora. Korekcija mehaničke asinhronije bila je snažnije povezana za preživljavanjem nego bilo koja ispitivana procentualna promena volumena leve komore na kraju sistole (ESV)

Integrirani Brier-ov skor								
Varijable uključene u Cox-ovu regresiju	N	Srednja vrednost	SD	Min	Q1	Medijana	Q3	Maks
% smanjenja ESV \leq -27%	1	0.2535						
Klaćenje vrha	100	0.1621	0.0046	0.1556	0.1585	0.1613	0.1647	0.1754
Klaćenje vrha (korigovano)	100	0.1465	0.0059	0.1374	0.1414	0.1456	0.1500	0.1601

SD – standardna devijacija; Q1 – prvi kvartil; Q3 – treći kvartil

4.10 Mehanička asinhronija kod bolesnika sa blokovima grana koji nisu lečeni RT

Osnovne karakteristike bolesnika uključenih u ovaj deo istraživanja prikazane su u Tabeli 12.

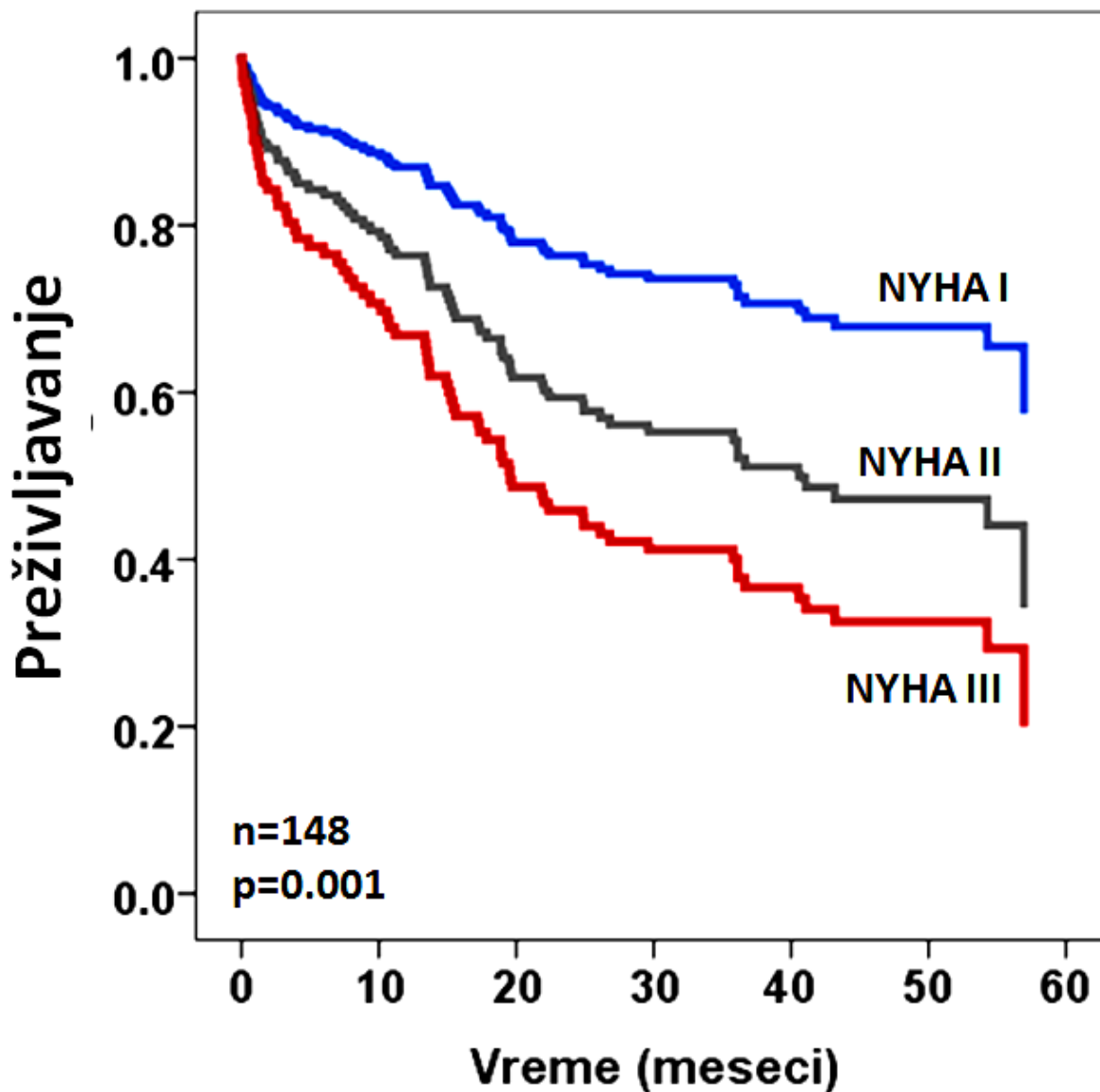
Tabela 12. Karakteristike bolesnika koji nisu lečeni resinhronizacionom terapijom

Godine starosti	68 ± 10
Ženski pol, n (%)	54 (35)
Blok leve grane/Blok desne grane, n (%)	133/22 (86/14)
Širina QRS kompleksa, ms	155 ± 24
Atrijalna fibrilacija, n (%)	39 (25)

Ishemijska etiologija, n (%)	59 (38)
NYHA klasa, n (%)	
II	51 (33)
III	91 (59)
IV	13 (8)
Hipertenzija, n (%)	138 (89)
Dijabetes melitus, n (%)	59 (38)
Snižena bubrežna funkcija, n (%)	50 (32)
Hronična opstruktivna bolest pluća, n (%)	22 (14)
ACEi/ARB, n (%)	151 (97)
Beta blokatori, n (%)	131 (85)
Antagonisti aldosterona, n (%)	128 (83)
Digoksin, n (%)	34 (22)
Amiodaron, n (%)	16 (10)

ACEi/ARB – Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima/blokatori angiotenzin II receptora;
 NYHA – New York Heart Association.

Vizuelna procena mehaničke asinhronije bila je moguća kod svih bolesnika sa ehokardiografskim podacima i bila je prisutna kod 82 bolesnika (60%) – češće kod bolesnika sa BLG nego kod onih sa blokom desne grane, kao i kod bolesnika sa neishemijskom kardiomiopatijom. Bolesnici sa mehničkom asinhronijom imali su nižu EF leve komore od onih bez asinhronije. Klasičan obrazac miokardnog strejna bio je prisutan kod svih bolesnika sa vizuelnom mehničkom asinhronijom i ni kod jednog bolesnika bez mehaničke asinhronije. Tokom prosečnog vremena praćenja od 33 meseca, 73 bolesnika (43%) je umrlo. Mehanička asinhronija nije bila udružena sa preživljavanjem (koeficijent rizika 1.462, IP 0,866-2,468; p=0,155), dok NYHA klasa jeste **(Slika 18)**.



Slika 18. Krive preživljavanja bolesnika koji nisu lečeni resinhronizacionom terapijom u odnosu na funkcionalnu klasu. Bolesnici sa lošijim funkcionalnim statusom imali su lošiju prognozu.

5.0 DISKUSIJA

Neuspeh višegodišnjih pokušaja da se smanji broj bolesnika bez pozitivnog odgovora na RT govori u prilog još uvek nedovoljnog razumevanja svih patofizioloških procesa uključenih u proces remodelovanja leve komore kod bolesnika sa električnom asinhronijom. U ovom istraživanju ispitivana je udruženost mehaničke asinhronije, volumetrijskog odgovora i dugoročnog preživljavanja nakon RT. Rezultati istraživanja su pokazali da su dva vizuelna parametra mehaničke asinhronije, klaćenje vrha i septalni trzaj, udruženi sa volumetrijskim odgovorom i boljim preživljavanjem nakon RT. Rezultati su takođe pokazali da nije samo prisustvo, već i korekcija mehaničke asinhronije važan preduslov povoljnog odgovora na RT.

I pored toga što rezultati više studija ukazuju na značajnu ulogu mehaničke asinhronije u predviđanju uspeha RT, važeće preporuke za RT ne ubrajaju mehaničku asinhroniju u kriterijume za selekciju bolesnika. Ovakvo stanje posledica je rezultata prospektivne, multicentrične, nerandomizovane studije koja je testirala veći broj parametara mehaničke asinhronije (31). Iako je ta studija kritikovana u pogledu dizajna i analize podataka (51,52), njeni rezultati su pokazali da ni jedan od testiranih parametara ne poseduje dovoljnu tačnost i reproducibilnost da bi se rutinski koristio u kliničkoj praksi (31). Parametri mehaničke asinhronije ispitivani u ovom istraživanju nisu bili testirani u navedenoj studiji, a koncept na kome su zasnovani prevazilazi nedostatke prethodno predlaganih parametara. Većina prethodno korišćenih parametara mehaničke asinhronije bila je zasnovana na merenju vremena od početka QRS kompleksa na EKG-u do vrha kriva koje prikazuju brzine kretanja segmenata leve komore koji su prethodno dobijeni tkivnim Doplerom. Jedan od problema takve definicije mehaničke asinhronije može biti prevelika senzitivnost i niža specifičnost, jer se može detektovati heterogenost kontrakcije miokarda koja potiče od prisustva ožiljka, a koja se ne može korigovati RT (53,54). Nasuprot tome, klaćenje vrha i septalni trzaj su vizuelni fenomeni tipični za asinhronu kontrakciju leve komore usled poremećene električne aktivacije LK koja se u najvećem broju slučajeva može korigovati RT (49,50). Bolesnici kod kojih RT nije korigovala mehaničku asinhroniju imali su loš odgovor na lečenje i nepovoljnu prognozu koja je bila slična prognozi bolesnika koji nisu imali mehaničku asinhroniju pre implantacije. Ovo zapažanje nameće zaključak da bi procena mehaničke asinhronije pre, ali i nakon implantacije RT uređaja mogla biti od kliničkog značaja. Razlozi zbog kojih RT kod jednog broja bolesnika nije uspela da vizuelno sinhronizuje levu

komoru nisu bili predmet ovog istraživanja, ali iskustvo iz pojedinačnih slučajeva sugerira uznapredovalu srčanu insuficijenciju, nepovoljnu vensku anatomiju srca, nedovoljan procenat biventrikularnog pejsinga i disfunkciju elektrode kao moguće razloge (2). S obzirom da naši rezultati ukazuju na lošu prognozu bolesnika sa nekorigovanom mehaničkom asinhronijom uprkos RT, moguće je da bi pronalaženje konkretnih razloga neuspešne resinhronizacije i njihovo otklanjanje (reimplantacija elektrode, epikardna implantacija elektrode, ehokardiografska optimizacija pejsing sistema i drugo) moglo da poboljša ishode ove rizične grupe bolesnika.

Naši rezultati takođe ukazuju da je mehanička asinhronija jedan od preduslova povoljnog odgovora na RT, ali i potvrđuju da ishod nakon RT zavisi i od faktora koji nisu povezani sa asinhronijom. S tim u vezi, 18% bolesnika bez mehaničke asinhronije imalo je volumetrijski odgovor na RT. U našem istraživanju, bolesnici muškog pola, oni sa lošijom funkcionalnom klasom i ishemijskom kardiomiopatijom imali su manje šanse da povoljno odgovore na RT. Takođe, moguće je da je kod jednog broja bolesnika, sa lošijom funkcijom leve komore, nije bilo moguće vizuelno detektovati mehaničku asinhroniju iako je postojala. Prethodne studije naše grupe i drugih autora pokazale su da poboljšanje kontraktilnosti indukovano dobutaminom može da otkrije ili potencira mehaničku asinhroniju definisanu kao klaćenje vrha ili septalni trzaj (55,56). Potenciranje mehaničke asinhronije niskodoznim dobutaminskim stres eho testom može biti i način da se smanji varijabilnost procene asinhronije u slučajevima kada postoji neslaganje između dva procenitelja. Pored ovog načina, rezultati istraživanja naše grupe pokazuju da poluautomatizovana metoda, zasnovana na *speckle-tracking* ehokardiografiji, može da smanji varijabilnost procene asinhronije, naročito ukoliko se radi o manje iskusnim proceniteljima (57).

Naši rezultati ukazuju da jednostavna vizuelna procena dva slična parametra mehaničke asinhronije može biti dovoljna da predvidi uspeh RT. Vizuelna procena nije neuobičajena u ehokardiografiji i svakodnevnoj kliničkoj praksi, a kada je reč o proceni regionalne funkcije leve komore, nekada je i metod koji prepoznaju zvanične preporuke, kao što je slučaj sa stres ehokardiografijom (58). Važno je istaći da su naši rezultati, dobijeni vizuelnom procenom, podudarni sa drugim kvantitativnim parametrima mehaničke asinhronije koju su zasnovani na istim ili sličnim patofiziološkim principima, poput analize regionalnog longitudinalnog strejna, razlike u radijalnom strejnu ili kros-korelacione analize (23,59,60).

S druge strane, treba podvući da samo nepobitni dokazi iz dvostruko-slepih, randomizovanih studija sa kontrolnom grupom mogu uvrstiti mehaničku asinhroniju među kriterijume za selekciju bolesnika za RT. Međutim, randomizovana studija koja bi uključivala bolesnike sa vrlo širokim QRS kompleksom (preko 150 ms) može se smatrati problematičnom sa etičkog aspekta, imajući u vidu šansu povoljnog odgovora na RT u ovoj populaciji. S druge strane, rezultati meta-analiza prethodnih randomizovanih studija sugerišu da bolesnici sa širinom QRS kompleksa između 120-149 ms nemaju korist od RT (61). Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je korekcija mehaničke asinhronije udružena sa volumetrijskim odgovorom i boljim preživljavanjem bolesnika sa umereno proširenim QRS kompleksom (120-149 ms). Klačenje vrha i septalni trzaj pokazali su dobru senzitivnost i odličnu specifičnost u identifikaciji ovih bolesnika. Međutim, randomizovana studija koja bi potvrdila ova zapažanja iz naše retrospektivne analize je neophodna pre eventualne korekcije važećih preporuka za resinhronizaciju.

Ova činjenica je posebno važna u svetlu rezultata randomizovane studije koja je pokazala da RT može biti i štetna kod bolesnika sa uskim QRS kompleksom, kada se selekcija vrši na osnovu mehaničke asinhronije koja je bila definisana parametrima koji nisu korišćeni u našem istraživanju (15).

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da bolesnici sa stalnim antibradikardnim pejsmejkerom kojima se sistem nadgradi u RT imaju slično dugoročno preživljavanje kao bolesnici sa BLG koji dobiju de novo RT. Prema našim podacima, razlika u koristi od RT zavisi od prisustva mehaničke asinhronije, a ne od prirode BLG (jatrogeni ili intrinzički).

Prevalenca mehaničke asinhronije u bolesnika sa intrinzičkim BLG bila je slična kao u radovima drugih autora koji su koristili slične principe definisanja asinhronije, dok je prevalenca među bolesnicima sa PM bila niža nego u drugim studijama (42,62,63). Jedan od razloga za ovu razliku bi mogao da leži u činjenici da su u našem istraživanju uključeni svi bolesnici sa konfiguracijom BLG, bez obzira na trajanje QRS kompleksa, dok su autori druge studije sa sličnom definicijom asinhronije uključili samo bolesnike sa širinom QRS-a preko 150 ms (42). Pored toga, u studiji koja je koristila longitudinalni strejn za procenu mehaničke asinhronije, pokazano je da su obrasci kontrakcije intrinzičkog i jatrogenog BLG slični, ali ne i identični (42). Kod jednog broja bolesnika sa PM, apikalni segment septuma kontrahuje se pre medijalnog i bazalnog segmenta, dok se kod bolesnika sa intrinzičkim BLG septalni segmenti kontrahuju obrnutim redom. Moguće je da su ove razlike u redosledu aktivacije septalnog miokarda u jatrogenom i intrinzičkom BLG

doprinele različitoj prevalenci vizuelnih parametara asinhronije. Oba parametra detektovana su kod 66% bolesnika sa intrinzičkim BLG i 23% bolesnika sa jatrogenim BLG. Razlike između merenja dva procenitelja bile su značajno veće kod bolesnika sa jatrogenim BLG. Iz navedenih razloga, moguće je da ljudsko oko ne može da uoči ove suptilne razlike u kontrakciji i da je kod bolesnika sa jatrogenim BLG potrebno dodatno uraditi analizu longitudinalnog strejna prilikom procene asinhronije. Naši preliminarni rezultati upoređivanja vizuelne i kvantitativne procene asinhronije pokazuju da kvantitativne metode mogu i da povećaju (septalni trzaj) i smanje (klačenje vrha) prevalencu asinhronije.

Bolesnici sa jatrogenim BLG pokazali su manji stepen reverznog remodelovanja leve komore, a i ređe su imali povoljan volumetrijski odgovor na RT. Međutim, prevalenca više faktora koji su udruženi sa lošim odgovorom na RT (muški pol, godine starosti u vreme implantacije, atrijalna fibrilacija, manji procenat farmakološke terapije za srčanu slabost) bila je veća među bolesnicima sa jatrogenim nego intrinzičkim BLG. Kada su u multivarijantnoj analizi ovi faktori uzeti u obzir, samo je mehanička asinhronija, a ne prisustvo PM, bila nezavisno udružena sa volumetrijskim odgovorom. Slična analiza pokazala je da su mehanička asinhronija, godine starosti, bolji funkcionalni kapacitet i EFLK bili jedini parametri udruženi sa boljim dugoročnim preživljavanjem. Studije drugih autora su pokazale da bolesnici sa PM nadgrađenim u RT imaju istu, ako ne i veću korist, kao ostali bolesnici sa srčanom insuficijencijom i širokim QRS kompleksom (42,64,65). Naši rezultati su podudarni sa ovim zapažanjima i dodatno ističu značaj mehaničke asinhronije u obe grupe bolesnika.

Slično kao u našem istraživanju, veliki evropski registar nije našao značajne razlike u ishodima bolesnika kod kojih je antibradikardni pejsmejker nadgrađen u RT i bolesnika sa BLG kojima je de novo implantirana RT (64). Međutim, u dve druge studije, bolesnici sa nadgradnjom antibradikardnog PM u RT imali su bolje ishode nego bolesnici sa intrinzičkim BLG (42,65). U tim studijama, kao i u našem istraživanju, bolesnici sa PM su imali manje end-sistolne volumene LK, bili su stariji i imali su češće atrijalnu fibrilaciju pre implantacije RT. S druge strane, u našem istraživanju, ishod bolesnika je definisan kao smrt bilo kog porekla, dok je u drugim studijama uključivao i hospitalizacije zbog srčane slabosti, mehaničku potporu leve komore i transplantaciju srca, što je najverovatnije doprinelo uočenim razlikama. Međutim, naši rezultati su podudarni sa rezultatima drugih autora u tome da korekcija mehaničkih posledica hroničnog

pejsinga iz desne komore, odnosno mehaničke asinhronije, je u osnovi povoljnih efekata RT kod ovih bolesnika (42).

Bolesnici sa antibradikardnim PM čine četvrtinu bolesnika koji se upućuju na RT (64), ali ne postoje randomizovane studije koje su obuhvatile samo ovu populaciju. Shodno tome, važeće preporuke ne preciziraju kada bi bolesnicima sa antibradikardnim PM trebalo nadgraditi sistem u RT. Dve podstudije prethodnih randomizovanih studija ukazale su na moguću uzročnu vezu između hroničnog pejsinga iz vrha desne komore (bilo zbog antibradikardnog PM ili defibrilatora) i povećanog mortaliteta (66,67). Ranije je pokazano da su štetni efekti pejsinga iz desne komore posredovani izazivanjem mehaničke asinhronije koja se javlja kod oko 30% bolesnika i može dovesti do značajnog remodelovanja i pada EFLK čak i kod bolesnika koji su pre implantacije PM imali normalnu EFLK (68,69). Udruženost mehaničke asinhronije i dugoročnih ishoda bolesnika nakon RT, bez obzira na prirodu BLG, koja je pokazana u našem istraživanju naglašava značaj procene asinhronije nakon implantacije antibradikardnih PM.

Naši podaci pokazuju da je promena end-sistolnog volumena leve komore 12 meseci nakon RT nezavisno udružena sa preživljavanjem. Iako je značajno reverzno remodelovanje LK bilo udruženo sa najboljom prognozom nije bilo moguće ustanoviti jednu graničnu vrednost koja bi idealno definisala volumetrijski odgovor.

Veza između bolje prognoze bolesnika sa sistolnom disfunkcijom LK i reverznog remodelovanja pokazana je mnogo pre pojave RT. Sposobnost inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima i beta blokatora da dovedu do reverznog remodelovanja LK i poboljšaju preživljavanje pokazana je u velikim studijama nakon čega su postali neizostavni deo lečenja bolesnika sa srčanom insuficijencijom (70,71). Kada je postalo očigledno da RT takođe dovodi do reverznog remodelovanja, smanjenje ESV leve komore počelo je da se koristi kao definicija odgovora na RT. Na osnovu rezultata malih, opservacionih studija, volumetrijski odgovor je obično definisan kao smanjenje ESV leve komore za 10-15% nakon 3-6 meseci od implantacije RT (35,37,72,73,74). Rezultati našeg istraživanja ne podržavaju ovakav način dihotomizacije volumetrijskog odgovora jer ukazuju da je stabilizacija volumena LK ili blago reverzno remodelovanje prognostički bolje stanje od dalje ekspanzije volumena. S tim u vezi, ukoliko se zaustavi dalje štetno remodelovanje LK nakon RT, može se smatrati da je bolesnik bez značajnog reverznog remodelovanja imao korist od implantacije resinhronizacionog pejsmejкера. Naša zapažanja su podudarna sa zaključcima drugih autora koji su takođe ukazivali na neopravdanost

tretiranja volumetrijskog odgovora kao binarne varijable (37,75,76). Ovaj koncept je problematičan i sa stanovišta sporog reverznog remodelovanja koje nije retko. Značajan broj bolesnika (oko 45%) ne pokazuje značajno reverzno remodelovanje godinu dana nakon RT da bi kasnije do remodelovanja ipak došlo, bez razlike u preživljavanju u odnosu na vreme postizanja remodelovanja (38).

Bolesnici kojima je korigovana mehanička asinhronija nakon RT imali su relativno smanjenje mortaliteta za 71% što bi moglo da se pripíše poboljšanju funkcije leve komore, ali i smanjenju disperzije i malignih aritmija (77). Prevalenca mehaničke asinhronije bila je veća kod bolesnika koji su imali volumetrijski odgovor u odnosu na sve druge grupe, ali je manji broj bolesnika (7%) bez mehaničke asinhronije pokazao volumetrijski odgovor. Moguće je da bi stimulacija kontraktilnosti dobutaminom demaskirala mehaničku asinhroniju kod ovih bolesnika (55,56). S druge strane, manji broj bolesnika (6%) sa korigovanom mehaničkom asinhronijom nije pokazao značajno reverzno remodelovanje nakon 12 meseci, što bi se moglo objasniti sporim remodelovanjem, prisustvom značajnog ožiljka ili korišćenjem samo jedne definicije mehaničke asinhronije (38,78). Kod jednog broja bolesnika (17%), došlo je do ekspanzije volumena leve komore i pored RT. Ova podgrupa bolesnika nije imala mehaničku asinhroniju ili ona nije bila korigovana nakon RT, uz ishemijsku etiologiju srčane insuficijencije. U odsustvu kontrolne grupe nije moguće utvrditi da li se radi o prirodnom toku bolesti, lošoj resinhronizaciji ili direktnom štetnom efektu RT.

S tim u vezi, ehokardiografski odgovor bolesnika nakon implantacije RT moguće je definisati kao korigovanje mehaničke asinhronije ili smanjenje volumena leve komore. Međutim, uspešnost sinhronizacije moguće je proceniti brzo nakon implantacije, dok remodelovanje zahteva vreme koje može biti značajno duže od godinu dana. Pored toga, neuspeh resinhronizacije može biti signal da se brzo provere tehnički aspekti RT pejsmejкера, kao i mogućnost optimizacije ili reimplantacije. Bolesnici bez mehaničke asinhronije imaju male šanse za volumetrijski odgovor i prikrom kontrola nakon implantacije treba obratiti pažnju da li dolazi do povećanja volumena leve komore. Bolesnici sa povećanjem volumena imaju najgoru prognozu, te može biti potrebno razmatrati druge terapijske mogućnosti, poput cirkulatorne potpore ili transplantacije srca.

Miokard leve komore se kod zdravih osoba kontrahuje sinhronizovano, uz vrlo male vremenske razlike između segmenata. Heterogenost kontrakcije miokarda leve komore (mehanička

disperzija) može nastati usled poremećene aktivacije (električni razlog, kao u bloku leve grane) ili usled prisustva miokardnog ožiljka kada se pojedini segmenti lošije kontrahuju, ne kontrahuju ili pasivno kreću (funkcionalni razlog) (79). Poremećena aktivacija miokarda u BLG dovodi do karakteristične heterogene kontrakcije LK koja odstupa od normalnog obrasca, ali pokazuje pravilnost (“slika u ogledalu”) koja se vizuelno može opisati kao septalni trzaj i klaćenje vrha leve komore. Ovaj obrazac se naziva mehaničkom asinhronijom i najčešće se može korigovati RT. Nasuprot tome, kod bolesnika sa ožiljkom miokarda, usled interakcije segmenata koji se kontrahuju i onih koji se pasivno kreću, dolazi do heterogene kontrakcije koja je bez pravilnosti (mehanička disperzija) koju nije moguće korigovati RT, ali koja može biti supstrat za maligne aritmije (80,81,82). S tim u vezi, mehanička asinhronija i disperzija imaju različit prognostički značaj (46) i supstrat su za dve različite vrste lečenja – asinhronija za resinhronizacioni, a disperzija za antidefibrilatorni pejsing sistem. Međutim, trenutno procena ni mehaničke asinhronije, ni disperzije nisu kriterijumi za selekciju bolesnika za implantaciju ovih uređaja.

Kako bolesnici u ovom istraživanju nisu bili randomizovani, nije poznat ishod bolesnika koji randomizacijom ne bi dobili RT. Iako je količina miokardnog ožiljka očekivano bila povezana sa lošijim ishodom, detekcija ožiljka ehokardiografijom nije optimalan metod zbog niže senzitivnosti u odnosu na magnetnu rezonancu srca sa kontrastom. Negativna korelacija između opsežnosti ožiljka procenjene magnetnom rezonancom, mehaničke asinhronije i ishoda RT pokazana je u našim prethodnim istraživanjima (56). Takođe, ranije smo pokazali da ožiljno tkivo ima uticaja na obrasce kontrakcije leve komore i da je mehanička asinhronija manja kod bolesnika sa opsežnijim ožiljkom (83). S druge strane, redistribucija opterećenja zidova leve komore u BLG dovodi do karakterističnog remodelovanja kod koga je septum tanji, a posterolateralni zid hipertrofisan. Ova istanjenost septuma ne znači gubitak vitalnosti i ne treba je smatrati ožiljkom (84). Zbog suboptimalnog kvaliteta ehokardiografskih slika i pridržavanja definisanog vremenskog prozora od 12 meseci, značajan broj bolesnika nije bilo uključen u analizu volumetrijskog odgovora. Međutim, kada su svi bolesnici sa postojećim volumetrijskim podacima bili uključenu u analizu bez obzira na vremenski prozor, nije došlo do značajne promene rezultata. I pored toga, zaključke u vezi sa volumetrijskim odgovorom treba oprezno tumačiti dok ne budu potvrđeni prospektivnom, randomizovanom studijom sa serijskim praćenjem volumena leve komore. Ograničenje usled suboptimalnih akustičnih prozora se ne odnosi na vizuelnu interpretaciju mehaničke asinhronije - za razliku od svih drugih parametara

asinhronije, jedino vizuelna analiza ne zahteva poseban kvalitet ehokardiografskih slika. Dalje, predmet ovog istraživanja bio je koncept vizuelne detekcije mehaničke asinhronije baziran na jednostavnom obrascu pokreta zidova leve komore - drugi koncepti i oblici mehaničke asinhronije (obrasci punjenja leve komore, interventrikularna asinhronija i drugi) nisu uzeti u obzir, a potencijalno su mogli biti povezani sa boljim ishodima RT (50,85). Drugi faktori koji imaju uticaja na ishod RT, poput pozicioniranja elektrode za levu komoru ili postojanje ožiljka na mestu plasiranja elektrode, nisu bili predmet ovog istraživanja (74,85). Na kraju, zbog različitih kriterijuma za hospitalizaciju, dostupnosti i selekcije bolesnika za mehaničku potporu i transplantaciju srca među centrima koji su učestvovali u istraživanju, samo je smrt bilo kog porekla bila ispitivani ishod.

6.0 ZAKLJUČCI

1. Tipičan obrazac asinhronne kontrakcije leve komore koji se vizuelno karakteriše preranom kontrakcijom septuma i klaćenjem vrha srca udružen je sa volumetrijskim odgovorom i boljom prognozom bolesnika nakon RT.
2. Korekcija mehaničke asinhronije udružena je sa volumetrijskim odgovorom i boljim preživljavanjem i kod bolesnika sa umereno proširenim QRS kompleksom (120-149 ms).
3. Kako odsustvo mehaničke asinhronije, tako i njena neuspešna korekcija uprkos RT udruženi su sa visokim rizikom lošeg odgovora i nepovoljnom prognozom.
4. Volumetrijski odgovor procenjen godinu dana nakon RT udružen je sa dugoročnim mortalitetom, ali optimalnu graničnu vrednost (cutoff) nije moguće odrediti.
5. Najbolju prognozu nakon RT imaju bolesnici sa reverznim remodelovanjem, a najgoru oni sa ekspanzijom volumena leve komore.
6. Bolesnici sa konvencionalnim pejsmejkerima i srčanom insuficijencijom imaju korist od nadgradnje sistema u RT koja je slična koristi bolesnika sa intrinzičkim blokom leve grane nakon *de novo* implantacije.
7. Verovatnoća volumetrijskog odgovora i povoljne prognoze nakon RT pretežno zavisi od prisustva mehaničke asinhronije, a ne od prirode bloka leve grane.

7.0 LITERATURA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
2. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, Barsheshet A, Cannom D, Goldenberg I, McNitt S, Daubert JP, Zareba W, Moss AJ. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011;123:1159–1166.
3. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–2395.
4. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Mabo P, Lazarus A, Ritter P, Levy T, McKenna W, Daubert J. Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–880.
5. Abraham WT, Young JB, León AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O’Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864–2868.
6. Linde C, Abraham WT, Gold MR, Martin St. JS, Ghio S, Daubert C. Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Mildly Symptomatic Heart Failure Patients and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834–1843.
7. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, Marco T De, Foster E, Yong PG. Cardiac Resynchronization Therapy for the

Treatment of Heart Failure in Patients with Intraventricular Conduction Delay and Malignant Ventricular Tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1454–1459.

8. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.

9. Cleland JG, Daubert J, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.

10. Bristow M, Michael R, Saxon LLA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, Marco T De, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.

11. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S. Combined Cardiac Resynchronization and in Advanced Chronic Heart Failure. *JAMA J Am Med Assoc* 2003;289:2685–2694.

12. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Böcker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E. 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;42:2109–2116.

13. Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NAM, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370:1694–1701.

14. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2013;15:1070–1118.

15. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J; EchoCRT Study Group. Cardiac-

resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1395-405.

16. Auger D, Bleeker GB, Bertini M, Ewe SH, vanBommel RJ, Witkowski TG,NgAC, van Erven L, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V. Effect of cardiac resynchronization therapy in patients without left intraventricular dyssynchrony. *Eur Heart J* 2012;33:913–920.

17. Yu CM, Sanderson JE, Gorcsan J 3rd. Echocardiography, dyssynchrony, and the response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2326-37.

18. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Bleeker GB, van Erven L, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 1834–1840.

19. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, Kaandorp TA, de Roos A, Schalij MJ, van der Wall EE, Bax JJ. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:657–660.

20. Sung RK, Foster E. Assessment of systolic dyssynchrony for cardiac resynchronization therapy is not clinically useful. *Circulation* 2011;123:656–662

21. DelgadoV, Bax JJ. Assessment of systolic dyssynchrony for cardiac resynchronization therapy is clinically useful. *Circulation* 2011;123:640–655.

22. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:194–201.

23. Risum N, Jons C, Olsen NT, Fritz-Hansen T, Bruun NE, Hojgaard MV, Valeur N, Kronborg MB, Kisslo J, Sogaard P. Simple regional strain pattern analysis to predict response to cardiac resynchronization therapy: rationale, initial results, and advantages. *Am Heart J* 2012;163:697–704.

24. Holzmeister J, Leclercq C. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy. *Lancet.* 2011;378(9792):722-30.

25. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, Chan HC, Chan YS, Yip GW, Kong SL, Lin H, Zhang Y, Sanderson JE. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:677–84.

26. Gorcsan III J, Kanzaki H, Bazaz R, Dohi K, Schwartzman D. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004;93:1178–81.
27. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Bleeker GB, van Erven L, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003;92:1238–40.
28. Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL, DeLurgio DB, Vera FV, Easley KA, Martin RP, León AR. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004;94:817–20.
29. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H, Kong SL, Lam YM, Hill MR, Lau CP. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438–45.
30. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010;31(21):2677-87.
31. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008;117: 2608–16.
32. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aarones M, Szulik M, Winter S, Belmans A, Neskovic AN, Kukulski T, Aakhus S, Willems R, Fehske W, Penicka M, Faber L, Voigt JU. Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PREDICT-CRT). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(3):262-9.

33. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Mo Y, Aarones M, Szulik M, Winter S, Neskovic AN, Kukulski T, Aakhus S, Willems R, Fehske W, Penicka M, Faber L, Voigt JU. Long-Term Outcome After CRT in the Presence of Mechanical Dyssynchrony Seen With Chronic RV Pacing or Intrinsic LBBB. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10 Pt A):1091-1099.
34. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, Suever JD, Gerritse B, Merlino JD, Fyfe DA, León AR, Oshinski JN. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010;121(18):1985-91.
35. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, van der Wall EE, Zhang Q, Schalij MJ, Chan JY, Yu CM. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006;97(2):260-3.
36. Frigerio M, Lunati M, Pasqualucci D, Vargiu S, Foti G, Pedretti S, Vittori C, Cattafi G, Magenta G, Campo C, Bisetti S, Mercurio G. Left ventricular ejection fraction overcrossing 35% after one year of cardiac resynchronization therapy predicts long term survival and freedom from sudden cardiac death: single center observational experience. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):64-71.
37. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Vilorio E, Brown MW, MADIT-CRT Investigators. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:985–92.
38. Burns KV, Gage RM, Curtin AE, Bank AJ. Long-term echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in initial nonresponders. *JACC Heart Fail* 2015;3:990–7.
39. Hawkins NM, Petrie MC, Burgess MI, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: the fallacy of echocardiographic dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1944–59.
40. Gillis AM. Optimal pacing for right ventricular and biventricular devices: minimizing, maximizing, and right ventricular/left ventricular site considerations. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(5):968-77.
41. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, McVeigh ER. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1735–42.
42. Tayal B, Gorcsan J 3rd, Delgado-Montero A, Goda A, Ryo K, Saba S, Risum N, Sogaard P. Comparative long-term outcomes after cardiac resynchronization therapy in right ventricular

paced patients versus native wide left bundle branch block patients. *Heart Rhythm* 2016;13:511–8.

43. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA; MODe Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003;107(23):2932-7.

44. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288(24):3115-23.

45. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Mo Y, Aarones M, Szulik M, Winter S, Neskovic AN, Kukulski T, Aakhus S, Willems R, Fehske W, Penicka M, Faber L, Voigt JU. Long-Term Outcome After CRT in the Presence of Mechanical Dyssynchrony Seen With Chronic RV Pacing or Intrinsic LBBB. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10 Pt A):1091-1099.

46. Stankovic I, Janicijevic A, Dimic A, Stefanovic M, Vidakovic R, Putnikovic B, Neskovic AN. Mechanical dispersion is associated with poor outcome in heart failure with a severely depressed left ventricular function and bundle branch blocks. *Ann Med*. 2018;50(2):128-138.

47. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.

48. Voigt JU, Schneider TM, Korder S, Szulik M, Gürel E, Daniel WG, Rademakers F, Flachskampf FA. Apical transverse motion as surrogate parameter to determine regional left ventricular function inhomogeneities: a new, integrative approach to left ventricular asynchrony assessment. *Eur Heart J*. 2009;30(8):959-68.

49. Szulik M, Tillekaerts M, Vangeel V, Ganame J, Willems R, Lenarczyk R, Rademakers F, Kalarus Z, Kukulski T, Voigt JU. Assessment of apical rocking: a new, integrative approach for selection of candidates for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(10):863-9.

50. Parsai C, Bijnens B, Sutherland GR, Baltabaeva A, Claus P, Marciniak M, Paul V, Scheffer M, Donal E, Derumeaux G, Anderson L. Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. *Eur Heart J*. 2009;30(8):940-9.
51. Bax JJ, Gorcsan J III. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1933–43.
52. Zhang Q, Yu CM. Is mechanical dyssynchrony still a major determinant for responses after cardiac resynchronization therapy? *J Cardiol* 2011;57:239–48.
53. Olsen NT, Mogelvang R, Jons C, Fritz-Hansen T, Sogaard P. Predicting response to cardiac resynchronization therapy with cross-correlation analysis of myocardial systolic acceleration: a new approach to echocardiographic dyssynchrony evaluation. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:657–64.
54. Kass DA. An epidemic of dyssynchrony: but what does it mean? *J Am Coll Cardiol* 2008;51:12–7.
55. Parsai C, Baltabaeva A, Anderson L, Chaparro M, Bijnens B, Sutherland GR. Low-dose dobutamine stress echo to quantify the degree of remodelling after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2009;30:950–8.
56. Stankovic I, Aarones M, Smith HJ, Vörös G, Kongsgaard E, Neskovic AN, Willems R, Aakhus S, Voigt JU. Dynamic relationship of left-ventricular dyssynchrony and contractile reserve in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2014;35:48–55.
57. Mada RO, Lysyansky P, Duchenne J, Beyer R, Mada C, Muresan L, Rosianu H, Serban A, Winter S, Fehske W, Stankovic I, Voigt JU. New Automatic Tools to Identify Responders to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(10):966-972
58. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL; European Association of Echocardiography.. Stress echocardiography expert consensus statement—executive summary:European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278–89
59. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J III. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:960–8.

60. Risum N, Williams ES, Khouri MG, Jackson KP, Olsen NT, Jons C, Storm KS, Velazquez EJ, Kisslo J, Bruun NE, Sogaard P. Mechanical dyssynchrony evaluated by tissue Doppler cross-correlation analysis is associated with long-term survival in patients after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2013;34:48–56.
61. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2011;171:1454–62.
62. Ghani A, Delnoy PP, Ottervanger JP, Ramdat Misier AR, Smit JJ, Elvan A. Assessment of left ventricular dyssynchrony in pacing-induced left bundle branch block compared with intrinsic left bundle branch block. *Europace* 2011;13:1504–7.
63. Witte KK, Pipes RR, Nanthakumar K, Parker JD. Biventricular pacemaker upgrade in previously paced heart failure patients: improvements in ventricular dyssynchrony. *J Card Fail* 2006;12:199–204.
64. Bogale N, Witte K, Priori S, Cleland J, Auricchio A, Gadler F, Gitt A, Limbourg T, Linde C, Dickstein K; Scientific Committee, National coordinators and the investigators. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *Eur J Heart Fail* 2011;13:974–83.
65. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1199–205.
66. Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, O'Neill GP, Rothbart S, Martins JB, Roelke M, Steinberg JS, Greene HL; DAVID Investigators. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm* 2005;2:830–4.
67. Barsheshet A, Moss AJ, McNitt S, Jons C, Glikson M, Klein HU, Huang DT, Steinberg JS, Brown MW, Zareba W, Goldenberg I; the MADIT-II Executive Committee. Long-term implications of cumulative right ventricular pacing among patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm* 2011;8:212–8.
68. Tops LF, Suffoletto MS, Bleeker GB, Boersma E, van der Wall EE, Gorcsan J 3rd, Schalij MJ, Bax JJ. Speckle-tracking radial strain reveals left ventricular dyssynchrony in patients with permanent right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1180–8.

69. Delgado V, Tops LF, Trines SA, Zeppenfeld K, Marsan NA, Bertini M, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ. Acute effects of right ventricular apical pacing on left ventricular synchrony and mechanics. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:135–45.
70. Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, Udelson JE, Melin J, Stewart D, Dolan N, Edens TR, Ahn S, Kinan D. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor, enalapril, on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. *Circulation* 1993;88:2277–83.
71. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N; MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996;94:2807–16.
72. Gorcsan J 3rd. Finding pieces of the puzzle of nonresponse to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2011;123:10–2.
73. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, Chan YS, Kong SL, Bax JJ. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts longterm survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112: 1580–6.
74. Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, Borleffs CJ, Marsan NA, Arnold CT, Nucifora G, van de Veire NR, Ypenburg C, Boersma E, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2011;123:70–8.
75. Doltra A, Bijmens B, Tolosana JM, Borràs R, Khatib M, Penela D, De Caralt TM, Castel MÁ, Berruezo A, Brugada J, Mont L, Sitges M. Mechanical abnormalities detected with conventional echocardiography are associated with response and midterm survival in CRT. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:969–79.
76. Gold MR, Daubert C, Abraham WT, Ghio S, St John Sutton M, Hudnall JH, Cerkevnik J, Linde C. The effect of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: results of the REVERSE study. *Heart Rhythm* 2015;12:524–30.

77. Hasselberg NE, Haugaa KH, Bernard A, Ribe MP, Kongsgaard E, Donal E, Edvardsen T. Left ventricular markers of mortality and ventricular arrhythmias in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:343–50.
78. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elvik M, Read PA, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1509–18.
79. Stankovic I, Putnikovic B, Janicijevic A, Jankovic M, Cvjetan R, Pavlovic S, Kalezic-Radmili T, Panic M, Milicevic P, Ilic I, Cvorovic V, Neskovic AN. Myocardial mechanical and QTc dispersion for the detection of significant coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(9):1015-22.
80. Haugaa KH, Smedsrud MK, Steen T, Kongsgaard E, Loennechen JP, Skjaerpe T, Voigt JU, Willems R, Smith G, Smiseth OA, Amlie JP, Edvardsen T. Mechanical dispersion assessed by myocardial strain in patients after myocardial infarction for risk prediction of ventricular arrhythmia. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3: 247–256.
81. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersbøll M, Valeur N, Svendsen JH, Florian A, Sjøli B, Brunvand H, Køber L, Voigt JU, Desmet W, Smiseth OA, Edvardsen T. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:841–850.
82. Leong DP, Hoogslag GE, Piers SR, Höke U, Thijssen J, Marsan NA, Schaliij MJ, Zeppenfeld K, Bax JJ, Delgado V. The relationship between time from myocardial infarction, left ventricular dyssynchrony, and the risk for ventricular arrhythmia: speckle-tracking echocardiographic analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:470–477.
83. Steelant B, Stankovic I, Roijackers I, Aarones M, Bogaert J, Desmet W, Aakhus S, Voigt JU. The Impact of Infarct Location and Extent on LV Motion Patterns: Implications for Dyssynchrony Assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(6):655-64.
84. Cvijic M, Duchenne J, Ünlü S, Michalski B, Aarones M, Winter S, Aakhus S, Fehske W, Stankovic I, Voigt JU. Timing of myocardial shortening determines left ventricular regional myocardial work and regional remodelling in hearts with conduction delays. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec 19. doi: 10.1093/ehjci/jex325.

85. Cazeau SJ, Daubert JC, Tavazzi L, Frohlig G, Paul V. Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: the DESIRE study. *Eur J Heart Fail* 2008;10:273–80.

SPISAK SKRAĆENICA

ACEi – inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima

ARB – blokatori angiotenzin II receptora

BLG – blok leve grane

DK – desna komora

EDD LK - dijametar leve komore na kraju dijastole (end-dijastolni dijametar)

EKG - elektrokardiogram

ESD LK – dijametar leve komore na kraju sistole (end-sistolni dijametar)

EF LK- ejekciona frakcija leve komore

ESV LK - volumen leve komore na kraju sistole (end-sistolni volumen)

EDV LK – volumen leve komore na kraju dijastole (end-dijastolni volumen)

IKD – implantabilni kardioverter defibrilator

LK - leva komora

LP – leva pretkomora

NYHA – New York Heart Association

PM – pejsmejker

RI – region interesa

RT – resinhronizaciona terapija

TPA – transverzalni pokret apeksa

Biografija autora

Ivan Stanković je rođen 1979.godine u Vranju gde je završio osnovnu školu i gimnaziju. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu diplomirao je 2005.godine sa prosečnom ocenom 9,89. Tokom osnovnih studija bio je student-demonstrator na Katedri za anatomiju, a više puta je nagrađivan kao jedan od najboljih studenata. Specijalizaciju iz interne medicine završio je 2015.godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu sa odličnim uspehom, a trenutno završava užu specijalizaciju iz kardiologije na istom fakultetu.

Tokom 2012.godine završio je posle diplomskog studija iz naprednog medicinskog imidžinga (uža oblast kardiologija) na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Luvenu (Kraljevina Belgija) kao stipendista Evropskog udruženja za kardiovaskularni imidžing. Od 2008.godine zaposlen je na službi kardiologije Kliničko-bolničkog centra Zemun, od 2015.godine kao Šef kabineta za ehokardiografiju. Izabran je u zvanje kliničkog asistenta (interna medicina-uža naučna oblast kardiologija) na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2016.godine. Objavio je 48 radova u časopisima sa JCR liste (27 kao prvi autor, 21 rad u kategoriji M21, ukupni IF 160), (ko)autor je 6 poglavlja domaćim i inostranim knjigama iz oblasti kardiologije. Održao je preko 30 predavanja na domaćim i evropskim skupovima iz oblasti kardiologije, recenzent je većine uglednih međunarodnih časopisa iz oblasti kardiologije (uključujući Circulation, European Heart Journal, JACC Imaging, Circulation Imaging, Circulation-Heart Failure, EHJ-Imaging, EHJ-Heart Failure, Heart, American J Cardiol...). Trenutno je vršilac dužnosti predsednika Ehokardiografskog udruženja Srbije i član dva komiteta (za edukaciju i komunikaciju) Evropskog udruženja za kardiovaskularni imidžing.

Oženjen je i otac je dvoje dece.

Govori engleski jezik.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a ____ dr Ivan Stanković

broj upisa _____

Izjavljujem


da je doktorska disertacija pod naslovom

„Povezanost mehaničke asinhronije leve komore, volumetrijskog odgovora i dugoročnog preživljavanja bolesnika sa hroničnom srčanom slabošću lečenih resinhronizacionom terapijom“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 10.07.2018.godine



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora ___dr Ivan Stanković_____

Broj upisa _____

Studijski program __Doktorske akademske studije_____

Naslov rada „Povezanost mehaničke asinhronije leve komore, volumetrijskog odgovora i dugoročnog preživljavanja bolesnika sa hroničnom srčanom slabošću lečenih resinhronizacionom terapijom“_____

Mentor ___prof.dr Aleksandar N.Nešković_____

Potpisani __dr Ivan Stanković

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 10.07.2018.godine



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Povezanost mehaničke asinhronije leve komore, volumetrijskog odgovora i dugoročnog preživljavanja bolesnika sa hroničnom srčanom slabošću lečenih resinhronizacionom terapijom“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

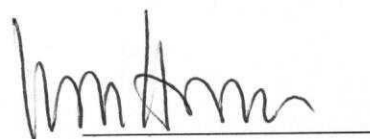
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 10.07.2018.godine



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.