

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО СПЕШНА МЕДИЦИНА

УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА „ЦАРИЦА ЙОАНА” – ИСУЛ

Д-р Николай Здравков Поройлиев

Дисертационен труд

за присъждане на ОНС „доктор”

на тема:

**Изследване на камерната функция при пациенти с
постоянна
електрокардиостимулация**

Научен ръководител: Проф. д-р Асен Р. Гудев, дмн

ДОКТОРСКА ПРОГРАМА „КАРДИОЛОГИЯ”

2017

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ	5
Глава I. Литературен обзор	6
<i>Пейсмейкърен синдром</i>	6
<i>Атрио-вентрикуларна синхронност</i>	7
<i>Клинични проучвания</i>	8
<i>Трикуспидална регургитация</i>	12
<i>Предсърдно мъждене</i>	14
Стратегии за избягване на ненужната стимулация на ДК	16
Алтернативни места за стимулация	22
<i>Влияние на деснокамерната стимулация върху функцията на ДК</i>	26
Заключение.....	29
Глава II Цел и задачи.....	31
ГЛАВА III Материали и методи.....	31
3.1 Контингент	31
3.2 Имплантация на електрокардиостимулатор	32
3.3 Ехокардиографско изследване	33
3.4 Off-line определяне на показатели на ЛК механика, Phillips QLAB 10.3 software	34
3.5 Статистически методи.....	36
Резултати.....	37
4.1 Демографски характеристика на пациентите.....	37
4.2 Групи пациенти в зависимост от кумулативният процент камерна стимулация	38
4.3 Ехокардиографски показатели.....	39
4.3.1. <i>Ехокардиографски показатели при пациенти от Група 1</i>	40
4.3.2. <i>Ехокардиографски показатели при пациенти от Група 2</i>	49
4.3.3. <i>Оценка на дисинхрония</i>	56
5. Сравнение на параметрите между двете групи.....	58
5.1. Сравнение на показателите за систолна функция на ЛК.....	58
5.2 Сравнение на показателите за диастолна функция на ЛК.....	59
5.3 Сравнение на показатели за систолна функция на ДК	62
5.4 Сравнение на показателите за диастолна функция на ДК	62

5.5 Показатели за миокардна деформация	64
6. Корелационни зависимости при пациентите от Група 1	66
6.1 В началото на проследяването при пациенти от Група 1	66
6.2 В края на проследяването при пациенти от Група 1	67
6.3 В началото на проследяването при пациенти от Група 2	69
6.4 Корелационни зависимости при пациенти от Група 2 в края на проследяването.....	71
7. Дискусия.....	72
7.1 Обща характеристика на изследваните пациенти	73
7.2 Систолната функция при пациентите	75
7.2 Диастолна функция на ЛК.....	78
7.3 Систолна функция на ДК.....	81
7.4 Диастолна функция на ДК	83
7.5 Показатели за миокардна деформация.....	84
7.6 Оценка на дисинхрония.....	87
ИЗВОДИ	89
ПРИНОСИ.....	91
ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	91
БИБЛИОГРАФИЯ	92

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ

СЪКРАЩЕНИЯ:

АВ – атрио-вентрикуларен

АВС – атрио-вентрикуларна синхронност

АН – артериално налягане

АНА – антинуклеарни антитела

ВПАВБ – вроден пълен атрио-вентрикуларен блок

ДК – дясна камера

ДХС – директна хисова стимулация

ИКВД – имплантируем кардиовертер-дефибрилатор

ИТ_нДК – изходящ тракт на дясна камера

ЛК – лява камера

ЛКФИ – фракция на изтласкване на лява камера

МКС – междукамерен септум

ПЕКС – постоянен електрокардиостимулатор

ПМ – предсърдно мъждене

ПС – пейсмейкърен синдром

ПХС – парахисова стимулация

РКП – рандомизирани контролирани проучвания

СБСВ – синдром на болния синусов възел

СД – сърдечен дебит

СИ – сърдечен индекс

СН – сърдечна недостатъчност

СРТ – сърдечна ресинхронизираща терапия

ТДР-ЛК – теледиастолен размер на лява камера

ТР – трикуспидална регургитация

УО – ударен обем

FAC – fractional area change

MPI – myocardial performance index

ВЪВЕДЕНИЕ

Нарушенията при формирането и провеждането на импулса на сърдечно възбуждение и последствията от тях са известни от около две столетия. Разработването на имплантируема технология за лечение на проводните нарушения на сърцето остава едно от най-значимите постижения на втората половина на 20 век. Модерната ера на електрокардиостимулацията започва през 1958 г., когато Elmqvist и Senning имплантират първият пейсмейкър на човек [23].

Фокусът на развитие на електрокардиостимулацията се променя през последните десетилетия. От 1950г до 1970 г. акцентът е върху разработването на по-надеждни електроди и източници на енергия. След 1970г усилията се насочват за постигане на стимулация, максимално доближаваща се до нормалната физиология на сърдечната активация.

През 90-те години на миналия век фокусът за постигане на нормалната физиология на сърдечна активация води до почти повсеместно имплантиране на двукухинни пейсмейкъри за възстановяване на атрио-вентрикуларната синхронност (АВС) при пациенти в синусов ритъм [23,29].

В наши дни стремежът е към „минимална деснокамерна стимулация”, оптимизиране на атрио-вентрикуларните (АВ) интервали в зависимост от сърдечната честота, използване на алтернативни места за стимулация в дясна камера за подобряване на хемодинамиката и селектиране на пациенти за ресинхронизираща терапия.

През 2000 г. за първи път в България чрез интраоператив- но поставени четири епикардни електрода, Гацов и съавт. осъществяват ресинхронизация на съкраще- нията на сърдечните кухини в ранния постоперати- вен период (1 до 24 часа след сърдечната операция) при 15 болни с проводни нарушения и влошена ле- вокамерна помпена функция, което води до подо- бряване на преживяемостта [1,2]. През 2002 г. Св. Йовев имплантира първият електрокардиости- мулатор за ресинхронизираща терапия (CRT), през 2006 г. – ресинхронизираща система за стимулация с кардиовертер дефибрилатор

(CRT-D) [5, 6], а през 2013 г. за първи път в Югоизточна Европа е имплантиран електрокардиостимулатор за лечение на СН и тежки ритъмни нарушения, който е съвместим с ядрено-магнитен резонанс (PM-Pro – IMR CRT-D) [4].

Глава I. Литературен обзор

Дълготрайната стимулация на ДК може да има пагубни ефекти върху функцията на миокарда и да доведе до влошаване на СН при пациенти с ЛК дисфункция. Електрическата активация при стимулация от върха на ДК е подобна на тази при ляв бедрен блок и води до дисинхрония между ДК и ЛК по отношение на активация, контракция и релаксация между ДК и ЛК. При пациенти с пълен АВ блок и нормална камерна функция по време на имплантацията, хроничната стимулация на ДК може да индуцира локални перфузионни дефекти, нарушения в кинетиката и влошаване на систолната и диастолната функция на ЛК [23,68,63].

Пейсмейкърен синдром

С термина „пейсмейкърен синдром” (ПС) се означава всяка комбинация от симптоми и физикални белези, появяващи се в резултат на камерно пейсиране, преминаващи след възстановяване на АВС. Най-тежкото усложнение на ПС е синкоп в резултат от тежка хипотония. Други чести симптоми, свързани с нарушенията на артериалното налягане и сърдеченния дебит (СД) са слабост, лесна уморяемост, световъртеж. Симптоми, дължащи се на повишеното налягане в предсърдията включват задух (често и в покой), ортопнея, пароксизмална нощна диспнея, палпитации, гръдна болка и периферни отоци. Въпреки че най-често е в резултат от стимулация на камерата, ПС може да се предизвика от всеки режим на стимулация, който води до АВ дисинхрония. Най-тежко е протичането му при интактна ретроградна вентрикуло-атриална проводимост, когато освен редуцираният ударен обем (УО) и СД, поради загуба на предсърдната контракция, повишаването на венозното налягане, в резултат на систолата срещу затворени АВ клапи, активира предсърдни и пулмонални вагусови аферентни нерви, което води до периферна вазодилатация и хипотония. Опитът показва, че някои пациенти са всъщност по-симптоматични при интермитентно ретроградно провеждане през АВ възела, поради невъзможност за създаване на толерантност към това явление това явление [23].

Атрио-вентрикуларна синхронност

Синхронизираната дейност между предсърдията и камерите осигурява : 1) увеличено преднатоварване и по този начин и контрактилитет; 2) затваряне на атрио-вентрикуларните клапи преди камерната систола, ограничавайки количеството регургитираща кръв; 3) поддържане на ниско предсърдно налягане и подпомагане на венозното пълнене; 4) регулация на автономни и неврохуморални рефлексии. Артериалното налягане (АН) и СД са обект на много от дискусиите, засягащи значимостта на възстановяването на АВС. Пример за сравнение на кръвното налягане при предсърдна,



Фиг.1 Крива на налягането от феморална артерия при :
- предсърдна стимулация;
- последователна предсърдно-камерна (двукухинна) стимулация;
- камерна стимулация.

двукухинна и камерна стимулация е представена на фиг.1.

Няма съществена разлика на АН при предсърдна и двукухинна стимулация, докато при камерна стимулация то е леко понижено. Това се дължи на

по-ниското преднатоварване в резултат на ненавременната предсърдна систола.

Запазената способност за ретроградно провеждане на импулси от камерите към предсърдията също може да доведе до преждевременна предсърдна систола, съвпадаща по време с камерната систола или при случаите с по-дълго проводно време - с ранна диастола. Ретроградно провеждане през АВ възела се среща при около 90% от пациентите със синдром на болният синусов (СБСВ) възел и при 15% до 35% от пациентите с различна степен на АВ блок. При разлика в честотата на предсърдията и камерите по

*Om Ellenbogen A. Kenneth, et al., Cardiac Pacing and ICDs
Fourth Edition, Massachusetts, USA, Blackwell Publishing, Inc.; 2005*

време на камерна стимулация, също може да има периоди на едновременна предсърдна и камерна систола. Във всички тези случаи преднатоварването на ЛК е по-ниско, което води до по-нисък УО и съответно АН. Всички тези случаи на нарушена АВС водят до повишено налягане в предсърдията [23].

Клинични проучвания

Пациентите с вроден пълен АВ блок (ВПАВБ), налагащ имплантация на постоянен електрокардиостимулатор, представляват уникална група за изследване на ефектите от хронична стимулация на ДК. Tantengco и сътр. [110] сравняват 24 пациента с ВПАВБ и апикална ДК стимулация, с 33 контроли, коригирани за възраст и телесна повърхност, по отношение на ехокардиографски параметри за функцията на ЛК (промяна на площта на ЛК (FAC), Доплер показатели, индекс на миокардна работа (MPI)). При среден период на проследяване от 10 години, се откриват влошени показатели на систолната и диастолна функция на ЛК в сравнение с тези показатели при контролите (FAC: 52% срещу 60%, $p < 0.01$; MPI: 0.46 срещу 0.34, $p < 0.01$). Thambo и сътр. [109,111] проследяват 23 пациента с ВПАВБ и 30 здрави контроли. При среден период на проследяване от 10 ± 3 години, при пациентите с ВПАВБ се установяват значително по-високи стойности на интравентрикуларна ЛК дисинхрония (съответно 59 ± 18 мсек. срещу 19 ± 9 мсек, $p < 0.001$), процент на ЛК миокард със забавена лонгитудинална контракция ($19 \pm 15\%$ срещу $10 \pm 7\%$, $p < 0.01$), забавяне от септална-до-задна стена на ЛК (84 ± 26 мсек. срещу 18 ± 9 мсек., $p < 0.01$). Процентът на пациентите с увеличен теледиастолен размер на ЛК (ТДР-ЛК) е по-висок след хронична ДК стимулация в сравнение с предимплантационния, и е по-висок в сравнение с контролите (57% срещу 13%, $p < 0.05$; съответно 57% срещу 0%, $p < 0.01$). В ретроспективно проучване, Sagar и сътр. [89] сравняват 103 пациента с ВПАВБ и постоянна ДК стимулация, разделени в групи в зависимост от статуса на антинуклеарните антитела (АНА) (18 АНА положителни) помежду им и със здрави контроли, коригирани за възраст и пол. Дългосрочната преживяемост, без развитие на СН, при пациентите с ВПАВБ е по-лоша в сравнение със здравите контроли ($p < 0.001$). Тази разлика е в резултат на развитието на СН при 12 АНА положителни пациента (67%; $p < 0.001$), без разлика по при АНА отрицателните пациенти (2%) и контролната група (2%) ($p = 0.7$). Основната причина за разликата в резултатите са отдава на факта, че ВПАВБ се среща по-често при

деца, родени от майки със системен лупус еритематозус и на връзката между имуно-медираната кардиомиопатия, ВПАВБ и наличие на АНА. След среден период на проследяване от 21 години, единственият предиктор за развитие на СН и влошена систолна функция на ЛК е наличието на АНА. Хроничната ДК стимулация самостоятелно не се асоциира с развитието на СН, влошаване на ЛК функция или повишена смъртност при АНА отрицателни пациенти с ВПАВБ.

Много проучвания доказват предимството на предсърдно синхронизираната камерна стимулация над камерната стимулация по отношение на хемодинамиката. Навременната предсърдна контракция подобрява УО по механизма на Frank-Starling, чрез повишаване на преднатоварването, разтягането и последващото съкращение на кардиомиоцитите, без повишаване на венозното пулмонално налягане. Резултатите от проучване, включващо над 36 000 (Medicare) пациенти с имплантирани пейсмейкъри, показват по-ниска смъртност на 1-та и 2-та година след имплантацията при двукухинна стимулация със запазена АВС, в сравнение с еднокухинна камерна стимулация (смъртност на първата година - 13.7% за двукухинна и 18.3% за еднокухинна стимулация, $P < 0.001$) [60].

През 1994г Andersen и сътр.[16] публикуват резултатите от първото рандомизирано проучване, сравняващо еднокухинната предсърдна (AAI) с еднокухинната камерна (VVI) стимулация при пациенти със СБСВ. За среден период на проследяване от 3.3г. няма сигнификантна разлика по отношение на преживяемостта между двете групи. Впоследствие се публикуваха данните за среден период на проследяване от 5.5г. В групата на предсърдна стимулация (AAI) са регистрирани 19 случая на смърт от сърдечно-съдови причини в сравнение с 39 случая в групата с камерна стимулация (VVI) ($P = 0.0065$) [13].

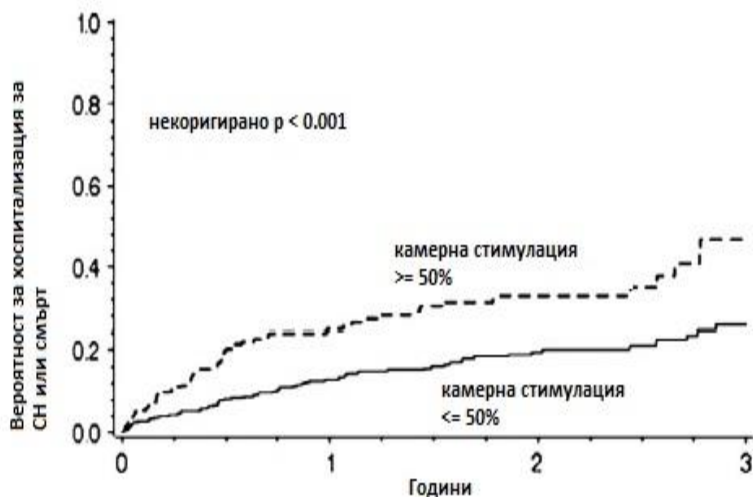
Преди две десетилетия е въведена двукухинната (DDD/R) стимулация с цел да се възстанови АВС при пациенти с АВ блок. Резултатите от големи рандомизирани клинични проучвания (РКП) при пациенти със СБСВ и АВ блок показват, че въпреки възстановяването на АВС, двукухинната стимулация (DDD/R) не подобрява смъртността в сравнение с еднокухинната камерна стимулация (VVI/R) и има пренебрежимо малки ползи по отношение на предотвратяване на влошаването на СН и честота на поява на предсърдно мъждене (ПМ) [26]. Тези резултати се обясняват с една обща характеристика за всички камерни режими на стимулация – променената камерна активация, която води

до камерна диссинхрония. Първите доказателства за тази концепция идват от ретроспективен анализ на Mode Selection Trial (MOST), при който рискът от хоспитализация поради влошена СН и честота на новопоявило се ПМ е свързан с кумулативният процент на стимулация от върха на ДК, независимо от режима на стимулатора. Най-нисък риск от влошаване на СН и ПМ са наблюдавани при пациентите с двукухинна стимулация и много нисък процент на камерна стимулация [50].

През 2000г Connolly и сътр.[26] публикуват резултатите от Canadian Trial of Physiological Pacing (STOPP), в което 2568 пациента (средна възраст 73 години) със симптоматична брадикардия, налагаща постоянна електрокардиостимулация, са рандомизирани на предсърдно базирана (AAI, AAIR, DDD и DDDR) или камерна (VVI или VVIR) стимулация при среден период на проследяване 3 години. Не е наблюдавана сигнификантна разлика при комбинираната първичната крайна цел от инсулт или сърдечно-съдова смърт с годишна честота съответно 4,9% при предсърдна стимулация и 5,5% при камерна стимулация ($P=0.33$). При период на проследяване от 8 години също не се установява разлика по отношение на първичната крайна цел при двете групи ($P=0.26$). Не се демонстрира разлика и при честотата на хоспитализациите за СН. Наблюдавана е и редукция на честотата на нововъзникнало ПМ – от 5.7% годишна честота при камерна стимулация до 4.5% при двукухинна стимулация – 20.1% редукция на релативния риск (95% CI, 5.4 до 32.5; $p=0.009$) [18,78].

Негативните последици от камерната диссинхрония в резултат на стимулацията от върха на ДК се потвърждават в клиничното проучване DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial) [112,118], в което се изпитва хипотезата, че двукухинната стимулация (DDD/R) с минимална честота 70 удара/минута ще подобри СН и ще намали честотата на хоспитализациите за СН и смърт, в сравнение с еднокухинната камерна стимулация (VVI) с честота 40 удара/минута. Изследването е прекратено преждевременно поради високата честота на влошена СН и смърт при пациентите с двукухинна стимулация (DDD/R). При последващия анализ се потвърждават данните от проучването MOST, че най-нисък риск от влошаване на СН и смърт се наблюдава при пациентите с двукухинна стимулация (DDD/R) и нисък процент на камерна стимулация [94,104]. Най-сигнификантна разлика, по отношение на крайните цели, се открива при кумулативна

апикална ДК стимулация >40%. Подобни резултати се установяват в субанализ на Multicenter Automatic Defibrillator Trial (MADIT) II [100], в което 1232 пациента с анамнеза за преживян миокарден инфаркт и ЛКФИ <30% са рандомизирани да получат имплантируем кардиоветер-дефибрилатор (ИКВД) плюс оптимална медикаментозна терапия или само медикаментозна терапия [96,106]. След среден период на проследяване от 20 месеца е регистрирано сигнификантна 31% редукция на смъртността в групата с ИКВД. Въпреки това, в същата група, е наблюдавана тенденция към по-висока честота на



Фиг2. Крива на Каплан-Майер за комбинирана крайна цел от смърт и хоспитализация за СН в зависимост от процента на камерна стимулация в проучването MADIT II.

От Steinberg JS, Fischer A, Wang P, et al. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:359–65

хоспитализациите за СН и пациенти с кумулативна стимулация >50% имат приблизително два пъти по-висок риск за хоспитализация за влошена СН ($p < 0.001$) (фиг.2) [100].

За период на проследяване от 8 години, при пациентите с кумулативна стимулация >50% без ляв бедрен блок, се наблюдава сигнификантно повишаване на дългосрочната смъртност (HR = 1.63, $p = 0.002$) [16]

Въпреки тези резултати, клиничният опит показва, че мнозинството от пациентите толерират хроничната стимулация от върха на ДК. В периода на проследяване на MOST study, СН е наблюдавана при около 10% от пациентите [44,97,102].

В изследване, обхващащо 304 пациенти без анамнеза за СН, Zhang и сътр. [120] проучват клиничните резултати след дългосрочна апикална стимулация на ДК за развитие на АВ

блок и констатира, при средно проследяване от 7.8 години, честота на нововъзникнала СН след ДК апикална стимулация при 79 пациенти (26%).

В друго проучване е сравнен ранният ефект на еднокухинната камерна (VVI) стимулация в сравнение с двукухинната (DDD) стимулация. Четиридесет пациента с имплантирани VVI и DDD пейсмейкъри са оценени ехографски и са изследвани нива на мозъчен натриуретичен пептид (BNP) преди имплантацията и на втори и шести месец след имплантацията. След 6 месеца, пациентите в DDD режим са превключени на VVI режим за 2 седмици, след което отново са измерени нива на BNP. Не са открити сигнификантни разлики в систолната и диастолната функция на ЛК между двете групи, с изключение на индекса на миокардна работа (MPI) ($P=0.003$). Нивата на BNP при еднокухинната камерна (VVI) стимулация са по-високи в сравнение с двукухинната (DDD) стимулация на вторият месец ($P=0.001$). [13]

Трикуспидална регургитация

Клинични и патологични проучвания установяват, че едни от най-често срещаните усложнения от хроничната апикална ДК стимулация са уврежданията на трикуспидалната клапа. Данните, събрани от аутопсионни изследвания, потвърждават по-ранните предположения за наличие на реактивни фибринозни лезии между имплантираните електроди и ендокарда, особено в областта на апекса и трикуспидалната клапа [87].

През 1964г., Sobol и сътр. [95] първи демонстрират наличието на трикуспидална регургитация (ТР) и пулмонална регургитация, чрез инвазивно изследване. Sakai и сътр. [90], използвайки Доплер-ехокардиографско изследване и контрастна ехокардиография, установяват ТР при 45% от пациентите с имплантиран постоянен електрокардиостимулатор. Авторите също анализират резултатите от 26 аутопсионни изследвания, при пациенти с постоянна електрокардиостимулация, в които откриват промени във функцията на трикуспидалната клапа при 42%. Leibowitz и сътр. [61] изследват 35 болни, чрез двуразмерна и доплер ехокардиография преди и след имплантацията на постоянен електрокардиостимулатор (ПЕКС) или имплантируем кардиовертер-дефибрилатор (ИКВД), при което откриват, че имплантирането на перманентни електроди обикновено не води до остро влошаване на ТР. Тези резултати се потвърждават и от проучване на Wojciech Krupa и сътр. [59], които проследяват 124

пациента с ПЕКС и откриват статистически значима ТР, едва след 12 месечно проследяване. Paniagua и сътр. [79] анализират 37 000 ехокардиографски изследвания, за да оценят ТР при пациенти с ПЕКС. Изключвайки патология, водеща до развитие на ТР (дисфункция на ЛК, митрална стеноза, аортна стеноза, пулмонална хипертония, умерена и тежка митрална регургитация, хипертрофия на ЛК), отделят кохорта от 374 пациента с ПЕКС и без заболявания, които първично могат да допринесат за появата на ТР. След прилагане на същите критерии, при пациенти без имплантиран ПЕКС, определят контролната група от 683 човека. Откриват умерена до тежка ТР при 25% от пациентите с ПЕКС и при 12% от пациентите в контролната група ($p < 0.001$). Основните механизми за развитие на ТР са фиброза в резултат на механичното дразнене на прикрепеният към ендокарда и клапите електрод, ятрогенна перфорация на клапата, индуцираната интра- и интервентрикуларна диссинхрония и ЛК дисфункция в резултат на нарушената АВС.

Webster и сътр. изследват 123 педиатрични пациенти (средна възраст 16 години), всеки от които с предимплантационна и две последващи постимплантационни ехокардиографии (първата след средно 242 дни и втора, след средно 827 дни) [116]. Ехокардиограми, извършени <1 година след имплантацията, не демонстрират влошаване на ТР. Влошаване на ТР се установява при след период на проследяване от 2 години средно с 1.54 до 1.69 степени ($P < 0.02$).

В друго проучване, проведено в Cleveland Clinic, са включени 1596 пациента с имплантирано сърдечно устройство в периода между 2005 и 2011 г. и най-малко една предимплантационна и поне една постимплантационна ехокардиография. Получени са общо 3566 постимплантационни ехокардиографии от 1596 пациенти при средно проследяване от 10 месеца. Първичната крайна цел е честота на възникване на постимплантационна ТР, а вторичната крайна цел - обща смъртност след имплантацията. Установено е, че имплантирането на устройство се свързва с малко, но значително увеличение на честотата на умерената и тежката ТР. Честотата на ТР е подобна при имплантиране на ИКВД и ПЕКС и не е свързана с броя на имплантираните електроди [25].

В обсервационно проучване [81] се доказва, че ИКВД електродите повишават тежестта на ТР повече от електродите на ПЕКС. Друго изследване [50] установява, че три или повече електрода се свързват с по-висока честота на ТР, което предполага, че или калибърът, или

броят на електродите, преминаващи през трикуспидалната клапа, допринасят за тежестта на ТР. Съществуват и допълнителни фактори, които могат да утежнят степента на ТР при пациенти, които са с имплантирани ПЕКС или ИКВД. Klutstein и сътр.[55] ретроспективно сравняват

75

пациенти, при които ТР се повишава с повече от 2 степени, с 335 пациенти, чиято ТР се повишава с по-малко от две степени, след имплантиране на ПЕКС или ИКВД. Изследователите установяват, че по-възрастните пациенти, тези с абнормна релаксация на ЛК, и пациенти, при които в последствие се е развила белодробна хипертония, имат по-тежка ТР след имплантиране на устройствата. В срезово проучване на повече от 2000 пациенти, е установено, че белодробната хипертония е силен фактор за тежестта на ТР [71].

От ретроспективен анализ на ехокардиографските данни на 589 пациенти с тежка ТР, оценена в съответствие с препоръките на American Society of Echocardiography (ASE), Mohammad Q.Najib и сътр.[67] изолират група от 26 пациенти с имплантирани ПЕКС или ИКВД, която сравняват с контролна група от 26 пациенти с имплантирани устройства, с не по-голяма от лека ТР. Изключени са пациентите, при които ТР се дължи на органично сърдечно заболяване или е вторична. След корекция за възраст, пол, и систолно налягане в ДК, в множествен логистичен регресионен модел, само продължителността на престоя на електрода (OR = 1.5 / година; 95% CI, 1.1-2.3; P = 0.001) и наличието на ПМ (OR = 6.4; 95% CI, 1.2-64; P = 0.03) са асоциирани с тежката ТР при пациенти с ПЕКС или ИКВД.

Предсърдно мъждене

Няколко механизма, основно електрофизиологични и хемодинамични, обясняват пониската честота на предсърдните аритмии при предсърдно-базираната стимулация: (1) инхибиране на предсърдните екстрасистоли, предотвратяващо възможността тези екстрасистоли да инициират ПМ; (2) превенция от дисперсия на деполаризацията, особено при екстремна брадикардия; (3) поддържане на оптимална последователност на активация и (4) поддържане на оптимална хемодинамика, в сравнение с камерната стимулация.

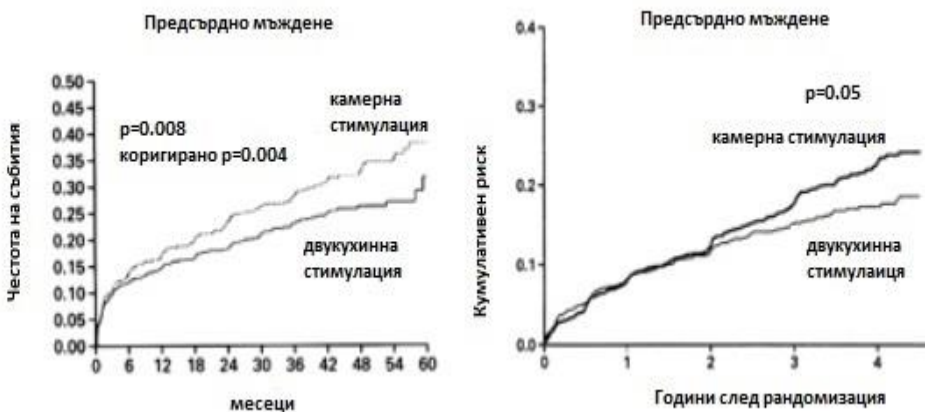
Резултатите от проучването, проведено от Andersen и сътр. [15,16], не показват сигнификантна разлика в честотата на възникване на ПМ (ПМ при предсърдна стимулация 14% срещу 23% при камерна стимулация, $p=0.12$). Това, вероятно, се дължи

на ниската честота на регистрираните събития. При период на проследяване от 5.5 години [15], се наблюдава много по-ниска честота на ПМ в групата с предсърдна стимулация. Поради ниската статистическа сила е регистрирано несигнификантно повишена честота на ПМ при камерна стимулация ($p=0.06$). Последващ анализ показва значително по-малка дилатация на ляво предсърдие в групата с предсърдна стимулация в сравнение с тези с камерна ($p<0.0005$) [74]. При фокусиран анализ [99], камерната стимулация, в сравнение с двукухинната симтулация, се асоциира с 2.6 пъти повишение на относителния риск от развитие на ПМ ($p=0.01$).

Подобни резултати се откриват и в големите проучвания. Например в STOPP годишната честота на ПМ при предсърдно-базирана стимулация е по-ниска (5.3%) в сравнение с честотата при камерна стимулация (6.6%) ($p=0.05$). Това представлява 18% редукция на относителния риск и 3.9% редукция на абсолютния риск. В проучването MOST [44,97,102] вероятно поради факта, че са включени единствено пациенти с дисфункция на синусовия възел, е регистрирана по-висока годишна честота на ПМ, в сравнение със STOPP [26] (около 8%), но с еквивалентна редукция на относителния риск (21%, $p=0.008$).

(фиг.

3).



Фиг.3 Ляво – честота на ПМ в зависимост от режима на стимулация в MOST. Дясно – честота на ПМ в зависимост от режима на стимулация в STOPP.

Разликата в резултатите между проучванията може да се обясни с факта, че при пациентите в MOST, без анамнеза за ПМ се регистрира голяма редукция в честотата на ПМ (50%) (HR 0.50; 95% CI 0.32 до 0.76; $p=0.0011$) след рандомизация. От друга страна, при пациентите с анамнеза за ПМ се установява несигнификантна редукция (14%). Това наблюдение предполага, че пациентите с дисфункция на синусовия възел, развили

впоследствие ПМ, най-вероятно в резултат от електрическото и механично ремоделиране, може би отговарят в по-малка степен на алгоритмите за превенция и лечение на ПМ. В заключение, ефектите от прогресивното неблагоприятно предсърдно ремоделиране при камерна стимулация, може би са причината за покачване на честотата на ПМ с увеличаване на периода на проследяване [117].

Стратегии за избягване на ненужната стимулация на ДК

Режим на стимулация

С оглед на потенциалните неблагоприятни ефекти върху функцията на ЛК, при апикална стимулация на ДК, са изследвани различни подходи по отношение на режим и място на стимулация. Въпреки че, двукухинната стимулация съхранява АВ синхронността, индуцираната ЛК диссинхрония, водеща до ЛК дисфункция, перфузионни нарушения и структурно ремоделиране, в резултат от апикалната ДК стимулация, могат да се противопоставят на ползите от това [17].

В момента съществуват специфични алгоритми за стимулация, които значително редуцират процента на камерна стимулация [43,20,66]. Тези алгоритми могат общо да бъдат разделени в две големи групи:

- 1) алгоритми, периодично удължаващи АВ интервала в търсене на вътрешна АВ проводимост (АВ хистерезис)
- 2) алгоритми, работещи в предсърден режим (AAI), преминаващи в предсърдно-базиран камерен режим (DDD) при регистриране на АВ блок.

Един от най-изследваните алгоритми е Managed Ventricular Pacing™(MVP) (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), който работи в предсърден режим “AAI(R)+”, превключвайки в предсърдно-базиран камерен режим „DDD(R)” при регистриране на АВ блок в два, от четири последователни предсърдни (А-А) интервала [61,68,69]. В пилотно кръстосано проучване, се установява, че MVP алгоритъмът е редуцирал камерната стимулация от 80.6% до 3.8%, при пациенти със СБСВ, в сравнение с DDD(R) режима ($P < .0001$) [93]. В последствие, същият алгоритъм е много по-ефективен, при редуциране на процента камерна стимулация, в сравнение с АВ хистерезис алгоритъма Search AV+™(Medtronic), при пациенти със СБСВ и различни степени АВ блок, с изключение на постоянен пълен

АВ блок (без АВ блок: 0.2% срещу 0.8%, $p < 0.001$; АВ блок I ст.: 2.3% срещу 27.4%, $p = 0.001$; АВ блок II ст.: 16.4% срещу 91.9%, $p = 0.0052$; интермитентен АВ блок III ст.: 37.7% срещу 92.7%, $p = 0.0003$) [109]. Въпреки това, не е известно дали разликата в процента на камерна стимулация при двата алгоритъма за стимулация е клинично значима, тъй като тази цел не е изследвана [35].

В проучването Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction (SAVE PACe) е изследвано дали двукухинната стимулация плюс алгоритмите за редукция на камерната стимулация (Search AV+™ (Medtronic) или MVP) намаляват времето до поява на персистиращо ПМ при пациенти със СБСВ и запазена систолна функция на ЛК, в сравнение с конвенционалната двукухинна стимулация (АВ интервал от 120-180мсек). При период на проследяване средно 1.7 години, значително по-малко пациенти в групата с алгоритми за редукция на камерна стимулация са развили персистиращо ПМ (7.9% срещу 12.7%, $p = 0.004$) [65]. Не се открива сигнификантна разлика по отношение на вторичните крайни цели от хоспитализация за СН и смъртност. Средният процент на предсърдна стимулация е сравним между двете групи, но в групата с конвенционална предсърдно-базирана камерна стимулация (DDD(R)) се регистрира значително по-висок процент камерна стимулация в сравнение с групата с алгоритми за редукция на камерната стимулация (99.0% срещу 9.1%). От друга страна, резултатите от проучването Prefer for Elective Replacement MVP (PreFER MVP) не показват полза от MVP алгоритъма при сравнение с конвенционалната двукухинна стимулация (DDD) по отношение на първичната крайна цел от хоспитализация за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) (MVP: 16.3%; DDD: 14.5%; $p = 0.72$) и вторичната крайна цел – пресистиращо ПМ (MVP: 15.4%; DDD: 11.2%; $p = 0.08$), перманентно ПМ (MVP: 4.1%; DDD: 3.1%; $p = 0.44$) и комбинирания крайна цел от смърт и хоспитализация за ССЗ (MVP: 23.9%; DDD: 20.2%; $p = 0.48$) [63].

Трябва да се отбележи, че алгоритмите не винаги функционират според очакванията. В малко ретроспективно проучване е оценена работата на Reverse Mode Switch (RMS) (Boston Scientific) алгоритъма, който, както MVP алгоритъма, предлага предсърдно-базиран режим на стимулация (AAI(R)), превключващ в предсърдно-базирана камерна стимулация (DDD(R)) при загуба на АВ проводимостта [10]. От достъпните за анализ 172

епизода на RMS, голяма част (84%) показват неадекватно превключване в DDD(R) режим, основно тригерирано от камерна екстрасистолия и се открива позитивна корелация между общият брой RMS епизоди за месец и броят камерни екстрасистоли за месец ($p < 0.0005$). Взимайки предвид само пациентите с неадекватни RMS епизоди, се установява позитивна корелация между процента камерна стимулация и броя RMS епизоди за месец ($p < 0.05$). Тези резултати предполагат, че пациентите с RMS алгоритъм са обект на парадоксално повишен риск от ненужна ДК стимулация [10]. Резултатите са приложими и за по-новия, но почти индентичен алгоритъм RYTHMIQ™ (Boston Scientific), тъй като единствената разлика между двата алгоритъма е наличието на опция за отговор при предсърдна тахикардия в AAI(R) режим в RYTHMIQ.

Като допълнение, MVP алгоритъмът може да не е подходящ при пациенти с удължен PR интервал (или невъзможност за скъсяването му при по-висока сърдечна честота), тъй като позволява удължаване на АВ проводното време, което може да компрометира сърдечната работа чрез неефективна предсърдна контракция и различни степени на диастолна митрална регургитация [68,103].

Проучването Managed Ventricular Pacing Versus VVI 40 Pacing Trial [101,103], проектирано като “noninferiority”, сравнява двукухинна стимулация с MVP алгоритъм (минимална честота 60) с поддържаща честота 40 в режим VVI, при пациенти с имплантиран ИКВД. Изследването е прекратено преждевременно, поради невъзможността за демонстрация на „noninferiority” на MVP алгоритъма. Подгрупов анализ открива, че с PR интервал >230 мсек. имат по-високата честота на СН и смърт. Още повече, субанализ на INTRINSIC RV [77] проучването демонстрира J-крива на зависимост между процента апикална ДК стимулация и честотата на събитията (смърт и хоспитализация за СН), с най-благоприятен резултат при ДК стимулация между 10% и 19%. Това показва, че в определени граници, стимулацията на ДК за поддържане на АВ синхронност има благоприятен ефект, особено при тези, при които имаме изходно нарушение на АВ проводимостта. Остава неясно обаче, къде е балансът между ДК стимулация и запазване на АВ проводимостта. В случаите със запазена АВ проводимост и необходимост от антибрадикардна терапия, алгоритмите за редуциране на камерната стимулация могат да се окажат полезни [39].

Сърдечна ресинхронизираща терапия

Сърдечната ресинхронизираща терапия подобрява камерната диссинхрония, ЛКФИ, намалява хоспитализациите за СН и смъртността, при пациенти със симптоми на СН (II-IV функционален клас по NYHA), тежка ЛК систолна дисфункция и удължен QRS комплекс. Трябва да се отбележи, че във всички по-големи клинични проучвания със СРТ, не са включени пациенти с конвенционални индикации за антибрадикардна терапия, с изключение на Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) проучването. В него, включената подгрупа от 135 пациента е твърде малка за анализ [108]. Наскоро бяха публикувани резултатите от проучването Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Patients with AV block (BLOCK HF). Това е първото голямо РКИ, изследващо ползите от СРТ в сравнение с конвенционална апикална ДК стимулация при пациенти със систолна ЛК дисфункция (ЛКФИ \leq 50%) и АВ блок, налагащ имплантация на ПЕКС, които нямат индикации за СРТ [27]. Включени са 691 пациента, на които е имплантирано СРТ устройство (с или без ИКВД, в зависимост от индикациите), ранодимизирани на апикална ДК стимулация или бивентрикуларна стимулация и са проследявани средно 37 месеца. Средната продължителност на QRS комплекса е 124 мсек., средната ЛКФИ е била 40 \pm 8% и повечето пациенти са били във I и II функционален клас по NYHA. Съотношението на пациентите с АВ блок I, II и III степен са били съответно 19%, 33% и 48%. Открита е сигнификантна 26% редукция на риска по отношение на първичната крайна цел от обща смъртност, СН налагаща спешна терапия и крайно систолен индекс на ЛК (HR = 0.74 [95% CI 0.6-0.9]) и 27% редукция на риска по отношение на общата смъртност и СН налагаща спешна терапия (HR=0.73 [95% CI 0.57-0.92]). Данните от BLOCK HF проучването подкрепят данните от други по-малки проучвания, като Conventional versus Multisite Pacing for Bradyarrhythmia Therapy (COMBAT) [64], за ползата от СРТ при пациенти с АВ блок и ЛК систолна дисфункция.

Pacing to Avoid Cardiac Enlargement (PACE) [24] е проспективно, двойно-сляпо, рандомизирано, многоцентрово проучване, проектирано да изследва дали предсърдно-синхронизираната бивентрикуларна стимулация превъзхожда апикалната ДК стимулация по отношение на съхраняване на ЛКФИ и предотвратяване на ремодлирането на ЛК при пациенти със запазена систолна функция (ФИ>45%) и стандартни индикации за антибрадикардна терапия. Включени са 177 пациента със СБСВ или АВ блок, на които е

имплантирано СРТ устройство, рандомизирани на бивентрикуларна стимулация или апикална ДК стимулация. За период на проследяване от 1 година се наблюдава запазване на ЛКФИ и ЛК телесистолен обем в групата с бивентрикуларна стимулация в сравнение с групата с апикална ДК стимулация, при която тези показатели са се влошили сигнификантно (ЛФКИ: $62.2 \pm 7.0\%$ срещу $54.8 \pm 9.1\%$; $p < 0.001$). Резултатите от 2-годишният период на проследяване показват допълнително влошаване на ЛК систолната функция и ремоделиране на ЛК в групата с апикална ДК стимулация.

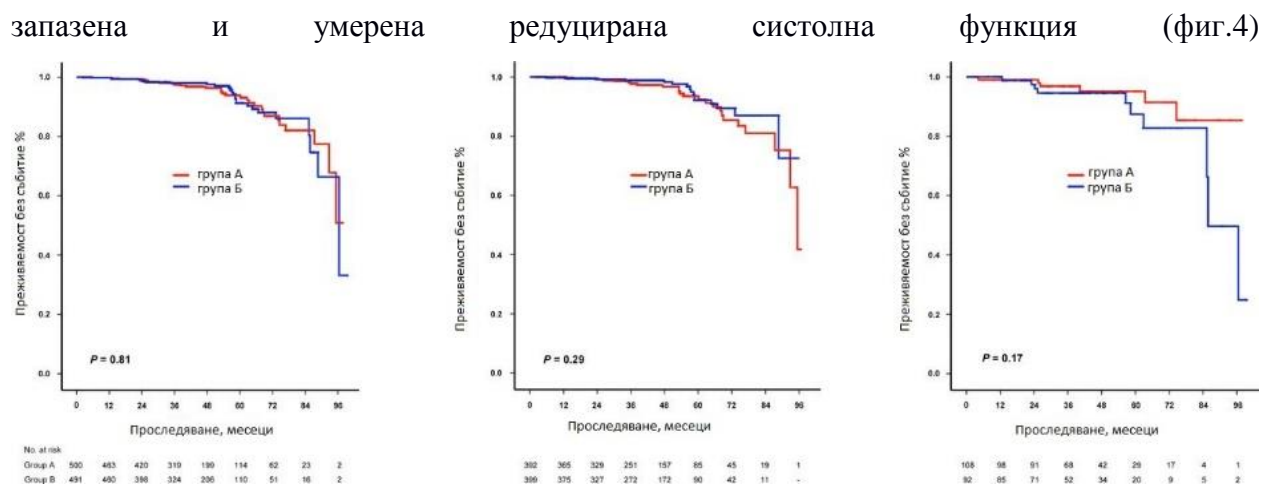
Наскоро, Albertsen и сътр. [12] публикуваха резултатите от 3-годишното проследяване на 55 пациента с пълен и високостепенен АВ блок, рандомизирани на двукухинна стимулация с електрод в изходният тракт на ДК, или на бивентрикуларна стимулация. Както в проучването РАСЕ, авторите установяват, че СРТ съхранява ЛКФИ, намалява ЛК дисинхрония и предотвратява ремоделирането на ЛК. Въпреки това двете изследвания не успяват да докажат клинична полза от СРТ при пациенти със запазена систолна функция на ЛК. Още повече, че проучването Preventing Ventricular Dysfunction in Pacemaker Patients without Advanced Heart Failure (PREVENT-HF) - малко многоцентрово проучване, включващо пациенти с АВ блок, NYHA функционален клас I-II и запазена ЛКФИ, рандомизирани на бивентрикуларна или апикална ДК стимулация, не успява да докаже подобрене във функцията и обемите на ЛК [101]. Рандомизирани са 108 пациента (ДК стимулация: 58, бивентрикуларна: 50). „Намерение-за-лечение” и „на-лечение” анализът не открива сигнификантни разлики при нито една от крайните цели. Анализ на ковариационна разлика за лечение според рандомизацията: ЛК-ТДО -3.92 (-18.71 до 10.85), $p=0.6$; ЛК-ТСО -1.38 (-12.07 до 9.31), $p=0.8$; ЛКФИ 2.47 (-3.00 до 7.94), $p=0.37$.

Наскоро публикувани данни от проследяването на пациентите в клинично проучване РАСЕ, предполагат, че *de novo* бивентрикуларната стимулация може да предотврати редуцията на ЛКФИ и увеличението на ТДОЛК, което се наблюдава при пациенти със стимулация от върха на ДК, при пациенти с нормална изходна систолна функция на ЛК. Въпреки това не се наблюдава разлика по отношение на клиничният ход при пациентите. [78,17]

Micaela Ebert и сътр. [34] проследяват 991 с нормална изходна ЛКФИ ($>55\%$ $n=791$) и или умерено редуцирана ЛКФИ ($41-55\%$ $n=200$), разделени в зависимост от индикацията за

имплантация на ПЕКС в две групи – с АВ блок и със СБСВ, като ги проследяват за обща смъртност и влошаване на ЛКФИ в продължение на 44 месеца. Пациентите са набирани без предварителна преселекция и са били имплантирани с еднокухинен или двукухинен ПЕКС, съгласно индикациите за това. От селекцията са изключени пациенти с индикации за СРТ и ИКВД. Терапията по време на проследяването е съобразена с клиничното състояние на пациента и преценката на наблюдаващият лекар. При всяка визита е проведено ехокардиографско изследване, като запазена функция на ЛК е определена при задебеляване на отделните сегменти с >30%, при липса на сегментни нарушения в кинетиката и изчислена ЛКФИ >55%. След края на проследяването не откриват сигнификантни разлики по отношение на първичните крайни цели между пациентите със

Фиг. 4. Период без влошаване на ЛКФИ с повече от две категории по време на проследяването при всички пациенти (вляво), пациенти с изходна нормална ФИ (в средата), както и при пациенти с изходна леко понижена ФИ (вдясно) в зависимост от типа индикация. Група А с АВ блок. Група Б със СБСВ.



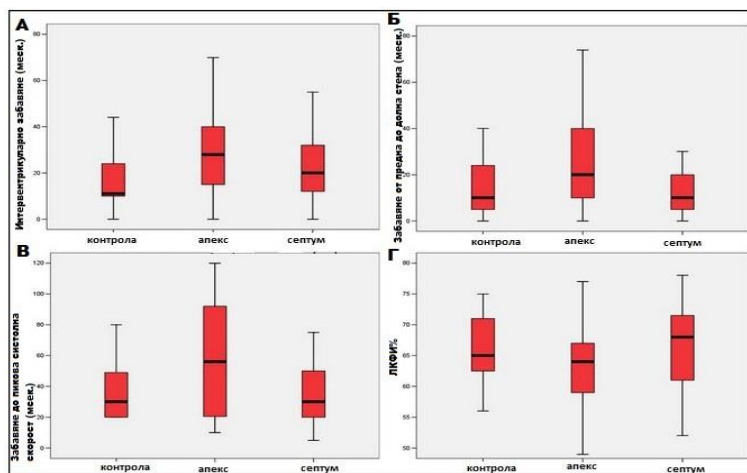
В проучването кумулативният процент камерна стимулация не се е оказал предиктивен по отношение на влошаване на ЛКФИ.

Надграждане до СРТ устройство трябва да се обсъжда при пациенти с редуцирана ЛКФИ и висок процент хронична ДК стимулация. Ретроспективно проучване на 172 пациента показва, че надграждането до СРТ при пациенти с хронична ДК стимулация и редуцирана ЛКФИ има благоприятен ефект по отношение на ремоделирането на ЛК (11% повишаване на ЛКФИ, $p < 0.001$), подобен на този при de novo имплантиране на СРТ [42].

Алтернативни места за стимулация

Изходящ тракт на дясна камера и септум

Най-често използваното място за стимулация е върхът на ДК, тъй като е лесно достъпен и осигурява стабилно фиксиране на електрода. Въпреки това, дори хемодинамично ефективна, контракцията е нефизиологична, тъй като импулсът не се разпространява чрез специализираната проводната система. Потвърждаването на данните за негативните последици при стимулация от върха на ДК, доведе до търсене на алтернативни места за стимулация. Най-широко изследвани са изходният тракт на ДК (ИТнДК) и междукламерният септум. Въпреки това, към момента няма данни демонстриращи, че електромеханичната диссинхрония, предизвикана от пейсиране от върха на ДК може да се преодолее чрез стимулация от алтернативни места. В едно малко рандомизирано проучване, проведено от Flevari и сътр.[40], са оценени параметрите на диссинхрония при 36 пациента с АВ-блок, рандомизирани да получат камерен електрод, фиксиран на върха на ДК или в базалния септум. На фиг. 5 са представени ехокардиографските параметри



Фиг. 5. Оценка на диссинхрония чрез пулсово Доплерово изследване, след 12 месечно проследяване:
А. Интервентрикуларно забавяне
Б. Закъснение от предна-до-долна стена
В. Максимално забавяне до пикова систолна скорост
Г. Фракция на изтлаксване на ЛК (ЛКФИ)

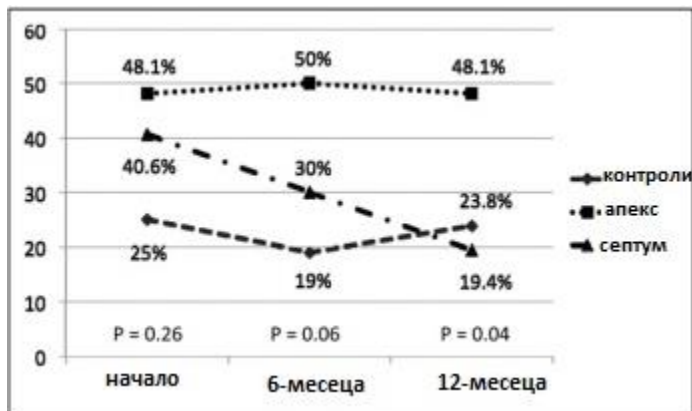
след 12 месечно проследяване в четири подгрупи: (А)

интервентрикуларното забавяне ($p < 0.05$, сравнение между контролна група и при стимулация от върха на ДК); (Б) закъснение от предна-до-долна стена ($p < 0.05$, сравнение между контроли и група с апикална стимулация, и при групи с апикална и септална стимулация); (В) максимално забавяне до пиковата систолна скорост ($p < 0,05$ за сравнението между контролните и група с апикална стимулация, и между групи с апикална и септална стимулация). (Г) ФИ% на ЛК ($p = NS$, но с тенденция към по-лоша ФИ% при пациенти с апикална стимулация) [49].

В друго проучване е сравнена стимулацията от среден септум и от върха на ДК при пациенти със СБСВ и АВ-блок, разделени в три групи, в зависимост от процента на камерна стимулация (<10% контролна група) и разположението на електрода (среден септум/върх на ДК при стимулация >10%). Първичната крайна цел на проучването е да се сравнят ехокардиографските параметри (ЛКФИ, обеми на ЛК и дисинхрония) в трите групи. Вторичната цел е сравнението им по клинични и биологични параметри (NYHA клас, EQ-5D скали, 6-минутен тест с ходене, нива на NT-proBNP). Като комбинирана крайна цел е изследвана честотата на новопоявило се ПМ, нова СН или влошаване на СН, налагащо хоспитализация [26]. След период на проследяване от 1 година в групата с апикална стимулация се регистрира по-изразена интравентрикулна дисинхрония (фиг.6). Това е свързано с понижена систолна функция на ЛК, в сравнение с другите две групи, като няма разлика по отношение на клиничните показатели.

Фиг.6 Процент на пациентите с максимално интравентрикуларно закъснение >60мсек между всеки от 6-те базални сегмента на ЛК, оценено чрез тъканен доплер

Om Oscar Cano, MD, Joaquín Osca, MD, PhD, Comparison of Effectiveness of Right Ventricular*



Yasutsaka и сътр. [125] изследват промяната по отношение на сърдечният индекс (СИ) при стимулация от върха и септума на ДК. Камерният електрод първоначално е бил имплантиран на върха на ДК, като в следствие е реимплантиран в ИГДК или септума. Режимът на стимулация и в двата случая е DDD. След стимулация за пет минути, СИ е измерен пет пъти с помощта на термодилуционен метод с катетър Swan-Ganz и е взета средната стойност от три измервания, като максималната и минималната измерена стойност на СИ са изключени от измерването. Измерена е и продължителността на QRS комплекса.

Основната констатация от това изследване е, че няма значима разлика в СИ в ранния постимплантационен период при стимулация от върха или от септума на ДК. Въпреки това, септалната стимулация е свързана със значително по-кратка продължителност на QRS комплекса от апикалната стимулация. Този резултат предполага, че септалната стимулация води до малко предимство по отношение на сърдечната функция при пациенти с относително нормална левокамерна функция. Допълнително се установява, че степента на редукция продължителността на QRS комплекса е свързана с подобрение на сърдечната функция, по време на септална стимулация, въпреки че разликата в СИ не е статистически значима. В заключение това поручване предполага, че позитивните ефекти при септална стимулация зависят от наличието на АВ проводно нарушение и степента на редукция продължителността на QRS комплекса. Необходими са допълнителни проучвания и дългосрочно проследяване, за да се оценят ползите от септална стимулация в сравнение с апикална ДК стимулация.

Хроничната апикална деснокамерна стимулация увеличава риска от СН, чрез индуциране на камерна дисинхрония. Въпреки че последните проучвания показват, че стимулация на септума на ДК води до подобряване на краткосрочните резултати, неговата дългосрочна ефективност остава неясна [102].

В едноцентрово проспективно проучване, проведено от Leong и сътр. [62], 58 пациента с АВ блок и СБСВ, и запазена ЛКФИ са рандомизирани на стимулация от ИТнДК или апекса на ДК. След среден период на проследяване от 29 месеца, се наблюдава сигнификантна разлика по отношение на ЛКФИ ($60 \pm 7\%$ срещу $52 \pm 9\%$, $p < 0.007$) в полза на групата със стимулация от ИТнДК.

Проучвания, сравняващи стимулацията от изходният тракт и от апекса на ДК са налични за повече от десетилетие и включват описателни техники за имплантиране на електрода в ИТнДК. Защо тогава септалната стимулация не е широко приета? Едно от обясненията е, че въпреки теоретичните предимства на септалната стимулация, резултатите от поручванията до този момента не са ги потвърдили. Септалните сегменти на ЛК са първите зони, които се деполяризират, което предполага, че стимулацията близо до тези области от дясната страна на септума, ще постигне физиологичен модел на активация, доколкото е възможно.

За разлика от това, свободната стена на ДК е последната зона, която се деполяризира. Дясната страна на междукамерният септум (МКС) не е ясно дефинирана и се използва за означаване на различни локализации за стимулация включително средният сегмент на септума и дори зоните непосредствено до апекса на ДК. Когато се опитват да се докажат физиологичните и хемодинамични ползи при стимулация на септума изглежда нелогично да се използват локализации от свободната стена и септума в ИТнДК. Потенциалните ползи при стимулация от септума в ИТнДК могат да се анулират от стимулация на свободната стена на ДК в изходният тракт на ДК [86].

Оптималното място за стимулация на МКС вероятно се изследва в три РКП: Right Ventricular versus Septal Pacing (RASP), Optimize RV Selective Site Pacing Trial (Optimize RV) и Right Ventricular Apical and High Septal Pacing to Preserve Left Ventricular Function (Protect Pace). Проучванията са финансирани от един и същ производител на устройства, имат ехокардиографски първични крайни цели и клинични вторични крайни цели, както и стриктна дефиниция на мястото на имплантиране на електрода (среден септум, висок септум, среден септум на входящият тракт), потвърдени чрез флуороскопия [31]. Наскоро бяха публикувани данните от Protect Pace, според които стимулацията от висок МКС няма протективен ефект по отношение на ЛК функция, в сравнение със стимулацията то върха на ДК, след двугодшно проследяване.

Директна Хисова и Парахисова стимулация

Директната Хисова стимулация (ДХС) е описана за първи път в кучешки модели чрез епимиокарден подход и впоследствие чрез трансвенозен достъп [91]. Парахисовата стимулация (ПХС) се осъществява чрез стимулация в областта на базалният септум, в близост до снопа на Хис. Въпреки че стимулацията включва преексцитация на малка част от мускулният септум, основната част от камерите се активира чрез специализиранта проводна система. В резултат на това, физиологичният модел на активация се запазва, което може да намали и/или елиминира неблагоприятните ефекти, наблюдавани при апикалната ДК стимулация [121,122]. Това е в сила единствено при пациенти, при които няма нарушение в дисталните сегменти на проводната система. Всъщност, успешната ДХС и ПХС подобряват функционалният клас и ЛКФИ при пациенти с аблация на АВ възела и ПМ [22,48]. Техниката за постигане на стимулацията все още е

предизвикателство въпреки използването на електроди с активна фиксация. Потенциалните проблеми свързани с повишен праг на стимулация и прогресия на проводните нарушения в сегментите на проводната система дистално от мястото на стимулация, правят този подход по-малко атрактивна алтернатива на апикалната ДК стимулация.

Влияние на деснокамерната стимулация върху функцията на ДК

Стимулацията на ДК е лечението на избор при пациенти със СБСВ и АВ проводни нарушения. Въпреки че дългогодишният опит и проучвания, все още има някои неизяснени неблагоприятни ефекти, породени от електрокардиостимулацията. Независимо от известните неблагоприятни ефекти по отношение на функцията на ЛК, ДК функция, която също има предиктивно значение за функционалният капацитет, не е изследвана задълбочено, особено след налична електрокардиостимулация.

ДК функция традиционно се счита за по-малко клинично значима, отколкото функцията на ЛК. Въпреки това ДК играе основна роля в заболеваемостта и смъртността при пациенти със сърдечно-съдови заболявания. Освен това оценката на ДК функция и геометрия е ограничена поради нейната сложна форма. Анатомично, структурно и функционално ДК се разделя на две части – входящ и изходящ тракт. Също така ДК се характеризира със сложна кинетика в хода на сърдечния цикъл – по време на систолата се контрахира по надлъжната ос от основата към върха. Наблюдава се радиално движение по посока към МКС на нивото на входящия тракт на ДК. Това придава ротационно или „изтискващо“ движение на камерата. Изтласкването на нивото на ИТнДК се осъществява по-късно и наподобява перисталтично движение. Движението на МКС е в тясна кооперация с ЛК и е от основно значение за глобалната функция на ДК [50]

Много параметри са използвани за оценка на ДК функция, някои от които са показали по-голямо клинично значение от други. Това са: индекса на миокардна работа (RIMP), систолно движение на трикуспидалният пръстен (TAPSE), фракция на промяна на площта на ДК (RV FAC), систолна скорост на трикуспидалният латерален пръстен оценена чрез тъканен доплер (S').

Chen и сътр. [23] изследват дългосрочните ефекти на електрокардиостимулацията от върха на ДК или ИТнДК, по отношение на ЛК и ДК функция. Камерната функция е

изследвана чрез speckle tracking echocardiography (STE). Авторите проследяват 73 пациента с индикация за имплантиране на двукухинен ПЕКС, без структурно сърдечно заболяване. Като контроли изпозват 23 пациента, при които не са регистрирали сърдечна стимулация. След многовариантен анализ установяват, че кумулативната стимулация >10% и апикална позиция на стимулиращия електрод са независими предиктори за понижен глобален надлъжен стрейн (GLS) на ЛК. Избрали са кумулативна стимулация >10% като граница, т.к. най-добре отграничава пациентите с минимална стимулация от останалата част от пациентите. Не са открили разлика по отношение на GLS на ДК при контролите и групата с апикална стимулация.

В друго проучване Nunes M.D. и сътр [75] изследват ефектите на индуцираната камерна диссинхрония върху функцията на ДК. Включват 85 пациента с индикации за постоянна електрокардиостимулация, които сравняват с 24 здрави контроли. След имплантацията функцията на ДК е изследвана с конвенционална и стрейн ехокардиография. Левокамерната функция и диссинхрония е оценена чрез тъканен доплер. Няма сигнификантни разлики между ехокардиографски параметри за ДК функция при изследваната група и контролната група (strain: $-22.8 \pm 5.8\%$ vs $-22.1 \pm 5.6\%$, $P = 0.630$; strain rate: $-1.47 \pm 0.91 \text{ s}^{-1}$ vs $-1.42 \pm 0.39 \text{ s}^{-1}$, $P = 0.702$). На базата на тези данни дават заключение, че при пациенти със стандартни индикации за имплантиране на ПЕКС, апикалната стимулация не влошава систолната функция на ДК, независимо от индуцираната електромеханична диссинхрония.

Pornwalee Porarakkham MD и сътр. [83] изследват функцията на ДК и на трикуспидалната клапа при пациенти с имплантиран ПЕКС, преди минимум една година. При среден период на наблюдение след имплантацията 6.4 години ДК дисфункция и умерена до тежка трикуспидална регургитация са регистрирани съответно при 4% и 21% от пациентите.

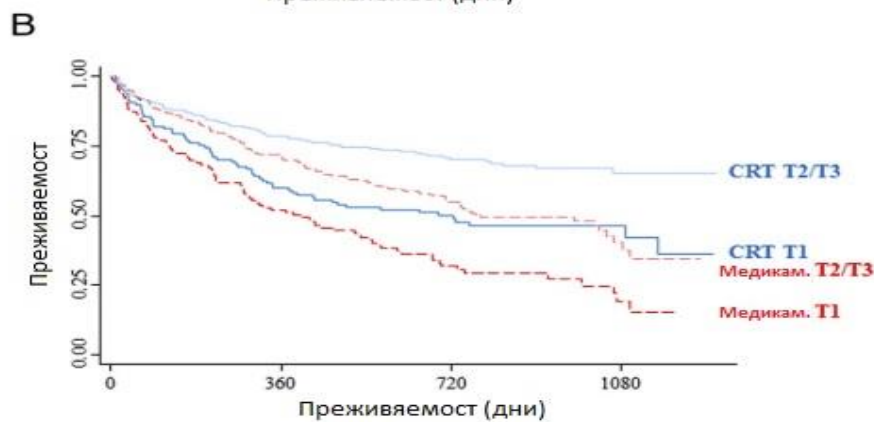
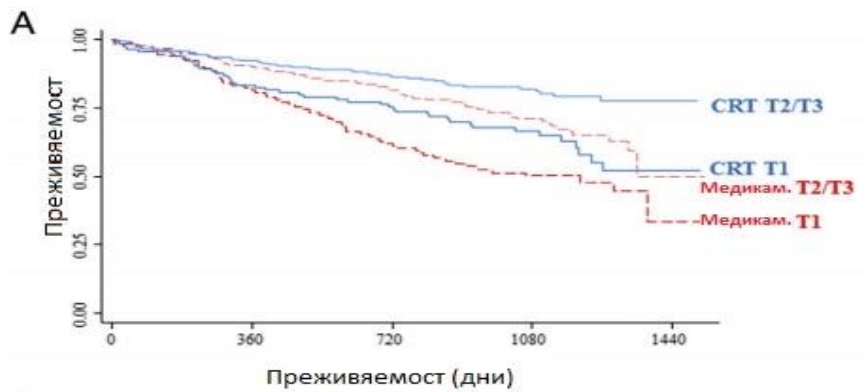
В сравнение с пациентите с нормална ДК функция, предполагаемите фактори, довели до дисфункция са място на стимулация, режим на стимулация и кумулативният процент камерна стимулация ($p = 0.54, 0.37$ и 0.12 съответно). На базата на тези данни, честотата на ДК дисфункция изглежда не толкова честа, и факторите които водят до ЛК дисфункция нямат голямо значение по отношение на функцията на ДК.

Дисфункцията на ДК е негативен предиктор по отношение на прогнозата при пациенти със СН. СРТ подобрява ЛК функция, симптомите и прогнозата при пациенти със симптоматична СН, ЛК дисфункция и широк QRS. За сметка на това все още съществуват неясноти по отношение на ефекта на СРТ върху ДК функция както и как ДК дисфункция влияе на отговора към СРТ.

В post-hoc анализ на проучването REVERSE (Resynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction), включващо 450 пациента с ХСН, предполага че тези с ДК дисфункция (сistolна екскурзия на латералният трикуспидален пръсте [TAPSE] < 14) са имали редуциран отговор към СРТ, с по-ниска степен на обратно ремоделиране на ЛК и по-слабо повлияване на симптомите [54].

В поданализ на проучването CARE-HF (Cardiac Resynchronization – Heart Failure) (*Interplay Between Right Ventricular Function and Cardiac Resynchronization Therapy*) е изследвано влиянието на СРТ върху функцията на ДК и влиянието на дисфункцията на ДК върху ехокардиографският и клиничен отговор към СРТ [28]. Ехокардиографската оценка се основава на изследване на: TAPSE, ТДО-ЛК, ТСО-ЛК, ЛКФИ, телесistolна и телесistolна площ на ДК, фракция на промяна на площта на ДК, степента на митрална и трикуспидална регургитация. Ехокардиографската оценка е повторена на 3, 9 и 18 месец след първоначалната оценка. Резултатите от анализа показват, че СРТ има слаб ефект върху ДК функция и също, че тежестта на ДК дисфункция е слаб детерминант по отношение на ефекта на СРТ върху ЛК структура и функция. Сред пациентите, тези с високо изходно TAPSE са имали по-ниска честота на първичната крайна цел – обща смъртност или непланирана хоспитализация поради MACE (chi-square log-rank test: 27.1; $p < 0.001$) и по-добра преживяемост (chi-square log-rank test: 12.4; $p < 0.001$), независимо от фармакологичната терапия. Въпреки това, ефекта от СРТ по отношение на първичната крайна цел е подобен при отделените терцили според TAPSE (фиг.7). Лоша изходна ДК функция се асоциира с тенденция за по-слаб отговор на ЛК към СРТ, което може би се

дължи на по-голямата разпространеност на ИБС в тази популация.



Причина за смърт	T1		T2		T3	
	CRT	Медикам.	CRT	Медикам.	CRT	Медикам.
ВСС	17	16	7	16	7	13
ИХСН	15	27	10	11	1	14
Друга	11	15	11	6	6	10

Заклучение

Клиничните проучвания за избор на режим на стимулация и обсервационните проучвания доказват, че големия кумулативен процент стимулация от върха на ДК се свързва с по-лош клиничен изход (влошаване на функцията на ЛК, развитие на сърдечна недостатъчност и предсърдно мъждене). За съжаление, остава неизяснено дали има "оптимален процент" на стимулация

Смъртност и непланирана хоспитализация между най-ниската и двете най-високи терцили според TAPSE и сравнение според причината за смъртта

(А) Смърт или хоспитализация за MACE между контроли (пунктир) и CRT (плътна линия) ($p < 0.001$)

(Б) Смъртност при най-ниската спрямо двете най-високи терцили при контроли (пунктир) и CRT (плътна линия)

Адаптирана по Interplay Between Right Ventricular Function and Cardiac Resynchronization Therapy

на

ДК

и кои пациенти са най-възприемчиви към вредни въздействия от ДК стимулация. Негативните ефекти могат да бъдат свързани с индуцирането на камерна диссинхрония. Необходими са още поручвания, за да се отговори на тези въпроси. Различни терапевтични възможности са предложени за пациентите с конвенционална индикация за пейсмейкър. Надграждането до CRT може частично да противодейства на вредните ефекти на апикалната ДК стимулация. Нови стратегии за стимулация и алтернативни места на стимулация, могат да предотвратят индукцията на камерна диссинхрония и влошаването на ЛК функция.

Пациентите с конвенционален пейсмейкър, развили сърдечна недостатъчност и преминали от еднокухинна камерна или предсърдно-базирана камерна стимулация към CRT представляват съществена част от общия брой пациенти с имплантирано CRT устройство, 23 – 28% според различните регистри. De novo индикациите за CRT при пациенти с конвенционална брадикардия са спорен въпрос. Въпреки, че към момента няма мащабни проспективни рандомизирани проучвания, съществуват малки рандомизирани и обсервационни проучвания, сравняващи ефекта от стимулация на ДК с този от CRT, ефекта при преминаване от ДК стимулация към CRT и ефекта при надграждане на конвенционален пейсмейкър към CRT с de novo имплантирана CRT. Поручванията показват сходно подобрение в клиничното състояние при преминаване от конвенционален пейсмейкър към CRT или de novo имплантирано CRT устройство [37].

Сърдечната стимулация е необходима процедура, когато нормалното провеждане е нарушено. При някои пациенти обаче може да доведе до влошаване на помпената функция на ЛК веднага след имплантирането или след продължителна стимулация. Факт е, че тази дисфункция не се наблюдава при всички пациенти, които получават пейсмейкър. Това е важно, тъй като при тези пациенти неблагоприятните последици от ДК стимулация могат да бъдат предотвратени чрез намесата на бивентрикуларно пейсиране по време на първоначалното имплантиране. Нещо повече, рискът от усложнения е по-нисък при de novo имплантация на CRT в сравнение с надграждане до такава. Не е изяснено, до този момент, как да селектиране тази група в началото.

Глава II Цел и задачи

Целта на настоящия дисертационен труд е да се изследват ефектите на постоянната електрокардиостимулация върху функцията и кинетиката на лява и дясна камера, както и отражението на промяната във функцията на едната камера върху функцията на другата чрез ехокардиографска оценка при пациенти с имплантиран постоянен електрокардиостимулатор.

За да постигнем целта си поставихме следните задачи:

1. Оценка на индикациите за имплантиране на ПЕКС според последните препоръки на ESC
2. Проследяване на пациентите при контролните прегледи чрез телеметрия за оценка на кумулативния процент камерна стимулация и регистрирани събития
3. Оценка на динамиката в систолната и диастолната функция и изследване на зависимостта и от кумулативният процент камерна стимулация
4. Изследване на камерната функция чрез стандартизирани, лесно възпроизводими ехокардиографски параметри с по-малка зависимост от условията на пред- и следнатоварването, поради голямата вариабилност на акустичния прозорец при отделните пациенти
5. Изследване на корелационните зависимости между параметрите систолната и диастолна камерната функция на ЛК и ДК в динамика в зависимост от кумулативният процент камерна стимулация
6. Използване на адекватни статистически методи, съобразени с вида и разпределението на данните

ГЛАВА III Материали и методи

3.1 Контингент

За периода Април 2015 – Март 2017г в Клиниката по Кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, са включени 53 пациента, хоспитализирани в Клиника по Кардиология и впоследствие проследени при контролни прегледи. Пациентите са изследвани в

стабилно състояние, без признаци на хемодинамична нестабилност и декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

Критерии за включване:

- Подписано информирано съгласие
- Показание за имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор
- Запазена или умерено редуцирана помпена функция на ЛК (pEF, mrEF)

Исключващи критерии:

- Неоптимален акустичен прозорец
- Тежки клапни лезии
- Показания за имплантиране на кардиовертер-дефибрилатор
- Показания за имплантиране на устройство за ресинхронизираща терапия
- Умерена и тежка ЛК систолна дисфункция

След подписване на информирано съгласие са събрани анамнестични данни. Обсъдени са индикациите за имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор. Извършен е физикален преглед. Имплантацията на електрокардиостимулатор е проведена след подписване на информирано съгласие. Всички инструментални изследвания са проведени непосредствено преди имплантацията. Проведени са контролни ехографски изследвания на 1, 3, 6 месец след имплантацията и на всеки 6 месеца след това. Преди процедурите пациентите не са приемали храна, алкохол, кофеин-съдържащи напитки и никотин. Лабораторните резултати са взети от изследванията по време на болничния престой в съответната клиника. Показателите на ЛК и ДК механика са изчислени офлайн със софтуер Phillips QLAB 10.3 software след набиране на всичките пациенти.

3.2 Имплантация на електрокардиостимулатор

Имплантацията на постоянните електрокардиостимулатори (Medtronic, Biotronik, SJM) е проведена под флуороскопски контрол в катетеризационна лаборатория. Използва се локална анестезия с лидокаин. Въвеждането на електродите е осъществено чрез ляв или десен подход чрез вена цефалика или при невъзможност за използване на вената, поради технически или анатомични особености, се преминава към лява или дясна вена субклавия.

Предсърдните електроди бяха позиционирани в ухото на дясно предсърдие, използвайки активна или пасивна фиксация. Чрез стандартна процедура камерният електрод беше позициониран на върха на ДК. Апикалната позиция на електрода бе потвърдена чрез типичният флуороскопски образ в дясна коса проекция и електрокардиографски – негативни камерни комплекси в долните отвеждания. Всички устройства притежават алгоритми за редуциране на излишната стимулация на ДК. Процента камерна стимулация е определена по време на контролните прегледи, чрез интерогация на данните записани от устройството.

3.3 Ехокардиографско изследване

Ехокардиографското изследване е проведено на ехокардиограф Philips HD 15, с трансдюсер 3.5MHz и Philips Epiq 7 с трансдюсер 3.MHz. Фиг. 8.

Фиг. 8

Ехокардиографи
използвани при
провеждане на
проучването

- Ляво – Philips HD 15
- Дясно – Philips Epiq 7



Пациентът е в легнало, ляво странично положение, с лява ръка, сгъната в лакът под главата, и дясна ръка до тялото. Протоколът на изследването започва с парастерален образ по дългата ос, откъдето е измерен размера на ляво предсърдие в систола. С помощта на M-mode ЕхоКГ са отчетени теледиастолния и телесистолния размер, дебелините на междукамерния септум и задната стена на лява камера, както и размера на дясна камера.

Протоколът продължава с апикален четирикухинен образ за оценка на диастолната функция на лява камера с помощта на пулсов Doppler за оценка на скоростите на

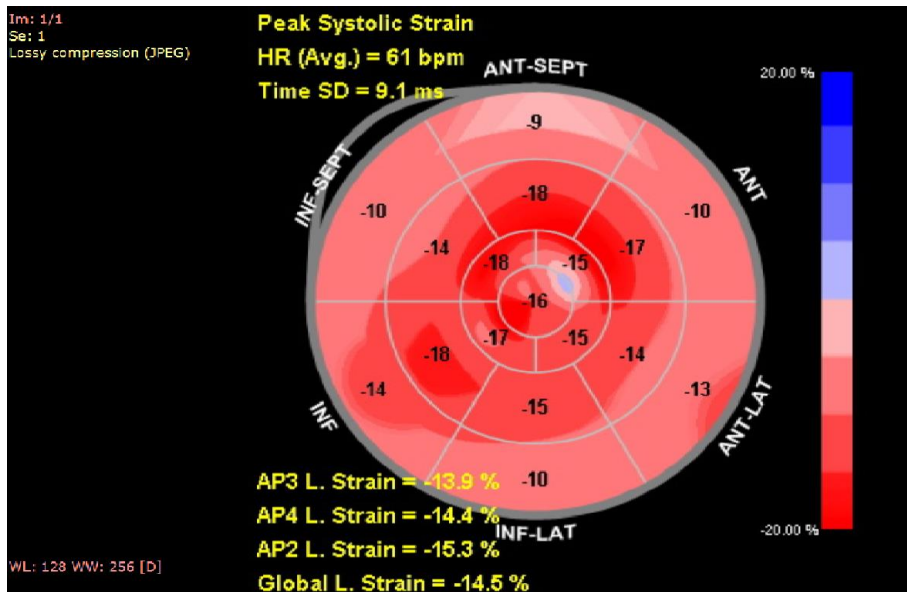
митралния кръвоток и тъканен Doppler за оценка скоростите на движение на митралния анулус. Всеки Doppler показател е измерен в три последователни сърдечни цикъла, като е взета средната аритметична стойност. При изследване на трансмитралния кръвоток пробният обем 2,5 mm е поставян на върха на митралната клапа и се измерват пиковите скорости на ранния (Е-пик, m/s) и късния (А-пик, m/s) диастолен кръвоток, тяхното отношение (Е/А) и времето на децелерация на ранното диастолно пълнене (DT). Скоростите на движение на митралния клапен анулус се регистрират с пулсов тъканен Doppler, с пробен обем (SV 10 mm) в базалните сегменти на междукамерната преграда и латералната стена на лява камера. Измерват се скоростите на движение на митралния анулус медиално и латерално в ранната диастола – Em и El, и съответно в късната диастола – Am и Al. Изчислява се отношението на ранната и късната диастолна скорост на митралния анулус медиално (Em/Am) и латерално (El/Al). Впоследствие е определено отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток с ранната диастолна скорост на митралния анулус медиално (E/Em) и съответно латерално (E/El). Глобалната систолна функция на лява камера е определена чрез фракцията на изтласкване по метода на Simpson. Следва измерване на трикуспидалния регургитационен градиент, а с M-mode – систолната екскурзия на трикуспидалния анулус (TAPSE). Подобно на измерването през трансмитралния кръвоток с пулсов Doppler, са изследвани и скоростите на ранния и късния кръвоток през трикуспидална клапа. С тъканен Doppler са оценени скоростите на движение на латералния трикуспидален анулус, след което са изчислени отношенията E/A и E/E. Изследването завършва с получаване на фокусиран върху ДК апикален четирикухинен образ за оценка на деформацията чрез STE.

3.4 Off-line определяне на показатели на ЛК механика, Phillips QLAB 10.3 software

За оптимално проследяване на точките, ехокардиографските изображения са получени при честота на сигнала от 50 до 80 frame/s в секунда с по-малко от 10% вариабилност на сърдечната честота. Стандартни ехокардиографски изображения са получени от апикален четири-, три- и двукухинен срез със записване най-малко на 3 сърдечни цикъла за

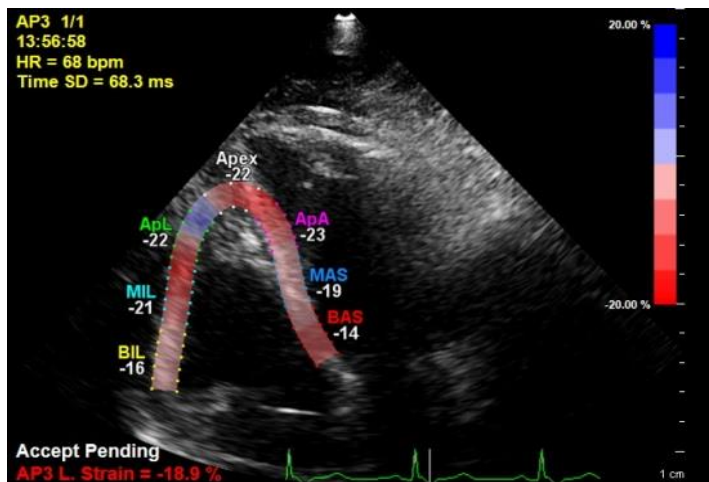
глобалния лонгитудинален стрейн. Данните са анализирани off-line след събиране на всички пациенти с Phillips QLAB 10.3 software.

1. Глобален лонгитудинален стрейн е определен автоматично от QLAB, чрез анализ на данните от регионално измерените стрейнове по 17-сегментния модел от апикален 2, 3 и 4 кухинен срез. Корекция на автоматично определените граници са направени в райони на интерес, където сегменти не се проследяват добре. Данните са приети за анализ при не повече от два сегмента недостъпни за оглед.



Фиг. 9
Глобален лонгитудинален стрейн на ЛК – GLS-LV

2. Лонгитудинален стрейн на ДК е изчислен по аналогичен начин както при ЛК - чрез адаптиране на алгоритъма към ДК. Образът е получен от ДК фокусиран апикален четирикухинен образ. Очертаването е ограничено само до миокарда, без да се включва перикард. От получените сегменти е изчислен глобален лонгитудинален стрейн на ДК и лонгитудинален стрейн само на свободна стена на



Фиг 10. Лонгитудинален стрейн на ДК – GLS-RV

ДК, съгласно препоръките на ASA и ESC.

3.5 Статистически методи

Статистическият анализ на суровите данни беше извършен чрез с програма Software package for statistical analysis (SPSS®), IBM 2009, версия 24 (2010), и Excel (v. 2016).

Използвахме следните статистически методи:

1. Дескриптивен анализ – Използвахме методите на дескриптивната статистика за описание на демографската и клинична характеристика на пациентите, както и за представяне на данните от изследваните параметри с показателите на централната тенденция (средна стойност, \pm стандартно отклонение или стандартна грешка на средната; медиана, минимална и максимална стойност);
2. Тестове за определяне нормалността на разпределението на изследваните показатели (Колмогоров-Смирнов, Шапиро-Уилкс) - Тестовите за определяне на вида разпределение бяха използвани за проверка дали данните за определен параметър са с правилно разпределение. Видът разпределение определя и преценката дали ще бъдат използвани параметрични или непараметрични тестове за сравнение на извадки.
3. Параметрични тестове за свързани извадки (Т-тест на Student) и несвързани извадки (unpaired Т-тест на Student) – при променливи с нормално разпределение
4. Непараметрични тестове за свързани извадки (Mann-Whitney) и несвързани извадки (Wilcoxon) - при променливи с разпределение, различно от нормалното.
5. Корелациите бяха оценени чрез коефициента на Пиърсън (Pearson correlation coefficient, r) при проверка на съществуването на статистически значима зависимост между две количествени променливи с нормално разпределение

или чрез коефициента на Спирман (Spearman rho correlation coefficient, r) – при проверка на съществуването на статистически значима зависимост между две количествени променливи, когато разпределението не е нормално.

Приетото ниво на значимост в настоящия дисертационен труд е $p = 0.05$. Нулевата хипотеза се отхвърля, когато p стойността (p -value) е по-малка.

Графичните изображения, представящи статистическите данни, са изготвени основно с помощта на Excel и на SPSS v.24.

Резултати

4.1 Демографски характеристика на пациентите

В настоящият дисертационен труд са включени 53 пациента с индикация за имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор. Всички устройства бяха имплантирани в Клиника по кардиология на УМБАЛ „Царица Йоанна“ ИСУЛ за периода Април 2015г – март 2017г, където се осъществи и проследяването на пациентите – ехокардиографски и чрез интерогация на устройствата.

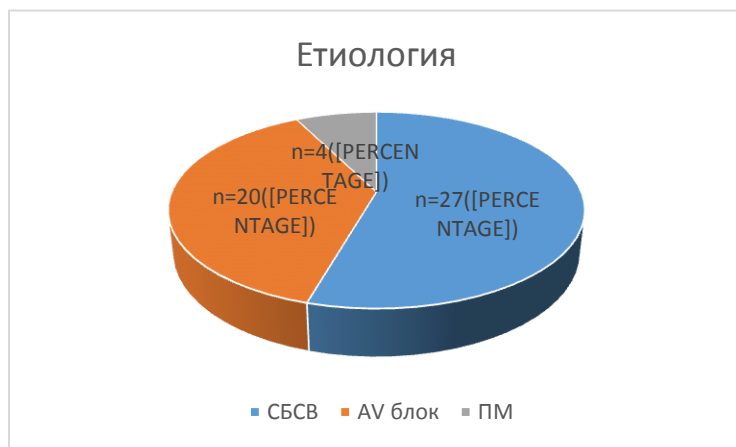
Средната възраст на пациентите беше 74 ± 9 години (52 – 91) години. От тях мъже са 30 лица (56.6%) и жени 23 лица (43.4%). Фиг.11

Фиг. 11 Съотношение мъже/жени в изследваната популация



При 27 (54,5%) от пациентите индикацията за имплантация на ПЕКС беше синдром на болния синусов възел (СБСВ), при 20 (38%) - различна степен на AV проводно нарушение, а при останалите 4 (7,5%) - брадикардия на фона на перманентно предсърдно

мъждене.



В основната част ритмните и проводни нарушения са възникнали на базата на дегенеративни промени в миокардната структура и специализираната проводна система, за което говори и напредналата възраст на

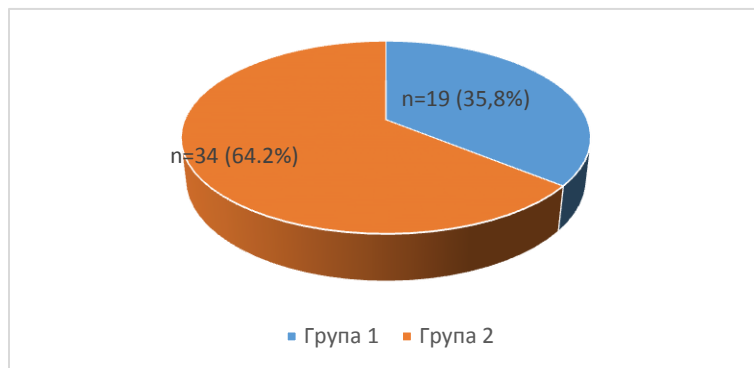
пациентите. Фиг. 12

Фиг. 12. Разпределение според етиологията

4.2 Групи пациенти в зависимост от кумулативният процент камерна стимулация

В зависимост от кумулативният процент камерна стимулация пациентите бяха разделени в две групи – Група 1 <40% камерна стимулация и Група 2 >40% камерна стимулация фиг.13.

Фиг. 13. Разпределение според кумулативният процент камерна стимулация



В зависимост вида на пейсмейкъра бяха имплантирани

48 (91%) двукухинни и 5 (9%) еднокухинни устройства фиг.14

Фиг. 14 Разпределение според вида кардиостимулатор



Терапията на пациентите е представена на таблица 1

Табл. 1 Терапия при пациентите, според вида на медикамента

Медикамент	Бета-блокерт	ACEi	ARB	CCB	Минералкортикоиден антагонист	Диуретик	Антиаритмик
Брой пациенти	49	28	9	28	7	19	1
Процент	77,4	52,8	17	52,8	13,2	35,8	1,9

Както се вижда от таблицата голяма част от пациентите (повече от $\frac{3}{4}$ от тях) са на терапия с бета-блокерт, а около половината от тях са на терапия с ACE-инхибитор и калциев антагонист. Една трета от пациентите приемат бримков диуретик. Само един е бил на терапия с антиаритмик.

4.3 Ехокардиографски показатели

При всеки пациент оценихме:

1. Систолна функция на лява камера чрез оценка на телесистолния (ТСО-лк) и теледиастолния обем (ТДО-лк), фракцията на изтласкване (ЛКФИ), систолна скорост на медиалния (S`m) и латерален (S`l) митрален клапен пръстен чрез тъканен доплер.

2. Систолна функция на ДК – скорост на латералният трикуспидален пръстен (S^t) чрез тъканен доплер, скоростта на систолен екскурзия на равнината на трикуспидалния пръстен (TAPSE)

3. Диастолна функция на лява камера чрез PW-Doppler на митралния кръвоток (ранна пикова скорост – E вълна, късна пикова скорост – A вълна, отношението E/A и времето на децелерация на E вълната) и тъканна Doppler ехокардиография (TDI) на медиалния и латералния митрален клапен анулус – тъканните скорости Em, El, Am, Sm, Sl както и отношенията E/Em, E/El.

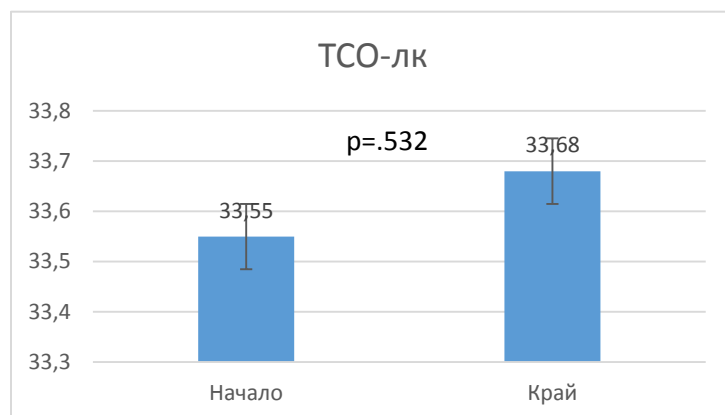
4. Диастолна функция на ДК чрез измерване на диастолните скорости на трикуспидалния кръвоток (ранна пикова скорост - Et, късна пикова скорост - At, децелерационно време на E вълната - DT), тъканните скорости на латералния трикуспидалне анулус чрез TDI (S^t – систолна, Et – ранна диастолна, At – късна диастолна).

5. Определихме на показателите на миокардна деформация – глобален лонгитудинален стрейн (GLS) на ЛК, време за достигане на максимален стрей (TTP), циркуферентен стрейн (GCS-LV), лонгитудинален стрейн на свободна стена на ДК и на свободна стена на ДК плюс МКС

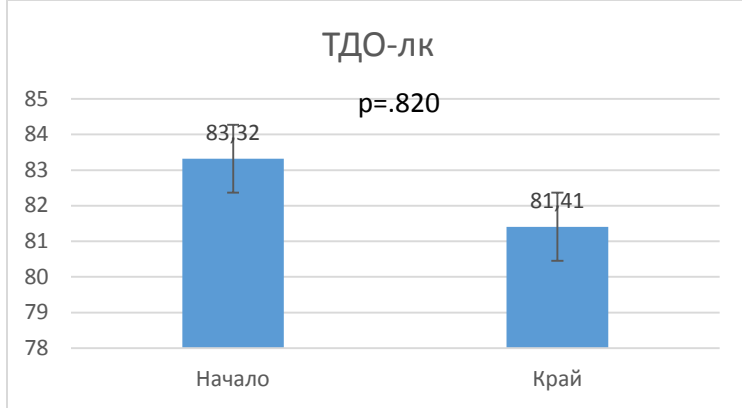
4.3.1. Ехокардиографски показатели при пациенти от Група 1 с кумулативен процент камерна стимулация <40%

4.3.1.1. Изследване на систолна функция на ЛК при пациенти от Група 1 - кумулативен процент камерна стимулация <40%

Фиг.15 Телесистолен обем на ЛК (ТСО-ЛК) в началото и в края на проследяването

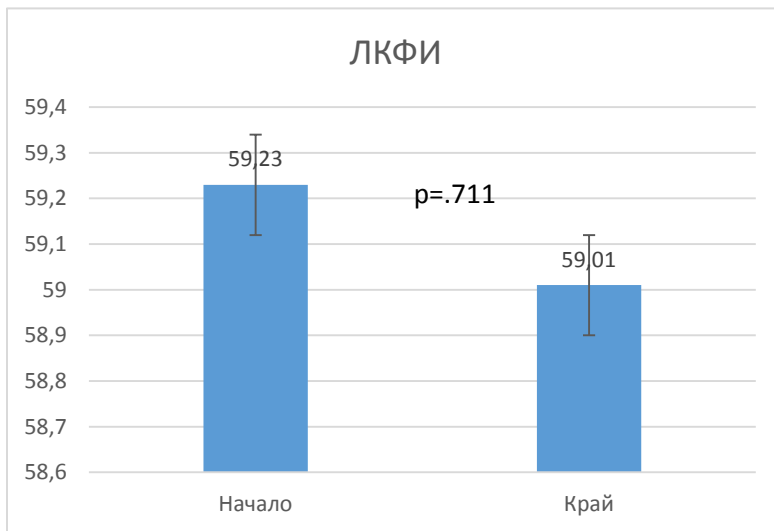


Телесистолният обем на ЛК (ТСО-лк) в началото на проследяването беше 33.55 ± 12 мл, докато средната стойност в края на проследяването е 33.68 ± 13 мл. Между двете стойности не се регистрира



сигнификантна разлика ($p=0.532$).
Фиг. 15.

Не се откри и сигнификантна разлика при сравнението на теледиастолният обем на ЛК (ТДО-ЛК) ($p=0.820$), чиято средна стойност в началото на проследяването бе 83.32 ± 30 мл, а в края 81.41 ± 22 мл.



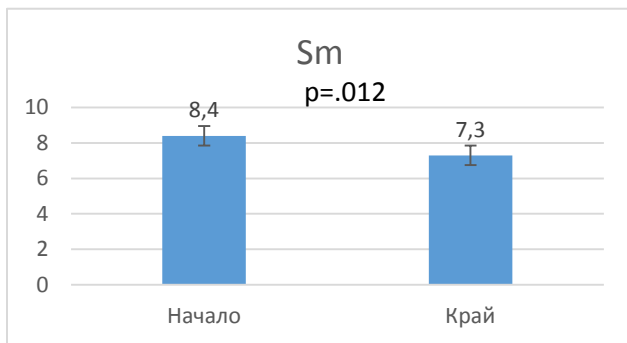
Средната стойност на фракцията на изтласкване преди имплантацията беше $59.23 \pm 8.6\%$, а в края на проследяването $59.01 \pm 7.8\%$. Не се откри сигнификантна промяна при изследване на фракцията на изтласкване в началото и в края на проследяването $p=0.711$. Фиг.16

Фиг.16 ЛКФИ при пациенти от Група 1 в началото и в края на проследяването

Табл.2. Систолна скорост на медиалния и латералния митрален анулус

Параметър	Начало	Край	Ниво на значимост, p
$S^m, \text{cm/s}$	8.4 ± 1.7	7.34 ± 1.3	$p=0.012$
$S^l, \text{cm/s}$	10.77 ± 2.7	8.8 ± 2.2	$p=0.221$

Средната систолна скорост измерена чрез тъканен доплер на медиалния митрален клапен пръстен (S^m) в началото беше 8.4 ± 1.7 см/с, докато в края на проследяването беше измерена 7.34 ± 1.3 см/с, която промяна бе оценена като статистически сигнификантна разлика ($p=0.012$).Фиг.17



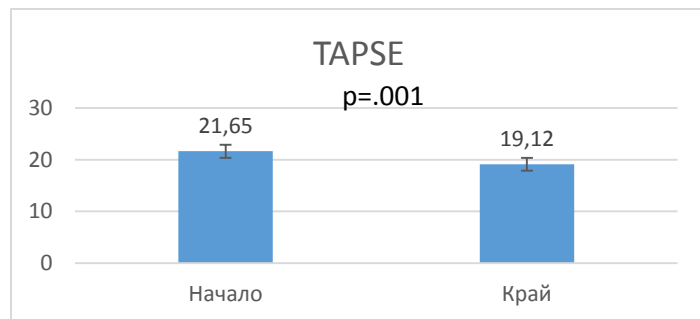
Фиг. 17 Сistolна скорост на миокарда измерена чрез тъканен Doppler на медиалният митрален клапен пръстен

По отношение на систолната скорост на латералният клапен пръстен (Sl), стойностите в началото и в края не се различаваха сигнификантно: в началото 10.77 ± 2.7 мм/с, а в края бе измерено 8.8 ± 2.2 см/с ($p=.221$).

4.3.1.2. Изследване на систолна функция на ДК при пациенти от Група 1 – кумулативен процент камерна стимулация <40%

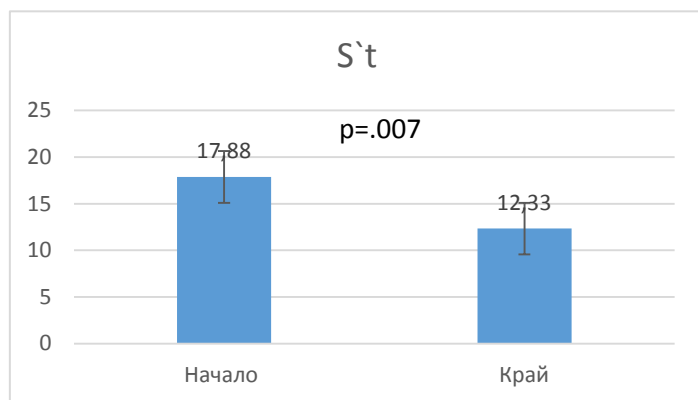
За оценка на систолна функция на ДК избрахме да изследваме систолната екскурзия на трикуспидалния анулус, оценена чрез M-mode ехография (TAPSE) и систолната скорост на трикуспидалният пръстен – измерена чрез тъканен Doppler ($S't$).

По отношение на TAPSE регистрирахме сигнификантно понижение на началната 21.65 ± 3.3 мм, спрямо крайната стойност от 19.12 ± 2.9 мм ($p = .001$). Фиг.18.



Фиг.18. Сistolна екскурзия на равнината на трикуспидалния пръстен (TAPSE)

Фиг.19.Сistolна скорост на латерален трикуспидален пръстен



Подобна тенденция се наблюдава и при изследване на систолната екскурзия на равнината на трикуспидалният пръстен чрез тъканен доплер (TDI) – $S't$. Наблюдава се сигнификантна редукция на началната стойност от 17.88 ± 8.6 мм/с до 12.3 ± 3.3 мм/с

($p=.007$). (Фиг.19)

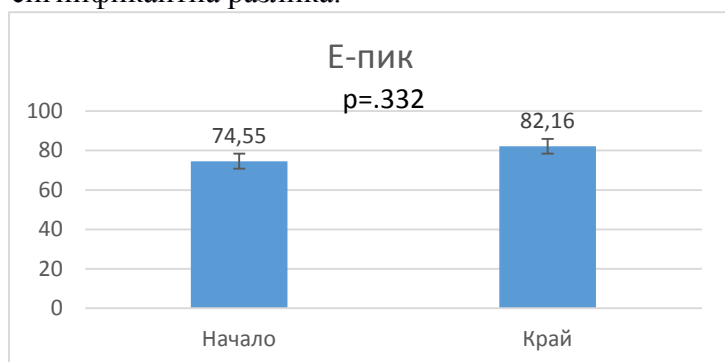
4.3.1.3. Оценка на диастолна функция на ЛК при пациенти от Група 1 – кумулативен процент камерна стимулация <40%

Изследвахме следните показатели, охарактеризиращи ЛК диастолна функция: скорост на кръвотока през митрална клапа през фазата на бързото камерно пълнене (E-пик), скорост на кръвотока през фазата на предсърдната контракция (A-пик), отношението между двете стойности и времето на децелерация на ранната пикова скорост (ВД), скоростта на релаксация на миокарда в ранната фаза на диастолата (E`m), както и в късната фаза, по време на пердсърдната контракция (A`m), отношението на скоростта на кръвотока през фазата на бързо камерно пълнене със скоростта на релаксация, измерена чрез тъканен Doppler на медиалния (E/E`m) и латералния митрален клапен пръстен (E/E`l). На таблицата табл.3 са представени параметрите в началото и в края на проследяването, както и нивото на значимост на промяната.

Табл.3

<i>Изследван параметър</i>	<i>Начало</i>	<i>Край</i>	<i>Ниво на значимост, p</i>
<i>E-пик, cm/s</i>	74.55 ± 23	82.16 ± 16	NS
<i>A-пик cm/s</i>	86.76 ± 24.23	74.32 ± 23.26	p=.011
<i>ВД, msec</i>	232 ± 57	235 ± 59	NS
<i>E/A</i>	.85 ± .3	1.06 ± .32	p=.04
<i>E`m, cm/s</i>	7.74 ± 3.7	6.29 ± 1.49	p=.03
<i>A`m cm/s</i>	7.75 ± 1.4	8.6 ± 2.3	NS
<i>E`l, cm/s</i>	10.9 ± 3.1	9.5 ± 3.2	NS
<i>A`l, cm/s</i>	11.27 ± 3.4	9.03 ± 2.8	NS
<i>E/E`m</i>	10.68 ± 4.5	14.31 ± 5.1	p=.002
<i>E/E`l</i>	7.56 ± 2	9.84 ± 4	p=.075

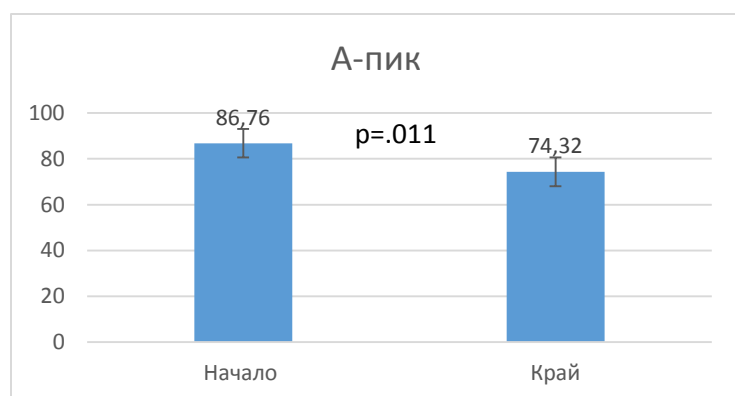
На фиг.20 са представени стойностите на скоростта на кръвотока през митрална клапа по време на фазата на бързото камерно пълнене (Е-пик) в началото и в края на проследяването, съответно – $74.55 \pm 23\text{cm/s}$ и $82.16 \pm 16\text{cm/s}$, при което се вижда повишение на скоростта в края на проследяването. Между двете стойности не се установи сигнификантна разлика.



Фиг. 20 Е-пик в началото и в края на проследяването

Наблюдава се сигнификантно понижение на скоростта на кръвотока през митрална клапа по време на фазата на предсърдна

контракция от $86.76 \pm 24.23\text{ m/s}$ в началото на проследяването до $74.32 \pm 23.26\text{ m/s}$ в края (p=.011). Фиг.21



Фиг.21 Скорост на кръвотока през митрална клапа по време на фазата на предсърдно съкращение

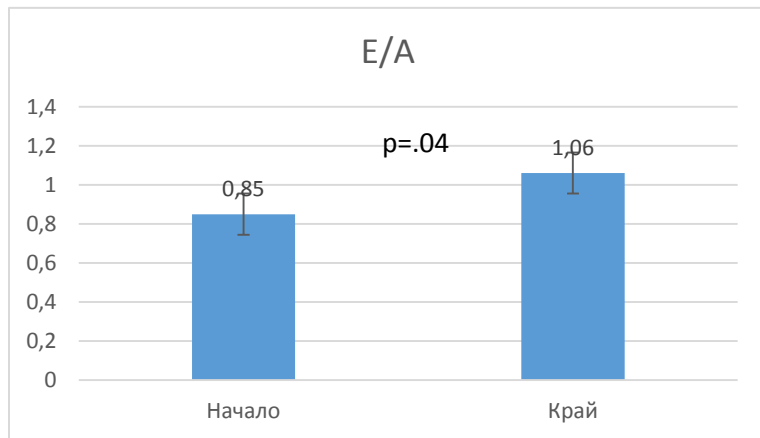
Не се наблюдава сигнификантна промяна по отношение на скоростта на децелерация на

кръвотока през фазата на бързото камерно пълнене в началото ($232 \pm 57\text{msec}$) в сравнение с края ($235 \pm 59\text{msec}$) на проследяването. Фиг.22



Фиг.22 Време на децелерация на кръвотока през фазата на бързото камерно пълнене

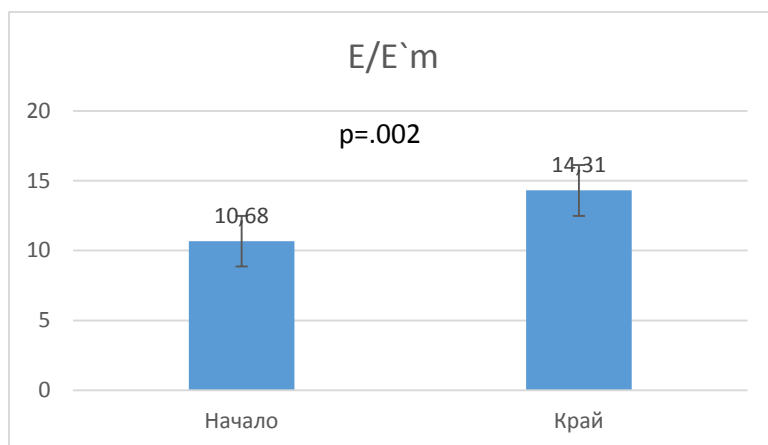
При сравнение на отношението между скоростта на кръвотока през фазата на бързото камерно пълнене и през фазата на предсърдна контракция се установи сигнификантно повишение на отношението от $0.85 \pm .3$ до $1.06 \pm .32$ ($p=.04$). Фиг.23.



Фиг.23 Налягания на пълнене оценени чрез отношението на E/A

Налягането на пълнене на ЛК, оценено чрез отношението на скоростта на кръвотока през периода на бързо камерно

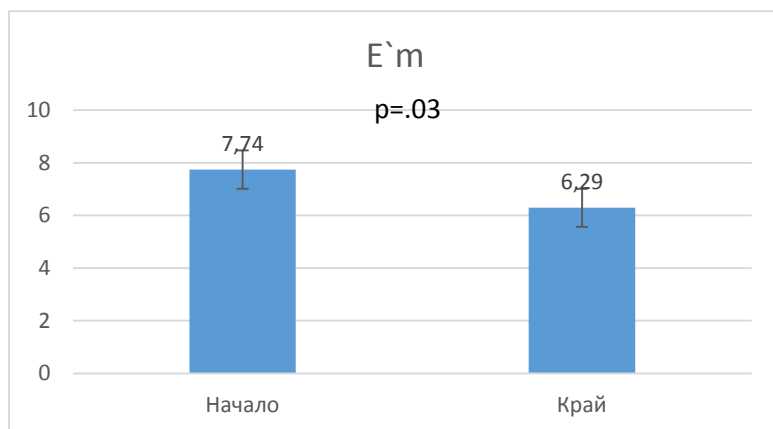
пълнене към скоростта на релаксация на миокарда в ранна диастолна, измерена чрез тъканен Doppler при медиалния митрален пръстен ($E/E'm$), в началото и в края на проследяването, съответно 10.68 ± 4.5 в началото и 14.31 ± 5.1 в края, се повиши сигнификантно ($p=.002$). Фиг.24



Фиг.24 Отношение на скорост на ранна релаксация към скоростта на кръвотока през периода на бързото камерно пълнене ($E/E'm$)

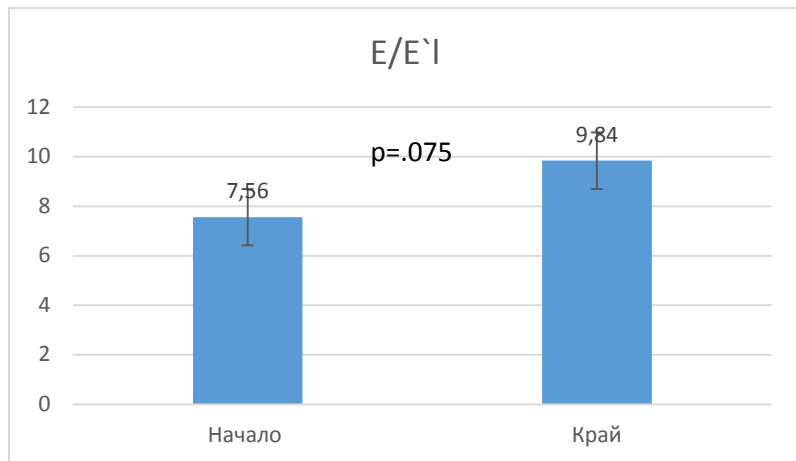
редукция на скоростта на релаксация на миокарда в ранна диастола ($E'm$) от 7.74 cm/s в

наблюдава се сигнификантна началото до 6.29 cm/s в края на проследяването ($p=.03$). Фиг.25



Фиг.25 Ранна диастолна скорост измерена чрез TDI, при медиален митрален пръстен

Подобна тенденция, но несигнификантна, се наблюдава и при отношението на скоростта на кръвотока през фазата на бързото камерно пълнене към скоростта на ранна релаксация измерена с тъканен Doppler на латерален митрален клапен пръстен (E/E[']). Фиг.26



Фиг.26 Отношение на скоростта на кръвотока през фазата на бързото камерно пълнене към скоростта на ранна релаксация измерена на латералния митрален клапен пръстен(E/E['])

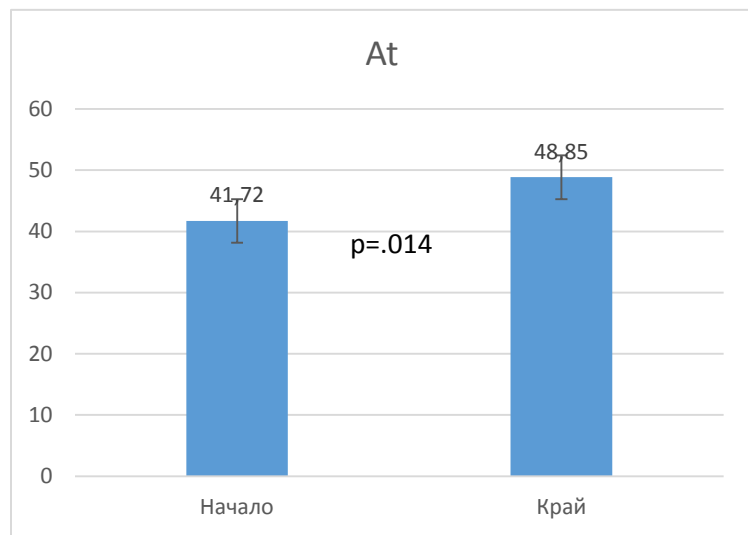
4.3.1.4. Оценка на диастолна функция на ДК при пациенти от Група 1 – кумулативен процент камерна стимулация <40%

За изследване на диастолната функция на ДК оценихме промяната на скоростта на кръвотока чрез PW Doppler през трикуспидална клапа през фазата на бързото камерно пълнене (E_t), през фазата на предсърдна контракция (A_t), времето на децелерация на кръвотока през бързото камерно пълнене, отношението на двете фази на камерно пълнене (E/A), скоростта на ранна и късна релаксация на миокарда чрез тъканен (TDI) Doppler на трикуспидален пръстен, отношението E/E[']. На таблицата (табл.4.) са представени стойностите на параметрите в началото и в края на проследяването

Табл.4 Стойности на параметрите в началото и в края на проследяването

Параметър	Начало	Край	Сигнификантност
<i>E</i> -пик, см/с	53.13 ± 21	53.56 ± 11	NS
<i>A</i> -пик см/с	41.72 ± 10	48.85 ± 18	p=.014
Децелерация, msec	262 ± 87	245 ± 55	NS
<i>E/A</i>	1.2 ± .6	1.3 ± .4	NS
<i>E</i> `t см/с	10.49 ± 4	12.24 ± 3	NS
<i>A</i> `t см/с	13.78 ± 5	12.49 ± 4	NS
<i>E/E</i> `t	4.35 ± 1.1	5.65 ± 2.6	NS

Началната скорост на бързо камерно пълнене (53.13 ± 21 см/с) не се промени сигнификантно в края на проследяването (53.56 ± 11). При сравнение на началната (41.72 ± 10) с крайна (48.85 ± 18) скорост на кръвотока през фазата на предсърдната контракция се откри статистически сигнификантна повишение ($p=.014$). Фиг.27



Фиг.27 Скорост на кръвотока през трикуспидална клапа по време на фазата на предсърдна контракция

Несигнификантна динамика се наблюдава по отношение на времето на децелерация ($p=.878$), при скоростите на ранна *E*`t ($p=.345$) и късна *A*`t ($p=.374$)

диастолна релаксация. При сравнение на отношението кръвотока през фазата на бързо диастолно пълнене и по време на предсърдната контракция (*E/A*), както и на отношението на скоростта на кръвотока при бързо диастолно пълнене и скоростта на ранна релаксация (*E/E*`t) се наблюдава тенденция за повишаване на отношението, което обаче не достига сигнификантни стойности.

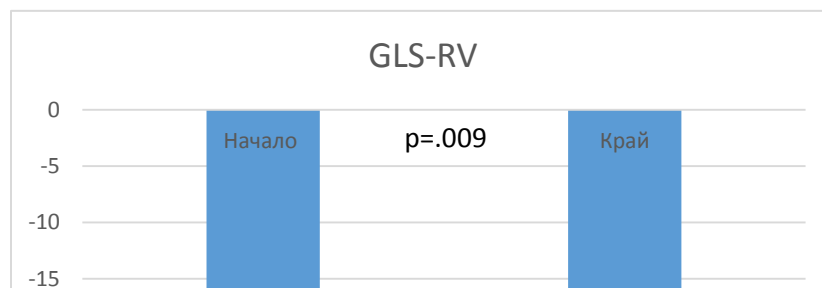
4.3.1.5. Показатели за миокардна деформация на ЛК и ДК

За оценка на миокардната деформация изследвахме глобалния лонгитудинален и циркуферентен стрейн на ЛК (GLS), глобален стрейн на ДК (GLS-RV), както и стрейн на свободна стена на ДК(RVFreeWall), стойностите на които са представени на табл.5.

Табл.5 Стойности на параметрите за миокардна деформация

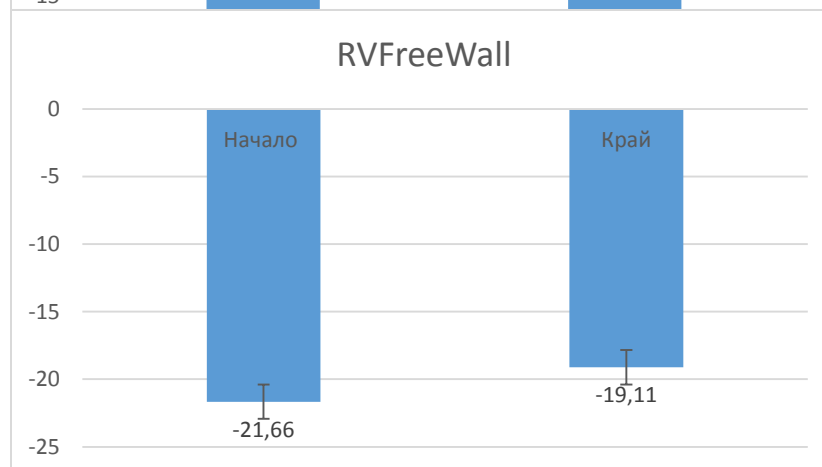
Параметър	Начало	Край	Сигнификантност
GLS-LV%	-20.30 ± 3.7	-17.94 ± 10.8	NS
GLS-RV%	-22.00 ± 4.2	-18.58 ± 3.3	p=.009
RVFreeWall%	-21.66 ± 4.3	-19.11 ± 3.3	p=.034
GCS-LV%	-21.3±5.9	-19.81±3.6	p=.953

Не се наблюдава сигнификантна промяна по отношение на стойностите на GLS при проследяването им (p=.147), въпреки тенденцията за понижаването им. Въпреки редукцията на циркуферентният стрейн на ЛК – от -21.3±5.9 до -19.81±3.6, разликата не беше оценена като сигнификантна. За разлика от GLS-LV, регистрирахме сигнификантно понижение и на двата показателя за деформация на ДК - както на GLS-RV (от -22,00 ± 4.2 до -18.58 ± 3.3) фиг.28, така и на RVFreeWall стрейн (от -21.66 ± 4.3 до -19.11 ± 3.3)



фиг.29, като наблюдаваното понижение бе по-голямо за GLS-RV.

Фиг.28 Глобален стрейн на ДК



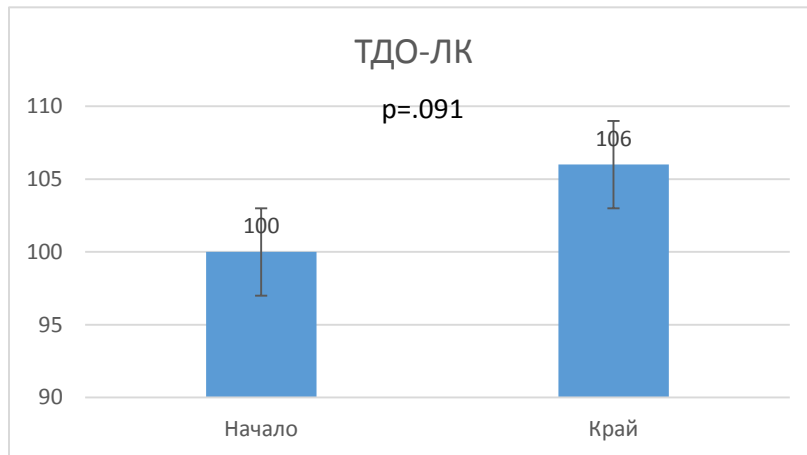
Фиг.29 Стрейн на свободна стена на ДК

p=.034

4.3.2. Ехокардиографски показатели при пациенти от Група 2 с кумулативен процент камерна стимулация >40%

4.3.2.1. Изследване на систолна функция на ЛК при пациенти

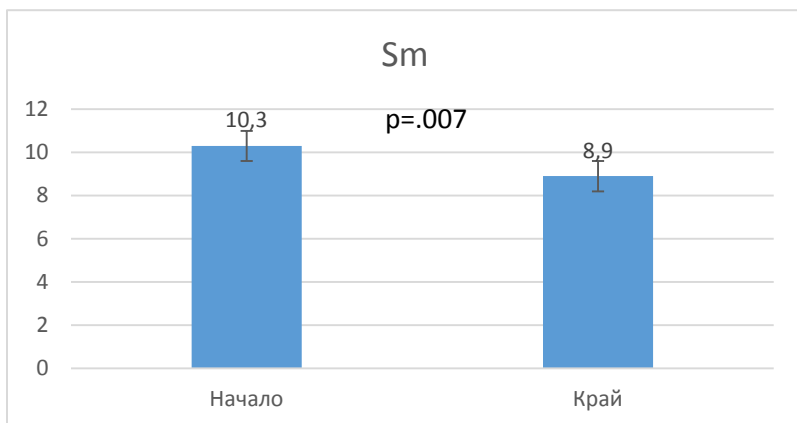
Фиг.30 ТДО-лк в началото и в края на проследяването



При сравнение на ТДО-лк в началото (100 ± 22 мл) и в края (106 ± 17 мл) на проследяването, се регистрира леко увеличение на обема, което не достига сигнификантна значимост ($p=.091$). Фиг.30

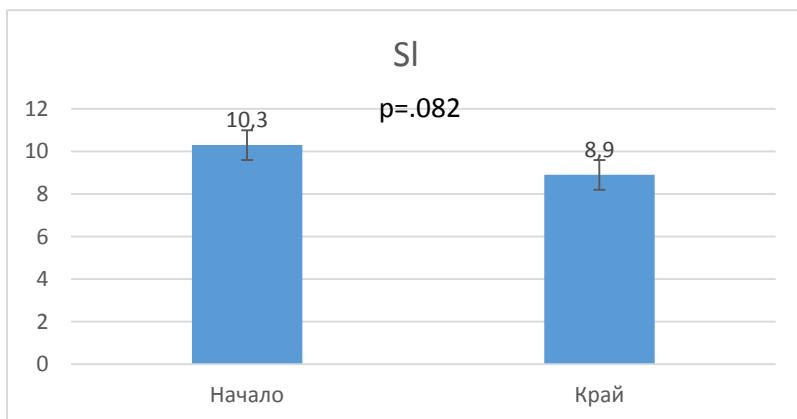
Не се регистрира сигнификантна разлика и по отношение на ТСО-лк – съответно 43 ± 19 мл в началото и 40 ± 14 мл в края на проследяването ($p=.238$), както и по отношение на ЛКФИ – $57 \pm 8\%$ в началото и $55 \pm 8\%$ в края ($p=.104$).

Средната стойност на систолната скорост, измерена чрез тъканен Doppler на медиалният митрален клапен пръстен, беше 7.9 ± 2.1 см/с в началото, докато в края на проследяването се регистрира сигнификантно понижение до 6.6 ± 1.3 см/с ($p=.007$). Фиг.31



Фиг.31 Систолна скорост на медиален митрален клапен пръстен измерена чрез тъканен Doppler (Sm)

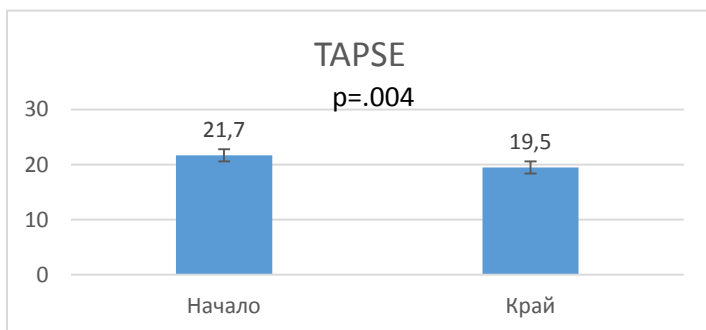
Подобна зависимост, но не достигаща сигнификантност ($p=0.082$), се наблюдава и по отношение на систолната скорост на миокарда, измерена при латералния митрален клапен пръстен – 10.3 ± 4.8 cm/s в началото и 8.9 ± 2.8 cm/s в края на проследяването. Фиг.32



Фиг.32 Систолна скорост на латерален митрален клапен пръстен чрез тъканен Doppler (Sl)

4.3.2.2. Изследване на систолна функция на ДК при пациенти

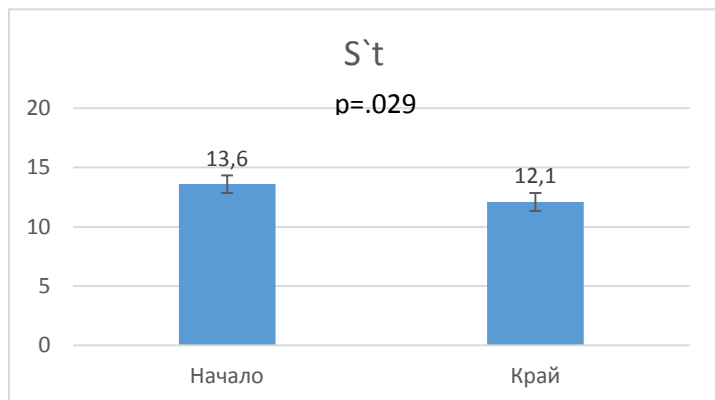
Наблюдава се понижение на стойностите на систолната екскурзия на равнината на трикуспидална пръстен в систола от $21,7 \pm 3,7$ mm в началото до $19,5 \pm 3,9$ mm в края на проследяването. Понижението на TAPSE се определи като значимо ($p=,004$). Фиг. 33



Фиг.33 TAPSE в началото и в края на проследяването

Подобна промяна се регистрира и

по отношение на систолната скорост измерена чрез тъканен Doppler на латералният трикуспидален пръстен (St) – от $13,6 \pm 4$ cm/s до $12,1 \pm 2$ cm/s ($p=.029$). Фиг.34



Фиг.34 Систолна скорост на измерена чрез тъкнен Doppler при латерален трикуспидален пръстен

4.3.2.3. Оценка на диастолна функция на ЛК при пациенти

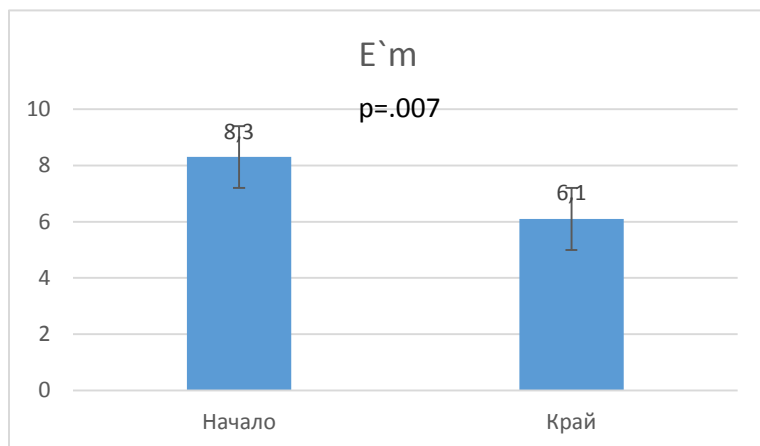
За да оценим диастолната функция на ЛК изследвахме показателите за ранно (бързо, чрез E-вълна) и късно (предсърдна контракция, A-вълна) диастолно пълнене, времето на децелерация на бързото диастолно пълнене, отношението на скоростта на кръвотока през ранното и късното диастолно пълнене, скоростта на ранна релаксация на миокарда, измерено на медиалния (E`m) и латералния (E`l) митрален анулус, скоростта на късна релаксация измерена на медиалния (A`m) и латералния (A`l) митрален пръстен, отношението на скоростта на ранно диастолно пълнене към скоростта на ранна релаксация на медиалния (E/E`m) и латералния (E/E`l) митрален пръстен. На таблицата (табл.6) са представени параметрите в началото и в края на проследяването, както и нивото на сигнификантност по отношение на промяната на показателите.

Табл.6 Параметри на диастолната функция на ЛК в началото и в края на проследяването

<i>Параметър</i>	<i>Начало</i>	<i>Край</i>	<i>Сигнификантност</i>
<i>E-пик, см/с</i>	94,9 ± 42	79,1 ± 28	p=.587
<i>A-пик, см/с</i>	109 ± 20	98 ± 30	p=.377
<i>Време на децелерация, мсек</i>	213 ± 55	227 ± 53	p=.627
<i>E/A</i>	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.1	p=.653
<i>E`m, см/с</i>	8.3 ± 4.6	6.1 ± 1.4	p=.007
<i>A`m, см/с</i>	9.3 ± 3.8	9.3 ± 3.1	p=.892
<i>E`l, см/с</i>	9.6 ± 4.2	8.5 ± 3.1	p=.156
<i>A`l, см/с</i>	14.4 ± 5.1	11.5 ± 4.9	p=.200
<i>E/E`m</i>	11.3 ± 1.5	13.5 ± 1.1	p=.047
<i>E/E`l</i>	9.5 ± 1.3	10.8 ± 5.8	p=.835

По отношение на скоростта на кръвотока през ранната фазата на диастолично пълнене в началото ($94,9 \pm 42$ см/с) и в края ($79,08 \pm 28$ м/с) не се установи сигнификантна разлика, въпреки отчетеното леко понижение на скоростта ($p=.587$). Подобна тенденция, също несигнификантна ($p=.377$) се установи и по отношение на скоростта на кръвотока през фазата на предсърдна систола. Регистрира се и несигнификантно удължаване на времето на децелерация на скоростта на кръвотока през фазата на бързото камерно пълнене – от 213 ± 55 мсек в началото, до 227 ± 53 мсек в края на проследяването. Наблюдава се леко повишаване на отношението E/A – от 0.7 ± 0.3 до 0.79 ± 0.1 , което се отчете като несигнификантно ($p=.653$).

По отношение на скоростите на релаксация на миокарда в ранната фаза на диастолата (E') се регистрира сигнификантно понижение (8.3 ± 4.6 см/с до 6.1 ± 1.4 см/с), когато бе измерена при медиалния митрален анулус ($p=.007$) фиг.35, но не и при измерването ѝ при латералния митрален анулус (9.6 ± 4.2 см/с до 8.5 ± 3.1 см/с; $p=.156$).



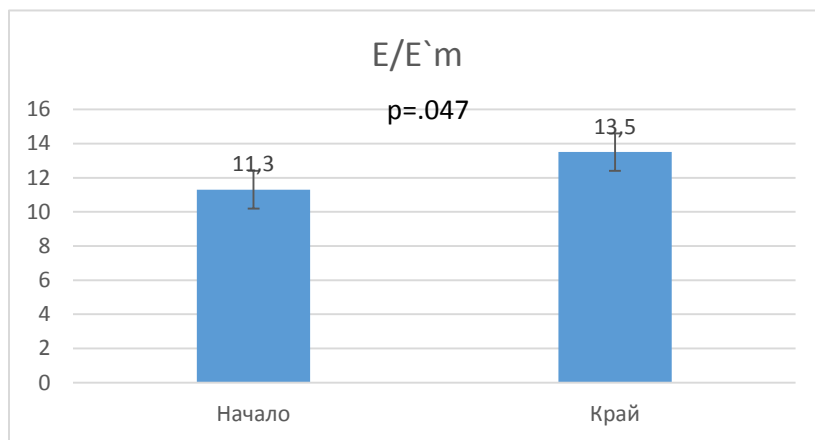
Фиг.35 Скорост на ранна диастолна релаксация на миокарда измерена чрез тъканен Doppler при медиалния митрален анулус

Не се наблюдава сигнификантна разлика при скоростта на късна

релаксация на миокарда (A`), както при измерване на медиалния ($9.3 \pm 3.8\text{cm/s}$ до $9.3 \pm 3.1\text{cm/s}$; $p=.892$) така и при латералния пръстен ($14.4 \pm 5.1\text{cm/s}$ до $11.5 \pm 4.9\text{cm/s}$, $p=.2$).

При оценка на наляганията на пълнене на ЛК, чрез измерване на отношението на скоростта на кръвотока през фазата на ранното диастолно пълнене и скоростта на ранна диастолна релаксация, се наблюдава сигнификантно повишение от 11.3 ± 1.5 до 13.5 ± 1.1 ($p=.047$) фиг.36 При оценка на наляганията чрез използване на скоростта на ранна диастолна релаксация, измерена при латералния митрален анулус, също не наблюдава тенденция за повишение, но повишението не бе отчетено като сигнификантно ($9.5 \pm 1.3\text{cm/s}$ до 10.8 ± 5.8 ; $p=.835$).

Фиг.36 Налягания на пълнене на ЛК



4.3.2.4. Оценка на диастолна функция на ДК при пациенти

На таблицата (табл.7) са представени стойностите на показателите, които използвахме, за оценка на дисатолнат функция на ДК в началото и края на проследяването, както и нивото на сигнификантност на промяната.

Табл.7 Показатели за диастолна функция на ДК в началото и в края на проследяването

<i>Показател</i>	<i>Начало</i>	<i>Край</i>	<i>Сигнификантност</i>
<i>E-пик, см/с</i>	58.23 ± 13	54.33 ± 15	p=.691
<i>A-пик, см/с</i>	51.09 ± 9.1	47.85 ± 8.7	p=.976
<i>Време на децелерация, мсек</i>	237 ± 19	215 ± 59	p=.173
<i>E/A</i>	1.17 ± 0.36	1.07 ± 0.28	p=.295
<i>E`т</i>	10.8 ± 1.1	9.98 ± 3.9	p=.114
<i>A`т</i>	15.9 ± 3.9	14.2 ± 4.3	p=.309
<i>E/E`т</i>	5.3 ± 1.3	6.1 ± 2.3	p=.203

При проследяване на скоростта на бързо диастолно пълнене се установи леко намаление на скоростта от 58.23 ± 13 до 54.33 ± 15см/с, което бе несигнификатно (p=.691). Подобна несигнификантна редуция на скоростта се наблюдава и през фазата на предсърдна систола – от 51.09 ± 9.1см/с до 47.85 ± 8.7см/с (p=.976).

Регистрира се намаление на времето на децелерация във фазата на бързото камерно пълнене от 237 ± 19мсек до 215 ± 59мсек, отчетено като несигнификантна промяна (p=.173).

Не се наблюдава и сигнификантна промяна на ранната (E`т) и късна (A`т) диастолна релаксация на миокарда, измерена чрез тъканен Doppler на латералния трикуспидален пръстен, в началото и в края на проследяването – E`т (10.8 ± 1.1см/с до 9.98 ± 3.9см/с; p=.114) и A`т (15.9 ± 3.9см/с до 14.2 ± 4.3; p=.309).

Наляганията на пълнене оценени чрез отношенията на скоростта на ранния към късния диастолен кръвоток през трикуспидална клапа (E/A) и чрез скоростта на ранния кръвоток през трикуспидалната клапа и скоростта на ранна диастолна релаксация (E/E`т) не се промениха сигнификантно в края на проследяването в сравнение с началото – E/A (1.17 ±

0.36 до 1.07 ± 0.28 ; $p=.295$) и $E/E't$ (5.3 ± 1.3 до 6.1 ± 2.3 ; $p=.203$), въпреки че се установи леко повишение на $E/E't$.

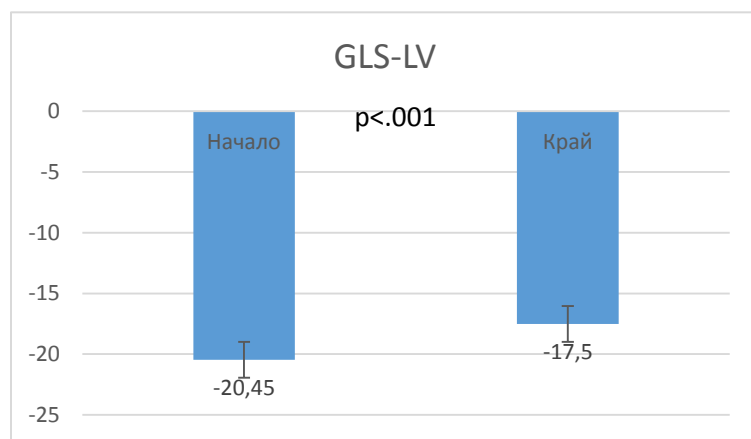
4.3.2.5. Показатели за миокардна деформация на ЛК и ДК при пациенти

На табл.8 са представени изследваните показатели за деформация на ЛК и ДК.

Табл.8 Показатели за миокардна деформация при пациентите от Група 2

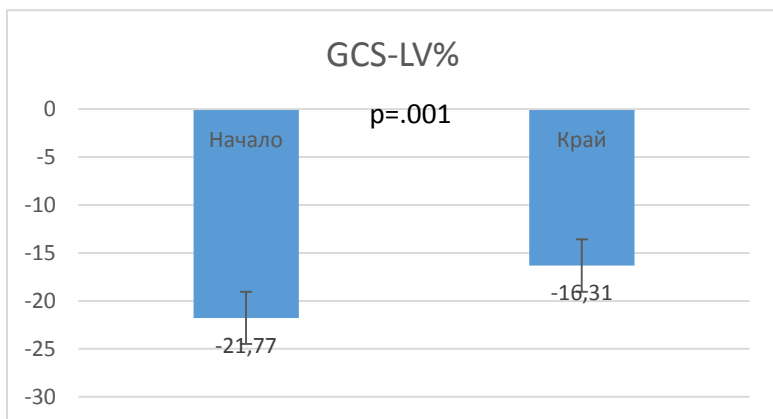
<i>Показател</i>	<i>Начало</i>	<i>Край</i>	<i>Сигнификантност</i>
<i>GLS-LV%</i>	-20.45 ± 4	-17.5 ± 3.3	$p<.001$
<i>GLS-RV%</i>	-21.43 ± 1.4	-18.34 ± 3.4	$p=.048$
<i>RVFreeWall%</i>	-22.73 ± 4.1	-19.04 ± 6	$p=.049$
<i>GCS-LV%</i>	-21.77 ± 5.7	-16.31 ± 4.7	$p=.001$

Както се вижда от фигурата се регистрира сигнификантна редукция на параметрите за миокардна деформация както на ЛК, така и на ДК. При GLS-LV се регистрира понижение по абсолютна стойност от $-20.45 \pm 4\%$ до $-17.5 \pm 3.3\%$ ($p<.001$). Фиг. 37



Фиг.37 GLS-LV в началото и в края на проследяването

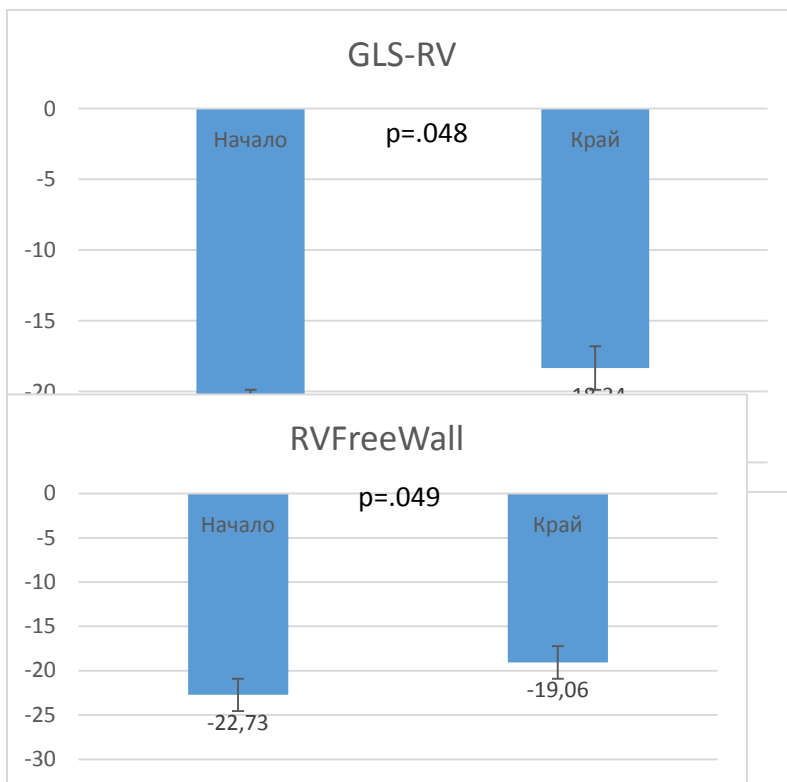
Наблюдава се и сигнификантна редукция на циркуферентният стрейн – от $-21,77 \pm 5,7$ до $-16,31 \pm 4,7$ ($p=.001$). Фиг.38



Фиг.38 Циркуферентен стрейн в началото и в края на проследяването

Регистрира се и пониение на ДК стрейн, оценен чрез глобален лонгитудинален ДК стрейн

(свободна стена на ДК и МКС) GLS-RV (-21.43 ± 1.4 до -18.34 ± 3.4 , $p=.048$) фиг.39 и понижение на стрейн на свободна стена на ДК (RVFreeWall) от -22.73 ± 4.1 до -19.04 ± 6 ($p=.049$) фиг.40



Фиг.39 Глобален лонгитудинален стрейн на ДК

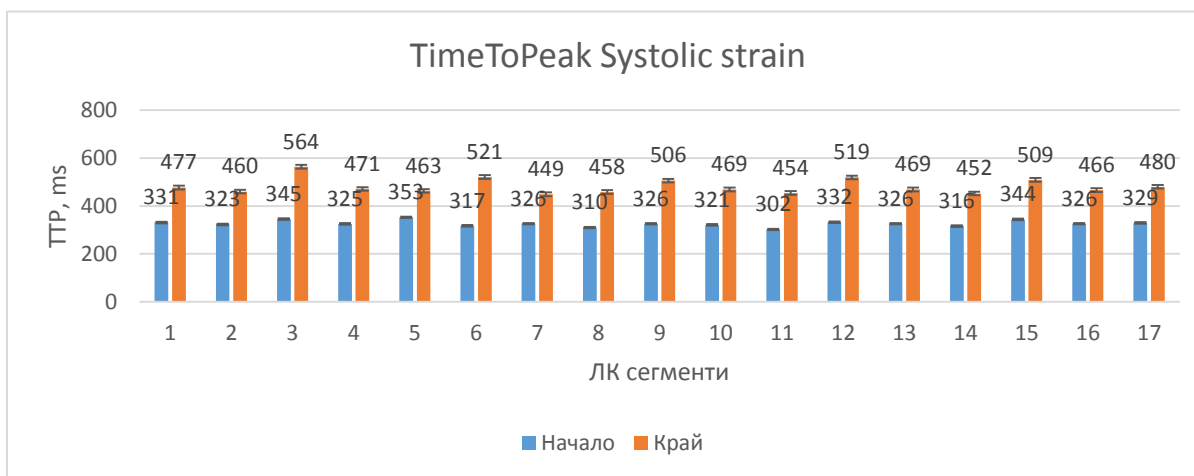
Фиг.40 Стрейн на свободна стена на ДК

4.3.3. Оценка на дисинхрония

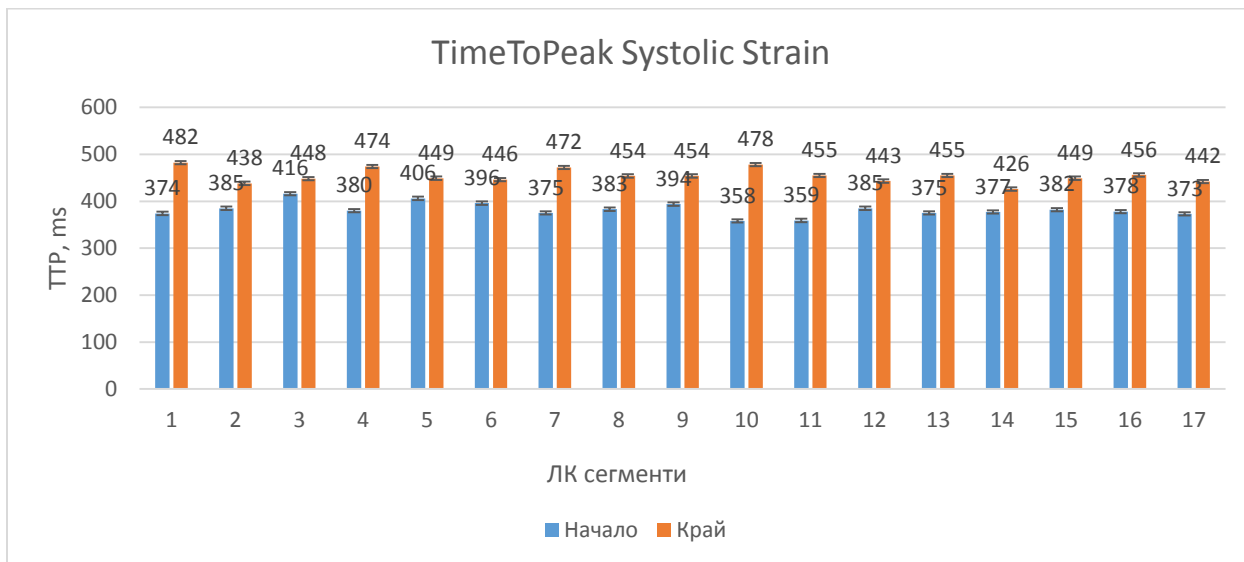
За оценка на дисинхрония използвахме средната стойност на стандартното отклонение на времето за достигане на максимален стрейн (TsSD) изследвано за лонгитудинален и циркуляторен стрейн.

Не се установи сигнификантна разлика по отношение на TsSD и в двете групи пациенти. В Група 1 се наблюдава понижаване от 36 ± 19 мсек до 29 ± 18 мсек ($p = .239$), а в Група 2 – намаление от 46 ± 39 мсек до 41 ± 29 мсек ($p = .363$). Също така измерихме средната стойност на времето за достигане на максимален стрейн при отделните сегменти, както и изчислихме разликата в TTP, между най-бавният и най-бързият сегмент при пациентите от Група 1 Фиг. 40 и при пациентите от Група 2. Фиг. 41

Фиг. 40 Време за достигане на максимален стрейн в началото и в края на проследяването при пациентите от Група 1



Фиг. 41 Време за достигане до максимален стрейн в началото и в края на проследяването при пациентите от Група 2.



При сравнение на средната стойност на времето за достигане на максимален стрейн за отделните сегменте, в началото (328.32±61мсек) и в края (466.98±166мсек) на проследяването, при пациентите от Група 1 се откри сигнификантна разлика (p=.001). Подобна сигнификантна разлика се регистрира и при пациентите от Група 2 – 382.52±47мсек в началото и 454.49±121мсек в края на проследяването (p=.002).

5. Сравнение на параметрите между двете групи

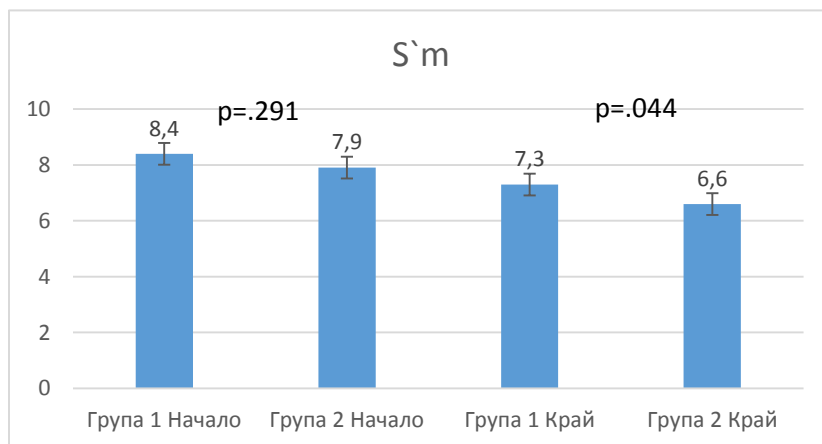
5.1. Сравнение на показателите за систолна функция на ЛК

На таблицата (табл.9) са представени средните стойности на параметрите оценяващи систолната функция на ЛК, в началото и в края на проследяването, при пациентите от двете групи.

Табл.9 Сравнение на показателите за систолна функция на ЛК при пациентите от двете групи

<i>Показател</i>	<i>Начало Група1</i>	<i>Начало Група 2</i>	<i>Сигнификантно ст</i>	<i>Край Група 1</i>	<i>Край Група2</i>	<i>Сигнификантнос t</i>
<i>ТДО-лк,мл</i>	83±30	100±22	p=.104	81±22	106±17	p=.127
<i>ТСО-лк, мл</i>	33.55 ± 12	43±19	p=.093	33.68±13	40±14	p=.205
<i>ЛКФИ%</i>	59±8.6	57±8	p=.456	59±7.8	55±8	p=.082
<i>S`m, см/с</i>	8.4±1.7	7.9±2.1	p=.291	7.34±1.3	6.6±1.3	p=.044
<i>S`l, см/с</i>	10.77±2.7	10.3±4.8	p=.335	8.8±2.2	8.9±2.9	p=.752

Както се вижда от таблицата, не се установява сигнификантна разлика между стойностите на параметрите между групите в началото на проследяването. По отношение на систолната скорост на миокарда измерена при медиалния митрален клапен пърстен с тъканен Doppler, се вижда, че въпреки несигнификантната разлика в началото, скоростта е по-висока при пациентите от Група 1, а в края на проследяването разликата в скоростта между двете групи става сигнификантна – $7,34 \pm 1,3 \text{ cm/s}$ за Група 1 и $6,6 \pm 1,3 \text{ cm/s}$ за Група 2 ($p=.044$). Фиг.42



Фиг.42 Сравнение на S`m при пациенти от Група 1 и Група 2 в началото и в края на проследяването

5.2 Сравнение на показателите за диастолна функция на ЛК

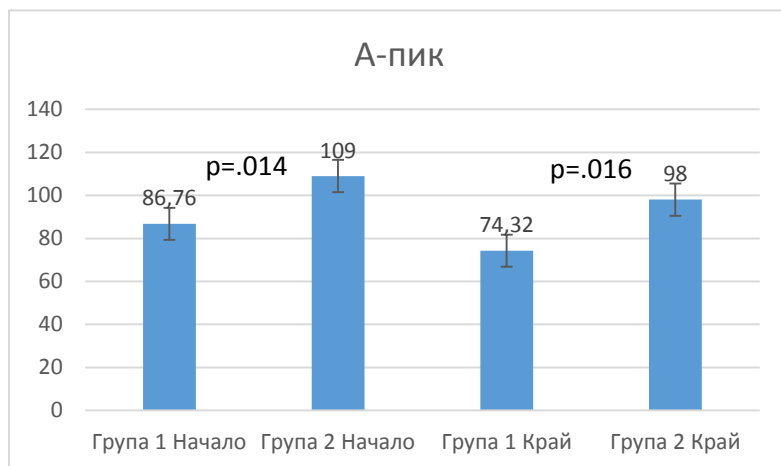
На таблицата (табл. 10) са представени стойностите на параметрите за оценка на диастолната функция на ЛК.

Табл.10 Сравнение на параметрите за диастолна функция при пациентите от двете групи

Параметър	Начало Група1	Начало Група 2	Сигнифика нтност	Край Група1	Край Група2	Сигнификантн ост
E-пик, cm/c	74.6 ± 23	94.9 ± 42	$p=.065$	82.16 ± 16	79.08 ± 28	$p=.528$
A-пик, cm/c	86.8 ± 24.2	109 ± 20	$p=.014$	74.32 ± 23	98 ± 30	$p=.016$
ВД, msec	232 ± 57	213 ± 55	$p=.511$	235 ± 59	227 ± 53	$p=.614$
E/A	$.85 \pm .3$	$.7 \pm 0.3$	$p=.688$	$1.06 \pm .32$	$.79 \pm 0.1$	$p=.002$

$E`m, \text{ cm/c}$	7.74 ± 3.7	8.3 ± 4.6	$p=.992$	6.29 ± 1.49	6.1 ± 1.4	$p=.395$
$A`m, \text{ cm/c}$	7.75 ± 1.4	9.3 ± 3.8	$p=.625$	8.6 ± 2.3	9.3 ± 3.1	$p=.053$
$E`l, \text{ cm/c}$	10.91 ± 3.1	9.6 ± 4.2	$p=.257$	9.57 ± 3.2	8.5 ± 3.1	$p=.550$
$A`l, \text{ cm/c}$	11.84 ± 4.9	14.4 ± 5.1	$p=.150$	9.26 ± 2.5	11.5 ± 4.9	$p=.090$
$E/E`m$	10.68 ± 4.5	11.3 ± 1.5	$p=.166$	14.31 ± 5.1	13.5 ± 1.1	$p=.982$
$E/E`l$	7.56 ± 2	9.5 ± 1.3	$p=.016$	9.8 ± 4	10.8 ± 5.8	$p=.931$

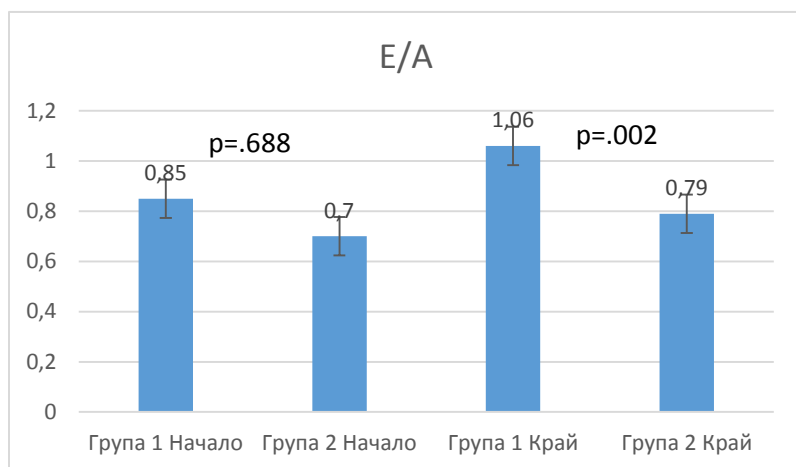
По отношение на скоростта на кръвотока през фазата на бързото камерно пълнене (Е-пик), не се наблюдава сигнификантна между групите както в началото ($p=.065$), така и в края на проследяването ($p=.528$), докато сигнификантната разлика при скоростта на кръвотока през фазата на предсърдната контракция (А-пик) в началото ($p=.014$), се запазва и в края на проследяването ($p=.016$). Фиг.43



Фиг. 43 Сравнение на скоростта на кръвотока през фазата на предсърдна контракция в началото и в края на проследяването при пациентите от Група 1 и Група 2

Не се регистрира сигнификантна разлика в

стойностите на времето на децелерация на скоростта на кръвотока през фазта на бързото камерно пълнене. При изчисление на наляганията на пълнене чрез отношението на Е/А в началото няма сигнификантна разлика, в началото на проследяването отношението и при двете групи е <1 , означаващо повишение на наляганията на пълнене и по-голямо значение на предсърдната контракция в процеса на камерно пълнене. В края на проследяването разликата между отношението стана сигнификантна, като при Група 2, отношението остана <1 - $1.06 \pm .32$ за Група 1 и 0.79 ± 0.1 за Група 2 ($p=.002$). Фиг.44

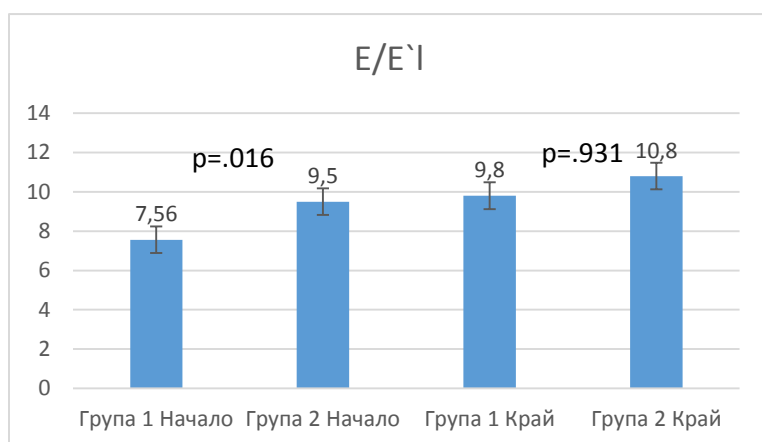


Фиг.44 Сравнение на E/A при пациентите от Група 1 и Група 2 в началото и в края на проследяването

Не се установи разлика в скоростта на релаксация на

миокарда в ранна диастола измерена на медиалният (E^m) и латералния (E^l) митрален пръстен, както и при скоростта на миокарда през късната фаза на релаксация на медиалния (A^m) и латералния (A^l) митрален пръстен. При оценка на наляганията на пълнене на ЛК чрез E^m не се установява разлика в началото и в края на проследяването между двете групи. Когато обаче се използва E^l , разликата в наляганията в началото е сигнификантна, за сметка на по-високи налягания при пациентите от Група 2 (7.56 ± 2 за Група 1, 9.5 ± 1.3 за Група 2; $p = 0.016$), докато в края на проследяването не се открива сигнификантна разлика между групите, за сметка на повишаване на скоростта на релаксация на миокарда в ранна диастолна (9.8 ± 4 за Група 1; 10.8 ± 5.8 за Група 2, $p = 0.931$). И в началото и в края на проследяването наляганията остават в референтни граници

Фиг.45



Фиг.45 E/E^l при пациенти от Група 1 и Група 2 в началото и в края на проследяването

5.3 Сравнение на показатели са систолна функция на ДК

На таблицата (табл.11) са представени стойностите на параметрите, използвани за оценка на систолна функция на ДК, при пациентите от двете групи в началото и в края на проследяването.

Табл.11 Сравнение на параметрите за систолна функция на ДК при пациентите от двете групи

<i>Показател</i>	<i>Начало Група1</i>	<i>Начало Група2</i>	<i>Сигнификантност</i>	<i>Край Група1</i>	<i>Край Група2</i>	<i>Сигнификантност</i>
<i>TAPSE,мм</i>	21.65±3.3	21,7±3,7	p=.823	19.12±2.9	19,5± 3,9	p=.853
<i>S`t, см/с</i>	16,7±2,1	16.1 ± 1.6	p=.231	12.3 ± 3.3	12,1 ± 2	p=.508

При сравнението на параметрите в началото и в края на проследяването не се откри сифнификантна разлика между стойностите в началото и в края на проследяването. И в двете групи се наблюдава тенденция за понижениe на стойностите.

5.4 Сравнение на показателите за диастолна функция на ДК

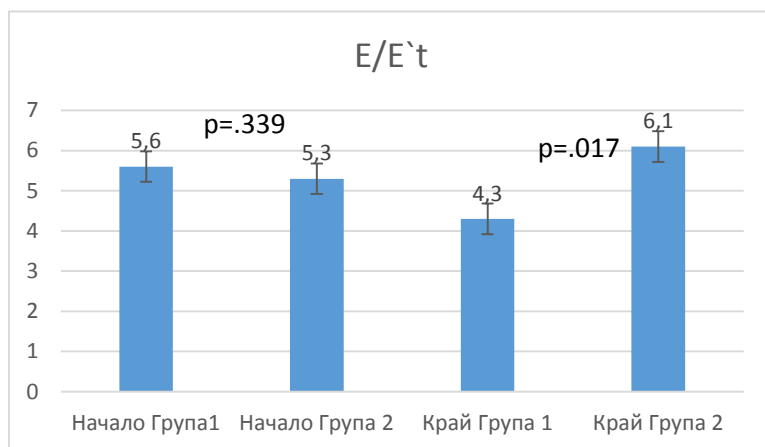
На таблицата (табл.12) са представени стойностите на параметрите, използвани за оценка на диастолната функция на ДК при пациентите от двете групи, в началото и в края на проследяването.

Табл.12 Сравнение на параметрите за диастолна функция на ДК при пациентите от двете групи

<i>Показател</i>	<i>Начало Група1</i>	<i>Начало Група2</i>	<i>Сигнификантно ст</i>	<i>Край Група1</i>	<i>Край Група2</i>	<i>Сигнификантно ст</i>
<i>E-пик, см/с</i>	53.13 ± 21	58.23 ± 13	p=.417	53.56 ± 11	54.33 ± 15	p=.799

<i>A-пик, cm/c</i>	41.72 ± 10	51.09 ± 9.1	p=.646	48.85 ± 18	47.85 ± 8.7	p=.111
<i>ВД, ms</i>	262 ± 87	237 ± 19	p=.418	245 ± 55	215 ± 59	p=.076
<i>E/A</i>	1.2 ± .6	1.17 ± 0.36	p=.729	1.3 ± .4	1.07 ± 0.28	p=.099
<i>E`т, cm/c</i>	10.49 ± 4	10.8 ± 1.1	p=.155	12.24 ± 3	9.98 ± 3.9	p=.050
<i>A`т, cm/c</i>	13.78 ± 5	15.9 ± 3.9	p=.646	12.49 ± 4	14.2 ± 4.3	p=.111
<i>E/E`т</i>	5.6 ± 1.1	5.3 ± 1.3	p=.203	4.3 ± 1.6	6.1 ± 2.3	p=.017

Какато се вижда от таблицата, не се установиха сигнификантни разлики по отношение на скоростта на на кръвотока през фазата на бързото камерно пълнене (E-пик), скоростта през фазата на предсърдна контракция (A-пик), както и времето на децелерация (ВД) на скорсотта на кръвотока през фазата на бързото камерно пълнене, както в началото, така и в края на проследяването. Не се установи разлика и в съотношението на скоростите на кръвотока (E/A) през фазите на диастолата. При оценка на наляганията на пълнене, чрез отношението на скоростта на кръвотока през фазата на бързото камерно пълнене и скоростта на ранна миокардна релаксация (E/E`т) не се наблюдава сигнификантна рализа в началото (p=.203), която в края на проследяването се увеличи за сметка на по-високи налягания на пълнене при пациентите от Група 2 (p=.017). Фиг.46

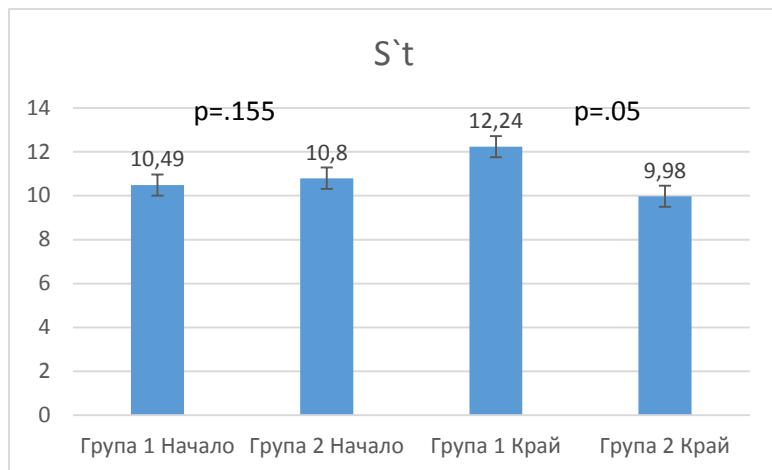


Фиг.46 Налягания на пълнене на десни кухини (E/E`т)

При скоростта на релаксация на миокарда, измерена при латералния трикуспиден

пръстен, не се наблюдава сигнификантна разлика между стойностите в началото, докато в

края на проследяването се установи сигнификантна разлика, за сметка на намаление на скоростта при пациентите от Група 2 Фиг.47



Фиг.47 Скорост на релаксация на миокарда при латералния трикуспидален пръстен (E't) при пациентите от Група 1 и Група 2 в началото и в края на проследяването

Не се наблюдава сигнификантна разлика в хода на проследяването по отношение на скоростта на релаксация в късната фаза на диастола (A't).

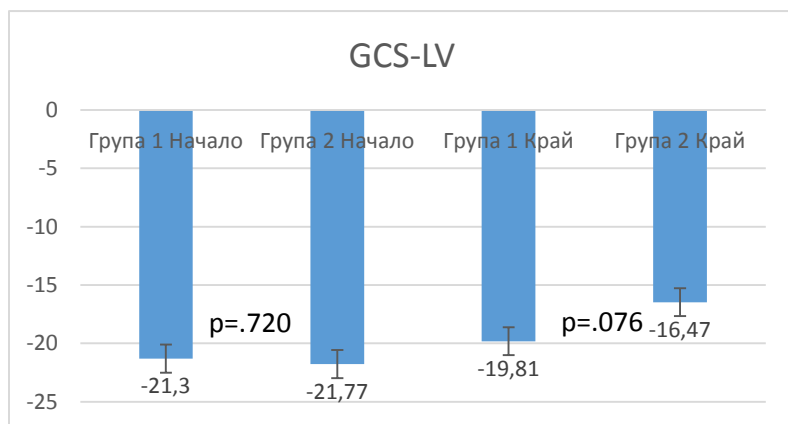
5.5 Показатели за миокардна деформация

На таблицата (табл.13) са представени стойностите на показателите за оценка на миокардна деформация на пациентите от Група 1 и Група 2 в началото и в края на проследяването.

Табл.13 Сравнение на показателите за миокардна деформация при пациентите от двете групи

Показател	Начало Група1	Начало Група2	Сигнификантност	Край Група1	Край Група2	Сигнификантност
GLSLV%	-20.30 ± 3.7	-20.45 ± 4	p=.264	-17.94± 10.83	-17.5 ± 3.3	p=.431
GlobalRV%	-22.00 ± 4.2	-21.43 ± 1.4	p=.459	-18.58± 3.3	-18.34± 3.4	p=.552
RVFreeWall%	-21.66 ± 4.3	-22.73±4.1	p=.697	-19.11 ± 3.3	-19.04±6	p=.838
GCS-LV%	-21.3±5.9	-21.77±5.7	p=.720	-19.81±3.6	-16.31±4.7	p=.076

Не се наблюдаваха сигнификантни разлики между стойностите на показателите за деформация на ЛК и ДК. Наблюдава се тенденция към понижаване на стойностите на всички показатели. Въпреки статистически несигнификантните разлики в стойностите, при циркуферентния стрейн на ЛК (GCS-LV) се регистрира най-голяма разлика в стойностите в края на проследяването, за сметка на по-голямо понижение при пациентите от Група 2, което се доближи до статистическа сигнификантност. Фиг.48



Фиг.48 Сравнение на циркуферентният стрейн на ЛК в началото и в края на проследяването между пациентите от Група 1 и Група 2

5.6. Сравнение на показатели за дисинхрония при пациентите от двете групи

На таблицата (табл. 14) са представени показателите за дисинхрония при пациентите от Група 1 и Група 2

Табл. 14 Стойности на параметрите за оценка на дисинхрония при пациентите от Група 1 и Група 2

Показател	Група1	Група2	Сигнификантност	Група1	Група2	Сигнификантност
-----------	--------	--------	-----------------	--------	--------	-----------------

	<i>Начло</i>	<i>Начало</i>		<i>Край</i>	<i>Край</i>	
<i>TsSD, msec</i>	36.77	46.28	p=.866	29.05	41.92	p=.093
<i>aTTP, msec</i>	328.32±61	382.52±47	p=.001	466.98±166	454.49±121	p=.510

Не се регистрира сигнификантна разлика между TsSD в началото и в края на проследяването между Група1 и Група2. При сравнение на средната стойност на TTP се регистрира сигнификантна разлика в началото на проследяването, докато в края не се наблюдава разлика между двете групи.

6. Корелационни зависимости при пациентите от Група 1

6.1 В началото на проследяването при пациенти от Група 1

На таблицата (табл. 15) са представени сигнификантните корелационни зависимости между параметрите в началото на проследяването.

Табл. 15 Корелационни зависимости между параметрите в началото на проследяването при пациентите от Група 1

<i>Показатели</i>	<i>Коефициент на корелация, r</i>	<i>Ниво на значимост, p</i>
<i>GlobalRV – RVFreeWall</i>	.958	.000

<i>GlobalRV – GLS-LV</i>	.705	.001
<i>GlobalRV – E/A</i>	-.525	.037
<i>RVFreeWall – GLS-LV</i>	.680	.002
<i>RVFreeWall – E/A</i>	-.605	.013
<i>GLS-LV – LVEF</i>	-.696	.001
<i>GCS-LV – E-нук</i>	-.863	.003
<i>GCS-LV – E'l</i>	-.897	.001
<i>GCS-LV – E-нук TK</i>	-.889	.007
<i>GCS-LV – LVEF</i>	.795	.01

От таблицата е видно, че съществува висока позитивна корелационна зависимост между стрейна свободна стена на ДК изчислен както за свободната стена, така и в комбинация със стрейн на междукамерният септум, с глобалния лонгитудинален стрейн на ДК. Също така се отчете приемлива негативна корелация между глобалния стрейн на ДК и стрейн на свободна стена на ДК с отношените на скоростта на ранния и късния диастолен кръвоток през митрална клапа. Отчете се сигнификантна корелация между лонгитудиналният и циркуферентен стрейн на ЛК с ЛКФИ. Подобна силна корелация се отчете и между глобалният циркуферентен стрейн и ЛКФИ.

Отчете се сигнификантна корелация на циркуферентния стрейн със скоростта на кръвотока през фазата на бързо камерно пълнене през митрална и трикуспидална клапа, както и със скоростта на релаксация на миокарда през фазата на ранна диастола.

6.2 В края на проследяването при пациенти от Група 1

На таблицата (табл. 16) са представени корелационните зависимости между параметрите в края на проследяването при пациентите от Група 1.

Табл.16

<i>Показатели</i>	<i>Коефициент на корелация,</i>	<i>Ниво на</i>
	<i>r</i>	<i>значимост, P</i>

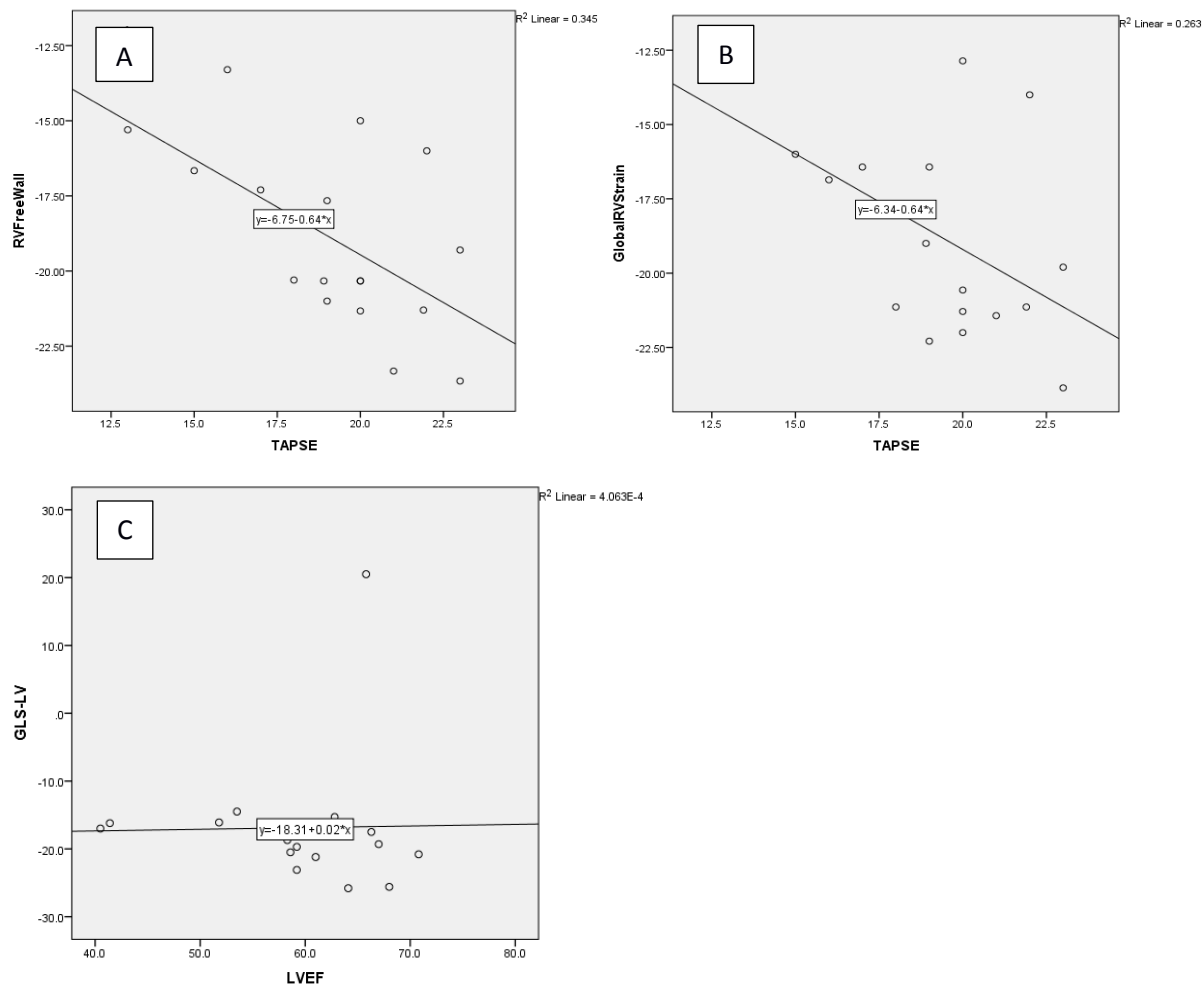
<i>GlobalRV - RVFreeWall</i>	.883	.000
<i>GlobalRV – TAPSE</i>	.513	.035
<i>GlobalRV – DT-TV</i>	.524	.037
<i>RVFreeWall – TAPSE</i>	.520	.032
<i>GLS-LV – GCS-LV</i>	.591	.072
<i>GLS-LV – A-nuk</i>	-.514	.05
<i>GLS-LV – A`l</i>	-.574	.025
<i>GLS-LV – A-nuk TK</i>	-.537	.048
<i>GLS-LV – A`t</i>	-.733	.003
<i>GLS-LV – LVEF</i>	.437	.08
<i>GCSS-LV – A`l</i>	-.781	.008

В края на проследяването, както се вижда от таблицата се установи силна корелация между деснокамерният стрейн и систолната скорост на екскурзия на равнината на трикуспидалната клапа (TAPSE).

Отчетоха се също така умерени по сила корелации между глобалния лонгитудинален стрейн и скоростта на кръвотока през фазата на предсърдна систола през митрална и трикуспидална клапа, както и скоростта на релаксация на миограда през същата фаза, измерен при латералния и мидилания митрален пръстен, както и при латералния трикуспидален пръстен.

Не се установи корелация между GLS-LV и LVEF, което отразява по-голямата сензитивност на стрейна при отчитане на камерната функция и липсата на промяна на ЛКФИ на този етап.

Фиг. 49 На фигурата са представени корелационните зависимости между RVFreeWall и TAPSE (A), GlobalRV и TAPSE(B), GLS-LV и LVEF(C)



6.3 В началото на проследяването при пациенти от Група 2

На таблицата (табл. 17) са представени корелационните зависимости между параметрите в началото на проследяването при пациентите от Група 2.

Табл.17 Корелации между параметрите в началото на проследяването

<i>Показатели</i>	<i>Коефициент на корелация, r</i>	<i>Ниво на значимост, p</i>
<i>GlobalRV – RVFreeWall</i>	.942	.000

<i>GlobalRV – TAPSE</i>	-0.440	.028
<i>GlobalRV – GLS-LV</i>	.612	.000
<i>GlobalRV – S`l</i>	-.601	.001
<i>GlobalRV – E`l</i>	-.562	.003
<i>GlobalRV – A`l</i>	-.622	.003
<i>GlobalRV – S`m</i>	-.530	.004
<i>GloabalRV – A`m</i>	-.546	.007
<i>RVFreeWall – TAPSE</i>	-.502	.011
<i>RVFreeWall – LVEF</i>	-.378	.048
<i>GLS-LV – TAPSE</i>	-.422	.040
<i>GLS-LV – E`l</i>	-.448	.017
<i>GLS-LV – LVEF</i>	-.678	.000
<i>TsSD-GLS – E/E`l</i>	.840	.000
<i>TsSD-GLS – E/E`m</i>	.647	.005
<i>GCS-LV – E`t</i>	-.679	.031
<i>GCS-LV – A`t</i>	-.852	.015
<i>TAPSE – S`t</i>	.428	.05

По отношение на стрейна на ДК, изчислен като стрейн на свободна стена и на свободна стена плюс междукамерен септум, се открива умерена корелация със скоростта на систолна екскурзия на равнината на трикуспидалния пръстен (TAPSE), също така умерена корелация със систолната и диастолните скорости на миокарда, измерени при латералния митрален клапен пръстен с тъканен Doppler.

6.4 Корелационни зависимости при пациенти от Група 2 в края на проследяването

На таблицата (табл. 18) са представени корелационните зависимости между параметрите в каря на проследяването при пациентите от Група 2.

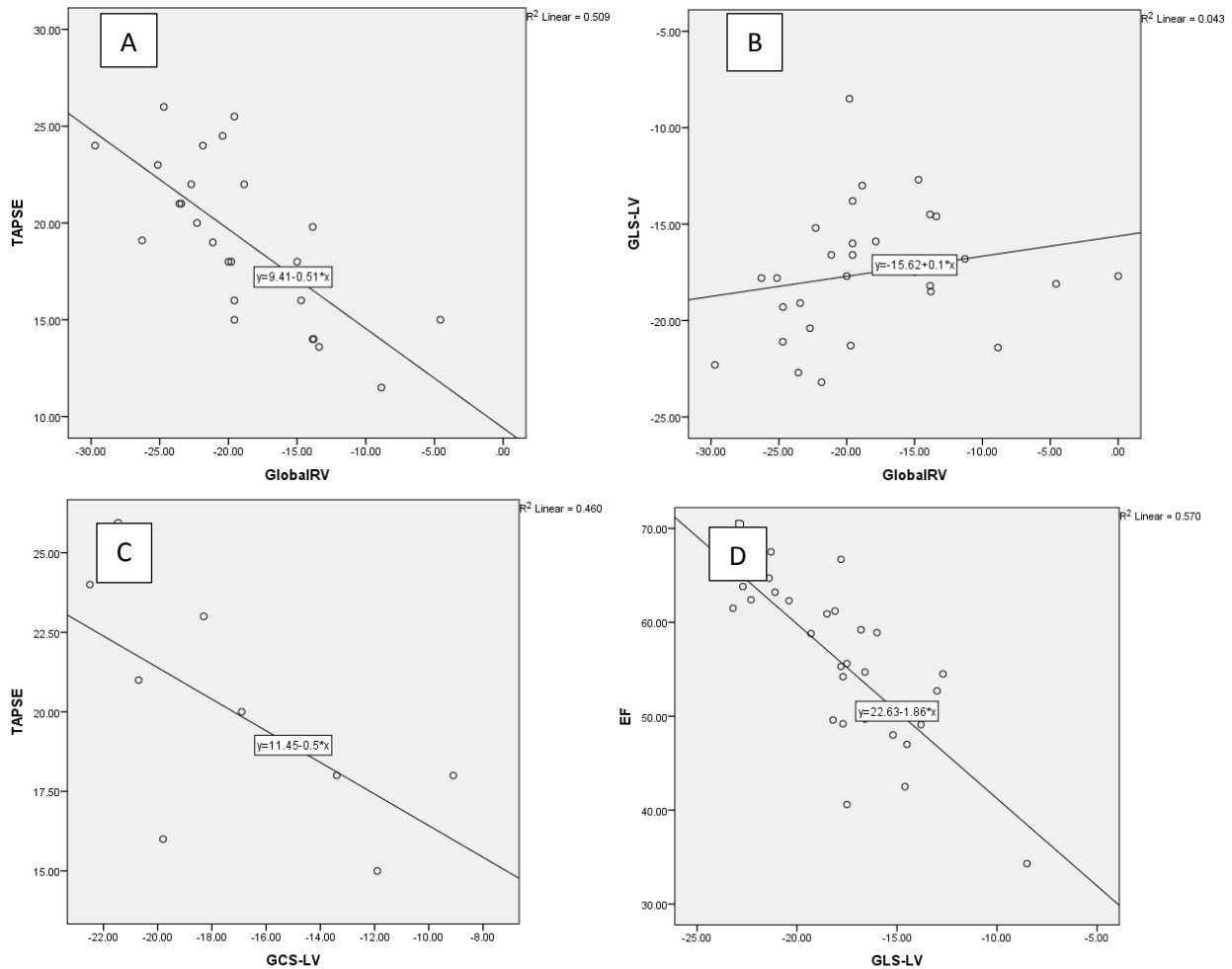
Табл. 18

<i>Параметри</i>	<i>Кефициент на корелация, r</i>	<i>Ниво на значимост, p</i>
<i>GlobalRV – RVFreeWall</i>	.952	.000
<i>GlobalRV – TAPSE</i>	-.721	.000
<i>GlobalRV – GLS-LV</i>	.351	.062
<i>GlobalRV – E-ник МК</i>	-.427	.026
<i>GlobalRV – ТДО-лк</i>	.375	.05
<i>RVFreeWall – GLS-LV</i>	.415	.028
<i>RVFreeWall – ТДО-лк</i>	.411	.033
<i>RVFreeWall – TAPSE</i>	-.796	.000
<i>TAPSE – GCS-LV</i>	-.748	.013
<i>TAPSE – E-ник МК</i>	.437	.042
<i>GLS-LV – ЛКФИ</i>	-.767	.000
<i>GLS-LV – ТДО-лк</i>	.421	.023
<i>GLS-LV – TCO-лк</i>	.615	.000
<i>GCS-LV – E`т</i>	.699	.024

Както и при пациентите от Група 1 се установява силна корелация между показателите на деформация на ЛК и ДК. Установиха се също така значителни по-сила корелации между TAPSE и глобалният стрейн на ДК и циркуферентният стрейн на ЛК. Освен това се установи слаба корелация между глобалният стрейн на ДК и ТДО-лк, както и слаба корелация между TAPSE и скоростта на кръвотока през митрална клапа във фазата на

бързо диастолно пълнене. За разлика от пациентите в Група 1, при пациентите от Група 2 се установи сигнификантна корелация между ЛКФИ и показателите за деформация на ЛК.

Фиг.50 На фигурите са представени корелационните зависимости между GlobalRV – TAPSE(A), GlobalRV – GLS-LV(B), GCS-LV – TAPSE(C), GLS-LV – LVEF(D)



7. Дискусия

Нарушенията при формирането и провеждането на импулса на сърдечно възбуждение и последствията от тях са известни от няколко столетия. Сърдечната стимулация е единственото ефективно лечение при пациенти със синдрома на болния синусов възел и

атриовентрикуларни (AV) проводни нарушения. Смъртта при пациенти от нелекуван AV блок може да се дължи не само на сърдечна недостатъчност (CH), вследствие на нисък сърдечен дебит, а и на внезапна сърдечна смърт, предизвикана от продължителна асистолия или тригерирана от брадикардия камерна тахиаритмия. Липват данни, че кардиостимулацията удължава преживяемостта на пациенти със синдромна на болния синусов възел (СБСВ). Въпреки това Европейското дружество по кардиология препоръчва имплантирането на постоянен електрокардиостимулатор при пациенти, при които симптомите са ясно свързани с брадикардията.

Тъй като няма ясно определена сърдечна честота, под която трябва да се започне лечение, взаимовръзката между симптоматиката и брадиаритмията е от съществено значение при определянето на необходимостта от кардиостимулация. При персистираща брадиаритмия, диагнозата обикновено се поставя чрез стандартна ЕКГ, докато диагностицирането на интермитентна брадикардия налага провеждането на по-дълги ЕКГ записи, което може да се осъществи чрез телемониторинг, амбулаторно мониториране, Холтер ЕКГ, имплантируем сърдечен монитор. Важно е да се оцени наличието на обратими състояние, налагащи временна кардиостимулация.

Електрокардиостимулацията е единственото ефективно лечение при пациенти със СБСВ и AV проводни нарушения. Стимулацията от върха на ДК води до нефизиологично активиране на камерите, при което деполяризацията се разпространява по работният миокард а не по специализираната проводна система, което е по-бавно и води до абнормна активация и индуцирана интра- и интервентрикуларна дисинхрония. Нарушаването на AV синхронността може да доведе до развитието на ПС, което може да е причина за влошаване на състоянието на пациента. За преодоляването му е необходимо възстановяването на синхронността между предсърдия и камери. Хроничната ДК стимулация води до развитие на СН, в различните проувания честотата варира от 10% до 30%, за среден период на проследяване от 9 години. Поради това е уместно периодична ехокардиографска оценка и преценка.

7.1 Обща характеристика на изследваните пациенти

В дисертационният труд бяха включени 53 последователни пациента с твърди индикации за имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор – еднокухинен или двукухинен,

в зависимост от ритъмното и/или проводно нарушение. Средната възраст на пациентите беше 74 ± 9 години (52 – 91) години. От тях мъже са 30 лица (56.6%) и жени 23 лица (43.4%), което отразява по-високата честота на възникване на сигнификантни ритъмни и проводни нарушения, изискващи антибрадикардна терапия, с напредването на възрастта и дегенеративните промени, като основен необратим фактор за възникването им.

Най-честата индикация за имплантирането на ПЕКС беше СБСВ (SA-изходен блок, SA-арест, брадикардия, бради-тахикарден синдром) – 27 пациента (54,5%) от имплантираните, следвана от различна степен на AV проводно нарушение – при 20 (38%) пациента и при 4 (7.5%) от имплантирате, индикацията е била високотепенен блок при перманентно предсърдно мъждене.

В зависимост от вида на устройството бяха имплантирани 48 (91%) двукухинни устройства и 5 (9%) еднокухинни устройства. По съображение на оператора беше имплантирано еднокухинно устройство при пациент със запазена предсърдна активност.

Повече от $\frac{3}{4}$ (77,54%) от пациентите имаха индикация за хронична терапия с бета-блоккер, която се продължи след имплантацията, около половината приемаха терапия с ACEi и ССВ (52.8%). Малка част от пациентите бяха на терапия с бримков диуретик – 19(35.8%), поради липсата на конгестивни симптоми, отразяващо стабилното състояние при имплантацията и запазената ЛКФИ при включаване – $>40\%$ (pEF или mrEF).

В зависимост на кумулативният процент камерна стимулация пациентите бяха разделени в две групи - $<40\%$ в DDD или $<80\%$ CumVP% във VVI режим Група 1 (n=20; 38%) и $>40\%$ в DDD или $>80\%$ CumVP% във VVI режим камерна стимулация Група 2 (n=33; 62%). Sweeney et al. бяха първите изследователи, които публикуваха резултати от проучване, показващи нелинейна асоциация между кумулативният процент камерна стимулация и първа хоспитализация за сърдечна недостатъчност (CH), наблюдавани в клинично проучване MOST [68]. В проучването сравняват честотата на хоспитализация за СН между пациенти с еднокухинен (VVI) и двукухинен (DDD) кардиостимулатор. Авторите наблюдават 2,6 пъти по-висока честота на хоспитализациите при $>40\%$ CumVP% в сравнение с групата с $<40\%$ CumVP%, в групата с двукухинна стимулация, докато в групата с VVI стимулация, тази граница е наблюдавана при $>80\%$ CumVP%, когато риска от хоспитализации нараства 2,5 пъти. Това е първият доклад за силната асоциация на камерната стимулация в DDDR режим и СН, въпреки запазената AV

синхронност. Подобна зависимост между по-висок процент стимулация и честота на влошена СН е наблюдавана и в проучването INTRINSIC-RV [77]. Всеки допълнителен процент CumVP% >40% при DDDR и >80% при VVIR е бил асоцииран с по-лоша прогноза в сравнение с <40% DDDR стимулация. На базата на данните от тези проучвания, разделихме пациентите в две групи в зависимост стойността на CumVP%, в съответствие с установените граници - <40% Група 1 и с >40% CumVP% - Група 2. В друго проучване [114], се установява линейна зависимост между камерната стимулация и риска от смърт от СН, в което установяват повишаване на риска с 8% за всеки 10% CumVP%. Тези две проучвания, както и клинични изпитвания като SAVE-PACe (Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction) формират научната база за твърдото мнение, че излишната ДК стимулация трябва да бъде минимизирана на всяка цена [65, 22].

7.2 Систолната функция при пациентите

При пациентите от Група 1 не се установи сигнификантна динамика по отношение на обемите на ЛК във фазите на сърдечния цикъл, от което последва и липса на динамика във ЛКФИ, в началото и в края на проследяването, като производна на ТСО-лк и ТДО-лк. ЛКФИ е сурогатен параметър отразяващ помпената функция на миокарда. Дори когато контрактилитета е нарушен, компенсаторните механизми могат да поддържат ударният обем в нормални граници, поне в условия на покой [14]. Регистрираха се минимални колебания в обемите без статистическа значимост. Получените резултати са в съответствие с данните подпроучване на MOST, за групата с по-нисък процент камерна стимулация, в което авторите проследяват 2010 пациента за период от 6 години и регистрират по-ниска честота на влошена СН и по-ниска честота на ПМ. Пациентите, включени в проучването са били с нормална ЛКФИ. Средният риск за хоспитализация за СН в популацията е около 10%. Най-ниската наблюдавана честота на хоспитализациите е била 2%, при пациентите с двукухинна стимулация с CumVP% <10%. Авторите установяват различна форма на зависимост между риска за влошаване на СН и режима на стимулация. Резултатите показват, че риска не се увеличава с нарастването на CumVP% >40%, но този риск може да бъде намален до около 2% ако камерната стимулация се редуцира. В контраст на това, относителния риск за СН при еднокухинна камерна стимулация не може да бъде

редуциран, независимо от редуцията на CumVP% и този риск е 2.5 пъти по-висок, когато CumVP% премина 80%.

В проучването DAVID, в което е изпитвана хипотезата, че двукухинната стимулация ще подобри прогнозата при пациенти със СН, без стандартни индикации за антибрадикардна терапия, чрез намаляване на честотата на брадикардия-индуцирана камерна тахиаритмия, инициирана по механизма на дълъг-къс интервал, също е наблюдавана подобна тенденция. Смърт или хоспитализация за СН, при 18 месечен период на проследяване, е наблюдавана при 32% от пациентите с CumVP% >40%, в сравнение със само 8% от пациентите с CumVP% <40%. Камерната стимулация при пациентите от проучването е била излишна, тъй като пациентите са били без индикация за антибрадикардна терапия. Най-вероятно резултатите от проучването са толкова отчетливи, поради наличието на ЛК дисфункция (понижена ЛКФИ) преди имплантацията на устройство[59,76].

Регистрира се сигнификантна редукция на систолната скорост на миокарда, измерена с тъканен Doppler при медиалния митрален клапен пръстен (S^m), докато скоростта измерена при латералния пръстен остана без сигнификантна промяна, въпреки лекото понижение. S^v вълната измерена с тъканен Doppler е още един предиктор за систолна функция на ЛК [56]. Подобни резултати са наблюдавани от Algazzar и сътр, както и в проучване проведено от Kojugi и сътр. в които са изследвани ранните ефекти от апикалната ДК стимулация. В условия на електрокардиостимулация, междукамерния септум се активира по-рано, което води до прерастягане на латералната стена на ЛК. При активирането на латералната стена, изходната дължина на миофибрилите е по-голяма от изходната на миофибрилите в МКС. По този начин, апикалната ДК стимулация води до разлика в преднатоварването за МКС и латерална стена, при което „локалният“ механизъм на Франк-Старлинг, води до по-силна контракция и скъсяване на по-късно активираните зони, по време на фазата на изтласкване. Локалните разлики по отношение на модела на съкращение при ДК стимулация, могат да бъдат разглеждани като разлика на ефективното локално преднатоварване [82]. При сравняване на S^m и S^l в края на проследяването, се регистрира сигнификантна разлика, за сметка на понижението на S^m .

При пациентите от Група 2, подобно на пациентите от Група 1, също се регистрираха несигнификантни промени в обемите на ЛК в систола и диастола, съответно във ЛКФИ. При проследяване на систолната скорост на миокарда с тъканен Doppler при медиалния

митрален пръстен (S^m) се регистрира сигнификантно понижение, за разлика от скоростта измерена при латералния митрален пръстен, където не се регистрира такава сигнификантна динамика. Това нарушение, най-вероятно е в резултат на процесите, описани при Група 1, а именно локално преразпределяне на преднатоварването, което води до разлика по отношение на „локалният“ механизъм на Франк-Старлинг. При използването на Student t параметричен тест за сравнение на S^m и S^l в края на проследяването, отново се регистрира сигнификантна разлика основно за сметка на понижение на S^m .

Резултатите са в съответствие с данните, получени от Fang и сътр, които изследват влиянието на ДК апикална стимулация на систолната и диастолна функция на ЛК. Те наблюдават редукция на латералната и медиалната S вълна, измерена чрез тъканен Doppler с повече от 1cm/s, при пациенти със CumVP% около 40% [38].

При сравнение на стойностите на ЛК обеми и ЛКФИ между двете групи пациенти, не се регистрираха сигнификантни разлики в началото и в края на проследяването.

При директно сравняване на стойностите на скоростта на миокарда при медиалния митрален пръстен (S^m) в началото на проследяването не се наблюдава сигнификантна разлика, докато в края бе отчетена сигнификантно по-ниска стойност на скоростта при пациентите с по-висок кумулативен процент камерна стимулация - Група 2. Не се наблюдава подобна тенденция при сравнение на скоростта при латералния митрален пръстен (S^l). В проучване, търсещо предиктори за пейсмейкър-индуцирана кардиомиопатия (ПМИКМП) [53] при пациенти с пълен AV блок и запазена систолна функция на ЛК, са проследени 823 пациента, от които 101 (12.3%) развиват систолна дисфункция за период от 4.3 ± 3.9 години. Времето за развитие на кардиомиопатията изчисляват като времето от имплантация до момента в който се установява систолната дисфункция или до надграждане до сърдечна ресинхронизираща терапия. В многовариантен анализ откриват само два независими предиктора за ПМИКМП – влошена изходна ЛКФИ и висок CumVP%. Откриват разлика в честотата на ПМИКМП при CumVP% 20%. На базата на това правят заключение, че предложеният CumVP% водещ до влошаване на ЛК функция, може да е по-нисък от установеният в предходните проучвания. Това може и да обясни сходните резултати получени при пациентите от двете групи, въпреки запазената ЛК функция, при относително различен CumVP%. Подобни

зависимост, за по-висока честота на ПМИКМП, при налична по-ниска изходна ЛКФИ, са наблюдавани и от Khrushid и сътр. [51], което обаче не достига статистическа сигнификантно при многовариантен анализ. Това, може би се дължи, на по-ниската сила на проучването, поради 3 пъти по-малкият контингент. Въпреки всичко, CumVP% >20% очевидно има по-силна асоциация с ПИКМП в сравнение с изходната ЛКФИ както по величина, така и по статистическа сигнификантност. Sohn и сътр [124], установяват по-широкият стимулиран QRS и по-вертикалната ос на стимулираният комплекс като предиктори за неблагоприятни ефекти от ДК стимулация, при пациенти със запазена изходна ЛКФИ и CumVP% >90%. Тези резултати може да се дължат на подбора на пациенти с много висок CumVP% за разлика от представените по рано проучвания.

7.2 Диастолна функция на ЛК

Апикалната ДК стимулация може да доведе до ЛК систолна дисфункция, дори и при пациенти, без предхождаща систолна дисфункция [63,72], ефект, който е вероятно да се дължи на индуцираната диссинхрония [113]. ЛК диастолна функция е еквивалентно важен компонент от сърдечният цикъл, който е в тясно връзка със систолната функция. На практика, ранната диастолна функция е енергийно зависим процес, консумиращ АТР и същевременно е зависим от махничните свойства на камерата като налягане, откат, скованост [45]. Това е от практическо значение при популацията пациенти с индикация за антибрадикардна терапия, които обикновено са по-възрастни и при които обикновено се наблюдава възраст-зависима диастолна дисфункция. Тази дисфункция може да бъде допълнително влошена, което може да предизвика симптоми при ДК стимулация, независимо от наличието на нормална ЛК функция.

За оценка на диастолната функция на ЛК, бяха използвани скоростите на кръвотока през ранна и късна диастола през митралната клапа (Е-вълна и А-вълна), времето на децелерация на кръвотока през ранната фаза на пълнене (ВД), скоростите на релаксация на миокарда през ранна и късна фаза (Е` и А`), както и отношенията между скоростта на кръвотока през различните фази (Е-вълна/А-вълна) и отношението между скоростта на кръвотока и скоростта на релаксация на миокарда (Е/Е`m и Е/Е`l).

При пациентите от Група 1 не се наблюдава сигнификантна разлика при Е-вълната в началото и в края на проследяването. Подобна несигнификантна динамика, с тенденция за

леко понижение, се наблюдава и по отношение на ВД на Е-вълната. При проследяване на А-вълнта, обаче се регистрира сигнификантно понижение на скоростта в края на проследяването. Тези промени в скоростите се отразиха и на отношението Е-вълна/А-вълна, което отразява наляганията на пълнене на ЛК, които промени най-вероятно изразяват псевдонормализация на модела на камерно пълнене. Регистрираха се минимални промени по отношение на времето на децелерация на Е-вълната. При оценка скоростта на релаксация на миокарда в диастола, се наблюдава сигнификантна редукция на скоростта в ранна диастола ($E'm$) в края на проследяването, докато при скоростта в късна диастола, по време на предсърдната контракция ($A'm$), не се регистрира сигнификантна промяна. Регистрира се и сигнификантно повишаване на наляганията на пълнене на ЛК, оценени чрез отношението на Е-вълна/ $E'm$, и не достигащо сигнификантност, но с тенденция за повишаване, отношение на Е-вълна/ $E'l$. Тези промени в скоростта на кръвотока и скорост на миокардна релаксация, в комбинация с индиректни маркери за повишени налягания на пълнене, отразяват псевдонормализация на наляганията на камерно пълнене.

При пациентите от Група 2 не се регистрираха сигнификантни промени при проследяването на скоростта на кръвотока през фазите на диастолата на ЛК (Е-вълна и А-вълна), както и по отношение на времето на децелерация на Е-вълната. Наблюдава се несигнификантна редукция на скоростта на Е-вълната и леко удължаване на времето на децелерация. Нямаше и сигнификантна промяна на отношението на Е-вълна/А-вълна. При оценка на скоростта на релаксация на миокарда в диастола, се наблюдава сигнификантна редукция на скоростта на ранна диастолна релаксация ($E'm$) измерена при медиалния митрален пръстен, докато при скоростта на миокарда в същата фаза, измерена при латералния митрален пръстен ($E'l$) се наблюдава тенденция за намаление, което обаче не достигна сигнификантност. Промените в скоростта на кръвотока и скоростта на релаксация в диастола, доведоха до повишаване на наляганията на пълнене, измерено индиректно чрез отношението Е-вълна/ $E'm$. При използване на скоростта, измерена при латералния митрален пръстен ($E'l$), също се отчете повишаване на отношението, което обаче не достигна сигнификантна стойност. Промените са подобни на промените наблюдавани при пациентите от групата с по-нисък процент камерна стимулация. При сравняване на стойностите на показателите за диастолна функция при пациентите от двете

групи направи впечатление, сигнификантно по-високата скорост на кръвотка през фазата на предсърдна систола (А-вълна) при пациентите от Група 1, която се запазва и в края на проследяването, докато при скоростта на Е-вълната не се регистрират сигнификантни разлики, както в началото, така и в края на проследяването. Това повишение на скоростта на А-вълната доведе и до по-висока стойност на индиректния маркер за налягания на пълнене Е/А при пациентите от Група 1 в края на проследяването, докато в началото не се отчита сигнификантна разлика. При оценка на наляганията чрез отношението на Е-вълна/Е`m се регистрира еквивалентно покачване на наляганията в двете групи. При използване на отношението на Е-вълна/Е`l обаче, наляганията бяха по-високи в началото на проследяването при пациентите от Група 2, която разлика стана несигнификантна в края на проследяването. Регистрираната разлика в началото на проследяването може да е резултат от различните ритъмни и проводни нарушения при пациентите, които се характеризират с различна хемодинамика и поставят камерите в различни условия на пред- и следнатоварване. Липсата на разлика по отношение на скоростта на релаксация в ранна диастола, потвърждава факта, за различните условия на преднатоварване при пациентите от двете групи. Различните типове трансмитрален кръвоток, оценени чрез Doppler, отразяват градиента на налягането между ляво предсърдие (ЛП) и ЛК и скоростите са зависими от и правопрпорционални на налягането в ЛП (преднатоварването) и независими от и обратнопропорционални на скоростта на релаксация на ЛК. Тъй като входящият митрален кръвоток е високо чувствителен към преднатоварването и може да се промени значително при прогресирането на диастолната дисфункция, използването им за оценка на диастолната дисфункция остава ограничена. Изследването на диастолната функция чрез тъканен Doppler зависи в по-малка степен от преднатоварването. За разлика от конвенционалните модели на камерно пълнене чрез Е-вълна и А-вълна, скоростта на релаксация Е` е резистентна на промени в наляганията на пълнене [47].

Тези данни са в съответствие с предишни наблюдения, предполагащи че индуцираната дисинхрония е отговорна за влошаването на камерната функция [87,99]. Това също може да бъде приписано и на по-късия период на изтласкване на ЛК [110]. Vurn и сътр. доказват, че при пациенти с апикална ДК стимулация имат значително по-дълъг период на

изоволуметрична контракция, което най-вероятно е в резултат на по-бавното покачване на налягането при индуцирната ЛК диссинхрония. Също така са наблюдавали по-висока сърдечна честота при пациенти с ПЕКС, което допълнително скъсява времето за изтласкване и за пълнене на камерата. Това е важен механизъм, водещ до ЛК дисфункция при ДК стимулация [20]. Патофизиологичният процес, водещ до диастолна дисфункция е комплексен и включва широк спектър от промени, настъпващи на хистологично и молекулярно ниво, като повишена миокардна интерстициална фиброза, ремоделиране на матрикса, и промени в адрено-рецепторите както и в неврохормоналната активация [115, 123]. При наличие на предхождаща диастолна дисфункция, допълнителният стрес, провокиран от апикалната ДК стимулация, може допълнително да влоши както систолната, така и диастолната функция.

7.3 Систолна функция на ДК

Пейсмейкър-индуцираната дисфункция е отдавна позната и ефекта на апикалната ДК стимулация по отношение на ЛК функция е била изследвана задълбочено, докато ефектите по отношение на ДК са останали на заден план. ДК има важна роля по отношение на заболяемост и смъртност при пациентите с кардиопулмонални заболявания. Освен това, оценката на ДК е ограничена поради комплексната ѝ структура.

За оценка на систолната функция на ДК използвахме показателите за систолна екскурзия на равнината на трикуспидалния пръстен и систолната скорост на миокарда (TAPSE), измерена чрез тъканен Doppler при латералния трикуспидален пръстен (S't).

При пациентите от Група 1 се регистрира сигнификантно понижение на систолната екскурзия на равнината на трикуспидалния пръстен (TAPSE) с > 2 мм в края на проследяването в сранение с предимплантационната стойност. При оценка на систолната функция чрез измерване на систолната скорост на латералния трикуспидален пръстен (S't) също се наблюдава сигнификантна редукция на стойността в края на проследяването. Подобни резултати се регистрираха и при пациентите от Група 2, където също се наблюдава редукция както при TAPSE, така и при S't. При сравнение на показателите в началото и в края на проследяването между двете групи не се регистрира сигнификантна разлика в стойностите на параметрите измерени в началото и в края на проследяването, като и при двете групи се регистрира сходно понижение на стойностите.

В настоящето изследване използвахме два параметъра за изследване на систолната функция на ДК, поради факта, че TAPSE и S' са лесно възпроизводими и надеждни показатели. Също така е доказано, че имат силна корелация с други методи за оценка на ДК като радионуклидно изследване, фракционна промяна на площта и 2D ДК фракция на изтласкване [88].

В проучване, проведено от Rogarakkham MD и сътр[83], изследват ДК при 96 пациента с имплантиран ПЕКС преди около 6,4 години и среден CumVP% около 68%. Откриват ДК дисфункция, дефинирана като TAPSE <16мм или S' <10см/с, при 4.1% от пациентите. В края на проследяването не се установяват влошаване на систолната функция на ЛК, оценена чрез ЛКФИ – от 64.5% до 61.5% (p=.57).

В друго проучване Nunes, M.D. и сътр [75], сравняват 85 пациента с имплантиран ПЕКС с 24 здрави контроли, като за оценка на ДК функция използват тъканен Doppler и speckle tracking – максимален стрейн и strain rate. Всички пациенти са били във I и II функционален клас на NYHA със среден CumVP% $96\pm 4\%$. В края на проследяването не откриват сигнификантни разлики между пациентите и контролите по отношение на TDI на ДК, strain и strain rate. Нарушаването на модела на електрическа активация води до некоординирано активиране на МКС, което също може да промени модела на активация на ДК, особено в острата фаза [32]. В по-ранно проучване, при пациенти с вроден AV блок [41] не открива влошаване на ДК функция. На базата на тези данни правят заключение, че апикалната ДК стимулация няма неблагоприятни последици по отношение на ДК функция, при пациенти със стандартни индикации за ПЕКС и че неблагоприятния ефект на ДК стимулация по отношение на ДК функция може би е зависим от изходната ЛК функция.

При пациентите, включение в нашето изследване, установихме тенденция за понижаване на стойностите на TAPSE и S' , които обаче останаха в референтни стойности, за периода на проследяване.

В проучване Danu M.D. и сътр. [28,29] сравняват 4 показателя за систолна функция на ДК, по отношение на способността им да предскажат неблагоприятен изход при пациенти със СН – RVFAC (фракция на промяна на площта на ДК), TAPSE, S' и интеграл на S' . При анализ на данните от 136 пациента със стабилна СН, проследени за среден период от 295 дни, установяват предиктивна стойност единствено при S' , при което правят

заклучение, че S' е силен независим предиктор по отношение на СН и превъзхожда останалите параметри за оценка на систолната функция. В получените от нас резултати се установява понижението на S' и в двете групи пациенти, като понижението е по-голямо по абсолютна стойност при пациентите от Група 2, което се доближава до установената граница от 9.5cm/c, установена от авторите на представеното проучване.

7.4 Диастолна функция на ДК

Диастолната дисфункция е механично нарушение предизвикано от нарушение на връзката между пасивните (комплајнс) и активните (релаксация) свойства на камерите по време на диастола.

За изследване на диастолната функция на ДК оценихме промяната на скоростта на кръвотока чрез PW Doppler през трикуспидална клапа през фазата на бързото камерно пълнене (E_t), през фазата на предсърдна контракция (A_t), времето на децелерация на кръвотока през бързото камерно пълнене, отношението на двете фази на камерно пълнене (E/A), скоростта на ранна и късна релаксация на миокарда чрез тъканен (TDI) Doppler на трикуспидален пръстен, отношението $E/E't$.

Не се регистрира сигнификантна динамика по отношение на скоростта на кръвотока през фазата на ранна диастола (Е-пик) при пациентите от Група 1, за сметка на това скоростта през фазата на предсърдна систола (А-пик) се увеличи сигнификантно, с тенденция за скъсяване на времето на децелерация (ВД), което не достигна сигнификантна стойност и остана удължено през целия период на проследяване.

При оценка на наляганията на пълнене на ДК, чрез отношението на E/A -вълна, се регистрираха нормални стойности на отношението в началото на проследяването, които се запазиха и до края на проследяването. При оценка на наляганията на пълнене чрез отношението на E -вълна/ E' също се регистрира повишаване на отношението, оставащо в рамките на референтните стойности. Не се наблюдава сигнификантна динамика по отношение на скоростите на миокарда във фазите на диастола, като се регистрира леко повишение на ранната диастолна скорост (E') и леко понижението на късната скорост (A'). В заключение може да се каже, че при пациентите от Група 1, апикалната ДК стимулация не оказва влияние върху диастолната функция на ДК.

В Група 2 също не се регистрира сигнификантна динамика при скоростите на кръвотока през ранната и късна фаза на диастола, както и при времето на децелерация. Нямаше и промяна в наляганията на пълнене, измерени чрез отношението на E-вълна/A-вълна, докато при оценка чрез отношението на E-вълна/E', в края на проследяването се регистрираха повишени налягания на пълнене, като разликата в отношението в сравнение с изходната стойност не се отчете като сигнификантна.

Friedberg, M.D. и сътр [41] препологат, че индуцираната електромеханична дисоциация при ДК стимулация ще влоши параметрите на ДК функция и изследват острите ефекти от деснокамерната стимулация при деца със запазена камерна функция, след аблация на допълнителна връзка, като ДК функция е оценена чрез инвазивно измерване на промяната в наляганията и тъканен Doppler. Установяват единствено леко понижение, не достигащо сигнификантност, на E'. Подобен резултат се регистрира и в нашата популация пациенти, основно при пациентите с CumVP% >40%. Авторите не установяват промени в останалите параметри на тъканният Doppler, на базата на което правят заключение, че ДК стимулация не оказва неблагоприятни ефекти по отношение на функция на ДК при лица с нормални сърца.

Съхранението на камерната функция, въпреки електромеханичната дисинхрония може да се дължи на по-големия функционален резерв на нормалният миокард в сравнение с увредения. При здравите сърца, запазената регионална функция може би е способна да компенсира загубата на ефективна работа в резултат на дисинхронита функция на отделните сегменти. По този начин глобалната сърдечна функция се съхранява.

7.5 Показатели за миокардна деформация

Speckle tracking echocardiography (STE) е сравнително скоро разработен метод за характеризирание и измерване на миокардната деформация. Позволявайки измерване на различните компоненти на миокардна деформация тя осигурява информация, която не може да бъде оценена чрез другите ехокардиографски параметри, включително и ЛКФИ.

За оценка на деформацията на миокарда измерихме лонгитудиналният (GLS-LV) и циркуферентен стрейн (GCS-LV) на ЛК, лонгитудиналният стрейн на свободна стена на ДК (RVFreeWall), както и на свободна стена на ЛК плюс междукамерният септум (GLS-RV).

При пациентите от Група 1 не се наблюдава сигнификантна промяна на GLS-LV в края на проследяването в сравнение с предимплантационната стойност. Въпреки, че не достигна сигнификантност се регистрира тенденция към понижаване на GLS-LV за периода на проследяването, подобно на ЛКФИ. Меду двата параметъра се установи високо ниво на корелация в началото на проследяването, което не се запази до края, вероятно поради по-голямата промяна в абсолютната стойност на GLS-LV. При пациентите от Група 2 – с по-висок CumVP% се регистрира сигнификантна редукция на GLS-LV в края на проследяването, за разлика от пациентите от Група 1, при несигнификантна промяна на ЛКФИ. Това показва по-високата сензитивност на показателя за деформация, от колкото на ЛКФИ, по отношение на ЛК функция. Между двата параметъра се регистрира силна корелация в началото на проследяването, която се запази до края. При сравняване на GLS-LV между групите, в началото на проследяването не се установи сигнификантна разлика. При сравняване на циркуферентният стрейн на ЛК в началото в сравнение с края на проследяването, при пациентите от Група 1 не се регистрира сигнификантна разлика, докато при пациентите от Група 2 се наблюдава сигнификантна редукция на GCS-LV. Сравнявайки данните от двете групи, се вижда, че в началото на проследяването няма значима разлика между стойностите, докато в края на проследяването се наблюдава значителна редукция на GCS-LV, главно в Група 2. Sengelov, MB и сътр [92] проследяват ехокардиографски 1065 пациента и установяват GLS-LV като независим предиктор за смъртност в многовариантен модел, коригиран за възраст, пол, индекс на телесна маса, общ холестерол, средно артериално налягане, сърдечна честота, исхемична кардиомиопатия, перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика, артериален коронарен байпас, неинсулин зависим захарен диабет и конвенционалните ехокардиографски параметри. Нито един от останалите ехокардиографски параметри не се е запазил като независим предиктор, след коригиране за тези фактори. Още повече, авторите докладват, че GLS-LV е бил с най-висока C-статистика от всички ехокардиографски параметри и е добавил прогностична стойност.

Algazza и сътр [13] проследяват 62 пациента със стандартни индикации за имплантиране на ПЕКС. Включени са само пациенти със запазена систолна функция, при които са имплантирани двукухинни устройства. Според авторите GLS-LV има потенциала на предиктор за лоша прогноза, когато другите параметри не успяват [46,66]. След 6 месечно

проследяване установяват понижение на GLS-LV в групата с апикална стимулация. В друго проучване за остриите ефекти от апикална ДК стимулация установяват минимални отклонения в началото на проследяването, до момента на влошаване на камерната функция, когато параметрите започват да се влошават прогресивно[80]. Това предполага, че състоянието на камерната функция преди имплантацията е от основно значение за отговора към ДК стимулация.

За разлика от тези проучвания, в PROTECT-PACE, авторите откриват минимални, но статистически значими промени на ЛК функция, едва след двугодишен период на проследяване. Но за разлика от предишните проучвания първичната крайна цел в PROTECT-PACE е била редуция на ЛКФИ. В него авторите не са използвали методи за оценка на миокардна деформация или дисинхрония. ЛКФИ, изчислена на базата на промяната на ЛК лумен не винаги отразява скъсяване на саркомерите или миофибрилите. Дори контрактилитета да е редуциран, компенсаторните механизми могат да подсигурят нормален ударен обем [19]. По-ранните проучвания предполагат промяна в камерната функция след средно 12-18 месеца. [68]. Подобни данни, след 24 месечно проследяване, се докладват и от Quader и сътр. при пациенти в напреднала възраст и CumVP% >90%, които установяват сигнификантно понижение на максималния стрейн на апикалната септална и латерална стена на ЛК [75,84]. На базата на тези данни може да се направи извода, че GLS-LV е по-сензитивен метод за камерна дисфункция от ЛКФИ.

Докато ЛКФИ остана непроменена и в двете групи пациенти, при пациентите от Група 2 – с >40% CumVP% установихме влошаване на камерната функция, отценена чрез GLS-LV. Промените в циркуферентния стрей GCS-LV следваха промените на GLS-LV – без сигнификантна промяна в Група 1, докато в Група 2 се наблюдава сигнификантна редуция. При сравнение на GCS-LV в двете групи не се установи сигнификантна разлика в началото, докато в края на проследяването се регистрира гранично сигнификантна разлика между двете групи.

На базата на предшни данни [107] за по-голямото значение на лонгитудиналното, в сравнение с циркуферентното съкращение на ДК за ударният обем на ДК, показателите за деформация бяха измерени от апикална позиция. Speckle tracking ехокардиография се използва за оценка на асинхронията на ЛК, като метод, имащ най-голяма приемственост между различните софтуер-базирани полуавтоматични подходи за оценка [13,93,108].

Това и практически липсата на зависимост от ангулацията го, прави атрактивен метод за оценка на ДК функция. В допълнение движението на ДК е по-бързо от това на ЛК, така че, speckle tracking опериращ на по-ниска честота от тази на тъканния Doppler, може да подцени локалните индекси.

При изследване на деформацията на свободната стена (RVFreeWall) на ДК и деформацията на цялата ДК (GlobalRV), установихме сигнификантна редукция и на двата параметъра и в двете групи. При сравняване на резултатите между групите не се установи сигнификантна разлика, както в началото на проследяването, така и в края. На базата на тези данни може да се направи заключение, че при апикалната ДК стимулация влошаването на индексите на деформация на ДК не зависи от процента камерна стимулация или че прага за влошаването е много нисък. Средният CumVP% в Група 1 е около 11%, докато в Група 2 е около 93%. Въпреки голямата разлика в стимулацията се наблюдаваха сходни промени. Това е представено от Chen и сътр [23], които изследват влиянието на различни позиции на електрода в ДК върху функцията на ЛК и ДК оценена чрез STE. За да разграничат групите избират граница от CumVP% 10% и откриват тенденция за влошаване на GLS-RV с увеличаване на процента камерна стимулация. Пациентите от нашата популация се отъждествяват с пациентите с по-висок процент камерна стимулация от представеното проучване и показват подобна тенденция, което може да обясни сходните промени в стрейна на ДК, за периода на проследяване.

7.6 Оценка на дисинхрония

За оценка на индуцираната дисинхрония изследвахме разликата по отношение на времето за достигане на маскимальен стрейн (TTP) на отделните сегменти в 17 сегментен модел на ЛК и разликата в стандартното отклонение (TsSD) за времето за достигане на максимален стрейн, както и закъснението между най-ранно и най-късно активираният сегмент в ЛК[116]. И в двете групи се регистрира несигнификантно понижено на TsSD в края на проследяването в сравнение с началото. Максималното закъснение между най-рано и най-късно активираният сегмент при пациентите от Група 1 в началото беше 51мсек, докато в края на проследяването се регистрира повече от два пъти по-дълго закъснение – 112мсек. В Група 2 не се регистрира подобна динамика и времето на активация между сегментите остана почти без промяна – 58мсек в началото и 56мсек в края. При сравняване на

параметрите между двете групи не се установи сигнификантна разлика по отношение на TsSD както в началото, така и в края на проследяването. При сравнение на усредненото време за достигане на максимален стрейн (aTTP) между отделните сегменти, се наблюдава сигнификантна разлика в началото на проследяването поради по-дълго време на достигане на максимален стрейн при пациентите от Група 2. В края на проследяването разликата между двете групи изчезва в резултат на индуцираното по-дълго време за TTP при пациентите от Група 1 в сравнение с Група 2. Едно от възможните обяснения на тези данни е по-голямата честота на високостепенно AV проводно нарушение при пациентите от Група 2 (48%) и заместителен ритъм от долната част на AV възела или камери, докато при пациентите от Група 1 се наблюдава по-ниска честота (20%) и по-голяма честота (80%) на СБСВ със запазена AV проводимост. Вследствие на това се наблюдава по-къс интервал между най-ранния и най-късно активираният сегмент в началото на проследяването в Група 1 в сравнение с Група 2. В края на проследяването тази разлика не се запазва, поради общата и за двете групи апикална ДК стимулация. От получените резултати може да се направи заключение, че апикалната ДК стимулация индуцира еднаква по степен дисинхрония на ЛК, измерена чрез aTTP в 17 сегментен модел на ЛК.

ИЗВОДИ

1. Апикалната ДК стимулация не доведе до промяна в обемите на ЛК и съответно до промяна на систолната функция, оценена чрез ЛКФИ
2. Редуцира се систолната скорост на миокарда измерена с тъканен Doppler при медиалния митрален клапен пръстен
 - a. По-голяма редукция се наблюдава в групата в по-висок процент камерна стимулация
3. Сistolната скорост на миокарда при латералният митрален клапен пръстен (S`I) не се промени сигнификантно
 - a. Наблюдава се интравентрикуларно преразпределение на преднатоварването и съответно на „локалния“ механизъм на Франк-Стартлинг
4. По-големият процент CumVP% доведе до по-голяма редукция на GLS-LV
5. Апикалната стимулация може да предизвика диастолна дисфункция:
 - a. Повишение отношението на E-вълна/A-вълна
 - b. Редукция на скоростта на релаксация в ранна диастола E`m
 - c. Повишение на отношението E-вълна/E`m
6. Апикалната ДК стимулация доведе до влошаване на систолната функция на ДК
 - a. Понижаване на TAPSE

- b. Редукция на скоростта на S^t
 - c. Не се регистрира сигнификантна разлика между двете групи
- 7. Апикалната ДК стимулация не доведе до влошаване на диастолната функция на ДК
 - a. Не се регистрира сигнификантно промяна в отношението на E-вълна/A-вълна
 - b. Регистрира се несигнификантно повишени на отношението E-вълна/E`m
- 8. Апикалната ДК стимулация влошава ДК функция, оценена чрез изчисление на стрейн на цялата ДК и само на свободна стена на ДК в еднаква степен при двете групи
 - a. Вероятно прага за влошаване на ДК функция е по-нисък от избраният за разпределение на пациентите
- 9. Глобалният лонгитудинален стрейн е по-чувствителен показател за систолната функция на ЛК от ЛКФИ
- 10. Апикалната ДК стимулация индуцира еквивалентна по тежест дисинхрония в двете групи пациенти

ПРИНОСИ

- Направен е анализ както на систолната, така и на диастолната функция чрез параметри, за които е доказано, че имат предиктивна стойност
- Направи се оценка на функцията на ДК в условия на постоянна електрокардиостимулация, които са доказани, че влияят на ЛК функция
- Направи се сравнение на ефектите на стимулацията върху ЛК с ефектите върху ДК

ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Неблагоприятни ефекти при стимулация от върха на дясна камера. Терапевтични методи за намаляването им. Списание Българска кардиология. Том XXI, 2015г
2. Предсърдно мъждене и електрокардиостимулация. Принципи на поведение. Списание МедИнфо. Брой 9. 2015г.
3. Сърдечна недостатъчност при постоянна електрокардиостимулация – Научен симпозиум остра и хронична сърдечна недостатъчност. Парк Хотел Москва 05.2015г
4. N.Poroylev, D.Markov, A.Goudev The effect of right ventricular apical pacing on right and left ventricular function. European Heart Journal, Volume 38, Issue suppl_1, August 2017, ehx502.P1716
5. N.Poroylev, D.Markov, E.Kinova, A.Goudev Effect of right ventricular apical pacing on right and left ventricular function in pacemaker recipients with preserved ventricular function. 65th International Conference of the Israel Heart Society in Association with the Israel Society of Cardiothoracic Surgery.
6. Оценка на камерната функция при пациенти с апикална ДК стимулация IV-ти Национален конгрес по кардиостимулация и електрофизиология 29 септември – 1 октомври 2017г
7. N.Poroylev, D.Markov, E.Kinova, A.Goudev Subclinical Heart Failure with Right Ventricular Pacing assessed by Speckle Tracking Echocardiography – Heart Failure 2018 Vienna

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Гацов П, Бояджиев Л, Коларов В, Дерменджиев Д, Велчев В, Стоичкова С, Даскалов Т. Многокухинно пейсиране при болни с лоша левокамерна помпена функция и проводни нарушения след сърдечна операцияранни резултати. VII Национален конгрес по кардиология. Българска кардиология, 2000, Книга абстракти. 16
2. Гацов П. Сърдечна ресинхронизация в ранния следоперативен период – състояние и перспективи. Съвременна медицина 2006;6:39-42
3. Дочева Е., Св. Йовев, Ю. Джоргова. Ехокардиографско проследяване на пациенти, преминали през ресинхронизираща терапия. XII национален конгрес по кардиология 7-10 октомври 2010 г., к.к. Албена. Абстракт. Българска кардиология, 2010; 16 (Прил. № 1): 44
4. Единен национален регистър за имплантация на постоянен пейсмейкър в България. BGPace. <http://www.bgpace.com/>
5. Йовев Св., Ю. Джоргова, И. Петров, Ал. Чирков. Ресинхронизираща терапия (електрокардиостимулация) при сърдечна недостатъчност. VIII национален конгрес по кардиология. Българска кардиология, 2002, 4: 78-79
6. Йовев Св. Лечение на сърдечна недостатъчност чрез ресинхронизираща система за електрокардиостимулация. Дисертационен труд за придобиване на научна и образователна степен „Доктор”, София, 2011, Автореферат.

7. Йотова В., Св. Йовев, М. Станева. Значение на степента на митралната регургитация за резултатите след ресинхронизираща терапия. *Сърдечно-съдови заболявания*. 2008;38(2): 3-6
8. Йотова В., Св. Йовев, М. Станева. Ехокардиографски протокол за изследване на пациентите за ресинхронизираща терапия и анализ на данните. *Българска кардиология*. 2009; 15 (3): 22-29.
9. Кинова Е, Н. Златарева, А. Гудев. Ехокардиографски показатели за вътрекамерна механична дисинхрония при преценката на пациенти със сърдечна недостатъчност за ресинхронизираща терапия. *Сърдечно-съдови заболявания* 2010; 41 (1): 22-29
10. Akerstrom F, Arias MA, Pachon M et al. The reverse mode switch algorithm: how well does it work? *Heart Rhythm* 2013:1146–52
11. Alaa Solaiman Algazzar, M.A. Moharram, Azza Ali Katta et al. Comparison of early effects of right ventricular apical pacing on left ventricular function in single and dual chamber pacemakers. *The Egyptian Heart Journal*. 2015;67;2:129-135
12. Albertsen AE, Mortensen PT, Jensen HK, Poulsen SH, Egeblad H, Nielsen JC. Adverse effect of right ventricular pacing prevented by biventricular pacing during long-term follow-up: a randomized comparison. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:767–72
13. Algazzar M.D. Changes in Left Ventricular Global and Regional Longitudinal Strain During Right Ventricular Pacing, *Cardiol Res*. 2016;7(1):17-24
14. Algazzar M.D. Comparison of early effects of right ventricular apical pacing on left ventricular functions in single and dual chamber pacemakers. *The Egyptian Heart Journal* 2015, 67, 129-135

15. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet*. 1997; 350: 1210–1216
16. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, et al. Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick sinus syndrome. *Lancet*. 1994; 344:1523-1528
17. Al-Bawardy R, Krishnaswamy A, Rajeswaran J, Tricuspid regurgitation and implantable devices, *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015 Feb;38(2):259-66
18. Barsheshet A, Moss AJ, McNitt S, et al. Long-term implications of cumulative right ventricular pacing among patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm* 2011;8:212–8
19. Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010;96(9):716-722
20. Burns Kevin V, Kaufman Christopher L, Kelly Aaron S, Parah Joshua S, Dengel Donald R, Bank Alan J. Torsion and dyssynchrony differences between chronically paced and non-paced heart failure patients. *J Card Fail* 2011;17(6):495–502
21. Carasso, S., Rakowski, H., Witte, K.K., Smith, P., Carasso, D., Garceau, P. et al, Left ventricular strain patterns in dilated cardiomyopathy predict response to cardiac resynchronization therapy: timing is not everything. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:242–250
22. CarstenW. Israel Pacing-induced heart failure: should we avoid right ventricular pacing or not? *Europace* (2016) 0, 1–4

23. Chen et al Long-term effect of septal or apical pacing on left and right ventricular function after permanent pacemaker implantation. *Echocardiography*. 2013 Aug;30(7):812-9
24. Chan JY, Fang F, Zhang Q, Fung JW, Razali O, Azlan H, Lam KH, Chan HC, Yu CM. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2- year results of the PACE trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2533–2540
25. Chung-Wah Siu, Mei Wang, Xue-Hua Zhang. Analysis of Ventricular Performance as a Function of Pacing Site and Mode. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008 Sep-Oct;51(2):171-82
26. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Eng J Med*. 2000; 342:1385-1391
27. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368:1585–93
28. Damy et al, Interplay between right ventricular function and cardiac resynchronization therapy: an analysis of the CARE-HF trial (Cardiac Resynchronization-Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2013 May 28;61(21):2153-60
29. Damy et al Comparison of four right ventricular systolic echocardiographic parameters to predict adverse outcomes in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009 Sep;11(9):818-24
30. Davy JM, Hoffmann E, Frey A, et al. Near elimination of ventricular pacing in SafeR mode compared to DDD modes: a randomized study of 422 patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:392–402

31. de Cock CC, Vinkers M, Van Campe LC, Verhorst PM, Visser CA. Long-term outcome of patients with multiple (≥ 3) noninfected transvenous leads: a clinical and echocardiographic study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(4 Pt 1):423-6
32. Delgado V, Tops LF, Trines AS, Zeppenfeld K, Marsan NA, Bertini M, Holman ER, et al. Acute effects of right ventricular apical pacing on left ventricular synchrony and mechanics. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:135–145
33. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, et al: Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 101:869-877, 2000
34. Ebert et al Long- Term Impact of Right Ventricular Pacing on Left Ventricular Systolic Function in Pacemaker Recipients With Preserved Ejection Fraction: Results From a Large Single- Center Registry; *Journal of the American Heart Association*. 2016;5:e003485
35. Ellenbogen A. Kenneth, MD, Wood A. Mark, MD, *Cardiac Pacing and ICDs Fourth Edition*, Massachusetts, USA, Blackwell Publishing, Inc.; 2005;122-143
36. Elmqvist R, Senning Å. Implantable pacemaker for the heart. In: Smyth CN, ed. *Medical Electronics: Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics, Paris, 24–27 June 1959*. London, UK: Iliffe and Sons; 1960:253–254
37. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2013;34:2281–2329
38. Fang et al. Deleterious effect of right ventricular apical pacing on left ventricular diastolic function and the impact of pre-existing diastolic disease. *European Heart Journal* (2011) 32, 1891–1899

39. Finn Akerström, Marta Pachón, Alberto Puchol. Chronic right ventricular apical pacing: Adverse effects and current therapeutic strategies to minimize them. *International Journal of Cardiology* 173 (2014) 351–360
40. Flevari P, Leftheriotis D, Fountoulaki K; Long-term nonoutflow septal versus apical right ventricular pacing: relation to left ventricular dyssynchrony; *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32:354-362
41. Friedberg MK, Dubin AM, van Hare GF, McDaniel GM, Niksch A, Rosenthal DN. Pacing-induced electromechanical ventricular dyssynchrony does not acutely influence right ventricular function and global hemodynamics in children with normal hearts. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:539–544.
42. Frohlich G, Steffel J, Hurlimann D, et al. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodelling. *Eur Heart J* 2010;31:1477–85
43. Fung JW, Zhang Q, Yip GW, Yu CM. Reversible left ventricular dyssynchrony and heart failure induced by right ventricular pacing. *Int J Cardiol* 2008;134:117–119
44. Gervasio A. Lamas, MD; Kenneth A. Ellenbogen, MD; Evidence Base for Pacemaker Mode Selection From Physiology to Randomized Trials; *Circulation*.2004;109:443-451
45. Gibson DG, Francis DP. Clinical assessment of left ventricular diastolic function. *Heart* 2003;89:231–238
46. Hasselberg NE, Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(2):217-224

47. Ho Carolyn Y, Solomon Scott D. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation* 2006;113:e396-8
48. Ishikawa T, Kimura K, Miyazaki N, et al. Diastolic mitral regurgitation in patients with first-degree atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1927-31
49. Kaul S. The interventricular septum in health and disease. *Am Heart J* 1986; 112: 568-81. 15. Klima U, Guerrero JL, Vlahakes GJ. Contribution of the interventricular septum to maximal right ventricular function. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 250-5
50. Kaye G, Stambler BS, Yee R. Search for the optimal right ventricular pacing site: design and implementation of three randomized multicenter clinical trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:426-33
51. Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, Lin D, Goldberg LR, Marchlinski FE, Frankel DS. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014;11:1619-1625
52. Kim JB, Spevack DM, Tunick PA, Bullinga JR, Kronzon I, Chinitz LA, Reynolds HR. The effect of transvenous pacemaker and implantable cardioverter defibrillator lead placement on tricuspid valve function: an observational study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(3):284-287
53. Kiehl, MD, Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved ventricular systolic function; *Heart Rhythm* 2016;13:2272-2278

54. Kjaergaard J, Ghio S, St. John Sutton M, Hassager C. Tricuspid annular plane systolic excursion and response to cardiac resynchronization therapy: results from the REVERSE trial. *J Card Fail* 2011;17: 100–7
55. Klustein M, Balkin J, Butnaru A, Ilan M, Lahad A, Rosenmann D. Tricuspid incompetence following permanent pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32 Suppl 1:S135-7
56. Kojuri J, Atabati E, Moslemi S. Assessment of BNP level in patients with single chamber and dual chamber pacemakers. *Int Cardiovasc Res J* 2010;4(3):118–22.
57. Koss KL, Kranias EG. Phospholamban: a prominent regulator of myocardial contractility. *Circ Res* 1996;79:1059–1063
58. Sciarretta S, Paneni F, Palano F, Chin D, Tocci G, Rubattu S, Volpe M. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and inflammatory processes in the development and progression of diastolic dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:467–477
59. Krupa W, Kozłowski D, Tybura S, Świątecka G, Raczak G, Kubica J, Sielski S: Kliniczno-echokardiograficzna ocena niedomykalności zastawki trójdziałnej u pacjentów ze stałą stymulacją serca. *Folia Cardiol* 2004, 11, 10,751–763
60. Lamas GA, Pashos CL, Normand SLT, et al. Permanent pacemaker selection and subsequent survival in elderly Medicare pacemaker recipients. *Circulation*. 1995; 91:1063-1069

- 61. Leibowitz DW, Rosenheck S, Pollak A, Geist M, Gilon D: Transvenous pacemaker leads do not worsen tricuspid regurgitation: a prospective echocardiographic study. *Cardiology* 2000, 93, 74–77**
- 62. Leong DP, Mitchell AM, Salna I, et al. Long-term mechanical consequences of permanent right ventricular pacing: effect of pacing site. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:1120–6**
- 63. Luca Botto G, Ricci RP, Benezet JM, et al. Managed ventricular pacing compared to conventional dual-chamber pacing for elective replacement in chronically paced patients: results of the Prefer for Elective Replacement MVP (PreFER MVP) randomized study. *Heart Rhythm* 2014 Jun;11(6):992-1000**
- 64. Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, et al. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. *J Card Fail* 2010;16:293–300**
- 65. Miwa Kikuchi, MD, Kaoru Tanno, MD, Fumito Miyoshi, MD et al, Long-term effectiveness of right septal pacing vs right apical pacing in patients with atrioventricular block. *Journal of Arrhythmia*;2012;28:214-218**
- 66. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zaca V, Ballo P, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med.* 2011;30(1):71-83**
- 67. Mohammad Q. Najib MD, Satya S. Vittala MBBS, Suresh C. MD, Predictors of Severe Tricuspid Regurgitation in Patients with Permanent Pacemaker or Automatic Implantable Cardioverter-Defibrillator Leads, *Tex Heart Inst J* 2013; 40(5):529-533**

68. Molina L, Sutton R, Gandoy W, Reyes N, Lara S, Limon F, Gomez S, et al. Medium-term effects of septal and apical pacing in pacemaker-dependent patients: a doubleblind prospective randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(2):207-214
69. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–83
70. Murakami Y, Tsuboi N, Inden Y, et al. Difference in percentage of ventricular pacing between two algorithms for minimizing ventricular pacing: results of the IDEAL RVP (Identify the Best Algorithm for Reducing Unnecessary Right Ventricular Pacing) study. *Europace* 2010;12:96–102
71. Mutlak D, Aronson D, Lessik J et al Functional tricuspid regurgitation in patients with pulmonary hypertension: is pulmonary artery pressure the only determinant of regurgitation severity?. *Chest* 2009; 135(1):115-121.
72. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, Bonow RO, Kadish AH, Goldberger JJ. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1883–1888.
73. Narula OS, Scherlag BJ, Samet P: Pervenous pacing of the specialized conducting system in man. His bundle and A-V nodal stimulation. *Circulation* 41:77-87, 1970
74. Nielsen JC, Andersen HR, Thomsen PE, et al. Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome randomized to single-chamber atrial or ventricular pacing *Circulation.* 1998;97:987-995

75. Nunes MC. Effect of Pacing-Induced Ventricular Dyssynchrony on Right Ventricular Function, *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011 Feb;34(2):155-62
76. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, et al: Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 47:1938-1945, 2006
77. Olshansky B, Day JD, Lerew DR, Brown S, Stolen KQ, Investigators IRS. Eliminating right ventricular pacing may not be best for patients requiring implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2007;4:886–91
78. Oscar Cano, MD*, Joaquín Osca, MD, PhD, Comparison of Effectiveness of Right Ventricular Septal Pacing Versus Right Ventricular Apical Pacing, *Am J Cardiol* 2010;105:1426 –1432
79. Paniagua D, Aldrich HR, Lieberman EH, Lamas GA, Agatston AS: Increased prevalence of significant tricuspid regurgitation in patients with transvenous pacemakers leads. *Am J Cardiol* 1998, 1, 82, 1130–1132
80. Pastore G et al. Left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular apical pacing: relevance of baseline assessment. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(11):1456-1462
81. Peerawut Deeprasertkul, MD, Amit B. Sharma, MD, John Ip, MD. Beyond MADIT. *Journal of Arrhythmia.* 2013;29;6:334-337

82. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, McVeigh E. 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.
83. Porapakkham MD et al Impact of Right Ventricular Pacing on Right Ventricular Function, *J Med Assoc Thai* 2012; 95 (Suppl. 8): S44-S50
84. Quander et al. Worsening Left Ventricular apical strain early after right ventricular pacing, *Ultrasound in Med. And Biol.*, Vol 29, No 2, 2013
85. Rasha Al-Bawardy MD, Amar Krishnaswamy MD, Mandeep Bhargava MD, Tricuspid Regurgitation in Patients With Pacemakers and Implantable Cardiac Defibrillators: A Comprehensive Review. *Clin Cardiol.* 2013 36, 5, 249-254
86. Richard J. Hillock, Harry G. Mond. Pacing the right ventricular outflow tract septum: time to embrace the future. *Europace* 2012;14:28–35
87. Robboy SJ, Harthorne JW, Leinbach RC, Sanders CA, Austen WG: Autopsy findings with permanent pervenous pacemakers. *Circulation* 1969, 39, 495–501
88. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. *J Med Assoc Thai* Vol. 95 Suppl. 8 2012 S49 Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713
89. Sagar S, ShenWK, Asirvatham SJ, et al. Effect of long-term right ventricular pacing in young adults with structurally normal heart. *Circulation* 2010;121:1698–705

90. Sakai M, Ohkawa S, Ueda K, Kin H, Watanabe C, Matsushita S, Kuramoto K, Sugiura M, Takahashi T, Takenaka K: Tricuspid regurgitation induced by transvenous right ventricular pacing: echocardiographic and pathological observations. *J Cardiol* 1987, 17, 311–320
91. Scherlag BJ, Kosowsky BD, Damato AN: A technique for ventricular pacing from the His bundle of the intact heart. *J Appl Physiol* 22:584-587, 1967
92. Sengelov, MB et al Global Longitudinal strain is a superior predictor of all-cause mortality in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Dec;8(12):1351-9
93. Seo, Y., Ishizu, T., Sakamaki, F., Yamamoto, M., Machino, T., Yamasaki, H. et al, Mechanical dyssynchrony assessed by speckle tracking imaging as a reliable predictor of acute and chronic response to cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:839–846
94. Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, et al., and the DAVID Investigators. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID Trial. *Heart Rhythm* 2005;2:830–4
95. Sobol BJ, Botex G, Emirgil C, Gissen H: Valvular Insufficiency Occurring During Cardiac Catheterization. *Am J Cardiol* 1964, 14, 533–536
96. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, Kim WY, Kristensen BO, Hansen PS. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for sever heart failure. *Circulation* 2002;106:2078–84

97. Sperzel J, Jung M, Gerog M, et al. First clinical experience with a new algorithm to avoid unnecessary right ventricular pacing in patients with preserved intrinsic conduction. ICPEs. Rome: World Congress; December 2007. ;
98. Sweeney MO, Shea JB, Fox V, et al. Randomized pilot study of a new atrial-based minimal ventricular pacing mode in dual-chamber implantable cardioverterdefibrillators. *Heart Rhythm* 2004;1:160–7
99. Stambler BS, Ellenbogen KA, Orav EJ, et al. Predictors and clinical impact of atrial fibrillation after pacemaker implantation in elderly patients treated with dual chamber versus ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26: 2000–2007
100. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, et al. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the Multicenter Automatic Defibrillator Trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:359–65
101. Stockburger M, Gomez-Doblas JJ, Lamas G, et al. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail* 2011;13:633–41
102. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007;357:1000–8
103. Sweeney MO, Ellenbogen KA, Casavant D, et al. Multicenter, prospective, randomized safety and efficacy study of a new atrial-based managed ventricular pacing mode (MVP) in dual chamber ICDs. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:811–7

104. Sweeney MO, Ellenbogen KA, Tang AS, et al. Atrial pacing or ventricular backup-only pacing in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Heart Rhythm* 2010;7:1552–60
105. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effects 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; 23:2932-2937
106. Sweeney MO, Shea JB, Fox V, et al. Randomized pilot study of a new atrial-based minimal ventricular pacing mode in dual-chamber implantable cardioverterdefibrillators. *Heart Rhythm* 2004;1:160–7
107. Szulik, MD The Incremental Value of Right Ventricular Indices for Predicting Response to Cardiac Resynchronization Therapy, *JASE* Volume 24, Issue 2, Pages 170–179
108. Tanaka, H., Hara, H., Saba, S., Gorcsan, J. III. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy by speckle tracking echocardiography using different software approaches. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:677–684
109. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–95

110. **Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after longterm right ventricular apical pacing in the young. J Am Coll Cardiol 2001;37:2093–100**
111. **Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. Circulation 2004;110:3766–72**
112. **The DAVID 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;288:3115–23**
113. **Tops LF, Suffoletto MS, Bleeker GB, Boersma E, van der Wall EE, Gorcsan J III, Bax JJ. Speckle-tracking radial strain reveals left ventricular dyssynchrony in patients with permanent right ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2007;50:1180–1188**
114. **Udo E, M.D. Risk of heart failure- and cardiac death gradually increases with more right ventricular pacing International Journal of Cardiology 185 (2015) 95 – 100**
115. **Weber KT, Brilla CG, Campbell SE. Regulatory mechanisms of myocardial hypertrophy and fibrosis: results of in vivo studies. Cardiology 1992;81:266–273.**
116. **Webster G, Margossian R, Alexander ME, et al. Impact of transvenous ventricular pacing leads on tricuspid regurgitation in pediatric and congenital heart disease patients. J Interv Card Electrophysiol. 2008;21:65–68**

117. Wharton JM, Sorrentino RA, Campbell P, et al. Effect of pacing modality on atrial tachyarrhythmia recurrence in the tachycardia-bradycardia syndrome: preliminary results of the Pacemaker Atrial Tachycardia Trial. *Circulation*. 1998; 98 (suppl I): I-494. Abstract
118. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H et al. Dualchamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) trial. *JAMA* 2002;288:3115–23.
119. Yasutsaka Hirayama MD, Yuichiro Kawamura MD, Tatsuya Saito MD, et al. A Comparison of the Acute Phase Cardiac Function Between Septal and Apical Right Ventricular Pacing in Individual Patients. *J Arrhythmia* 2009; 2:70-76
120. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009;361:2123–34
121. Pugazhendhi Vijayaraman, MD, FHRS Permanent His Bundle Pacing Reduces Mortality/Morbidity In Pacemaker Population Compared to Right Ventricular Pacing DENVER, May 9, 2013 – Late-Breaking Clinical Trials will be revealed at Heart Rhythm 2013, the Heart Rhythm Society’s 34th Annual Scientific Session
122. Francesco Zanon, MD, FHRS et al. The Hisian pacing: technical and clinical outcome in a long-term follow-up. *EP Europace*, Volume 19, Issue suppl_3, 1 June 2017, Pages iii206–iii208

- 123. Sciarretta S, Paneni F, Palano F, Chin D, Tocci G, Rubattu S, Volpe M. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and inflammatory processes in the development and progression of diastolic dysfunction. Clin Sci (Lond) 2009;116:467–477**
- 124. Sohn MD, PhD et al. Predictors of an adverse clinical outcome in patients with long-term right ventricular apical pacing, 2017, JJCC-1502**
- 125. YasutakaHirayama,MD Functional characteristics of left ventricular synchronization via right ventricular outflow-tract pacing detected by two-dimensional strain echocardiography; 2016 JapaneseHeartRhythmSociety J Arrhythm. 2017 Feb;33(1):28-34**

