

Медицински Университет - София
Катедра по Вътрешниболести

Д-Р СВЕТОСЛАВ НИКОЛАЕВ КУРТЕВ

**Предиктори за отговор към ресинхронизираща терапия (CRT) при
пациенти със сърдечна недостатъчност**

Научен ръководител: доц. д-р Добрин Йотков Василев, дм

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА НАУЧНА И ОБРАЗОВАТЕЛНА
СТЕПЕН „ДОКТОР”**

ДОКТОРСКА ПРОГРАМА “КАРДИОЛОГИЯ”

София, 2019

Дисертационният труд е написан на 132 стандартни печатни страници, онагледен с 23 фигури, 6 таблици и схеми. Библиографията съдържа 322 заглавия, от които 9 на кирилица и 313 на латиница.

Във връзка с дисертационния труд са реализирани публикации и участия в научни форуми.

Изследванията във връзка с дисертационния труд са извършени в клиника по Кардиология към УМБАЛ“Александровска“, София.

Докторантът работи като Завеждащ Отделение по Електрокардиостимулация и електрофизиология към Клиника по Кардиология, УМБАЛ“Александровска“, София и е асистент към Медицински Университет -София.

Дисертационният труд е обсъден на заседание на научния съвет към Катедра по Вътрешни болести към Медицински Университет - София на 03.12.2019 г. и е насочен за официална защита пред научно жури в състав:

Официални рецензенти:

1. Полк. проф. д-р Ивайло Рилков Даскалов, дм
2. Доц. д-р Кирил Карамфилов Карамфилов, дм

Становища:

1. Проф. д-р Снежанка Томова Тишева-Господинова, дн
2. Проф. д-р Иван Томов Груев, дм
3. Проф. д-р Доброслав Станимиров Кюркчиев, дн

Материалите по защитата са на разположение в деловодството на Катедра по Вътрешни болести.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 27.04.2020 г. от 15.00 часа.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ВКНП - вътрекамерно нарушение на проводимостта

ВСС - внезапна сърдечна смърт

ДББ - десен бедрен блок

ДК - дясна камера

ДП - дясно предсърдие

ЕКГ – електрокардиография

ЕхоКГ - ехокардиография

ЛББ - ляв бедрен блок

ЛК - лява камера

ЛПХБ - ляв преден хемиблок

СН - сърдечна недостатъчност

ФИ - фракция на изтласкване

АТР – antitachycardiapacing, анти-тахикарден пейсинг

BNP – brain natriuretic peptide

CRT - сърдечна ресинхронизираща терапия

CRT-P - ресинхронизатор без дефибрилатор

CRT-D - ресинхронизатор с дефибрилатор

CRT/ICD - комбинирано устройство CRT и ICD

CS - коронарен синус

ICD - имплантируем кардиовертер дефибрилатор

LVAD - устройства, подпомагащи лявата камера

MP – митрална регургитация

MPP – multipoint pacing

MRI -магнитен резонанс

ms - милисекунди

NYHA - New York Heart Association

СЪДЪРЖАНИЕ:

1. ВЪВЕДЕНИЕ	5
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	8
2.1. Дефиниция и епидемиология на сърдечната недостатъчност.....	8
2.2. Сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT).....	8
2.3. NYHA (New York Heart Association) класификация.....	12
2.4. Широчина на QRS комплекса.....	12
2.5. Ефект на CRT върху QRS комплекса.....	16
2.6. Пациенти, неотговарящи на терапията (nonresponders).....	20
2.7. Патогенетична роля на възпалението при СН.....	30
3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	35
4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	36
4.1. Материали.....	36
4.2. Методи.....	37
5. РЕЗУЛТАТИ	44
5.1. Демографски характеристики.....	44
5.2. Резултати на шести месец.....	47
5.3. Сравнение между изходни ЕхоКГ и ЕКГ показатели и ЕхоКГ и ЕКГ показатели измерени на 6-ти месец от терапията.....	47
5.4. Корелационна зависимост между ЕхоКГ и ЕКГ показатели, измерени на Изходно ниво.....	54
5.5. Корелационна зависимост между ЕхоКГ и ЕКГ показатели, Измерени на 6-ти месец.....	55
5.6. Асоциация между нива на цитокини и тип отговор към CRT терапията.....	57
5.7. Статистически модели за оценка на променливите, предсказващи типа отговор към CRT терапия.....	58
6. ОБСЪЖДАНЕ	70
6.1. Демографска характеристика на избраната група.....	70
6.2. Респондери и нереспондери в изследваната група.....	78
6.3. Смъртност на 6-ти месец.....	80
6.4. Определени предиктори за отговор.....	80
6.5. Тип електроди.....	84
6.6. Процент бивентрикуларен пейсинг.....	85
6.7. Предсърден пейсинг и отговор.....	86
6.8. Остър хемодинамичен отговор.....	87
6.9. Вътрекамерно електрическо закъснение между електродите.....	88
6.10. Радиографски определен разстояние между ДК и ЛК електрод и Отговор към CRT.....	89
6.11. Позиция на ДК и ЛК електрод.....	90
6.12. Имунологични маркери.....	92
6.13. Алгоритъм.....	95
7. ИЗВОДИ	96
8. ПРИНОСИ	98
9. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	98
10. БИБЛИОГРАФИЯ	102

1. ВЪВЕДЕНИЕ

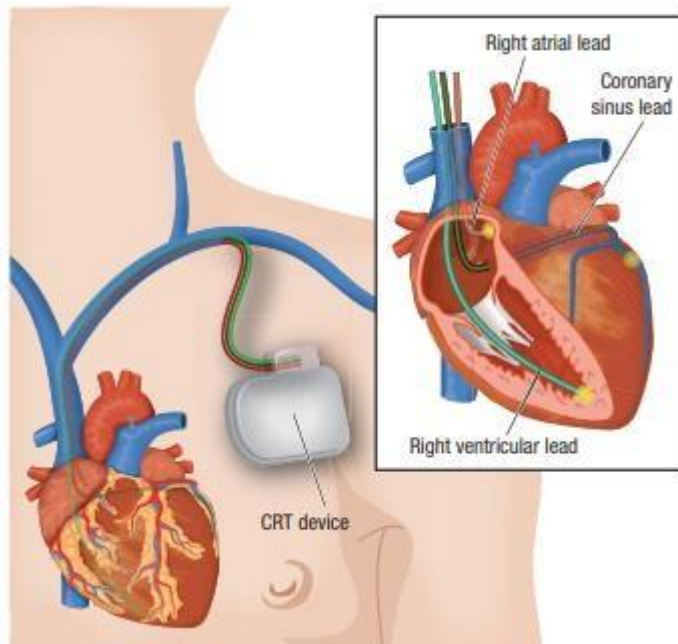
Сърдечната недостатъчност (СН) представлява сериозен глобален здравен проблем. В зависимост от начина на дефиниране, между 1% и 2% от възрастната популация в развитите страни страда от СН, като при пациентите над 70 г. процентът на засегнатите достига до 10%.^{184,210,28,49} Сред пациентите над 65 годишна възраст, оплакващи се от задух и умора, един от всеки шест има неразпознатата СН.^{280,85} Изчислено е, че доживотният риск за развитие на СН в популацията на 55 години е 33% за мъже и 28% за жени.²⁸ Развитите държави използват между 1% и 2% от целия си здравен бюджет за лечение на пациенти с това състояние. СН е най-честата изолирана причина за хоспитализация в Съединените щати, като нивото на рехоспитализации е високо, а престоят в болницата е относително дълъг.

Пред последните 20-30 години медикаментозната терапия на СН претърпя революция, като в терапевтичната схема, освен диуретици и дигиталисови препарати, бяха включени още АСЕ инхибитори, бета блокери, алдостеронови антагонисти, сартани, а в последните години също иселективни и специфични инхибитори на електрическия *I*поток (ivabradine), както и комбинацията от неприлизинов инхибитор със сартан (sacubitril/valsartan). Въпреки безспорната успеваемост на медикаментозната терапия, регистрирана като покачване продължителността на живота и подобряване на неговото качество, се оказва недостатъчна за лечение на пациенти в напреднала фаза на заболяването, където се наблюдава медикаментозна резистентност. Независимо от намаляване процента на внезапната сърдечна смърт (ВСС) при тези пациенти, посредством терапия с бета блокери, профилактанетой само с медикаменти е недостатъчно и неефективно.

На този етап, в лечението на СН, намират място три типа механични устройства – сърдечната ресинхронизираща терапия (CardiacResynchronizationTherapy, CRT) за лечение на медикаментозно рефрактерна СН, имплантируемкардиовертердефибрилатор (ImplantableCardioverterDefibrillator, ICD) за профилактика на ВСС и устройства, подпомагащи лявата камера (LVAD) за палиативно лечение или мост към сърдечна трансплантация.

CRT е доказан метод за лечение на медикаментозно рефрактерна СН. Тя представлява подкожно имплантиран кардиостимулатор, под нивото на ключицата, с

два или три електрода, достигащи до дясна камера (ДК), дясно предсърдие (ДП) и лява камера (ЛК), през синус коронариус (CS) на повърхността на сърцето (Фиг. 1).



Фигура 1. Схематично представяне на позициите на електродите в сърцето при пациент с имплантирано CRT устройство (Модифицирано по McAloonetal. Br J HospMed (Lond)2017 Jun 2;78(6):312-319)

Те имат за цел да синхронизират сърдечното съкращение, както между отделните кухини, така и между отделните участъци на лява камера. Основният субстрат на действие на CRT е междукамерната и интракамерната механична и електрическа диссинхрония, която се наблюдава при пациентите със СН. Пълният ефект от лечението не настъпва моментално след имплантацията, а е отложен във времето, като са необходими около 6 месеца за определяне степента на отговор.

Пациентите след имплантация на CRT могат да бъдат разделени на такива, отговарящи на терапията (респондери); пациенти, неотговарящи на терапията (нереспондери); и отговарящи много добре на терапията (супер-респондери). Въпреки огромното количество натрупани данни и брой имплантации, до момента липсват сигурни предиктори за отговор към терапията преди имплантацията, като данните от големите рандомизирани клинични проучвания показват между 20% и 30% нереспондери. При много голяма част от пациентите, имплантацията се извършва перкутанно, с локална анестезия и малък разрез подключично, без необходимост от обща анестезия. Това представлява огромно предимство при пациентите със СН, защото освен удобство за пациента и по-кратък възстановителен постоперативен период, избягва рисковете и усложненията, съпътстващи общата анестезия.

Към устройството може да бъде добавено допълнително ICD, с оглед превенция на ВСС. За целта съществуват комбинирани устройства CRT/ICD, като е необходимо ДК електрод да бъде с дефибрилационенкойл/койлове за ключване на електрическа верига, обезпечаваща ефективна дефибрилация. Освен възможност за осъществяване на дефибрилация, комбинираните устройства имат способност да извършват анти-тахикарденпейсинг (antitachycardiaracing, ATP). Той представлява краткотраен ДК или бивентрикуларенпейсинг, с честота малко над тази на наличната тахикардия, който повлича тахикардията и внезапно спира, като така я погасява. По този начин е възможно ефективно погасяване на по-голяма част от бавните и бързите камерни тахикардии, без да е необходимо време за зареждане на кондензатора (около 30 сек.), избягвайки изразходване на голямо количество енергия от батерията и без съпътстващата силна болка при извършване на дефибрилация. На неефективен ATP се доставя електрошок.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Дефиниция и епидемиология на сърдечната недостатъчност

Сърдечната недостатъчност (СН) се дефинира като абнормност на сърдечната структура и функция, водеща до неспособност на сърцето да доставя адекватно количество кислород, за да задоволи метаболитните изисквания на органите и тъканите в тялото.¹⁷⁵ Пациентите често страдат от голямо разнообразие от симптоми, включващи задух, отоци по глезените, умора и ограничен физически капацитет. Приблизително, около 2% от възрастната популация в развитите страни страда от СН.

Повечето от пациентите са на възраст над 70 години и около половината имат фракция на изтласкване (ФИ) под 50%.¹⁷⁵ Около 1% от спешните хоспитализации на възрастни се дължат на СН, като се предполага, че процентът нараства на 4%, ако се вземат предвид фактори, свързани с подценяване и неправилна дефиниция на диагнозата.¹⁷⁵ В проучването EuroHeartFailureSurvey, 36% от пациентите със СН са с левокамерна (ЛК) дисфункция, с ФИ $\leq 35\%$. От тези с ЛК дисфункция и ФИ $\leq 35\%$, 41% са с продължителност на QRS комплекса над 120 милисекунди (ms), 7% са с десен бедрен блок (ДББ), 34% са с ляв бедрен блок (ЛББ) или вътрекамерно нарушение на проводимостта (ВКНП) и само 17% имат QRS комплекс 150 ms.¹³⁸ В регистъра ItalianNetwork on CHF, 1391 пациента (25%) са имали пълен ЛББ, 336 (6%) са с пълен ДББ и 339 са имали други форми на ВКНП.⁵⁵ Годишно, нововъзникнал ЛББ сред популацията от пациенти с ЛК систолна дисфункция и СН е около 10%.⁵⁵

СН засяга около 800 000 пациента в Обединеното кралство (при приблизителна популация от 66 милиона за 2017), като половината от тях имат СН с редуцирана ФИ (под 35%).¹⁷⁵ Смъртността вследствие на СН, година след поставяне на диагнозата, е около 30-40%, което многократно надхвърля смъртността при множество малигнени заболявания.⁶³ Няколко фармакологични медикамента, като ангиотензин рецепторни блокери²⁵⁶, бета блокери¹⁹⁷, минералкортикоидни рецепторни антагонисти²⁰⁷ и ангиотензин рецептор неприлизинов инхибитор¹⁹⁸ сигнификантно подобряват смъртността и заболеваемостта от СН. Независимо от огромния напредък в медикаментозното лечение на заболяването, честотата и заболеваемостта продължават да растат, като крайната прогноза остава лоша.¹⁷⁵

2.1.2. Сърдечна недостатъчност с ниска фракция на изтласкване и сърдечна дисинхрония

Много пациенти със СН и редуцирана ФИ развиват дисинхронна контракция на сърдечния мускул в резултат на подлежащи нарушения в проводимостта на тъканите. Това причинява неадекватна контракция на миокарда и води до клинична симптоматика и лоша прогноза. Сърдечната дисинхрония е комплексен и мултифакторен процес, нарушаващ функцията на сърцето.³⁶ Удължаването на предсърдно-камерното провеждане влияе върху началото на систолата и пълненето в ранната диастола на сърцето. Със закъсняваща камерна контракция, левокамерното диастолично налягане надхвърля левопредсърдното налягане и това води до развитието на функционална митрална регургитация (МР).³⁶ Нарушаването на камерното преднатоварване води до нарушена камерна контрактилност по механизма на Frank-Starling. Освен това, наличието на интракамерно и междукамерно закъснение в провеждането, причинява асинхронна контракция на лявата камера, което води до понижен ударен обем, левокамерна ФИ и системно систолично налягане.⁵⁵ Камерната дисинхрония води до некоординирана контракция на папиларните мускули и допълнително допринася за развитието и прогресията на функционалната МР, като крайният резултат от тези процеси е обратно ремоделиране на лявата камера и тежка симптоматична систолическа дисфункция.¹⁶

2.2. Сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT)

Сърдечната ресинхронизираща терапия (Cardiac Resynchronization Therapy, CRT) представлява техника на пейсиране, която променя степента на електромеханична дисинхрония при пациенти с медикаментозно рефрактерна СН. Основният субстрат на CRT е електромеханичната дисинхрония, като повлияването ѝ води до допълнителни хемодинамични и антиаритмични ефекти, поради постигане на по-физиологичен модел на реполаризация.³⁶ Камерната ресинхронизация подобрява цикъла на електрическа активация, което води до образуването на по-координирана и ефективна левокамерна контракция, съчетано с намаляването на функционалната МР. Това води до повлияването на редица невромускулни механизми, водещи не само до спиране на прогресията на заболяването, но и до регресия на левокамерната дисфункция, намаляване на обеми и размери на сърдечните кухини и подобряване на прогнозата на пациентите.

CRT представлява двукухиннапейсмейкърна система с допълнителен електрод в клон на синус коронариус, позволяващ синхронно пейсиране на дясна и лява камера (Фигура 1). Имплантирането се извършва под местна анестезия с малък разрез и перкутанни техники, като не се изисква специална подготовка на пациентите и избягва общата анестезия, която е рискована при тази група от пациенти. Към ресинхронизиращата система може да се добави и ICD, с което да се профилактира ВСС чрез алгоритми за погасяване на камерни аритмии и/или чрез електрическа дефибрилация. Според наличието на ICD, устройствата се разделят на ресинхронизатори с дефибрилираща функция (CRT-D) и ресинхронизатори без дефибрилираща функция (CRT-P).

2.2.1. История на ресинхронизиращата терапия в България

През 2000 г., за първи път в България, чрез интраоперативно поставени четири електрода, Гацов и съавт. осъществяват ресинхронизация на съкращенията на сърдечните кухини в ранния постоперативен период (1 час до 24 часа) при 15 пациента с проводни нарушения и влошена ЛК функция, което води до подобряване на преживяемостта.^{314,315,97} През 2002 г. д-р Св. Йовев имплантира първия електрокардиостимулатор за ресинхронизираща терапия (CRT), а през 2006 г. първото CRT-Устройство.^{317,318} През 2013 г. е имплантирано за пръв път CRT-D устройство в Югоизточна Европа, съвместимо с ядрено магнитен резонанс (MRI).³¹⁶ През 2007 г. Станева и съавт. за пръв път у нас прилагат ЕхоКГ за оценка на пациенти преди имплантацията на CRT, позициониране на електрода и постпроцедурно проследяване, а впоследствие създава ЕхоКГ протокол за проследяване на пациентите.^{319,320,126}

2.2.2. Ползи от ресинхронизиращата терапия

През последните 20 години CRT се превърна в една от най-ефективните терапии за пациенти с левокамерна систолна дисфункция, широк QRS комплекс и медикаментозно рефрактерна СН. Приложимостта на терапията, обаче, е ограничена само до около 25-30% от популацията пациенти със СН. Множество рандомизирани, проспективни, мултицентрови и кръстосани проучвания доказаха ползата от CRT при пациенти със СН и редуцирана ФИ. При пациенти с доказана механична дисинхрония, CRT редуцира смъртността и броя на хоспитализациите.^{38,57} В тази група CRT подобрява още качеството на живот^{57,183,261} симптоматиката³, функционалния капацитет³ и

намалява левокамерните обеми и размери¹⁶³. Таблица 1 резюмира изводите от най-големите рандомизирани проучвания в тази област.

Таблица 1. Големи рандомизирани проучвания за CRT

Проучване	N	Дизайн	Критерии за включване	Критерии за отговор	Изводи
COMPANION ³⁸	1520	Двойно рандомизира оптимална медикаментозна терапия с/у CRT-P или CRT-D, 15 месеца проследяване	сляпо, NYHA III и IV, ЛК ФИ<35%, QRS> 120 ms	Първична цел – обща смъртност или хоспитализации Вторична цел – обща смъртност, сърдечносъдова смъртност	CRT-P и CRT-D редуцират общата смъртност и хоспитализациите
CARE HF ⁵⁷	813	Двойно рандомизира оптимална медикаментозна терапия с/у CRT-P, 29,4 месеца проследяване	сляпо, NYHA III и IV, ЛК ФИ<35%, QRS> 120 ms	Първична цел – обща смъртност или хоспитализации Вторична цел – обща смъртност, NYHA Ф.К., качество на живот	CRT-P редуцира общата смъртност, NYHA Ф.К. и подобрява качеството на живот
REVERSE ¹⁶³	610	Двойно рандомизира CRT on/у CRT off, 12 месеца проследяване	сляпо, NYHA II и I, ЛК ФИ<40%, QRS> 120ms	Първична цел – процент влошаване на СН като индекс, ЛК систолен обем, хоспитализации за СН и обща смъртност	CRT-P/D не променя първичната крайна цел, редуцира ЛК систолен обем и хоспитализациите за СН
MADIT-CRT ¹⁸³	1820	Единично рандомизира CRT-D с/у ICD, 12 месеца проследяване	сляпо, NYHA II и I, ЛК ФИ<30%, QRS> 130ms	Първична цел – обща смъртност или смъртност от СН. Вторична цел – обща смъртност, ЛК систолен обем	CRT-D редуцира първичната крайна цел и ЛК систолен обем, CRT-D не редуцира общата смъртност
RAFT ²⁶¹	1798	Двойно рандомизира CRT-D с/у ICD, 40 месеца проследяване	сляпо, NYHA III и IV, ЛК ФИ<35%, QRS> 120 ms	Първична цел – обща смъртност или хоспитализации за СН. Вторична цел - обща смъртност, сърдечносъдова смъртност	CRT-D редуцира първичната цел и общата смъртност

Не всички пациенти със СН отговарят еднакво на CRT. Тези с леко намалена ФИ (35-45%) имат полза само при наличие на конвенционални индикации за пейсмейкър терапия и очакваният процент на пейсиране е над 40%. Различните групи пациенти със СН, разделени по NYHA клас, широчина на QRS комплекса, наличие на ЛББ или ДББ, хронично предсърдно мъждене или синусов ритъм, имат също различна прогноза.

2.3. NYHA (New York Heart Association) класификация

Първоначалните проучвания за CRT фаворизираха пациентите с висок функционален клас (III и IV), въпреки че доказателствата за пациентите в IV функционален клас са малко, поради ниския брой включени пациенти (между 7 и 15%). По-късни данни^{183,163} показаха преимущество и при пациентите със СН, ФИ<35% и функционален клас I и II, като демонстрираха подобрене по отношение на сърдечносъдовата смъртност и обратното левокамерноремоделиране. Конкретно при пациентите с I функционален клас ползите остават неясни поради недостатъчния им брой.^{183,163}

2.4. Широчина на QRS комплекса

Широчината на QRS комплекса е един от най-мощните предиктори за отговор към CRT. Подгрупов анализ от MADIT-CRT¹⁸³, REVERSE¹⁶³ и RAFT²⁶¹ недвусмислено демонстрира, че пациентите с QRS по-широк от 150 ms имат най-добра прогноза след имплантацията на CRT. В метаанализа на Cleland et al.⁵⁶, който анализира 5 рандомизирани проучвания (n=3782) на CRT срещу група без активно лечение или само с поставено ICD, се изследват няколко показателя за идентифициране на причини за обща смъртност и първа хоспитализация за влошена СН след имплантацията. Пациентите с предсърдно мъждене и NYHA клас I са били изключени от анализа. Данните показват, че всяка допълнителна милисекунда в широчината на QRS комплекса на ЕКГ преди имплантацията води до подобрена прогноза след имплантацията на CRT. Дефинитивно, пациентите с QRS комплекс от 140 ms до 180 ms са имали нарастващо подобрене.

Пациентите с тесен QRS комплекс (<120-130 ms) нямат ползи от имплантирането на CRT. Проучването EchoCRT²²¹ включва 855 пациента в 115 центъра. Тези пациенти са били със стандартни критерии за имплантация на CRT, QRS комплексът им е бил под 130 ms, но са имали ехографски оценена дисинхрония. Рандомизирани са били в две

групи – група с включено CRT и група с изключено CRT. Първичната крайна цел на проучването е общ показател, включващ обща смъртност и брой хоспитализации по повод на СН. Групата с включено устройство е имала несигнификантно по-висока честота на общия показател (28,7% с/у 25,2%, $p=0,15$). Общата смъртност, обаче, е била сигнификантно по-висока в групата с включено устройство (11,1 с/у 6,4%, $p=0,02$).

2.4.1. QRS морфология

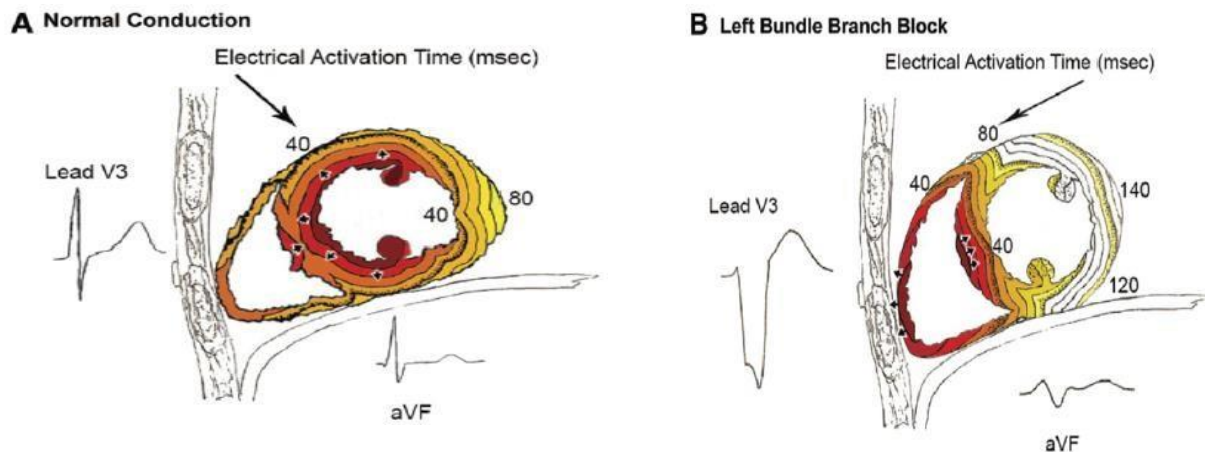
Подгрупов анализ на MADIT-CRT¹⁸³, REVERSE¹⁶³ и RAFT²⁶¹ идентифицира пълния ЛББ с по-добра предикторна стойност за обща смъртност и хоспитализации по повод СН, отколкото ДББ и неспецифичното вътрекамерно забавяне в провеждането. Метаанализ на Cunnington et al.⁶⁴, включващ 6914 пациента с NYHA I до IV функционален клас, левокамерна ФИ $\leq 30-40\%$ и QRS 120-130 ms, показва липса на ползи относно общ показател за сърдечносъдова смъртност и хоспитализации по повод СН, при пациенти с липсващ ЛББ (hazardratio 1,09, 95% интервал на доверителност 0,85-1,39). В проучването MADIT-CRT¹⁸³, при пациенти (n=536) с NYHA I – II, проследени за 7 години, се демонстрира повишен риск за смъртност в групата на пациентите без ЛББ (hazardratio 1,57, 95% доверителен интервал 1,03-2,39).

2.4.2. CRT при пациенти с „истински“ ЛББ и такива с разширен комплекс, без данни за ЛББ

ЛББ се наблюдава често в хода на кардиомиопатии с различна етиология.^{185,196} Смята се, че се дължи на вторично ремоделиране на ЛК и проводната система, свързано с фиброза и ЛК хипертрофия.¹⁹⁰ ЛББ се свързва с дисинхрония на електрическата активация на камерите²⁸⁹, което води до неефективна контракция на ЛК.^{109,285} Класическата дефиниция за ЛББ е приета през 2009 г. от the American Heart Association (AHA), American College of Cardiology Foundation (ACCF) и the Heart Rhythm Society (HRS)²⁵³ и включва QRS > 120 ms, широки нацепени или назъбени R вълни I, aVL, V5 и V6 и RS модел във V5-V6; липса на q зъбци в I, V5 и V6, налични в aVL (тесни q зъбци могат да бъдат налични при липса на миокардна патология); R “peaktime” > 60 ms във V5 и V6, но нормален във V1, V2 и V3, когато малък начален r зъбец може да бъде различен в горните отвеждания; ST сегмент и T вълна с обратна посока на QRS. Началните критерии за продължителност на QRS > 120 ms при ЛББ са базирани на експериментални модели при кучета. По-късно Grant and Dodge¹⁰⁷, проследявайки 128 пациента с QRS > 120 ms и ЛК закъснение в провеждането с нормални ЕКГ предишните 2 години, стигат до извода, че моделът базиран на наблюдения

при

хора и че при 1/3 от пациентите касифицирани с ЛББ, такъв липсва. Те се базират на наблюдението, че QRS комплексът при ЛББ трябва да нарастне минимум с 40 ms от изходните ЕКГ и началният вектор на електрическите сили при ЛББ трябва да бъде различен поради различна активация на септума (Фигура 2). Както е демонстрирано на Фиг. 2, електрическата активация трябва да продължи през интравентрикуларния септум от ДК ендокард към ЛК ендокард, което изисква минимум 40ms.



Фигура 2. Провеждане на електрическия импулс при нормално сърце и наличие на ЛББ (Адаптирано от *CircArrhythmElectrophysiol*2008;1:327–336)

Необходими са допълнителни 50 ms за електрическата активност да достигне до постеролатералната стена на ЛК и още 50 ms за пълното ѝ активиране. Сумарно това прави повече от 140 ms.²²⁹ QRS се удължава с повече от 60 ms, защото електрическата деполяризация при ЛББ не е през бързо провеждащата импулси мрежа на Пуркиние, а директно през миокардните клетки. При нормална активация, електрическата активност на ЛК „засенчва“ активацията на ДК при генерирането на QRS комплекс и първите 30 до 40 ms, като голяма част от импулса се генерира от ляво към дясно. При ЛББ посоката на електрическите сили трябва да бъде различна от нормалната в първите 30 до 40 ms, защото тогава само ДК е активирана и септумът се активира от дясно към ляво. По тази причина и поради факта, че при значима част от пациентите с ЛК хипертрофия и ляв преден хемиблок (ЛПХБ) са изпълнени класическите критерии за ЛББ, без да имат такъв¹⁵, бе предложена нова, по-стриктна дефиниция на ЛББ, включваща QRS комплекс >140ms примъже и повече от 130ms прижени, снацепване и назъбване на QRS в две или повече отвеждания, включващи V1, V2, V5, V6, I, и aVL.²⁵²

Няколко проучвания показват, че стриктната дефиниция на ЛББ предсказва точен отговор към CRT терапия, отколкото класическите критерии. Пациентите със стриктна дефиниция за ЛББ демонстрират значително по-голяма механична дисинхрония (септум към латерална стена, оценена с MRI), сравнени с пациенти с класическата дефиниция на ЛББ или без ЛББ.¹⁰ Съществува добра конкордантност между стриктните ЕКГ критерии за ЛББ и ЕхоКГ определената механична дисинхрония, използвайки strain техника.²¹⁷ Освен това, процентът на отговор към CRT при групата с механична дисинхрония и стриктни критерии за ЛББ достига 95%.²¹⁷ Проучвания, използващи 3D mapping (инвазивни и неинвазивни) и MRI, демонстрират хетерогенна ЛК активация при пациенти с конвенционален ЛББ.^{15,238,218} Използвайки неинвазивна електрокардиография, Varma et al.,²⁸² показват, че пациентите с ЛББ демонстрират хетерогенна и непредвидима ЛК активация, дължаща се на зони на бавна или липсваща проводимост и линии на функционален блок, които варират при пейсиране. Резултатите на Jackson et al.,¹²⁷ използвайки MRI, свеждат моделите на активация при ЛББ до два: хомогенно разпространение на импулса по септум и латерална стена и U модел, различаващ се с линия на блок между септума и латералната стена, със закъсняващо провеждане през септума. Последният модел е описан като тип II и е аналогичен на абнормния модел на активация, първоначално описан от Aurichio¹⁵, на базата на инвазивни електроанатомични мапинг техники. Такъв модел е наличен при приблизително 50% от пациентите с ЛББ, установен с MRI²³⁸ и тези пациенти имат по-добър отговор към CRT.^{282,101,81} Проучване демонстрира обратно ремоделиране на ЛК след CRT имплантация при 100% от пациентите със стриктни критерии за ЛББ и тип II модел на електрическа активация, спрямо 33% при пациенти със стриктни критерии и тип I.¹²⁷ Тези данни показват, че допълнителни изображения преди имплантацията на CRT могат допълнително да дискриминират по-добъротговор.

2.5. Ефект на CRT върху QRS комплекса

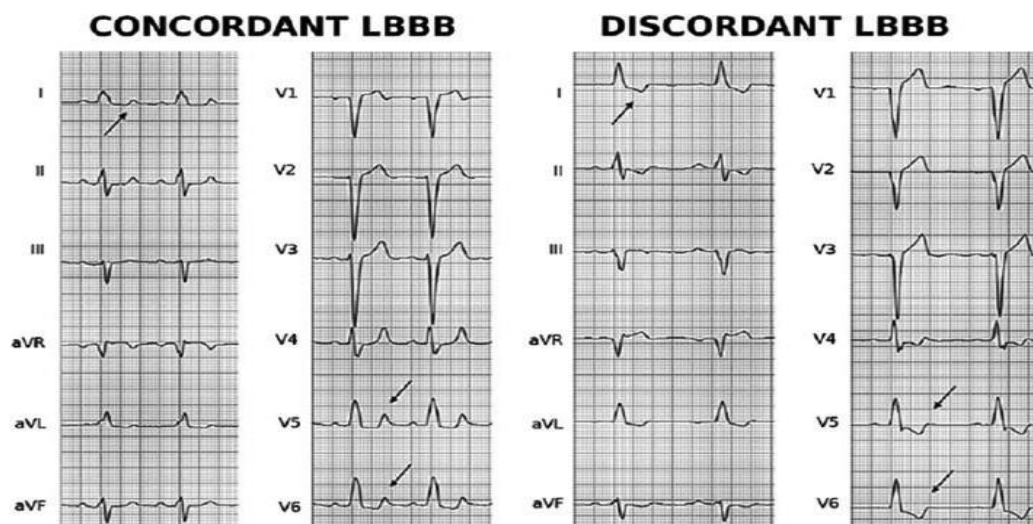
Промяната в продължителността на QRS комплекса след имплантация и асоциацията ѝ с положителен отговор към CRT е обект на изследване повече от декада. Голямо ретроспективно проучване показва, че скъсяването на QRS комплекса след имплантация на CRT може да предскаже обратно ремоделиране на ЛК.²¹⁴ Същото проучване намира добра корелация между намаляване продължителността на QRS

комплекса и понижението на ЛК диастолен и систолен обем и повишението на ФИ. Някои проучвания, обаче, не намират връзка между намаляване на продължителността на QRS след имплантация на CRT и клиничния отговор^{212,164}, докато други докладват положителна корелация^{8,179,157}. От друга страна, удължаването на QRS комплекса след имплантиране на CRT се явява независим предиктор за смъртност и трансплантация.¹²⁵

2.5.1. Конкордантен срещу дискордантен ЛББ

Въз основа на отношението на QRS комплекса към ST сегмента и Т вълната, ЛББ може да бъде разделен на конкордантен и дискордантен. Конкордантният ЛББ се характеризира с позитивна или бифазна Т вълна в I, V5, V6 (или поне две от три), докато при дискордантния ЛББ, Т вълната в същите отвеждания (или поне две от три) е негативна (Фиг. 3). Дискордантната морфология е по-често срещана отконкордантната – серия от 232 пациента с ЛББ, честотата на дискордантен спрямо конкордантен ЛББ е 69 срещу 31%.^{200,135} Различният модел на камерна реполяризация е свързан с различна прогноза при СН, като дискордантният модел на ЛББ е свързан с по-тежки симптоми на СН, напреднала неврохормонална активация и лоша прогноза.¹³⁵

В поданализ на проучването MADIT-CRT¹⁹⁹, включващ 1270 пациента с ЛББ, са определени група с дискордантен ЛББ (72%) и конкордантен ЛББ (28%), като двете групи са проследявани за сърдечносъдови събития, смърт и камерни аритмии за 3,5 годишен период след имплантацията. Пациентите с дискордантен ЛББ са били по-възрастни, с по-тежка изява на СН, с по-високи плазмени нива на brainnatriureticpeptide (BNP), по-лоша прогноза и с по-чести камерниаритмии.



Фигура 3. Конкордантен и дискордантен ЛББ (Адаптирано от Padeletti et al. EP Europace. 2017;20(5):794-800)

2.5.2. Предсърдно мъждене

Предсърдното мъждене (ПМ) често се появява в хода на патогенезата на СН. При пациенти с NYHA клас I, честотата на ПМ е по-малко от 5%^{79,251}, като при пациентите с функционален клас IV честотата надвишава 50%.^{79,255,78} СН променя структурно и електрофизиологично предсърдията. Електрическото ремоделиране на предсърдията включва понижаване на предсърдния рефрактерен период, понижена предсърдна проводимост и повишена хетерогенност на предсърдната реполяризация. Тези промени допринасят за поява и развитие на ПМ.^{189,295} В допълнение, пресорният и обемният свръхтовар на предсърдията водят до механично разтягане на тъканите, което предизвиква повишаване на честотата на аритмиите чрез пусков механизъм на тригериране.^{241,276,269}

Оценката на пациентите с ПМ, сравнени с тези със синусов ритъм, е по-трудна защото са по-възрастни и с повече придружаващи заболявания, което влошава прогнозата на заболяването. Поради тази причина, повечето пациенти с ПМ са били изключвани от проучванията. Според метаанализ³⁰⁰, пациенти с ПМ, получили CRT, са имали еднакво подобрене на левокамерната ФИ от тези в синусов ритъм, но са били с влошена симптоматика и функционален отговор. Сравнени с пациенти със синусов ритъм, са с влошен показател смъртност и по-високо ниво на липса на отговор към терапията. Въпреки инсуфициентните данни, според ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy³⁶, имплантацията се препоръчва като клас IIa, ниво на доказателственост B, ако е възможно достигане на ниво бивентрикуларен пейсинг над 99%.

2.5.3. Морфология на QRS, различна от ЛББ и CRT

Честотата на пациенти със СН и морфология на QRS комплекса, различна от ЛББ, е сравнително голяма и обхваща между 10 и 15% от популацията. Изследване на 877 пациента²⁰⁵ със СН регистрира 7,4% с ДББ и 6,2% с ВКНП срещу 22,9% с ЛББ. Кохорта от 2254 пациента с NYHA II – IV СН⁵⁴ показва сходно разпределение на морфологията на QRS комплекса в популацията – 7,6% с ДББ, 8,7% с ВКНП срещу 30,2% с ЛББ. При анализ на популацията, включена във водещите проучвания за CRT, се вижда, че процентът на пациентите в COMPANION³⁸, CARE-HF⁵⁷, MADIT-CRT¹⁸³, RAFT²⁶¹ и REVERSE¹⁶³ е съответно: за ДББ – 10,6%, 5%, 12,5%, 9%, 9%, за ВКНП – 18,7%, 1%, 17,2%, 11,5%, 11,5% срещу 70,4%, 94%, 70,3%, 72% и 72%. Смъртността в тази група е съизмерима с пациентите с ЛББ. За периода на проследяване между 3,5 и 5

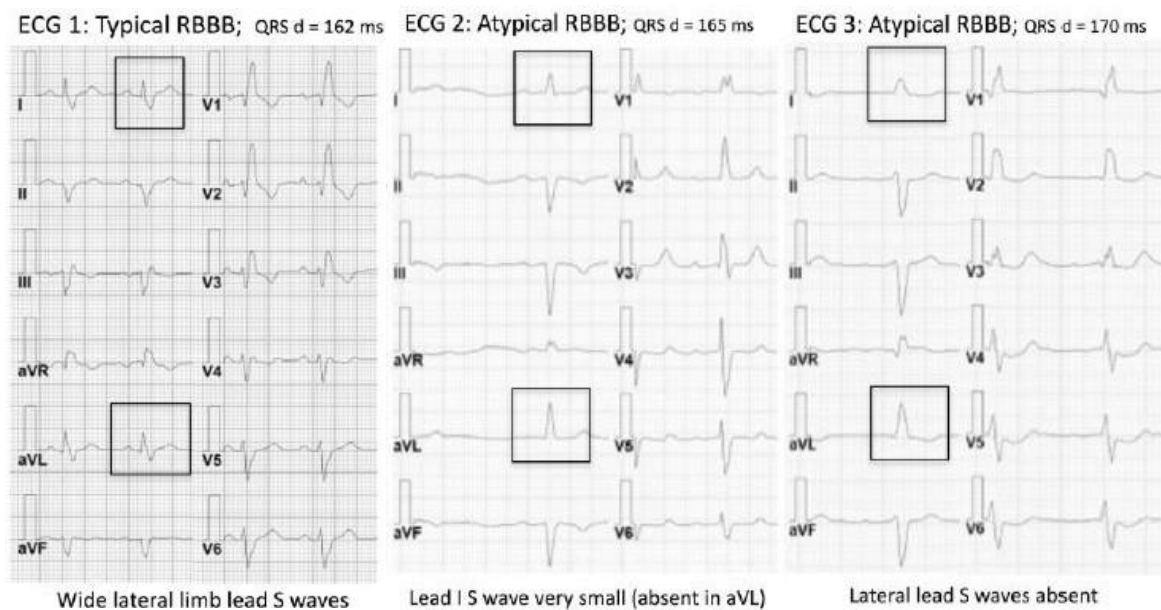
г., пациентите с морфология на QRS, различна от ЛББ, са имали смъртност между 61 и 72%.^{205,1,21} Едно от тези проучвания²¹ показва 29% по-висока смъртност при пациентите с ДББ, сравнени с пациентите с ЛББ ($p=0,035$). Тази разлика се запазва при групата от пациенти с $ФИ < 30\%$, като смъртността за изследвания период е била 77% за ДББ срещу 66% и 62% за пациенти с ЛББ и тесен QRS комплекс ($p=0,008$).

Няколко по-стари проучвания показват повишена смъртност и по-бърза прогресия на СН до краен стадий (трансплантация или LVAD) при пациенти със CRT и ДББ, сравнени с пациенти със CRT и ЛББ.^{301,5} Обсервационно проучване на регистъра Medicare със CRT – D²⁷, включващ над 15 000 пациенти, установява, че наличието на ДББ сигнификантно покачва смъртността на 1-вата и 3-тата година от имплантацията (HR 1.44 и 1,37, $p < 0,001$). При пациентите с исхемична кардиомиопатия и ДББ, най-силните предиктори за смъртност са били NYHA клас IV и възраст над 80 г. Резултатите от големите рандомизирани клинични проучвания при пациентите с морфология, различна от ЛББ, сравнени с пациенти с ЛББ, варират от липса на разлика, до много висока смъртност в групата с неЛББ морфология. Пациентите в CERE-HF⁵⁷ без ЛББ са били разделени на такива с ДББ и неЛББ морфология. В субанализ на REVERSE¹⁰⁴ се наблюдава сигнификантно занижаване по отношение на първичната крайна цел на проучването (процент влошаване на СН като индекс, ЛК систолен обем, хоспитализации за СН и обща смъртност) при групата с ДББ (HR 0.083, 95% CI 0.01–0.69), но не и в групата с ВКНП (HR 0.60, 95% CI 0.22–1.65). Метаанализ⁶⁴ на петте водещи CRT проучвания, включващи 6523 пациента, от които 1766 са били с QRS морфология, различна от ЛББ, не установява сигнификантно повишаване на смъртността или нивото на хоспитализации за СН в групата с липсващ ЛББ (HR 0.99, 95% CI 0.82–1.20). Този извод е съпоставим с резултатите от друг по-ранен метаанализ, който не включва проучването REVERSE.²³⁶

ДББ типично се представя със закъснение само на ДК активация. При някои пациенти с ДББ, обаче, се наблюдава допълнително закъснение в активацията на ЛК.²⁰³ Такива пациенти демонстрират специфичен ЕКГ модел на ДББ с несигнификантен S зъбец в латералните отвеждания (атипичен ДББ)²⁰³ (Фигура 4). Pastoreat al.²⁰⁴ изследват 66 пациента с ДББ, проследени за около 2 г. Те разделят пациентите си на 2 групи: 31 с типичен ДББ и 35 с атипичен ДББ. Наличието на отговор към CRT е дефинирано като повишаване на ЛК систоличен индекс $\geq 15\%$ или редукция на функционалния клас по NYHA ≥ 1 . При пациентите е измерено и закъснението на ЛК, дефинирано като Q-LV интервал (от началото на QRS комплекса до първата негативна или позитивна

дефлексия на ЛК електрограма по време на нативен ритъм). Групата с атипичен ДББ е с по-дълго закъснение на ЛК, сравнена с групата с типичен ДББ (111.9 ± 17.6 срещу 73.2 ± 15.4 ms; $p < 0.001$). При проследяването, в групата с атипичен ДББ, пациентите са били респондери в 71,4% срещу 29% в групата с типичен ДББ, относно ФИ и съответно: в 74% срещу 32,2%, относно NYHA функционален клас.

На този етап, ESC Guidelines for Pacing and Resynchronization Therapy³⁶ препоръчват имплантацията на CRT при пациенти с морфология на QRS комплекса, различна от ЛББ, при широчина QRS ≥ 150 ms и ФИ $\leq 35\%$ като клас Па, ниво на доказателственост В, за подобряване на симптоматиката и редуциране на заболеваемостта и смъртността. При пациентите с QRS между 130 и 149 ms и ФИ $\leq 35\%$, препоръката за имплантация на CRT е клас Пб, ниво на доказателственост В.



Фигура 4. Типичен и атипичен ДББ (Адаптирано от Pastore et al. EP Europace. 2017;20(11):e171-e178)

2.6. Пациенти, неотговарящи на терапията (nonresponders)

Все още липсва консенсус, относно дефинирането на отговарящи на терапията пациенти, т. нар. респондери (responders), което сериозно затруднява сравняването между различните клинични проучвания.⁸⁸ Независимо от наличието на над 20 годишен период на проучване и десетки големи рандомизирани проспективни мултицентрови проучвания, метаанализи и стотици обсервационни съобщения, все още между 20 и 30% от пациентите, отговарящи на критериите за CRT, не отговарят на терапията – т.нар. нереспондери.^{38,57,183} Широчината и морфологията на QRS комплекса остават най-силните предиктори за наличие на отговор. Извън тези два добре известни показателя

за отговор към CRT, има няколко научни съобщения за предиктори на отговор и липса на отговор към CRT. В поданализ на проучването MADIT-CRT, Hsuet al.¹²³ интерпретират данните от ехокардиографско изследване на 752 пациента, 12 месеца след имплантирането на CRT. Установени са няколко предиктора за много добър отговор към CRT: женски пол (oddsratio 1,96, $p=0,001$), липса на предишен миокарден инфаркт (oddsratio 1,80, $p<0,01$), QRS продължителност > 150 ms (oddsratio 1,79, $p<0,01$), ЛББ (oddsratio 2,05, $p<0,01$), индекс на телесна маса под 30 kg/m^2 (oddsratio 1,51, $p=0,035$) и малки изходни обеми на ляво предсърдие (oddsratio 1,51, $p=0,001$). От анализа са били изключени пациентите, които не са преживели 12 месеца след имплантацията на CRT.

Cleland et al.⁵⁶ изследват няколко предефинирани потенциални предиктора за отговор към CRT (възраст, пол, NYHA клас, етиология на СН, QRS морфология, продължителност на QRS, левокамерна ФИ и систолно артериално налягане), като само продължителността на QRS е корелирала с резултата след проследяването. Трябва да се има предвид, че при много от тези анализи не са включени фактори от страна на имплантираното устройство, което неминуемо се отразява на крайния резултат⁵⁸.

Голям брой обсервационни проучвания са проведени с цел да определят потенциални предиктори за отговор към CRT. Повечето от тях са с малко на брой пациенти, статистически недостатъчно достоверни, с нееднороден дизайн и различно дефинирана крайна цел, за да бъдат обобщени в метаанализ, което ограничава научната им стойност. Обсервационните проучвания, обаче, са с тенденция да акцентират върху степента на отговор, във връзка с показатели, свързани с пациента (симптоми, функционален клас и качество на живот), сравнени с проспективните рандомизирани проучвания, които най-често интерпретират комбинирани показатели за смъртност и хоспитализации. Тези проучвания също генерират нови насоки и хипотези, които в последствие могат да бъдат потвърдени или отхвърлени с рандомизирани проучвания.

Таблица 2. Ключови проучвания, проведени с цел определяне на потенциални предиктори за отговор към CRT

Проучване	Брой	Дизайн	Включващи критерии	Критерии за отговор	Изводи
Shanks ²³⁰ (2011)	581	Едно-центрово, 6 месеца	ФИ \leq 35%, QRS \geq 120 ms	Понижение на NYHA с един функционален клас, преживяемост и липса на трансплантация, понижение на $>15\%$ на систолния обем	Предиктори за липса на отговор: Ишемична етиология, 6 минутен тест с ходене с лош начален резултат, малък на брой ехографски показатели за дисинхрония и позиция на ЛК електрод
Lin ¹⁶² (2014)	193	Ретроспективно, едноцентрово, 12 месеца	NYHA II-III функционален клас, ФИ \leq 35%, QRS \geq 120ms	$\geq 5\%$ покачване на ФИ, преживяемост и липса на сърдечна трансплантация	Предиктори за липса на отговор: Липса на ЛББ и неоптимална позиция на ЛК електрод
Rinkuniene ²¹⁶ (2014)	82	Ретроспективно, наблюдателно, едноцентрово, 12 месеца	NYHA III-IV функционален клас, ФИ \leq 35%, QRS \geq 120 ms, ЛББ	Понижение с 1 функционален клас на СН, увеличение с 15% 6 мин. тест с ходене, понижение $\geq 15\%$ на систолния обем	Предиктори за отговор: Ишемична етиология и левокамерен систолен размер ≤ 75 mm.
Sassone ²²⁴ (2015)	243	Ретроспективно, наблюдателно, едноцентрово, 6 месеца	NYHA III-IV функционален клас, ФИ \leq 35%, QRS \geq 120ms	Понижение $\geq 15\%$ на систолния обем, хоспитализации по повод СН, смъртност, първи епизод на продължителна камерна тахикардия	Предиктори за липса на отговор: Ишемична етиология, QRS продължителност ≥ 178 ms, липса на ЛББ, висока сърдечна честота

2.6.1. Оптимална позиция на ЛК електрод при имплантация на CRT

Ранните проучвания за ефикасност на CRT, по отношение на пейсиращото място, определят постеролатералната и латерална стена на ЛК като оптимална позиция на ЛК електрод. Тези позиции са имали предимство пред пейсиране в anterioren или септален клон на CS.^{19,44} Базиран на тези изследвания, препоръките за имплантация на CRT включват таргетиране на anterolateralen, posterolateralen или posterioren клон на CS. По-късно, резултати от няколко проучванията предполагат, че е възможно да съществува хетерогенност при различните пациенти, по отношение на оптималната

позиция на ЛК електрод. Dervalet al.⁷² съобщават, че при малка серия от неischemични пациенти е възможно постигането на оптимална ЛК функция чрез пейсиране на ЛК електрод на позиции, алтернативни на класическите. При сходна серия от пациенти, но с ischemична кардиомиопатия, Spragget al.²⁴⁴ откриват подобни резултати – съществува значителна хетерогенност между пациентите, по отношение на позицията на ЛК електрод, спрямо оптималната помпена функция. Друго по-голямо проучване²³⁴, при пациенти със СН, съобщава за еднакъв клиничен отговор при пациенти с антериорно, латерално или постеролатералнопейсиране. Единствено, апикалнопейсиране е било свързано с лоши резултати относно преживяемостта. Въпреки тази хетерогенност, спрямо оптималната позиция за отговор към CRT, препоръките за място на имплантация на ЛК остават непроменени – антеролатерална, постеролатерална или постериорна. При липса на отговор, следваща стъпка остава оптимизиране на позицията с ЕхоКГ иMRI.²³⁵

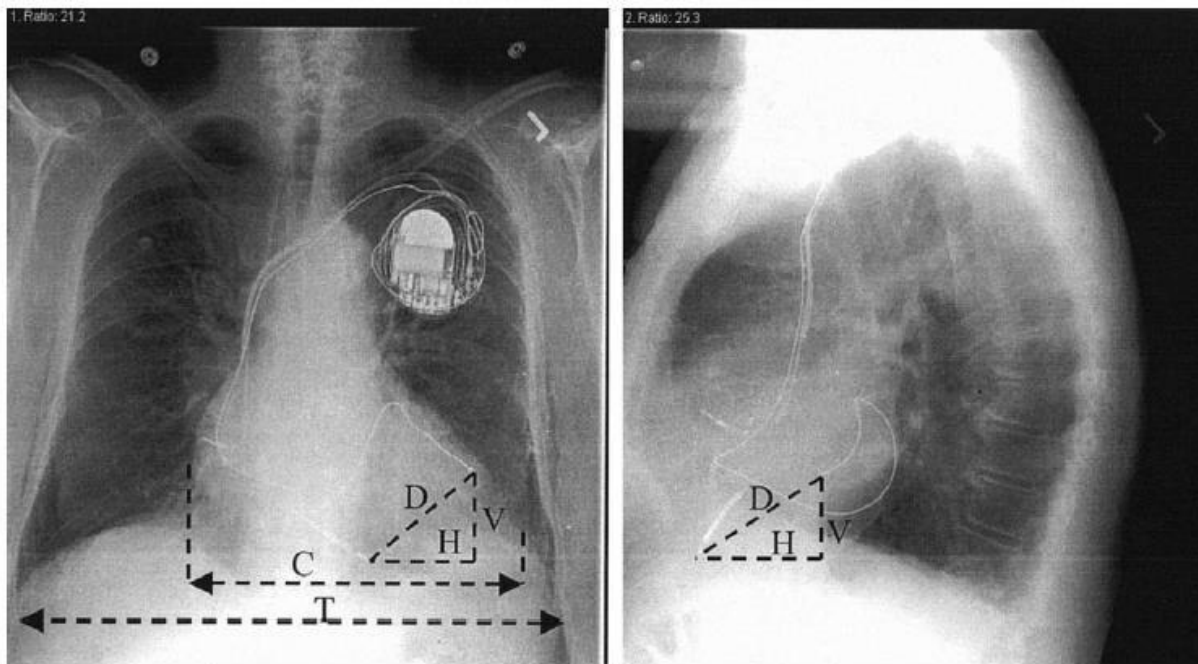
2.6.2. Оптимална позиция на ДК електрод

Важността на позицията на ЛК електрод за отговора към CRT е демонстрирана в множество проучвания, но как точно позицията на ДК електрод влияе върху отговора към CRT, все още не е напълно изяснено. Две рандомизирани проучвания^{145,155} не намират разлика в клиничния и ЕхоКГ отговор след 6 месечно проследяване между апикална и септална позиция на ДК електрод. Рандомизирано кръстосано проучване²¹⁹ при пациенти с ПМ и CRT с ДК електрод, разположен на върха срещу изходящ тракт на ДК, не намира разлика в размерите на ЛК, физическия капацитет и клиничните симптоми в двете групи след 3 месечно пейсиране. Резултатите от други наблюдателни проучвания^{43,112,264,149,215}, относно позицията на ДК електрод и дългосрочните резултати след CRT, са конфликтни и са ограничени от броя на включените пациенти и периода на проследяване.

Данните от Датски регистър за имплантирани CRT в периода 2008 до 2012 г. са анализирани в проучване, включващо 2391 пациента. Те са разделени в две групи: с апикален (27%) и неапикаленпейсинг (73%). След проследяване 3,2±2 години неапикалният ДК пейсинг е бил свързан с по-добър показател за комбинирана крайна цел (смъртност или хоспитализация за СН), но само при пациентите с неischemична генеза.¹⁴⁸

2.6.3. Радиографски определено разстояние между ДК и ЛК електрод и отговор към CRT

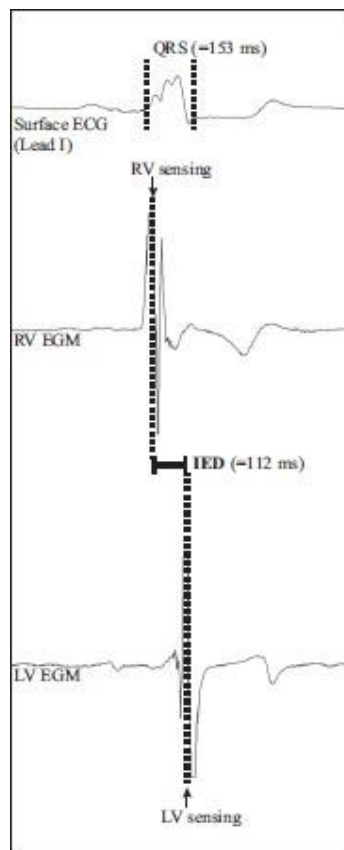
За постигане на оптимално ниво на ресинхронизация, чрез координиране на ДК и ЛК контракция, е предложена концепцията за максимално пространствено разделение на ДК и ЛК електрод.¹⁶⁰ В проучване на Heistet al.¹¹⁷, след имплантация на CRT, 51 пациента са били оценени ЕхоКГ и непосредственият хемодинамичен отговор е бил съпоставен със следните радиографски параметри на Rография: торакална ширина, сърдечна ширина, директно разстояние между върха на ЛК електрод и ДК електрод, хоризонтална и вертикална компонента на разстоянието между ЛК и ДК връх на електродите, разстояние между върха на ЛК електрод и тялото на CS(Фигура 5). Всички измервания са направени в постероантериорна и латерална позиция. Директното разстояние между върха на ДК и ЛК електрод в латерална позиция ($r = 0.43$, $p=0.002$), както и хоризонталната компонента на разстоянието между ЛК и ДК електрод в латерална позиция ($r = 0.58$, $p<0.0001$), са корелирали с ЕхоКГ измерено $\Delta dP/dt$, като белег за остър хемодинамичен отговор, но не и вертикалната компонента ($r=-0.28, ns$).



Фигура 5. Радиографски измервания на разстояния между ДК и ЛК електрод в постероантериорна и латерална позиция (Адаптирано от Heistet al. *Am J Cardiol* 2005;96:685–90)

2.6.4. Междueleктродно закъснение и отговор към CRT

Една от водещите причини за липса на отговор към CRT е субоптимална позиция на ЛК електрод.¹⁸⁶ Прилагайки изобразителни техники като MRI и ЕхоКГ преди имплантацията за характеризиране на миокардния модел на активация, няколко проучвания дават предимство на направлявана от изображенията имплантация на ЛК електрод, в сегмент на ЛК стена без данни за цикатрикс и с най-късна механична активация, относно клиничния резултат.^{71,188,137,222,242} Проучването ImagingCRT²⁴² (емпирична имплантация на ЛК електрод спрямо имплантация, направлявана от изобразителни методи) демонстрира, че стандартната имплантация на ЛК електрод в постеролатералните сегменти, с най-късна електрическа активация, корелира с най-късната механична активация при 98% от пациентите. Алтернативна стратегия за оптимизиране на позицията на ЛК електрод, без изобразителни методи преди имплантацията, представлява измерването на закъснението между ДК и ЛК електрод (Фигура 6). Съществуват няколко клинични проучвания, които свързват степента на това закъснение с отговор към CRT.^{103,233,248,143,243}



Фигура 6. Измерване на интерелектродно закъснение между ДК и ЛК електрод (Адаптирано от Sommeretal. EP Europace. 2018;20(10):1630-1637)

2.6.5. ЕхоКГ параметри, селекция на пациенти и предиктори за отговор към CRT

ЛК фракция на изтласкване (ФИ)

ЕхоКГ дава информация за анатомията и функцията на сърцето при пациенти, подходящи за имплантация на CRT. Главна роля при селекцията на пациенти за CRT е определянето на сърдечната функция чрез измерване на ЛК обеми и ФИ. ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy³⁶ дефинира $ФИ \leq 35\%$ като граница за пациенти, подходящи за CRT. Метаанализ¹¹⁵ на рандомизирани проучвания, относно ефекта на CRT върху заболяемостта и смъртността, също потвърждава тази граница, правейки извод, че имплантацията на CRT при пациенти с ФИ над тази граница може да има по-малки ползи или дори обратен ефект. Въпреки това, големият доверителен интервал може да показва, че подгрупата от пациенти с $ФИ > 35\%$ имат полза от CRT (HR за обща смъртност: 0.28–2.00). Субанализ на PROSPECT потвърждава ползи при групата от пациенти с $ФИ > 35\%$.⁵² Едно от възможните обяснения за терапевтичните ползи в тази група е надценяването на ФИ с ЕхоКГ, като вероятно границата за отговор представлява континуум, а не бинарна величина.

Методът на Simpson за определяне на ФИ е най-точен в тази популация за определяне на ФИ и ЛК обеми, но въпреки това между- и вътрегруповата вариабилност са високи и могат да достигнат до 18%.³⁰²

Сърдечни обеми

Определянето на ЛК сърдечни обеми с ЕхоКГ е с тенденция към занижаване на реалните обеми, сравнени със златния стандарт MRI, като това наблюдение важи както за систолния, така и за диастолния обем.^{80,69} Въпреки това, метаанализ показва, че практическата разлика между двата метода е 0%.³⁰² При оценяването на ЛК обеми с ЕхоКГ и MRI се установяват противоречиви резултати, при около 28% от случаите, относно препоръчваните от гайдлайните индикации.⁶⁹ Поради тази причина, установената граница в повечето мултицентрови клинични проучвания за CRT не може да бъде директно прилагана при други изобразителни техники.

Осредняването на няколко измервания подобрява точността на метода и го прави приложим дори при пациенти с ПМ. Контрастната ЕхоКГ може допълнително да подобри между- и вътрегруповата вариабилност.^{120,166}

Диссинхрония

Критериите за селекция на пациенти, подходящи за CRT, базирани на концепцията за електрична или механична диссинхрония, показват коригиране на електрическия субстрат на диссинхронията.³⁶ Корекция на механичната диссинхрония, без електрически субстрат, е доказано неефективна. Този извод бе доказан с голяма степен на достоверност от проучването Echo CRT при пациенти с тесен комплекс.²²¹ Проучването PROSPECT¹⁶³ постави въпроса, дали механичната диссинхрония е изобщо необходим индикатор за отговор към CRT, въпреки някои резерви към дизайна на проучването. На настоящия етап, ES Guidelines³⁶ не препоръчват изследване на механична диссинхрония с ЕхоКГ при нито една група от пациенти.

Параметрите на механичната диссинхрония се базират на физиологичния принцип, че ранната активация на септума и закъснялата активация на латерална стена водят до нарушено интракамерно и междукамерно взаимодействие. „Идеалният“ параметър би следвало да се коригира с имплантирането на CRT и ясно да колерира с клиничния ефект. Няколко мултицентрови проучвания и метаанализи не успяха да докажат ползата от няколко параметъра, въпреки че вътрекамерната механична диссинхрония (intervenricularmechanicaldyssynchrony, IVMD) в проучването CARE – HF⁵⁷ се свързва с по-добра преживяемост. Други параметри като „systolicreboundstretchoftheseptum” (SRSsept), „septalflash” и „apicalrocking” са доказани само в едноцентрови проучвания.^{68,260,237} Таблица 4 обобщава проучванията, разглеждащи ЕхоКГ параметри за отговор към CRT и наличните данни до момента.

Таблица 4. ЕхоКГ параметри за отговор към CRT

Параметър	Кратко описание	ЕхоКГиз мерване	Гранична стойност	За	Против	Забележки
<i>Apical rocking</i> (260,100)	Визуална оценка на apical rocking движение	AP4CH	да/не	Лесен за изпълнение метод	Влияе се от ДК функция	Изисква мултицентрово проучване за валидация
<i>Septal Flash</i> (237)	Визуална оценка на бързо движение на септума в началото на систолата	AP4CH; PLAX	да/не	Лесен за изпълнение метод	Интер-обсервационни различия	Изисква мултицентрово проучване за валидация
<i>IVMD</i> (56, 53,281)	Закъснение м/у началото на ЛК и ДК	Pulsed-waveDoppler на LVOT и RVOT	40 ms	Лесен за изпълнение метод	Противоречиви резултати от мултицентрови проучвания. Влияе се от ДК и ЛК функция	Смята се за предиктор за отговор. Гранична стойност в CARE –HF ⁵⁷ : 50 ms.
<i>SRSsept</i> (281,68, 158)	Всички позитивни дефлексиислед първоначалното скъсяване на септума	AP4CH	4,7%	Предсказва волуметричен отговор и изход от заболяването	Релативно труден за изпълнение	Изисква мултицентрово проучване за валидация.
<i>SL delay</i> (53, 23)	Разлика във времето между peakvelocity на септална и латерална стена на ЛК	AP4CH	≥ 65 ms	Предсказва волуметричен отговор и изход от заболяването		Негативни резултати в мултицентрови проучвания
<i>SD-TTP</i> (53)	Стандартно отклонение на времето отpeakshortening (strain)/velocity (TDI)	AP4CH, AP2CH и APLAX	≥ 32 ms		Необходимо е висококачествено изображение	Изисква мултицентрово проучване за валидация.
<i>SDI</i> (140)	Времето за минимален систолен обем на 1бсегмента	3D	9,8%	Висока предикторна стойност за отговор	Ограничена пространствена и темпорална резолюция	Изисква мултицентрово проучване за валидация.

AP4CH - apicalfourchamberview, *IVMD*- interventricularmechanicaldelay, *PLAX* - parasternallongaxis, *SDI*systolicdyssynchronyindex, *SD-TTP* - standarddeviationoftime topeakshortening, *SL-delay* - septaltolateralwalldelayoftime topeakshortening, *SRSsept* - systolicreboundstretchoftheseptum, *TDI* - tissueDopplerimaging

2.7. Патогенетична роля на възпалението при СН

Няколко проучвания демонстрират повишена експресия и освобождаване на проинфламаторни цитокини като тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF α), IL-1, IL-6, IL-18, кардиотрофин-1 (CT-1) и Fasligand, както и на няколко хемокини: моноцитенхемоатрактантен протеин-1 (MCP-1)/CCL2, IL-8/CXCL8, CXCL16, CCL21, EGF, FGF2 при пациенти със СН.^{13,12,35,292,290,113,110,274} Плазмените нива на тези проинфламаторни медиатори се повишават право пропорционално с влошаване функционалния клас по NYHA и с намаляване на левокамерната ФИ.^{13,12,35,292,290,113,110,274} Серия от експериментални проучвания показва, че биологичните ефекти на цитокините могат да обяснят няколко аспекта на СН, като патогенетичната роля на проинфламаторните цитокини при СН се поддържа от няколко трансгенни миши модела. Тези цитокини могат да модулират функциите на миокарда посредством множество механизми, включително стимулиране процесите на хипертрофия и фиброза чрез оказване на директни ефекти върху кардиомиоцити и фибробласти; увреждане на миокардната контрактилна функция чрез повлияване вътреклетъчния транспорт на калций и сигнална трансдукция чрез β -адренергични рецептори; апоптоза и стимулиране на гените, участващи в ремоделирането на миокарда.^{110,167,121} Освен това, проинфламаторните медиатори могат да допринесат по индиректен механизъм за прогресията на СН чрез увреждане на функцията на костния мозък и съпътстваща вторична анемия, активиране на ендотелни клетки и катаболизъм на скелетните мускули с вторична индукция на системно възпаление и рефлекторни аномалии при СН.^{110,167,121,14,130,271,39}

Ако възпалението, в общия случай, представлява естествен защитен отговор на организма спрямо вредни стимули, то неадекватният или прекомерният възпалителен отговор може да доведе до неправилна клетъчна репарация, тъканна увреда и дисфункция. Постигането на балансиран възпалителен отговор се оказва предизвикателство в условията на СН и в този контекст, клиничните проучвания, насочени към конкретни таргети, като анти-TNF α терапия, до момента биват неуспешни.¹⁴ Химерното анти-TNF антитяло (инфликсимаб) се свързва директно с трансмембранната форма на TNF, което води до увреждане на TNF-експресиращите клетки по различни механизми, което би могло да окаже благоприятен ефект при пациенти с възпалителни чревни заболявания (IBD), но да има отрицателен ефект при хроничната СН, в резултат на увреждане на TNF-експресиращи кардиомиоцити. Освен

това, трябва да се има предвид, че твърде много от провъзпалителните цитокини, като TNF α , могат да демонстрират увреждащ ефект, то твърде малко от тези медиатори могат да окажат неблагоприятно въздействие върху миокарда в частност.

2.7.1. Ефекти, оказвани от CRT-терапията върху медиаторите на възпалението

Няколко малки и средни проучвания показват намаляване серумните нива на медиаторите на възпалението при пациенти със СН, лекувани със CRT.^{40,152,177,195,220,249,265} При някои от проучванията тази редукция се наблюдава само при пациенти, определени като CRT-респондери по предварително определени критерии.^{177,102,232} Има обаче и редица проучвания, при които не се откриват промени в серумните маркери, дори в групата на респондерите.^{40,152,33,153,262} Такива разминавания в резултатите могат да бъдат обяснени отчасти с обема на извадката (статистически грешки от втори род), но и с хетерогенността между изследваните групи пациенти, по отношение на етиологията на СН и ефикасността на ресинхронизацията, спрямо позицията на левокамерния електрод.

В повечето проучвания, при които е изследван С-реактивен протеин (CRP), като възпалителен маркер, се наблюдава значително понижение на серумното му ниво след имплантация на CRT, поне в групата на респондерите.^{177,102,232} Въпреки това, не липсват проучвания, при които са докладвани непроменени нива на CRP.⁴⁰ В едно проучване на Rubaj и др., авторите съобщават, че серумният CRP се увеличава след инактивиране на CRT-устройството само за период от 48 часа, като отново нивото му в серума се понижава след реактивиране на пейсмейкъра.²²⁰ Сходен модел, по отношение на временни промени в серумните нива, се наблюдава и по отношение на IL-6. Също така в някои други проучвания е установено, че IL-6 намалява след имплантацията на CRT^{152,177,195,249,265}, докато други автори не потвърждават тази тенденция.^{40,33,153} IL-6 е разтворим медиатор, участващ в контрола на чернодробния острофазов отговор. При излагане на въздействие на IL-6, хепатоцитите увеличават експресията на острофазови белтъци, включително фибриноген, инхибитор на плазминогеновия активатор-1, серумен амилоид А, CRP. Цитокините IL-6, IL-1 β и TNF α играят централна роля в условията на системно възпаление. При инжектиране на IL-6 на експериментални животни се наблюдава развитие на остра сърдечна недостатъчност, а хроничното инжектиране на TNF- α води до неутрофилна инфилтрация на миокарда и СН.^{130,271,39} Противоречиви са литературните данни по отношение на TNF α , като някои

автори съобщават, че под влияние на CRT-терапията серумните нива на TNF α намаляват^{40,195,265}, а други не откриват значими разлики в нивата му след имплантация на CRT.^{152,33,262} C полиморфизъм на гена за IL-1 β се свързва редуцията на структурни белтъци, включително изграждащите миокарда.⁴⁰

Lappégardet Bjornstad¹⁵² докладват намаляване на серумните нива на хемокините CXCL8 (IL-8) и monocytechemoattractant protein-1 (MCP-1) шест месеца след имплантация на CRT¹⁵², което бива частично потвърдено от някои автори²⁴⁹ и отхвърлено от Larsenet al.¹⁵³ Подобни несъответствия в литературата са съобщавани и по отношение на разтворимите форми на рецептора за TNF α - sTNFR 1 и 2.^{40,265,33,262} Orrego et al.¹⁹⁴ използват различна постановка и изследват локално цитокини, в миокардни биопсии от пациенти, три месеца след имплантация на CRT. Те установяват значително намаляване на размера на кардиомиоцитите и кардиомиоцитната експресия на TNF α , посочвайки, че промените в серумните нива на TNF α поне отчасти кореспондират с процеса на обратното ремоделиране на лявата камера. Обобщение на най-важните проучвания, правени по отношение на промените в серумните биомаркери след имплантация на CRT е отразено в Таблица 3.

Таблица 3. Ефект от CRT терапията върху някои проинфламаторни медиатори

Автор	Брой пациенти	Проследяване	Промени само при респондери	CRP	IL-6	IL-8	MCP-1	TNF α	sTNFR
Theodorakis ²⁶⁵	20	3 месеца	Не	НП	↓	НИ	НИ	НП	НП
Lappégard ¹⁵²	8	6 месеца	Не	НИ	↓	↓	↓	НП	НИ
Glick ¹⁰²	32	2 седмици	Не	↓	НИ	НИ	НИ	НИ	НИ
Boriani ³³	32	3 месеца	Не	НИ	НП	НИ	НИ	НП	↓
Michelucci ¹⁷⁷	140	6 месеца	Да	↓	↓	НИ	НИ	НИ	НИ
Tarquini ²⁶²	47	12 месеца	Не	НИ	↓	НИ	НИ	НП	НИ
Shinohara ²³²	27	6 месеца	Да ($n = 19$)	↓	НИ	НИ	НИ	НИ	НИ

Автор	Брой пациенти	Проследяване	Промени само при респондери	CRP	IL-6	IL-8	MCP-1	TNF α	sTNFR
Larsen ¹⁵³	21	6 месеца	Не	НИ	НП	НП	НП	НП	НП
Stanciu ²⁴⁹	27	12 месеца	Не	НИ	↓	↓	НИ	НИ	НИ
Osmancik ¹⁹⁵	81	6 месеца	Да ($n = 46$)	НИ	↓	НИ	НИ	↓	НИ
Rubaj ²²⁰	54	48 часа	Да ($n = 38$)	↑	↑	НИ	НИ	НИ	НИ
Brouwers ⁴⁰	105	14 месеца	Не	НП	НП	НИ	НИ	↓	НП

НП – няма промяна; НИ – не е изследван;

2.7.2. Възможни механизми на оказвания от CRT ефект върху възпалението

Една от широко обсъжданите теории е, че подобрената миокардна контракция срещу намалено съпротивление намалява локалното освобождаване на възпалителни медиатори. В подкрепа на това екипът на Orrego et al.¹⁹⁴ съобщава за намалена кардиомиоцитна експресия на TNF α след имплантация на CRT. Наред с проучванията, обсъждащи промените по отношение на локалната продукция на цитокини, съществуват и такива, съобщаващи за интракардиална активация на системата на комплемента при СН¹³. Намалената активация на комплемента би могла да допринесе за подобряване на възпалителния профил при пациентите с имплантирано CRT, но това следва да бъде потвърдено от бъдещи проучвания. Фактът, че дори краткосрочното (48 часа) инактивиране на CRT устройството води до промяна в циркулаторните нива на възпалителните медиатори²²⁰, също е в подкрепа на теорията за локалното повлияване, въпреки че системните ефекти не могат да бъдат изключени.

Според друга хипотеза подобрената периферна циркулация, в резултат на увеличения сърдечния дебит, подобрява кръвоснабдяването на чревната стена, респективно намалява локалния оток. От своя страна, повлияването отока на тънкочревната лигавица намалява премнаването на липополизахариди (LPS) от червата в кръвообращението¹⁹¹ и тъй като LPS има както директно кардио-

инхибиторни ефекти, така и може да предизвика освобождаване на няколко кардиотоксични цитокина, то намаляване нивата на LPS може да бъде част от механизма, посредством който CRT подобрява сърдечната функция. Периферният оток също се свързва с повишено венозно налягане и различни степени на чернодробна конгестия с последващо увреждане на хепатоцитите. В резултат се наблюдава чернодробен синтез на медиатори с отрицателен ефект върху сърдечната функция, като каскадата от реакции може да бъде повлияна или прекъсната посредством сърдечна ресинхронизация.

Третата хипотеза, също свързана с подобрене на периферната циркулация след имплантация на CRT, е намаляване синтеза на възпалителни медиатори в скелетните мускули. СН се свързва с компрометирана микроциркулация и системната исхемия може да допринесе за повишената системна възпалителна реакция на организма. Въпреки че CRT води до подобрен функционален статус, повишена кислородна консумация и подобрена сърдечна функция, Larsenet al.¹⁵³ не откриват промени в плазмените нива на IL-6, IL-8, MCP-1 или TNF α и не отчитат промени в скелетно-мускулната ултраструктура. Данните обаче са ограничени и тепърва трябва да се докаже в каква степен подобрената микроциркулация може да допринесе за подобряване на възпалителния профил при CRT.

През последните години сърдечната синхронизираща терапия се превърна в основен терапевтичен подход при определена част от пациентите със СН. Ефектът на CRT по отношение заболяемостта и смъртността е добре документиран, но все още има неясноти по отношение на влиянието на CRT върху локалното и системно възпаление, свързано със СН, въпроси, които трябва да бъдат разгледани от бъдещите проучвания.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на дисертационния труд е да се проучи оптималния профил на пациенти със СН, които ще отговорят с висока вероятност на терапия със сърдечна ресинхронизираща терапия, да се верифицира маркер или група от маркери, с цел предвиждане на типа отговор към CRT и да бъде изработен алгоритъм за ранно определяне на нереспондери, с оглед навременното им насочване към алтернативна терапия.

За постигане на целта си поставихме следните задачи:

1. Набиране и охарактеризиране на група пациенти със СН, отговарящи на критериите за имплантация на CRT (прилагат се препоръките на Европейското кардиологично дружество, относно индикациите за имплантация на устройството - *CardiacPacingandCardiacResynchronizationTherapy ESC ClinicalPracticeGuidelines 2013*), както и набиране на контролна група от здравилица.
2. Определяне на демографските особености в изследваната група – пол, възраст, етиология на СН, степен на ЛК дисфункция и функционален клас СН, подлежащ сърдечен ритъм, степен на бъбречна недостатъчност, индикации за имплантация на CRT.
3. Определяне на респондери, нереспондери и супер-респондери в изследваната група пациенти с имплантирано CRT.
4. Определяне на показателя смъртност в изследваната група пациенти на шест месец след имплантацията на CRT.
5. Определяне на статистическата корелация между клинични, лабораторни, имунологични, електрокардиографски, рентгенови и ЕхоКГ параметри в подгрупите, според отговора към CRT терапията.
6. Определяне на зависимостта между различни типове електроди (биполярен и квадриполярен) и отговор към CRT терапията.
7. Определяне на прагово ниво на процент бивентрикуларен пейсинг, с цел предвиждане на отговор към CRT терапията.
8. Определяне на отношение между процент на предсърден пейсинг към степента на отговор, с оглед бъдещо оптимално програмиране на CRT устройството.
9. Определяне на имунологични маркери, свързани с възпалителните процеси в контекста на СН и тяхната корелация със степента на отговор към CRT терапията.

4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

4.1. МАТЕРИАЛИ

За периода февруари 2016 - декември 2018 година в Клиниката по Кардиология на УМБАЛ „Александровска“ са имплантирани CRT системи на 81 пациента със СН III - IV ф.к. според индикациите, дефинирани в ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy от 2013 г.

Критериите за включване в проучването бяха следните:

1. Подписано информирано съгласие;
2. СНIII или IV ф.к., резистентна на стандартна медикаментозна терапия, с широк QRS комплекс над 130 ms или конвенционални индикации за постоянен електрокардиостимулатор/вече имплантирантакъв;
3. Левокамерна систолна дисфункция с ФИ<40%;
4. Оптимална ревакуларизация при наличие на исхемична болест на сърцето (ИБС);

Изключващи критерии:

1. Асимптоматични пациенти или нисък функционален клас (I – II ф.к.);
2. Пациенти със СН, ЛК систолна дисфункция и тесен QRS (<120 ms), без конвенционални индикации за имплантация на пейсмейкър или вече имплантирантакъв;
3. Остра или декомпенсирала СН или до 45 дни след преживян остър миокарден инфаркт;

Преди хоспитализацията, при всички пациенти бе извършено изследване на коронарните съдове (селективна артериография), с оглед изясняване на етиологията на СН и оптимална ревакуларизация при наличие на ИБС. След дискусия с пациента и подписване на информирано съгласие, бе снета анамнеза, извършено физикално изследване, взети кръвни проби, направена електрокардиограма с 12 отвеждания и извършено ЕхоКГ изследване. При наличие на ЛББ на ЕКГ, пациентите бяха разделени на такива със стриктни критерии за ЛББ (QRS \geq 140 ms за мъже и QRS \geq 130 за жени, QS или rS във V1 -V2, нацепване или назъбване на QRS комплекса в повече от едно отвеждане) и такива с не-стриктно изпълнени критерии за ЛББ (всички останали с

QRS > 120 ms). При всички пациенти бе взета периферна венозна кръв за изследване на ПКК, креатинин, кръвна захар, ASAT, ALAT. При необходимост, непосредствено след имплантацията или на следващия ден бе вземана контролна кръвна проба. Бъбречната функция бе оценявана въз основа на изчисляване на гломерулната филтрация (eGFR ml/min/1.73m²) посредством *Modified Dietin Renal Dysfunction* уравнение и бяха категоризирани в 5 стадия, съответно: I-ви стадий (eGFR > 90 ml/min/1.73m²), II-ри стадий (eGFR = 60–89 ml/min/1.73m²), III-ти стадий (eGFR = 30–59 ml/min/1.73m²), IV стадий (eGFR = 15–30 ml/min/1.73m²), V стадий (eGFR < 15 ml/min/1.73m² или на диализа). При 40 пациента бяха взети кръвни проби с цел определяне на имунологични маркери, свързани с възпалителните процеси в контекста на СН и тяхната корелация със степента на отговор към CRT терапията.

Обработването, съхраняването на пробите и последващото изпълнение и интерпретация на методите за определяне на имунологични маркери в серума на пациентите бяха извършени от екипа на Лаборатория по Клинична имунология към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“: доц. д-р Е. Иванова-Тодорова, дм, д-р Г. Василев, д-р Е. Куртева, дм, Калина Юзеир, дм, под ръководството на проф. д-р Доброслав Кюркчиев, дмн.

След имплантацията на устройството пациентите бяха извиквани на контролен преглед на 10-ти постоперативен ден, с оглед контрол на параметрите на устройството и на постоперативната рана. При липса на компликации и оптимални параметри на устройството, пациентите бяха преглеждани повторно на 6-ти месец от имплантацията. Прегледът включваше контрол на параметрите на устройството, ЕхоКГ и вземане на повторни кръвни проби за изследване на имунологични маркери при пациентите с първично изследванатаквиа.

4.2. МЕТОДИ

4.2.1. Имплантация на CRT

Под локална анестезия и антибиотична защита, след кожен разрез бе оформен пейсмейкърен джоб между фасцията на мускул пекторалис майор и подкожната мастна тъкан. С пункция на вена субклавия, по Селдингер, бяха въведени един, два или три водача (в зависимост от наличието на електроди и/или ПМ). По водач се въвеждаше самообелващо се дезиле, по което бе въведен ДК електрод (при липса на такъв, имплантиран при предишна процедура), с оглед наличието на backurdеснокамерен

пейсинг при канюлирането на синус коронариус. Избирана беше септална или върхова позиция, според конкретни анатомични особености. По дълъг водач (175 см) се въвеждаше система за канюлация на коронарен синус, с различни кривки и дължини, според индивидуалните анатомични особености. При липса на успех, при директна канюлация на синус коронариус, бе използван електрофизиологичен управляем катетър и/или Амплац коронарен катетър. След въвеждането на системата за канюлация в коронарния синус бе извършвана селективна обструктивна венография с балон катетър. Прицелни съдове бяха постеролатерален клон, антеролатерален клон или постериорен клон на синус коронариус. При наличието на повече от един прицелен клон, ЛК електрод се имплантираше в клон с най-голямо V-V време между ЛК и ДК при сензиране. При затруднения в директно пласиране на ЛК електрод бе използван хидрофилен PCI водач 0,014 mm и техника за пласиране на електрода по водача. При наличие на подходящ диаметър на съответния клон бе използван квадриполярен електрод, а във всички останали случаи - биполярен. След пласиране на ЛК електрод бяха измервани сензинг, пейсинг, импеданс, диафрагмално дразнене, както и разлика в сензираното време на ЛК и ДК на всички възможни конфигурации, с оглед оптимално препрограмиране. При синусов ритъм или предсърдно мъждене, с давност под 1 година, се имплантираше и ДП електрод. Системата се свързваше със съответното устройство пейсмейкърния джоб и кожата бе зашивана послойно, последвано от стерилна превръзка за 10 дни. Веднага след имплантацията се извършваше телеметричен контрол на параметрите и програмиране на устройството (синусов ритъм – DDD – 60/min., предсърдно мъждене – VVIR – 70 или 75/мин. според честотата на собствения ритъм). Използваният вектор на пейсиране бе съобразяван с оптимално анатомично разположение (латерална стена на ЛК), най-нисък праг на пейсиране и най-добър сензинг и импеданс. След препрограмирането се извършваше ЕКГ. Регистрирано бе наличие на функционално подобрене, като белег на остър хемодинамичен отговор, 24 часа след имплантацията. Около 24-тия час се извършваше Rография, с оглед изключване на пневмоторакс или други усложнения.

На 10-ти ден от имплантацията превръзката бе сваляна, раната - инспектирана за налични хематом или инфекция и се тестваха параметрите на сензиране, пейсиране и импеданс, като устройството финално се препрограмираше при нужда (включва се честотно модулиран сензор при предсърден пейсинг над 30%).

На 6-ти месец от имплантацията се извършваше оглед на джоба за налични усложнения, телеметричен контрол на показателите – сензинг, пейсинг, импеданс, като бе регистриран процент на пейсиране в камерата и в предсърдието.

4.2.2. Извършване на ЕхоКГ

Ехокардиографското изследване бе провеждано на ехокардиограф Philips HD 15, с трансдюсер 3.5 MHz. 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 парастернален образ по дългата ос. С помощта на M-mode, ЕхоКГ са отчетени теледиастолния и телесистолния размер, дебелините на междукамерния септум и задната стена на лява камера, както и размерът на дясна камера.

Протоколът продължава с апикаленчетирикухинен образ и измерване обема на ляво предсърдие, който е индексирен. Систолната функция и обемите на лява камера бяха определяни с помощта на метода на Simpson. ФИ е представена като процент от изтласкваната кръв по време на систола, в отношение към крайния диастолен обем. Всеки показател беше измерван в три последователни сърдечни цикъла, като е взета средната аритметична стойност. За оценка тежестта на митралната регургитация и СНДК е използван Doppler ЕхоКГ.

Изследването се повтаряше на шести месец. Като критерий за пациент-респондер дефинирахме 5% покачване на ФИ и повишаване на функционалния клас по NYHA с една степен, а за критерий за супер-респондер: над 50% покачване на ФИ.

4.2.3. Рентгенографски измервания

При всички пациенти се извърши запис на процедурата в постеро-антериорна проекция (AP) и лява коса проекция (LAO 30). Анализира се позицията на ДК електрод: септална или върхова, позицията на ЛК електрод: антеролатерална, постеролатерална или постериорна. С програма MicroDicom се измериха следните параметри в AP и LAO 30: директно разстояние от върха на ДК електрод до върха на ЛК електрод, хоризонтална компонента, вертикална компонента. При наличие на квадриполярен електрод се измерваха разстоянията само с полюса, с който е програмиран да пейсира, според протокола на имплантацията.

4.2.4 Имуноензимни методи за определяне на цитокини в кръвен серум

За количествено определяне на човешки: TNF- α , IL-4, IL-13 и Periostin, в серумите на изследваните лица, използвахме търговски китове Invitrogen™ eBioscience™ Human Platinum ELISA kit 96 tests (ThermoFischerScientific, USA); за определяне серумните нива на човешки FGF-basic, използвахме LEGEND MAX™ Human FGF-basic ELISA Kit 96 tests (BioLegend, USA).

➤ *Общ принцип на метода:*

За по-голяма прегледност ще бъде представен общият принцип, върху който се основават изброените имуноензимни методи. Методът представлява твърдо-фазова „сандвич“ ELISA за *invitro* количествено определяне на цитокини в биологични материали.

Гнездата на съответната микротитърна плака са натоварени с високоспецифични антитела срещу търсения цитокин. По време на първия инкубационен период се извършва свързване на цитокина, ако присъства в биологичния материал, към фиксираните върху гнездата на плаката антитела. През първия инкубационен етап или на следващ етап, в зависимост от спецификата на кита, се добавя второ биотинилирано анти-антитяло. Излишъкът от биологичния материал и второто антитяло се измиват. Следва инкубация с античовешко антитяло, белязано с конюгат (horse-radish peroxidase (HRP)-стрептавидин) и отново измиване на гнездата на плаката. Ензимната реакция се осъществява посредством добавяне на тетраметилбензидин (ТМВ)-субстрат с образуване на цветен продукт. Ензимната реакция се стопира, след което се извършва спектрофотометрично отчитане. Интензитетът на цветния продукт е право пропорционален на количеството цитокин в биологичната проба. Построява се стандартна крива според калибраторите на всеки кит и по нея се определя количеството на цитокин в тестваните проби.

➤ *Вътрешен качествен контрол и интерпретация на резултатите*

Вътрешният качествен контрол бе извършен посредством сравняване на получените стойности на калибраторите и контролите с приложените към всеки кит стойности. Тъй като за цитокините няма определени референтни граници нито в серум, нито в други биологични материали, стойностите на всяка проба са определени в pg/ml, без да се категоризират като положителни или отрицателни. Получените числа са използвани за последваща статистическа обработка.

Резултатите бяха отчетени на ELISA четец Statfax 2100 на 450/630 nm и програма PGM с 6 стандарта и Blank. Получените стойности на оптична плътност на всяко гнездо бяха преизчислени като концентрация (pg/ml) съгласно построената калибрационна крива.

4.2.5. Статистически методи

Статистическият анализ на суровите данни бе извършен със специализирана програма за биостатистическа обработка на данни IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. Released 2012 и MedCalc Software. Графичните изображения, представящи статистическите данни, са изготвени с помощта на SPSS Version 21.0 и GraphPadPrism 7.

➤ **Дескриптивна статистика**

Използвахме методите на дескриптивната статистика за описание на демографската и клинична характеристика на пациентите, както и за представяне на данните от изследваните имунологични параметри с показателите на централната тенденция.

➤ **Тестове за определяне нормалността на разпределението (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilk)**

Извършихме проверка за нормалност на разпределението, тест за съответствие между емперичното и непрекъснато теоретично разпределение, използвайки тест на Kolmogorov–Smirnov и тест на ShapiroWilk. Тестовете за определяне на вида разпределение бяха използвани за проверка дали данните за определен изследван параметър са с нормално разпределение. Видът разпределение определя използването на параметрични или непараметрични тестове за сравнение на извадки.

➤ **Параметрични тестове за свързани и не свързани извадки**

За сравняване на данните с нормално разпределение, между отделните групи пациенти, използвахме параметрични тестове за свързани извадки (Т-тест на Student) и за несвързани извадки (unpaired Т-тест на Student).

➤ **Непараметрични тестове за свързани и несвързани извадки**

В случаите с данни за разпределение, различно от нормалното, бяха извършени непараметрични тестове за несвързани извадки, посредством Wilcoxon signed-rank test,

Mann-Whitney U test, ANOVA (Analysis of Variance, мултивариантен дисперсионен анализ), Kruskal-Wallis H test. Изполвахме също пермутационен тест за асоциации на Фишер (Fisher's Permutation Test) при анализа на номинални данни. Поради множеството проведени тестове, бе извършена корекция, отчитаща вероятността да се допусне грешка от първи род, наричана ниво на значимост (на грешката) и означавана с α , съгласно метода на Benjamini-Hochberg.

➤ **Корелационен анализ: за изследване на зависимост между количествени величини**

За данни с параметрично разпределение използвахме Pearson correlation coefficient, а за данни с непараметрично разпределение беше приложен Spearman's rank correlation coefficient.

➤ **ROC curve анализ.**

За да определим оптималните cut-off values, т. е. праговете стойности на процент камерен пейсинг, по отношение на предвиждане на типа отговор към CRT терапията, използвахме ROC curve анализ - метод, който комбинира най-добре показателите чувствителност и специфичност. Построихме ROC (receive operator characteristics) крива за процента пейсинг, оценявайки болните с положителен отговор, спрямо нереспондерите, съгласно (как се оценява респондер). Изчислихме и положителната предиктивна стойност (ППС) на процент камерен пейсинг за наличие на отговор по формулата: $\text{чувствителност} / \{\text{чувствителност} + (1 - \text{специфичност})\}$, а също така и отрицателната предиктивна стойност (ОПС).

Бяха направени изчисления за диагностичната чувствителност, специфичността и положителната предиктивна стойност на процент пейсинг.

	Респондери	Нереспондери
Надпрагова процент	a	b
Подпрагово ниво	c	d

- Чувствителност = $a/(a+c)$
- Специфичност = $d/(b+d)$
- Положителната предиктивна стойност (ППС) = $a/(a+b)$
- Отрицателната предиктивна стойност (ОПС) = $d/(c+d)$

➤ **Линеен дискриминантен анализ (LinearDiscriminantAnalysis, LDA) и метод на дърветата за класификация и регресия (ClassificationandRegression Tree,CART)**

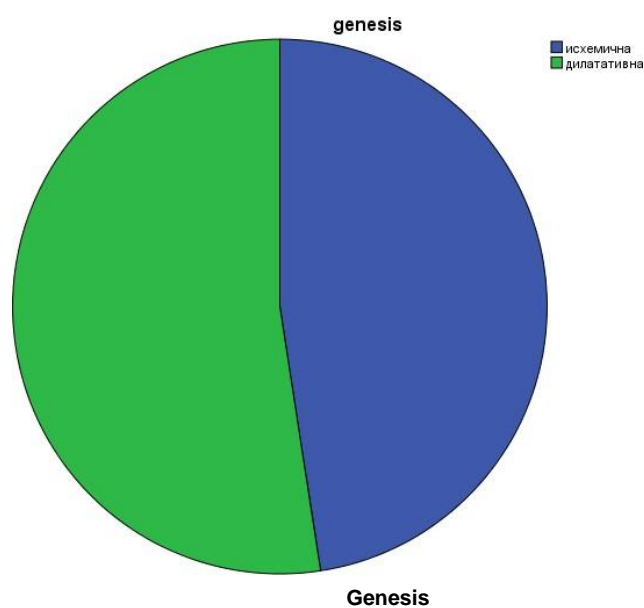
LDA и CART използвахме за оценка и идентифициране на предиктивен маркер или група маркери, от потенциалното множество изходни (ЕхоКГ, клинични, лабораторни, имунологични, електрографски и рентгенови) показатели, въз основа на които да бъде изграден предиктивен модел, с цел прогнозиране на типа отговор към CRT терапията.

➤ **Логистичен регресионен анализ**

За оценка на силата на връзката между определени фактори (предиктори) и зависимата променлива (тип отговор към терапията), формирахме математически модели. Приложихме множествен логистичен регресионен анализ, като чрез стъпкова процедура формирахме няколко модела и типът отговор беше представен като дихотомна променлива с две категории -да/не. Изчислихме отношението на шансовете (OddsRatio, OR), което е приблизителна мярка на рисковото отношение за попадане в съответната категория, т.е. OR представлява анализ на рисковите фактори, относно типа изход. Стойностите на OR са представени със съответния 95% доверителен интервал (95% CI). Оценена беше адекватността и точността на моделите (процент на правилно класифициране). На следващ етап, типът отговор беше разделен на три категории: не/да/супер. Силата на връзката между потенциалното множество от независими рискови фактори и зависимата променлива „тип отговор към терапията“ беше изследвана посредством мултиноминален логистичен регресионен модел. Всички OR, бяха коригирани (adjusted) по възраст и пол. Оценено бе и евентуалното взаимодействие между използваните в модела променливи по мултипликативната скала.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Демографски характеристики

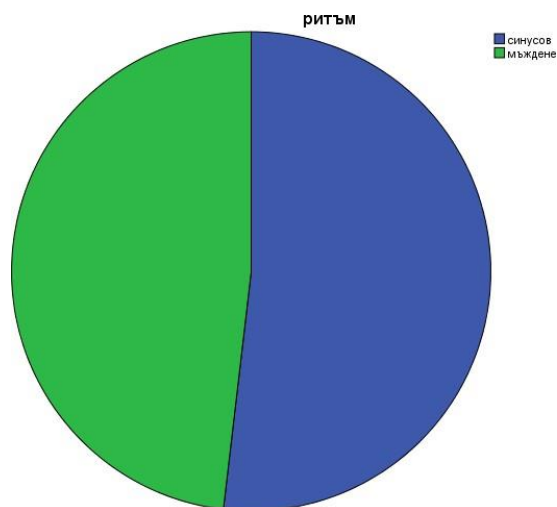


Пациентите с имплантирано устройство, при общ брой 82, са 69 (84,1%) мъже и 13 (15,9%) жени, на средна възраст 69 ± 10.11 години. Етиологично групата беше разделена на 39 пациента (47,6%) с ИБС и 43 (52,4%) с идиопатична дилатативна кардиомиопатия (Фиг.7).

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	исхемична	39	47,6	47,6	47,6
	дилатативна	43	52,4	52,4	100,0
Total		82	100,0	100,0	

Фигура 7. Етиологично разпределение на пациентите с имплантиран CRT

Относно подлежащия ритъм преди имплантацията – 42 (51,2%) са били в синусов ритъм и 39 (47,6%) в ПМ (Фиг.8).

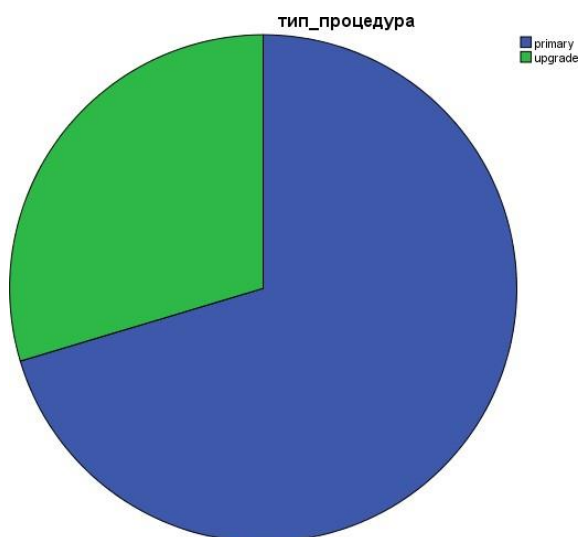


Ритъм

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Синусов	42	51,2	51,9	51,9
	Мъждене	39	47,6	48,1	100,0
	Total	81	98,8	100,0	
Missing	System	1	1,2		
Total		82	100,0		

Фигура 8. Подлежащ ритъм преди имплантацията

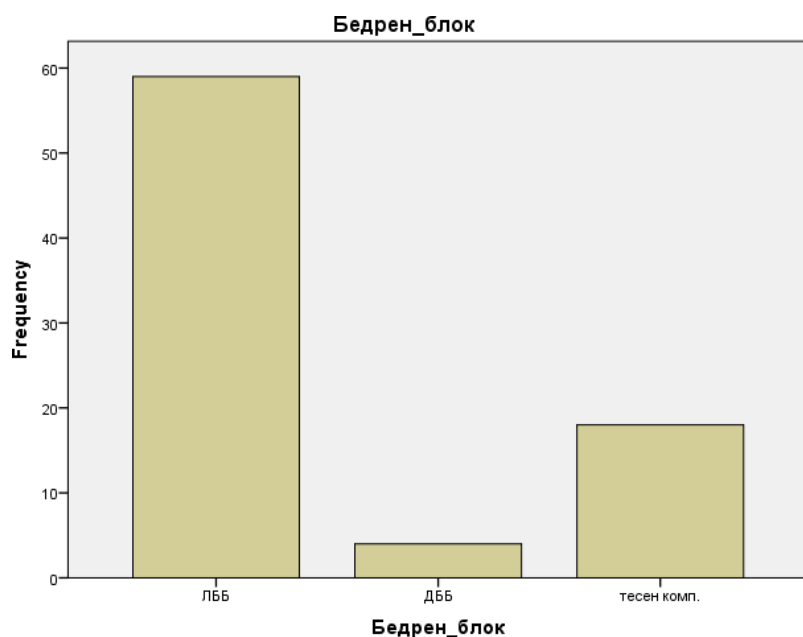
Първична процедура е извършена при 57 (70%) и upgrade до CRT от VVI или DDD пейсмейкър при 25 (30%) пациента (Фиг. 9).



		Frequency	Percent	ValidPercent	Cumulative Percent
Valid	primary	57	70.4	70.4	70.4
	upgrade	24	29.6	29.6	100.0
Total		81	100.0	100.0	

Фигура 9. Вид процедура в популацията – първична или upgrade

С ЛББ са 59 (72,8%) пациента, с ДББ 4 (4,9%) пациента и тесен комплекс (QRS<120 ms) и конвенционални индикации за имплантация са 18(22,2%) пациента (Фиг. 10). Следвайки препоръките на ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy от 2013 г. индикациите за имплантация на CRT в изследваната група са разпределени както следва: клас I - 45 (54,9%) пациента, клас IIa – 21(25,6%) пациента и клас IIb – 16 (19,5%) пациента.



	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid ЛББ	59	72,8	72,8	72,8
ДББ	4	4,9	4,9	77,8
тесен комп.	18	22,2	22,2	100,0
Total	81	100,0	100,0	

Фигура 10. Морфологично разпределение на QRS комплекса

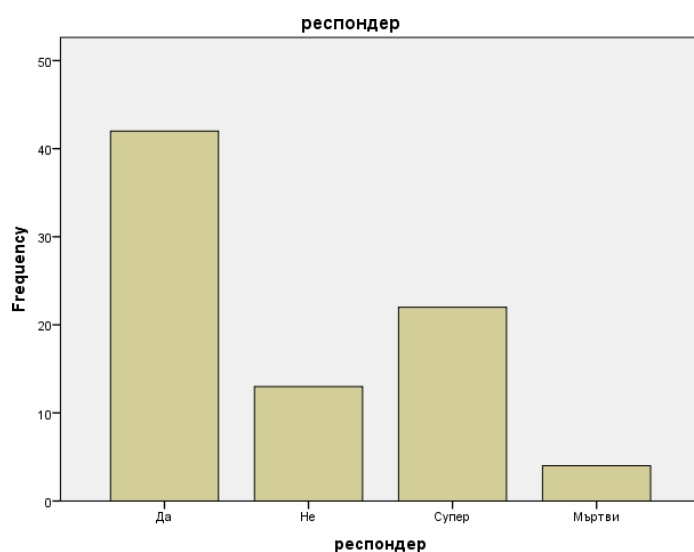
5.2. Резултати от имплантацията

От 82 пациента, успешно имплантирахме CRT при 81, като при един бе установена рядка аномалия – липса на остиум на коронарен синус, потвърдена с MRI. При него имплантирахме двукухинен електрокардиостимулатор поради налични и конвенционални индикации (синдром на болния синусов възел) и по-късно беше

насочен за хирургична имплантация на ЛК електрод и съответно изключен от групата. Регистрираните периоперативни усложнения бяха – 2 пневмоторакса, 6 пациента със средно големи хематоми, 2 остри exit блока без разместване на първоначалната позиция на електродите. Последните двама пациента бяха успешно ревизирани след един месец от имплантацията. Според конкретната анатомия имплантирахме ЛК квадриполярен електрод при 21 (25,6%) пациента и биполярен електрод при 60 (73,2%) пациента.

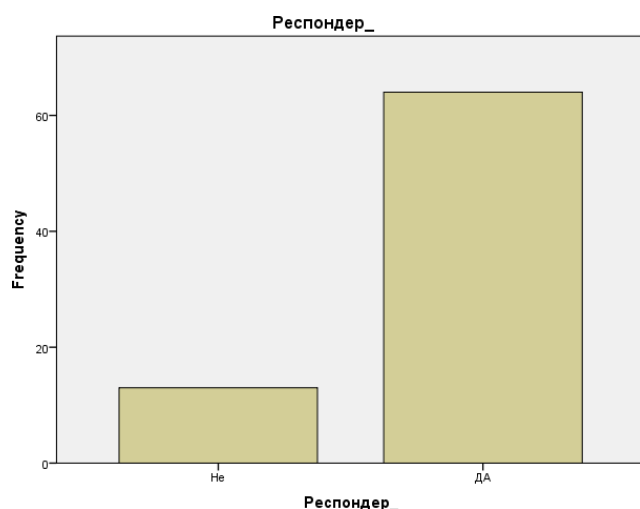
5.3. Резултати на шести месец

На шести месец от проследяването регистрирахме 64 (79,1%) с отговор на терапията – 42 (51,9%) пациента респондери и 22 (27,2%) пациента супер-респондери, 13 (16%) без отговор към терапията или с влошаване на първоначално измерените параметри (Фиг. 11 и Фиг. 12).



	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Yes	42	51,9	51,9	51,9
No	13	16,0	16,0	67,9
S	22	27,2	27,2	95,1
Death	4	4,9	4,9	100,0
Total	81	100,0	100,0	

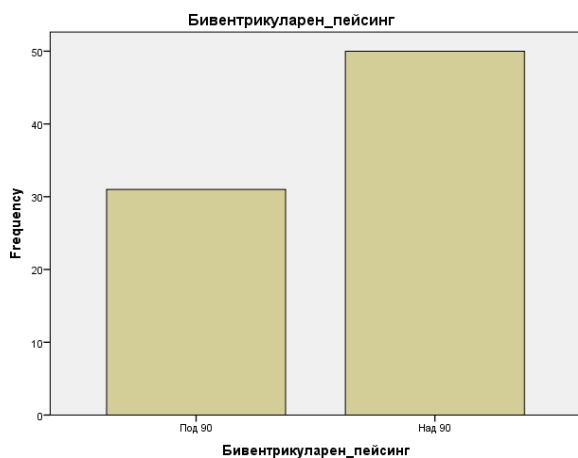
Фигура 11. Отговор към CRT на 6-ти месец – групи пациенти



		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Не	13	16,0	16,9	16,9
	ДА	64	79,0	83,1	100,0
	Total	77	95,1	100,0	
Missing	System	4	4,9		
Total		81	100,0		

Фигура 12. Отношение на респондери към нереспондери, на 6-ти месец сред оцелелите.

Регистрирахме 4 (4,9%) смъртни случая на шестия месец, като при 1 от пациентите причината за смърт не беше кардиологична (миелом). На шести месец регистрирахме ниво на бивентрикуларенпейсинг над 90% при 50 (61,7%) от пациентите и ниво на бивентрикуларенпейсинг под 90% при 31 (38,3%) пациента (Фиг. 13).



		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Под 90	31	38,3	38,3	38,3
	Над 90	50	61,7	61,7	100,0
	Total	81	100,0	100,0	

Фигура 13. Ниво на бивентрикуларен пейсинг на 6-ти месец, разделен в две групи – над и под 90%

При невъзможност за по-нататъшен контрол на сърдечната честота с медикаменти и препрограмиране на устройството, с оглед достигане на 90% бивентрикуларенпейсинг, пациентите бяха насочвани за аблация на AV възела. Интерес за нас представляваше групата пациенти над 80 г. Общият брой в популацията бе 10 (12,3%), като 7 са респондери (70%), 1 (10%) нереспондер и 2 (20%) супер-респондери.

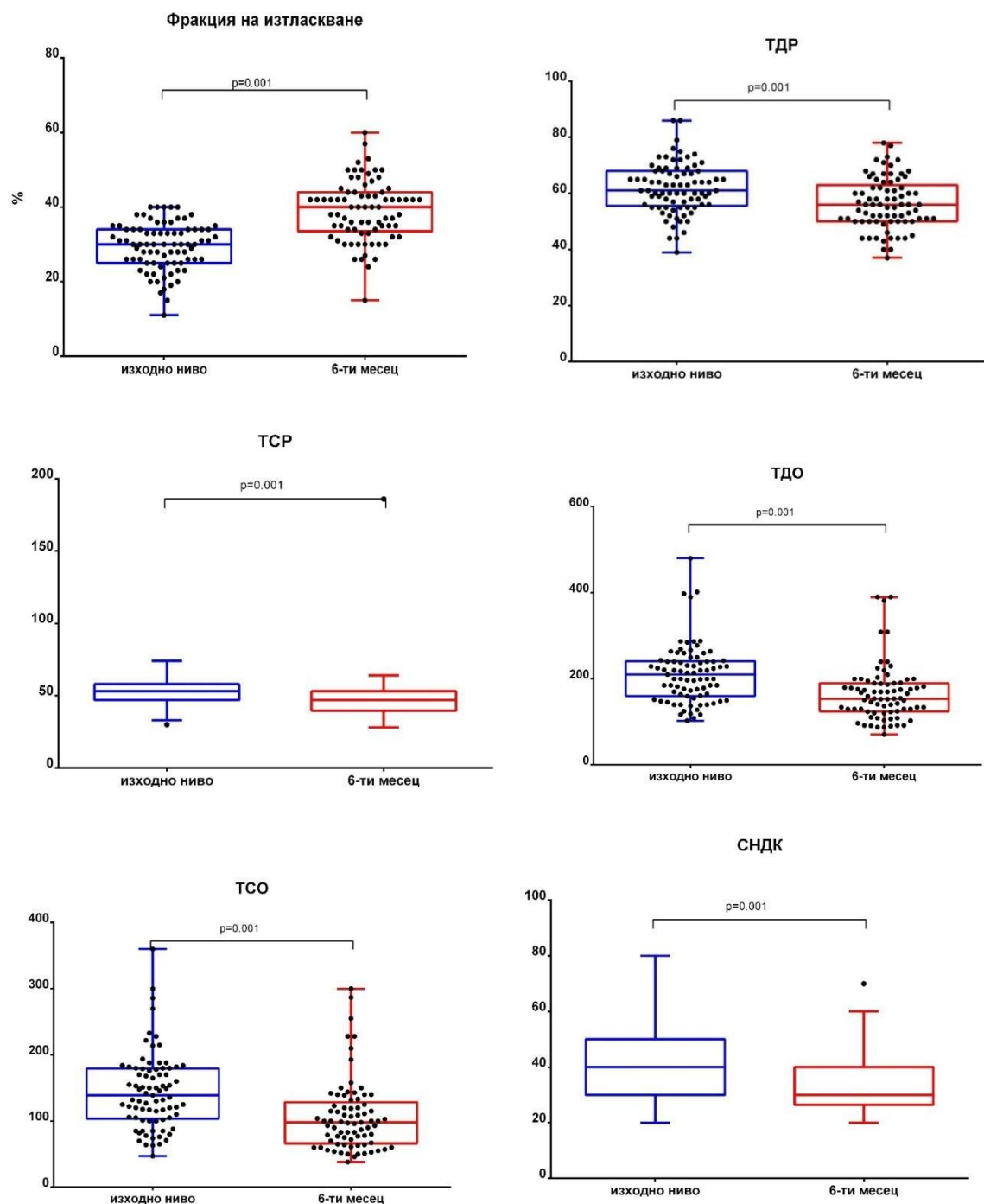
5.3. Сравнение между изходни ЕхоКГ и ЕКГ показатели и ЕхоКГ и ЕКГ показатели измерени на 6-ти месец от терапията

Разпределението на стойностите за показателите: ФИ, теледиастолен размер (ТДР), телесистолен размер (ТСР), теледиастолен обем (ТДО), телесистолен обем (ТСО), митрална регургитация (МР), систолно налягане в дясната камера (СНДК), ширина на QRS комплекса, измерени на изходно ниво и на 6-ти месец след началото на терапията, се различаваше от нормалното Гаусово разпределение, според теста за проверка на нормалността на разпределението на Колмогоров-Смирнов ($p < 0.05$). Вследствие на това, за проверка на хипотезите се наложи да предпочетем непараметричен тест за свързани извадки: Wilcoxon Signed Ranks тест. В резултат на проведената ресинхронизираща терапия, открихме статистически сигнификантна разлика между показателите, съответно измерени на изходно ниво и на 6-ти месец, която е отразена на Таблица 4 и на Фиг. 14.

Таблица 4. Сравнение между изходни ЕхоКГ и ЕКГ показатели и ЕхоКГ и ЕКГ показатели измерени на 6-ти месец след CRT

ЕхоКГ и ЕКГ показатели	Изходно ниво	Шести месец от проследяването	Сигнификантност, p
ФИ, %	30 (IQR 25-34)	40 (IQR 33-44)	$p=0.001$
ТДР, mm	61 (IQR 55-68)	55 (IQR 50-62)	$p=0.001$
ТСР, mm	53 (IQR 47-58)	46 (IQR 38-52)	$p=0.001$
ТДО, ml	210 (IQR 160-241)	154 (IQR 124-190)	$p=0.001$
ТСО, ml	139 (IQR 103-179)	98 (IQR 66-128),	$p=0.001$
МР	2 (IQR 1-2)	1 (IQR 1-2)	$p=0.001$
СНДК, mmHg	40 (IQR 30-50)	30 (IQR 26-40)	$p=0.001$
Ширина на QRS, ms	160 (IQR 140-180)	140 (IQR 130-150)	$p=0.001$

Големината на ефекта, съгласно класификацията на Cohen, при всички сравнения може да бъде оценена като по-голяма от типичната. Освен статистическата значимост, важен аспект при оценяване на резултатите, получени при сравнение между изходни ЕхоКГ и ЕКГ показатели и тези, измерени на 6-ти месец от терапията, беше и оценката на фактическата значимост. Начин да бъде измерена фактическа значимост е големината на ефекта (d), която може да бъде класифицирана съгласно предложената от Cohen класификация (Cohen 1988), според стойностите на коефициента " d ". Големината на ефекта може да бъде много по-голяма от типичната ($d > 1$), голяма или по-голяма от типичната ($d > 0.80$), средна или типична ($d > 0.5$) и малка или нищожна ($d < 0.2$) (Cohen 1988). Беше въведена и корекция в съответствие с метода на Benjamini-Hochberg.

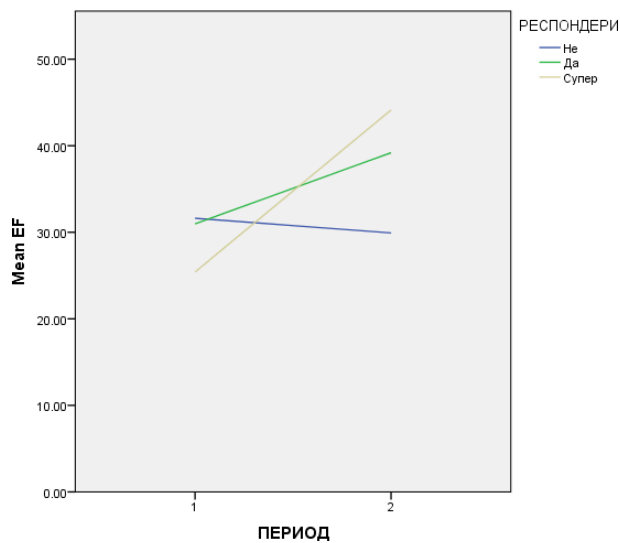


Фигура 14. Сравнение между ЕхоКГ показатели, измерени съответно на изходно ниво и на 6-ти месец

Направихме сравнение по отношение на промяната на изходното ниво на показателя фракция на изтласкване и стойностите му, измерени на 6-тия месец след началото на ресинхронизиращата терапия, съответно в групите на пациентите дефинирани като „нереспондери”, „респондери” и „супер-респондери”.

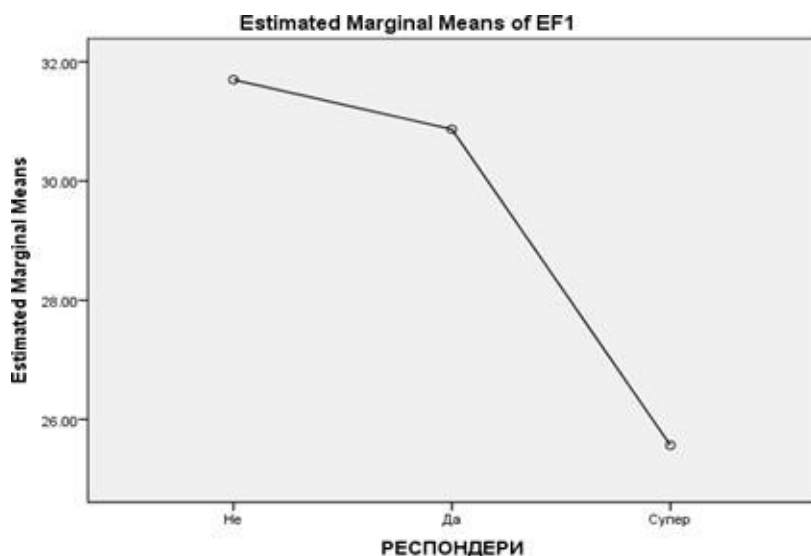
Непараметричният тест на Wilcoxon беше използван за оценка на хипотезите. Вследствие на CRT терапията, открихме статистически сигнификантно понижение на ФИ в подгрупата на пациентите „нереспондери”, $p = 0.045$

В подгрупата на пациентите „респондери” и „супер-респондери” открихме статистически значимо повишение във ФИ на 6-тия месец след поставянето на CRT, $p = 0.001$ (Фиг. 15).



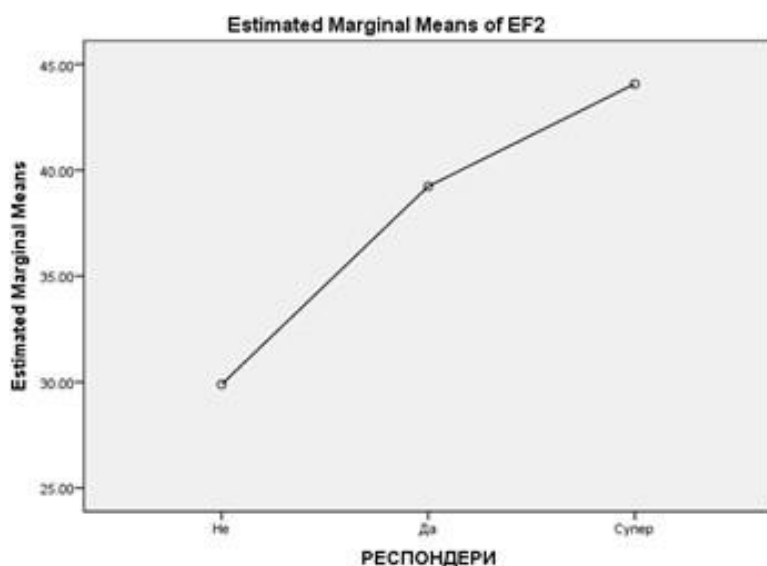
Фигура 15. Фигурата представя промяната в стойностите на ФИ, измерени на изходно ниво и на 6-ти месец, след поставянето на CRT, в подгрупите на пациентите дефинирани като нереспондери, респондери и супер-респондери

На изходно ниво, най-ниските стойности на ФИ, бяха отчетени в подгрупата на пациентите „супер-респондери”: 25 ± 4.3 %, докато най-високи бяха в групата на пациентите „нереспондери”: 31 ± 7.5 % (Фиг. 15). Статистически сигнификантна разлика във ФИ, на изходно ниво, беше наблюдавана в подгрупите на: „респондери” срещу „супер-респондери”, $p = 0.001$; „нереспондери” срещу „супер-респондери”, $p = 0.001$.



Фигура 16. ФИ на 6-ти месец от проследяването на пациентите

На 6-ти месец от терапията, най-ниските стойности на ФИ бяха отчетени в подгрупата на пациентите „нереспондери”: $31 \pm 6\%$, докато най-високи бяха в групата на пациентите „супер-респондери” $43 \pm 7.2\%$ (Фиг. 16). Статистически сигнификантна разлика във ФИ, на изходно ниво, беше наблюдавана в подгрупите на: „нереспондери” срещу „респондери”, $p = 0.001$; „нереспондери” срещу „супер-респондери”, $p = 0.0001$ (Фиг. 17).



Фигура 17. Статистическа разлика във ФИ на изходно ниво

5.4. Корелационни зависимости между ЕхоКГ и ЕКГ показатели, измерени на изходно ниво

При повеждане на корелационен анализ на данните от ЕхоКГ и ЕКГ, получихме следните резултати, представени в Таблица 4.

Таблица 4. Корелационен анализ, показващ зависимости между ЕхоКГ и ЕКГ показатели, измерени на изходно ниво

	ФИ	ТДР	ТСР	ТДО	ТСО	МП	СНДК	QRS
ФИ	1	-0.325*	-0.458**	-0.306*	-0.525**	n.s.	n.s.	n.s.
ТДР	-0.325*	1	0.920**	0.723**	0.712**	n.s.	n.s.	n.s.
ТСР	-0.458**	0.920**	1	0.695**	0.749**	n.s.	n.s.	n.s.
ТДО	-0.306*	0.723**	0.695**	1	0.869**	n.s.	n.s.	n.s.
ТСО	-0.525**	0.712**	0.749**	0.869**	1	n.s.	n.s.	n.s.
МП	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1	0.417**	-0.297*
СНДК	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0.417**	1	n.s.
QRS	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0.297*	n.s.	1
КП	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0.374**	-0.364*	0.305*
IED	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.s. – несигнификантно, ** $p < 0.001$, * $p < 0.0$

5.5. Корелационни зависимости между ЕхоКГ и ЕКГ показатели, измерени на 6-тимесец

При повеждане на корелационен анализ на данните от ЕхоКГ и ЕКГ, измерени на 6-ти месец от ресинхронизиращата терапия получихме следните резултати, обобщени в Таблица 5.

Таблица 5. Корелационен анализ, показващ зависимости между ЕхоКГ и ЕКГ показатели, измерени на 6-ти месец.

	ФИ	ТДР	ТСР	ТДО	ТСО	МП	СНДК	QRS
ФИ	1	-0.578**	-0.641**	-0.424**	-0.663**	-0.388***	-0.437**	n.s.
ТДР	-0.578**	1	0.930**	0.724**	0.776**	0.265*	0.300*	n.s.
ТСР	-0.641**	0.930**	1	0.719**	0.793**	0.321*	0.367**	n.s.
ТДО	-0.424**	0.724**	0.719**	1	0.866**	n.s.	n.s.	n.s.
ТСО	-0.663**	0.776**	0.793**	0.866**	1	0.357**	0.313*	n.s.
МП	-0.388**	0.265*	0.321**	n.s.	0.357**	1	0.448**	-0.266*
СНДК	-0.437**	0.300*	0.367**	n.s.	0.313*	0.448**	1	n.s.
QRS	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0.266*	n.s.	1

n. s. – несигнификантно, ** $p < 0.001$, * $p < 0.05$

5.6. Асоциация между нива на цитокини и типа отговор към CRT терапията.

Пациентите бяха тествани на изходно ниво и на 6-ти месец след имплантиране на CRT устройство, за серумни нива на следните цитокини, имащи отношение към процесите на обратно ремоделиране на лявата камера: TNF- α , IL-4, IL-13, Periostin и FGF-basic.

По отношение на TNF- α , получените резултати показаха, че 75 пациента (93.8%) имаха нива под минималната детектабилна стойност (2.3 pg/mL), само при 6 пациента (6.2%) наблюдавахме завишено серумно ниво на TNF- α , като високите нива на TNF- α не кореспондираха с конкретен тип отговор към CRT.

Сходни резултати получихме при изследване на серумните нива на IL-4 и IL-13, където само 3-ма пациента (3.7%) имаха стойности над минималната детектабилна стойност (аналитична чувствителност на използвания кит за детекция на човешки IL-4 1.3 pg/mL и аналитична чувствителност за детекция на човешки IL-13, съответно 0.7 pg/mL), поради което не бе възможно намирането на асоциация с типа отговор към CRT терапия.

При изследване на серумното ниво на Periostin, при 20 пациента (24.7%) намерихме нива над минималния детектабилен праг (аналитична чувствителност на търговския кит за изследване на човешки Periostin: 80 pg/mL), като разпределението беше непараметрично: изходно ниво на Periostin 1348 [771-2326] pg/mL срещу 1396 [916-2313] pg/mL, изследван контролно на 6-ти месец след имплантиране на CRT, без статистически сигнификантна разлика преди и на 6-ти месец след терапия, както и между респондери и нереспондери. Екипът ни намери следната асоциация, с тенденция към сигнификантност: положителните нива на Periostin се асоциират с 3-кратно по-висока вероятност пациентите да бъдат нереспондери (екзактен тест на Fisher, $p = 0.088$, OR = 3.06).

В серума на 22 пациента (27.5%) намерихме положителни стойности на FGF-basic, а при останалите пациенти, серумното ниво бе под минималния детектабилен праг (4 pg/mL). Стойностите на FGF-basic, на изходно ниво, бяха следните: 6,375 [1-482] pg/mL срещу 4,3 [0.9-497,35] pg/mL на 6-ти месец след CRT имплантацията. Статистически сигнификантна разлика не беше намерена.

В търсене на комбиниран показател, предсказващ типа отговор към CRT терапия, по отношение на изследваните имунологични маркери, намерихме следната асоциация: 9 пъти по-вероятно е „двойно-положителните“ пациенти, със завишени серумни нива на Periostin и FGF-basic преди терапия, да не бъдат CRT респондери (екзактен тест на Fisher, $p = 0.12$, OR = 9.1).

5.7. Статистически модели за оценка на променливите, предсказващи типа отговор към CRT терапия

5.7. Изчисляване на специфичност, чувствителност, положителна и отрицателна предсказателна стойност на показателя остър хемодинамичен отговор, по отношение на типа отговор към CRT

Чувствителност: 85.94 % (95% CI 74.98%-93.36%), специфичност: 99% (95 % CI 75.29%-99%), положителна предсказателна стойност: 99%; отрицателна предсказателна стойност: 59% (95% CI 44.08%-72.58%), точност: 88.31 % (78.97%-94.51%). Може да се очаква, че чрез този модел даден пациент ще бъде класифициран правилно в 88% от случаите. Коефициентът каппа на Коен (Cohen`sKappa), явяващ се мярка за надеждността между определянето на типа остър хемодинамичен отговор и типът отговор, отчетен на 6-тия месец от началото на ресинхронизиращата терапия беше:

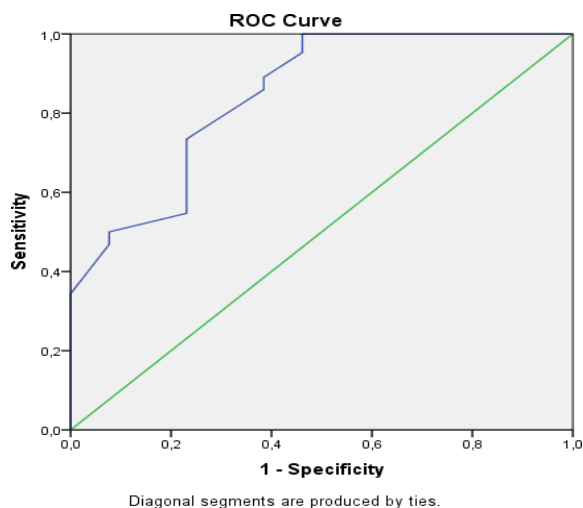
карра= 0.677, $p = 0.001$, което говори за добра съгласуваност в отчитането на типа остър хемодинамичен отговор и наличието на реалното подобрение от проведената терапия.

5.7.2. Анализ на ROC крива и определяне на cut-off стойности

- **Определяне на процент на бивентрикуларенпейсинг, под който не може да се очаква отговор към CRT терапията.**

Определянето на прагово ниво на процент на бивентрикуларенпейсинг, с цел предвиждане на отговора към CRT беше извършено посредством анализ на ROC крива (Фиг. 18).

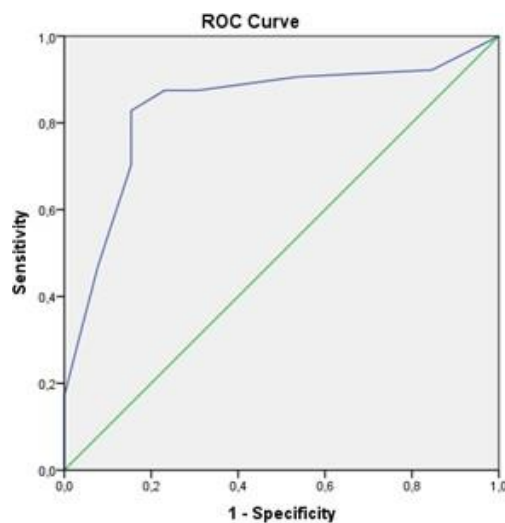
Изчислената от площ под кривата беше съответно: AUC 0.844 (95% CI 0.721- 0.966), $p=0.001$. На следващ етап изчислихме Youden J Index и изчислената прагова стойност се равняваше на 90% бивентрикуларенпейс. Деветдесет процентният cut-off се характеризираше със съответно: чувствителност 73% (95 % CI 60.91% - 83.70%), специфичност 77% (95% CI 46.19% - 94.96%),положителна предсказателна стойност 94% (95% CI 85.17% - 97.71%), отрицателна предсказателна стойност 74% (95% CI 62.77% - 83.36%). За пациентите с пейс под 90%, относителният риск да попадат в групата на респондерите беше намален с 90% (OR 0.109, 95% CI 0.027-0.442, $p=0.002$). Може да се очаква, че чрез този модел даден пациент ще бъде класифициран правилно в 84% от случаите.



Фигура 18. ROC крива на процент камерен пейсинг, по отношение предвиждане на типа отговор към CRT терапията

➤ **Определяне на cut-off за IED, с цел предвиждане типа отговор към CRT**

Определянето на прагово ниво на IED, с цел предвиждане на отговора към ресинхронизиращата терапия беше извършено посредством анализ на ROC крива. Изчислената от площ под кривата беше съответно: AUC 0.837 (95% CI 0.722 - 0.952, $p=0.001$). На следва етап изчислихме Youden J Index и изчислената прагова стойност прагова се равняваше на 95 милисекунди IED. Деветдесет и пет милисекунди IED се характеризираше със съответно 82% (95% CI 71.32%-91.1%) чувствителност, 84% (95% CI 54.55- 98.08 %) специфичност, 96.36% (95% CI 88.05% - 98.96%) положителна предсказателна стойност и 50% (95% CI 35%-64.24% %), отрицателна предсказателна стойност, точност: 72.71% (72.86% - 90.69% (Фигура 19).



Фигура 19. ROC крива, отразяваща прагово ниво на IED, с цел предвиждане на отговора към CRT терапията

➤ **Определяне на процент на предсърден пейсинг, предвиждащ отговор към CRT терапията**

Беше извършен ROC анализ с цел определяне на процент на предсърденпейсинг, предвиждащ отговора към терапията, като полученият резултат не достигна статистическа значимост ($p = 0.194$).

5.7.3. Линеен Дискриминантен анализ.

За оценка и идентифициране на предиктивен маркер или група маркери от потенциалното множество изходни ЕхоКГ и ЕКГ показатали, въз основа на които да бъде изграден предиктивен модел, с цел прогнозиране на типа отговор към CRT, проведохме стъпковлинеарен дискриминантен анализ (ЛДА). Независимите променливи идентифицирани от ЛДА анализ на последната стъпка бяха ФИ, процент камерен пейсинг (%) и EID (милисекунди). С цел предикция, попадането на пациентите съответно в една от трите категории (нереспондери, респондери, супер-респондери), моделът конструира две дискриминантни функции (D_1 и D_2) и три групови центъра на тежестта, (центроиди, Group Centroids), съответно:

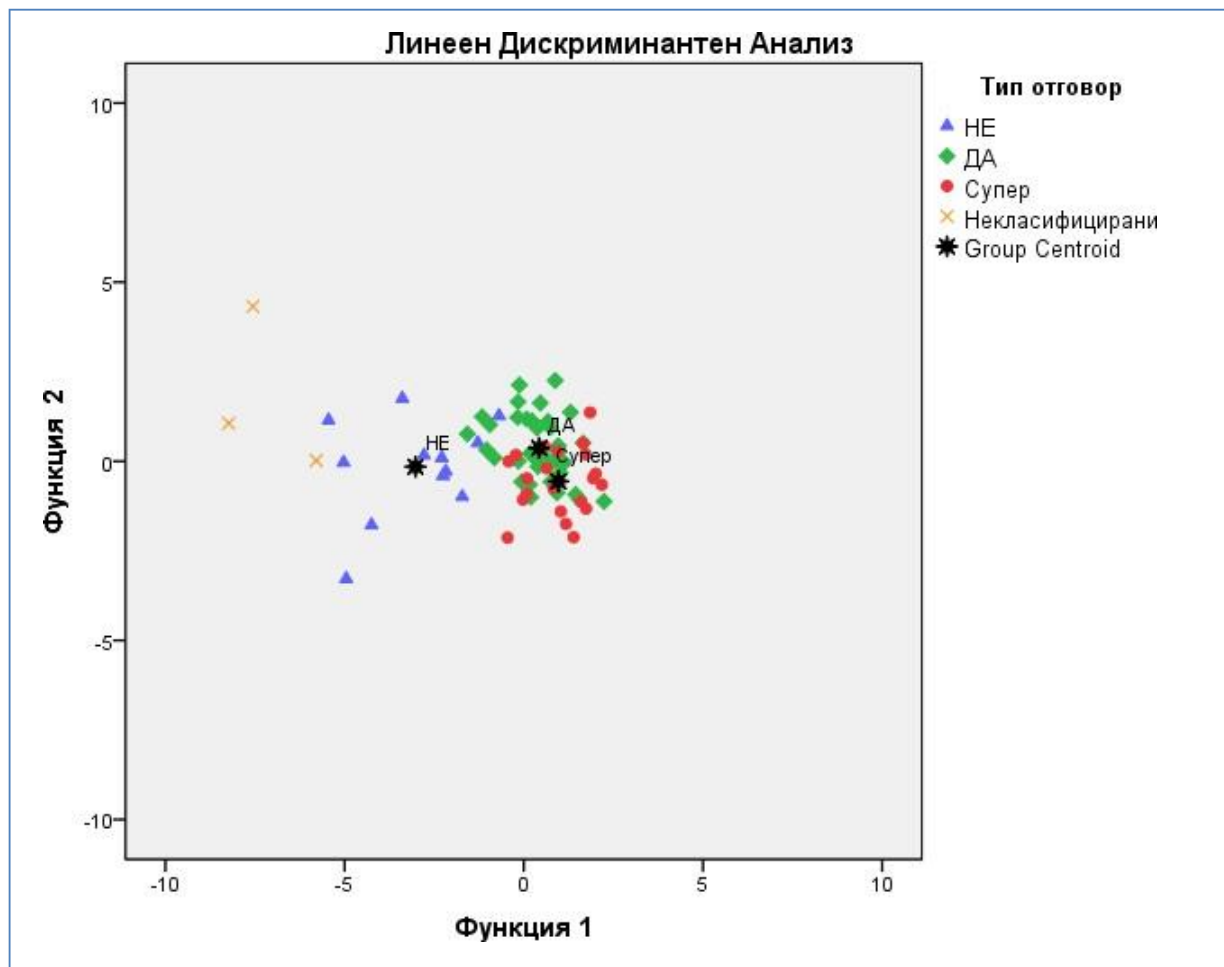
$$D_1 = -10.8 - 0.071 * \text{ФИ} + 0.074 * \text{камерен пейсинг} + 0.055 * \text{EID}$$

$$D_2 = -5.687 + 0.172 * \text{ФИ} - 0.027 * \text{камерен пейсинг} + 0.028 * \text{EID}$$

Стойности на груповите центроиди:

Тип предсказн отговор	Функция	
	1	2
НЕ	-3.022	-0.153
ДА	0.431	0.369
Супер	0.968	-0.562

Ламбда на Уилкс (Wilks's Lambda) беше статистически значима и за двете дискриминантни функции: $\lambda = 0.280$ $\chi^2 = 84$, $p = 0.001$ и $\lambda = 0.849$ $\chi^2 = 10.7$, $p = 0.004$, което показва, че моделът е способен статистически значимо да разграничава между трите групи пациенти (Фиг. 20). Дискриминантната функция 1 обясняваше 90%, а дискриминантната функция 2 - 10% от дисперсията на зависимата променлива. Резултатите от класификацията показват, че моделът успешно прогнозира 83% от нереспондерите, 67% от респондерите и 71% от супер-респондерите. Общата достоверност на класификацията възлиза на 71.7%. Най-честото разминаване в предикцията беше по отношение на попадането в групата на респондерите и супер-респондерите.



Фигура 20. На фигурата е представено разпределението в двумерното пространство на включените в анализа пациенти въз основа на стойностите на двете дискриминантни функции, изчислени за всеки пациент. Изобразени са и трите основни центъра на тежестта (Group Centroids), служещи за определяне на вероятността на типа отговор. Махаланобисовото разстояние между груповия център на тежестта и всеки пациент определя вероятността за попадане в съответната група. Пациентите са разделени според типа наблюдаван отговор. Вижда се близостта на груповите центроиди на респондерите и супер-респондерите, което е причината анализът да не разграничава достатъчно добре респондери от супер-респондери.

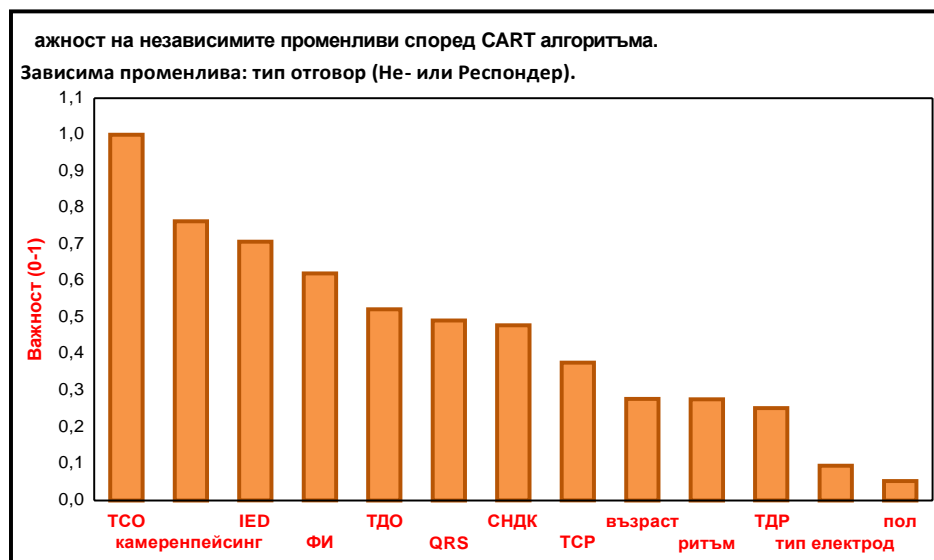
5.7.4. Дървета за класификация и регресия (CART)

С цел създаване на по-точен модел за предикция на типа отговор към CRT, въз основа на измерените изходни стойности на различните променливи, използвахме алгоритъм, принадлежащ към групата на Машинното обучение и Дата Майнинга (Machine Learning and Data Mining). Използвахме „Дървета за класификация и

регресия”, поради наличието на редица преимуущества при работата с променливите и тяхната гъвкавост пред традиционни методи като линеен дискриминантен анализ и др.

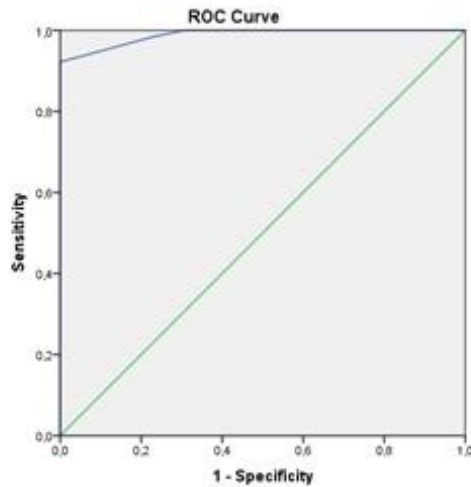
Създадохме няколко CART алогритъма, с цел предикция на типа отговор (нереспондер и респондер). Критерии при избор на най-оптимална стойност на разделяща променлива, беше минимизирането на Gini-индекса. Изборът на алгоритъм, с цел най-точен предиктивен модел, беше направен посредством v-foldкросвалидация (v=10), като пациентите бяха разделени на няколко тренировъчни и валидационни групи. Критерий, при избор на краен модел, беше площта под кривата (ROCAUC).

Анализът позволи да се изследва важността на предикторите, т.е кои изходни показатели биха имали най-голяма тежест при прогнозиране на типа отговор към CRT. Тук „важност“ представя относителната значимост на всяка променлива за анализа и приема стойност от 1 до 0. С най-голяма тежест, според създадения от нас алгоритъм, бяха съответно променливите: TCO, процент камерен пейс, стойността EID в милисекунди, ФИ, камерен пейсинг, ТДО и ширината на ширина на QRS комплекса (Фигура 21).



Фигура 21. Фигурата представя степенуването по „важност“ на изследваните променливи при прогнозиране на типа отговор към CRT

За да определим прогностичната точност на крайния CART модел, предсказаните от модела вероятности бяха изследвания посредством анализ на ROC крива, площта под крива (RocAuc) беше 0.989 (95% CI 0.971 - 0.99, $p = 0.001$) (Фиг. 22).



Фигура 22. Roc крива на CART модел

Чувствителността на модела беше 98.4% (95% CI 91.60% - 99.96%), специфичността 77% (95% CI 50 - 94%), а точността 94.8% (95% CI 87.23% - 98.57%). Показателят Каппа на Коен (Cohen's Kappa), показващ степента на съгласуваност между определения от анализа тип отговор и реално наблюдавания отговор беше сигнификантна, Каппа = 0.801, $p = 0.001$, което определя и високата практическа стойност на алгоритъма. От всички 82 пациента, само 4 (5%) бяха грешно класифицирани в крайния модел.

От Фигура 22, представяща принципа на CART алгоритъма, ясно се вижда оптималното комбиниране на различни стойности на независимите променливи при създаване на разклоненията на алгоритъма, целта е след всяко разклонение, във всеки терминален край да попаднат пациенти от един клас. Критерий при избора на променлива и стойността на разделене беше Gini-индекса:

1) При първото разклонение беше използвана стойността 77% на бивентрикуларен пейс, всички пациенти със стойност под 77.5% бивентрикуларен пейсинг бяха класифицирани като нереспондери (100% вероятност).

2) За класификацията на пациентите със стойности над 77%, беше използван показателят QRS, тези със стойности на QRS по-малки от 95 ms, имаха вероятност 67% да бъдат класифицирани като нереспондери.

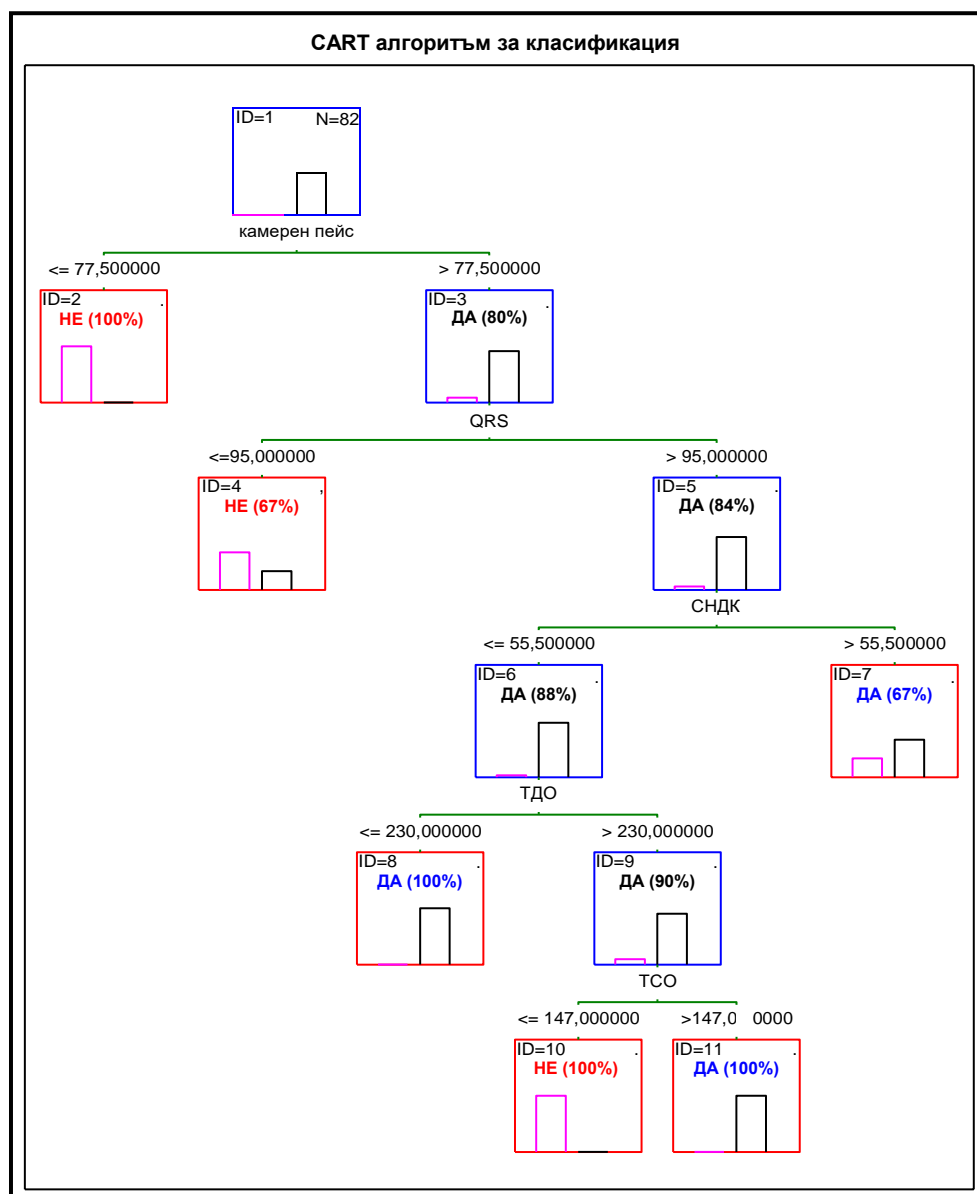
3) От пациентите с $QRS > 95$ ms, вероятността за попадане в групата на респондерите беше 84%. Като комбинация показателя СНДК, тези със СНДК > 55.5 mmHg

широчина на QRS комплекса > 95 ms, а вероятността да бъдат респондери беше 67%. Те можеха да бъдат допълнително разграничени посредством стойността на IED иФИ.

4) Тези с камерен пейсинг $> 77.7\%$, QRS > 95 ms и СНДК < 55.5 mmHg и стойности на TDO < 230 ml, имаха 100% вероятност да бъдат респондери.

5) При дискриминирането на пациентите с TDO > 230 ml, анализът използва стойността на TCO, като пациенти със TCO < 147 ml имаха 100% вероятност да са нереспондери, а тези с TCO > 147 ml 100% да са респондери.

Ясно се вижда предимството на метода, комбинирайки праговите стойности на ЕхоКГ и ЕКГ показатели, последователно се постига максимална точност при предсказване на типа отговор към CRT.



Фигура 22. Фигурата представя изработения алгоритъм за определяне на типа отговор. С ДА/НЕ (син/червен цвят) е означен типа предсказан отговор в съответното крайно разклонение, в скоби е означена вероятността за попадане в предсказаната група. С черно е означен типа предсказане на отговора и вероятността в междинните разклонения.

5.7.5. Логистичен регресионен анализ

- **Многофакторен биноминален логистичен анализ по метода на обратното изключване, с цел идентифициране на независими предиктори**

За изследването на зависимостта между типа отговор към терапията с потенциалното множество от независими фактори (предиктори) проведохме многофакторен логистичен регресионен анализ. Проведохме стъпков регресионен

анализ по метода на обратната елиминация (backward), в който бяха включени потенциалното множество от независими предиктори, оценено беше и възможното взаимодействие по мултипликативната скала на независимите предиктори. При всяка стъпка несигнификантите променливи бяха елиминирани при $P > 0.1$ от модела и при всяка следваща стъпка се -2LogLikelihood ($-2LL$) понижаваше. Тестът на Hosmer-Lemeshow беше несигнификантен, което определи модела като адекватен. От потенциалното множество от независими предиктори на последна стъпка в анализа останаха следните променливи: фракция на изтласкване, процент камерен пейс, QRS и IED.

На следващ етап създадохме модел включващ корекция за възраст и пол. Изчислените коефициенти (B), тяхната стандартна грешка, статистическата сигнификантност, OR и 95% интервал на доверителност и са представени на Таблица 6.

Таблица 6. Статистическа сигнификантност

Променлива	B	Std. error	Sig. (Wald)	OR (exp ^B)	95% интервал на доверителност
ФИ	-0.497	0.233	0.033	0.608	0.385-0.960
Камерен пейс	0.435	0.206	0.034	1.546	1.033-2.313
QRS	0.039	0.020	0.05	1.040	1.01-1.081
IED	0.277	0.107	0.010	1.319	1.01-1.628

Крайният вид на модела, представящ зависимостта между изчислените (B) коефициенти и вероятност (P) за попадане в групата на респондерите, е представен чрез логит функцията на вероятността (P):

$$\text{logit}(P) = -34,21 + 0,435 \times (\text{процент камерен пейс}) + 0,039 \times (\text{QRS}) - 0,497 \times (\text{фракция на изтласкване}) + 0,277 \times (\text{IED})$$

Когато за определено лице, се замести стойността на процент камерен пейсинг, QRS и ФИ в уравнението, от него се намира вероятността (P) то да попадне в категорията „респондер”, по следната формула:

$$\text{Вероятност (P)} = \frac{e^{\text{logit(P)}}}{e^{\text{logit(P)}} + 1}$$

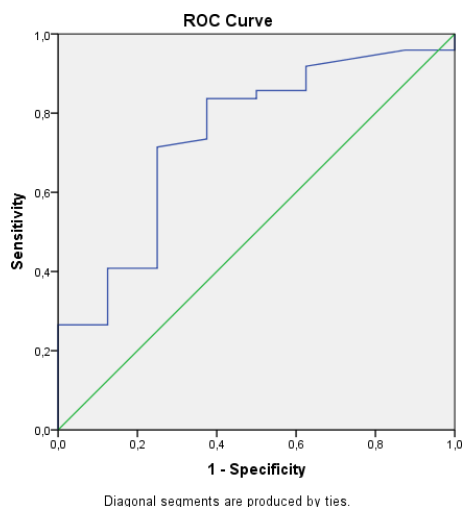
ROC анализ на предсказанията от модела вероятности беше сигнификантен, $p = 0.001$, $AUC = 0,969$ (95% CI 0,925 - 0,99). Може да се очаква, че то ще бъде класифицирано правилно в 92.2% от случаите (в група на респондерите – 99%, а в групата на нереспондерите - 69.1%).

Изчислението на отношението на шансовете показва, че увеличението на процент камерен пейсинг с 1% води до нарастване на вероятността пациентът да попадне в категорията “респондер“ с 1.5 (OR = 1.208, 95% CI 1.078 - 1.352, $p = 0.001$), увеличаването на IED с една милисекунда, с 1.3 (OR = 1.3, 95% CI 1,01 - 1,628), ширината на QRS с 1.04 (OR = 1.040, 95% CI 1.01 - 1.081), а увеличаването на ФИ с единица се асоциираше с 40% намаление на вероятността за попадане в групата на респондерите (OR = 0.608, 95% CI 0.385 - 0.960), стойностите на OR бяха коригирани за влиянието на факторите пол и възраст.

➤ **Бинарен логистичен модел за оценка на влиянието на пространственото взаимоотношение на електродите върху типа отговор към CRT**

Чрез стъпкова процедура създадохме няколко модела, като моделът от последната стъпка съдържа само два фактора: хоризонталният компонент ЛАО и постеролатералната позиция на левокамерния електрод. Изчислението на относителните шансове показва, че увеличението на показателя хоризонтален компонент ЛАО с единица води до увеличение на относителния шанс за попадане в групата на респондерите с 1.05 (OR 1.059, 95% CI 1.005 - 1.116, $p = 0.031$), докато постеролатералната позиция на електрода води до петкратно понижаване на относителния шанс (OR 0.163, 95% CI 0.027 - 0.997, $p = 0.049$). Може да се очаква този модел да е коректен в 83% от случаите.

Определянето на прагово ниво на хоризонтален компонент ЛАО, с цел предвиждане на отговор към CRT, беше извършено посредством анализ на ROC крива (Фиг.23). Изчислената от площ под кривата беше съответно: $AUC 0.741$ (95% CI 0.554 - 0.928, $p = 0.030$). На следващ етап изчислихме Youden J Index и изчислената прагова стойност се равняваше на 30.5 mm. Определеният cut-off се характеризираше съответно с: 71% чувствителност, 75% специфичност, 73% положителна предсказателна стойност и 72% отрицателна предсказателна стойност.



Фигура 23. ROC крива на хоризонтален компонент ЛАО, по отношение предвиждане типа отговор към CRT терапията

5.7.6. Резултати от мултиноминален логистичен регресионен анализ

За изследване на зависимостта между типа отговор към терапията, с потенциалното множество от независими фактори (предиктори) приложихме мултиноминален логистичен регресионен анализ.

Получихме следния сигнификантен модел:

Вероятност $P_{\text{супер}} = \frac{e^Z}{e^Z + 1}$, където $Z = -30.4 - 0.599 \cdot \text{ФИ} + 0.44 \cdot \text{QRS1} + 0.469 \cdot \text{процент камерен пейсинг}$;

Вероятност $P_{\text{да}} = \frac{e^Z}{e^Z + 1}$, където $Z = -24.5 - 0.348 \cdot \text{ФИ} + 0.41 \cdot \text{QRS1} + 0.343 \cdot \text{процент камерен пейсинг}$;

Когато в уравненията се замести съответна стойност на показателите ФИ, QRS1 и процент камерен пейсинг за даден пациент, може да се изчисли съответната вероятност той да попадне в групата на супер-респондерите или респондерите. Може да се очаква, че чрез този модел даден пациент ще бъде класифициран 71% от случаите (76% за нереспондерите, 85% за респондерите и 40% за групата на супер-респондерите).

Изчислението за отношение на шансовете показва, че увеличаването на ФИ с единица води до намаляване на относителния шанс за попадане в групата на респондерите (OR 0.706, 95% CI 0.508 ÷ 0.983, $p = 0.039$) и в групата на супер-респондери.

Получихме следния сигнификантен модел:

Вероятност_{супер} = $e^Z / e^Z + 1$, където:

$$Z = -30.4 + (-0.599 * \text{ФИ}) + (0.44 * \text{QRS1}) + (0.469 * \text{процент камерен}$$

пейсинг)

Вероятност_{да} = $e^Z / e^Z + 1$, където:

$$Z = -24.5 + (-0.348 * \text{ФИ}) + (0.41 * \text{QRS1}) + (0.343 * \text{процент камерен пейсинг})$$

Когато в уравненията се замести съответната стойност на показателите ФИ, QRS1 и процент камерен пейсинг за даден пациент, може да се изчисли съответната вероятност той да попадне в групата на супер-респондерите или респондерите. Може да се очаква, че чрез този модел даден пациент ще бъде класифициран в 71% от случаите (76% за нереспондерите, 85% за респондерите и 40% за групата на супер-респондерите).

Изчислението за отношението на шансовете показва, че увеличаването на ФИ с единица води до намаляване на относителния шанс за попадане в групата на респондерите (OR 0.706, 95% CI 0.508 ÷ 0.983, $p = 0.039$) и в групата на супер-респондерите (OR 0.549, 95% CI 0.385 ÷ 0.785, $p = 0.001$).

Увеличаването на QRS1 с единица увеличава относителния риск за попадане в групата на респондерите с 1.04 (OR 1.042, 95% CI 1.008 ÷ 1.077, $p = 0.014$) и в групата на супер респондерите с 1.045 пъти (OR 1.045, 95% CI 1.009 ÷ 1.082, $p = 0.014$).

Увеличението на процента камерен пейсинг с единица увеличава относителния шанс за попадане в групата на респондерите с 1.409 (OR 1.409, 95% CI 1.029 - 1.92, $p = 0.032$), а в групата на супер-респондерите с 1.599 пъти (OR 1.599, 95% CI 1.132 ÷ 2.256, $p = 0.008$).

6. ОБСЪЖДАНЕ

6.1. Демографски характеристика на избраната група

6.1.1. Общ преглед на кохортата

Групата от пациенти набрана в проучването (n=82) представлява всички пациенти преминали в клиниката на които е имплантирано CRT. От проучването не са изключвани пациенти с усложнения, предсърдно мъждене, тесен комплекс с конвенционални индикации за пейсмейкър, ДББ или Пб индикации или други причини, което го прави различно от рандомизираните проучвания и по-близко до реалната клинична практика. Съществува значителна разлика в подбора на пациенти в единственото проведено научно проучване до този момент в България³¹⁷, което е преселектирало 106 пациента в синусов ритъм или пристъпно предсърдно мъждене с основен синусов ритъм, но пациентите с хронично предсърдно мъждене са били изключени. В същото проучване³¹⁷ съгласно предишни препоръки³²² и валидиран протокол^{319,321} са включени пациенти с тесен комплекс и доказана с тъканен Доплерасинхроност на камерна контракция, като честотата на тези пациенти е била малка сравнение с общата група (15 пациента; 14,5% от общата група).

6.1.2. Етиологична причина за СН

Разпределението относно етиологичната причина за сърдечна недостатъчност в избраната кохорта е 39 (47,6%) пациента с исхемична болест на сърцето и 43 (52,4%) с идиопатична дилатативна кардиомиопатия. Тук също имаме съществени различия от проучването на Йовев³¹⁷, където с исхемична генеза на СН са 35 пациента (33,01%), а с дилатативна кардиомиопатия 71 (66,98%).

CRT изглежда редуцира смъртността сходно при пациенти с исхемична и неисхемична генеза, но обратното ремоделиране изглежда по-ефективно при пациентите с неисхемична генеза. Поради факта, че субстратът за камерни аритмии е по-голям при исхемичните пациенти сравнение с неисхемичните, използването на ICD в комбинирано устройство би следвало да удължи дългосрочната преживяемост. Gasparini et al.⁹⁵ съобщават за пръв път, че пациенти с неисхемична етиология имат по-висока ФИ и по-голямо понижение на NYHA функционалния клас на СН след CRT сравнени с исхемични пациенти. Субанализи на проучванията MIRACLE²⁴⁶, CARE-HF²⁹⁶, REVERSE²⁴⁷ и MADIT-CRT²² потвърждават това наблюдение. Всубанализирана

CARE-HF²⁹⁶CRT понижава първичната (комбиниран показател за смъртност и хоспитализации) и вторичната крайна цел (обща смъртност) както при исхемици така и при неисхемици. Пациентите с ИБС, обаче, са били по-възрастни, по-висок процент мъже и с по-напреднала СН. Аторите на анализа заключават, че ползата от CRT е за еднаква за двете групи в релативно отношение, но вероятно абсолютната полза е по-голяма за тези с исхемична генеза, поради по-лошата прогноза. Barsheshetet al.²² се опитва да идентифицира факторите редуциращи СН и смъртност при пациенти със CRT-D в MADIT-CRT²². Такива фактори са установени при исхемична кардиомиопатия са били QRS \geq 150 ms, систолно налягане <115 mmHg и ЛББ. При неисхемиците факторите са били женски пол, пациенти с диабет и ЛББ. Метаанализ използвайки данни от 5 рандомизирани проучвания с нагласени пациенти по пол, години, NYHA ФК, етиология и QRS ширина и морфология, ЛК ФИ и систолно АН установява, че само QRS \geq 140 ms предсказва ефекта на CRT относно смъртност и заболеваемост.

В нашето проучване не открихме съществена разлика между пациентите с исхемична и неисхемична генеза относно отговора към ресинхронизираща терапия. Обясняваме този факт със сравнително малката група и късия период за проследяване.

6.1.3. Полово разпределение

Половото разпределение в нашето проучване е 13 жени (15,9%) и 69 мъже (84,1%). Съществуват съществени различия относно отговора към ресинхронизираща терапия между мъже и жени. По-голямата част от ключовите проучвания в тази област показват, че жените имат по-добър отговор към CRT.³⁰³ Освен това, някои от големите проучвания показват, че разликата в отговора между мъже и жени се засилва във времето.^{51,208,165,245,226,7} Сред пациентите с напреднала СН, някои рандомизирани клинични проучвания, сравняващи CRT-P с медикаментозна терапия, демонстрират по-добра полза при жени. В проучването CARE-HF⁵⁷, включващо 215 жени и 597 мъже, CRT редуцира комбинирания показател смъртност и хоспитализации по повод СН еднакво при жени (HR, 0.64 [95% CI, 0.42–0.97]) и мъже (HR, 0.62 [95% CI, 0.49–0.79]).

За разлика от него, в проучването COMPANION³⁸, сравняващо CRT-P с фармакологична терапия, значително редуцира първичната крайна цел (комбиниран показател смъртност и хоспитализация за СН) при жени в сравнение с мъже. Наличието на дефибрилатор (CRT-D) подобрява резултатите при мъже, но не и при жени, сравнено с медикаментозна терапия. В проучването MASCOT²²⁷ с 393 пациента, от които 82 жени (напреднала СН с NYHA Ф.К. III–IV, ФИ \leq 35 и QRS \geq 130ms) не се открива

сигнификантна разлика в повишаването на $\Phi\text{И} \geq 5\%$, но пациентите с женски пол имат по-голяма редуция на ЛК ТДР ($-8.27 \pm 11.14\%$ срещу $-1.14 \pm 22.05\%$; $p = 0.02$) и по-съществено подобрене в Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (-21.19 ± 26.56 срещу -16.20 ± 22.19 ; $P < 0.0001$). След напасване на данните относно анамнеза, жените сравнени с мъжете имат по-ниска смъртност ($p = 0.008$), независимо от по-ниската честота на ICD (CRT-D 35% при жени срещу 62% при мъже), по-ниска сърдечна смъртност ($p = 0.04$) и по-малко хоспитализации относно влошена СН. В друго голямо проучване²⁸⁴ при пациенти с напреднала СН (90% NYHA клас IV) с неischemична генеза на кардиомиопатията и ЛББ, жените ($n=105$) са имали по-добро обратно ремоделиране сравнение с мъжете ($n=107$), дори когато QRS е бил между 120 и 149 ms (ЛК ТДР е редуциран с 0.85 ± 1.2 cm при жени сравнено с 0.34 ± 0.91 при мъже, $p < 0.01$; $\Phi\text{И}$ е повишена с $12 \pm 13\%$ при мъже сравнено с $0.89 \pm 9.0\%$, $p = 0.001$). Съществуват и други по-малки поучвания показващи, че жените имат по-висока вероятност за отговор към CRT, в сравнение с мъжете, когато QRS е по-тесен от 130ms.^{284,313,313,283} Съществуват и полови различия относно нежелани събития и усложнения от терапията, предимно при пациентите със CRT-D. В проучването MADIT-CRT¹²⁹, големите нежелани събития са били 2,5 по-чести при жени отколкото при мъже. Разликите идват предимно от честотата на пневмоторакс/хемоторакс (жени 4,4% срещу 0,9% при мъже) и инфекции изискващи реоперации (жени 2,5% срещу 0,6% при мъже). При анализа на данните, предиктори за нежелани събития са били ниският индекс на телесна маса (BMI) ($p = 0.05$), повишената серумна урея ($p = 0.038$) и повишеният креатинин ($p = 0.039$). В малко проучване⁹⁸ от 123 последователни пациента (32 жени и 91 мъже) сравняващо „бриджинг“ терапия с антикоаулант, сравнено с непрекъсване на пероралния антикоагулант при имплантация на CRT-D, жените са имали 13% средно големи или големи хематоми, само срещу 7% при мъжете. Голям ретроспективен анализ²⁴⁵ използващ Nationwide Inpatient Sample database за CRT имплантации между 2002 и 2010 г. дава по-ниска вътреболнична смъртност при жени (0,71% срещу 0,93%) без сигнификантна разлика относно престоя след имплантацията на устройството.

В изследваната от нас група не успяхме да открием сигнификантна разлика между мъже и жени, относно отговора към терапията. Обясняваме този факт с малкия абсолютен брой жени и краткото време за проследяване.

6.1.4. Ниво на успешна имплантация и усложнения

Нивото на успешна имплантация в нашата група е 98,7% (n=81), а неуспешната имплантация е 1,3% от цялата група. Неуспехът на имплантация се дължеше на рядка аномалия (липса на синус коронариус с дренаж към десни кухини), която бе потвърдена със скенер. Пациентът бе насочен за епикардна имплантация на електрод. В проучването CARE-HF¹⁰⁸ перипроцедурният успех на имплантация е достигнал 96,5% (390 от 404 пациента. Имплантацията е била успешна при 349 пациента (89,5%) при първи опит, при 36 пациента (9,2%) при втори опит и при 5 (1,3%) пациента при трети опит. Това ниво на успешна имплантация се доближава или по-добро сравнено с повечето клинични проучвания. Причините за липса на успех в имплантацията са били невъзможност за канюлиране на sinus coronarius (21 пациента), липса на подходящ съд (6 пациента), липса на стабилност на LV електрод (4 пациента), 2 пациента с невъзможност да толерират диафрагмално дразнене, невъзможно да бъде избегнато с препрограмиране и 4 пациента не са издържали процедурата. Следните променливи не са били регистрирани като предиктори за изход от процедурата: NYHA ФК, перипроцедурно приемане на бета блокер, исхемична с/у неисхемична генеза, анамнеза за байпас или клапна хирургия и ЛК диаметър над 30 см. Единственият статистически значим предиктор е бил опитът на оператора извършващ процедурата, като cutoff стойност е била установена 10 процедури годишно. Разликата в успеваемостта между операторите е била 90% при първа процедура при тези с над 10 опита годишно срещу 82% при първа процедура при тези с по-малък опит. При други проучвания е описана перипроцедурна успеваемост между 89 и 91%.^{275,48,38,44,3,304} При нашите пациенти не се наложи повторна или трета процедура, която покачва риска за инфекция многократно. Свързваме високата успеваемост в нашата кохорта с опитния проктор (над 2000 имплантации) и добрата обезпеченост откъм материали и модерните технологии.

В същото проучване¹⁰⁸ от 469 пациента регистрираните усложнения са били съответно 2 смъртни случая (един от дислокация на ЛК електрод и един от сепсис свързан с интервенцията), 23 ЛК дислокации (4,9%), 10 дисекции на CS или перфорации с голям перикарден излив или тампонада (2,1%), 8 случая на френикус стимулация, която не е изчезнала след препрограмиране на устройството и е наложила ревизия на ЛК електрод (1,7%), 6 случая на пневмоторакс (1,3%). Подобна честота се съобщават и в останалите цитирани по-горе проучвания.^{275,48,38,44,3,304}

В нашата кохорта нямаше перипроцедурна смъртност. Честотата на остър екзит блок без дислокация на ЛК електрод, изискваща ревизия бе 2,43%. Такова бе и нивото на

Пневмоторакс, изискващ дренаж. В шест месечният период на проследяване не регистрирахме инфекция при нито един от пациентите. Нито един от регистрираните 6 средно големи или големи хематоми не доведе до ревизия на оперативната рана или дренаж.

6.1.5. Предсърдно мъждене

В нашето проучване прави впечатление високият процент на пациентите, които преди имплантацията са били в предсърдно мъждене (ПМ) като основен ритъм 39(47,6%) срещу 42 (51,2%) в синусов. Въпреки високата честота на хронично ПМ при СН, повечето клинични проучвания го изключват поради по-лошите резултати. Голяма част от съществуващите данни за тази група са получени от метаанализи с проспективни кохорти от пациенти. Прогнозата на пациенти с ПМ и CRT е по-лоша от тази на пациентите в синусов ритъм.^{16,74,47,134} Те демонстрират по-често загуба на синхронност, по-висок риск от недостатъчен бивентрикуларенпейсинг, по-чести ICD шокове от камерни аритмии и неправилни ICD шокове, влошена симптоматика, по-чести хоспитализации и повишена смъртност.^{134,90,89,96,92,180,131,156,93,223,170,154} В повечето случаи съществен процент от бивентрикуларнияпейсинг представлява фюжън и псевдофюжън между собствените комплекси и пейсирания ритъм. Те са неефективни от гледна точка на ресинхронизация и води до липса на отговор.^{132,91} Съществуват нови алгоритми за повишаване нивото на бивентрикуларенпейсинг и намаляване на фюжън феномена, но до този етап тяхната полза не е сигурно доказана. Не всички проучвания дават крайно лоша прогноза на пациентите с ПМ и CRT. Метаанализ²⁷⁵ сравнява 1164 пациента с ПМ срещу 1323 пациента със синусов ритъм. Резултатите от него показват, че пациентите с ПМ имат по-голямо подобрене във ФИ, но по-лоши резултати относно функционалния клас, сравнени с тези в синусов ритъм. Смъртността е била еднаква и в двете групи.

Съществен проблем при пациентите с ПМ е контролът на сърдечната честота, която в някои случаи дори е адекватна в покой, но не и при физическа активност. Още повече, че при тези пациенти изразената вариабилност на RR интервала, дори при ниска средна честота, може да понижи значително процента на бивентрикуларен пейсинг.³² Много от съобщенията акцентират върху факта, че медикаментозният контрол на СЧ при пациенти с ПМ е труден и дава субоптимални резултати. Като алтернатива за лечение при тези пациенти се явява радиофреквентна аблация на AV възел. Пръв Gasparini et al.⁹⁰ съобщават за 48 пациенти с ПМ, в които е адекватен процент на

бивентрикуларенпейсинг, които след AV възела достигат 100% бивентрикуларенпейсинг и подобряват ФИ, ЛК систолен обем и физическия си капацитет. Процентът на отговор (дефиниран като >10% редукция на ЛК систолен обем) е бил сигнификатно различен в групата с аблация на AV възела (68%) спрямо групата без аблация (18%) на 12 месец. Съществуват няколко малки клинични проучвания, които не намират разлика в между пациентите с аблация на AV възела и тези с медикаментозен контрол.^{86,267,119,228,45,268,299} Рандомизираното проучване CERTIFY⁹³ включва три рамена от пациенти със CRT – в синусов ритъм (n=6046), в ПМ и аблация на AV възела (n=895) и в ПМ и медикаментозен контрол на СЧ (n=443) със средно проследяване 37 месеца на обща смъртност и сърдечносъдова смъртност. Двата показателя са били без сигнификантна разлика в групите на пациентите със синус и ПМ плюс аблация на AV възел и сигнификантно по-високи в групата на ПМ плюс медикаментозен контрол.

В нашето проучване не можахме да диференцираме хроничното ПМ като отрицателен предиктор за отговор към CRT. Макар и с по-тежка СН, по-възрастни и с повече предружаващи заболявания, при пациентите, които успяхме да постигнем над 90% бивентрикуларенпейсинг отговориха добре на терапията. Пациентите без адекватен контрол на сърдечната честота бяха и широк комплекс бяха обсъдени за аблация на AV възел, а тези с тесен комплекс останаха на медикаментозна терапия.

6.1.6. Пациенти с тесен комплекс, ЛК систолна дисфункция и конвенционални индикации за пейс или с висок процент ДК пейсинг

В подбраната група пациентите с левокамерна систолна дисфункция, тесен комплекс и конвенционални индикации за имплантация са 18 (22,2%). С проводни нарушения ЛББ са 59 (72,8%) пациента, с ДББ 4 (4,9%). Високият процент на пациенти с тесен комплекс в групата е свързан с липсата на преселекция и отразява реалното съотношение на пациенти в клиничната практика. Важно изключение от критериите за имплантация на CRT с широк комплекс и ниска ФИ ($\leq 35\%$) представляват пациентите с тесен комплекс и нужда от висок процент деснокамеренпейсинг резултат от пълен AV блок. Пейсирането с единичен деснокамерен електрод създава същият тип дисинхрония, която е субстрат на действието на CRT. При този тип пациенти, CRT профилактира или премахва (при наличие на конвенционално устройство) дисинхрония²⁹⁸. Проучването BLOCK HF⁶⁵ сравнява CRT с ДК пейсинг при пациенти с ФИ < 50% и нужда от висок процент камерен пейсинг. Резултатите потвърждават, че CRT сигнификантно редуцира комбинирания показател от смъртност, визити, свързани

с влошаване на СН и повишаване на ЛК систолен диаметър (като показател за ЛК дисфункция) с 26% сравнено с групата на ДК пейсинг.

6.1.7. Пациенти с ДББ

Пациентите с ДББ също не са добре представени в повечето големи рандомизирани проучвания. Класическият проксимален ДББ (най-често срещаният) не нарушава нормалната ЛК активация²⁵⁷. Остава неясно как допълнителен ЛК електрод може да подобри синхрона на съкращението при пациенти с ДК диссинхрония. Едно от възможните обяснения за ползата при тези пациенти е, че ДББ може да маскира закъснение в левите отдели на проводната система.¹¹¹ Други хипотези защо CRT е ефективно при ДББ, включват неговата слаба репрезентативност и поради това лошата му оценка и други неизвестни до този момент ефекти отвъд CRT ресинхронизацията.¹²⁸ Пост хок анализ на морфологията на QRS комплекса в MADIT-CRT³⁰⁹ демонстрира липса на клинична полза при пациентите с не-ЛББ морфология (т.е. ДББ и вътрекамерно закъснение). Пациентите с ЛББ са имали сигнификантно понижение в комбинираната крайна цел за смъртност и хоспитализации за СН, както и редуциране на броя на камерните аритмии. Пациентите с не-ЛББ морфология са нямали тези ползи, като демонстрират несигнификантна тенденция за по-висока смъртност ако са лекувани със CRT-D. При пациентите с вътрекамерно нарушение, колкото образът на ЕКГ е бил по-близко до ЛББ, толкова ползата е била по-голяма. Интерес представлява проучването на Pastorek et al.²⁰⁴ с 66 пациента с ДББ проследявани за около 2 г., разделящи ги на типичен и атипичен ДББ. При проследяването групата на атипичен ДББ са били респондери в 71,4% срещу 29% при групата с типичен ДББ относно ФИ и съответно 74% срещу 32,2% относно NYHA функционален клас. Интерпретацията на тези резултати се свързва с хипотезата, че при атипичен ДББ (Sзъбец в латералните отвеждания) се наблюдава допълнително закъснение на ЛК, което вероятно CRT повлиява в процесът на ресинхронизация. В нашето проучване 3 пациенти са класифицирани като респондери, като двама от тях, според горната класификация, са били с атипичен ДББ, а един с типичен ДББ. Пациентът с ДББ (типична морфология), неотговорил на терапията, не е класифициран като респондер въпреки промяната във функционалния клас поради липса на промяна в ЕхоКГ параметри.

6.1.8. Пациенти с бъбречна недостатъчност

Хроничната бъбречна недостатъчност (ХБН) е често заболяване при пациенти със застойна СН. Много често тези пациенти нямат подлежащо бъбречно заболяване и основната причина за ХБН се явява намаления сърдечен дебит и лошата перфузия на бъбреците. Реналната функция е един от важните фактори за определяне на прогнозата при пациенти със сърдечна недостатъчност.²⁹ Съществуват ограничени данни за ефекта на CRT върху реналната функция при пациенти със СН. В пост-хок анализа на REVERSE¹⁷³, пациентите с ХБН са имали по-тежка ЛК дисфункция и CRT-то е подобрило в по-малка степен ЛК функция сравнени с тези с нормална бъбречна функция. Пост-хок анализ на MIRACLE²⁹ показва, че реналната функция се подобрява при пациенти със степен III на ХБН, сравнени с контроли, докато пациентите със степен I-II нямат сигнификантни различия в бъбречната функция сравнени с контроли. В проучването MADIT-CRT¹⁰⁵, пациентите които са били със СН I и II Ф.К. и повишени стойности на креатинин и урея, са показали статистически достоверно понижение на риска от влошаване на СН и смърт при имплантация на CRT-D, сравнени с нормални нива на урея и креатинин. Adelstein et al.⁶ демонстрират, че пациентите със СН и CRT-D, които са имали умерена бъбречна функционална увреда, получават по-големи ползи относно преживяемост сравнение с пациентите само с ICD. Проучване на Dalrymple et al.⁶⁶ проследява 4,3±3,2 години пациенти с имплантирани CRT-D и установява, че хроничната бъбречна увреда е независим предиктор за дългосрочна смъртност. Разпределена по стадии 5 годишната смъртност в групата е била съответно 36,3% за 1-ви стадий, 33,4% за 2-ри стадий, 40,6% за 3-ти стадий и 62,1% за 4/5 стадий бъбречна увреда.

В нашето проучване пациентите по отношение на бъбречната си функция бяха разпределени по следния начин: стадий I и II – 60 (74%) пациента, стадий III и IV – 17 (20%) пациента и стадий V – 4 (4,9%) пациента. Не намерихме ясна връзка между наличната бъбречна недостатъчност и отговорът към CRT терапията вероятно поради малкия абсолютен брой на пациенти с бъбречна недостатъчност и късия период на проследяване.

6.2. Респондери и нереспондери в изследваната група

6.2.1. Дефиниция на респондер, нереспондер и супер-респондер

Съществуват три различни категории за отговор към CRT. Първата категория включва клинични показатели (симптоми на пациента, функционални показатели), NYHA функционален клас, 6 минутен тест с ходене, измерване на време за определено натоварване, метаболитен тест с натоварване и др. Втората категория е базирана на оценка на ЛК ремоделиране. Тази оценка може да се извърши като остър отговор по време на имплантацията (измерване на хемодинамични параметри като удърен обем, LV dP/dtmax и др.) или като хроничен отговор (измерване на ФИ, ЛК обеми и размери, степен на MR). Третата категория параметри са свързани с продължително проследяване на изхода на заболяването на пациентите и включва измерване на понижение в хоспитализациите по повд СН, заболяемост и смъртност. Последните параметри се използват от големите рандомизирани проучвания за първична крайна цел, а комбинации от останалите две категории, като вторична крайна цел. Не съществува единна приета калсификация на респондери и нереспондери. В литературата са налични голям брой недуточнени проблеми свързани с дефиницията на отговора към CRT. Според дефиницията на конкретното проучване отговорът към CRT варира от 32% до 91% в зависимост от конкретните критерии. Съществува тенденция за по-висок процент на отговор, когато се използват субективни критерии (като подобрене във ФК).

В големите рандомизирани проучвания CARE-HF⁵⁷ и COMPANION³⁸, като критерий за отговор е използвана редуцията на смъртността. Подобрието на поне един ФК на СН по NYHA е широко използван маркер за клинично подобрене, въпреки че има някой лимитиращи фактора, като значителна интерообсервационна вариабилност и липса на сензитивност при детекция на сигнификантни промени във физическия капацитет. Друг използван метод за детекция е 6 минутния тест с ходене, като удължаването на изминатото разстояние с 10 до 25% се приема за отговор.^{73,23} Използват се още тестове за подобрене на качеството на живот.^{19,48} 6 Шест минутният тест с ходене може да бъде много сензитивен метод за оценка на клиничното подобрене, специално при пациентите с напреднала СН.¹⁹³ Подобрието във VO2 max е също използван метод за крайна цел в проучването PATH-CHF¹⁹ и PATH-CHF II⁷⁷. Недостатък на метода е лошата корелация между подобрието на VO2 max и субективната оценка на пациента за подобрене.²⁰⁹

Използването на сърдечната функция измерена с ЕхоКГ е също широко застъпен метод за оценка на отговор. Параметрите, които предимно се следят от проучванията, са намаление на ЛК ТДО с 15% и различна степен на повишаване на ФИ (5% или 10% главно). Повишаването на ЛК ТДО е свързано с линейно покачване на смъртността от СН и е мощен показател за предикция на изход на заболяването.^{37,211,294} Неговата редукция след CRT имплантация е силен дългосрочен предиктор за смъртност.³⁰⁶ Абсолютната стойност на ЛК ФИ е също силно свързана с прогнозата и нейното покачване с 5% или повече е прието като позитивен отговор към CRT.³ Покачването с 5% на ФИ е използвано като маркер за оценка на други терапии, примерно лечението с бета блокери.⁵⁹ Интерпретирайки резултатите и параметрите за отговор към CRT, трябва да се има предвид широкия индивидуален отговор към терапията, като на единият спектър се намират пациентите с широк QRS комплекс и имплантирано CRT, при които има леко повишение на ФИ (> 5%) и субективно временно подобрене на ФК по NYHA, но нямат полза за преживяемост, а на другия спектър се намират пациентите с тесен комплекс и конвенционални индикации за пейсиране, при които ДК пейсинг би влошил състоянието, но CRT не подобрява обективни параметри като ФИ и ЛК ТДО, но подобрява прогнозата.

В нашето проучване ние използвахме като критерии за отговор нарастване на ЛК ФИ с 5% и подобрене на ФК с поне една степен по NYHA. С избора на този критерий искахме да обхванем възможно най-голям брой пациенти, които имат някакво повлияване от CRT. На шестия месец от проследяването регистрирахме 64 (79,1%) и 13 (16%) нереспондери. Броят на починалите пациенти бе 4 (4,9%). Нашите резултати повтарят или са близки до нивото на отговор към терапията на повечето големи рандомизирани проучвания.^{38,57,183,261,3,163}

6.2.2. Супер-респондери

Съществува голяма вариация на отговора към CRT. Определени пациенти отговарят изключително добре, като някои от тях дори възстановяват нормална функция на сърдечното съкращение. Подобренето на ФИ е съпроводено с редуциране на сърдечносъдовата смъртност, шок от ICD и хоспитализация по повод СН.^{305,240,123} Други проучвания показват отлична прогноза на пациентите класифицирани като супер- респондери.^{213,310,84,34,168} Съществуват различни дефиниции за суперреспонс. В някои от тях приетата граница е ФИ>50% или 50% подобрене във ФИ, придруги

Абсолютно покачване на ФИ с 35% или горния квантил на отговор към CRT.^{213,310,84,34} Използвайки различни дефиниции съответно процентът на супер-респондери в изследваните популации е вариал от 24 до 30%. Според проучване на Ghaniet al.⁹⁹, изследващо 347 пациента със CRT-D, използващи дефиниция за супер-респонс ФИ > 50%, са дефинирани следните предиктори за суперреспондери – женски пол (OR: 3.06, 95% CI: 1.54 - 6.05), неисхемична генеза на СН (OR: 2.70, 95% CI: 1.29 - 5.68), висока фракция на изтлакване изходно (OR: 1.07, 95% CI: 1.02 - 1.13) и широк QRS комплекс (OR: 1.17, 95% CI: 1.04 - 1.32). Общият показател за смъртност и хоспитализации по повод СН, в продължение на средно 5,3 г. е бил 18% за супер-респондерите, 22% за респондерите и 51% за нереспондерите ($p < 0,001$). Нито един от суперреспондерите не е починал от сърдечна смърт, докато 9% от респондерите и 25% от нереспондерите са починали от инцидент, свързан със сърдечно заболяване през изследвания период.

В нашата група пациенти ние приехме дефиниция супер-респондер ако ФИ на шестия месец от проследяването беше повишена с 50%. От класифицираните 64 от 81 (79,1%) пациента като респондери, 22 пациента (27,2% от цялата популация) са били супер-респондери. Високият процент на супер-респондери се дължи преди всичко на нашата дефиниция, която има за цел да отдиференцира по-добре повлияващи се от терапията пациенти от по-малко повлияващи се пациенти, без те да са здрави както при останалите дефиниции. От изследваните предиктори за добър отговор, най-силно значение имаше широчината на QRS и процентът бивентрикуларен пейсинг.

6.2.3. Отговор на октогенари към CRT

Възрастната популация остава с висок риск за развитие на СН с болестност между 10 и 20%.¹⁷⁴ Независимо от високата честота на СН в тази възраст, октогенарите са или зиключени или много слабо представени в големите рандомизирани клинични проучвания. Според различни регистри около 20% от имплантираните CRT устройства са именно на октогенари.²⁵⁹ Проучвания проследяващи октогенари със CRT и сравняващи ги с млади пациенти със CRT дават дискутабилни резултати. Achilliet al.⁴ сравняват преживяемост при 85 октогенара със CRT с по-малди пациенти, като въпреки че общата смъртност е била по-висока в тази група, смъртта настъпила не внезапно е била еднаква в двете групи. Verbrugge et al.²⁸⁸ са проследили 49 октогенара със CRT, като сравнени с групи от <70 години и 70-79 години, пациентите ≥ 80 г. са имали еднаква смъртност и хоспитализации по повод СН. Сходни резултати относно

преживяемост докладва и Killuet al.¹³⁹ при 90 окотогенара със CRT, сравнени с млади пациенти. Проблемът при тези проучвания е, че групата от по-младите пациенти са били по-болни и съответно с по-лоша прогноза. Значимостта на този феномен е описан от Swindleet al.²⁵⁹ при 26887 пациента с ICD или CRT, като анализът показва, че толкова възрастни пациенти са по-рядко коморбидни и са преживяли друга сърдечна процедура. Единственото проучване, което сравнява CRT при октогенарис други октогенари, е анализ на пациентите в MIRACLE и MIRACLE-ICD. Въпреки че октогенарите със CRT са имали подобрене в NYHA ФК и ЛК ФИ, резултати за смъртност в двете групи не са съобщени.¹⁴⁶

В нашето проучване имахме 10 (12,3% от общата популация) октогенара, като 7 (70%) класифицирахме като респондери, 1 (10%) нереспондер и 2 (20%) супер-респондери. Резултатите на тази група са близки до резултатите в общата група.

6.3. Смъртност на шести месец

В проследяваната група от 81 пациенти с имплантирани CRT смъртността бе 4,9% на шести месец от проследяването. Един от пациентите ни почина от влошено придружаващо заболяване (миелом), а при трима подозираме сърдечна причина за смъртта. По-голямата част от големите рандомизирани проучвания проследяват значително по-дълго пациентите, като съобщената смъртност на шестия месец е била сходна с нашето проучване.^{38,57,183,261,3,163}

6.4. Определене на предиктори за отговор

По-голямата част от предикторите за отговор в нашето проучване са коментирани в раздел 7.1. (пол, етиология, предсърдно мъждене, ДББ, бъбречна недостатъчност) от настоящия дисертационен труд.

6.4.1. Широчина и морфология на QRS комплекса

Широчината на QRS комплекса се явява мощен предиктори за отговор към CRT. Подгрупов анализ от MADIT-CRT¹⁸³, REVERSE¹⁶³ и RAFT²⁶¹ демонстрира, че пациентите с QRS по-широк от 150 ms имат най-добра прогноза след имплантацията на CRT. В метаанализа на Cleland et al.⁶⁵, който анализира 5 рандомизирани проучвания (n=3782) на CRT срещу група без активно лечение или само ICD, се изследват няколко показателя за идентифициране на причини за обща смъртност и първа хоспитализация за влошена СН след имплантацията. Пациентите с предсърдно мъждене и NYHA клас I са били изключени от анализа. Данните показват, че всяка допълнителна милисекунда в

широчината на QRS комплекса на ЕКГ преди имплантацията води до подобрена прогноза след имплантацията на CRT. Дефинитивно, пациентите с QRS комплекс от 140 ms до 180 ms са имали нарастващо подобрение.

Пациентите с тесен QRS комплекс (<120-130 ms) нямат ползи от имплантирането на CRT. Проучването EchoCRT²²¹ включва 855 пациента в 115 центъра. Тези пациенти са били със стандартни критерии за имплантация на CRT, QRS комплексът им е бил под 130 ms, но са имали ехографски оценена дисинхрония. Рандомизирани са били в две групи – група с включено CRT и група с изключено CRT. Първичната крайна цел на проучването е общ показател, включващ обща смъртност и брой хоспитализации по повод на СН. Групата с включено устройство е имала несигнификантно по-висока честота на общия показател (28,7% с/у 25,2%, $p=0,15$). Общата смъртност, обаче, е била сигнификантно по-висока в групата с включено устройство (11,1 срещу 6,4%, $p = 0.02$). В нашето проучване установихме, че изходната ширина на QRS комплекса е един от най-мощните предиктори за отговор към CRT терапията.

Според анализа на нашите резултати, увеличаването на QRS с единица увеличава относителния риск за попадане в групата на респондерите с 1.04 (OR 1.042, 95%CI 1.008 ÷ 1.077, $p = 0.014$) и с 1.045 пъти (OR 1.045, 95%CI 1.009 ÷ 1.082, $p = 0.014$) в групата на супер-респондерите. Това корелира добре с цитираните по-горе проучвания.

6.4.2. Морфология на QRS комплекс апри ЛББ

Концепцията за „истински“ ЛББ е описана подробно в секция 2.4.2 на настоящата дисертация. Данните от две малки проучвания показват, че „истинският“ ЛББ свързан с по-добра прогноза при CRT.^{266,172} Mascioliet al.¹⁷² сравняват ЕхоКГ-ски и клинично, в продължение на 816 ± 517 дни пациенти с „истински“ ЛББ ($n=61$) и такива с „неистински“ ЛББ ($n=50$). Групата пациенти с „неистински“ ЛББ и ниска доза бета блокер са корелирали с лоша прогноза (смърт или хоспитализация за СН), докато тезис „истински“ ЛББ са имали $\geq 10\%$ покачване на ФИ. Tianet al.²⁶⁶ съобщават, че ЛК ФИ се покачва сигнификантно при 22 пациента с „истински“ ЛББ, но не и при 17 пациента с „неистински“ ЛББ и 19 пациента с неспецифично закъснение в провеждането на камерите. В проучване на Bertaglia et al.²⁶ от 335 последователни пациента със CRT и ЛББ, 131 (39%) са били с изпълнени стриктни критерии за ЛББ. И двете групи в проучването (със стриктни и нестриктни критерии) са имали сходни показатели без ширина на QRS комплекса (166 ± 20 ms vs 152 ± 25 ms, $p < 0.001$). След 12 месеца проследяване 205 (61%) са били респондери, като от групата със стриктните критерии

са били 85 от 131 (65%), а в групата на нестриктните критерии 120 от 204 (59%) ($p = 0.267$). Изводите от проучването са били, че стриктната дефиниция на ЛББ не се свързва с по-добър ЕхоКГотговор.

В нашето проучване пациентите с ЛББ бяха 59 (72,8%). От тях с „истински“ ЛББ (отговарящ на стриктните критерии) бяха 28 (47,45%). Не открихме сигнификантна разлика в степента на отговор между двете групи, което съвпада с резултатите от някои от цитираните по-горепроучвания.

6.4.2. Фракция на изгласкване

ФИ на ЛК е добре познат предиктор за риск за заболеваемост и смъртност при пациенти със СН.^{181,239,106} Рискът, свързан с ФИ, е линеарен и продължава до cut-off за ФИ 45%.²³⁹ Ефектът на изходната ФИ върху прогнозата на пациенти със CRT е все още дискутабилен въпрос. Ранни проучвания показват, че вероятно пациентите с лоша ФИ имат най-голяма полза от дивайс терапия поради по-висок дългосрочен риск за смъртност.¹⁸² В проучването PROSPECT⁵² 24% от изследваната популация са имали ФИ над 35%, като CRT терапията е била свързана с еднакво понижаване на ЛК СО при пациенти с $ФИ \leq 35\%$ или $ФИ > 35\%$. В проучването REVERSE¹⁶³ пациентите с $ФИ > 30\%$ са показали дори по-добър отговор към CRT-D, спрямо тези с $ФИ < 30\%$. В проучването на Gaspariniet al.⁹⁵ в популация над 500 пациента със CRT, 26% са достигнали “ремисия“ на СН дефинирана като NYHA клас I и $ФИ > 50\%$, като мултивариабилния анализ ФИ между 30 и 35% и ЛК ДО са били основни предиктори. В проучването MADIT-CRT¹⁵⁰ след една година проследяване трите групи получили CRT (с $ФИ 30-45\%$; с $ФИ 26-30\%$; и с $ФИ \leq 25\%$) са били с еднаква степен на ремоделиране, измерена с понижаване на ЛК ДО и еднакво понижаване на риска за смърт от СН.

Преобладаващата тенденция в литературата е, че пациентите с по-висока ФИ отговарят по-добре на CRT терапията, имат запазен потенциал за синхронизация и са с по-добри резултати, отколкото тези с лоша фракция, които нямат потенциал за обратно развитие на заболяването.

В нашето проучване установихме, че ниската ФИ води до по-голям шанс за отговор към CRT. Интерпретираме като парадоксален този резултат, в хода на спецификата на нашата кохорта, която съдържа голям брой пациенти с ниска ФИ и ЛББ с широк QRS комплекс, които са отговорили много добре на терапията и сравнително големия брой пациенти с по-висока ФИ и тесен комплекс, които не са отговорили на терапията. Този

резултат няма самостоятелна клинична стойност и следва да се интерпретира само в комбинация от други показатели за отговор, като ширина на QRS и процент бивентрикуларнопейсиране.

6.4.3. Скъсяване на QRS след бивентрикуларно пейсиране

Някои автори намират, че ширината на QRS комплекса изходно има лимитирана прогностична стойност и степента на скъсяване на QRS след бивентрикуларнопейсинг има по-добро прогностично значение.⁴¹ Според други автори степента на скъсяване на QRS продуцирана от бивентрикуларнопейсиране е маркер на качеството на ресинхронизация на миокарда и индиректно отразява степента на корекция на електромеханичните нарушения.^{125,157} В литературата съществуват противоречиви данни относно клиничното значение на този маркер. В проучването REVERSE¹⁰⁴ е установено, че продължителността на QRS комплекса изходно, но не и степента на скъсяване на QRS комплекса след бивентрикуларнопейсиране, е независим предиктор за отговор към CRT. Няколко малки проучвания използват разликата между изходния QRS и пейсирания QRS комплекс като предиктор за отговор към CRT.^{180,31,122} Sweeney et al.²⁵⁸ установяват, че намаляване на QRS с 25 ms след бивентрикуларнопейсиране е предиктор за отговор (HR: 2.35(1.12–4.91), $p = 0.023$) и предиктор за супер-респонс (HR: 2.75(1.50–5.04), $p = 0.0011$), като тези резултати са валидни за всички включени пациенти, не само тези с ЛББ. Острият хемодинамичен ефект след CRT имплантация също е свързан с промяната на QRS комплекса след бивентрикуларно пейсиране.²⁷² Rickard et al.²¹⁴ за пръв път използва QI индекс (QRS продължителност на нативен комплекс – QRS продължителност на пейсиран комплекс / QRS продължителност на нативен комплекс $\times 100$), за да определи количествено промяната след пейсиране. В свое проучване той намира корелация между QI индекса и обратно ремоделиране на миокарда след CRT, измерено като редукция на ЛК $CO \geq 10\%$. Coppola et al.⁶¹ при 311 CRT пациенти установяват, линейна зависимост между степента на скъсяване на QRS комплекса след бивентрикуларнопейсиране спрямо изходния и степента на обратно ремоделиране на ЛК, брой на хоспитализации и смъртност.

В нашето проучване не намерихме за сигнификантно значим показател за скъсяване на QRS комплекса след бивентрикуларнопейсиране спрямо изходния. Обяснението на този феномен вероятно е свързано с включването на значим брой пациенти с тесен QRS комплекс и пациенти с ДК пейсинг, при някои от които се наблюдава липса на значимо скъсяване и дори удължаване на изходния QRS комплекс.

6.5. Тип електроди

Левокамерните електроди през последните 20 г. еволюираха от еднополярни сравнително ригидни и трудни за имплантиране, през биполярни до квадриполярни, осигуряващи добра механична стабилност и електрическа ефективност. Съвременният дизайн на електродите позволява програмирането с всеки отделен полюс на електрода, както и активирането на повече от един пол (мултипойнт пейсинг – MPP). Най-важното предимство на MPP е, че не се налага имплантирането на повече от един електрод, което намалява перипроцедурните компликации. Модерният квадриполярен дизайн позволява „елетроннорепозициониране“ с възможността да се изберат различни вектори на пейсиране и да се промени волтажа на пейсиране за да се осигури захващане без стимулация на n. phrenicus. Стимулация на n. phrenicus и висок праг на пейсиране са били най-честата причина за ревизия на ЛК електроди.²⁷³ Няколко съобщения в литературата дават ниво на перипроцедурен успех на имплантация на квадриполярен електрод достигаща до 98% и ниво на дислокации под 3%.²⁴ Turakhia et al.⁶¹ използвайки ретроспективна кохорта от пациенти с имплантирани CRT системи сравнява преживяемостта, нивото деактивация на електрод и броя на реимплантации при CRT с биполярни и квадриполярни електроди. Проучването показва, че пациентите с квадриполярни електроди е свързано с по-нисък процент на смъртност, репозиция и деактивация дори след нагласяването на резултатите по определени характеристики като процент бивентрикуларенпейсинг и др. Авторите на проучването съобщават и подобри резултати относно отговор към терапията, интерпретирайки ги с факта, че квадриполярният електрод позволява избягването на пейсиране в цикатрикс, което може да бъде свързано с бавна проводимост и по-лоша хемодинамика, водеща до по-лош клиничен изход.²⁶³

MPP пейсирането е добре позната алтернатива за пациенти, които първоначално са били класифицирани като нереспондери, като честотата на повлияване на отговора достига до 30% от общата популация на нереспондери.^{201,307} MPP сравнен с конвенционален биполярен ЛК пейсинг скъсява продължителността на QRS комплекса и подобрява средносрочната и дългосрочната прогноза.²⁰² Резултатите от тези проучвания влизат в конфликт с резултатите от клиничното проучване iSPOT³⁰⁸, което съобщава за сравними резултати относно ремоделирането на ЛК при пациенти с MPP и конвенционален биполярен пейсинг. Това проучване достигането на пространствено

разделение на различните полюси на биполярния електрод повече от 30 mm и закъснение на активацията между различните пейсиращи точки повече от 5 ms е силен предиктор за супер-респонс. На настоящия етап, все още липсва точно определена клинична значимост на всеки един от възможните варианти на MPP^{308,87} и трябва да се има предвид изтощаването на батерията при включване на тази опция.

В нашето проучване имплантирахме квадриполярен електрод при 21 (25,6%) пациента и биполярен електрод при 60 (73,2%) пациента. При анализиране на данните не открихме разлика в прогнозата при двете групи. При нито един пациент (от 13 възможни) не бе активирана опция за MPP пейсинг преди 6-ти месец от проследяването.

6.6. Процент бивентрикуларен пейсинг

Процентът бивентрикуларенпейсинг се оказва ключов при прогнозата за отговор на пациенти с имплантирано CRT. Две са основните причини за липса на достатъчно бивентрикуларенпейсинг – ПМ и камерни екстрасистоли. В проучване на Borianiet al.³² при пациенти със CRT количеството бивентрикуларенпейсинг при предсърдно мъждене е било 95% срещу 98% в цялата проучвана популация. Когато пациентите в ПМ са възстановили синусов ритъм и бивентрикуларниятпейсинг е бил 98% срещу 71% по време на ПМ. Субоптималният отговор е установен при бивентрикуларенпейсинг<95%, като предиктор за него е бил персистиращо или перманентно ПМ. Бивентрикуларниятпейсинг е колерирал обратно със сърдечната честота при ПМ с 7% по-нисък при всяко увеличение на камерната честота с 10 удара. Korplanet al.¹⁴² са извършили ретроспективен анализ на 1800 пациента със CRT, за да оценят процентабивентрикуларенпейсинг към комбинирана крайна цел смъртност и хоспитализации по повод СН. Пациентите с бивентрикуларна стимулация над 92% са имали 44% редуция в комбинирания показател, сравнени с тези с бивентрикуларенпейсинг между 0 и 92% ($p<0,00001$). Пациентите с бивентрикуларенпейсинг между 98 и 99% са имали еднаква прогноза с тези с 93 – 97% и тези с 100%. Пациентите с ПМ са имали по-висока вероятност да попаднат в групата $\leq 92\%$ ($p< 0.001$). Важността на високия процент бивентрикуларенпейсинг бе потвърдена от изследване на голяма кохорта от пациенти (36935), които са били проследявани с отдалечен мониторинг.¹¹⁴ Смъртността е била обратно свързана с процента бивентрикуларенпейсинг при синусов ритъм и ПМ. Най-голяма редуция на смъртността са имали пациентите с бивентрикуларенпейсинг> 98%.

Пациентите с бивентрикуларенпейсинг > 99,6% са показали 24% редукция в смъртността ($p < 0,001$) докато при тези с бивентрикуларенпейсинг < 94,8%, е регистрирано покачване на смъртността с 19%. Оптималният cut-off е бил 98,7%.

Важно е да се отбележи, че доставянето на пейсиране от устройството не гарантира ефективно бивентрикуларнопейсиране. Процентът на бивентрикуларнопейсиране, базиран на разпознаването на устройството от програмер надценява процента на истински ресинхронизиращопейсиране, поради честите сляти и псевдосляти комплекси. Kamath et al.¹³² са използвали 12 канален Холтер ЕКГ мониторинг да оценят процента на неефективни комплекси при 19 пациента с ПМ. Резултатите са показали, че, въпреки че при всички пациенти устройството е показало над 90% пейсинг, само 9 от тях (47%) са имали ефективен бивентрикуларенпейсинг със сходен процент.

В нашето проучване установихме, че процентът бивентрикуларенпейсинг е от много важно значение за отговора към CRT. От извършения ROC анализ изчислената прагова стойност се равняваше на 90% бивентрикуларенпейс. Деветдесет процентният cut-off се характеризираше със съответно: 73% чувствителност, 77% специфичност, 76,4% положителна предсказателна стойност и 74% отрицателна предсказателна стойност. За пациентите с пейс под 90%, относителният риск да попадат в групата на нереспондерите беше увеличен деветократно: OR 9.216, 95% CI 2.263-37.53, $p = 0.002$. Т.е. стойности на пейсинга под 90% се асоциират с 89% процента вероятност за липса на отговор към CRT терапията. Може да се очаква, че чрез този модел даден пациент ще бъде класифициран правилно в 84% от случаите. Стойностите които получихме са сходни с проучванията, проведени до момента.

6.7. Предсърден пейсинг и отговор

В литературата съществуват оскъдни данни относно предсърднотопейсиране при CRT. В ранните проучвания (MIRACLE³, CONTACT CD¹¹⁸, COMPANION³⁸ и CARE-HF⁵⁷, за CRT повечето пациенти са били програмирани във VDD мод или „функционален“ VDD мод (DDD-40, DDD-35). При програмиране в мод DDD-60 или мод DDD-70, теоретично може да причини нарушение в хемодинамиката, защото артифициалната предсърдна стимулация предизвиква сигнификантно закъснение в провеждането.⁵⁰ Това закъснение, съчетано с късо AV време с оглед висок процент бивентрикуларенпейсинг, може да скъси времето за предсърдна систола.²⁵

От друга страна, предсърдниятпейсинг при пациенти със СН може да доведе до някои ползи. Увеличаването на предсърдната сърдечна честота ще доведе до подобрене на сърдечния дебит. Освен това, предсърдниятпейсинг може да позволи прилагането на по-високи дози бета блокери, които при VDD мод ще потиснат предсърдната активност. Още повече, че по-високата честота може да подобри контрактилността чрез ефект на Тгерре, при който итрамуралната Ca^{2+} концентрация се увеличава с по-високата сърдечна честота.²⁹¹ Не на последно място, overdriveпейсингът на предсърдието може да потисне ектопичните огнища на ПМ.⁷⁵ Такива алгоритми са приложени в клиничната практика и могат да понижат честотата на ПМ с 25%.⁴⁶

На настоящия етап липсва голямо рандомизирано проучване по въпроса. Нашите данни показваха липса на корелация между процента предсърденпейсинг и отговора към CRT. Беше извършен ROC анализ, който определи процента на предсърденпейсинг, предвиждащ отговора към CRT, но полученият резултат е несигнификантен, $p = 0.194$.

6.8. Остър хемодинамичен отговор

Ефектът върху хемодинамиката веднага след имплантиране на CRT може да бъде измерен като промяна в ЛК dP/dt_{max} инвазивно^{133,17,278,287,285,279}, промяна в артериалното налягане^{17,279} и ударния обем според различни места на пейсиране.^{279,70,81} Липсва обаче, силна връзка между инвазивно измерения хемодинамичен отговор и дългосрочната прогноза. Съществуват няколко проучвания с противоречиви резултати. Проучване⁸¹ с 33 пациента показва, че повишаването на ЛК dP/dt_{max} с $>11\%$ води до по-висока вероятност за обратно ремоделиране, дефинирано като сигнификантна редукция на ЛК обеми. Тези резултати не се потвърждават от няколко други проучвания. В проучването RATH-SHF²⁵⁰, острото покачване на ЛК dP/dt_{max} не води до редукция на ЛК систолен обем след 6 месеца проследяване. Сходно несъответствие намира и Mullens et al.¹⁸⁷ които демонстрират, че при някои пациенти липсата на отговор, измерен с ЛК CO, може да се яви, независимо от измерени остри хемодинамични ползи след имплантацията. Две проучвания^{30,254}, включващи общо повече от 350 пациента не откриват връзка между острото покачване на ЛК dP/dt_{max} и преживяемостта. Tournoiset et al.²⁷⁰ използват ЕхоКГ методи за оценка на острия хемодинамичен отговор след имплантация на CRT. Проучването включва 53 пациента, при които до 24 часа след имплантацията са направени ЕхоКГ измервания на ЛК

dP/dtот CW Доплер на МР при включено и изключено устройство. Използваният процент за дискриминация между двете групи е бил повече или по-малко 25% разлика, при включено и изключено устройство. Тези, които са имали >25%, са класифицирани като „отговарящи“ и са имали сигнификантно по-нисък комбиниран показател за хоспитализации и обща смъртност, сравнени с тези класифицирани като „неотговарящи“, <25% промяна ($p = 0.004$), независимо от етиологията на подлежащата кардиомиопатия. Olguzet al.¹⁹² демонстрират, че покачването ЛК dP/dt с $\geq 22\%$, три месеца след бивентрикуларнопейсиране, измерено със CW Доплеркорелира добре с дългосрочната прогноза при пациентите в проучването. Йовев в своя дисертационен труд³¹⁷ предлага субективен метод за оценка на острия хемодинамиченотоговор (леко подобрение във функционалния клас), като намира добра корелация между наличие на белега и отговор към CRT терапията.

В нашето проучване отчетохме положителен субективен отговор за подобрение след имплантацията на CRT при 55 (67,9%) пациента и липса на подобрение при 26 (32,09%). Показателят колерираше добре с отговора към терапията. Чувствителността на показателя бе 85.94% (95% CI 74.98%-93.36%), а специфичността бе: 99% (95% CI 75.29% - 99%), положителна предсказателна стойност: 99%; отрицателна предсказателна стойност: 59% (95% CI 44.08%-72.58%), точност: 88.31% (78.97%- 94.51%). Може да се очаква, че чрез този модел даден болен ще бъде класифициран правилно в 88% от случаите. При интерпретирането на този резултат, трябва да се има предвид възможния плацебо ефект от имплантацията на устройството.^{153,154}

6.9. Вътрекамерно електрическо закъснение между електродите

Един от възможните показатели за оптималната позиция на ЛК и ДК електрод е измерването на времето между сензиране ЛК и ДК електрод (intraventricularelectricaldelay - IED) е показател, демонстриращ електрическото закъснение не само между двете камери, но и между конкретни локализации в двете камери, откъдето ресинхронизиращите електроди ще пейсират. Смята се, че разстоянието между сензираните импулси на ЛК и ДК електрод (IED) е с по-добра корелация относно ресинхронизацията на пациентите, отколкото разстоянието от началото на QRS комплекса от ЕКГ до началото на ЛК сигнал. D'onofrio et al.^{76,77} при 301 пациента със CRT установяват, че високите стойности на закъснението между двата електрода колерират с отговор към терапията. Тяхната установена стойност за отоговор към

терапията е 80 ms, като пациентите над тази стойност са имали сигнификантно по-добри ЕхоКГ параметри на ремоделиране (ЛК СО). В друго проучване Kristiansen et al.¹⁴⁴ установяват, че сензираното електрическо закъснение между ЛК и ДК електрод ≥ 85 ms предсказва ЕхоКГ и клиничен отговор. Goldet et al.¹⁰³ измерват разстоянието между QRS от ЕКГ и началото на ел. сигнал на ЛК електрод при 426 пациента, като установяват, че пациентите, които са имали стойност над 95 ms, са демонстрирали редукция на ЛК СО, подобрене на качеството на живот и подобрене в 6 минутния тест с ходене. Други две проучвания потвърждават наблюдението, че разстоянието на сензираните импулси между двата електрода е добър показател за отговор към CRT.^{248,143} Проучване на Sommeret et al.²⁴³ при 160 последователни пациента с имплантирано CRT, докладва че cut-off от 100 ms отграничава най-добре пациентите, отговарящи на терапията (15% редукция на ЛК СО) на шестия месец от проследяването.

В нашето проучване определянето на прагово ниво на IED, с цел предвиждане на отговора към ресинхронизиращата терапия беше извършено посредством анализ на ROC крива. Изчислената от площ под кривата беше съответно: AUC 0.837 (95% CI 0.722-0.952, $p=0.001$). На следващ етап, изчислихме Youden J Index и изчислената прагова стойност прагова се равняваше на 95 ms IED. Тази стойност на IED се характеризираше със съответно 82% (95% CI 71.32%-91.1%) чувствителност, 84% (95% CI 54.55- 98.08 %) специфичност, 96.36% (95% CI 88.05% - 98.96%) положителна предсказателна стойност и 50% (95% CI 35%-64.24% %), отрицателна предсказателна стойност, точност: 72.71% (72.86% - 90.69%). Тези данни са много близки до резултатите от останалите проучвания, цитирани по-горе и насочват, че този маркер е подходящ за ранна постоперативна селекция на респондери от нереспондери.

6.10. Радиографски определено разстояние между ДК и ЛК електрод и отговор към CRT

Асоциацията между степента на отговор към CRT и междуелектродното анатомично пространство, измервано по време на имплантацията е изследвано многократно в миналото. Heistet et al.¹¹⁷ първи изследват взаимоотношенията между ЛК и ДК електрод при 51 последователни пациента след CRT имплантация. Коригираното директно разстояние между електродите и хоризонталната компонента на разстоянието между ЛК и ДК връх, но не и вертикалната компонента в латерална рентгенография, са корелирали с повишаване на хемодинамични измерени параметри след имплантацията. Корелацията на тези параметри в латерална Röграфия (45°), но не и AP позиция. Bucket

al.⁴² измерват тези разстояния при 174 пациента, като установява че хоризонталната компонента на разстоянието между ЛК и ДК връх в латерална Rография корелира със средносрочния ЕхоКГ и клиничен отговор. Това наблюдение е потвърдено от други три проучвания на Marchant et al.,¹⁷⁶ Wanget al.²⁹³ и Covino et al.⁶². В проучване на Stabile et al.²⁴⁸ сред 216 пациента след имплантация на CRT с ЛББ и синусов ритъм е установено, че интраелектродно разстояние в хоризонтална позиция от 90 mm предсказва комбиниран показател смърт и сърдечни хоспитализации, след 12 месеца проследяване.

В проучване, методологията за измерване на разстоянието между ЛК и ДК електрод бе различна. Ние измервахме показателите в коса латерална позиция (LAO 30), а не в латерална графия (LAO 45). Поради тази причина абсолютните стойности на разстоянието са значително по-къси. Установихме, че хоризонталната компонента в LAO, но не и в AP предсказва отговор към терапията на 6-ти месец. Изчислението на относителните шансове показва, че увеличението на показателя хоризонтален компонент LAO с единица води до увеличение на относителния шанс за попаден в групата на респондерите с 1.05 (OR 1.059, 95% CI 1.005 - 1.116, $p = 0.031$). Праговото ниво на показателя „хоризонтална компонента в LAO“ бе 30,5 mm. Определеният cut-off се характеризираше със съответно 71% чувствителност, 75% специфичност, 73% положителна предсказателна стойност и 72% отрицателна предсказателна стойност.

6.11. Позиция на ДК и ЛК електрод

Ретроспективен анализ на големите проучвания за CRT показва, че по-голямата част от ДК електроди са имплантирани в позиция на сърдечния апекс. В последните години, обаче, се натрупаха все повече данни за негативните аспекти на ДК пейсинг.^{297,65,231} Анализ на проучването SIMPLE при пациенти с ICD и CRT-D показва, че ефективността на шоковете е независима от локализацията на деснокамерния ICD електрод (апикална срещу неапикална).^{9,115} Позицията на ДК електрод при CRT пациенти е проучвана в пост хок анализ в REVERSE²⁶⁴, субанализ на MADIT-CRT¹⁴⁹ и в няколко малки проучвания^{215,136,43}, като е нямало разлика относно отговора към терапията при апикална срещу неапикална позиция. В рандомизираното проучване SEPTAL-CRT¹⁵⁵ не се открива разлика в позицията на ДК електрод относно клиничен отговор, ниво на хоспитализации и преживяемост. Метаанализ³¹¹, обобщаващ няколко проучвания не съобщава полза от неапикалното разположение на ДК електрод спрямо имплантацията на върха. В проучване на Benz et al.²⁴ при пациенти със CRT-D при

Проследяване средно 41 ± 34 месеца не се открива разлика в показателите обща смъртност и сърдечносъдова смъртност между еднокойлови или двукойлови електроди, както и апикално или неапикално разположени ДК електроди. Единствената разлика е била по-голямата редукция на ширината на QRS комплекса след имплантацията на CRT (-14.4 ± 32.1 срещу -4.3 ± 34.3 ms, $p < 0.001$).

Оптималната позиция на ЛК електрод е обект на голям брой проучвания, без до този етап да има рандомизирано контролирано проучване по този въпрос. Субанализ на проучването MADIT-CRT²³⁴ съобщава, че апикалната позиция на ЛК електрод е с по-лоши резултати от базалната или среднобазална позиция спрямо обща смъртност и хоспитализации. Подобни резултати съобщава и субанализ на REVERSE²⁶⁴. Тези резултати са в противоречие на предишни експериментални проучвания по въпроса, които фаворизират апикалния пейсинг спрямо неапикалните позиции.^{277,206} В ретроспективно проучване на Leyva et al.¹⁶¹ при 1189 пациента със CRT, за период от 15 години, със средно проследяване около 6 г., авторите установяват, че апикалната позиция е с по-ниска сърдечносъдова смъртност спрямо неапикалната, но без разлика в общата смъртност или сърдечносъдовите хоспитализации (adjusted HR: 0.69; 95% CI, 0.51–0.94). Апикалната позиция е била свързана с по-нисък риск от внезапна сърдечна смърт (adjusted HR: 0.34; 95% CI 0.13–0.93). Липсвала е разлика относно циркумферентната (латерална, постеролатерална или антеролатерална) позиция на електрода.

Ранните проучвания показват, че латералната или постеролатералната позиция на ЛК електрод е свързана по-добра хемодинамична полза спрямо апикална позиция на електрода.⁴⁴ Gasparini et al.⁹⁴ не откриват разлика в NYHA ФК, 6 минутния тест с ходене или ЛК ФИ при антериорна или постеролатерална позиция на електрода. Сходна преживяемост се намира и в други обсервационни проучвания между антериорно или постеролатерално разположение на ЛК електрод¹⁴⁷, както и в рандомизираното проучване COMPANION.²²⁵

В нашето проучване не намерихме разлика между антериорно или постеролатерално разположение, спрямо отговора на към CRT на шести месец от проследяването. Въпреки противоречивите данни, приехме че апикалната позиция на ЛК електрод е с лоша прогноза и не имплантирахме електрод в такава позиция. От проведения анализ установихме, че постеролатералната позиция на ЛК електрод води до петкратно понижение на относителния шанс за отговор (OR 0.163, 95% CI 0.027 - 0.997, $p = 0.049$).

6.12. Имунологични маркери

Една от обсъжданите теории е, че подобрената миокардна контракция срещу намалено съпротивление атенюира локалното освобождаване на възпалителни медиатори. В подкрепа на това екипът на Orrego et al.¹⁹⁴ съобщава за намалена кардиомиоцитна експресия на TNF α след имплантация на CRT. Наред с проучванията, обсъждащи промените по отношение на локалната продукция на цитокини, съществуват и такива, съобщаващи за интракардиална активация на системата на комплемента при СН.¹³ Намалената активация на комплемента може да допринесе за подобряване на възпалителния профил при пациентите с имплантирано CRT, но това следва да бъде доказано от бъдещи проучвания. Фактът, че дори краткосрочното (48 h) инактивиране на CRT устройството води до промяна в циркулаторните нива на възпалителните медиатори²²⁰, също е в подкрепа на теорията за локалното повлияване, въпреки че системните ефекти не могат да бъдат изключени. Въпреки това, получените от екипа ни резултати не демонстрират значими промени в циркулаторните нива на TNF α при изследваната кохорта от пациенти, отчитайки както големината на кохортата, така и възможността за транзиторно покачване циркулаторните нива на TNF α непосредствено след имплантацията на CRT и последващото им нормализиране в циркулацията.

Според друга хипотеза подобрената периферна циркулация, в резултат на увеличения сърдечния дебит, подобрява кръвоснабдяването на чревната стена, респективно намалява локалния оток. От своя страна, повлияването отока на тънкочревната лигавица намалява премнаването на липополизахариди (LPS) от червата в кръвообращението¹⁹¹ и тъй като LPS има както директни кардиоинхибиторни ефекти, така и може да предизвика освобождаване на няколко кардиотоксични цитокини, то намаляване нивата на LPS може да бъде част от механизма, посредством който CRT подобрява сърдечната функция. Периферният оток също се свързва с повишено венозно налягане и различни степени на чернодробна конгестия с последващо увреждане на хепатоцитите. В резултат се наблюдава чернодробен синтез на медиатори с отрицателен ефект върху сърдечната функция, като каскадата от реакции може да бъде повлияна или прекъсната посредством сърдечна ресинхронизация.

Третата хипотеза, също свързана с подобрене на периферната циркулация след имплантация на CRT, е намаляване синтеза на възпалителни медиатори в скелетните мускули. СН се свързва с компрометирана микроциркулация и системната исхемия

може да допринесе за повишената системна възпалителна реакция на организма. Въпреки че CRT води до подобрен функционален статус, повишена кислородна консумация и подобрена сърдечна функция, Larsenet al.¹⁵³ не откриват промени в плазмените нива на IL-6, IL-8, MCP-1 или TNF α и не отчитат промени в скелетно-мускулната ултраструктура. Данните обаче са ограничени и тепърва трябва да се докаже в каква степен подобрената микроциркулация може да допринесе за подобряване на възпалителния профил при CRT.

Експресията на различни цитокини и растежни фактори след увреждане на миокарда се свързва с фибробластна експанзия и дилатация, от една страна и обратно ремоделиране и възстановяване на миокарда, от друга. По-специално, възпалителните/фиброзни медиатори: интерлевкин IL-6, FGF-basic причиняват фиброплазия, докато репаративните цитокини, включващи: IL-1 α , IL-1 β , IL-4 и IL-13 водят до ограничаване на фиброзата. При подходящи пациенти, CRT повлиява кардиомиопатията и подобрява значимо преживяемостта на пациентите. За да оценим връзката на провъзпалителните/фиброзни и/или репаративни медиатори на имунния отговор в началото с резултата и 6 месеца след CRT терапия, изследвахме освен TNF α , циркулаторни нива на цитокините IL-4 и IL-13. Цитокините, секретирани от Т хелперните субпопулации, оказват ефект върху ендотелните клетки и фибробластите, като стимулират/инхибират процесите на васкулопатия и фиброза. Преобладаващият Th2-отговор, медиран от IL-4 и IL-13 стимулира колагеновия синтез от фибробластите, докато IFN- γ демонстрира инхибиторен ефект. В този контекст, в многоцентровото проучване RISK, серумни проби са събирани проспективно, преди имплантацията на CRT. Авторите са изследвали плазмени нива на IL-6, епидермален растежен фактор (EGF), FGF-2, IL-1 α , IL-1 β , IL-4 и IL-13, оценени по технологията Luminex. Основният резултат е бил предварително дефиниран като липса на хоспитализация/смърт от сърдечна недостатъчност и намаляване на крайният систоличен обем на ЕхоКГ с > 15% за 12 месеца. За да се определят асоциациите с получените, са конструирани многовариантни логистични регресионни модели, включващи изходни клинични характеристики и специфични цитокини и растежни фактори. При мултиварентен анализ на 257 пациенти, откриваемият репаративен цитокин IL-13 е докладван като значително свързан с първичния резултат (коефициент на коефициент 3,79; 95% CI 2,10 до 6,82, $p < 0,0001$). За разлика от тях, откриваемият възпалителен/фиброзен растежен фактор FGF-2 корелира отрицателно (коефициент на коефициент 0.31; 95% CI, 0.14 до 0.68; $p = 0.004$) с изхода за пациентите. Периостинът има критична роля в развитието на

сърдечните клапи и играе роля в патогенезата на дегенеративните клапни сърдечни заболявания. Докато периостинът обикновено е локализиран в субендотелиалния слой при здрави сърдечни клапи, нивата му са силно повишени в инфилтрирани възпалителни клетки и миофибробласти, в ангиогенни зони при атеросклеротична и ревматична клапна болест на сърцето. Доказано е също, че периостинът увеличава секрецията на матрични металопротеинази и перистинните ентерохромафинни клетки, ендотелните клетки и макрофагите. Смята се, че периостинът играе роля в комплексната дегенерация на сърдечния клапен апарат, като индуцира както неоангиогенеза, така и производството на матрична металопротеиназа.^{33,167,265}

Периостинът първоначално е идентифициран през 1993 г. като остеобласт-специфичен фактор 2, представляващ високо експресирана молекула от остеобластната клетъчна линия MC3 T3-E1.151 През 1999 г. е преименуван на периостин, поради преференциалната му експресия в периостеума и в периодонталните лигаменти. Периостинът се състои от екстрацелуларен матриксен протеин и матрицелуларен протеин, като има богат на цистеин N-терминален домен EMILIN (EMI) и четири фасцилин (fasciclin, FAS) 1 домена в средата на молекулата.¹⁵¹ Тези домени са ключови за свързването на други екстрацелуларни матриксни протеини като колаген 1, фибронектин 1 (EMI домен) и тенасцин-С (FAS1 домен). Функциите на периостина като екстрацелуларен матриксен протеин са важни за физиологичното поддържане на тъканната и органна хомеостаза, а при патологични условия участва в образуването на фиброза на тъкан. Освен това, периостинът свързва някои интегрини в мембраната на клетките, задействайки вътреклетъчни сигнални пътища, като FAK, PI3-kinase, Akt, ERK, NF-κB, STAT3-пътя.¹⁵¹ Поради тази причина, периостинът е класифициран като матрицелуларен протеин, който след свързване със своя повърхностно-клетъчен рецептор участва в клетъчната активация, а не толкова в поддържане на целостта на тъканната структура. Тази особеност на периостина е важна в контекста на началната възпалителна фаза при заболявания като астма и СН. Усилена експресия на периостин се наблюдава при редица патологични състояния и заболявания – от алергични състояния, през белодробна фиброза, склеродермия, бъбречни заболявания, очни болести и солидни тумори, като според редица автори ускорява прогресията на патологичния процес.^{11,60,151} Конкретно при СН, всички нейни форми се асоциират със сърдечна фиброза - състояние, при което се наблюдава абнормно задебеляване на миокарда поради ексцесивно натрупване на компоненти от екстрацелуларния матрикс от активирани сърдечни фибробласти. Докато „умерената“ фиброза има за цел възстановяване на увредена сърдечна тъкан, то абнормното разрастване на миокардния екстрацелуларен матрикс води до нарушаване на правилната камерна архитектура,

електрическата активност и контрактилността, в резултат на което възниква СН.¹⁵¹ При стрептозотоцин-индуциран миши модел на диабет тип 1 се открива свръхекспресия на периостиновата mRNA и на самия белтъчен продукт в сърдечната тъкан, в сравнение със здрава контролна група.^{11,151} Авторите също докладват, че диабетните мишки, лекувани с валсартан са имали намалена експресия на периостин, колаген тип I и III. Следващи проучвания върху ролята на периостина при диабетната кардиомиопатия показват, че свръхекспресията му е в резултат на хронично натрупване на реактивни кислородни радикали в миокарда.¹⁵¹ Третирането на диабетни мишки с антиоксиданта ресвератрол води до сигнификантна редукция на миофибробластната активация и инхибира експресията на периостин чрез ERK/TGF- β сигналния път.¹¹⁵

В контекста на получените от нашия екип резултати важна особеност, извън участието в образуването на камерна фиброза, са ефектите на периостина по отношение на предсърдната фиброза – патологичен процес, съпътстващ често ПМ. Както и при камерната фиброза, TGF- β е спряган като ключов медиатор на предсърдната фиброза. Предвид способността на периостина да индуцира TGF- β сигналния път, е възможно да взема участие в предсърдната фиброгенеза. В скорошно изследване, при пациенти, претърпели сърдечно клапнопротезиране, при тестиране на хистологични препарати от премахнатото сърдечно ухо, резултатите показват силна положителна корелация между нивото на периостиновата експресия и степента на предсърдната фиброза.¹¹ Въпреки че получените данни не доказват причинно-следствена връзка между периостин, предсърдна фиброза и ПМ, авторите съобщават за асоциация между повишеното ниво на периостин в предсърдната тъкан, влошаване на СН и намаляване на ФИ.¹¹ Паралелно проучване в заешки модел на Yuan et al. демонстрира, че периостиновата експресия в предсърдията може да се регулира от miR-30a, която се асоциира със сърдечна и белодробна фиброза.¹¹ Авторите съобщават, че свръхекспресията на miR-30a води едновременно до намаляване нивото на периостина и на предсърдната фиброза. Нашите резултати показват асоциация (с тенденция към сигнификантност) между положителните нива на периостин и по-висока вероятност пациентите да бъдат нереспондери на CRT терапията, като прави впечатление, че сред нереспондерите пациентите с ПМ са двойно повече от пациентите в синусов ритъм (18 души с ПМ спрямо 8 в синусов ритъм). Това, от своя страна, дава основание да се спекулира, че при пациенти с висок серумен периостин и ПМ, има подлежаща прогресираща предсърдна фиброза, която би могла да упражни ефект върху отговора към CRT. Необходимо е провеждането на бъдещи, по-мощни проучвания, с по-голям брой пациенти, включващи респективно по-голям брой нереспондери, за да бъде потвърдена тази тенденция.

Сериозен интерес представлява другият получен от екипа ни резултат, по

отношение на 9 пъти по-високата вероятност „двойно-положителните“ пациенти, с едновременно завишени серумни нива на периостин и FGF-basic преди терапия, да не отговорят на CRT терапията (екзактен тест на Fisher, $p = 0.12$, $OR = 9.1$). Фибробластните растежни фактори (fibroblastgrowthfactors, FGFs) представляват сигнални протеини, състоящи се от ~150–300 аминокиселинни остатъка, с различни функции, основно по отношение на метаболизма и развитието на различни тъкани. FGF фамилията при бозайниците се състои от 22 растежни фактора, които могат да бъдат класифицирани като интрацелуларни FGFs (iFGFs), канонични FGFs и хормоноподобни FGFs (hFGFs), спрямо механизма им на действие. Сред цялата фамилия FGF, в патологичните процеси при СН, вземат участие FGF2 (FGF-basic), FGF16, FGF21 и FGF23, които участват в процесите на камерно ремоделиране, макар точните механизми все още да са в процес на изясняване.^{290,292}

При проведените до момента проучвания, относно хроничното възпаление и повлияването му в контекста на хроничната СН, липсват данни за едновременно изследване на серумен периостин и FGF-basic при пациенти със СН. Това налага провеждането на допълнителни проучвания, които биха потвърдили намерената от екипа ни сигнификантна асоциация между високите нива на периостин и FGF-basic в серума на пациентите преди имплантация на CRT и липсата на отговор към терапията. През последните години CRT се превърна в основен терапевтичен подход при определена част от пациентите със СН. Ефектът на CRT по отношение заболяемостта и смъртността е добре документиран, но все още има неясноти по отношение на влиянието на CRT върху локалното и системно възпаление, свързано със СН, въпроси, които трябва да бъдат разгледани от бъдещите големи проучвания и, на които нашето пилотно изследване не може да отговори еднозначно.

6.13. Алгоритъм

За първи път в литературата създадохме клъстерен математически модел за обработка на голямо количество данни, с цел да предскажем дали даден пациент от нашата група ще бъде респондер или нереспондер. Създадохме няколко CART

алгоритъма, с цел предикция на тип отговор (НЕ и Респондер). Анализът позволи да се изследва важността на детерминантите за предикция, т.е. кои изходни показатели биха имали най-голяма тежест при прогнозиране на типа отговор към ресинхронизиращата терапия в изследваната група. Тук „важност“ дава средното тегло на всяка променлива и приема стойност от 0 до 1. С най-голяма тежест според създадения от нас алгоритъм бяха съответно променливите: TCO, процент камерен пейс, стойността EID в милисекунди, ФИ, камерен пейсинг, TDO и ширина на QRS комплекса. За да определим прогностичната точност на крайния CART модел, предсказаните от модела вероятности бяха изследвани посредством анализ на ROC крива, площта под крива (RocAuc) беше 0.989 (95% CI 0.971-0.99, $p=0.001$). От всички 82 пациента, само 4 (5%) бяха грешно класифицирани в крайния модел.

От фигура 22, представяща принципа на CART алгоритъма, ясно се вижда оптималното комбиниране на различни стойности на независимите променливи при създаване на разклоненията на алгоритъма, целта е след всяко разклонение, във всеки терминален край да попаднат пациенти от един клас. Критерий при избора на променлива и стойността на разделена беше Gini-индекса.

1) При първото разклонение беше използвана стойността 77% на камерен пейс, всички пациенти със стойност под 77.5% камерен пейсинг бяха класифицирани като нереспондери (100% вероятност).

2) За класификацията на пациентите със стойности над 77%, беше използван показателят СНДК, тези със стойности на СНДК по-големи от 55, имаха вероятност 70% да бъдат класифицирани като респондери.

3) От пациентите със камерен пейсинг > 77.7, СНДК < 55.5 и широчина на QRS комплекса вероятността да бъдат респондери беше 50%. Те можеха да бъдат разграничени посредством стойността на IED и ФИ.

4) Тези с камерен пейсинг > 77.7, СНДК < 55.5, QRS > 40 и стойности на TDO < 230 имаха 100% вероятност да бъдат респондери.

5) При дискриминацията на TDO > 230, анализът използва стойността на TCO, като пациенти със TCO < 147 имаха 100% вероятност да са нереспондери, а тези с TCO > 147 100% да бъдат респондери.

Така комбинирани праговите стойности на зададените параметри, дават възможност да се постигне максимална точност при предсказване на типа отговор.

7. ИЗВОДИ

7.4. В нашата популация от пациенти със CRT не открихме съществена разлика в отговора към терапията относно групите с исхемична и неисхемична генеза.

7.5. Липсваше сигнификантна разлика за отговор към CRT относно пол.

7.6. В нашата кохорта от последователни пациенти нямаше перипроцедурна смъртност. Честотата на дислокация на ЛК бе 2,43%, Честотата на пневмоторакс, изискващ дренаж бе 2,43%. Не регистрирахме инфекции и други тежки усложнения.

7.7. В нашето проучване не успяхме да диференцираме хроничното предсърдно мъждене като отрицателен предиктор за отговор.

7.5 Не намерихме връзка между степента на функционална бъбречна увреда и отговорът към CRT.

7.6. Дефинирахме успешно групите респондер (79,1%), нереспондер (16%), както и супер-респондер от процента отговорили на терапията (27,2%) в нашата кохорта.

7.7. Установихме сравнимо ниво на отговор към терапията с общата популация при октогенарите (10 пациента или 12,3% от всички) в групата, което прави тази терапия подходяща за тази група.

7.8. Смъртността на шести месец от проследяването бе 4,9%, близка до смъртността в големи рандомизирани проучвания, включващи пациенти със CRT.

7.9. Установихме, че изходната ширина на QRS комплекса е мощен предиктор за отговор към CRT. Според нашия анализ увеличаването на QRS с единица увеличава относителния риск за попадане в групата на респондерите с 1.04 (OR 1.042, 95% CI 1.008 ÷ 1.077, $p=0.014$) и в групата на супер-респондерите с 1.045 пъти (OR 1.045, 95% CI 1.009 ÷ 1.082, $p=0.014$).

7.10. В нашето проучване не намерихме за сигнификантно значим показателя за скъсяване на QRS комплекса след бивентрикуларно пейсиране спрямо изходния.

7.11. В нашето проучване имплантирахме квадриполярен електрод при 21 (25,6%) пациента и биполярен електрод при 60 (73,2%) пациента. При анализиране на данните не открихме разлика в прогнозата при двете групи.

7.12. В нашето проучване установихме, че процентът бивентрикуларен пейсинг е от много важно значение за отговора към терапията. От извършения ROC анализ

изчислената прагова стойност се равняваше на 90% бивентрикуларенпейс. Деветдесет процентният cut-off се характеризираше със съответно 73% чувствителност, 77% специфичност, 76,4% положителна предсказателна стойност и 74% отрицателна предсказателна стойност.

7.13. Нашите данни показаха липса на корелация между процентът предсърденпейсинг и отговор към CRT.

7.14. В нашето проучване отчетохме положителен субективен отговор за подобрене след имплантацията на CRT при 55 (67,9%) пациента и липса на подобрене при 26 (32,09%). Показателят колерираше добре с отговора към терапията.

7.15. В нашето проучване определянето на прагово ниво на IED за отговор към CRT бе 95 ms. Тази стойност на IED се характеризираше със съответно 82% (95% CI 71.32%-91.1%) чувствителност, 84% (95% CI 54.55- 98.08 %) специфичност, 96.36% (95% CI 88.05% - 98.96%) положителна предсказателна стойност и 50% (95% CI 35%-64.24%), отрицателна предсказателна стойност, точност: 72.71% (72.86% - 90.69%).

7.16. Установихме, че хоризонталната компонента в ЛАО, но не и в AP предсказва отговор към терапията на 6-ти месец. Изчислението на относителните шансове показва, че увеличението на показателя хоризонтален компонент ЛАО с единица води до увеличение на относителния шанс за попадане в групата на респондерите с 1.05 (OR 1.059, 95% CI 1.005 - 1.116, $p=0.031$). Праговото ниво на показателя „хоризонтална компонента в LAO“ бе 30,5mm.

7.17. В нашето проучване не намерихме разлика между anteriorno или posterolateralno разположение спрямо отговора на към CRT на шести месец от проследяването. От проведения анализ установихме, че posterolateralната позиция на ЛК електрод електрота води до петкратно понижаване на относителния шанс за отговор (OR 0.163, 95% CI 0.027 - 0.997, $p=0.049$).

7.18 В направеното от екипа ни пилотно за българската популация проучване на имунологични маркери, свързани с отговора към CRT не установихме превалиращ циркулаторен Th2 тип имунен отговор, какъвто е докладван от някои проведени до момента проучвания. Намерената отрицателна корелация между комбинирания показател от серумните нива на Periostin и FGF-basic и отговор към CRT терапия, дават основания за провеждането на бъдещи проучвания, с включване на разширен панел от потенциални биомаркери, свързани с тези два имунорегулаторни протеина.

8. Приноси

1. За пръв път в България бе набрана и анализирана неселектирана кохорта от последователни пациенти, показани за провеждане на CRTтерапия.
2. За пръв път бяха изследвани имунологични маркери за отговор към ресинхронизираща терапия, като получените резултати са обещаваща основа за бъдещи по-мощни проучвания.
3. За пръв път бе изчислен и приложен математически алгоритъм за предсказване на вида отговор към ресинхронизираща терапия, характеризиращ се с висока предсказателна точност.

9. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

9.1. Публикации, реализирани във връзка с дисертационния труд:

1. **Kurtev S, Valduva C, Sághy L, Pap R.** Different responses of supraventricular tachycardia with 2:1 AV block to consecutive premature ventricular contractions. Pacing Clin Electrophysiol. 2018 Jan 16. doi:10.1111/pace.13283.
2. **Св. Куртев, Д. Василев.** ЕКГ предиктори за отговор към ресинхронизираща терапия (CRT) – Българска кардиология, бр. 4/2019.
3. Ц. Великова, Т. Великов, Е. Красимилова, **Св. Куртев**, Р. Панчева, М. Шумкова, Ив. Кулевска-Гоновска, Н. Спасова, Н. Георгиева, А. Боризанова, П. Калайджиев, Л. Шопов, К. Джоманов, Р. Парапунова, Д. Ненов и М. Мутаfoва Самооценка на здравето като аспект на качеството на живот при пациенти със сърдечносъдови заболявания. Сърдечносъдови заболявания – брой 2, година 2017;
4. Ц. Великова, Е. Красимилова, Р. Парапунова, Д. Ненов, П. Калайджиев, Л. Шопов, К. Джоманов, Р. Панчева, М. Шумкова, Ив. Кулевска-Гоновска, Н. Спасова, Н. Георгиева, А. Боризанова, Т. Великов, **Св. Куртев.** Влияе ли лекуващият лекар на качеството на живот при пациентите със сърдечносъдови заболявания. Сърдечносъдови заболявания – брой 3, година 2017;
5. **Св. Куртев**, Св. Йовев, Ю. Джоргова. Времеви парадокс при първична профилактика с имплантируем кардиовертер-дефибрилатор (ICD) при пациенти след миокарден инфаркт. Journal of clinical medicine 2014(2):38-42.
6. **Св. Куртев**, Св. Йовев, М. Стоилова, Ю. Джоргова. Оценка на риска за внезапна сърдечна смърт (ВСС) при асимптоматични болни с Бругада синдром. Journal of clinical medicine 2014(2):43-49.
7. Ч. Панайотов, **Св. Куртев**, С. Йовев, Н. Рунев, И. Петров. Сърдечна ресинхронизираща терапия – дефиниция и възможности. Българска кардиология 2007; 13:170-175.
8. Ч. Панайотов, **Св. Куртев**, А. Носиков. Ехокардиографски показатели за оценка на левокамерна дисинхрония и предсказване на отговор към сърдечна ресинхронизираща терапия. Българска кардиология 2007; 13:164-169.

➤ **Монографии, учебници, ръководства**

1. Кардиология 2015 – под редакцията на проф. Младен Григоров – глава от учебник „Сърдечна стимулация и дивайс терапия“ – Св. Йовев, **Св. Куртев** (ISBN978-954-9318-55-5)
2. Кардиология 2019 – под редакцията на проф. Младен Григоров – глава от учебник „Сърдечна стимулация и дивайс терапия“ – Св. Йовев, **Св. Куртев** (ISBN978-619-7491-02-9)
3. ЕКГ ръководство за общопрактикуващи лекари – под редакцията на проф. Иво Петров и доц. Чавдар Шалганов - глава VI от книга „Пейсмейкъри и техните ЕКГ образи“ – **Св. Куртев** (ISBN 978-619-91203 – 0-9)

9.2. Участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд

1. “ЕКГ при имплантируеми устройства” – орална презентация. Научен симпозиум тахиаритмии и синкоп организиран от Дружеството на кардиолозите в България (8.11.2019 г.София);
2. “Моят най-интересен запис 2” – представяне на клинични случаи и участие в панела - научен симпозиум тахиаритмии и синкоп организиран от Дружеството на кардиолозите в България. (8.11.2019 г.София)
3. “Първична и вторична профилактика на инсулт при коморбидни пациенти със CRT и неклапнопредсърдно мъждене“ – орална презентация – Симпозиум – Антитромботично училище – хотел Интерконтинентал – (02.10.2019 г.София)
4. “Мястото на иновативната терапия за сърдечна недостатъчност и пациентите със CRT” – орална презентация – годишна дискуссионна среща на младежката НОТ група към Европейското кардиологично дружество – (30.05.2019 г. София)
5. „Пациент с предсърдно мъждене, пейсмейкър и субдозиран НОАК“ – орална презентация - Обучение за млади лекари организирано от НОТ група към Европейското кардиологично дружество (20.02.2019 г. София)
6. „НОАК и перипроцедурно поведение при електрокардиоверзио, радиофреквентна аблация и имплантация на пейсмейкър“ – орална презентация - Обучение за млади лекари организирано от НОТ група към Европейското кардиологично дружество (20.10.2018 г.София)

7. „Clinicalcaseofpatientwithtwo-stepapproachofdenovoproMRIpacemakersystemimplantationandpercutaneousextractionofoldpacemakersystemwithdysfunction” Sh. Mustafa, Zh. Shavalov, **S. Kurtev**, R. Pancheva, D. Vasilev – posterpresentation – International congressofMedicalSciences – 20.05.2016 Sofia
8. “Моят най-интересен запис 2” – представяне на клинични случаи и участие в панела - научен симпозиум тахикардии и синкоп организиран от Дружеството на кардиолозите в България. (8.11.2019 гр.София)
9. “Първична и вторична профилактика на инсулт при коморбидни пациенти със CRT и неклапнопредсърдно мъждене“ – орална презентация – Симпозиум – Антитромботично училище – хотел Интерконтинентал – (02.10.2019 г.София)
10. “Мястото на иновативната терапия за сърдечна недостатъчност и пациентите със CRT” – орална презентация – годишна дискуссионна среща на младежката НОТ група към Европейското кардиологично дружество – (30.05.2019 г. София)
11. „Пациент с предсърдно мъждене, пейсмейкър и субдозиран НОАК“ – орална презентация - Обучение за млади лекари организирано от НОТ група към Европейското кардиологично дружество (20.02.2019 г. София)
12. „НОАК и перипроцедурно поведение при електрокардиоверзия, радиофреквентнааблация и имплантация на пейсмейкър“ – орална презентация - Обучение за млади лекари организирано от НОТ група към Европейското кардиологично дружество (20.10.2018 г.София)
13. „Clinicalcaseofpatientwithtwo-stepapproachofdenovoproMRIpacemakersystemimplantationandpercutaneousextractionofoldpacemakersystemwithdysfunction” Sh. Mustafa, Zh. Shavalov, **S. Kurtev**, R. Pancheva, D. Vasilev – posterpresentation – International congressofMedicalSciences – 20.05.2016 Sofia

➤ **Участия в научни проекти по темата на дисертационния труд:**

1. Участник Проект от конкурс “ГРАНТ-2019” към МУ с Договор №Д-118/23.04.2019, на тема “Изследване на серумни биомаркери като предиктори за отговор къмсърдечна ресинхронизираща терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност”, с водещ изследовател гл. ас. д-р Екатерина Иванова-Тодорова,Лаборатория по клинична имунология към УМБАЛ” Св. Иван Рилски”, Катедра по имунология, МФ към МУ-София, предстои представяне на наученотчет.

10. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Abdel-Qadir H, Tu J, Austin P, Wang J, Lee D. Bundlebranchblockpatternsandlong-termoutcomesinheartfailure. *International Journal of Cardiology*.2011;146(2):213-218.
2. Abraham W. CardiacResynchronizationTherapy. *ProgressinCardiovascularDiseases*. 2006;48(4):232-238.
3. Abraham W, Fisher W, Smith A, Delurgio D, Leon A, Loh E et al. CardiacResynchronizationinChronicHeartFailure. *New EnglandJournalof Medicine*.2002;346(24):1845-1853.
4. Achilli A, Turreni F, Gasparini M, Lunati M, Sassara M, Santini M et al. Efficacyofcardiacresynchronizationtherapyinveryoldpatients: theInsync/Insync ICD ItalianRegistry. *Europace*.2007;9(9):732-738.
5. Adelstein E, Saba S. UsefulnessofBaselineElectrocardiographic QRS ComplexPatterntoPredictResponsetoCardiacResynchronization. *The American JournalofCardiology*. 2009;103(2):238-242.
6. Adelstein E, Shalaby A, Saba S. ResponsetoCardiacResynchronizationTherapyinPatientswithHeartFailureandRenalInsufficiency. *PacingandClinicalElectrophysiology*. 2010;33(7):850-859.
7. Alaeddini J, Wood M, Amin M, Ellenbogen K. GenderDisparityintheUseofCardiacResynchronizationTherapyintheUnited States. *PacingandClinicalElectrophysiology*. 2008;31(4):468-472.
8. Alonso C, Leclercq C, Victor F, Mansour H, dePlace C, Pavin D et al. Electrocardiographicpredictivefactorsof long-termclinicalimprovementwithmultisitebiventricularpacinginadvancedheartfailure. *The American Journalof Cardiology*.1999;84(12):1417-1421.
9. Amit G, Wang J, Connolly S, Glikson M, Hohnloser S, Wright D et al. ApicalversusNon- ApicalLead: Is ICD LeadPositionImportantforSuccessfulDefibrillation?. *JournalofCardiovascularElectrophysiology*. 2016;27(5):581-586.
10. Andersson L, Wu K, Wieslander B, Loring Z, Frank T, Maynard C et al. Leftventricularmechanicaldyssynchronybycardiacmagneticresonanceisgreaterinpatientswithstrictvsnonstrictelectrocardiogramcriteriaforleftbundle-branchblock. *American HeartJournal*. 2013;165(6):956-963.
11. Ashley S, Wilke C, Kim K, Moore B. Periostinregulatesfibrocytefunctiontopromotemyofibroblastdifferentiationandlungfibrosis. *Mucosal Immunology*.2016;10(2):341-351.
12. Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Müller F, Andreassen A et al. Cytokinenetworkincongestiveheartfailuresecondarytoischemicoridiopathicdilatedcardiomyopathy. *The American Journalof Cardiology*.1999;83(3):376-382.

13. Aukrust P, Ueland T, Müller F, Andreassen A, Nordøy I, Aas H et al. Elevated Circulating Level of C-C Chemokines in Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation*. 1998;97(12):1136-1143.
14. Aukrust P, Yndestad A, Ueland T, Damas J, Gullestad L. Anti-inflammatory trials in chronic heart failure. *Heart Fail Monit*. 2006;(5):2-9.
15. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucchio C, Goette A, Geller C et al. Characterization of Left Ventricular Activation in Patients With Heart Failure and Left Bundle-Branch Block. *Circulation*. 2004;109(9):1133-1139.
16. Auricchio A, Metra M, Gasparini M, Lamp B, Klersy C, Curnis A et al. Long-Term Survival of Patients With Heart Failure and Ventricular Conduction Delay Treated With Cardiac Resynchronization Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(2):232-238.
17. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P et al. Effect of Pacing Chamber and Atrioventricular Delay on Acute Systolic Function of Paced Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation*. 1999;99(23):2993-3001.
18. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier A et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using single left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(12):2109-2116.
19. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P et al. long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(12):2026-2033.
20. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: A report from the Italian network on congestive heart failure. *American Heart Journal*. 2002;143(3):398-405.
21. Barsheshet A, Goldenberg I, Garty M, Gottlieb S, Sandach A, Laish-Farkash A et al. Relation of Bundle Branch Block to Long-Term (Four-Year) Mortality in Hospitalized Patients With Systolic Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(4):540-544.
22. Barsheshet A, Goldenberg I, Moss A, Eldar M, Huang D, McNitt S et al. Response to preventive cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic and nonischaemic cardiomyopathy in MADIT-CRT. *European Heart Journal*. 2010;32(13):1622-1630.

23. Bax J, Bleeker G, Marwick T, Molhoek S, Boersma E, Steendijk P et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(9):1834-1840.
24. Behar J, Bostock J, Zhu Li A, Chin H, Jubb S, Lent E et al. Cardiac Resynchronization Therapy Delivered Via a Multipolar Left Ventricular Lead is Associated with Reduced Mortality and Elimination of Phrenic Nerve Stimulation: Long-Term Follow-Up from a Multicenter Registry. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26(5):540-546.
25. Bernheim A, Ammann P, Sticherling C, Burger P, Schaer B, Brunner-LaRocca H et al. Right Atrial Pacing Impairs Cardiac Function During Resynchronization Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(9):1482-1487.
26. Bertaglia E, Migliore F, Baritussio A, De Simone A, Reggiani A, Pecora D et al. Stricter criteria for left bundle branch block diagnosis do not improve response to CRT. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2017;40(7):850-856.
27. Bilchick K, Kamath S, DiMarco J, Stukenborg G. Bundle-Branch Block Morphology and Other Predictors of Outcome After Cardiac Resynchronization Therapy in Medicare Patients. *Circulation*. 2010;122(20):2022-2030.
28. Bleumink G, Knetsch A, Sturkenboom M, Straus S, Hofman A, Deckers J et al. *European Heart Journal*. 2004;25(18):1614-1619.
29. Boerrigter G, Costello-Boerrigter L, Abraham W, St. John Sutton M, Heublein D, Kruger K et al. Cardiac Resynchronization Therapy Improves Renal Function in Human Heart Failure With Reduced Glomerular Filtration Rate. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(7):539-546.
30. Bogaard M, Houthuizen P, Bracke F, Doevendans P, Prinzen F, Meine M et al. Baseline left ventricular $\text{dP/dt}_{\text{max}}$ rather than the acute improvement in $\text{dP/dt}_{\text{max}}$ predicts clinical outcome in patients with cardiac resynchronization therapy. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(10):1126-1132.
31. Bonakdar H, Jorat M, Fazelifar A, Alizadeh A, Givtaj N, Sameie N et al. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy using simple electrocardiographic and echocardiographic tools. *Europace*. 2009;11(10):1330-1337.
32. Boriani G, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, Proclemer A, Lonardi G et al. Incidence and clinical relevance of uncontrolled ventricular arrhythmias during atrial fibrillation in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(8):868-876.

33. Boriani G, Regoli F, Saporito D, Martignani C, Toselli T, Biffi M et al. Neurohormones and inflammatory mediators in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy: Time courses and prediction of response. *Peptides*. 2006;27(7):1776-1786.
34. Boven N, Bogaard K, Ruiter J, Kimman G, Theuns D, Kardys I et al. Functional Response to Cardiac Resynchronization Therapy is Associated with Improved Clinical Outcome and Absence of Appropriate Shocks. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2012;24(3):316-322.
35. Bozkurt B, Mann D, Deswal A. Biomarkers of inflammation in heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2009;15(4):331-341.
36. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2013;34(29):2281-2329.
37. Bristow M, Gilbert E, Abraham W, Adams K, Fowler M, Hershberger R et al. Carvedilol Produces Dose-Related Improvements in Left Ventricular Function and Survival in Subjects With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 1996;94(11):2807-2816.
38. Bristow M, Saxon L, Boehmer J, Krueger S, Kass D, De Marco T et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(21):2140-2150.
39. Broekhuizen R, Grimble R, Howell W, Shale D, Creutzberg E, Wouters E et al. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1 β -511 single nucleotide polymorphism. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;82(5):1059-1064.
40. Brouwers C, Versteeg H, Meine M, Heijnen C, Kavelaars A, Pedersen S et al. Association between brain natriuretic peptide, markers of inflammation and the objective and subjective response to cardiac resynchronization therapy. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2014;40:211-218.
41. Bryant A, Wilton S, Lai M, Exner D. Association between QRS duration and outcome with cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Electrocardiology*. 2013;46(2):147-155.
42. Buck S, Maass A, Nieuwland W, Anthonio R, Van Veldhuisen D, Van Gelder I. Impact of interventricular lead distance and the decrease in septal-to-lateral delay on response to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2008;10(11):1313-1319.

43. Bulava A, Lukl J. Similar Long-Term Benefits Conferred by Apical Versus Mid-Septal Implantation of the Right Ventricular Lead in Recipients of Cardiac Resynchronization Therapy Systems. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2009;32:S32-S37.
44. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y et al. Effect of Resynchronization Therapy Stimulation Site on the Systolic Function of Heart Failure Patients. *Circulation*. 2001;104(25):3026-3029.
45. Cabrera-Bueno F, Peña-Hernández J, Fernández-Pastor J, Barrera-Cordero A, García-Pinilla J, Gómez-Doblas J et al. Benefits of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Who Have Not Undergone Atrioventricular Node Ablation. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2008;61(4):422-425.
46. Carlson M, Ip J, Messenger J, Beau S, Kalbfleisch S, Gervais P et al. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(4):627-633.
47. Carson P, Johnson G, Dunkman W, Fletcher R, Farrell L, Cohn J. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 Suppl):VI102-110.
48. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C et al. Effect of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(12):873-880.
49. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A et al. Prevalence of chronic heart failure in southwestern Europe: the EPICA study. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4(4):531-539.
50. Cha Y, Nishimura R, Hayes D. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2002;6(2):133-140.
51. Chatterjee N, Borgquist R, Chang Y, Lewey J, Jackson V, Singh J et al. Increasing sex differences in the use of cardiac resynchronization therapy with or without implantable cardioverter-defibrillator. *European Heart Journal*. 2017;38:1485-1494.
52. Chung E, Katra R, Ghio S, Bax J, Gerritse B, Hilpisch K et al. Cardiac resynchronization therapy may benefit patients with left ventricular ejection fraction >35%: a PROSPECT trial substudy. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(6):581-587.
53. Chung E, Leon A, Tavazzi L, Sun J, Nihoyannopoulos P, Merlino J et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608-2616.

54. Cinca J, Mendez A, Puig T, Ferrero A, Roig E, Vazquez R et al. Differential clinical characteristics and prognosis of intraventricular conduction defects in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(8):877-884.
55. Clark A, Goode K, Cleland J. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10(7):696-702.
56. Cleland J, Abraham W, Linde C, Gold M, Young J, Claude Daubert J et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *European Heart Journal*. 2013;34(46):3547-3556.
57. Cleland J, Daubert J, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(15):1539-1549.
58. Cleland J, Freemantle N. QRS morphology as a predictor of the response to cardiac resynchronization therapy: factor or fashion?. *Heart*. 2015;101(18):1441-1443.
59. Colucci W, Koliakos T, Adams K, Armstrong W, Ghali J, Gottlieb S et al. Metoprolol Reverses Left Ventricular Remodeling in Patients With Asymptomatic Systolic Dysfunction. *Circulation*. 2007;116(1):49-56.
60. Conway S, Doetschman T, Azhar M. The Inter-Relationship of Periostin, TGF β , and BMP in Heart Valve Development and Valvular Heart Diseases. *The Scientific World Journal*. 2011;11:1509-1524.
61. Coppola G, Ciaramitaro G, Stabile G, D'Onofrio A, Palmisano P, Carità P et al. Magnitude of QRS duration reduction after biventricular pacing identifies responder to cardiac resynchronization therapy. *International Journal of Cardiology*. 2016;221:450-455.
62. Covino G, Volpicelli M, Belli P, Ratti G, Tammaro P, Provisiero C et al. A novel fluoroscopic method of measuring right-to-left interlead distance as a predictor of reverse left ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2013;39(2):153-159.
63. Cowie M. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart*. 2000;83(5):505-510.
64. Cunnington C, Kwok C, Satchithananda D, Patwala A, Khan M, Zaidi A et al. Cardiac resynchronization therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure

- hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2015;101(18):1456-1462.
65. Curtis A, Worley S, Adamson P, Chung E, Niazi I, Sherfese L et al. Biventricular Pacing for Atrioventricular Block and Systolic Dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(17):1585-1593.
 66. Daly D, Maran A, Hyer J, Funke F, Waring A, Cuoco F et al. The Effect of Chronic Kidney Disease on Mortality with Cardiac Resynchronization Therapy. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2016;39(8):863-869.
 67. Daubert J, Saxon L, Adamson P, Auricchio A, Berger R, Beshai J et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Heart Rhythm*. 2012;9(9):1524-1576.
 68. De Boeck B, Teske A, Meine M, Leenders G, Cramer M, Prinzen F et al. Septal rebound stretch reflects the functional substrate to cardiac resynchronization therapy and predicts volume tric and neurohormonal response. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(9):863- 871.
 69. deHaan S, deBoer K, Commandeur J, Beek A, vanRossum A, Allaart C. Assessment of left ventricular ejection fraction in patients eligible for ICD therapy: Discrepancy between cardiac magnetic resonance imaging and 2D echocardiography. *Netherlands Heart Journal*. 2014;22(10):449-455.
 70. Dekker A. Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: optimal pacesite selection with pressure-volume loops. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004;127(6):1641-1647.
 71. Delgado V, vanBommel R, Bertini M, Borleffs C, Marsan N, Ng A et al. Relative Merit of Left Ventricular Dyssynchrony, Left Ventricular Lead Position, and Myocardial Scar to Predict Long-Term Survival of Ischemic Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2011;123(1):70-78.
 72. Derval N, Steendijk P, Gula L, Deplagne A, Laborderie J, Sacher F et al. Optimizing Hemodynamics in Heart Failure Patients by Systematic Screening of Left Ventricular Pacing Sites. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(6):566-575.
 73. Díaz-Infante E, Mont L, Leal J, García-Bolao I, Fernández-Lozano I, Hernández-Madrid A et al. Predictor of Lack of Response to Resynchronization Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2005;95(12):1436-1440.

74. Dickstein K, Bogale N, Priori S, Auricchio A, Cleland J, Gitt A et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *European Heart Journal*. 2009;30(20):2450-2460.
75. Dixit S, Gerstenfeld E, Callans D, Marchlinski F. Mechanisms Underlying Sustained Firing From Pulmonary Veins: Evidence From Pacing Maneuvers and Pharmacological Manipulation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2004;27(8):1120-1129.
76. D'Onofrio A, Botto G, Mantica M, LaRosa C, Occhetta E, Verlato R et al. The interventricular conduction time is associated with response to cardiac resynchronization therapy. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(5):5067-5068.
77. D'Onofrio A, Botto G, Mantica M, LaRosa C, Occhetta E, Verlato R et al. Incremental Value of Larger Interventricular Conduction Time in Improving Cardiac Resynchronization Therapy Outcome in Patients with Different QRS Duration. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2014;25(5):500-506.
78. Doval H, Nul D, Grancelli H, Perrone S, Bortman G, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *The Lancet*. 1994;344(8921):493-498.
79. Dries D, Exner D, Gersh B, Domanski M, Waclawiw M, Stevenson L. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(3):695-703.
80. Driessen M, Kort E, Cramer M, Doevendans P, Angevaere M, Leiner T et al. Assessment of LV ejection fraction using real-time 3D echocardiography in daily practice: direct comparison of the volumetric and speckle tracking methodologies to CMR. *Netherlands Heart Journal*. 2014;22(9):383-390.
81. Duckett S, Camara O, Ginks M, Bostock J, Chinchapatnam P, Sermesant M et al. Relationship between endocardial activation sequences defined by high-density mapping to early septal contraction (septal flash) in patients with left bundle branch block undergoing cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2011;14(1):99-106.
82. Duckett S, Ginks M, Shetty A, Bostock J, Gill J, Hamid S et al. Invasive Acute Hemodynamic Response to Guide Left Ventricular Lead Implantation Predicts Chronic Remodeling in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(11):1128-1136.
83. Eleuteri E, Di Stefano A, Vallese D, Gnemmi I, Pitruzzella A, TarroGenta F et al. Fibrosis markers and CRIM1 increase in chronic heart failure of increasing severity. *Biomarkers*. 2014;19(3):214-221.

84. Epstein A, DiMarco J, Ellenbogen K, Estes N, Freedman R, Gettes L et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(21):e1-e62.
85. Filippatos G, Parissis J. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(5):467-471.
86. Foley P, Leyva F. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2008;29(17):2182-2183.
87. Forleo G, Santini L, Giammaria M, Potenza D, Curnis A, Calabrese V et al. Multipoint pacing via a quadripolar left-ventricular lead: preliminary results from the Italian registry on multipoint left-ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy (IRON-MPP). *Europace*. 2016;:1170-1177.
88. Fornwalt B, Sprague W, BeDell P, Suever J, Gerritse B, Merlino J et al. Agreement Is Poor Among Current Criteria Used to Define Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2010;121(18):1985-1991.
89. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2008;29(13):1644-1652.
90. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P et al. Four-Year Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy on Exercise Tolerance and Disease Progression. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(4):734-743.
91. Gasparini M, Galimberti P, Ceriotti C. The importance of increased percentage of biventricular pacing to improve clinical outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Current Opinion in Cardiology*. 2013;28(1):50-54.
92. Gasparini M, Galimberti P, Leyva F. Complete atrioventricular block DOES reduce mortality in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy. *European Journal of Heart Failure*. 2013;16(1):114-114.
93. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, Auricchio A, Santini M et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *JACC: Heart Failure*. 2013;1(6):500-507.

94. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Bocciolone M, Genovese L, Mangiavacchi M et al. IstheLeftVentricularLateralWalltheBestLeadImplantationSiteforCardiacResynchronizationTherapy?. PacingandClinical Electrophysiology.2003;26(1p2):162-168.
95. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Genovese L, Pini D, Faletta F et al. IstheOutcomeofCardiacResynchronizationTherapyRelatedtotheUnderlyingEtiology?. PacingandClinical Electrophysiology.2003;26(1p2):175-180.
96. Gasparini M, Steinberg J, Arshad A, Regoli F, Galimberti P, Rosier A et al. Resumptionofsinusrhythm inpatientswithheartfailureandpermanentatrialfibrillationundergoingcardiac resynchronizationtherapy: a longitudinalobservationalstudy. EuropeanHeartJournal. 2010;31(8):976-983.
97. Gatzov P, Velchev V, Kolarov V et al. Thecardiacresynchronizationtherapy – itsimpactoncardiacpumpfunctionafterheartsurgery. Bulgarian cardiology2006;1(3):95-99.
98. Ghanbari H, Feldman D, Schmidt M, Ottino J, Machado C, Akoum N et al. CardiacResynchronizationTherapyDeviceImplantationinPatientswithTherapeutic International NormalizedRatios. PacingandClinical Electrophysiology.2010;33(4):400-406.
99. Ghani A, Delnoy P, Adiyaman A, Ottervanger J, RamdatMisier A, Smit J et al. Predictorsandlong-termoutcomeofsuper-responderstocardiacresynchronizationtherapy. Clinical Cardiology.2017;40(5):292-299.
100. Ghani A, Delnoy P, Ottervanger J, Misier A, Smit J, Adiyaman A et al. Apicalrockingis predictiveofresponsetocardiacresynchronizationtherapy. The International Journalof Cardiovascular Imaging.2015;31(4):717-725.
101. Ginks M, Shetty A, Lambiase P, Duckett S, Bostock J, Peacock J et al. BenefitsofEndocardialandMultisitePacingAreDependentontheTypeofLeftVentricular Electric ActivationPatternandPresenceofIschemicHeartDisease. Circulation: Arrhythmiaand Electrophysiology.2012;5(5):889-897.
102. Glick A, Michowitz Y, Keren G, George J. Neurohormonalandinflammatorymarkersaspredictorsofshort-termoutcomeinpatientswithheartfailureand cardiacresynchronizationtherapy. IsrMedAssoc J.2006;(8):391-395.
103. Gold M, Birgersdotter-Green U, Singh J, Ellenbogen K, Yu Y, Meyer T et al. Therelationshipbetweenventricularelectricaldelayandleftventricularremodellingwithcardiacresynchroniz ationtherapy. EuropeanHeart Journal.2011;32(20):2516-2524.

104. Gold M, Thébault C, Linde C, Abraham W, Gerritse B, Ghio S et al. Effect of QRS Duration and Morphology on Cardiac Resynchronization Therapy Outcomes in Mild Heart Failure. *Circulation*. 2012;126(7):822-829.
105. Goldenberg I, Moss A, McNitt S, Barsheshet A, Gray D, Andrews M et al. Relation between renal function and response to cardiac resynchronization therapy in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial—Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Heart Rhythm*. 2010;7(12):1777-1782.
106. Gorgels A, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens H. Out-of-hospital cardiac arrest—the relevance of heart failure. *The Maastricht Circulatory Arrest Registry. European Heart Journal*. 2003;24(13):1204-1209.
107. Grant R, Dodge H. Mechanisms of QRS complex prolongation in man. *The American Journal of Medicine*. 1956;20(6):834-852.
108. Gras D, Böcker D, Lunati M, Wellens H, Calvert M, Freemantle N et al. Implantation of cardiac resynchronization therapy systems in the CARE-HF trial: procedural success rate and safety. *EP Europace*. 2007;9(7):516-522.
109. Grines C, Bashore T, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley C. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*. 1989;79(4):845-853.
110. Gullestad L, Ueland T, Vinge L, Finsen A, Yndestad A, Aukrust P. Inflammatory Cytokines in Heart Failure: Mediators and Markers. *Cardiology*. 2012;122(1):23-35.
111. Haghjoo M, Bagherzadeh A, Farahani M, Haghghi Z, Sadr-Ameli M. Significance of QRS morphology in determining the prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients eligible for cardiac resynchronization: particular focus on patients with right bundle branch block with and without coexistent left-sided conduction defects. *Europace*. 2008;10(5):566-571.
112. Haghjoo M, Bonakdar H, Jorat M, Fazelifar A, Alizadeh A, Ojaghi-Haghghi Z et al. Effect of right ventricular lead location on response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Europace*. 2009;11(3):356-363.
113. Hartupee J, Mann D. Positioning of Inflammatory Biomarkers in the Heart Failure Landscape. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2013;6(4):485-492.
114. Hayes D, Boehmer J, Day J, Gilliam F, Heidenreich P, Seth M et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1469-1475.

115. Healey J, Hohnloser S, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X et al. Cardioverterdefibrillatorimplantationwithoutinductionofventricularfibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomisedcontrolledtrial (SIMPLE). *The Lancet*.2015;385(9970):785-791.
116. Heggermont W, Auricchio A, Vanderheyden M. Biomarkerstopredicttheresponsetocardiacesynchronizationtherapy. *EP Europace*.2019;21(11):1609-1620.
117. Heist E, Fan D, Mela T, Arzola-Castaner D, Reddy V, Mansour M et al. RadiographicLeftVentricular–RightVentricularInterleadDistancePredictstheAcuteHemodynamicResponsetoCardiacResynchronization Therapy. *The American JournalofCardiology*. 2005;96(5):685- 690.
118. Higgins S, Hummel J, Niazi I, Giudici M, Worley S, Saxon L et al. Cardiacresynchronizationtherapyforthetreatmentofheartfailureinpatientswithintra-ventricularconduction delayandmalignantventriculartachyarrhythmias. *Journalofthe American College ofCardiology*. 2003;42(8):1454-1459.
119. Himmel F, Reppel M, Mortensen K, Schunkert H, Bode F. A StrategytoAchieve CRT ResponseinPermanentAtrialFibrillationwithoutObligatoryAtrioventricularNodeAblation. *PacingandClinical Electrophysiology*.2012;35(8):943-947.
120. Hoffmann R, Barletta G, vonBardeleben S, Vanoverschelde J, Kasprzak J, Greis C et al. AnalysisofLeftVentricularVolumesandFunction: A MulticenterComparisonofCardiacMagneticResonanceImaging, CineVentriculography, andUnenhancedandContrast-EnhancedTwo-DimensionalandThree-DimensionalEchocardiography. *Journalofthe American Societyof Echocardiography*.2014;27(3):292-301.
121. Hofmann U, Frantz S. Howcanwecure a heart “inflamm”? A translationalviewoninflammationinheartfailure. *BasicResearchin Cardiology*.2013;108(4):356.
122. Hsing J, Selzman K, Leclercq C, Pires L, McLaughlin M, McRae S et al. PacedLeftVentricular QRS Widthand ECG ParametersPredictOutcomesAfterCardiacResynchronizationTherapy. *Circulation: ArrhythmiaandElectrophysiology*. 2011;4(6):851- 857.
123. Hsu J, Solomon S, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H et al. Predictorsof Super-ResponsetoCardiacResynchronizationTherapyand Associated ImprovementinClinicalOutcome. *Journalofthe American College of Cardiology*.2012;59(25):2366-2373.
124. Hunt S, Abraham W, Chin M, Feldman A, Francis G, Ganiats T et al. ACC/AHA 2005 GuidelineUpdatefortheDiagnosisandManagementofChronicHeartFailureintheAdult. *Circulation*.2005;112(12):e154-e235.

125. Iler M, Hu T, Ayyagari S, Callahan T, Civello K, Thal S et al. Prognostic Value of Electrocardiographic Measurements Before and After Cardiac Resynchronization Device Implantation in Patients With Heart Failure due to Ischemic or Nonischemic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(3):359-363.
126. Iovev S. M. Staneva, V. Yotova. Hemodynamic and clinical effects after resynchronization therapy. XI-th Annual Meeting of the European Association of Echocardiography. 5-8 december 2007, Lisbon, Portugal. *European journal of echocardiography*. 2007;8(1) Suppl.:S69.
127. Jackson T, Sohal M, Chen Z, Child N, Sammut E, Behar J et al. A U-shaped type II contraction pattern in patients with strict left bundle branch block predicts super-response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2014;11(10):1790-1797.
128. Jaffe L, Morin D. Cardiac Resynchronization Therapy: History, Present Status, and Future. *Directions Ochsner J*. 2014;14(4):596-607.
129. Jamerson D, Mcnitt S, Polonsky S, Zareba W, Moss A, Tompkins C. Early Procedure-Related Adverse Events by Gender in MADIT-CRT. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2014;25(9):985-989.
130. Janssen S, Gayan-Ramirez G, Van Den Bergh A, Herijgers P, Maes K, Verbeken E et al. Interleukin-6 Causes Myocardial Failure and Skeletal Muscle Atrophy in Rats. *Circulation*. 2005;111(8):996-1005.
131. Jędrzejczyk-Patej E, Lenarczyk R, Pruszkowska P, Kowalski O, Mazurek M, Sokal A et al. Long-term outcomes of cardiac resynchronization therapy are worse in patients who require atrioventricular junctional ablation for atrial fibrillation than in those with sinus rhythm. *Cardiology Journal*. 2014;21(3):309-315.
132. Kamath G, Cotiga D, Koneru J, Arshad A, Pierce W, Aziz E et al. The Utility of 12-Lead Holter Monitoring in Patients With Permanent Atrial Fibrillation for the Identification of Nonresponders After Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(12):1050-1055.
133. Kass D, Chen C, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetis B et al. Improved Left Ventricular Mechanics From Acute VDD Pacing in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Ventricular Conduction Delay. *Circulation*. 1999;99(12):1567-1573.
134. Khadjooi K, Foley P, Chalil S, Anthony J, Smith R, Frenneaux M et al. Long-term effects of cardiac resynchronisation therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2008;94(7):879-883.

135. Khalil J, Bernard A, Maurice K, Zaheer Y, Marwan R, Abdallah R et al. Discordant vs. concordant left bundle branch block: A potential clinical significance. *Journal of Electrocardiology*. 2016;49(1):69-75.
136. Khan F, Salahshouri P, Duehmke R, Read P, Pugh P, Elsik M et al. The Impact of the Right Ventricular Lead Position on Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34(4):467-474.
137. Khan F, Virdee M, Palmer C, Pugh P, O'Halloran D, Elsik M et al. Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(17):1509-1518.
138. Khan N, Goode K, Cleland J, Rigby A, Freemantle N, Eastaugh J et al. Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge. *European Journal of Heart Failure*. 2007;9(5):491-501.
139. Killu A, Wu J, Friedman P, Shen W, Webster T, Brooke K et al. Outcomes of Cardiac Resynchronization Therapy in the Elderly. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2012;36(6):664-672.
140. Kleijn S, Aly M, Knol D, Terwee C, Jansma E, Abd El-Hady Y et al. A meta-analysis of left ventricular dyssynchrony assessment and prediction of response to cardiac resynchronization therapy by three-dimensional echocardiography. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2012;13(9):763-775.
141. Kobusiak-Prokopowicz M, Jołda-Mydłowska B, Grzebieniak T, Początek K, Mysiak A. Expression of Proinflammatory Factors, Proangiogenic Factors and Endostatin in Patients with Heart Failure and Different Grades of Collateral Circulation Development. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2015;24(6):987-994.
142. Koplán B, Kaplan A, Weiner S, Jones P, Seth M, Christman S. Heart Failure Decompensation and All-Cause Mortality in Relation to Percent Biventricular Pacing in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(4):355-360.
143. Kosztin A, Kutuyifa V, Nagy V, Geller L, Zima E, Molnar L et al. Long right to left ventricular activation delay at cardiac resynchronization therapy implantation is associated with improved clinical outcome in left bundle branch block patients. *Europace*. 2015;18(4):550-559.
144. Kristiansen H, Hovstad T, Vollan G, Keilegavlen H, Faerstrand S. Clinical implication of right ventricular to left ventricular interlead sensed electrical delay in cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2012;14(7):986-993.

145. Kristiansen H, Vollan G, Hovstad T, Keilegavlen H, Faerstrand S. A randomized study of haemodynamic effects and left ventricular dyssynchrony in right ventricular apical vs. high posterior septal pacing in cardiac resynchronization therapy. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(5):506-516.
146. Kron J, Aranda J, Miles W, Burkart T, Woo G, Saxonhouse S et al. Benefit of cardiac resynchronization in elderly patients: results from the Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter In Sync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2009;25(2):91-96.
147. Kronborg M, Albertsen A, Nielsen J, Mortensen P. Long-term clinical outcome and left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2009;11(9):1177-1182.
148. Kronborg M, Johansen J, Riahi S, Petersen H, Haarbo J, Jørgensen O et al. Association between right ventricular lead position and clinical outcomes in patients with cardiac resynchronization therapy. *EP Europace*. 2017;20(4):629-635.
149. Kutyla V, Bloch-Thomsen P, Huang D, Rosero S, Tompkins C, Jons C et al. Impact of the right ventricular lead position on clinical outcome and on the incidence of ventricular tachyarrhythmias in patients with CRT-D. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1770-1777.
150. Kutyla V, Kloppe A, Zareba W, Solomon S, McNitt S, Polonsky S et al. The Influence of Left Ventricular Ejection Fraction on the Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(9):936-944.
151. Landry N, Cohen S, Dixon I. Periostin in cardiovascular disease and development: a tale of two distinct roles. *Basic Research in Cardiology*. 2017;113(1).
152. Lappégard K, Bjørnstad H. Anti-Inflammatory Effect of Cardiac Resynchronization Therapy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2006;29(7):753-758.
153. Larsen A, Lindal S, Myreng K, Ogne C, Kvaloy J, Munk P et al. Cardiac resynchronization therapy improves minute ventilation/carbon dioxide production slope and skeletal muscle capillary density without reversal of skeletal muscle pathology or inflammation. *Europace*. 2013;15(6):857-864.
154. Leclercq C, Padeletti L, Cihak R, Ritter P, Milasinovic G, Gras D et al. Incidence of paroxysmal atrial tachycardia in patients treated with cardiac resynchronization therapy and continuously monitored by device diagnostics. *Europace*. 2009;12(1):71-77.

155. Leclercq C, Sadoul N, Mont L, Defaye P, Osca J, Mouton E et al. Comparison of right ventricular septal pacing and right ventricular apical pacing in patients receiving cardiac resynchronization therapy defibrillators: the SEPTAL CRT Study. *European Heart Journal*. 2015;37(5):473-483.
156. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall A, Ritter P et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2002;23(22):1780-1787.
157. Lecoq G, Leclercq C, Leray E, Crocq C, Alonso C, Place C et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *European Heart Journal*. 2005;26(11):1094-1100.
158. Leenders G, De Boeck B, Teske A, Meine M, Bogaard M, Prinzen F et al. Septal Rebound Stretch is a Strong Predictor of Outcome After Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of Cardiac Failure*. 2012;18(5):404-412.
159. Leenders G, Lumens J, Cramer M, De Boeck B, Doevendans P, Delhaas T et al. Septal Deformation Patterns Delineate Mechanical Dyssynchrony and Regional Differences in Contractility. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(1):87-96.
160. Leon A. Practical Issues in Cardiac Resynchronization Therapy Device Implantation. *Rev Cardiovasc Med*. 2004;4(3):142-149.
161. Leyva F, Zegard A, Taylor R, Foley P, Umar F, Patel K et al. Long-Term Outcomes of Cardiac Resynchronization Therapy Using Apical Versus Nonapical Left Ventricular Pacing. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(16):e008508.
162. Lin H, Zhou Y, Xu G. Predictors for Cardiac Resynchronization Therapy Response. *International Heart Journal*. 2014;55(3):256-263.
163. Linde C, Abraham W, Gold M, St. John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Mildly Symptomatic Heart Failure Patients and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(23):1834-1843.
164. Lunati M, Paolucci M, Oliva F, Frigerio M, Magenta G, Cattafi G et al. Patient Selection for Biventricular Pacing. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2002;13(S1):S63-S67.
165. Lund L, Braunschweig F, Benson L, Ståhlberg M, Dahlström U, Linde C. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(10):1270-1279.

166. Malm S, Frigstad S, Sagberg E, Larsson H, Skjaerpe T. Accurate and reproducible measurement of left ventricular volume and ejection fraction by contrast echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(5):1030-1035.
167. Mann D. Inflammatory Mediators and the Failing Heart. *Circulation Research*. 2002;91(11):988-998.
168. Manne M, Rickard J, Varma N, Chung M, Tchou P. Normalization of Left Ventricular Ejection Fraction after Cardiac Resynchronization Therapy Also Normalizes Survival. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2013;36(8):970-977.
169. Maréchaux S, Guiot A, Castel A, Guyomar Y, Semichon M, Delelis F et al. Relationship between Two-Dimensional Speckle-Tracking Septal Strain and Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Left Bundle Branch Block: A Prospective Pilot Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(5):501-511.
170. Marijon E, Jacob S, Mouton E, Defaye P, Piot O, Delarche N et al. Frequency of Atrial Tachyarrhythmias in Patients Treated by Cardiac Resynchronization (from the Prospective, Multicenter Mona Lisa Study). *The American Journal of Cardiology*. 2010;106(5):688-693.
171. Maron B, Nishimura R, McKenna W, Rakowski H, Josephson M, Kievit R. Assessment of Permanent Dual-Chamber Pacing as a Treatment for Drug-Refractory Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 1999;99(22):2927-2933.
172. Mascioli G, Padeletti L, Sassone B, Zecchin M, Lucca E, Sacchi S et al. Electrocardiographic Criteria of True Left Bundle Branch Block: A Simple Sign to Predict a Better Clinical and Instrumental Response to CRT. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2012;35(8):927-934.
173. Mathew J, Katz R, Sutton M, Dixit S, Gerstenfeld E, Ghio S et al. Chronic kidney disease and cardiac remodeling in patients with mild heart failure: results from the REsynchronization Verses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(12):1420-1428.
174. McAlister F, Tu J, Newman A, Lee D, Kimber S, Cujec B et al. How many patients with heart failure are eligible for cardiac resynchronization? Insights from two prospective cohorts. *European Heart Journal*. 2005;27(3):323-329.
175. McMurray J. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2012;65(10):938.

176. Merchant F, Heist E, Nandigam K, Mulligan L, Blendea D, Riedl L et al. Interlead Distance and Left Ventricular Lead Electrical Delay Predict Reverse Remodeling During Cardiac Resynchronization Therapy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2010;33(5):575-582.
177. Michelucci A, Ricciardi G, Sofi F, Gori A, Pirolo F, Pieragnoli P et al. Relation of Inflammatory Status to Major Adverse Cardiac Events and Reverse Remodeling in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13(3):207-210.
178. Mocan M, Mocan Hognogi L, Anton F, Chiorescu R, Goidescu C, Stoia M et al. Biomarkers of Inflammation in Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Disease Markers*. 2019;2019:1-14.
179. Molhoek S, Bax J, Bleeker G, Boersma E, van Erven L, Steendijk P et al. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2004;94(12):1506-1509.
180. Molhoek S, Bax J, Boersma E, Erven L, Bootsma M, Steendijk P et al. QRS Duration and Shortening to Predict Clinical Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with End-Stage Heart Failure. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2004;27(3):308-313.
181. Moss A. Prognosis after myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 1983;52(7):667-669.
182. Moss A. Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy : The Sickest Patients Benefit the Most. *Circulation*. 2000;101(14):1638-1640.
183. Moss A, Hall W, Cannom D, Klein H, Brown M, Daubert J et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(14):1329-1338.
184. Mosterd A, Hoes A. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-1146.
185. Mulcahy R, Hickey N, Maurer B. Aetiology of bundle-branch block. *Heart*. 1968;30(1):34-37.
186. Mullens W, Grimm R, Verga T, Dressing T, Starling R, Wilkoff B et al. Insights From a Cardiac Resynchronization Optimization Clinic as Part of a Heart Failure Disease Management Program. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(9):765-773.
187. Mullens W, Verga T, Grimm R, Starling R, Wilkoff B, Tang W. Persistent Hemodynamic Benefit of Cardiac Resynchronization Therapy With Disease Progression in Advanced Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(7):600-607.

188. Murphy R, Sigurdsson G, Mulamalla S, Agler D, Popovic Z, Starling R et al. TissueSynchronizationImagingandOptimalLeftVentricularPacingSiteinCardiacResynchronizationTherapy. *The American Journal of Cardiology*.2006;97(11):1615-1621.
189. Nattel S. IonicDeterminantsofAtrialFibrillationand Ca²⁺Channel Abnormalities. *Circulation Research*.1999;85(5):473-476.
190. Neeland I, Kontos M, deLemos J. EvolvingConsiderationsintheManagementofPatientsWithLeftBundleBranchBlockandSuspectedMyocardialInfarction. *Journalofthe American College ofCardiology*. 2012;60(2):96-105.
191. Niebauer J, Volk H, Kemp M, Dominguez M, Schumann R, Rauchhaus M et al. Endotoxinandimmuneactivationinchronicheartfailure: a prospectivecohortstudy. *TheLancet*. 1999;353(9167):1838-1842.
192. Oguz E, Dagdeviren B, Bilsel T, Akdemir O, Erdinler I, Akyol A et al. Echocardiographicpredictionoflong-termresponsetoventricularpacemakerinsevereheartfailure. *EuropeanJournalofHeart Failure*.2002;4(1):83-90.
193. Olsson L, Swedberg K, Clark A, Witte K, Cleland J. Sixminutecorridorwalktestasanoutcomemeasurefortheassessmentoftreatmentinrandomized, blindedinterventiontrialssofchronicheartfailure: a systematicreview. *EuropeanHeart Journal*.2005;26(8):778-793.
194. Orrego C, Nasir N, Oliveira G, Flores-Arredondo J, Cordero-Reyes A, Loebe M et al. CellularEvidenceofReverseCardiacRemodelingInducedbyCardiacResynchronizationTherapy. *CongestiveHeartFailure*. 2011;17(3):140-146.
195. Osmancik P, Herman D, Stros P, Linkova H, Vondrak K, Paskova E. ChangesandPrognosticImpactofApoptoticandInflammatoryCytokinesinPatientsTreatedwithCardiacResynchronizationTherapy. *Cardiology*.2013;124(3):190-198.
196. Ostrander L. Bundle-BranchBlock. *Circulation*.1964;30(6):872-881.
197. Packer M, Bristow M, Cohn J, Colucci W, Fowler M, Gilbert E et al. TheEffectofCarvedilolonMorbidityandMortalityinPatientswithChronicHeartFailure. *New EnglandJournalof Medicine*.1996;334(21):1349-1355.
198. Packer M, McMurray J, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A et al. AngiotensinReceptorNeprilysinInhibitionComparedWithEnalaprilontheRiskofClinicalProgressioninSurvivingPatientsWithHeartFailure. *Circulation*.2015;131(1):54-61.
199. Padeletti L, Aimo A, Vishnevsky B, Schwartz A, McNitt S, Wang P et al. Theprognosticbenefitofcardiacresynchronizationtherapyisgreaterinconcordantvs. discordantleftbundle

- branchblockintheMulticenterAutomaticDefibrillatorImplantationTrial-CardiacResynchronizationTherapy (MADIT-CRT). *EP Europace*. 2017;20(5):794-800.
200. Padeletti L, Valleggi A, Vergaro G, Lucà F, Rao C, Perrotta L et al. ConcordantVersusDiscordantLeftBundleBranchBlockinHeartFailurePatients: NovelClinicalValueofanOldElectrocardiographicDiagnosis. *JournalofCardiac Failure*.2010;16(4):320-326.
 201. Pappone C, Čalović Ž, Vicedomini G, Cuko A, McSpadden L, Ryu K et al. Multipointleftventricularpacingimprovesacutehemodynamicresponseassessedwithpressure-volumeloopsincardiacresynchronizationtherapypatients. *Heart Rhythm*.2014;11(3):394-401.
 202. Pappone C, Čalović Ž, Vicedomini G, Cuko A, McSpadden L, Ryu K et al. Improvingcardiacresynchronizationtherapyresponsewithmultipointleftventricularpacing: Twelvemonthfollow-upstudy. *Heart Rhythm*.2015;12(6):1250-1258.
 203. Pastore G, Maines M, Marcantoni L, Zanon F, Noventa F, Corbucci G et al. ECG parameterspredictleftventricularconductiondelayinpatientswithleftventricular dysfunction. *Heart Rhythm*.2016;13(12):2289-2296.
 204. Pastore G, Morani G, Maines M, Marcantoni L, Bolzan B, Zanon F et al. Patientswithrightbundlebranchblockandconcomitantdelayedleftventricularactivationrespondtocardiacresynchronizationtherapy. *EP Europace*.2017;20(11):e171-e178.
 205. Pellicori P, Joseph A, Zhang J, Lukaschuk E, Sherwi N, Bourantas C et al. Therelationshipof QRS morphologywithcardiacstructureandfunctioninpatientswithheartfailure. *ClinicalResearchin Cardiology*.2015;104(11):935-945.
 206. Peschar M, deSwart H, Michels K, Reneman R, Prinzen F. Leftventricularseptalandapexpacingforoptimalpumpfunctionincaninehearts. *Journalofthe American College of Cardiology*.2003;41(7):1218-1226.
 207. Pitt B, Zannad F, Remme W, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. TheEffectofSpironolactoneonMorbidityandMortalityinPatientswithSevereHeartFailure. *New EnglandJournalof Medicine*.1999;341(10):709-717.
 208. Randolph T, Hellkamp A, Zeitler E, Fonarow G, Hernandez A, Thomas K et al. Utilizationofcardiacresynchronizationtherapyineligiblepatientshospitalizedforheartfailureanditsassociationwithpatientoutcomes. *American Heart Journal*.2017;189:48-58.
 209. Recommendationsforexercisetestinginchronicheartfailurepatients. *EuropeanHeart Journal*.2001;22(1):37-45.

210. Redfield M, Jacobsen S, Burnett J, Mahoney D, Bailey K, Rodeheffer R. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *ACC Current Journal Review*. 2003;12(3):50-51.
211. Remme W. The carvedilol and ACE inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation Trial (CARMEN) – rationale and design. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2001;15(1):69-77.
212. Reuter S, Garrigue S, Bordachar P, Hocini M, Jaïs P, Haïssaguerre M et al. Intermediate-Term Results of Biventricular Pacing in Heart Failure: Correlation Between Clinical and Hemodynamic Data. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2000;23(11P2):1713-1717.
213. Rickard J, Cheng A, Spragg D, Bansal S, Niebauer M, Baranowski B et al. Durability of the survival effect of cardiac resynchronization therapy by level of left ventricular functional improvement: Fate of “nonresponders”. *Heart Rhythm*. 2014;11(3):412-416.
214. Rickard J, Popovic Z, Verhaert D, Sraow D, Baranowski B, Martin D et al. The QRS Narrowing Index Predicts Reverse Left Ventricular Remodeling Following Cardiac Resynchronization Therapy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34(5):604-611.
215. Riedlbauchová L, Čihaák R, Bytešník J, Vančura V, Fridl P, Hoškovaá L et al. Optimization of right ventricular lead position in cardiac resynchronisation therapy ☆. *European Journal of Heart Failure*. 2006;8(6):609-614.
216. Rinkuniene D, Bucyte S, Ceseviciute K, Abramavicius S, Baronaite-Dudoniene K, Laukaitiene J et al. Predictors of positive response to cardiac resynchronization therapy. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14(1).
217. Risum N, Strauss D, Sogaard P, Loring Z, Hansen T, Bruun N et al. Left bundle-branch block: The relationship between electrocardiogram electrical activation and echocardiogram mechanical contraction. *American Heart Journal*. 2013;166(2):340-348.
218. Rodriguez L, Timmermans C, Nabar A, Beatty G, Wellens H. Variable Patterns of Septal Activation in Patients with Left Bundle Branch Block and Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2003;14(2):135-141.
219. Ronn F, Kesek M, Karp K, Henein M, Jensen S. Right ventricular lead positioning does not influence the benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13(12):1747-1752.
220. Rubaj A, Ruciński P, Oleszczak K, Trojnar M, Wójcik M, Wysokiński A et al. Inflammatory activation following interruption of long-term cardiac resynchronization therapy. *Heart and Vessels*. 2012;28(5):583-588.

221. Ruschitzka F, Abraham W, Singh J, Bax J, Borer J, Brugada J et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(15):1395-1405.
222. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P et al. Echocardiography-Guided Left Ventricular Lead Placement for Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):427-434.
223. Santini M, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, Proclemer A, Padeletti L et al. Device-Detected Atrial Tachyarrhythmias Predict Adverse Outcome in Real-World Patients With Implantable Biventricular Defibrillators. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(2):167-172.
224. Sassone B, Gambetti S, Bertini M, Beltrami M, Mascioli G, Bressan S et al. Relation of QRS Duration to Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(2):214-219.
225. Saxon L, Olshansky B, Volosin K, Steinberg J, Lee B, Tomassoni G et al. Influence of Left Ventricular Lead Location on Outcomes in the COMPANION Study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2009;20(7):764-768.
226. Schneider P, Pellegrini C, Wang Y, Fein A, Reynolds M, Curtis J et al. Prevalence of Guideline-Directed Medical Therapy Among Patients Receiving Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator Implantation in the National Cardiovascular Data Registry During the Years 2006 to 2008. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(12):2052-2056.
227. Schuchert A, Muto C, Maounis T, Frank R, Ella R, Polauck A et al. Gender-Related Safety and Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy. *Clinical Cardiology*. 2013;36(11):683-690.
228. Schütte F, Lüdorff G, Rainer G, Wolfgang K, Joachim T. Atrioventricular node ablation is not a prerequisite for cardiac resynchronization therapy in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2009;16(3):246-249.
229. Selvester R, Solomon J. Computer simulation of ventricular depolarization, QRS duration and quantification of wall thickness. *Computer ECG Analysis: Toward Standardization* Amsterdam, The Netherlands: North Holland;. 1986;221-272.
230. Shanks M, Delgado V, Ng A, Auger D, Mooyaart E, Bertini M et al. Clinical and echocardiographic predictors of non-response to cardiac resynchronization therapy. *American Heart Journal*. 2011;161(3):552-557.

231. Shimony A, Eisenberg M, Filion K, Amit G. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Europace*. 2011;14(1):81-91.
232. Shinohara T, Takahashi N, Saito S, Okada N, Wakisaka O, Yufu K et al. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Cardiac Sympathetic Nervous Dysfunction and Serum C-reactive Protein Level. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34(10):1225-1230.
233. Singh J, Fan D, Heist E, Alabiad C, Taub C, Reddy V et al. Left ventricular lead electrical delay predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2006;3(11):1285-1292.
234. Singh J, Klein H, Huang D, Reek S, Kuniss M, Quesada A et al. Left Ventricular Lead Position and Clinical Outcome in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) Trial. *Circulation*. 2011;123(11):1159-1166.
235. Singleton M, Spragg D. Pre-Implant Assessment For Optimal LV Lead Placement In CRT: ECG, ECHO, or MRI?. *J Atr Fibrillation*. 2015;31(8(2)):1280.
236. Sipahi I. Impact of QRS Duration on Clinical Event Reduction With Cardiac Resynchronization Therapy. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171(16):1454.
237. Sohal M, Amraoui S, Chen Z, Sammut E, Jackson T, Wright M et al. Combined identification of septal flash and absence of myocardial scar by cardiac magnetic resonance imaging improves prediction of response to cardiac resynchronization therapy. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2014;40(2):179-190.
238. Sohal M, Shetty A, Duckett S, Chen Z, Sammut E, Amraoui S et al. Noninvasive Assessment of LV Contraction Patterns Using CMR to Identify Responders to CRT. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(8):864-873.
239. Solomon S, Anavekar N, Skali H, McMurray J, Swedberg K, Yusuf S et al. Influence of Ejection Fraction on Cardiovascular Outcomes in a Broad Spectrum of Heart Failure Patients. *Circulation*. 2005;112(24):3738-3744.
240. Solomon S, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Vilorio E, Brown M et al. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Reverse Remodeling and Relation to Outcome. *Circulation*. 2010;122(10):985-992.
241. Solti F, Vecsey T, Kekesi V, Juhasz-Nagy A. The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *Cardiovascular Research*. 1989;23(10):882-886.

242. Sommer A, Kronborg M, Nørgaard B, Poulsen S, Bouchelouche K, Böttcher M et al. Multimodality imaging-guided left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: a randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(11):1365-1374.
243. Sommer A, Kronborg M, Nørgaard B, Stephansen C, Poulsen S, Kristensen J et al. Longer inter-lead electrical delay is associated with response to cardiac resynchronization therapy in patients with presumed optimal left ventricular lead position. *EP Europace*. 2018;20(10):1630-1637.
244. Spragg D, Dong J, Fetters B, Helm R, Marine J, Cheng A et al. Optimal Left Ventricular Endocardial Pacing Sites for Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(10):774-781.
245. Sridhar A, Yarlagadda V, Parasa S, Reddy Y, Patel D, Lakkireddy D et al. Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9(3).
246. St John Sutton M, Plappert T, Hilpisch K, Abraham W, Hayes D, Chinchoy E. Sustained Reverse Left Ventricular Structural Remodeling With Cardiac Resynchronization at One Year Is a Function of Etiology. *Circulation*. 2006;113(2):266-272.
247. St. John Sutton M, Ghio S, Plappert T, Tavazzi L, Scelsi L, Daubert C et al. Cardiac Resynchronization Induces Major Structural and Functional Reverse Remodeling in Patients With New York Heart Association Class I/II Heart Failure. *Circulation*. 2009;120(19):1858-1865.
248. Stabile G, D'Onofrio A, Pepi P, Simone A, Santamaria M, Caico S et al. Interlead anatomic and electrical distance predict outcome in CRT patients. *Heart Rhythm*. 2015;12(11):2221-2229.
249. Stanciu A, Vatasescu R, Stanciu M, Iorgulescu C, Vasile A, Dorobantu M. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure is associated with anti-inflammatory and anti-remodeling effects. *Clinical Biochemistry*. 2013;46(3):230-234.
250. Stellbrink C, Breithardt O, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances | The Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study was supported by a grant from the Guidant Corporation (St. Paul, Minnesota). Drs. Pochet, Salo, Kramer and Spinelli have corporate appointments with Guidant Corp. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(7):1957-1965.

251. Stevenson W, Stevenson L. Atrial Fibrillation in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(12):910-911.
252. Strauss D, Selvester R, Wagner G. Defining Left Bundle Branch Block in the Era of Cardiac Resynchronization Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(6):927-934.
253. Surawicz B, Childers R, Deal B, Gettes L. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(11):976-981.
254. Suzuki H, Shimano M, Yoshida Y, Inden Y, Muramatsu T, Tsuji Y et al. Maximum Derivative of Left Ventricular Pressure Predicts Cardiac Mortality After Cardiac Resynchronization Therapy. *Clinical Cardiology*. 2010;33(12):E18-E23.
255. Swedberg K, Kjeksus J. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(23):1429-1435.
256. Swedberg K, Kjeksus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The American Journal of Cardiology*. 1988;62(2):60A-66A.
257. Sweeney M. Wide right. *Heart Rhythm*. 2005;2(6):616-618.
258. Sweeney M, Hellkamp A, van Bommel R, Schalij M, Jan Willem Borleffs C, Bax J. QRS fusion complex analysis using wave interference to predict reverse remodeling during cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2014;11(5):806-813.
259. Swindle J, Rich M, McCann P, Burroughs T, Hauptman P. Implantable Cardiac Device Procedures in Older Patients. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(7):631-637.
260. Szulik M, Tillekaerts M, Vangeel V, Ganame J, Willems R, Lenarczyk R et al. Assessment of apical rocking: a new, integrative approach for selection of candidates for cardiac resynchronization therapy. *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(10):863-869.
261. Tang A, Wells G, Talajic M, Arnold M, Sheldon R, Connolly S et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(25):2385-2395.
262. Tarquini R, Guerra C, Porciani M, Michelucci A, Padeletti M, Ricciardi G et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on systemic inflammation and neurohormonal pathways in heart failure. *Cardiol J*. 2009;(16):545-552.
263. Taylor R, Umar F, Panting J, Stegemann B, Leyva F. Left ventricular lead position, mechanical activation, and myocardial scar in relation to left ventricular reverse remodeling

- and clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy: A feature-tracking and contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):481-489.
264. Thebault C, Donal E, Meunier C, Gervais R, Gerritse B, Gold M et al. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. *European Heart Journal*. 2012;33(21):2662-2671.
265. Theodorakis G, Flevari P, Kroupis C, Adamopoulos S, Livanis E, Kostopoulou A et al. Anti-inflammatory effects of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2006;29(3):255-261.
266. Tian Y, Zhang P, Li X, Gao Y, Zhu T, Wang L et al. True complete left bundle branch block morphology strongly predicts good response to cardiac resynchronization therapy. *EP Europace*. 2013;15(10):1499-1506.
267. Tolosana J, Trucco E, Khatib M, Doltra A, Borrás R, Castel M et al. Complete atrioventricular block does not reduce long-term mortality in patients with permanent atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(12):1412-1418.
268. Tolosana J, Trucco E, Mont L. Complete atrioventricular block does reduce mortality in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: reply. *European Journal of Heart Failure*. 2013;16(1):115-115.
269. Tomaselli G. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovascular Research*. 1999;42(2):270-283.
270. Tournoux F, Alabiad C, Fan D, Chen A, Chaput M, Heist E et al. Echocardiographic measures of acute haemodynamic response after cardiac resynchronization therapy predict long-term clinical outcome. *European Heart Journal*. 2007;28(9):1143-1148.
271. Tracey K. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *Journal of Experimental Medicine*. 1988;167(3):1211-1227.
272. Trolese L, Biermann J, Hartmann M, Schluermann F, Faber T, Bode C et al. Haemodynamic vector personalization of a quadripolar left ventricular lead used for cardiac resynchronization therapy: use of surface electrocardiogram and interventricular time delays. *Europace*. 2014;16(10):1476-1481.
273. Turakhia M, Cao M, Fischer A, Nabutovsky Y, Sloman L, Dalal N et al. Reduced Mortality Associated With Quadripolar Compared to Bipolar Left Ventricular Leads in Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2016;2(4):426-433.

274. Ueland T, Yndestad A, Dahl C, Gullestad L, Aukrust P. TNF Revisited: Osteoprotegerin and TNF-related Molecules in Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*. 2012;9(2):92-100.
275. Upadhyay G, Choudhry N, Auricchio A, Ruskin J, Singh J. Cardiac Resynchronization in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(15):1239-1246.
276. VandenBerg M, Tuinenburg A, Crijns H, VanGelder I, Gosselink A, Lie K. Heart failure and atrial fibrillation: current concepts and controversies. *Heart*. 1997;77(4):309-313.
277. VanDeursen C, vanGeldorp I, Rademakers L, vanHunnik A, Kuiper M, Klersy C et al. Left Ventricular Endocardial Pacing Improves Resynchronization Therapy in Canine Left Bundle-Branch Hearts. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2(5):580-587.
278. VanGelder B, Bracke F, Meijer A, Lakerveld L, Pijls N. Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(12):1500-1503.
279. VanGeldorp I, Delhaas T, Hermans B, Vernooij K, Broers B, Klimusina J et al. Comparison of a non-invasive arterial pulse contour technique and echo Doppler aortic velocity-time integral on stroke volume changes in optimization of cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2010;13(1):87-95.
280. VanRiet E, Hoes A, Limburg A, Landman M, vanderHoeven H, Rutten F. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(7):772-777.
281. Van't Sant J, terHorst I, Wijers S, Mast T, Leenders G, Doevendans P et al. Measurements of electrical and mechanical dyssynchrony are both essential to improve prediction of CRT response. *Journal of Electrocardiology*. 2015;48(4):601-608.
282. Varma N, Jia P, Rudy Y. Electrocardiographic imaging of patients with heart failure with left bundle branch block and response to cardiac resynchronization therapy. *Journal of Electrocardiology*. 2007;40(6):S174-S178.
283. Varma N, Lappe J, He J, Niebauer M, Manne M, Tchou P. Sex-Specific Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2017;3(8):844-853.
284. Varma N, Manne M, Nguyen D, He J, Niebauer M, Tchou P. Probability and magnitude of response to cardiac resynchronization therapy according to QRS duration and gender in non-ischemic cardiomyopathy and LBBB. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1139-1147.

285. Verbeek X, Vernooy K, Peschar M, Cornelussen R, Prinzen F. Intra-ventricular resynchronization for optimal left ventricular function during pacing in experimental left bundle branch block. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(3):558-567.
286. Verbeek X, Vernooy K, Peschar M, VanderNagel T, VanHunnik A, Prinzen F. Quantification of interventricular asynchrony during LBBB and ventricular pacing. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2002;283(4):H1370-H1378.
287. Verbeek X, Vernooy K, Peschar M, VanderNagel T, VanHunnik A, Prinzen F. Quantification of interventricular asynchrony during LBBB and ventricular pacing. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2002;283(4):H1370-H1378.
288. Verbrugge F, Dupont M, deVusser P, Rivero-Ayerza M, VanHerendael H, Vercammen J et al. Response to cardiac resynchronization therapy in elderly patients (≥ 70 years) and octogenarians. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(2):203-210.
289. Vernooy K, vanDeursen C, Strik M, Prinzen F. Strategies to improve cardiac resynchronization therapy. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(8):481-493.
290. Vistnes M, Christensen G, Omland T. Multiple cytokine biomarkers in heart failure. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2010;10(2):147-157.
291. Vollmann D, Lüthje L, Schott P, Hasenfuss G, Unterberg-Buchwald C. Biventricular Pacing Improves the Blunted Force-Frequency Relation Present During Univentricular Pacing in Patients With Heart Failure and Conduction Delay. *Circulation*. 2006;113(7):953-959.
292. VonHaehling S, Schefold J, Lainscak M, Doehner W, Anker S. Inflammatory Biomarkers in Heart Failure Revisited: Much More than Innocent Bystanders. *Heart Failure Clinics*. 2009;5(4):549-560.
293. Wang J, Su Y, Cui J, Chen H, Qin S, Ge J. Impact of interlead distance on immediate and mid-term response to cardiac resynchronization therapy. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2013;47(5):263-270.
294. White H, Norris R, Brown M, Brandt P, Whitlock R, Wild C. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987;76(1):44-51.
295. Wijffels M, Kirchhof C, Dorland R, Allessie M. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. *Circulation*. 1995;92(7):1954-1968.
296. Wikstrom G, Blomstrom-Lundqvist C, Andren B, Lonnerholm S, Blomstrom P, Freemantle N et al. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *European Heart Journal*. 2008;30(7):782-788.

297. Wilkoff B, Cook J, Epstein A, Greene H, Hallstrom A, Hsia H et al. Dual-Chamber Pacing or Ventricular Backup Pacing in Patients With an Implantable Defibrillator. *JAMA*. 2002;288(24):3115.
298. Wilkoff B, Kudenchuk P, Buxton A, Sharma A, Cook J, Bhandari A et al. The DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) II Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(10):872-880.
299. Wilton S, Kavanagh K, Aggarwal S, Philippon F, Yee R, Cowan K et al. Association of Rate-Controlled Persistent Atrial Fibrillation With Clinical Outcome and Ventricular Remodelling in Recipients of Cardiac Resynchronization Therapy. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011;27(6):787-793.
300. Wilton S, Leung A, Ghali W, Faris P, Exner D. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):1088-1094.
301. Wokhlu A, Rea R, Asirvatham S, Webster T, Brooke K, Hodge D et al. Upgrade and denoventricular resynchronization therapy: Impact of paced or intrinsic QRS morphology on outcomes and survival. *Heart Rhythm*. 2009;6(10):1439-1447.
302. Wood P, Choy J, Nanda N, Becher H. Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes: It Depends on the Imaging Method. *Echocardiography*. 2013;31(1):87-100.
303. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, Drazner M et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-e239.
304. Young J. Combined Cardiac Resynchronization and Implantable Cardioversion Defibrillation in Advanced Chronic Heart Failure. *JAMA*. 2003;289(20):2685.
305. Ypenburg C, van Bommel R, Borleffs C, Bleeker G, Boersma E, Schalij M et al. Long-Term Prognosis After Cardiac Resynchronization Therapy Is Related to the Extent of Left Ventricular Reverse Remodeling at Midterm Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(6):483-490.
306. Yu C, Bleeker G, Fung J, Schalij M, Zhang Q, vanderWall E et al. Left Ventricular Reverse Remodeling but Not Clinical Improvement Predicts Long-Term Survival After Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2005;112(11):1580-1586.
307. Zanon F, Baracca E, Pastore G, Marcantoni L, Fraccaro C, Lanza D et al. Multipoint pacing by a left ventricular quadripolar lead improves the acute hemodynamic response to CRT

- compared with conventional biventricular pacing at any site. *Heart Rhythm*. 2015;12(5):975-981.
308. Zanon F, Marcantoni L, Baracca E, Pastore G, Lanza D, Fraccaro C et al. Optimization of left ventricular pacing site plus multipoint pacing improves remodeling and clinical response to cardiac resynchronization therapy at 1 year. *Heart Rhythm*. 2016;13(8):1644-1651.
 309. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall W, McNitt S, Brown M et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10):1061-1072.
 310. Zecchin M, Proclemer A, Magnani S, Vitali-Serdoz L, Facchin D, Muser D et al. Long-term outcome of 'super-responder' patients to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2013;16(3):363-371.
 311. Zografos T, Siontis K, Jastrzebski M, Kutlyifa V, Klein H, Zareba W et al. Apical vs. non-apical right ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis. *Europace*. 2015;17(8):1259-1266.
 312. Zusterzeel R, Curtis J, Canos D, Sanders W, Selzman K, Pina I et al. Sex-specific mortality risk by QRS morphology and duration in patients receiving CRT: results from the NCDR. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(12):887-894.
 313. Zusterzeel R, Selzman K, Sanders W, Caños D, O'Callaghan K, Carpenter J et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Women. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(8):1340-1348.
 314. Гацов П. Сърдечна ресинхронизация в ранния следоперативен период – състояние и перспективи. *Съвременна медицина* 2006;6:39-42.
 315. Гацов П, Бояджиев Л, Коларов В, Дерменджиев Д, Велчев В, Стоичкова С, Даскалов Т. Многокухинноейсиране при болни с лоша левокамерна помпена функция и проводни нарушения след сърдечна операция – ранни резултати. VII Национален конгрес по кардиология. Българска кардиология, 2000, Книга абстракти. 16.
 316. Единен национален регистър за имплантация на постоянен пейсмейкър в България. BGPace. <http://www.bgpace.com/>
 317. Йовев Св. Лечение на сърдечна недостатъчност чрез ресинхронизираща система за електрокардиостимулация. Дис. труд за придобиване на научна и образователна степен „Доктор”, София, 2011, Автореферат.

318. 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.
319. Йотова В., Св. Йовев, М. Станева. Значение на степента на митралната регургитация за резултатите след ресинхронизираща терапия. Сърдечносъдови заболявания. 2008;38(2): 3-6.
320. 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.
321. Кинова Е, Н. Златарева, А. Гудев. Ехокардиографски показатели за вътрекамерна механична диссинхрония при преценката на пациенти със сърдечна недостатъчност за ресинхронизираща терапия. Сърдечносъдови заболявания 2010; 41(1):22-29.
322. Носиков А., Станева М., Трайков В., Гелев В. Ехокардиография и сърдечна ресинхронизираща терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност – какво знаем през 2017 г. Българска кардиология, 2017, 2:21-27.