

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Vytė Valerija Maneikienė

ŠIRDIES RESINCHRONIZUOJAMOJO GYDYMO  
EFEKTYVUMO ĮVERTINIMAS IR PROGNOZAVIMAS

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, Medicina (06 B)

Vilnius 2015

Disertacija rengta 2009–2014 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto  
Širdies ir kraujagyslių ligų klinikoje.

**Mokslinis vadovas**

prof. dr. Germanas Marinskis (Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,  
biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

## TURINYS

<b>1. ĮVADAS</b> .....	1
1.1. Tiriamosios problemos aktualumas.....	1
1.2. Darbo reikšmė ir naujumas.....	3
1.3. Darbo tikslas.....	4
1.4. Darbo uždaviniai.....	5
1.5. Ginamieji teiginiai.....	5
<b>2. LITERATŪROS APŽVALGA</b> .....	6
2.1. Širdies nepakankamumo epidemiologija.....	6
2.2. Širdies nepakankamumas ir elektrinio laidumo sutrikimai.....	7
2.3. Elektrinė-mechaninė širdies aktyvacija, poveikis hemodinamikai.....	7
2.4. Širdies resinchronizuojamojo gydymo veikimo mechanizmai.....	9
2.5. Širdies resinchronizuojamojo gydymo efektyvumo įrodymai.....	13
2.6. Šiuolaikinės nuorodos širdies resinchronizuojamojo gydymo taikymui.....	18
2.7. Širdies resinchronizuojamojo gydymo atrankos kriterijai .....	20
2.8. Veiksmingo širdies resinchronizuojamojo gydymo įvertinimo kriterijai .....	21
2.9. Širdies nepakankamumo pacientų, gydomų širdies resinchronizuojamuoju prietaisu, sergamumas ir mirštamumas, pakankamo atsako į gydymą prognoziniai veiksniai.....	22
2.10. Širdies resinchronizuojamasis gydymas ir prieširdžių virpėjimas.....	28
2.11. Širdies resinchronizuojamasis gydymas ir atrioventrikulinės jungties modifikacija PV sąlygomis.....	32
2.12. Nuolatinės dešiniojo skilvelio stimuliacijos patobulinimas – stimulatoriaus keitimas į resinchronizuojamąjį prietaisą.....	37
2.13. Vyresnių pacientų (≥70 metų) ir aštuoniasdešimtmečių atsakas į širdies resinchronizuojamąjį gydymą.....	42
2.14. Radionuklidinės diagnostikos metodai – širdies resinchronizuojamojo gydymo pacientų atrankos naujovė.....	45
<b>3. METODIKA</b> .....	54
3.1. Tiriamųjų pacientų imtys.....	54
3.2. Tiramiesiems pacientams atliktų tyrimų analizė.....	56
3.3. Tyrimo eiga ir modelis.....	57
3.4. Duomenų rinkimas.....	58
3.5. Duomenų statistinė analizė.....	67
<b>4. REZULTATAI</b> .....	68
4.1. Bazinė visos tiriamųjų pacientų imties charakteristika, klinikinių baigčių analizė.....	68
4.2. Stabilus sinusinio ritmo (I klasės nuorodos, A įrodymų lygmuo) pacientų grupės bazinės charakteristikos ir klinikinių baigčių analizė.....	82
4.3. Trinkančio sinusinio ritmo pacientų grupės bazinės charakteristikos ir klinikinių baigčių analizė, lyginamoji analizė su stabilus sinusinio ritmo grupe.....	94

4.4. Pacientų su permanentiniu (pastoviu) prieširdžių virpėjimu ir intraskilvelinio laidumo sutrikimu (IIa klasės nuorodos, B įrodymų lygmuo) grupės bazinės charakteristikos ir klinikinių baigčių analizė, lyginamoji analizė su stabilaus ir trinkančio sinusinio ritmo grupėmis.....	106
4.5. Pacientų su permanentiniu (pastoviu) prieširdžių virpėjimu ir nesutrikusiu intraskilveliniu laidumu (IIa klasės nuorodos, B įrodymų lygmuo) grupės bazinės charakteristikos ir klinikinių baigčių analizė, lyginamoji analizė su stabilaus ir trinkančio sinusinio ritmo grupėmis bei su PV grupe, turinčia intraskilvelinio laidumo sutrikimą.....	123
4.6. Prieširdžių virpėjimo grupės pacientų subanalizė (lyginant medikamentinės dažnio kontrolės ir atrioventrikulinio mazgo kateterinės abliacijos grupes).....	134
4.7. Pirminių implantuotų resinchronizuojamųjų elektrokardiostimuliatorių ir pakeistų, patobulintų EKS grupių pacientų subanalizė .....	141
4.8. Senjorų (≥70 metų) ir jaunesnių pacientų grupių subanalizė.....	148
4.9. Perspektyviosios tyrimo grupės subanalizė, taikant radionuklidinį adrenerginės širdies inervacijos vaizdinimo tyrimą su 123 jodo atomu žymėtu metajodobenzilguanidinu (123I MIBG) klinikei eigai prognozuoti.....	157
<b>5. REZULTATŲ APTARIMAS .....</b>	<b>168</b>
5.1. Visų širdies resinchronizuojamojo gydymo pacientų klinikinės eigos apžvalga.....	168
5.2. Kontrolinės (pirmos) grupės pacientų, atitikusių I klasės A įrodymų lygmens nuorodas ŠRG, klinikinės eigos apžvalga.....	174
5.3. Antros grupės (sinusinio ritmo perėjimo į prieširdžių virpėjimą) pacientų klinikinės eigos apžvalga.....	176
5.4. Trečios grupės (nuolatinio prieširdžių virpėjimo su laidumo sutrikimu) pacientų klinikinės eigos apžvalga.....	178
5.5. Ketvirtos grupės (nuolatinio prieširdžių virpėjimo su siaurais QRS) pacientų klinikinės eigos apžvalga.....	181
5.6. Prieširdžių virpėjimo pacientų (medikamentinės dažnio kontrolės ir atrioventrikulinio mazgo kateterinės abliacijos grupių) klinikinės eigos apžvalga.....	184
5.7. Pacientų, kuriems anksčiau turėti vienalaidžiai elektrokardiostimuliatoriai pakeisti į ŠRG prietaisus, klinikinės eigos apžvalga.....	185
5.8. Vyresnių nei 70 metų ŠRG pacientų klinikinės eigos apžvalga.....	186
5.9. Perspektyviosios grupės pacientų, atitinkančių resinchronizuojamojo gydymo nuorodas ir iširtų radionuklidinės diagnostikos metodu, klinikinės eigos apžvalga.....	188
<b>6. IŠVADOS.....</b>	<b>193</b>
<b>7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....</b>	<b>194</b>
<b>8. DISERTACIJOS AUTORĖS PUBLIKACIJOS, PRANEŠIMAI, METODINĖS REKOMENDACIJOS.....</b>	<b>195</b>
<b>9. PRIEDAS.....</b>	<b>197</b>
<b>10. LITERATŪRA.....</b>	<b>198</b>

## SANTRUMPOS

AKFI	– adenoziną konvertuojančio fermento inhibitoriai
ARB	– adozino receptorių blokatoriai
KMI	– kūno masės indeksas
LOPL	– lėtinė obstrukcinė plaučių liga
PA	– plaučių arterija
ROC kreivė	– Receiver Operating Characteristic curve,
GFG	– glomerulų filtracijos greitis
Hb	– hemoglobinas
AHA	– Amerikos širdies asociacija (AHA - American heart association)
AV mazgas	– atrioventrikulinis mazgas (AVM)
BNP	– B tipo natriurezinis peptidas
DDDR	– bikamerinis moduluojamo dažnio stimuliacijos režimas
DHPKB	– dešinėsios Hiso pluošto kojytės blokada
DS	– dešinysis skilvelis
EKD	– Europos kardiologų draugija
EK	– elektrokardiograma
EKS	– elektrokardiostimuliatorius
ELI	– elektroninė ligos istorija
H/M	– širdies/tarpuplaučio santykis (heart to mediastinum ratio)
IF	– išstūmimo frakcija
IKD	– implantuojamas kardioverteris defibriliatorius
ISLS	– intraskilvelinio laidumo sutrikimas
IŠL	– išeminė širdies liga
KS	– kairysis skilvelis
KS IF	– kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija
KS GDD	– kairiojo skilvelio galinis diastolinis diametras
KS GSD	– kairiojo skilvelio galinis sistolinis diametras
KS GDT	– kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris
KS GST	– kairiojo skilvelio galinis sistolinis tūris
KHPKB	– kairiosios Hiso pluošto kojytės blokada
MIBG	– metajodobenzilguanidinas
MV	– mitralinis (dviburis) vožtuvas
MVN	– mitralinio (dviburio) vožtuvo nesandarumas

MRA – mineralokortikoidų receptorių antagonistai

NAP – nesandarumo angos plotas

NE – norepinefrinas

NIKP – neišeminė kardiopatija

NYHA – Niujorko širdies asociacijos klasifikacija (New York Heart Association)

OMG – optimalus medikamentinis gydymas

QOL – gyvenimo kokybės klausimynas (quality of life)

PET – pozitronų emisijos tomografija

PV – prieširdžių virpėjimas

ROI – intereso zona (region of interest)

RS – rizikos santykis (angl. *HR – hazard ratio*)

SD – standartinis nuokrypis (SD – standart deviation)

SE – skilvelinė ekstrasistolija

SHFM – Sietlo širdies nepakankamumo modelis (Seattle heart failure model)

SK – Santariškių klinikos

SPECT – vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija (single photon emission computed tomography)

SR – sinusinis ritmas

SSR – suminis streso rodiklis (SSS – summed stress score)

ŠN – širdies nepakankamumas

ŠRG – širdies resinchronizuojamasis gydymas

ŠRG-D – širdies resinchronizuojamasis elektrokardiostimuliatorius su defibriliacijos funkcija

ŠSD – širdies susitraukimų dažnis

TV – triburis vožtuvas

TVŽJA – triburio vožtuvo žiedo judesio amplitudė (angl. *tricuspid annular plane systolic excursion – TAPSE*)

VO<sub>2</sub>max – maksimalus deguonies sunaudojimas ml/kg/min kardiopulmoninio (spiroergometrijos) krūvio mėginio metu

VVI – skilvelinės stimuliacijos režimas

WR – išsiplovimo rodiklis (washout rate)

## 1. ĮVADAS

**1.1 Tiriamosios problemos aktualumas.** Lėtinis širdies nepakankamumas (ŠN) – tai pagrindinė priežastis, nulemianti vis didėjantį širdies ir kraujagyslių ligų pacientų sergamumą ir mirštamumą, susijusį su staigia mirtimi ar progresuojančiu širdies silpnumu (1). Mirštamumas dar labiau išauga, kai širdies nepakankamumas tampa atsparus, refrakterinis konservatyviam medikamentiniam gydymui. Vienas iš naujų chirurginių širdies nepakankamumo gydymo metodų – resinchronizuojamųjų biventrikulinių prietaisų implantavimas. Sergant širdies nepakankamumu, keičiasi anatomicinė širdies struktūra, plečiasi širdies ertmės, atsiranda elektrinis ir mechaninis širdies asinchroniškumas. Biventrikulinę stimuliaciją širdies nepakankamumui gydyti 1993 metais pirmąsyk pritaikė olandų mokslininkas P. Bakker ligoniams, turintiems visišką kairiosios Hiso pluošto kojytės (KHPK) blokadą ir susilpnėjusią kairiojo skilvelio (KS) susitraukimo jėgą (2). Vienmomentė dviejų laidų skilvelinė (biventrikulinė) stimuliacija, veikiant į tarpkilvelinę pertvarą ir šoninę kairiojo skilvelio sieną, buvo pavadinta širdies resinchronizuojamuoju gydymu – ŠRG (angl. *cardiac resynchronisation therapy* – CRT). Resinchronizacijos metu savalaikis kairiojo skilvelio šoninės sienos aktyvavimas, kartu su prieširdžių susitraukimu, veikia kaip elektrinis šuntas ir labai pagerina KS funkciją. Vilniaus universiteto Santariškių ligoninės Širdies ir kraujagyslių ligų klinikoje biventrikuliniai elektrokardiostimulatoriai pradėti implantuoti 2002 metais, iki 2013 metų pabaigos toks gydymo būdas pritaikytas 386 pacientams. Laikantis 2007 metų Europos kardiologų draugijos elektrokardiostimuliacijos ir resinchronizuojamojo gydymo gairių, 2010 metų širdies nepakankamumo gydymo prietaisais gairių ir 2013 metų širdies stimuliacijos ir širdies resinchronizuojamojo gydymo gairių (3), buvo atliekama šių pacientų atranka, remiantis elektrokardiografiniais parametrais, echokardiografijos duomenimis, klinikinės būklės įvertinimu. Prieš ŠRG prietaiso implantavimą buvo įvertinamas šių pacientų fizinis pajėgumas, nustatant funkcinę klasę (pagal Niujorko širdies

asociacijos – NYHA – klasifikaciją), pagal galimybes atliekant spiroergometrijos testą, nustatomas širdies nepakankamumo sunkumo laipsnis, tiriant kraujyje biologinį žymenį – B tipo smegenų natriurezinį peptidą (BNP). Visi šie tyrimai buvo atliekami ir pacientams po EKS implantavimo, periodiškai po 3, 6, 12 mėnesių, siekiant išsiaiškinti gydymo efektyvumą ir jį lemiančius veiksnius. Sukaupti ir išanalizuoti ilgalaikio šių pacientų stebėjimo duomenys, įvertinant resinchronizacijos vaidmenį kairiojo skilvelio atsistatymo – remodeliacijos procese, bendrojo sergamumo ir mirštamumo mažinime, galimybę daliai tokių pacientų sulaukti donoro širdies ir atlikti širdies persodinimo operaciją. Širdies resinchronizuojamasis gydymas – pažangus, šiuolaikinis ir labai perspektyvus nemedikamentinis širdies nepakankamumo gydymo būdas, šiuo metu keliantis ir daug naujų klausimų, o tam būtina atlikti kruopščius tyrimus ir ilgalaikius stebėjimus.

Atliktuose daugiacentriuose atsitiktinės imties dvigubai kontroliuojamuose tyrimuose neabejotinai įrodyta ŠRG nauda tiek gerinant ŠN pacientų išgyvenamumą, tiek lengvinant ŠN klinikinius simptomus, tinkamai atrenkant kandidatus šiam gydymui. Nors didieji klinikiniai tyrimai ir suteikia pagrindines šiuolaikinio ŠRG pritaikymo klinikinėje praktikoje nuorodas, tačiau dažniausiai tyrimuose suformuojamos pacientų kohortos ir jiems pritaikytas konkretus gydymas reikšmingai skiriasi nuo realybėje egzistuojančių sąlygų. Be to, atskirų pogrupių, sudarytų pagal tam tikras pacientų charakteristikas, subanalizė yra ribojama nedidelio tokių konkrečiam tyrimui netipinių pacientų skaičiaus. Todėl išlieka neaiškios klinikinės sąlygos, lemiančios ŠRG efektyvumą specifinėms subpopuliacijoms (moterys, vyresnio amžiaus pacientai, skirtingi intraskilvelinio laidumo sutrikimo tipai, bazinė pacientų ritmo būklė – sinusinis ar prieširdžių virpėjimas, išankstinė vienalaidė stimuliacija ir t. t.) (4). Šiuo metu pagrindiniais klinikinių baigčių taikant ŠRG veiksniais įvardijami elektrokardiogramos (EKG) rodmenys (intraskilvelinio laidumo sutrikimo tipas – kairiosios ar dešinėsios Hiso pluošto kojytės blokada, nespecifinis laidumo sutrikimas), širdies



nepakankamumą sukėlusį pagrindinę ligą (išeminės ar kitokios kilmės ŠN), amžius, įvairūs ritmo sutrikimai (prieširdžių virpėjimas (PV), dažna skilvelinė ekstrasistolija (SE)). Paskutinėse naujausiose ŠRG taikymo gairėse jau konkrečiai atskiriamos indikacijos pagal EKG užregistruoto QRS komplekso formą (3). Pagrįstai tikėtini gydymo rezultatų skirtumai tarp kairiosios ir dešinės Hiso pluošto kojų blokadų, nes DHPK blokada mažiau veikia kairiojo skilvelio mechaninį asinhroniškumą. Didžiuosiuose klinikuose tyrimuose atlikta atskirų pacientų pogrupių metaanalizė leido išskirti nuorodose atskiras QRS komplekso trukmės (milisekundėmis) grupes, kurioms pagal laidumo sutrikimo tipą ŠRG duoda pageidaujama teigiamą rezultatą (5).

**1.2. Darbo reikšmė ir naujumas.** Disertacijoje analizuojami VUL Santariškių klinikų širdies ir kraujagyslių ligų klinikoje ŠRG gydytų širdies nepakankamumo pacientų duomenys nuo 2002 iki 2013 metų. Buvo vertinama klinikinių sąlygų ŠRG implantavimo metu įtaka ir sąryšis su tolesniais klinikiniais rezultatais. Per 12 darbo metų implantuoti 386 prietaisai – tokia patirtis leido sukaupti pakankamas imtis tų pacientų grupių, kurios mažiau analizuotos atliekant didžiuosius daugiacentrius tyrimus ar pateikiant pogrupių metaanalizės rezultatus. Ilgamečio darbo analizė tapo aktuali siekiant pagerinti atranką šiam gydymo metodui bei sulaukti ilgalaikio teigiamo rezultato, gydant ligonius, kuriems širdies nepakankamumas toli pažengęs.

Darbe analizuojami resinchronizuojamojo gydymo rezultatai pacientų, atitinkančių stipriausias I klasės rekomendacijas (KHPK blokados QRS komplekso morfologija ir jo trukmė  $>150$  ms – A įrodymų lygmuo; trukmė 120–150 ms – B įrodymų lygmuo). Taip pat palyginti rezultatai skirtingo pobūdžio (DHPK blokada ar nespecifinis intraskilvelinio laidumo sutrikimas su netipiška KHPK blokada) elektrinio asinchroniškumo grupių pacientų, atitinkančių II klasės rekomendacijas (B įrodymų lygmuo). Atskirai išanalizuoti pacientai, implantavimo metu turėję sutrikusį ritmą – prieširdžių virpėjimą, kurių elektrinis širdies raumens laidumas buvo išankstinai sutrikęs ar kuriems buvo

būtinai elektrokardiostimulatoriaus kaip ritmo vediklio implantavimas (II rekomendacijų klasė, B įrodymų lygmuo). Taip pat buvo tirti pacientai, kuriems jau anksčiau implantuoti prietaisai su vienalaide skilveline stimuliacija buvo pakeisti į resinchronizuojamuosius (patobulinimo – angl. *upgrade* – procedūra). Remdamiesi savo patirtimi, galėjome pažvelgti į didelę grupę vyresnių ( $\geq 70$  metų) pacientų, kurie sudarė 37,5 proc. visų, kuriems atlikta implantavimo procedūra. Tai leido patikimai įvertinti brangaus intervencinio gydymo naudą ir pavojus mūsų senjorams. Vyresnio amžiaus pacientai sudarė nedidelę dalį tiriamųjų didžiuosiuose daugiacentriuose tyrimuose, taigi, tokio pobūdžio analizė suteikė naujos informacijos tolesniam darbui.

Naujoviškas buvo bandymas pritaikyti sudėtingus branduolinės radiologijos tyrimo metodus pacientų atrankai pagerinti – pirmą kartą Lietuvoje širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimas su  $^{123}\text{I}$ -MIBG ( $^{123}\text{I}$  jodo atomu žymėtas metajodobenzilguanidinas) bendrajai ir regioninei širdies adrenerginei inervacijai vertinti buvo panaudotas pacientams, turintiems širdies nepakankamumą, toliau perspektyviai stebint jų klinikinę eigą, taikant skirtingas gydymo metodikas (optimalus medikamentinis gydymas (OMG) arba ŠRG).

Visų šių grupių pacientų bazinių charakteristikų bei tolesnės klinikinės eigos lyginamoji analizė leidžia geriau įvertinti atrankos kriterijų reikšmę tolesniems teigiamiems gydymo rezultatams ir išvengti brangaus, imlaus gydytojų darbo laiko gydymo metodo taikymo pacientams, nebeturintiems vidinių būklės pagerėjimo rezervų.

**1.3. Darbo tikslas.** Nustatyti atskirų klinikinių sąlygų įtaką pacientų funkciniai būklei, širdies struktūrinei remodeliacijai, sergamumui ir mirštamumui, atlikus išplėstinę lyginamąją analizę pacientų, kuriems VUL Santariškių klinikų Širdies ir kraujagyslių ligų klinikoje 2002–2013 metais buvo implantuoti resinchronizuojamieji elektrokardiostimulatoriai; įvertinti naujų branduolinės

medicinos tyrimų naudą, pritaikant juos ŠRG atrankai ir pacientų klinikinės eigos prognozavimui.

**1.4. Darbo uždaviniai.** Įvertinti bendrą sergamumo ir išgyvenamumo statistiką įvairiose pacientų grupėse po ŠRG (skirstymas pagal ritmo pobūdį, laidumo sutrikimo tipą, papildomas procedūras ŠRG efektyvumui pagerinti – AV mazgo modifikaciją, elektrokardiostimulatoriaus patobulinimą, pacientų amžiaus grupes):

- 1.4.1. Išanalizuoti klinikinių, echokardiografinių, elektrokardiografinių ir biocheminių parametrų reikšmę bei sąveiką, prognozuojant atsaką į ŠRG ir pasirenkant tolesnę gydymo taktiką;
- 1.4.2. Įvertinti radionuklidinio adrenerginės nervų sistemos vaizdinimo prognozinę vertę, pritaikant jį kaip atrankos kriterijų ŠRG ar kitai gydymo taktikai pasirinkti.

#### **1.5. Ginamieji teiginiai:**

- 1.5.1. Širdies resinchronizuojamojo gydymo atsakas statistiškai patikimai siejasi su elektrinio sinchroniškumo atkūrimu – QRS komplekso trukmės sumažėjimu, ir lemia kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos pagerėjimą.
- 1.5.2. Prieširdžių virpėjimą turintiems pacientams širdies resinchronizuojamasis gydymas toks pat efektyvus, kaip ir sinusinio ritmo sąlygomis, jei pavyksta užtikrinti pakankamą biventrikulinės stimuliacijos efektyvumą (medikamentinė adekvati dažnio kontrolė ar atrioventrikulinio mazgo modifikacija).
- 1.5.3. Širdies resinchronizuojamasis gydymas yra atitinkamai efektyvus tiek naujai implantuotų, tiek patobulintų elektrokardiostimulatorių grupėse.
- 1.5.4. Vyresnio amžiaus pacientams (>70 metų) širdies resinchronizuojamasis gydymas yra toks pat efektyvus ir pakankamai saugus, kaip ir jaunesniems pacientams.
- 1.5.5. Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo su <sup>123</sup>I-MIBG bendrosios ir regioninės adrenerginės inervacijos rodikliai prognozuoja nepalankios

eigos kardialinius įvykius ir kardialinę mirtį bei atsaką į pasirinktą gydymo metodą pacientams, sergantiems sunkiu, toli pažengusiu širdies nepakankamumu.

## 2. LITERATŪROS APŽVALGA

**2.1. Širdies nepakankamumo epidemiologija.** Širdies nepakankamumas – tai klinikinis sindromas, kurio skundų ir požymių, simptomų visuma pasireiškia pacientams, turintiems širdies struktūros ir funkcijos pokyčius (6). Tiek pasaulyje, tiek atskirai Europoje širdies nepakankamumas tampa vis didėjančia problema, susijusia su didelėmis ekonominėmis sąnaudomis, dažna ir ilga hospitalizacija, dideliu mirštamumu. Praeito amžiaus viduryje pradėjus bendrosios gyventojų populiacijos tyrimus (Jungtinėse Amerikos valstijose – Framinghamo ir Olmstedo apygardų tyrimai nuo 1950 metų, Europoje – žmonių, gimusių 1913 m., tyrimas nuo 1963 metų), kasmetinis naujas širdies nepakankamumo diagnozės nustatymas (sergamumas) augo didėjant tiriamųjų amžiui. Pacientų iki penkiasdešimties metų jis siekė 2,1 atvejo/1000 gyventojų, o sulaukusių 67 metų jis išaugo iki 8,2 atvejo/1000 gyventojų. Tas pats sąryšis su amžiumi pastebėtas ir analizuojant patologijos paplitimą tarp gyventojų (ligotumą). Vienas iš pirmųjų bendrosios gyventojų populiacijos tyrimų šiaurės vakarų Londone praeito amžiaus pabaigoje pateikė duomenis, jog iki 65 metų amžiaus grupėje ŠN paplitimas siekia 0,6 atvejo/1000 gyventojų, o vyresnių kaip 65 metų – išauga iki 28 atvejų/1000 gyventojų. Dar didesnis ligotumas nustatomas vyresnių žmonių, kurie turi papildomų susirgimų, sunkiau pasiekia gydytoją kardiologą, blogiau toleruoja tyrimais paremtą optimalų medikamentinį gydymą, o kartu yra dažniau ir ilgiau hospitalizuojami, didesnis ir jų mirštamumo procentas. Tarp vyresnių kaip 85 metų amžiaus asmenų širdies nepakankamumo dažnis sudaro 90,1/1000 gyventojų. Sergančių širdies nepakankamumu prognozė taip pat nėra palanki – Anglijos ir Velso nacionalinio audito 2008–2009 metų duomenimis, dėl ŠN hospitalizuotų stacionaro

pacientų mirštamumas siekia 12 procentų, 1 metų mirštamumo dažnis jaunesnių nei 65 metų amžiuje išauga iki 26 procentų, o vyresniųjų grupėje – netgi iki 56 procentų (7).

**2.2. Širdies nepakankamumas ir elektrinio širdies laidumo sutrikimai.** Dažnai širdies nepakankamumo kliniką lydi elektrinio širdies laidumo sutrikimai, elektrokardiogramoje QRS komplekso išsiplėtimas ( $\geq 120$  ms) randamas nuo 14 iki 47 procentų širdies nepakankamumo pacientų (vidutiniškai apie 30 proc.). Gerokai dažniau pasitaiko kairiosios Hiso pluošto kojų blokados tipo sutrikimas nei dešinėsios (atitinkamai 26–36 proc. ir 4–6 proc.) (8). Šie laidumo pokyčiai tiesiogiai koreliuoja su skilvelių funkcijos pažeidimo laipsniu – tik 8 proc. pacientų, sergančių širdies nepakankamumu su išsaugota KS išstūmimo frakcija (IF), turi intraskilvelinio laidumo sutrikimų (ISLS), o vidutinio ir sunkaus laipsnio IF sumažėjimo atveju šis skaičius išauga iki 38 proc. (9). Be to, QRS komplekso plotis tiesiogiai koreliuoja su mirštamumo rizika (10).

**2.3. Elektrinė-mechaninė širdies aktyvacija, poveikis hemodinamikai.** Jau prieš 80 metų Wiggers ir kt. paskelbė duomenis apie žalingą asinchroninės aktyvacijos poveikį širdies mechaninei veiklai. Regioniniai miokardo mechanikos pokyčiai, sukelti asinchroninės aktyvacijos, leidžia suvokti širdies kaip siurblio funkcijos pokyčius, lemiančius ilgalaikius struktūros, kontraktilumo ir elektrofiziologinius adaptacinius procesus miokarde. Širdyje, kaip ir kiekviename raumenyje, susitraukimą (kontrakciją) sukelia veikimo potencialas, kuris aktyvuoja kalcio įtekėjimo srovę per L tipo kalcio kanalus, kartu indukuodamas kalcio atsipalaidavimą iš sarkoplazminio miocito tinklo (retikulo). Tarp depoliarizacijos ir kontrakcijos pradžios atsiranda laiko intervalas, reikalingas kalcio jonų pernašai. Šis elektromechaninis impulso sulaikymas trunka apie 30 ms ir matomas kaip tarpas tarp R bangos elektrokardiogramoje ir spaudimo kilimo pradžios kairiajame skilvelyje. Sveikoje širdyje skilvelio sienelių aktyvacija prasideda sklindant impulsui greitąja laidžiąja sistema, kuri išsidėsčiusi subendokarde. Toliau impulsas pereina į lėtąją laidžiąją sistemą, kuria patenka į

miokardo kontrakcines ląsteles. Taigi, esant normaliam laidumo sistemos pažeidimo neturinčios širdies sinusiniam ritmui, elektrinė aktyvacija įvyksta beveik sinchroniškai (skilvelių aktyvacija per 70 ms). Anksčiausiai ji pasiekia KS pertvaros endokardą, o vėliausiai – šoninės KS sienelės epikardą. Pasitelkus matematinį kairiojo skilvelio mechanikos modelį, ištirta elektrinės aktyvacijos ir mechaninės kontrakcijos seka. *In vivo* skilvelio mechaninė kontrakcija yra dar sinchroniškesnė nei bandymo metu dėl egzistuojančio elektromechaninio impulso sulaikymo tarp endokardo ir epikardo, kompensuojančio apie 40 ms skirtumą tarp endokardo ir epikardo elektrinės aktyvacijos. Normali elektrinės miokardo aktyvacijos seka gali būti sutrikdoma tiek ligų, pažeidžiančių kairiojo skilvelio laidžiąją sistemą, sukeliančių laidumo pluoštų blokadą, tiek ir jatrogeninės elektrinės skilvelių stimuliacijos. Tuo metu impulsas dažniau sklinda lėčiau taku per darbinį miokardą, nei per greito laidumo specializuotą sistemą. Sykiu laikas, reikalingas visos miokardo masės aktyvavimui ir išreiškiamas kaip QRS komplekso trukmė elektrokardiogramoje, dažnai netgi padvigubėja. Asinchronišką elektrinę aktyvaciją seka ir asinchroniška, diskordantinė kontrakcija – dėl nevienodo aktyvacijos laiko išsiskiria ne tik atskirų regionų kontrakcijos pradžia, bet ir pats kontrakcijos būdas. Vienos skilvelio sienos srities generuota energija išsklaidoma dėl priešingos sienos susitraukimo ne laiku. Dėl to nukenčia ne tik širdies kaip siurblio išstūmimo tūris, bet ir efektyvumas. Išstūmimo fazės pradžioje skirtingose miokardo srityse skiriasi miofibrilių sarkomerų ilgis dėl ankstyvos kontrakcijos anksčiau aktyvuotuose regionuose ir miofibrilių įtempimo dar neaktyvuotuose plotuose. Dėl šių didelių mechaninės aktyvacijos skirtumų atskirose miokardo srityse skiriasi ir miokardo kraujo tėkmė, deguonies suvartojimas bei gliukozės sąnaudos. Nustatyta, jog miokardo kraujotaka ir deguonies suvartojimas 30 procentų žemesni ankstesnės aktyvacijos srityse ir 30 procentų didesni vėlesnės aktyvacijos srityse (11). Nevienalaikė prieširdžių ir skilvelių kontrakcija sutrikdo skilvelių prisipildymą krauju ir sukelia dviburio (mitralinio) vožtuvo

nesandarumą (regurgitaciją). Asinchroniška skilvelių aktyvacija sukelia tiek tarpkilvelinį, tiek intraskilvelinį mechaninį asinchroniškumą. Dėl tarpkilvelinio asinchroniškumo, vėluojančios KS aktyvacijos padidėja tarpkilvelinis spaudimų gradientas ir sutrikdomas tarpkilvelinės pertvaros judesys. Skilvelio kontrakcija sutrikusio intraskilvelinio laidumo sąlygomis tampa netolygi dėl nevienodo segmentinio frakcinio trumpėjimo (angl. *segmental fractional shortening*). Kairiojo skilvelio pertvara trumpėja anksčiau, kai spaudimas kairiajame skilvelyje dar žemas, o šoninės sienelės trumpėjimas vyksta vėlai, jau po visiško kairiojo skilvelio išstūmimo. Dėl spenelių raumenų asimetriško susitraukimo didėja dviburio vožtuvo nesandarumo srovė, sumažėja išstūmimo jėga ir išstūmimo tūris, kartu ir širdies darbo efektyvumas (12). Dėl intraskilvelinio asinchroniškumo pailgėja izovoliuminės kontrakcijos ir relaksacijos laikai, nesikeičiant bendrai sistolės trukmei. Visi šie dėl asinchroniškos aktyvacijos atsirandantys hemodinamikos pokyčiai lemia išstūmimo tūrio, sistolinio arterinio ir kairiojo skilvelio slėgių sumažėjimą. Šie asinchroniškos elektrinės aktyvacijos sukelti lokalūs mechaniniai efektai lemia ilgalaikius širdies struktūros pasikeitimus, vadinamąjį remodeliacijos procesą. Eksperimentiškai po laikinos širdies skilvelių stimuliacijos nutraukimo dar išlieka repoliarizacijos sutrikimas, vadinamasis T bangos atminties fenomenas. Be to, kaip ir gyvo organizmo nervų sistemoje, egzistuoja trumpalaikė „širdies atmintis“ (<1 val.), kai išlieka jonų kanalų pralaidumo ir baltymų apykaitos pokyčiai (13).

**2.4. Širdies resinchronizuojamojo gydymo (ŠRG) veikimo mechanizmai.** Nuo pat resinchronizuojamosios stimuliacijos pradžios elektriniai ir mechaniniai pokyčiai miokarde vyksta palaipsniui, „dūžis po dūžio“. Šio gydymo būdo esmė yra koordinuotos miokardo kontrakcijos atkūrimas, maksimaliai sumažinant laidumo sutrikimą, kartu atkuriant tarpkilvelinę ir intraskilvelinę sąveiką. Tolesnis efektas yra kairiosios širdies dalies atrioventrikulinio ryšio atkūrimas, kuris pagerina diastolinį skilvelio prisipildymą ir širdies kaip pompos/siurblio funkciją, dėl šio veiksmo sumažėja ir funkcinis dviburio vožtuvo nesandarumas.

Šie greiti hemodinaminiai efektai išlieka ir toliau, lydimi ilgalaikio gerėjimo ir teigiamo poveikio širdies struktūrai ir darbui (13). Biventrikulinė stimuliacija atkuria vienalaikę, sinchronišką priešingų kairiojo skilvelio sienelių kontrakciją, kartu sumažėja dviburio vožtuvo nesandarumas, kurį lėmė viso mitralinio aparato deformacija, sumažėja kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris ir slėgis. Kitas resinchronizacijos mechanizmo efektas yra izovoliuminės kontrakcijos laiko sutrumpėjimas, optimizavus atrioventrikulinį impulso sklidimo intervalą. Dėl to ilgėja diastolinio prisipildymo laikas, sykiu didėja ir smūginis KS tūris. Svarbi ir tarpkilvelinė sinchronizacija, dėl skilvelių tarpusavio sąveikos didėjant dešiniojo skilvelio smūginiam tūriui, pagerėja ir kairiojo skilvelio prisipildymas. Galų gale grįžtamuojų ryšiu vykstanti kairiojo skilvelio formos ir funkcijos remodeliacija toliau gerina sinchronizaciją, mažina funkcinį MV nesandarumą. Naujais tyrimais rodo ir ląstelinį bei molekulinį resinchronizacijos poveikį, tiriant genus, atsakingus už širdies kontraktilumo funkciją. ŠRG ilgalaikis veikimas atkuria jonų kanalų remodeliaciją ir sutrikusią  $Ca^{2+}$  homeostazę bei sumažina lokalių veikimo potencialo trukmės nevienalytiškumą (angl. *heterogeneity*) (14).

Širdies nepakankamumo laboratoriniame modelyje izoliuotai tiriant ląsteles ir audinius randami tam tikri elektrofiziologiniai ypatumai – veikimo potencialo trukmės pailgėjimas ir laidumo sulėtėjimas. Tiek žmogaus audiniuose, tiek gyvūnų širdies nepakankamumo modeliuose randamas  $K^+$  srovių sulėtėjimas, depoliarizacijos pokyčiai Na ir Ca srovėse. Intraceliulinių jonų kanalų ir ekstraceliulinės matricos pokyčiai lemia veikimo potencialo heterogeniškumą ir laidumo sulėtėjimą. Šie pokyčiai ląstelėse ir audiniuose yra labai nevienalyčiai, ypač asinchroniško širdies traukimosi sąlygomis. Be to, esant širdies nepakankamumui sumažėja beta adrenerginė jonų srovių reguliacija. ŠRG iš dalies panaikina asinchroniškos širdies kontrakcijos sukeltus K ir Na srovių pokyčius, pagerina Ca homeostazę, aktyvuoja beta adrenerginius



receptorius. Taip pat sumažina atskirų kairiojo skilvelio sričių veikimo potencialų skirtumą, slopina ankstyvos depoliarizacijos išsivystymą.

Kliniškai tai mažina skilvelinių aritmijų galimybę, dėl to ir staigios širdinės mirties riziką, gerina struktūrines širdies charakteristikas (15).

**1 lentelė.** *Ląsteliniai, struktūriniai, hemodinaminiai ir klinikiniai širdies asinchroniškos veiklos sukelti pokyčiai ir širdies resinchronizuojamojo gydymo poveikis jiems*

	Asinchroniškumo poveikis	Širdies resinchronizuojamojo gydymo poveikis
Ląstelinis lygmuo / poveikis globaliai visam KS		
Miokardo kontraktilumą ir patologinę hipertrofiją reguliuojantys genai	Aktyvuojami (16)	Sumažinama aktyvacija (16)
Apoptozinė ląstelių žūtis	Aktyvuojama (17)	Sumažinama aktyvacija (17) (18)
Beta adrenerginė inervacija	Sumažėja (19)	Susitvarko, pagerėja (19)
Ląstelinis lygmuo / regioninis poveikis KS		
Koneksinas-43	Heterogeninė geno aktyvacija/ekspresija KS(20)	Grįžtamasis ŠRG poveikis (20)
Ca <sup>2+</sup> jungiantis baltymas	Heterogeninė geno aktyvacija/ekspresija KS (20)	Grįžtamasis ŠRG poveikis (20)
Metaboliniai baltymai	Heterogeninė geno aktyvacija/ekspresija KS (21)	Grįžtamasis ŠRG poveikis (21)
Ekstraceliulinę matricą remodeliuojantys baltymai	Heterogeninė geno aktyvacija/ekspresija KS (21)	Grįžtamasis ŠRG poveikis (21)
Elektrinis laidumas ir repoliarizacija	Sutrinka pavėluotai aktyvuotose srityse (21)	
Struktūrinis lygmuo		
Regioninė hipertrofija	Ryškėja hipertrofija vėluojančiose aktyvuotose srityse (22)	Grįžtamasis ŠRG poveikis, hipertrofija mažėja (20)
Metabolinis lygmuo		
Bendras miokardo deguonies suvartojimas	Nesikeičia (23)	Didėja (23) (11)
Širdies darbo efektyvumas	Sumažėja (23)(24)	Padidėja (23)(24) (11)
Miokardo kraujo tėkmės regioniniai pokyčiai	Atsiranda (25)	Sumažėja (26)
Hemodinaminis lygmuo		
Diastolinio prisipildymo laikas	Trumpėja (27)	Ilgėja (28)
Funkcinis dviburio vožtuvo nesandarumas	Didėja (29)	Mažėja (28)
Sistolinė širdies funkcija	Silpnėja (27)	Gerėja (30)
Klinikinis lygmuo		
Hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo dažnis	Didėja (31)	Mažėja (32)
Bendras mirštamumas	Didėja (33)	Mažėja (32)

**2.5. Širdies resinchronizuojamojo gydymo efektyvumo įrodymai.** Praeito šimtmečio paskutinio dešimtmečio pradžioje pradėjus realizuoti idėją pritaikyti elektrinę širdies stimuliaciją lėtinio širdies nepakankamumo gydymui, imta ieškoti kelių ir prietaisų šiam gydymo būdai įgyvendinti. Elektrostimuliacija per koronarinį sinusą pradžioje buvo pritaikyta prieširdžio suaktyvinimui, tačiau vėliau įvertinta ir galimybė stimuliuoti kairįjį skilvelį. Pirmieji bandymai buvo atlikti su įprastiniais, tuo metu naudojamais bikameriniais elektrokardio-stimuliatoriais, pritaikant papildomus elektrodus ir Y formos sujungiklius (konektorius), jau tada buvo pastebėtas tokios stimuliacijos teigiamas poveikis fizinio krūvio tolerancijai, NYHA funkicinei klasei, širdies minutiniam tūriui (34). Pirmieji specialūs elektrokardio-stimuliatoriai su specialiomis atšakomis, pritaikytomis per koronarinį sinusą stimuliuoti kairiojo skilvelio šoninę sienelę, pasirodė 1999 metais. Tais pačiais metais pasirodė ir dar vienas įtaisas, labai reikšmingas sėkmingam prietaiso implantavimui – specialūs vedikliai, padedantys patekti į koronarinį sinusą, ir elektrodai, sukonstruoti „over the vire“ principu, turintys savyje kietą vielą. Abu šie išradimai sutrumpino implantavimo procedūros laiką ir padidino sėkmingų implantacijų skaičių, kuris, naujausių klinikinių tyrimų duomenimis, siekia 95 proc. Pirmieji sudėtiniai elektrokardio-stimuliatoriaus ir intrakardinio defibriliatoriaus (ŠRG-D) – prietaisai buvo panaudoti 2003–2004 metais, atliekant COMPANION klinikinį tyrimą. Dabartiniai prietaisų tobulinimai sutelkti į savaiminio stimuliacijos optimizavimo algoritmų įdiegimą. Pagrindiniai pačios procedūros sėkmingo atlikimo trukdžiai išlieka tie patys, kaip ir veiklos pradžioje – tai koronarinio sinuso žiočių kaniuliavimo sudėtingumas dėl anatominių ypatumų (atsišakojimo kampo, raukšlės krašto vietoje), nepavykusi elektrodo fiksacija tinkamoje šoninės venos vietoje, labai aukšti elektrinės stimuliacijos slenksčiai. Šiuo metu, naudojant modernius prietaisus, patyrusiuose implantavimo centruose, nesėkmingos procedūros sudaro tik nuo 5 proc. iki 10 proc. Prietaiso implantavimo procedūra trunka nuo 30 iki 180 min. ir komplikacijų dažnis šiek

ties viršija įprastinio elektrokardiostimulatoriaus ar intrakardinio defibriliatoriaus implantavimo komplikacijų skaičių (nuo 7,8 iki 15 proc.) (35).

Pastarąjį dešimtmetį didelis skaičius atsitiktinės imties kontroliuojamų daugiacentrių klinikinių tyrimų buvo skirtas širdies resinchronizuojamojo gydymo efektyvumui įvertinti (2 lentelė). Pirmieji tyrimai apėmė sunkesnę širdies nepakankamumą turinčius III–IV NYHA funkcinį klasių pacientus ir nustatė, jog resinchronizuojamojo stimulatoriaus implantavimas šalia optimalaus medikamentinio gydymo pagerina gyvenimo kokybę (vertinant QoL – *quality of life* – klausimynu), šešių minučių ėjimo testo atstumą ir kardiopulmoninio krūvio testo rezultatus. Šešių minučių ėjimo atstumas vidutiniškai ilgėjo 6–25 proc., gyvenimo kokybės klausimyno rodikliai gerėjo 13–59 proc., maksimalus deguonies suvartojimas krūvio metu – 6–11 proc. (34, 36–40). Šiuose tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų skaičiai nebuvo dideli (nuo 50 iki 500 pacientų), tačiau jau 2004 metais gauti COMPANION rezultatai apėmė pusantro tūkstančio tiriamųjų ir palygino atskirai medikamentinio gydymo bei papildomai implantuotų ŠRG ar ŠRG-D prietaisų rezultatus (41). Lyginant su vien medikamentiniu gydymu, prietaiso (bet kokio) implantavimas net apie 20 proc. sumažino bendrą pirminį tiriamąjį rodiklį (angl. *primary end-point*) (hospitalizacija ar mirtis dėl bet kokios priežasties). Bendras mirštamumas ŠRG-D grupėje sumažėjo net 36 proc., o ŠRG pacientams – 24 proc. ( $p=0,059$ ). Antras iš didžiųjų atsitiktinių imčių tyrimų – CARE-HF – įtraukė 813 pacientų ir palygino medikamentinio gydymo ir ŠRG efektyvumą ilgu, apie 30 mėnesių, stebėjimo laikotarpiu. Stimulatoriaus implantavimas mažino mirčių dėl bet kurios priežasties ar hospitalizavimo dėl kardiovaskulinių priežasčių skaičius 37 procentais, taip pat ir bendras mirštamumas gerokai sumažėjo (mirštamumas sudarė 20 proc. ŠRG grupėje ir 30 proc. medikamentinio gydymo grupėje – RS 0,64) (42). Po šių dviejų didžiųjų tyrimų rezultatų publikacijų Europos kardiologų draugija 2007 metais paskelbė pirmąsias širdies resinchronizuojamojo gydymo gaires su aukščiausios I klasės

rekomendacijomis, aukščiausiu A įrodymų lygmeniu, nurodančias sergamumą ir mirštamumą mažinantį ŠRG poveikį atrinktiems vidutinio ir sunkaus širdies nepakankamumo pacientams (43).

Pirmuose atsitiktinių imčių ŠRG tyrimuose lengvesni ŠN pacientai sudarė nedidelę tiriamųjų dalį (CONTAK CD ir PATH CHF II – apie 33 proc.). Vėlesniuose tyrimuose (MIRACLE ICD II, REVERSE American and European cohort, MADIT CRT, RAFT) ši kohorta jau siekė 80–100 proc. Vertinant patofiziologinius širdies nepakankamumo išsivystymo ir progresavimo mechanizmus (neurohormoninių sistemų aktyvaciją, širdies remodeliacinį procesą), labai svarbu kuo anksčiau pradėti gydymą nelaukiant, kol pacientai taps simptomiskai sunkūs. Šiuo tikslu tolesni tyrimai buvo skirti lengvesniems širdies nepakankamumo pacientams, atitinkantiems NYHA I–II funkcinės klasės kriterijus. REVERSE tyrime 2008 metais 610 pacientų buvo implantuoti resinchronizuojamieji prietaisai, toliau 12 mėnesių stebint atsitiktinai parinktus ligonius su veikiančiais (ŠRG-ON) ar laikinai išjungtais (ŠRG-OFF) stimulatoriais. Tyrimo pabaigoje stimuliacijos grupėje labai sumažėjo kairiojo skilvelio diastolinis ir sistolinis tūriai ir padidėjo išstūmimo frakcija, palyginti su kontroline grupe, taip pat ir hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo skaičius sumažėjo beveik perpus (35). Tolesnė šio tyrimo duomenų analizė parodė, jog platesnis QRS kompleksas ir jo visiškos KHPK blokados morfologija sudarė sąlygas geresniam atsakui į resinchronizaciją, be to, neišeminės kilmės širdies nepakankamumo pacientams kairiojo skilvelio parametrų ir jėgos normalizavimas vyko dvigubai geriau, nei išemijos grupės pacientams. 2009 metų MADIT-CRT tyrime 1820 NYHA I–II funkcinės klasės pacientų, kuriems QRS kompleksas prasiplėtęs  $\geq 130$  ms, atsitiktinai buvo implantuoti ŠRG-D ar vien tik IKD prietaisai ir stebėti dvejus metus, registruojant sergamumą ir mirštamumą. Širdies resinchronizuojamasis gydymas net 44 procentais sumažino bendrą mirčių ar nemirtinų kardiovaskulinių įvykių dažnį. Šis tyrimas taip pat patvirtino REVERSE išvadas dėl širdies remodeliacinių procesų

skatinimo. Papildomas MADIT-CRT radinys – jog geresnį atsaką lėmė moteriškoji lytis (44). Remdamasi šių dviejų tyrimų rezultatais (45), 2010 metais Europos kardiologų draugija papildė ankstesnes nuorodas, praplėsdama širdies resinchronizuojamojo gydymo indikacijas NYHA II funkcinės klasės širdies nepakankamumo pacientams, tikintis sumažinti mirštamumą ir sustabdyti ligos progresavimą (I klasės rekomendacijos, įrodymų lygmuo A) (46). Šios indikacijos tinkamumą 2010 metais patvirtino ir RAFT tyrimas, papildęs ŠRG tiriamųjų kohortą dar 1798 pacientais. NYHA II funkcinės klasės pacientai sudarė apie 80 proc. tiriamųjų, stebėjimas truko 3,3 metų, ŠRG grupėje bendras mirštamumas sumažėjo netgi 25 proc. (RS 0,75). 2010 metų EKD nuorodose akcentuota QRS komplekso formos ir trukmės reikšmė – MADIT ir RAFT tyrimai parodė, jog biventrikulinė stimuliacija mažiau efektyvi pacientams, turintiems „ne-KHPK“ blokados formos QRS kompleksą. Tais pačiais metais rekomendacinė QRS trukmė NYHA II funkcinės klasės pacientams, turintiems visišką KHPK blokadą, buvo sumažinta iki 120 ms, o „ne-KHPK“ blokados atveju išliko 150 ms. Nuorodose pabrėžtas reikalavimas kruopščiai vertinti NYHA simptomatiką, preciziškai matuoti QRS trukmę, klasifikuoti QRS morfologiją. CARE-HF tyrimo duomenimis vienas iš penkių pacientų, pateiktų tyrimo gydytojo kaip atitinkantis NYHA III/IV klasės simptomus, realiai pagal standartinį klausimyną turėjo NYHA I/II klasės simptomus. QRS trukmė registruojamose 25 mm/s greičiu 12 derivacijų elektrokardiogramose vidutiniškai svyravo apie 30 ms, vertinant skirtingiems tyrėjams (47). Tiesa, buvo pažymėta, jog komplikacijų skaičius resinchronizuojančiųjų stimuliatorių grupėje dvigubai viršijo komplikacijas IKD grupėje, tuo patvirtinant išliekančius sunkumus implantuojant šoninę elektrodą per koronarinį sinusą į šoninę veną (48).

**2 lentelė.** Atsitiktinių imčių kontroliuojamų daugiacentrių klinikinių ŠRG širdies nepakankamumo tyrimų pacientams, kuriems nustatytas elektrinis asinchroniškumas, apžvalga

Studijos pavadinimas	Pacientų įtraukimo kriterijai	Rezultatai
<b>MUSTIC-SR 2001</b> (Multisite Stimulation in Cardiomyopathy) (49) – 58 pacientai (OMG + ŠRG (+) lyginant su OMG + ŠRG(-))	Pacientai, >1 mėn. priklausantys NYHA III klasei, KS IF $\leq 35$ proc., QRS $\geq 150$ ms	Pagerėjo NYHA klasė, fizinio krūvio tolerancija ir gyvenimo kokybė
<b>PATH – CHF 2002</b> (36) – 41 pacientas	NYHA II–III–IV klasės pacientai, KS IF $< 35$ proc., QRS $> 120$ ms, keičiant stimuliacijos režimą	Pagerėjo NYHA klasė, fizinio krūvio tolerancija, deguonies suvartojimas (9 mėn. stebėjimas)
<b>PATH-CHF II 2003</b> (37) – 89 pacientai	NYHA II–III–IV klasės pacientai, KS IF $< 35$ proc., pagal QRS išskirti į trumpesnį ir ilgesnio komplekso grupes, keičiant stimuliacijos režimą	Pagerėjo NYHA klasė, fizinio krūvio tolerancija, deguonies suvartojimas ir gyvenimo kokybė pradinio ilgesnio ( $> 150$ ms) QRS grupėje
<b>CONTAK-CD 2003</b> (40) – 490 pacientų (OMG + ŠRG-D (+) lyginant su OMG + ŠRG-D (-))	NYHA II–III–IV klasės pacientai, KS IF $< 35$ proc., QRS $> 120$ ms, atitinkantys implantuojamo kardioverterio-defibriliatoriaus kriterijus	Pagerėjo NYHA klasė ir gyvenimo kokybė
<b>MIRACLE 2002</b> (38) – 453 pacientai (OMG + ŠRG lyginant su OMG)	NYHA III–IV klasės pacientai, KS IF $< 35$ proc., QRS $> 130$ ms, 6 min. ėjimo testas $< 450$ m	Pagerėjo NYHA klasė, fizinio krūvio tolerancija ir gyvenimo kokybė, 50 proc. sumažėjo hospitalizacijų dėl ŠN progresavimo
<b>MIRACLE-ICD 2003</b> (39) – 554 pacientai (OMG + ŠRG-D (+), lyginant su OMG + ŠRG-D (-)).	NYHA II–III–IV klasės pacientai, KS IF $< 35$ proc., QRS $> 130$ ms, optimalus vaistų režimas $> 1$ mėn.	Kaip ir MIRACLE
<b>COMPANION 2004</b> (41)- 1520 pacientų (OMG lyginant su OMG + ŠRG)	$> 18$ metų amžiaus NYHA III–IV klasės pacientai, KS IF $< 35$ proc., QRS $> 120$ ms, PR $> 150$ ms	Sumažino sergamumą ir mirštamumą nuo širdies nepakankamumo

<b>CARE-HF 2005</b> (42) – 813 pacientų (OMG lyginant su OMG + ŠRG)	>18 metų amžiaus III–IV NYHA klasės pacientai, KS IF <35 proc., QRS >120 ms	Sumažino neplanuotas hospitalizacijas dėl širdies nepakankamumo progresavimo, bendrą mirštamumą
<b>REVERSE 2008</b> (35) – 610 pacientų	NYHA I–II klasės pacientai, QRS≥120 ms, KS IF ≤40 proc., ŠRG On-Off; 12 mėn. stebėjimas	Sumažino hospitalizacijas dėl širdies nepakankamumo, remodeliavo KS struktūrą ir gerino funkciją (echo kontrolė)
<b>MADIT-CRT 2009</b> (44) – 1820 pacientų	NYHA I–II klasės pacientai, QRS ≥130 ms, KS IF ≤30 proc., atsitiktinai 3(ŠRG):2(IKD); 2,4 metų stebėjimas	Mirštamumas vienodas, ŠN įvykių ŠRG grupėje sumažėjo 41 proc., joje taip pat remodeliavo KS struktūrą ir gerino funkciją (echo kontrolė)
<b>RAFT 2010</b> (48) – 1798 pacientai	NYHA II–III klasės pacientai, QRS ≥120 ms (arba stimuliacinis >200 ms), KS IF ≤30 proc.; 40 mėn. stebėjimas	ŠRG-D sumažino hospitalizacijas dėl širdies nepakankamumo ir mirštamumą, lyginant su IKD, bet ir sukėlė daugiau komplikacijų

## 2.6. Šiuolaikinės nuorodos širdies resinchronizuojamojo gydymo taikymui

Laikantis šiuolaikinių Europos kardiologų draugijos 2013 metų nuorodų, širdies resinchronizuojamasis gydymas pacientams, sergantiems lėtiniu širdies nepakankamumu ir turintiems sumažėjusią kairiojo skilvelio išstūmimo jėgą (KS IF ≤ 35 proc.) bei gaunantiems optimalų medikamentinį gydymą (3):

### A. Turi būti taikomas (I klasės indikacijos) –

- pacientams su sinusiniu ritmu, turintiems KHPK blokados tipo elektrinio laidumo sutrikimą, kai QRS trukmė >150 ms, ir širdies nepakankamumo išraiška NYHA II, III ir IV ambulatorinės funkcinės klasės (įrodymų lygmuo A);
- pacientams su sinusiniu ritmu, turintiems KHPK blokados tipo elektrinio laidumo sutrikimą, kai QRS trukmė 120–150 ms, ir širdies nepakankamumo išraiška NYHA II, III ir IV ambulatorinės funkcinės klasės (įrodymų lygmuo B);



— pacientams, turintiems įprastines indikacijas implantuoti elektrokardiostimuliatorių, kai tikėtinas didelis dešiniojo skilvelio stimuliacijos procentas ir širdies nepakankamumo išraiška NYHA III ir IV ambulatorinės funkcinės klasės (įrodymų lygmuo B).

**B. Turi būti apsvarstytas** (IIa klasės indikacijos) –

— pacientams su sinusiniu ritmu, turintiems ne KHPK blokados tipo elektrinio laidumo sutrikimą, kai QRS trukmė  $>150$  ms, ir širdies nepakankamumo išraiška NYHA II, III ir IV ambulatorinės funkcinės klasės (įrodymų lygmuo B);

— pacientams su permanentiniu prieširdžių virpėjimu, kai QRS trukmė  $\geq 120$  ms, širdies nepakankamumo išraiška NYHA III ir IV ambulatorinės funkcinės klasės ir užtikrinama beveik 100 procentų biventrikulinė stimuliacija arba papildomai atliekama atrioventrikulinės jungties blokada (įrodymų lygmuo B);

— pacientams su permanentiniu prieširdžių virpėjimu ir nesėkmingai kontroliuojamu širdies susitraukimų dažniu, planuojant atlikti AV jungties blokadą (įrodymų lygmuo B);

— pacientams, turintiems įprastines indikacijas implantuoti elektrokardiostimuliatorių, kai tikėtinas didelis skilvelių stimuliacijos procentas (įrodymų lygmuo B).

**C. Gali būti taikomas** (IIb klasės indikacijos) –

— pacientams su sinusiniu ritmu, turintiems ne KHPK blokados tipo elektrinio laidumo sutrikimą, kai QRS trukmė 120–150 ms, ir širdies nepakankamumo išraiška NYHA II, III ir IV ambulatorinės funkcinės klasės (įrodymų lygmuo B).

**D. Gydymas nerekomenduojamas** (III klasės rekomendacijos) –

— pacientams su sinusiniu ritmu, kai QRS trukmė  $<120$  ms, ir širdies nepakankamumo išraiška NYHA II, III ir IV ambulatorinės funkcinės klasės (įrodymų lygmuo B).

**2.7. Širdies resinchronizuojamojo gydymo atrankos kriterijai.** Pagrindinis širdies resinchronizuojamojo gydymo efektas – tai kairiojo skilvelio nesinchroniško susitraukimo korekcija. Pastaraisiais dešimtmečiais vaizdinimo technikomis bandyta vertinti mechaninį širdies asinchroniškumą ir patikslinti tinkamų pacientų atranką bei prognozuoti šio gydymo metodo efektyvumą. Tai ir įvairios echokardioskopinės metodikos (vienmatis M-režimas, audinių doplerografinis metodas, miokardo deformacijos vaizdinimas, trimatė realaus laiko echokardiografija), ir magnetinis branduolinis rezonansas, ir branduolinės radiologinės metodikos. Tačiau visos šios metodikos nepateikia vieningų patikimų atsako į ŠRG prognozavimo rodiklių, jau nekalbant apie techninio prieinamumo galimybes ir labai padidėjančias pacientų tyrimo kainas. Didžiausias daugiacentris perspektyvusis tyrimas PROSPECT, ištyręs 498 pacientus, analizavo 12 skirtingų echoskopinių mechaninio asinchroniškumo parametru, tačiau nė vienas neturėjo pakankamos prognozinės galios, numatant teigiamą atsaką į šį gydymo metodą (50). Taigi, iki šiol 12-os derivacijų elektrokardiograma išlieka auksiniu standartu atrenkant pacientus resinchronizuojamajam gydymui (51). Išskiriami keli EKG parametrai, leidžiantys prognozuoti sėkmingą atsaką į gydymą. Pirmasis – tai pailgėjusi QRS komplekso trukmė ( $\geq 120$  ms), preciziškai išmatuojant intervalą geros kokybės elektrokardiogramoje. Didelė grupė tyrimų siekė išsiaiškinti mechaninio asinchroniškumo reikšmę gydymo sėkmei, esant nepailgėjusiam QRS intervalui ( $< 130$  ms), tačiau tiek pavieniai neatsitiktinių imčių tyrimai, tiek RethinQ tyrimas (172 pacientai) (52) (53) (54), tiek naujausias atsitiktinių imčių tyrimas EchoCRT (55), įtraukęs 809 pacientus ir nutrauktas anksčiau planuoto laiko dėl nepageidaujamų rezultatų, parodė, jog biventrikulinio EKS implantavimas tokiems pacientams ne tik nesumažina hospitalizacijų ar mirties nuo širdies nepakankamumo dažnio, tačiau netgi gali padidinti mirštamumo tikimybę (56). Didelę reikšmę teigiamam atsakui į gydymą turi ir QRS komplekso morfologija. MADIT-CRT atsitiktinių imčių tyrimas parodė, jog visiškai kairiosios Hiso pluošto

kojytės blokada (KHPKB) (1281 iš 1817 atrinktų pacientų) patikimai nurodo gerą gydymo rezultatą (57). Labai svarbu identifikuoti tikrąją ir visišką KHPK blokadą, nes dažnai 120–140 ms QRS trukmė atspindi kairiojo skilvelio hipertrofijos ir KHPK priekinės šakelės blokados derinį. Nurodoma, jog visiška KHPK blokada pasireiškia QRS pailgėjimu  $\geq 140$  ms vyrams ir  $\geq 130$  ms moterims bei tipiniais QRS formos pokyčiais (QS ar rS V1 ir V2 krūtininėse derivacijose bei įkarpa QRS komplekso viduryje bent dviejose iš šių derivacijų – V1, V2, V5, V6, I, aVL) (58). Didžiuosiuose kontroliuojamuose tyrimuose tik apie 15 procentų pacientų turėjo visišką DKPK blokadą (59). Penkių perspektyviųjų tyrimų metaanalizėje apžvelgus 259 pacientų ŠRG rezultatus, nerasta teigiamo poveikio dešinėsios Hiso pluošto kojytės blokados pacientams (60).

**2.8. Veiksmingo širdies resinchronizuojamojo gydymo įvertinimo kriterijai.** ŠRG pacientai pooperacinio stebėjimo metu identifikuojami kaip gero, veiksmingo, pakankamo atsako (angl. *respond*) ir blogo, neveiksmingo, nepakankamo atsako (angl. *non-respond*) atstovai. Iki šiol gero, veiksmingo atsako apibrėžimas ir jį nusakantys kriterijai labai įvairuoja tarp daugybės atliktų tyrimų, aprašytų literatūroje. Atskirai išskiriami „klinikinis“ ir „echokardiografinis“ atsakas. Klinikinis atsakas dažniausiai apibrėžiamas fizinio krūvio tolerancijos pagerėjimu (vertinant šešių minučių ėjimo testo atstumą arba maksimalų deguonies suvartojimą kardiopulmoninio testo metu) arba NYHA funkcinės klasės sumažėjimu ( $\geq 1$  funkcinė klase) 3–6 mėnesių laikotarpiu po ŠRG prietaiso implantavimo. Echokardiografinio atsako kriterijai labai įvairuoja skirtinguose tyrimuose, dažniausiai vertinant kairiojo skilvelio išstūmimo frakciją bei skilvelio dydžio ir apimties rodiklius (KS galinis diastolinis diametras – GDD, galinis sistolinis diametras – GSD, galinis diastolinis tūris – GDT, galinis sistolinis tūris – GST; šių dydžių vertes, indeksuotas pagal kūno paviršiaus plotą). 2010 metais publikuoti daugiau kaip 500 literatūros šaltinių analizės rezultatai. Šiai analizei atrinkti 26 dažniausiai cituojami šaltiniai ir jais remiantis sudarytas septyniolikos efektyvaus atsako į ŠRG kriterijų sąrašas (61).

Aštuoni iš šių rodiklių rėmėsi echokardiografiniais matavimais (KS IF padidėjimas 5 proc. absoliučiu skaičiumi, arba 15 proc. pradinės vertės; KS GST ar GDT sumažėjimas 10–15 proc. nuo pradinės vertės; KS smūginio tūrio padidėjimas  $\geq 15$  proc.). Kiti aštuoni kriterijai rėmėsi klinikiniais duomenimis (šešių minučių ėjimo testo atstumo pailgėjimas 10–25 proc. pradinio atstumo, arba 30–50 m absoliučiais skaičiais;  $VO_2$ max vertės padidėjimas 10 proc.; NYHA klasės sumažėjimas viena funkcinė klase ar daugiau). PROSPECT klinikiniame tyrime buvo įvesta sudėtinio klinikinio rodiklio sąvoka – NYHA pagerėjimas  $\geq 1$  funkcinė klase ir vienerių metų išgyvenamumas be hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo pablogėjimo (62). 2006 metais tiriant magnetinio branduolinio širdies tyrimo (vėlyvo kaupimo) prognozinę vertę ŠRG efektyvumui įvertinti įvestas sudėtinis klinikinis ir echokardiografinis rodiklis (KS IF padidėjimas 5 proc. absoliučia verte arba šešių minučių ėjimo atstumo padidėjimas 30 metrų ir NYHA klasės sumažėjimas viena funkcinė klase ar daugiau arba gyvenimo kokybės klausimyno vertinimo sumažėjimas 10-ia balų) (63). Šeši iš anksčiau minėtų 17-os atsako į ŠRG kriterijų buvo susiję su bendru ar širdies nepakankamumo sukeltu mirštamumu. Pakankamo atsako įvertinimas pagal 15 įvardytų kriterijų svyravo nuo 32 proc. iki 91 proc. Jau 2003 metais MIRACLE tyrimo paskelbtose išvadose pastebėta, jog echokardiografinio ir klinikinio gerėjimo kriterijai silpnai koreliuoja tarpusavyje (30): lyginant KS GDT mažėjimą ir NYHA funkcinės klasės gerėjimą ( $r=0,13$ ) ar šešių minučių ėjimo testo ir KS išstūmimo frakcijos didėjimą ( $r=0,15$ ). Ir jau minėtos išplėstinės analizės duomenys patvirtino echokardiografinių ir klinikinių pakankamo atsako į ŠRG kriterijų silpną atitiktį. Atsižvelgiant į tai, jog širdies nepakankamumas yra sekinanti, nuolat progresuojanti, gyvybei grėsminga liga, gydymo – šiuo atveju ŠRG – tikslu turi tapti klinikiniai pokyčiai – tiek gyvenimo trukmės, tiek jo kokybės gerinimas.

**2.9. Širdies nepakankamumo pacientų, gydomų širdies resinchronizuojamuoju prietaisu, sergamumas ir mirštamumas, pakankamo atsako į gydymą**

**prognoziniai veiksniai.** Dažnas iš visų atliktų vieno centro ar daugiacentrių tyrimų tikslų yra išaiškinti teigiamą atsaką lemiančius veiksnius. Daugumoje studijų nurodoma, jog neišeminė kardiomiopatijos kilmė (NIKP), kairiosios Hiso pluošto kojų blokados (KHPK) formos QRS komplekso morfologija, didesnis QRS pradinis plotis, mažesni kairiojo skilvelio matmenys yra susiję su geresniu atsaku į ŠRG (64). Šio šimtmečio pradžioje Italijoje atliktame perspektyviajame ŠN tyrime, apėmusiame 2127 pacientus, iš kurių 47 proc. sudarė moterys, apibrėžta, jog „reali“ širdies nepakankamumo pacientė – tai pagyvenusi moteris, dažniau hospitalizuojama į bendrąją terapinę nei į kardiologinę ligoninės skyrių, rečiau siunčiama intervencinei diagnostikai nei vyrai, gaunanti mažiau optimalų medikamentinį ŠN gydymą, santykinai rečiau mirštanti ligoninėje, tačiau dažniau atvykstanti pakartotinėms hospitalizacijoms (65). Ankstesnių lyties įtakos resinchronizacijos efektyvumui įvertinti skirtų tyrimų išvados teigė, jog tiek vyrams, tiek moterims resinchronizacija vienodai naudinga (66). Pastaruoju metu moteriškoji lytis taip pat nurodoma kaip vienas iš teigiamo atsako į ŠRG prediktorių, tačiau pažymima, jog būtent moterims būdingesnis neišeminės kilmės kardiopatijos išsivystymas ir visiškos KHPK blokados tipo laidumo sutrikimas. Mayo klinika atliko didelį retrospektyvųjį 728 pacientų tyrimą (moteris sudarė 22,8 proc. visų tirtųjų) ir vertino lyties įtaką resinchronizacijos baigtims. Tiek vyrams, tiek moterims nustatytas aiškus ir patikimas klinikinis ir echokardiografinis pagerėjimas ŠRG fone, tačiau moterų funkcinė būklė (NYHA klasė) gerėjo ženkliau, o jų mirštamumas buvo beveik dvigubai mažesnis (RS 0,51; 95 % PI 0,35–0,75;  $p < 0,001$ ) (67).

Dviburio vožtuvo funkcinis nesandarumas sistolinio širdies nepakankamumo sąlygomis (randamas maždaug trečdaliui tokių pacientų) įvardijamas kaip nepriklausomas blogos prognozės kriterijus (68). CARE HF tyrimo subanalizėje ženklus MV nesandarumas nurodomas ir kaip nepriklausomas statistiškai reikšmingas blogų ŠRG baigčių veiksnys (RS 1,7) (69). Net ir dviburio vožtuvo nesandarumo sumažėjimas ŠRG fone nepakeičia

žalingos šio veiksnio įtakos tolesnei ŠN eigai. 2010 metais ispanų atliktas tyrimas (76 tiriamieji) analizavo ŠRG poveikį ženkliai, reikšmingam MV nesandarumui ir kartu MVN įtaką geram atsakui į ŠRG (70). Tyrimo pradžioje 42 proc. pacientų buvo diagnozuotas reikšmingas (vidutinis ar sunkus, nesandarumo angos plotas NAP [angl. *ROA - regurgitant orifice area*]  $\geq 0,2$  cm<sup>2</sup>) funkcinis dviburio vožtuvo nesandarumas. Trečdaliui iš jų dviburio vožtuvo nesandarumo laipsnis, implantavus ŠRG prietaisą, tapo nereikšmingas, tačiau likusiems nekito, o maždaug 10 proc. tiriamųjų, kuriems prieš implantavimą buvo nereikšmingas, paryškėjo. Išlikęs reikšmingas MV nesandarumas (NAP  $\geq 0,2$  cm<sup>2</sup>) toliau stebint lėmė neveiksmingą echokardiografinį atsaką ir blogas kliniškes baigtis (mirtį, hospitalizaciją dėl širdies nepakankamumo ir grėsmingus širdies ritmo sutrikimus). Tolesni tyrimai, tarp jų 2011 metais pateikta šešių centrų beveik 800 ŠRG pacientų stebėjimo analizė, nurodė, jog pradinis MV nesandarumo išreikštumas ir per tris mėnesius po ŠRG prietaiso implantavimo matomas MV nesandarumo sumažėjimas patikimai prognozuoja gerą atsaką į ŠRG ir tolesnį MV nesandarumo regresavimą (stebint iki vienerių metų). Tuos tris mėnesius būtina išlaukti prieš priimant sprendimus dėl tolesnių intervencinių MV koreguojančių veiksmy (chirurginės operacijos, intervencinės perkaterinės procedūros). Be to, buvo pastebėta, jog didesnis pagerėjimas yra tiems pacientams, kurie prieš implantavimą turėjo reikšmingesnį (vidutinį ar sunkų) dviburio vožtuvo nesandarumą. MV nesandarumo sumažėjimas  $\geq 1$  laipsniu gautas apie 45 proc. ŠRG pacientų (71). Tačiau likusiems ir toliau išlieka ydingas ratas, kuriame ženklus MV nesandarumas daro įtaką tolesniam širdies ertmių plėtimuisi, kartu skatindamas *per se* progresavimą (72).

Dešinėsios širdies funkcija, triburio vožtuvo nesandarumas ir menamas spaudimas plaučių arterijoje vertinami ir kaip gero echoskopinio atsako rodikliai (73), ir kaip efektyvų echokardiografinį ir klinikinį atsaką veikiantys priešimplantaciniai kriterijai. Būtų galima tikėtis, jog ŠRG pagerins DS

būklę dėl mažėjančio slėgio kairiajame prieširdyje ir plaučių arterijoje, gerėjant KS susitraukimo jėgai ir mažėjant dviburio vožtuvo nesandarumui. Kartu stimuliacijos laidų implantavimas į dešiniąsias širdies ertmes (DS viršūnę) gali pabloginti DS funkciją bei sutrikdyti TV burių susiglaudimą. Atskiros vieno centro studijos pateikia optimistinius rezultatus, rodančius, jog ŠRG teigiamai veikia ne tik kairiojo, bet ir dešiniojo skilvelio būklę, mažindamas jo apimtis ir gerindamas susitraukimo jėgą, kurią geriausiai atspindi triburio vožtuvo žiedo sistolinio judesio amplitudė (TVŽJA). Netgi pažymima, jog mažesnes pradines TVŽJA vertes (ribinė vertė 17 mm) galima laikyti pakankamo atsako į ŠRG prognozinio kriterijum (74). TVŽJA vertė prognozuojant pacientų atsaką į ŠRG ir analizuojant resinchronizuojamosios stimuliacijos įtaką šiam rodikliui buvo apžvelgta REVERSE tyrimo substudijoje 2011 metais. Deja, didesnėje tiriamųjų populiacijoje TVŽJA turėjo tik prognozinę vertę tiek klinikinėms baigtims, tiek kairiojo skilvelio remodeliacijos procesams, o pats gydymas neturėjo didesnės įtakos šio rodiklio kitimams (75). 2013 metais atlikta CARE-HF tyrimo metaanalizė (345 ŠRG pacientai ir 343 kontrolinės OMG grupės tiriamieji, turintys intraskilvelinio laidumo sutrikimą) taip pat nurodė, jog ŠRG mažai veikė dešiniojo skilvelio struktūros ir funkcijos pokyčius, menkai keitė ir TVŽJA vertę. Tačiau labiau sumažėjusi pradinė TVŽJA patikimai prognozavo didesnį mirštamumą, nepriklausomai nuo pasirinkto gydymo būdo (ŠRG ar OMG). Dešiniojo skilvelio disfunkcijos sunkumas neabejotinai prognozavo blogas bendrąsias kliniškes baigtis, tačiau turėjo menką įtaką ŠRG poveikiui kairiojo skilvelio struktūrai ir funkcijai (76).

Didžiausias vieno centro (Leideno universiteto medicinos centro Olandijoje) ŠRG pacientų prognozės registras išanalizavo 716 pacientų duomenis, ilgalaikio stebėjimo laikotarpis truko  $25 \pm 19$  mėnesių. Pagrindinė šio registro išvada sutapo su atsitiktinių imčių daugiacentrio CARE-HF tyrimo rezultatais – 1-erių ir 2-ejų metų mirštamumas siekė 8,1 proc. ir 16,1 proc. (CARE-HF – atitinkamai 8,6 proc. ir 17 proc.) (77). Daugelis iš rodiklių, kurie

turėjo įtaką didesniai mirštamumui po ŠRG, apibūdinami kaip rizikos veiksniai ir bendroje širdies nepakankamumo pacientų populiacijoje. Ryškiausias blogos prognozės rodiklis po ŠRG – tai su širdies nepakankamumu susijęs inkstų funkcijos nepakankamumas. Inkstų veiklos sutrikimą galėtų lemti padidėjęs veninis spaudimas ar labiau nukentėjusi sistolinė KS funkcija. CHARM tyrimas (78) atskleidė, jog širdies nepakankamumo pacientai, kurių glomerulų filtracijos greitis (GFG) mažesnis nei 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, turi didesnę mirštamumo riziką (RS 1,50) dėl visų priežasčių. Taigi, net jei klinikinė situacija ir sistolinė širdies funkcija po ŠRG pagerėja, inkstų nepakankamumas išlieka pagrindiniu sergamumo ir mirštamumo veiksnium. Labai dažnai inkstų funkcijos nepakankamumas, didelių kilpinių diuretikų dozių poreikis yra lydimi padidėjusio šlapimo rūgšties kiekio kraujyje – hiperurikemijos. Šlapimo rūgštis – ksantinoksidazės skilimo produktas. Audinių hipoksijos ir apoptozės sąlygomis suaktyvėja purinų katabolizmas, kartu didėja ksantinoksidazės aktyvumas ir šlapimo rūgšties kiekis kraujyje. 2011 metais atliktos didelės metaanalizės, apėmusios 1456 pacientus, sergančius širdies nepakankamumu, duomenimis, padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis (>6,5 mg/dl) tampa reikšmingu bendro mirštamumo prediktoriumi ŠN populiacijoje (79). Naujausi tyrimai patvirtino ir padidėjusio šlapimo rūgšties kiekio sąryšį su prieširdžių virpėjimo išsivystymo rizika (80)(81).

Kitas svarbus mirštamumui įtaką darantis veiksnys – tai prieširdžių virpėjimas, kuris padidina riziką mirti 1,9 karto, lyginant su sinusinio ritmo pacientais. Šiuolaikinių tyrimų duomenys neleidžia nuspręsti, ar prieširdžių virpėjimą patiriančių pacientų didesnę mirštamumą lemia blogesnis atsakas į ŠRG, ar pats prieširdžių virpėjimas, kaip ligos progresavimo rodiklis, mažina išgyvenamumo galimybes. Su blogesniu išgyvenamumu po ŠRG taip pat susiję vyriška lytis (RS 1,64 – iš dalies galėtų būti paaiškinta tuo, jog šioje studijoje vyrų širdies nepakankamumas buvo 65 proc. išeminės kilmės, o moterų – tik 39 proc.), didesni KS galiniai sistolinis ir diastolinis tūriai (KS galinis diastolinis



diametras  $\geq 7,5$  cm lemia mažesnes galimybes kairiojo skilvelio atsistatymui [angl. *reverse remodeling*] – RS 3,1, galbūt dėl to, kad peržengus tam tikrą dilatacijos ribą nebeįmanomi grįžtamieji procesai). Mažesnė fizinio krūvio tolerancija prieš implantavimą (šešių minučių ėjimo testo atstumas  $< 300$  m) 3,7 karto padidina riziką mirti, lyginant su pacientais, nueinančiais daugiau ( $> 450$  m). Jei bendroje širdies nepakankamumo populiacijoje kairiojo skilvelio asinchroniškumas lemia blogesnes baigtis, tai šiame tyrime ženklesnis pradinis asinchroniškumas geriau susitvarkė po ŠRG ir buvo geresnių vėlyvų baigčių prognozinis veiksnys.

Atskiruose tyimuose buvo analizuojamos prielaidos ilgalaikiam ŠRG veiksmingumo išlaikymui (82). Didelės imties pacientų (512) analizėje – VENTAC CHF/CONTAK CD Biventricular Pacing tyrime - sėkmingas prietaiso implantavimas nustatytas 87 proc. pacientų, tačiau per vidutinį  $2,5 \pm 1,1$  metų stebėjimo laikotarpį sėkminga biventrikulinė stimuliacija buvo nutraukta 36 proc. pacientų. Pagrindinės sutrikusios stimuliacijos priežastys – išsivysčiusi prieširdinė tachiaritmija (18 proc.), kairiojo skilvelio stimuliacijos praradimas (10 proc.), diafragmos stimuliacija (2 proc.), dešiniojo skilvelio stimuliacijos praradimas (2 proc.), infekcija (1 proc.), sąmoningas biventrikulinės stimuliacijos nutraukimas (1 proc.), dešiniojo prieširdžio stimuliacijos praradimas (1 proc.), skilvelių perdirginimas (0,2 proc.). Didžiajai daliai pacientų buvo atlikta parametrų ar prietaisų korekcija ir tik 5 proc. visiškai parado biventrikulinės stimuliacijos galimybę. Šios analizės duomenimis, 83 proc. visos tiriamosios grupės išlaikė efektyvią biventrikulinę stimuliaciją per 2,5 metų laikotarpį. Kadangi pacientams, kurių širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) žemas, dažniau išsivysto prieširdinės tachiaritmijos, tai bikamerinis moduluojamo dažnio stimuliacijos būdas (DDDR) gali sumažinti ŠRG efektyvumo praradimo galimybę.

Biventrikulinės stimuliacijos poveikis sergamumui ir mirštamumui pirmiausia priklauso nuo šio proceso efektyvumo. Nuo pat šio gydymo metodo

taikymo pradžios siekta išsiaiškinti, koks stimuliacijos procentas užtikrina pakankamai gerą atsaką (83). Naudojant nuotolinės stebėsenos sistemą „LATITUDE Patient Management system“ (Boston Scientific Corp., Natick, Massachusetts) buvo ištirti 36 935 pacientai su implantuotais ŠRG prietaisais, vertinant stimuliacijos procento ryšį su išgyvenamumu (84). Nustatyta, jog didžiausias mirštamumo sumažėjimas pasiekiamas, kai biventrikulinė stimuliacija viršija 98 proc. viso laiko. Pastaraisiais metais didelė retrospektyvi momentinė analizė buvo atlikta „Medtronic Discovery Link“ duomenų bazės pagrindu – apibendrinti 80 768 pacientų su 2006–2011 metais implantuotais ŠRG prietaisais stebėsenos rezultatai, siekiant išsiaiškinti pagrindines biventrikulinės stimuliacijos efektyvumo praradimo priežastis (85). Šiame tyrime buvo suformuotos pagrindinės kohortos, kuriose stimuliacijos efektyvumas viršijo 98 proc. viso laiko (59,3 proc. pacientų), nesiekė 98 proc. (40,7 proc. visų pacientų). Nedidelei daliai pacientų (11,5 proc. visų) stimuliacijos efektyvumas buvo mažesnis nei 90 proc. Tarp pacientų, kurių ŠRG stimuliacijos efektyvumas nesiekė pageidaujamų 98 procentų, didžiąją dalį taip pat sąlygojo prieširdinių aritmijų išsivystymas. Taigi, pakankamai dažna tokių pacientų kontrolė yra labai svarbi naujai atsiradusių ritmo sutrikimų verifikavimui ir efektyvios ŠRG stimuliacijos išlaikymui.

#### **2.10. Širdies resinchronizuojamasis gydymas ir prieširdžių virpėjimas (PV).**

Prieširdžių virpėjimas ir stazinis širdies nepakankamumas – dažnai kartu pasitaikančios klinikinės situacijos, turinčios bendrus rizikos veiksnius, didinančios mirštamumo tikimybę ir sukeliančios papildomus neigiamus reiškinius, kai atsiranda viena kitos fone (86). Prieširdžių virpėjimas – tai dažniausia aritmija, reikalaujanti paciento hospitalizacijos, varginanti apie 0,4 proc. bendrosios gyventojų populiacijos. Prieširdžių virpėjimo išsivystymo per gyvenimą tikimybė vyresniems kaip 40-ies metų amžiaus vyrams siekia 26, moterims – 23 procentus. Ši aritmija smarkiai didina demencijos išsivystymo galimybę, 5 kartus išauga insulto tikimybė, nuo 1,5 iki 1,9 karto padidėja

mirštamumas. Framinghamo bendrosios gyventojų populiacijos tyrimų duomenys parodė, jog lėtinio širdies nepakankamumo fone naujai išsivystęs prieširdžių virpėjimas padidino mirštamumo riziką vyrams 1,6, o moterims 2,7 karto (87). Prieširdžių virpėjimo atsiradimas dažnėja kartu su širdies nepakankamumo progresavimu, sunkėjant pagrindinei ligai. Iš NYHA I funkcinės klasės pacientų PV pasireiškia  $\leq 5$  proc., NYHA II–III funkcinės klasės – siekia jau 10–25 proc., NYHA IV funkcinės klasės – viršija 50 proc. Širdies nepakankamumą turintiems pacientams naujo PV išsivystymo metinis dažnis svyruoja nuo 2 iki 5 proc. Elektrofiziologiniai, neurohormoniniai ir mechaniniai pokyčiai, susiję su širdies funkcijos nepakankamumo progresavimu, skatina atsirasti ir prieširdžių virpėjimą (ŠN gimdo PV). Širdies nepakankamumo fone vystosi struktūriniai ir elektrofiziologiniai prieširdžių pokyčiai. Elektrinė prieširdžių remodeliacija apima sutrumpėjusį prieširdžių refrakterinį periodą, sulėtėjusį prieširdžių laidumą ir padidėjusį prieširdžių repoliarizacijos heterogeniškumą. Šie pokyčiai skatina PV išsivystymą ir jį palaiko. Be to, slėgio ir tūrio perkrova prieširdžiuose skatina mechaninį audinių įtempimą ir padidina trigerinį aktyvumą. Neurohormoninė aktyvacija daro įtaką ekstraceliulinių matricių sintezės ir degradacijos procesams. Renino–angiotenzino–aldosterono sistemos aktyvacija indukuoja intersticinę fibrozę. Simpatinės nervų sistemos aktyvacija skatina ektopinių židinių formavimąsi prieširdžiuose. Prieširdžiuose vyksta ir jonų kanalų remodeliacija, didėja Na ir Ca apykaitos kanalų, mažėja L-tipo Ca ir K kanalų aktyvumas. Kita vertus, pats prieširdžių virpėjimas nulemia ir skatina širdies nepakankamumo progresavimą (PV gimdo ŠN) (88). Prieširdžių virpėjimas gali sumažinti KS sistolinę funkciją ir bloginti ŠN eigą dėl neadekvačios PV dažnio kontrolės, nereguliaraus skilvelių atsako ir prieširdžių sistolės sutrikimo. Atrioventrikulinio sinchroniškumo praradimas sutrikdo diastolinį KS prisipildymą, padidina atrioventrikulinę regurgitaciją bei diastolinį prieširdžių spaudimą ir gali apie 20 proc. sumažinti smūginį širdies tūrį. Nereguliarus skilvelių atsakas sąlygoja slėgio padidėjimą kairiajame prieširdyje

ir plaučių kapiliarų pleištinio spaudimo padidėjimą, o tai lemia smūginio širdies tūrio sumažėjimą, nepriklausomai nuo širdies susitraukimų dažnio. Vėlgi, keičiantis jonų kanalų aktyvumui, pasikeičia ir membranas integruojantys baltymai, tokie kaip koneksinai, sutrikdomi tarpląsteliniai ryšiai. Neurohormoninės sistemos suaktyvėjimas (ženklus cirkuliuojančių katecholaminų kiekio padidėjimas ir renino–angiotenzino–aldosterono sistemos aktyvavimas) keičia ir augimo faktorių pusiausvyrą (didėja abiejų prieširdžių natriurezinių peptidų ir endotelino kiekiai). Prieširdžių virpėjimo startas jau esančio širdies nepakankamumo fone lemia blogesnę prognozę nei atvirkštinis scenarijus – pirminio prieširdžių virpėjimo sukeltas širdies nepakankamumas. Pacientai, sergantys lėtiniu širdies nepakankamumu – su ar be PV – ir gaunantys šiuolaikinį medikamentinį gydymą, įskaitant ir beta blokatorius, atitinkamai pagal amžių ir simptomų sunkumą sulaukia maždaug vienodų baigčių, tačiau situacija blogėja, jei PV fone atsiranda ir laidumo sutrikimai – ypač KHPK blokada.

Pastaraisiais metais viena iš labiausiai tiriamų ŠRG pacientų grupių tapo ligoniai, turintys nuolatinį širdies virpėjimą, – ar jiems ŠRG tiek pat naudingas, kiek ir pacientams, turintiems sinusinį ritmą? Šio tūkstantmečio pradžioje tik keli dideli atsitiktinių imčių kontroliuojami daugiacentriai tyrimai įtraukė į savo sąrašus pacientus su prieširdžių virpėjimu (89)(90). Pirmojo dešimtmečio pabaigoje pasirodė didelių perspektyviųjų kohortų tyrimų apibendrinančios analizės, kurios patvirtino didelę resinchronizuojamojo gydymo naudą pacientams, turintiems prieširdžių virpėjimą: sumažėjo jų mirštamumas, gauta teigiama įtaka KS išstūmimo frakcijai, nors sinusinio ritmo pacientų funkcinė būklė gerėjo labiau (91). Calgary universiteto (Kanada) mokslininkų atlikta 23 stebėjimo studijų metaanalizė, apėmusi 7495 pacientus (iš jų 25,5 proc. turėjo sutrikusį ritmą vidutiniškai 33 mėn.), nurodė, jog šio gydymo nauda tokiems pacientams menkesnė, nei tiems, kurie turėjo sinusinį ritmą. Prieširdžių virpėjimo pacientai turėjo didesnę nepakankamo atsako į ŠRG

ir bendro mirštamumo riziką. Šiems pacientams mažiau gerėjo gyvenimo kokybė, fizinio krūvio tolerancija, nors įtaka KS inotropijai (KS IF) buvo vienoda, kaip ir sinusinio ritmo atveju (92).

Taip pat literatūroje pažymima, jog pirmąkart atsiradęs prieširdžių virpėjimas ŠRG fone, lyginant su jau prieš elektrokardiostimulatoriaus implantavimą buvusiu ritmo sutrikimu, asocijuojasi su nepakankamu šio gydymo metodo efektyvumu (93). Sudėtinga įvertinti, ar naujai resinchronizuotos širdies veiklos fone išsivystęs prieširdžių virpėjimas yra hemodinamikos pablogėjimo priežastis ar pasekmė. Iš vienos pusės, biventrikulinės stimuliacijos fone pirmąkart atsiradęs PV sumažina jos efektyvumą dėl dažniausiai labai padidėjusio širdies susitraukimų dažnio. Kita vertus, hemodinaminės situacijos blogėjimas gali tiesiogiai sukelti prieširdžių virpėjimą. Prieširdžių virpėjimas dažniau išsivysto pacientams, praeityje jau turėjusiems PV paroksizmus, – įvairių studijų duomenimis, nuo 16–38–62 proc., priklausomai nuo to, kiek truko stebėjimo periodas ir koku metodu buvo fiksuojamas PV faktas (EKG, Holterio paros monitoravimas, EKS detekcija, užtrukus epizodui >30 s).

Šiuolaikinės rekomendacijos įvardija situacijas, kuriose kaip pirmiausia pasirenkamas metodas turi būti apsvarstytas širdies resinchronizuojamojo gydymo taikymas pacientams, turintiems prieširdžių virpėjimą (94). Tai 1) pacientai, kuriems tikėtina sinusinio ritmo atkūrimo galimybė; 2) pacientai, kuriems ŠRG yra paskutinė tikėtina pagalba, neturint geresnių alternatyvų ir 3) pacientai, kurie šiaip jau atitinka ir ŠRG indikacijas, ir pirmines indikacijas implantuoti pastovų dirbtinį ritmo vediklį. Biventrikulinės stimuliacijos efektyvumas turi būti užtikrintas medikamentine ar intervencine atrioventrikulinio laidumo kontrole.

Pagrindiniai sunkumai, su kuriais susiduriama taikant ŠRG pacientams, turintiems prieširdžių virpėjimą (95):

- 1) esant nuolatiniam PV nėra atrioventrikulinio sinchroniškumo, taigi šiems pacientams neįmanoma koordinuoti prieširdžių ir skilvelių stimuliacijos;
- 2) biventrikulinė stimuliacija dažnai užgožiama didelio nuosavo skilvelių aktyvumo, siekiant efektyvios stimuliacijos, programuojamas didesnis, nei numatyta, stimuliacijos dažnis (angl. *higher-than-desired*);
- 3) stimuliacijos efektyvumas, rodomas paties prietaiso, ne visada tikslus dėl susiliejančių kompleksų, o tai svarbu vertinant optimalų atsaką į ŠRG.

**2.11. Širdies resinchronizuojamasis gydymas ir atrioventrikulinės jungties modifikacija PV sąlygomis.** Pacientams, sergantiems toli pažengusiu širdies nepakankamumu, svarbu tiek gyvenimo kokybės gerinimas, tiek paties gyvenimo ilginimas. Kai kurie NYHA IV funkcinės klasės pacientai sutiktų paaukoti net pusę jiems likusio laiko už galimybę pasijusti geriau, tačiau kita dalis teikia pirmenybę ilgesniam gyvenimui – tai labai individualu. Svarbiausios užduotys gydant pacientus, sergančius širdies nepakankamumu ir prieširdžių virpėjimu, – sumažinti nemalonius simptomus, kartu pagerinti gyvenimo kokybę, sumažinti hospitalizacijų kiekį, pagerinti paciento prognozę, padidinti išgyvenamumą. Tokių pacientų gydymas remiasi dviem pagrindinėmis strategijomis – širdies susitraukimų dažnio kontrole, kurios tikslas yra valdyti skilvelių atsaką, ir ritmo kontrole, siekiant nutraukti prieširdžių virpėjimą ir išlaikyti atkurtą sinusinį ritmą. Vieno iš didžiausių atsitiktinių imčių tyrimų AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management*) tolesnė pogrupių analizė patvirtino, jog nors mirštamumui didesnės įtakos neturėjo tai, kokios gydymo taktikos – ritmo ar dažnio kontrolės – laikytasi, tačiau dažnio kontrolės pacientų širdies nepakankamumo skundai buvo ryškesni, funkcinė būklė blogesnė. Vertinant pagal NYHA klasifikaciją, geriausiai jautėsi pacientai, nuolat išlaikantys sinusinį ritmą, funkciškai blogesni buvo nuolatinio prieširdžių virpėjimo pacientai ir blogiausioje situacijoje atsidūrė tie, kurių būklė buvo kintama tarp sinusinio ritmo ir prieširdžių virpėjimo (96). Itin

plačioje pastarųjų metų (2010–2011) ambulatorinių prieširdžių virpėjimo pacientų analizėje JAV – ORBIT-AF tyrime (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF*) apžvelgtos per 10 000 ligonių gydymo tendencijos – daugiau kaip du trečdaliai (n=6 859, 68 proc.) buvo kontroliuojamo dažnio grupėje, jie buvo vyresni ir turėjo daugiau papildomų, gretutinių ligų. Tačiau ritmo kontrolės grupės pacientai, nors ir jaunesni, lengvesni, dažniau skundėsi paroksizminiu PV ir jo sukeliama simptomais (97). Abi šios gydymo strategijos gali būti palaikomos tiek farmakologiniu, tiek nefarmakologiniu būdais. Medikamentinė dažnio kontrolė pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, sudėtinga dėl simpatinės nervų sistemos padidėjusio aktyvumo. Net jei ramybėje širdies susitraukimų dažnis kontroliuojamas, didelė dalis pacientų turi neadekvačiai greitą ŠSD atsaką į fizinį krūvį. Digoksinas yra vienintelis teigiamas inotropinis vaistas, pasižymintis atrioventrikulinį mazgą blokuojančiomis savybėmis, tačiau jo efektyvumas sumažėja padidėjusio katecholaminų kiekio sąlygomis. Šioje terpėje AV mazgui prislopinti reikia didesnės digoksino koncentracijos, o pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumo indukuojamas kardiorenalinis sindromas, tai padidina digoksino toksiškumo riziką. Kalcio kanalų blokatoriai dėl savo neigiamo inotropinio poveikio nepageidaujami širdies nepakankamumo pacientų populiacijoje. Ilgalaikis amiodarono vartojimas kelia pavojų dėl savo toksiškumo plaučiams ir kepenims. Medikamentinė ritmo kontrolė didžiąjai daliai širdies nepakankamumo pacientų abejotina dėl užsitęsusios aritmijos, akivaizdaus prieširdžių padidėjimo ir besivystančios prieširdžių miopatijos. Abliacinės kateterinės ir chirurginės sinusinio ritmo atkūrimo metodikos taikytinos, tačiau jų efektyvumas ir ilgaamžiškumas širdies nepakankamumo pacientams nėra aiškus ar ištirtas atliekant daugiacentrius atsiktinių imčių tyrimus. Taigi, AV mazgo kateterinės abliacijos procedūra šiems pacientams tampa patrauklia ir taikytina galimybe (98).

Prieširdžių virpėjimas sukelia sunkumų ir veiksmingai pritaikant širdies resinchronizuojamąjį gydymą. Spontaniškas nereguliarus PV ritmas labai sumažina efektyvios biventrikulinės stimuliacijos procentą. Netgi žemo dažnio PV sąlygomis visiškai efektyvios biventrikulinės stimuliacijos epizodus keičia konkuruojantis PV, pasireiškiantis tiek savaiminiais, tiek susiliejančiais skilveliniais impulsais. Širdies nepakankamumo sąlygomis neigiamai chronotropiškai veikiančių vaistų sąrašas yra ribotas, apima beta blokatorius, digoksiną ir amiodaroną (skelbiami duomenys, jog du pastarieji didina sergamumą ir mirštamumą). Kai kurios paties stimulatoriaus funkcijos gali įtakoti ŠSD prieširdinių aritmijų atveju, bet jei ramybėje ir pavyksta užtikrinti ŠRG efektyvumą (nepaisant didesnio vidutinio ŠSD nustatymo, kas blogina diastolinę KS funkciją), tai fizinio krūvio metu dažnai šių priemonių nepakanka ir tik AV mazgo abliacija garantuoja visišką ritmo reguliarumą ir širdies dažnio kontrolę, kartu užtikrindama ŠRG veiksmingumą (99). Atrioventrikulinės jungties kateterinė abliacija yra techniškai lengva ir saugi procedūra, užtikrinanti efektyvią skilvelių susitraukimų dažnio kontrolę pacientams, turintiems simptominių širdies nepakankamumą. Po resinchronizuojamojo elektrokardiostimulatoriaus implantavimo atlikus AV mazgo abliaciją, nuolatinio prieširdžių virpėjimo pacientams pasiekiamas optimalus biventrikulinės stimuliacijos lygis ir padidėja teigiamo atsako tikimybė (100). M. Gasparini ir bendraautoriai (101) (102) savo klinikiniuose tyrimuose nustatė, jog tik 40–50 proc. PV pacientų pavyksta pasiekti pakankamą biventrikulinės stimuliacijos lygį (šiuo tyrimu tai buvo nurodyta kaip >85 proc. stimuliacijos dviejų mėnesių laikotarpiu), nepaisant farmakologinės dažnio kontrolės ir stimuliacijos programavimo pasiekimų. Tikrai pacientams po AV mazgo abliacijos išryškėjo kairiojo skilvelio remodeliacijos (angl. *reverse remodeling*) požymiai, pagerėjo KS IF, sumažėjo KS galinis sistolinis tūris. Tačiau pacientų atsakas į ŠRG be AV mazgo abliacijos buvo daug blogesnis (<20 proc.). Taigi, AV mazgo modifikacija užtikrina optimalią ir tikrą biventrikulinę stimuliaciją.



Implantavus ŠRG prietaisą ir įsitikinus, jog vyksta adekvati stimuliacija, o stimuliaciniai slenksčiai stabilūs, tikslinga atlikti AV mazgo modifikaciją. Tačiau, jei implantavimas techniškai nesėkmingas (patyrusiuose centruose sėkmė siekia 90 proc.), AV mazgo modifikacija be biventrikulinės stimuliacijos nulems tik dešiniojo skilvelio stimuliaciją, kuri ateityje gali žalingai paveikti ŠN eigą. Tiriant AV mazgo modifikacijos įtaką ŠRG vėlyviesiems klinikiniam rezultatams ir išgyvenamumui, atliktos daugelio tyrimų metaanalizės. 2012 metų pradžioje pasirodė amerikiečių mokslininkų apžvalginiai straipsniai, apimantys dideles tiriamųjų grupes. Išanalizuoti šeši tyrimai, įtraukę 768 pacientus, turinčius PV ir ŠRG, iš jų 339 pacientams buvo atlikta AV mazgo modifikacija, 429 buvo gydyti vaistais, siekiant užtikrinti dažnio kontrolę (103). Biventrikulinės stimuliacijos efektyvumas AVM abliacijos grupėje buvo beveik šimtaprocentinis, o medikamentinio gydymo grupėje svyravo nuo 82 proc. iki 96,5 proc. Nurodyta, jog AV mazgo abliacijos procedūra labai sumažina bendrą pacientų mirštamumą (RS 0,42 [95 % PI: 0,26–0,68]), kardiovaskulinį mirštamumą (RS 0,44 [95 % PI 0,24–0,81]), pagerina fizinio krūvio toleranciją – NYHA klasę (RS 0,52 [95 % PI 0,87–0,17]) (104). Šie radiniai aiškinami tuo, jog AV mazgo modifikacija ne tik sumažina skilvelių susitraukimo dažnį bei užtikrina jo reguliarumą, bet ir gerina resinchronizavimo kokybę – sumažina susiliejančių impulsų kiekį. Gauta ir prieštaringa išvada, jog, nepaisant pagerėjusio išgyvenamumo, kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos pagerėjimas neviršija medikamentinės dažnio kontrolės pacientų rezultatų. Tai būtų galima aiškinti tuo, jog palyginime dalyvavusių išgyvenusių pacientų be AV mazgo modifikacijos (40 proc. nurodytos kohortos) echokardiografiniai duomenys jau tyrimo pradžioje buvo geresni. Dar vienas galimas papildomas teigiamas veiksnys – AV mazgo abliacija sudaro prielaidas sinusiniam ritmui susitvarkyti (105). Tas pats M. Gasparini ir bendraautoriai, atlikę daugiacentrį retrospektyvųjį 330 širdies nepakankamumo ir permanentinio PV pacientų tyrimą, nustatė, jog kas dešimtam pacientui po ŠRG sinusinis ritmas atsitašė

(vidutinis stebėjimo laikotarpis 4 mėnesiai). Pagrindiniai šio proceso prediktoriai buvo pradinis KS EDD  $\leq 65$  mm, ŠRG stimuliuojamo QRS plotis  $\leq 150$  ms, kairiojo prieširdžio (KP) diametras  $\leq 50$  mm ir AV mazgo abliacija. Visų keturių veiksnių derinys didino ritmo susitvarkymo galimybę 5,7 karto. Reikia paminėti, jog AV mazgo modifikacija apsaugo nuo dar vienos nepalankios ŠRG su defibriliacijos funkcija galimybės – ne laiku įvykusio defibriliatoriaus iškrūvio dėl pagreitėjusio PV ritmo. Šiuolaikinės resinchronizuojamojo gydymo nuorodos rekomenduoja šį metodą taikyti esant prieširdžių virpėjimui bei nurodo, jog AV mazgo modifikacija gali būti naudojama visiškai stimuliacijos veiksmingumui užtikrinti. Pagrindinė tikėtina priežastis, ribojanti AV mazgo abliacijos procedūros taikymą ŠRG ir PV pacientams, įvardijama kaip „priklausomybės nuo elektrokardiostimuliatoriaus baimė“ (106), nes metaanalizėse tirtų pacientų vidutinis stebėjimo laikotarpis buvo 34 mėnesiai, o tai gerokai mažiau, nei numatomas EKS/IKD baterijos galiojimo laikas, nors ŠRG sąlygomis papildomas skilvelinis laidas (ypač bipolinis) maksimaliai sumažina skilvelių stimuliacijos praradimo pavojų dėl išaugusio stimuliacijos slenksčio ar laido poslinkio. Apsaugai nuo šios komplikacijos siūloma įsitikinti elektrostimuliacijos veiksmingumu ir atlikti AV mazgo abliaciją kiek vėlesniu laikotarpiu, praėjus apie 2 mėnesiams po ŠRG prietaiso implantavimo. Be to, dar privalomo baterijos keitimo/revizijos, susijusios su negrįžtama priklausomybe nuo stimuliacijos (ypač kombinuotų ŠRG/defibriliatorių prietaisų), rizika gali nusverti potencialią AV mazgo abliacijos naudą. Tiek su, tiek be AV mazgo modifikacijos – pacientai, kuriems yra nuolatinis prieširdžių virpėjimas, turi nuolat vartoti netiesioginio poveikio antikoagulantus. Dėl kairiojo skilvelio morfologijos atkūrimo ir dviburio vožtuvo nesandarumo sumažėjimo biventrikulinės stimuliacijos fone gali savaime susitvarkyti sinusinis ritmas, tačiau dėl grįžtamo prieširdžių virpėjimo galimybės būtina palikti nuolatinį antikoagulantų vartojimą.

Taigi, prieširdžių virpėjimo atveju, kai ritmo (tiek medikamentinė, tiek kateterinė ar chirurginė abliacinė taktika) ar medikamentinė dažnio kontrolė neveiksminga, širdies ritmo reguliarumui pasiekti svarstyta atrioventrikulinio mazgo abliacijos ir pastovaus elektrokardiostimulatoriaus implantavimo galimybė. Abliacijos ir stimuliacijos (angl. *ablate-and-pace*) strategija labai pagerina simptomus ir gyvenimo kokybę pacientams, kuriems yra vaistams atspari tachikardija.

2014 metų Europos kardiologų draugijos kongrese Barselonoje buvo pateikti antro pagal dydį ir tyrimo tikslą tokio pat reikšmingo tyrimo – BioPace (*Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study*) – rezultatai. 2006 metais buvo paskelbtas šio tyrimo planas (107). Nuo 2003 iki 2007 metų į tyrimą daugiausia Europos centruose buvo įtraukta daugiau nei 1800 pacientų. Šių metų kovo mėnesį paskelbtoje demografinių ir klinikinių charakteristikų analizėje pažymėta, jog tai geriausiai realią Europos skilvelinės stimuliacijos pacientų populiaciją atspindintis tyrimas – įtraukta pakankamai vyresnio amžiaus pacientų (vidutinis amžius  $73,5 \pm 9,2$  metų); maždaug trečdalį pacientų sudarė moterys; pagrindinės stimuliacijos indikacijos – nuolatinė ar protarpinė atrioventrikulinė blokada (54 proc.), prieširdžių virpėjimas esant žemam skilveliniam dažniui (17 proc.), įvairios kitos aritmijos (29 proc.). Barselonoje buvo paskelbta, jog biventrikulinio EKS implantavimas AV blokados sąlygomis toliau stebint pacientus nepasirodė pranašesnis už vienalaidžio skilvelinio (dešiniojo skilvelio) EKS rezultatus, tačiau pažymėta, jog didžioji dalis tiriamų pacientų neturėjo ženklaus sistolinės KS funkcijos sutrikimo.

**2.12. Nuolatinės dešiniojo skilvelio stimuliacijos patobulinimas – stimulatoriaus keitimas į resinchronizuojamąjį prietaisą.** Pacientams, sergantiems struktūrine širdies liga, taikant vienalaidę DS viršūnės stimuliaciją, smarkiai sutrikdomas intraskilvelinis laidumas ir pabloginama kairiojo skilvelio kontrakcija, gali vystytis vadinamoji stimulatoriaus sukelta kardiopatija. Pakitusi elektrinės ir

mechaninės širdies aktyvacijos seka sukelia miokardo metabolizmo ir perfuzijos sutrikimus – net ir nesant pokyčių, būdingų koronarinei širdies ligai, po ilgalaikės dešiniojo skilvelio viršūnės stimuliacijos net apie 65 proc. pacientų diagnozuojami sutrikusios miokardo perfuzijos plotai netoli stimuliacinio taško. Dešiniojo skilvelio viršūnės stimuliacija sukelia panašius širdies struktūros pokyčius, kaip ir spontaninė (angl. *intrinsic*) visiška KHPK blokada (paradoksinis tarpkilvelinės pertvaros judesys, ryškėjanti dviburio vožtuvo regurgitacija ir KS išstūmimo frakcijos sumažėjimas) (108). Šis intervencinis gydymas gali pabloginti simptomus ir funkcinę būklę, kai naudojamas pacientams, kuriems jau sutrikusi skilvelių veikla. Tokios išvados paskelbtos, atlikus atsitiktinių imčių DAVID tyrimą (*Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator*) (109). Tyrėjai lyginamosiose grupėse skirtingai programavo intrakardinius defibriliatorius (IKD) – vieni IKD programuoti VVI režimu (siekiant pailginti EKS baterijos veikimo trukmę ir išvengti ilgalaikės vienos kameros stimuliacijos, tuo tikslu galėjo būti mažinamos ir optimalios beta blokatorių dozės). Kitoje grupėje įkištas papildomas prieširdinis laidas ir programuotas bikamerinis stimuliavimas DDDR režimu – šioje grupėje skilvelinė stimuliacija buvo gerokai veiksmingesnė (55,7 proc. viso laiko, palyginti su 2,9 proc. VVI grupėje, vidutiniškai per 8,4 mėn. stebėjimo laikotarpį). Netikėtai keltoms hipotezėms tyrimas buvo nutrauktas anksčiau laiko dėl labai žalingo bikamerinės stimuliacijos poveikio (šioje grupėje padvigubėjo hospitalizacijų skaičius, o mirštamumas išaugo nuo 6,5 proc. VVI grupėje iki 10,1 proc. DDDR grupėje). Šio tyrimo išvados buvo ne kartą persvarstytos, ieškant papildomų įrodymų dėl žalingo skilvelinės stimuliacijos poveikio kairiojo skilvelio funkcijai. Vienas iš tyrimų – INTRINSIC RV (*Inhibition of Unnecessary RV Pacing With AVSH in ICDs*). Jam atlikti buvo atrinkta beveik 1000 pacientų, kuriems skilvelinės stimuliacijos poreikis neviršijo 20 proc. viso laiko, ir dalis iš jų turėjo IKD su vienalaide skilveline stimuliacija (funkcionavo, kai šSD neviršijo 40 k/min.), kitai daliai buvo implantuoti IKD su bikamerinės stimuliacijos funkcija. Esant panašioms

pagrindinėms charakteristikoms, abiejų grupių mirštamumo ir sergamumo dėl ŠN rodikliai ženkliau nesiskyrė (vidutinis skilvelių stimuliacijos procentas bikamerinių IKD grupėje buvo 10 procentų, VVI grupėje – 3 procentai (110)). Tiek DAVID, tiek INTRINSIC RV tyrimų subanalizės parodė, jog yra tam tikras skilvelinės stimuliacijos apimties slenkstis, kuris dar neturi žalingo poveikio kairiojo skilvelio funkcijai. DAVID tyrime tai sudarė ne daugiau 40 proc. viso laiko, antrajame tyrime – nuo 10 proc. iki 20 proc. (111). Naujausioje literatūroje pateikiami algoritmai, kaip išvengti žalojančio dešiniojo skilvelio stimuliacijos poveikio kairiojo skilvelio inotropijai. Jei numatomas skilvelinės stimuliacijos poreikis viršija 40 proc. ir kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija jau išankstinai, prieš EKS implantavimą, yra sumažėjusi, net nedetalizuojant skaičiais – rekomenduojama taikyti ŠRG. Jei KS IF normali, tačiau tikėtinas skilvelinės stimuliacijos poreikis gali didėti dėl sinusinio mazgo silpnumo progresavimo ar atrioventrikulinio mazgo pralaidumo mažėjimo, rekomenduojami EKS programavimo algoritmai, leidžiantys maksimaliai sumažinti skilvelinės stimuliacijos procentą (112). Pažymėtina, jog atskiruose vieno centro tyrimuose patvirtinta patikima koreliacija tarp pradinės kairiojo skilvelio būklės, išstūmimo frakcijos prieš EKS implantavimą ir vėliau, jau po implantavimo stimulatoriaus sukeliama žalingo poveikio sinchroniškai skilvelio kontrakcijai. Kuo blogesnė pradinė kairiojo skilvelio inotropija, mažesnė IF – tuo labiau skilvelinė stimuliacija sutrikdo sinchronišką kontrakciją. Jei kairiojo skilvelio IF normali (>55 proc.), apie 45 proc. pacientų tikėtinas asinchroniškumo išsivystymas dėl skilvelinės stimuliacijos, jei inotropija susilpnėjusi vidutiniškai (KS IF 35–55 proc.), net iki 93 proc. pacientų kenčia nuo sutrikdytos kontrakcijos, o jei KS IF smarkiai susilpnėjusi (<35 proc.), visiems be išimties pacientams kontrakcija tampa asinchroniška (113).

HOBIPACE (*the Homburg Biventricular Pacing Evaluation*) tapo pirmuoju atsitiktinių imčių kontroliuojamuoju tyrimu, kuris palygino biventrikulinės stimuliacijos metodiką su įprastine dešiniojo skilvelio

stimuliacija, pritaikyta pacientams, sergantiems kairiojo skilvelio disfunkcija ir turintiems antibradikardinės stimuliacijos indikacijų (114). Šis tyrimas parodė, jog biventrikulinė stimuliacija, lyginant su iki tol vyravusia dešiniojo skilvelio stimuliacija, sumažino kairiojo skilvelio galinius sistolinį ir diastolinį tūrius, natriurezinių peptidų kiekį kraujyje ir gyvenimo kokybės klausimyno (*Minnesota Living with Heart Failure*) rodiklį, tuo tarpu KS išstūmimo frakcija, maksimalus deguonies suvartojimas kardiopulmoninio testo metu, deguonies suvartojimas anaerobinio slenksčio peržengimo metu patikimai didėjo. Taigi, biventrikulinė stimuliacija sumažina širdies nepakankamumo simptomus ir pagerina kairiojo skilvelio funkciją, esant nuolatiniam prieširdžių virpėjimui ir dešiniojo skilvelio stimuliacijai. Tolesni atsitiktinių imčių tyrimai parodė, jog nepriklausomai nuo pradinės, spontaninės QRS komplekso trukmės kairiojo skilvelio remodeliacija, disfunkcija ir širdies nepakankamumo simptomai dažniau išsivysto pacientams, turintiems ilgalaikę vienalaidę dešiniojo skilvelio stimuliaciją. Naujausias didelis daugiacentris atsitiktinių imčių tyrimas BLOCK-HF (*Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block*) palygino ŠN pacientus su prieširdžių virpėjimu ir AV mazgo blokada, pakaitomis taikant jiems vienalaidę dešiniojo skilvelio ar biventrikulinę stimuliaciją (115). Buvo įtrauktas 691 pacientas, kurių vidutinė stebėjimo trukmė – 37 mėnesiai. Visi pacientai atitiko standartines indikacijas implantuoti elektrokardiostimuliatorių dėl didelio laipsnio atrioventrikulinio mazgo laidumo sutrikimo (natūralaus ar sukkelto radiodažnine abliacija), turėjo KS sistolinės funkcijos sutrikimą (KS IF <50 proc.) ir lengvą ar vidutinį širdies nepakankamumą bei neatitiko galiojančių ŠRG prietaiso implantavimo nuorodų. Visiems pacientams buvo implantuoti ŠRG prietaisai (su ar be defibriliacijos funkcijos – atsižvelgiant į IKD implantavimo nuorodas; ŠRG-D grupė gerokai išsiskyrė mažesne KS išstūmimo frakcija – 33 proc. ir 42,9 proc.). Atsitiktinės atrankos būdu pacientai paskirstyti į dvi grupes – vienalaidės dešiniojo skilvelio stimuliacijos ir biventrikulinės stimuliacijos. Galutinėmis

tyrimo baigtimis buvo įvardyta mirtis dėl bet kokios priežasties arba skubi hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo ar  $\geq 15$  proc. padidėjęs KS GST indeksas, lyginant su atsitiktinių imčių sudarymo laikotarpio rodikliu. Tyrimo išvados buvo akivaizdžiai naudingos ŠRG stimuliacijos grupei – 26 proc. mažesnis galutinių baigčių skaičius (RS 0,74, 95 % PI 0,6–0,9). Be to, šiame tyrime pažymėta, jog geresnės baigtys vienodai nustatytos tiek ŠRG, tiek ŠRG-D grupių pacientams, nors pradinės KS IF labai skyrėsi defibriliacinės grupės nenaudai, tuo motyvuojant, jog ŠRG klinikinis efektyvumas nėra glaudžiai susijęs su išstūmimo frakcija. BLOCK HF tyrimo rezultatai, papildydami teiginį, jog pati vienalaidė dešiniojo skilvelio stimuliacija gali indukuoti KS inotropijos blogėjimą ir širdies nepakankamumo progresavimą iki tol gerai besitraukiančioje širdyje (116), labai sustiprino pagrįstus įrodymus, kad resinchronizuojamasis gydymas naudingas pacientams, kurie iki tol neturėjo biventrikulinės stimuliacijos indikacijų, tačiau implantavus EKS jiems tikėtinas didelis skilvelinės stimuliacijos procentas.

Kenksmingas ilgalaikio dešiniojo skilvelio stimuliavimo poveikis gali pasireikšti tiek normalios, tiek jau iš anksto sutrikusios kairiojo skilvelio funkcijos pacientams. Tačiau sistemos pakeitimas į biventrikulinio tipo stimuliaciją leidžia susitvarkyti širdies veiklai (117). Mayo klinikos duomenimis, ištyrus 505 pacientus, kurių dviem trečdaliams resinchronizuojamieji EKS buvo implantuoti kaip pirminiai, o likusiam trečdaliui – keitė jau buvusius vienalaidžius, NYHA funkcinės klasės ir echokardiografinių rodiklių pagerėjimas gautas vienodai abiejų grupių pacientams. Išgyvenamumas buvo vienodas tiek pirminio implantavimo, tiek pakeistų į resinchronizuojamuosius EKS grupėse (61 proc. ir 63 proc. per 4 metus,  $p=0,906$ ). Nerasta klinikinių ar išgyvenamumo skirtumų, lyginant patobulintos grupės pacientus pagal prieš tai buvusios stimuliacijos efektyvumo procentą (118). Vienu iš ryškiausių prognozių pakankamo atsako į pakeistus, patobulintus elektrokardiostimulatorius rodiklių įvardijamas veiksmingas elektrinio sinchroniškumo atkūrimas, įvertinamas QRS

sutrumpėjimo procentu – QRS indeksu (apskaičiuojamas iš QRS pločio po resinchronizuojamojo gydymo atimant QRS plotį prieš gydymą [šiam tyrimui – skilvelinės (DS) stimuliacijos QRS plotis], padalijant iš QRS pločio prieš resinchronizuojamąjį gydymą ir padauginant iš 100 procentų). Klivlendo klinikoje atrinkus 112 pacientų ŠRG prietaiso implantavimui po pirminio vienalaidžio EKS keitimo, gerą echokardiografinį atsaką (KS galinio sistolinio tūrio sumažėjimas  $\geq 15$  proc. nuo pradinio tūrio) patikimai prognozavo tik QRS indeksas – procentinis QRS trukmės sumažėjimas nuo pradinės vertės ( $14,4 \pm 13,2$  proc. ir  $7,2 \pm 14,0$  proc.;  $p=0,01$ ) (119).

### **2.13. Vyresnių pacientų ( $\geq 70$ metų) ir aštuoniasdešimtmečių atsakas į ŠRG.**

Širdies nepakankamumo paplitimas didėja gyventojų populiacijoje su amžiumi, tarp aštuoniasdešimtmečių siekia 11–12 proc. ir tampa viena iš pagrindinių priežasčių hospitalizuojant tokius pacientus. Dėl bendro populiacijos senėjimo ir geresnių širdies ir kraujagyslių ligų gydymo baigčių pagyvenusių pacientų, sergančių širdies nepakankamumu, ateityje tik daugės ir numatoma, jog iki 2030 m. padvigubės. Didžiuosiuose atsitiktinių imčių tyrimuose stebėtų pacientų vidutinis amžius siekė 61–67 metus, o tai gerokai skiriasi nuo „realaus pasaulio“ pacientų, turinčių šio gydymo indikacijų. Europos ŠRG ataskaitoje (*European CRT Survey*) nurodoma, jog vidutinis ŠRG stimulatoriaus implantavimo amžius – 71 metai ir net 31 proc. pacientų buvo vyresni nei 75 metai. Senesni širdies nepakankamumo pacientai skiriasi nuo jaunesnių tiek etiologinėmis priežastimis, tiek gretutinių ligų gausa ir gydymo toleravimu. Šios amžiaus grupės duomenų apie ŠRG naudą, įtaką KS remodeliacijai, funkciniam pajėgumui ir vėlyviesiems rezultatams nėra gausu. Praeito dešimtmečio viduryje pirmus stebėjimų rezultatus paskelbė olandų mokslininkai – jie nurodė, jog tiek iki 70 metų, tiek vyresniems pacientams resinchronizuojamasis gydymas duoda vienodą naudą, pagerina tiek klinikinę būklę (NYHA klasę, gyvenimo kokybės klausimyno balą ir 6 minučių ėjimo testo distanciją), tiek echokardiografinius parametrus (KS išstūmimo frakciją, KS remodeliacijos



požymius). Be to, nepakankamo atsako į šį gydymą procentai taip pat atitiko abiejose amžiaus grupėse (<70 metų – 25 proc. ir ≥70 metų – 22 proc.)(120). MADIT-CRT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy*) tyrimas, apėmęs 1820 pacientų ir įrodęs ŠRG/IKD implantavimo pranašumą prieš izoliuotą IKD, mažinant mirštamumą ir širdies nepakankamumo progresavimą, 2011 metų viduryje paskelbė amžiaus grupių substudijos rezultatus. Didelėje kohortoje (331 pacientas), kurios amžius ≥75 metai, daugiavariacinė analizė parodė, jog ŠRG/IKD patikimai ir atitinkamai sumažina mirštamumą ir sergamumą, lyginant su jaunesniais pacientais (amžius 60–74 metai). Be to, šioje vyresnių pacientų grupėje, stebint 90 dienų po prietaiso implantavimo, nebuvo pastebėta didesnių komplikacijų skaičiaus skirtumų, palyginti su jaunesnių pacientų grupe (121). Paskelbtos didelių atsitiktinių imčių daugiacentrių tyrimų metaanalizės leido suformuluoti pagrindines išvadas (122): 1) ŠRG yra patikimai veiksmingas vyresnių pacientų tarpe; 2) tiek jaunesniems, tiek pagyvenusiems pacientams ŠRG efektyvumas yra vienodas, vertinant tiek klinikinį pagerėjimą (NYHA funkcinės klasės, mirštamumo nuo visų priežasčių ir hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo sumažėjimas), tiek KS remodeliaciją; 3) lyginant su jaunesnio amžiaus pacientais, vyresniems taikant ŠRG negaunama didesnio komplikacijų ar šalutinių įvykių skaičiaus. Vieni iš naujausių duomenų, paskelbti belgų mokslininkų, retrospektyviai analizavo vieno centro pacientus, pagal amžių suskirstytus į tris grupes: <70 metų (n=76); 70–79 metų (n=95); ≥80 metų (n=49) (123). Vertinant bazines charakteristikas, vyresnių pacientų širdies nepakankamumas dažniau buvo nulemtas išeminės širdies ligos, jie turėjo blogesnę inkstų funkciją, vertintą pagal glomerulų filtracijos greitį (GFG), apskaičiuotą pagal MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) formulę, dažniau vartojo kilpinius diuretikus. Be to, pagal vietinio medicininio draudimo sąlygas, vyresniems pacientams dažniau buvo implantuoti tik ŠRG prietaisai be defibriliavimo funkcijos. Aštuoniasdešimtmečiai mažiau vartojo AKFI/ARB ir

mineralkortikosteroidų antagonistų. Šis retrospektyvusis tyrimas parodė, jog kairiojo skilvelio remodeliacija ir funkcinis pagerėjimas po ŠRG buvo vienodas ir ilgalaikis visose amžiaus grupėse. Nėgana to, šioje „realaus pasaulio“ populiacijoje nesiskyrė ir laikas, praėjęs iki mirties dėl bendrų priežasčių, bei laikas iki pirmos hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo. Be abejo, ilgalaikio stebėjimo rezultatai (vidutinis stebėjimo laikas – 20 mėnesių) parodė, jog metinis mirštamumas didesnis vyresnių pacientų, ypač aštuoniasdešimtmečių, tačiau tai atspindi natūraliai trumpesnį tikėtiną metinį išgyvenamumą šioje grupėje. Be to, apie 27 proc. mirusių aštuoniasdešimtmečių po ŠRG nebuvo nė sykiu hospitalizuoti dėl pablogėjusios širdies nepakankamumo eigos. Italų mokslininkų atlikto vieno centro perspektyviojo tyrimo rezultatai nurodė, jog potencialus pagerėjimas po ŠRG vyresniems pacientams pasireiškia jau praėjus trims mėnesiams po EKS implantavimo ir išlieka toks pat po metų (124). Jungtinės Karalystės mokslininkų atliktas ilgalaikis stebėjimas (maksimalus stebėjimas – 7,6 metų, vidutinis laikotarpis – 634 dienos) taip pat patvirtino, jog ŠRG teigiamas poveikis klinikiniam simptomams bei remodeliacijai yra vienodai ilgalaikis nepaisant amžiaus (125). Taigi, išgyvenamumo tikimybė, o ne vien tik paciento amžius turi būti lemiamas sprendžiant apie tinkamumą ŠRG. Didelis retrospektyvusis Mayo klinikos tyrimas apėmė 728 pacientus, iš jų 90 pacientų amžius viršijo 80 metų, didžiąjai daliai buvo implantuoti ŠRG-IKD prietaisai (n=658). Kaplan–Meier analizė parodė blogesnę aštuoniasdešimtmečių išgyvenamumą, tačiau pagal daugiavariacinę analizę papildomai įvertinus lydinčias sąlygas (kardiomiopatijos priežastis, NYHA klasę, kreatinino ir hemoglobino kiekį kraujyje), vien amžius nebuvo nepriklausomas mirštamumo prediktorius. Nepriklausomai teigiamai veikiančiais išgyvenamumą veiksniais šiame tyrime buvo įvardyti neišeminė kardiopatijos kilmė, žemesnė NYHA klasė, žemesnis kreatinino ir aukštesnis hemoglobino lygmuo kraujyje bei beta blokatorių vartojimas (126). Tirta ir gretutinių ligų, kurių vyresnio amžiaus pacientai atitinkamai turi daugiau nei

jaunesni, įtaka ŠRG veiksmingumui. Portugalų mokslininkų vertinimu, nepakankamam remodeliaciniam efektyvumui įtakos turėjo siauresnis nei 120 ms QRS komplekso plotis, didesnis nei 74 mm KS diastolinis diametras ir dviburio vožtuvo nesandarumo laipsnis, tačiau ne gretutinė patologija (inkstų funkcijos nepakankamumas, hiperurikemija, nutukimas, cukrinis diabetas, prieširdžių virpėjimas) (127).

**2.14. Radionuklidinės diagnostikos metodai – širdies resinchronizuojamojo gydymo pacientų atrankos naujovė.** Žmogaus širdies ir kraujagyslių sistemos molekulinis vaizdinimas atliekamas radionuklidinės diagnostikos metodais dėl jų ypatingo jautrumo, nustatant specialiai pažymėtas molekules žmogaus kūne. Pirmieji pranešimai apie radioaktyviomis molekulėmis žymėtų katecholaminų analogų panaudojimą širdies simpatinės inervacijos vaizdinimui pasirodė prieš trisdešimt metų. Tikėtasi, jog molekulinis vaizdinimas padės identifikuoti tuos širdies nepakankamumo pacientus, kuriems būtų labiausiai naudingi naujausi ir brangūs gydymo metodai, taikant implantuojamus prietaisus ir intervencines technologijas. Radionuklidiniu vaizdinimu vertinamas miokardo metabolizmas ir autonominė simpatinė širdies inervacija – abi šios sritys ir tapo pagrindinio klinikinio pritaikymo tikslu. Širdies inervacijos vaizdinimui, simpatinių nervų presinapsinių galūnių (terminalių) integralumui/vientisumui nustatyti dažniausiai naudojami katecholaminų analogai. Širdies inervacijos vaizdinimas tampa reikšmingu tyrimu širdies nepakankamumo rizikai įvertinti, kai inervacijos pažeidimo laipsnis suteikia daugiau informacijos nei įprastiniai širdies nepakankamumo rodmenys (128). Pagrindinis šių tyrimų tikslas – atpažinti ankstyvas ligos stadijas, aplenkiant fiziologinius ar morfologinius pokyčius, bei padėti identifikuoti tinkamiausius kandidatus specifiniams gydymo būdams, prognozuoti atsaką į gydymą. Ankstyvoje ligų diagnostikoje molekulinis vaizdinimas koncentruojamas dviejose srityse: tai pažeidžių aterosklerozinių plokštelių nustatymas, padedantis išvengti miokardo infarkto išsivystymo, ir kairiojo skilvelio remodeliacijos nustatymas, leidžiantis stabdyti

širdies nepakankamumo progresavimą. Panašūs molekuliniai mechanizmai (uždegimas, apoptozė, matrikso metaloproteinazių aktyvacija, integrino ekspresija) skatina tiek aterosklerozinių plokštelių pažeidimą, tiek širdies ertmių remodeliaciją. Taip pat į patogenezę įsitraukia renino–angiotenzino sistemos aktyvacija, autonominės inervacijos sutrikimas ir audinių maitinamosios terpės pokyčiai. Remodeliacija apibrėžiamas nuolatinis kairiojo skilvelio ertmės didėjimas, veikiant paleidžiamajam (trigeriniam) mechanizmui (persirgus miokardo infarktu ar užsitęsus žalingiems ritmo sutrikimams). Pati sutrikusi adrenerginė inervacija tampa skilvelinių ritmo sutrikimų substratu, nes netgi gyvybingame miokarde pakitusi inervacija lemia sutrikusią cheminę ir elektrinę aktyvaciją. Be to, kadangi simpatinis nervinis audinys yra jautresnis išemijai nei pats miocitas, sutrikusi inervacija gali sukelti skilvelines aritmijas net ir neįvykus miokardo infarktui. Pagrindinį vaidmenį širdies nepakankamumo mechanizme atlieka neurohormoninių sistemų (adrenerginės ir renino–angiotenzino bei aldosterono) veikla. Vienos iš jų – simpatinės nervų sistemos – padidėjęs aktyvavimasis pasireiškia plazmos norepinefrino (NE) kiekio padidėjimu. Iš pradžių šis suaktyvėjimas padeda širdies ir kraujagyslių sistemai prisitaikyti prie sunkėjančių veiklos sąlygų, didindamas širdies susitraukimų dažnį, gerindamas kontraktilumą ir veninės kraujotakos efektyvumą. Tačiau, ryškėjant lėtiniam širdies nepakankamumui, užsiveda ydingo rato mechanizmas – šis padidėjęs aktyvumas įgyja žalingą poveikį, išsekindamas miokardo beta adrenoreceptorių jautrumą ir aktyvumą, kartu skatindamas tolesnį širdies raumens silpnėjimą. Taigi, simpatinės nervų sistemos aktyvumo ir pačios širdies inervacijos įvertinimas suteikia mums informacijos apie širdies nepakankamumo pacientų būklę ir tolesnę ligos eigos prognozę.

Neinvazinis scintigrafinis širdies simpatinės nervų sistemos vaizdinimas gali būti atliekamas pozitronų emisijos tomografijos (angl. *positron emission tomography* – PET) ir vieno fotono emisijos kompiuterinės

tomografijos (angl. *single photon emission computed tomography* – SPECT) būdu. Mūsų tyrime apsistosime ties antrąja tyrimo metodika. Didžioji dauguma širdies inervacijos tyrimų atliekama naudojant  $^{123}\text{I}$  jodo atomu žymėtą metajodobenzilguanidiną (iodine-123 metajodobenzilguanidine – MIBG) ir plokštuminį (dvimatį) bei SPECT vaizdinimą. Šis radioaktyvus žymeklis yra norepinefrino analogas, kaip ir pastarasis kaupiamas ir saugomas simpatinių nervų galūnėlėse, tačiau nedalyvaujantis tolesniame metabolizme ir skleidžiantis stiprų signalą vaizdinimo metu. Buvo pastebėta, kad  $^{123}\text{I}$ -MIBG susitelkimas širdyje priklauso nuo simpatinės inervacijos vientisumo – integralumo (simpatinių nervų gyvybingumo) ir nervų tonuso (aktyvumo). Didžioji dauguma MIBG tyrimų naudojo plokštuminį (dvimatį) vaizdinimą bendrai širdies inervacijai įvertinti ir tik pastaraisiais metais pradėta naudoti SPECT metodika regioniniams inervacijos sutrikimams aptikti. Vaizdinimo protokolas įprastai vertina ankstyvo ir vėlyvo tiriamosios medžiagos kaupimo rezultatus. Ankstyvieji vaizdai fiksuojami 10–20 min. po žymeklio injekcijos, vėlyvieji – po 3–4 valandų. Plokštuminio vaizdinimo metu vertinami ankstyvas ir vėlyvas širdies/tarpuplaučio medžiagos kaupimo santykis H/M (angl. *heart to mediastinum* – *H/M ratio*) ir medžiagos išsiplovimo iš nervų galūnelių greitis (angl. *washout rate* – WR) (129). H/M santykis leidžia pusiau kiekybiškai įvertinti globalų miokardo katecholaminų sukaupimą, simpatinės inervacijos vientisumą – integralumą. Išsiplovimo rodiklis (WR) atspindi miokardo katecholaminų sukaupimo skirtumą tarp ankstyvų ir vėlyvų vaizdų ir leidžia įvertinti simpatinį tonusą. Vėlyvas H/M santykis geriau prognozuoja gyvybei grėsmingų skilvelinių ritmo sutrikimų ir staigios kardialinės mirties tikimybę, o išsiplovimo rodiklio WR didėjimas labiau sietinas su bendru išgyvenamumo sumažėjimu, ligos progresavimu, bloga prognoze. Taigi, kritinis H/M santykis atskiria pacientus, kuriems būtų naudinga staigios mirties prevencija – IKD implantavimas, o WR – pacientus, kurių prognozė, nepaisant bet kokio gydymo, jau yra bloga.

Abu šie rodikliai atspindi bendrą širdies simpatinę inervaciją ir denervacijos laipsnį, miokardo nervinį integralumą, tačiau neparodo regioninio heterogeniškumo, o SPECT tyrimo metu galima įvertinti regioninę simpatinę širdies inervaciją (130). Širdies autonominė neuropatija prasideda nuo apatinės kairiojo skilvelio sienelės ir palaipsniui plinta toliau link šoninės, pertvarinės zonų, kol galų gale pasiekia priekinę KS sienelę. Bendras globalus KS inervacijos įvertinimas daugiausia apima priekinę kairiojo skilvelio sienelę ir gali nevisiškai atspindėti tik beprasidedančius apatinės KS sienelės pakitimus (131).

Praėjusio tūkstantmečio paskutiniojo dešimtmečio pradžioje MIBG tyrimuose pagrindiniu prognozinio rodikliu buvo įvardytas vėlyvasis H/M santykis, kuris šalia įprastinių širdies nepakankamumo sunkumo įvertinimo kriterijų – NYHA klasės, KS IF, KS galinio diastolinio diametro, plaučių kapiliarų slėgio – pasirodė vienu iš stipriausių rizikos rodiklių prognozuojant mirštamumą ir transplantacijos poreikį (132). Ribinės reikšmės įvairavo tarp 1,2 ir 1,75, buvo gauta duomenų, jog skirtingos kilmės širdies nepakankamumui (išeminiam ir neišeminiam) jos taip pat skiriasi. Vieno iš pirmųjų didesnių vieno centro tyrimų rezultatus 1999 metais paskelbė prancūzai Merlet ir bendraautoriai, išanalizavę 112 idiopatinę dilatacinę kardiomiopatiją sergančių pacientų adrenerginės širdies inervacijos vaizdinimo ir įprastinių klinikinių širdies nepakankamumo rodiklių duomenis. Atlikus daugiavariacinę regresinę analizę, tik vėlyvas H/M rodiklis ir radionuklidiniu metodu įvertinta KS IF buvo nepriklausomi ir patikimi mirštamumo prognoziniai rodikliai (133). Pažymėtina, jog iki šiol nėra vienareikšmiškai rekomenduojamų aukštinio standarto metodikų širdies ir tarpuplaučio santykiui įvertinti ir išlieka didelis tarpcentrinio vertinimo variabilumas, atsižvelgiant į naudojamus kolimatorius (žemos ar vidutinės energijos), duomenų surinkimo trukmę, vertinamą širdies inervacijos plotą (ROIs – *regions of interest* – apibrėžiama visa širdis, kairysis skilvelis ar tik priekinė kairiojo skilvelio sienelė). Dėl šių ypatumų skirtinguose tyrimo centruose vėlyvo H/M vertė gali svyruoti net iki 30 procentų (134) (135).

Vėlesniuose šio tūkstantmečio pradžios tyrimuose imta ieškoti kitų MIBG parametrų (ankstyvo H/M santykio, WR) prognozinės vertės ir lyginti juos tarpusavyje, tačiau iš plokštuminių vaizdų nustatytas vėlyvasis H/M santykis iki šiol išliko geriausiu prognozinium kriterijumi. 2008 metais buvo paskelbta retrospektyvi šešių Europos centrų duomenų analizė, kuri patikslino širdies nepakankamumo rizikos stratifikavimą pagal vėlyvojo H/M santykį (136). Per dešimtį metų buvo ištirta 290 pacientų ir vertinta didžiųjų kardiologinių įvykių – DKĮ (mirties dėl širdies patologijos, širdies transplantacijos, gyvybei grėsmingų ritmo sutrikimų epizodų/IKD iškrūvių) tikimybė dvejų metų stebėjimo laikotarpiu. Logistinės regresijos analizė nurodė, jog tik vėlyvasis H/M santykis ir KS IF tapo patikimais DKĮ prognoziniais rodikliais. Optimalia H/M santykio slenkstine verte dvejų metų išgyvenamumui įvardytas 1,75 rodmuo: didesnė nei ši vertė 98 proc. pacientų prognozavo gerą dvejų metų išgyvenamumą be DKĮ, o mažesnė nei 1,75 vertė nurodė, jog tik 62 proc. pacientų išgyvens be įvykių (jautrumas 84 proc., specifiškumas 60 proc.) (137).

Radionuklidinis vaizdinimas tampa vienu iš papildomų informatyvių diagnostikos metodų, įvertinant implantuojamų intrakardinių kardioverterių/defibriliatorių poreikį. Randiniai pokyčiai miokarde ir (ar) nerevaskuliarizuoto miokardo išemija, hibernuojantis, „priblokštas“ miokardas tampa potencialiu substratu gyvybiškai grėsmingoms skilvelinėms aritmijoms. Simpatinės nervų sistemos veikla tampa pagrindiniu užvedamuoju mechanizmu gyvybei grėsmingiems ritmo sutrikimams tiek dėl bendro padidėjusio aktyvumo, tiek dėl regioninio simpatinio aktyvumo heterogeniškumo. Įvykių riziką didina ir miokardo perfuzijos bei simpatinės inervacijos neatitikimas (131). 2009 metais amerikiečių A. Jacobson ir bendraautorių buvo suformuotas perspektyvinis tyrimo ADMIRE-HF (*AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure*) dizainas, tikintis verifikuoti simpatinės inervacijos sutrikimo rodiklius, papildomai prie jau įprastai rekomenduojamos KS IF vertės prognozuojančius širdies nepakankamumo progresavimą – NYHA funkcinės

klasės didėjimą, grėsmingas skilvelines aritmijas, mirtį nuo širdies patologijos (138). Tyrimas įtraukė 961 pacientą, atitinkantį NYHA II–III funkcinės klasės širdies nepakankamumo simptomatiką ir sumažėjusią KS IF ( $\leq 35$  proc.), stebėjo juos dvejus metus. Rezultatų analizė išskyrė kritinę H/M vertę – 1,6: tik 63 procentai mažesnius rodiklius turinčių pacientų per dvejus metus nepatyrė jokių kardiovaskulinių įvykių, o net 85 procentai didesnės nei 1,6 vertės pacientų stebėjimo laikotarpį praleido ramiai. Taip pat buvo išskirta slenkstinė H/M vertė – 1,2, žemiau kurios įvykių tikimybė 10 kartų viršijo tų pacientų, kuriems H/M vertė buvo didesnė nei 1,6 (139). Pagal galiojančias IKD implantavimo nuorodas – tik KS IF, mažesnė nei 30–35 proc., ir NYHA II–III funkcinės klasės širdies nepakankamumo simptomatika lemia tinkamumą prietaiso implantavimui, tačiau didelei daliai tokių pacientų implantuotas nuo staigios kardialinės mirties apsaugantis prietaisas niekada nesuveikia, o apie 33 proc. ligonių, mirstančių staigia širdine mirtimi, išvis neatitinka tokios apsaugos nuorodų. Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimas suteikia daugiau galimybių atrasti ir atpažinti pacientus, kuriems būtinas toks gydymas.

Atlikus ADMIRE-HF tyrimo subanalizę pagal kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos būklę tyrimo metu nustatyta, jog ir pacientams, kurių KS IF buvo didesnė nei 35 proc. (tokių tyrime buvo 386 pacientai), mažesnis nei 1,6 H/M santykis vienodai prognozavo didesnę grėsmingų skilvelinių ritmo sutrikimų, širdies nepakankamumo progresavimo ir kardiovaskulinės mirties tikimybę (140).

Pastaraisiais metais atliekami tyrimai, bandant įtraukti širdies inervacijos tyrimo rodiklius į išgyvenamumo prognozavimo modelius. MIBG tyrimo rodikliai inkorporuojami į šiuo metu populiariausią 2006 metais Lewy ir bendraautorių paskelbtą Sietlo (Seattle) išgyvenamumo skaičiuoklę (141). Sietlo širdies nepakankamumo eigos prognozavimo formulėje (*The Seattle Heart Failure Model* – SHFM) vertinami klinikiniai duomenys, laboratorinių kraujo tyrimų rodikliai, vartojami vaistai ir jų dozės, intervencinio gydymo –



implantuojamų prietaisų poreikis būklei stabilizuoti. Japonų mokslininkai (Kuramoto ir bendraautorai) perspektyviu būdu ištyrė 106 pacientus, kuriems sumažėjusi KS IF (vidutiniškai  $30 \pm 8$  proc.), vertindami SHFM rodiklį ir išsiplovimo rodiklį WR, nustatytus tyrimo pradžioje. Stebėjimo laikotarpiu ( $6,8 \pm 3,5$  metų) 32 iš 106 (30,2 proc.) pacientų mirė dėl širdies ligų. Daugiavariacinės analizės duomenimis, tiek WR ( $p=0.0002$ ), tiek SHFM rodiklis ( $p=0,0091$ ) buvo nepriklausomi širdinės mirties prognoziniai rodikliai. Kaplan–Meier išgyvenamumo kreivės patikimai parodė, jog kritinė WR vertė  $>27$  proc. tiek mažos, tiek didelės SHFM rizikos pacientams vienodai prognozavo didesnę mirštamumo riziką (RR 3,3 ir 3,4 karto) (142). 2012 metais amerikiečiai Ketchum ir bendraautorai pateikė ADMIRE-HF tyrimo subanalizę, visiems 961 tyrimo pacientams atlikę išgyvenamumo prognozavimą pagal SHFM ir palyginę su adrenerginės inervacijos tyrimo prognozavimo verte. Vidutiniškai dvejų metų stebėjimo laikotarpiu registruota 101 mirtis dėl bet kurios priežasties (10,5 proc.). Cox regresijos modelyje pridėjus H/M rodiklį prie jau apskaičiuoto SHFM rodmens, gautas reikšmingas mirštamumo rizikos patikslinimas, ypač pacientams, pagal Sietlo skaičiuoklę patenkantiems į didelės rizikos grupę (SHFM rodiklis  $>1$ ). Didelės rizikos pacientams dvejų metų mirštamumo rizika pagal SHFM siekė 24 proc., tiems, kurių H/M rodiklis buvo mažesnis nei 1,2 rizika išaugo iki 46 procentų, o tiems, kurių H/M viršijo 1,8, rizika nukrito iki 0 procentų. Reklasifikacijos efektyvumas siekė 22,7 proc. ( $p<0,001$ ) (143). Didelę jungtinę šešių centrų perspektyviąją širdies nepakankamumo studiją, apimančią 1322 pacientus, atliko japonų mokslininkai Nakata ir bendraautorai. Vidutinis stebėjimo laikotarpis siekė 78 mėnesius, pirminis galutinis stebėjimo taškas buvo mirštamumas dėl bet kokios priežasties, jis per vienerius metus siekė 5,6 proc., per dvejus metus – 11,3 proc., per penkerius metus – 19,7 proc. Atlikus daugiavariacinę Cox rizikos modelio analizę, nepriklausomais mirštamumą prognozuojančiais veiksniais buvo įvardyti pacientų amžius, NYHA funkcinė klasė, vėlyvas H/M rodiklis MIBG vaizdinime ir KS išstūmimo frakcija.

Atlikus ROC kreivių analizę, rasta kritinė vėlyvo H/M vertė 1,68, žemiau kurios mirštamumas didėjo nepriklausomai nuo kairiojo skilvelio IF. Išgyvenamumo dažnis progresyviai mažėjo, mažėjant H/M. Metinis mirštamumas viršijo 7 proc., jei H/M buvo mažesnis nei 1,25, ir nesiekė 2 proc., jei H/M buvo didesnis nei 1,95. Taigi, adrenerginio tyrimo rezultatai gerokai patikslino ilgalaikio išgyvenamumo prognozavimą, nepriklausomai nuo įprastinių prognozinių rodiklių – NYHA funkcinės klasės, BNP vertės ir KS išstūmimo frakcijos (144). Tų pačių šešių Japonijos tyrimo centrų pacientams, kuriems buvo atliktas širdies radionuklidinio vaizdinimo tyrimas ir toliau žinomas penkerių metų stebėjimo laikotarpis, įvertinus daugiavariacinės regresijos analizės duomenis, buvo sukurta penkerių metų išgyvenamumo prognozavimo formulė, paskelbta „European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging“ tik 2014 metų rugsėjo mėnesį. Penkerių metų laikotarpiu iš 933 stebėtų pacientų 205 (22 proc.) mirė nuo širdinių priežasčių (progresuojantis širdies nepakankamumas – 64 proc., staigi kardialinė mirtis – 30 proc. ir mirtinas ūmus miokardo infarktas – 6 proc.). Buvo sukurti du prognoziniai modeliai, pirmajame logistinės regresijos būdu vertinant keturis rodiklius (NYHA funkcinė klasė, amžius, lytis, kairiojo skilvelio IF), antrajame – prie šių keturių dar pridedant ir H/M vertę. Apibendrinus penkerių metų stebėjimo rezultatus ir palyginus šiuos du išgyvenamumo prognozavimo modelius, H/M rodiklis leido patikslinti pacientų klinikinės eigos prognozavimą (ypač mažos rizikos pacientų, kuriems užtektų medikamentinio gydymo ir nereikėtų brangių implantuojamų prietaisų, neapsieinančių ir be galimos žalos rizikos – neadekvačių iškrūvių, guolio infekcijos, laidų dislokacijos), reklasifikacijos efektyvumas siekė 13,8 proc. ( $p=0,0001$ ). Širdies nepakankamumo NYHA I–II klasės pacientams H/M rodiklis, leidžiantis atskirti mažą penkerių metų mirštamumo riziką (5 proc. per penkerius metus arba 1 proc. per vienerius metus), buvo 2,0 (145). Atsižvelgiant atskirai į išeminės kilmės kardiopatijos pacientų rizikos prognozavimą, branduolinis SPECT tyrimas duoda dar vieną reikšmingą rodiklį –

suminį streso rodiklį (SSR) (angl. *Summed Stress Score* – SSS). 2008 metais amerikiečių pateikta plati 6383 pacientų analizė patikimai susiejo šį rodiklį su išeminių ligonių staigios mirties prognozavimu (146). Perspektyviuose tyrimuose MIBG tyrimu nustatčius H/M rodiklį  $\leq 1,9$  ir SPECT tyrimu su  $^{99m}\text{Tc}$  (techneciu) žymėtu tetrafosminu suminį rodiklį  $\geq 12$ , patikimai atskiriami pacientai, turintys didelę staigios mirties riziką ir intrakardinių defibriliatorių implantavimo poreikį (147). Taigi, naujausi branduolinės medicinos širdies vaizdinimo metodai šalia jau įprastinių klinikinių rodiklių leidžia daug tiksliau prognozuoti paciento ligos eigą ir skirtingos gydymo taktikos poreikį.

### 3. METODIKA

Šis mokslinis tyrimas atitinka Helsinkio deklaracijos principus ([www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf](http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf)).

Biomedicininiam tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimas.

Leidimo Nr. 158200-13-622-194, 2013-05-14 (žr. priedą).

**3.1. Tiriamųjų pacientų imtys.** Tyrime analizuoti duomenys VUL Santariškių klinikų Kardiologijos ir angiologijos centre tirtų ir gydytų **386** ligonių, kuriems diagnozuotas dėl įvairių priežasčių išsivystęs širdies nepakankamumas ir pagal šiuolaikines nuorodas implantuoti resinchronizuojamieji elektrokardio-stimulatoriai. Ligoniai buvo apklausiami atvykę planiniam vizitui SK konsultacinėje poliklinikoje pas Širdies nepakankamumo poskyrio kardiologą, renkami jų demografiniai duomenys, informacija apie ligos anamnezę, gretutines ligas, klinikinę paciento būklę, rizikos veiksnius, įvertinami apžiūros ir instrumentinių tyrimų rezultatai, medikamentinio gydymo taktika. Periodiškai buvo analizuojami įrašai SK medicininuose dokumentuose – vertinant pacientų sergamumą, pakartotines hospitalizacijas ir mirštamumą. Tyrimo metu pacientai ritmo sutrikimo atžvilgiu suskirstyti į homogeniškas grupes:

1. **I grupė** – pacientai, tiek prietaiso implantavimo metu, tiek ir toliau stebint išlaikę sinusinį ritmą (SR) – atitinkantys EKD gairių I klasės (A įrodymų lygmens) nuorodas; grupę sudarė 99 pacientai, grupė laikoma kontroline;
2. **II grupė** – pacientai, prietaiso implantavimo metu turėję sinusinį ritmą, tačiau vėliau stebėjimo metu jiems prasidėjo prieširdžių virpėjimas (PV) – atitinkantys EKD gairių IIa klasės (B įrodymų lygmens) nuorodas; grupę sudarė 75 pacientai;
3. **III grupė** – pacientai, prietaiso implantavimo metu turėję prieširdžių virpėjimą (tachi-bradi sindromas ar nesėkmingai vaistais kontroliuojamas tachisistolinis PV) – turintys intraskilvelinio laidumo sutrikimų – atitinkantys

EKD gairių IIa klasės (B įrodymų lygmens) nuorodas; grupę sudarė 138 pacientai;

4. **IV grupė** – pacientai, prietaiso implantavimo metu turėję prieširdžių virpėjimą (tachi-bradi sindromas ar nesėkmingai vaistais kontroliuojamas tachistolinis PV) – turintys siaurą QRS kompleksą ir susilpnėjusią KS inotropiją, tikintis didelio skilvelinės stimuliacijos procento ar planuojant ateityje AV mazgo modifikacijos procedūrą – atitinkantys EKD gairių IIa klasės (B įrodymų lygmens) nuorodas; grupę sudarė 74 pacientai.

Be tokio pacientų suskirstymo, dar buvo atlikta subanalizė visos pacientų imties viduje (386 pacientai), paskirstant pacientus pagal:

- a) **pirminę ar tęstinę elektrokardiostimuliaciją** – išskirta grupė pacientų, kuriems anksčiau pagal įprastines pastovios ilgalaikės stimuliacijos indikacijas buvo implantuoti vienalaidžiai skilveliniai elektrokardiostimulatoriai, ir stebėjimo metu, įvertinus kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos blogėjimą, nuspręsta pakeisti elektrokardiostimuliatorių patobulintu – biventrikuliniu, resinchronizuojamuoju; grupę sudarė 78 pacientai – palyginimas su pirminiais implantuotais ŠRG prietaisais – 308 pacientai;
- b) **amžių** – iš visų tiriamųjų išskirti senjorai – pacientai, kurių amžius prietaiso implantavimo metu  $\geq 70$  metų; grupę sudarė 145 pacientai – palyginimas su jaunesnių pacientų grupe – 241 pacientas.

Taip pat buvo atlikta prieširdžių virpėjimą turinčių pacientų subanalizė (visa imtis – 212 pacientų) grupės viduje, išskiriant du pogrupius: pacientų su atrioventrikulinio mazgo modifikacija – 91, ir pacientų su medikamentine dažnio kontrole – 121.

Tyrimo metu buvo sudaryta atskira perspektyviojo tyrimo grupė – resinchronizuojamojo elektrokardiostimuliacijos implantavimo nuorodas atitinkantys 67 pacientai, kuriems buvo atliktas radionuklidinis adrenerginės

širdies inervacijos vaizdinimo tyrimas su 123 jodu žymėtu metiljodobenzilguanidinu (123I-MIBG), toliau vertinant tyrimo prognozinę vertę klinikinėms pacientų baigtims, taikant skirtingus gydymo metodus (ŠRG ir optimalus medikamentinis gydymas).

Šis perspektyvusis tyrimas atitinka Helsinkio deklaracijos principus ([www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf](http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf)). Biomedicininiam tyrimui atlikti gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas Nr. 158200-06-342-83.

### **3.2. Tiriamiems pacientams atliktų tyrimų analizė.**

**3.2.1.** Įvertinama elektrokardiograma – prieš (ritmas, laidumo sutrikimo tipas – kairiosios ar dešinėsios HPK blokada, nespecifinis intraskilvelinio laidumo sutrikimas) ir po EKS implantavimo procedūros, vertinant elektrinio asinchroniškumo požymius dinamikoje (QRS komplekso plotį), ritmo ir dažnio kontrolės efektyvumą.

**3.2.2.** Įvertinami echokardiografijos duomenys – prieš ir po ŠRG prietaiso implantavimo procedūros, vertinant kairiojo skilvelio funkciją (KS IF – išstūmimo frakciją), kairiojo skilvelio galinį diastolinį ir sistolinį diametrus, dešiniojo skilvelio plotį, dviburio vožtuvo nesandarumą (laipsniuojant nuo I iki III laipsnio), triburio vožtuvo nesandarumą (laipsniuojant nuo I iki III laipsnio), menamą sistolinį spaudimą plaučių arterijoje.

**3.2.3.** Įvertinami atliktų kardiopulmoninio testo tyrimų rezultatai, esant galimybei – ir prieš, ir po stimulatoriaus implantavimo procedūros, pagal tai objektyviai įvertinant ŠRG pacientų fizinio krūvio tolerancijos pokyčius gydymo metu.

**3.2.4.** Perspektyviosios tyrimo dalies pacientams su intraskilvelinio laidumo sutrikimais, kuriems buvo atlikta miokardo perfuzijos scintigrafijos kompiuterinė tomografija ir širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimas, o po to implantuotas resinchronizuojamasis elektrokardiostimuliatorius ar tęstas optimalus medikamentinis gydymas, įvertinami šio vaizdinimo tyrimo rezultatai ir jų prognozinė vertė nuspėjant tolesnę klinikinę eigą.

**3.2.5.** Įvertinami atliktų kraujo specifinių žymenų (B tipo natriurezinis peptidas – BNP) tyrimų rezultatai prieš ir po procedūros širdies nepakankamumo sunkumo laipsniui ir gydymo efektyvumui nustatyti; įvertinami atliktų kraujo tyrimų (bendrasis kraujo tyrimas – hemoglobino kiekio, trombocitų skaičiaus, biocheminis kraujo tyrimas – kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekio) rezultatai prieš ir po procedūros.

**3.3. Tyrimo eiga ir modelis.** Tyrimas vyko nuo 2010 metų sausio mėnesio iki 2013 metų gruodžio mėnesio. Demografiniai, klinikiniai, echokardiografiniai, instrumentiniai ir laboratoriniai duomenys buvo renkami retrospektyviai ir perspektyviai pagal sudarytą tyrimo planą. Pacientai buvo stebimi Santariškių klinikų Kardiologijos ir angiologijos centro kardiologijos, širdies chirurgijos skyriuose hospitalizacijos metu ir Konsultacinės poliklinikos Širdies nepakankamumo poskyryje ambulatorinių apsilankymų metu, registruojant su gydymu susijusius klinikinės būklės pokyčius, hospitalizacijas bei nepageidaujamas baigtis – mirtis.

Iki tiriamojo laikotarpio ŠRG pacientų duomenys buvo surinkti iš ELI (elektroninės ligos istorijos) prieinamos medicininės dokumentacijos. Realus tyrimo vyksmo metu anamnezės ir demografiniai duomenys buvo renkami apklausiant ligonį, pagal galimybes atliekant kraujo ir instrumentinius tyrimus.

Atsakas į širdies resinchronizuojamąjį gydymą stebėjimo metu buvo vertinamas pagal klinikinės būklės (NYHA funkcinės klasės) pagerėjimą (NYHA mažėja) – geras, veiksmingas atsakas, arba pagal būklės išlikimą be dinamikos / pablogėjimą (NYHA didėja) / mirtį – nepakankamai veiksmingas atsakas. Taip pat vertintas sudėtinis klinikinis rodiklis (vienerių metų po procedūros išgyvenamumas be hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo ir NYHA stabilumas / pagerėjimas).

### 3 lentelė. NYHA funkcinės klasės įvertinimas

I	Įprastinis fizinis aktyvumas praktiškai neribojamas, simptomų nesukelia.
II	Fizinis aktyvumas šiek tiek apribotas: įprastinio krūvio metu atsiranda greitas nuovargis, širdies plakimas, dusulys.
III	Smarkiai sumažėjusi krūvio tolerancija: nedidelis krūvis sukelia nuovargį, širdies plakimą, dusulį.
IV	Menkiausias fizinis krūvis sukelia simptomus arba jie esti ramybės metu.

#### 3.4. Duomenų rinkimas.

3.4.1. Anamnezės ir demografiniai duomenys buvo renkami apklausiant pacientą, kartais ir jo artimuosius, surenkant duomenis iš medicininių asmens dokumentų ir asmeninės elektroninės ligos istorijos failų (SK prieinami nuo 2000 metų).

3.4.2. Kraujo tyrimai buvo atliekami naudojant įprastinę metodiką per valandą nuo kraujo paėmimo Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centre.

Hemoglobino koncentracija buvo nustatoma spektrofotometriniu metodu (analizatorius *Sysmex XE-5000*). Anemija buvo konstatuojama vadovaujantis laboratorinių žymenų tyrimo rezultatais, kai hemoglobino įvertis vyrams buvo mažesnis nei 130 g/l, o moterims – mažesnis nei 120 g/l. Trombocitų kiekis buvo laikomas sumažėjusiu, kai trombocitų skaičius  $<140$  ( $\times 10^9/l$ ).

Kreatinino koncentracija veniniame kraujyje nustatyta naudojant klinikinę cheminę *Dimension RxL* sistemą (Dade Behring, JAV). Kreatinino kiekis kraujyje buvo laikomas padidėjusiu, kai vyrams pasiekdavo  $>115$   $\mu\text{mol/l}$ , moterims  $>97$   $\mu\text{mol/l}$ . Glomerulų filtracijos greitis (GFG) buvo skaičiuojamas pagal MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) formulę. Sutrikusi inkstų funkcija buvo konstatuojama vadovaujantis laboratorinių žymenų tyrimo rezultatais, kai GFG įvertis  $<60$   $\text{ml/min/1,73 m}^2$ .



Šlapimo rūgšties koncentracija veniniame kraujyje nustatyta, naudojant klinikinę cheminę *Dimension RxL* sistemą (reagentai *Dade Behring*, JAV). Šlapimo rūgšties kiekis kraujyje buvo laikomas padidėjusiu, kai vyrams viršydavo >428 mcmol/l, moterims >357 mcmol/l.

BNP (B tipo natriurezinio peptido) koncentraciją veniniame kraujyje nustačius lėtinio širdies nepakankamumo sąlygomis, padidėjusia BNP verte buvo laikoma >35 ng/l (ūmaus širdies nepakankamumo sąlygomis >100 ng/l).

**3.4.3. Elektrokardiogramos vertinimas.** Elektrokardiografinis (EKG) tyrimas buvo atliekamas atvykus į SK Konsultacinę polikliniką ar stacionaro skyrius daugiakanaliu elektrokardiografu *PAGE Write Trim III (PHILIPS)*. Buvo vertinamos standartinės I, II, III derivacijos, sustiprintos unipolinės galūnių aVR, aVL, aVF derivacijos, unipolinės krūtininės V1, V2, V3, V4, V5, V6 derivacijos. Taip pat buvo vertinamos ir pacientų atsivežtos ambulatorinėmis sąlygomis atliktos elektrokardiogramos.

EKG parametrai (nuosavo ar prieš ŠRG prietaiso implantavimą buvusio QRS komplekso morfologija):

- KHPK blokada – QRS  $\geq 120$  ms, QS ar rS komplekso forma V1 EKG derivacijoje, plati R banga 1-oje standartinėje ar V6 derivacijoje;
- DHPK blokada – QRS  $\geq 120$  ms, qR ar rSR' V1 derivacijoje, plati S banga I, V5 ir 6 derivacijoje;
- intraskilvelinio laidumo sutrikimas – QRS  $\geq 120$  ms, be tipinių KHPK ar DHPK blokados požymių;
- Siauras QRS – QRS trukmė <120 ms.

**3.4.4. Echokardiogramos vertinimas.** Echokardiografinis tyrimas buvo atliekamas aparatais *Vivid* (GE Healthcare) ar *Philips* (įprastai naudojamais SK Širdies ir kraujagyslių ligų klinikoje pacientų tyrimams), naudojant 4,0 mHz daviklį.

Bendrąją KS funkciją vertinome vizualiai arba naudodami Simpsono diskų sumos metodą, taip nustatydami KS IF.

Įprastiniai kairiojo skilvelio echokardiografiniai matavimai atlikti remiantis 2005 m. Amerikos echokardiografijos asociacijos parengtomis širdies ertmių matavimo rekomendacijomis. Dešiniojo skilvelio diametras vertintas atsižvelgiant į 2010 m. publikuotas Amerikos echokardiografijos asociacijos suaugusiųjų dešinėsios širdies echokardiografinio ištyrimo rekomendacijas.

Priekrūtinkaulinės ilgosios KS ašies echokardiografiniuose vaizduose matuoti rodikliai – kairiojo skilvelio galinis diastolinis diametras (KSGDD) cm, kairiojo skilvelio galinis sistolinis diametras (KSGSD) cm.

Dviburio ir triburio vožtuvo nesandarumo laipsniai nustatyti pagal Europos echokardiografijos asociacijos 2010 m. natūralių vožtuvų nesandarumo vertinimo rekomendacijas. (Nesandarumas 0 = nėra ar įprastinis, 1 = nedidelio laipsnio, 2 = vidutinio laipsnio, 3 = didelio laipsnio).

Menamas sistolinis slėgis plaučių arterijoje buvo nustatomas pagal sistolinės nesandarumo tėkmės per TV gradientą.

**3.4.5. Kardiopulmoninio (spiroergometrijos) testo vertinimas.** Spiroergometrijos tyrimui atlikti Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose naudotas Vmax aparatas, tyrimas atliekamas pagal „Metodines rekomendacijas širdies ir kraujagyslių ligų specialistams“, išleistas 2007 metais, vykdant Rytų ir Pietryčių Lietuvos gydymo įstaigose dirbančių gydytojų profesinės kvalifikacijos ugdymo ir tobulinimo projektą. Buvo tiriamas hemodinamikos ir plaučių ventiliacijos atsakas į dozuotą fizinį krūvį, analizuojant dujų koncentracijos kitimą kvėpavimo takuose bei elektrokardiografijos duomenis fizinės apkrovos metu. Atliekant tyrimą buvo taikomas progresyviai didėjantis kas minutę krūvis (nuolatinės rampos protokolas). Buvo vertintas esant krūvio maksimumui (pikui) suvartojamas deguonies kiekis  $VO_2max$ , išreiškiamas ml/kg kūno svorio/min bei procentais nuo pacientui priklausančios normos.

**3.4.6. Radionuklidinio širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo tyrimo vertinimas.** Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimui Vilniaus universiteto

ligoninių Santariškių klinikose naudota dviejų detektorių rotacinė gama kamera GE Infinia (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA).

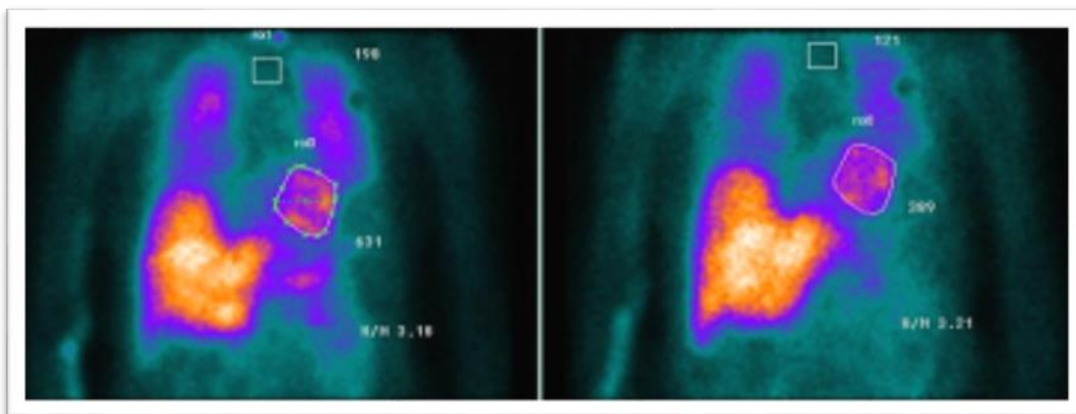
Prieš tyrimą visi pacientai buvo informuojami apie numatomą tyrimą, jo trukmę, naudojamas priemones, pasirašė informuoto asmens sutikimą. Prieš tyrimą pacientams buvo skiriami skydliaukę blokuojantys vaistai, siekiant apsaugoti skydliaukę nuo galimo laisvo jodo  $^{123}\text{I}$ -MIBG tirpale. Skydliaukę buvo blokuojama skiriant kalio perchlorato (500 mg suaugusiems pacientams). Jei pacientas nėra alergiškas jodui, buvo skiriamas geriamasis kalio jodido tirpalas ar liugolio tirpalas (130 mg jodo ekvivalento) vadovaujantis EANM gairėmis.  $^{123}\text{I}$ -MIBG tirpalas per intraveninio kateterio kaniulę buvo lėtai sušvirkščiamas į poodinę veną (radiofarmacinio preparato injekcijos trukmė 1–2 min). Tyrimo metu skirta vidutinė  $225 \pm 17$  MBq aktyvumo  $^{123}\text{I}$ -MIBG dozė.

Visiems 67 perspektyviajame tyrime dalyvavusiems ŠN sergantiems pacientams buvo apskaičiuoti bendrosios adrenerginės inervacijos rodikliai: ankstyvi ir vėlyvi H/M rodikliai bei WR rodiklis. Regioninės širdies adrenerginės inervacijos rodikliai, įvertinti ŠN sergantiems pacientams: ankstyvas ir vėlyvas denervacijos rodikliai, denervacijos rodiklių skirtumas, ankstyvas ir vėlyvas denervacijos išplitimas procentais, denervacijos išplitimo procentų skirtumas.

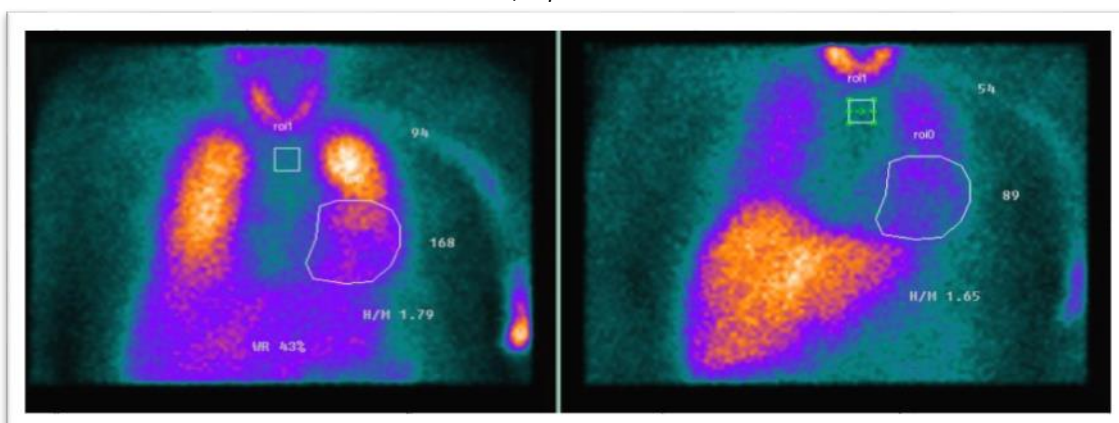
Ankstyvasis skenavimas pradedamas, praėjus 15 minučių po intraveninės  $^{123}\text{I}$ -MIBG injekcijos. Pirma buvo atliekamas dvimatis plokštuminis krūtinės ląstos priekinės dalies skenavimas pacientui gulint ant nugaros, po jo – krūtinės ląstos SPECT. Praėjus 4 valandoms po injekcijos, kartojamas vėlyvas dvimatis krūtinės ląstos priekinės dalies skenavimas ir vėlyvas krūtinės ląstos SPECT.

Širdies adrenerginės inervacijos scintigrafinių vaizdų tinkamai interpretacijai buvo atliekama nuosekli dvimačių ir SPECT vaizdų analizė:

1. Nerekonstruotų vaizdų analizė, įvertinant scintigrafinių vaizdų atlikimo kokybę, kairiojo skilvelio dydį, radiofarmacinio preparato susitelkimą gretimuose organuose: kepenyse, plaučiuose:

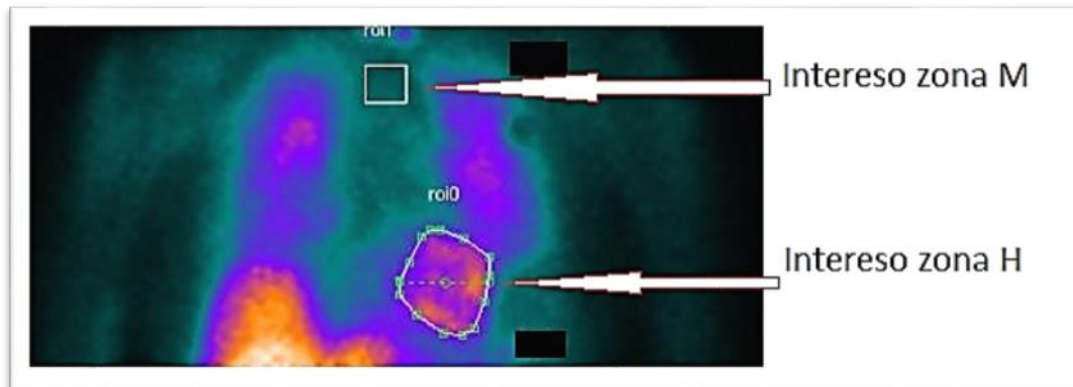


**1 pav.** Normalus bendrosios širdies adrenerginės inervacijos su  $^{123}\text{I}$ -MIBG tyrimas. Ankstyvas H/M rodiklis 3,18, vėlyvas H/M rodiklis 3,21, WR rodiklis 26,7 proc.



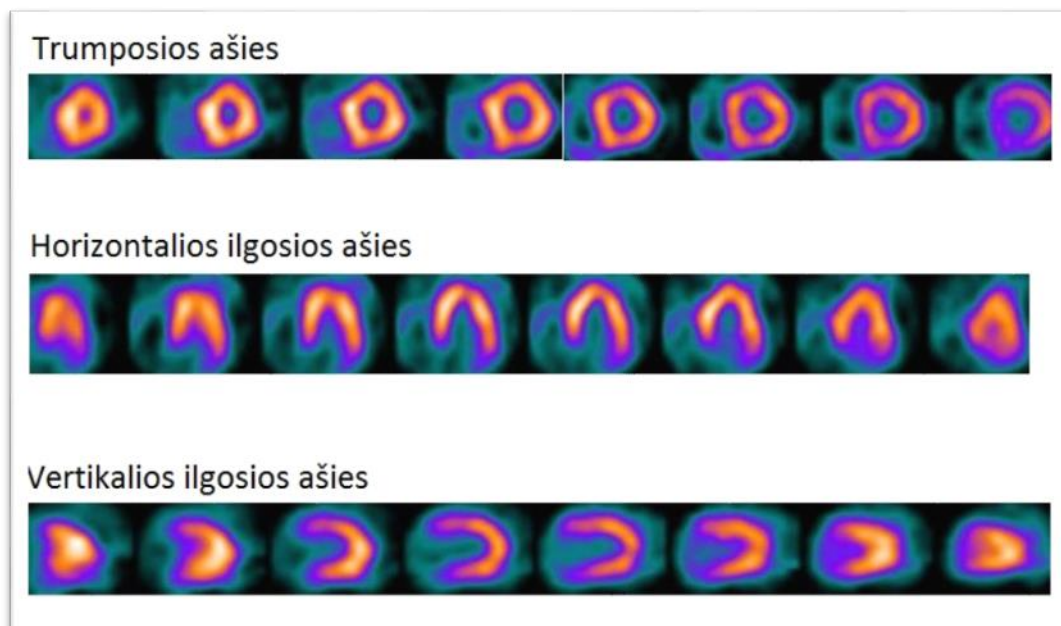
**2 pav.** Apžvalginis dvimačio skenavimo vaizdas, vertinant preparato kaupimąsi gretimuose organuose – plaučiuose ir kepenyse

2. Dvimačių (plokštuminių) scintigrafinių vaizdų priekinės krūtinės ąstos dalies H/M santykio kiekybinis įvertinimas:

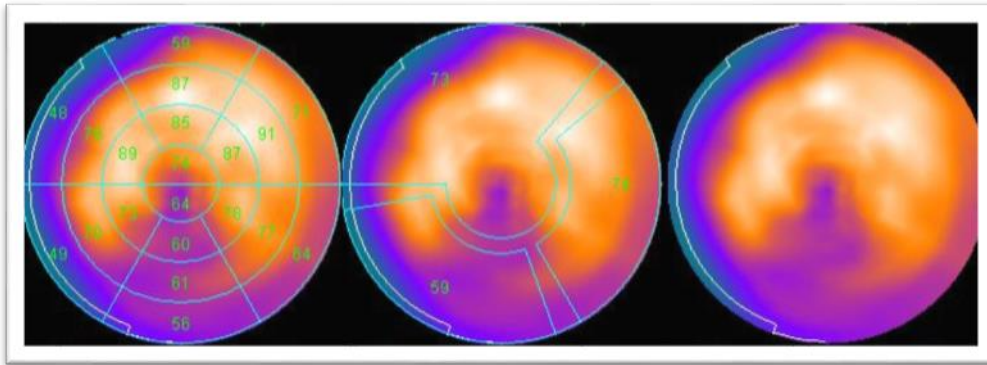


*3 pav. H ir M intereso zonos, skaičiuojant H/M rodiklį ir kitus išvestinius parametrus*

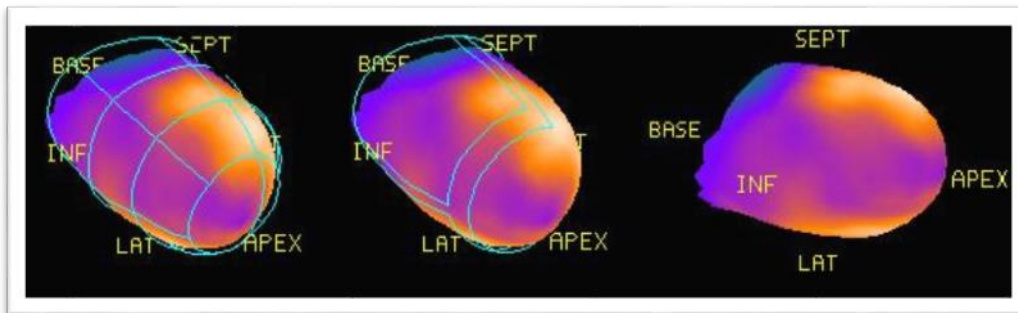
3. Standartinių kairiojo skilvelio plokštumų pjūvinių SPECT vaizdų, polinių diagramų ir trimačių scintigrafinių vaizdų analizė – pusiau kiekybinis vertinimas:



*4 pav. Kairiojo skilvelio trijų standartinių plokštumų pjūviai*



5 pav. Polinių diagramų (plokštuminių žemėlapių) kairiojo skilvelio scintigrafinis vaizdas



6 pav. Tūrinis (trimatis) kairiojo skilvelio scintigrafinis vaizdas

123I-MIBG susitelkimas širdies kairiajame skilvelyje kiekybiškai įvertinamas dvimačiuose vaizduose, apskaičiuojant širdies ir tarpuplaučio (angl. *H/M* – *heart to mediastinum ratio*) rodiklį bei išsiplovimo (angl. *WR* – *washout ratio*) rodiklį. *H/M* santykis yra skaičiuojamas ankstyvuose ir vėlyvuose dvimačiuose vaizduose (ankstyvas ir vėlyvas *H/M*).

*H/M* santykio apskaičiavimui dvimačiuose priekinės krūtinės ląstos scintigrafiniuose vaizduose kairiojo skilvelio ribose yra apibrėžiama intereso zona *H* (*heart*), o viršutiniame tarpuplaučtyje, vidurio linijoje, yra apibrėžiama 7x7 taškų intereso zona *M* (*mediastinum*) (3 pav.). Santykio skaičiavimui yra naudojamas 123I-MIBG susitelkimo kairiajame skilvelyje impulsų skaičius ir susitelkimo tarpuplaučtyje impulsų skaičius.

H/M vidutinio susitelkimo santykis skaičiuojamas pagal formulę:

$$H / M = \frac{H}{M}$$

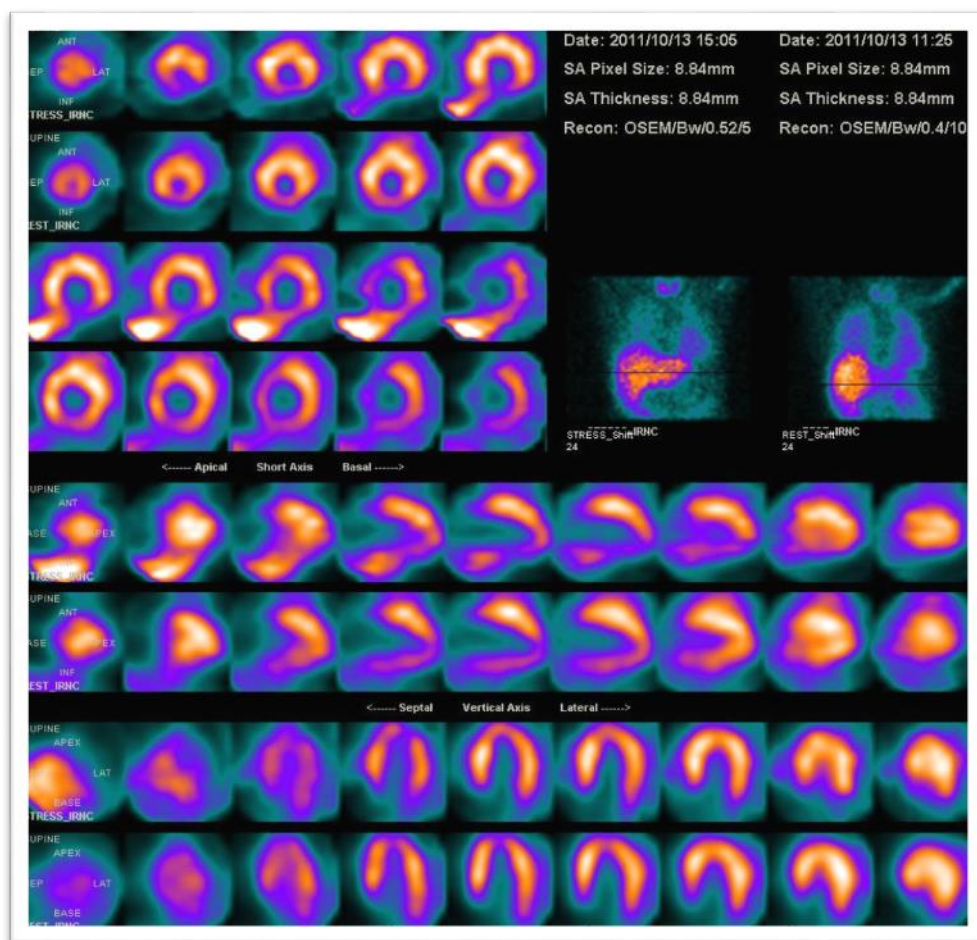
*(H/M – širdies ir tarpuplaučio impulsų santykis, H – širdies impulsų skaičius, M – tarpuplaučio impulsų skaičius)*

Turint ankstyvų ir vėlyvų scintigrafinių vaizdų H/M santykių skaitmeninę išraišką, apskaičiuojamas WR rodiklis, įvertinant 123I MIBG pusinės eliminacijos laiką ir foninį telkimąsi:

$$WR = \frac{(H \text{ ankstyvas} - M \text{ ankstyvas}) - ((H \text{ vėlyvas} - M \text{ vėlyvas}) \times 1,21)}{(H \text{ ankstyvas} - M \text{ ankstyvas})} \times 100$$

*(WR – išsiplovimo rodiklis, H – širdies impulsų skaičius, M – tarpuplaučio impulsų skaičius)*

Širdies 123I-MIBG SPECT vaizdų analizei tomografiniai kairiojo skilvelio scintigrafiniai vaizdai pateikiami trijose tipinėse projekcijose: trumposios ašies, horizontalios ilgosios ašies ir vertikalios ilgosios ašies. Ankstyvi ir vėlyvi kairiojo skilvelio MIBG SPECT vaizdai pateikiami lygiagrečiai šalia.



7 pav. 123I-MIBG SPECT pjūvinių vaizdų pateikimas ekrane

Šalia tipinių vaizdų pateikiami širdies 123I-MIBG SPECT vaizdų plokštuminiai žemėlapiai (5 pav.) ir trimačiai (tūriniai) vaizdai (6 pav.) palengvina širdies adrenerginės inervacijos tolygumo sutrikimo (denervacijos srities), jo lokalizacijos ir išplitimo įvertinimą. Širdies regioninės adrenerginės inervacijos sutrikimai vertinami pasirinkus 17 segmentų kairiojo skilvelio modelį. Adrenerginės inervacijos sutrikimai kairiajame skilvelyje vertinami pusiau kiekybiškai 5 balų skale kiekviename segmente: 0 – nesutrikusi adrenerginė inervacija, 1 – mažai sutrikusi adrenerginė inervacija, 2 – vidutiniškai sutrikusi adrenerginė inervacija, 3 – labai sutrikusi adrenerginė inervacija, 4 – adrenerginės inervacijos defektas, remiantis Amerikos širdies asociacijos (AHA) rekomendacijomis (148). Ankstyvas ir vėlyvas širdies denervacijos rodikliai apskaičiuojami sudedant visus balus 17-oje segmentų



atitinkamai ankstyvuose ir vėlyvuose SPECT vaizduose. Šių rodiklių skirtumas apskaičiuotas atimant iš ankstyvų vėlyvus denervacijos rodiklius. Ankstyvas ir vėlyvas denervacijos rodikliai konvertuojami į procentinę kairiojo skilvelio denervacijos išraišką, įtraukiant tiek denervuoto miokardo plotą (segmentais), tiek miokardo denervacijos raišką segmente (balais). Skaičiuojama pagal formulę:

$$\text{denervacijos išplitimas \%} = \frac{\text{denervacijos rodiklis}}{68} \times 100\%$$

(68 yra maksimalus denervacijos rodiklis = 4 balai × 17 segmentų)

**3.5. Duomenų statistinė analizė.** Apskaičiuoti kiekybinių rodiklių vidurkiai, standartinis nuokrypis (SD). Kokybiniai rodikliai pateikiami dažniu (n) ir procentais (%). Dviejų nepriklausomų grupių kiekybinių rodiklių vidurkiams palyginti taikytas *Student t* testas, nes rodikliai pasiskirstę pagal normalųjį (Gauso) skirstinį. Normališkumo tikrinimui naudotas Kolmogorovo-Smirnovo testas.

Tais atvejais, kai lyginti daugiau nei dviejų grupių kiekybiniai rodikliai, taikyta dispersinė analizė ANOVA (nelygių dispersijų atveju naudota *Welch* testo statistika). Atmetus hipotezę apie vidurkio lygybę tarp daugiau nei dviejų grupių, papildomai pagal šį rodiklį buvo lyginamos tiriamųjų grupės poromis. Tam naudotas Tukey HSD *Post Hoc* testas. Tiriamųjų grupių skirtumai pagal kokybinius požymius įvertinti taikant *Chi* kvadrato ( $\chi^2$ ) testą.

Vertinant atskirų parametrų pokyčius laike (pradinis rezultatas ir rezultatas po metų) taikytas Student porinis t testas.

Koreliacija tarp kintamųjų buvo skaičiuojama taikant Pearson koeficientą.

ROC (angl. Receiver Operating Characteristic curve) analizės metu pagal optimalų jautrumo ir specifiškumo santykį buvo nustatomos kritinės skirtingų parametų vertės pacientų mirštamumui ar klinikinės eigos pablogėjimui.

Išgyvenamumo kreivės pacientų hospitalizacijoms ir mirtims, atsižvelgiant į skirtingus klinikinius parametrus, buvo sudaromos pagal Kaplan Meier metodą, o grupės tarpusavy lyginamos pagal Log rank kriterijų. Cox regresinė analizė buvo taikoma apskaičiuojant rizikos santykį (HR – hazard ratio) pacientui mirti, jei jis pasižymi skirtingomis klinikinėmis charakteristikomis.

Visiems vertinimams pasirinktas reikšmingumo lygmuo  $\alpha = 0,05$ . Tyrimo statistinė analizė atlikta naudojant SPSS 18.

## 4. REZULTATAI

**4.1. Bazinė visos tiriamųjų pacientų imties charakteristika bei klinikinių baigčių analizė.** Visą tiriamųjų grupę sudarė 386 pacientai, kuriems nuo 2002 metų pradžios iki 2013 m. gruodžio 31 d. buvo implantuoti širdies resinchronizuojamieji elektrokardiostimuliatoriai. Vertinant pagal pradinį pacientų širdies elektrinio laidumo sutrikimo tipą – didžiąją dalį sudarė kairiosios Hiso pluošto kojytės blokada – 257 pacientai (66,6 proc.). Apie penktadalį – 86 pacientai (22,3 proc.) – sudarė siaurų QRS pacientai, kuriems resinchronizuojamieji stimuliatoriai buvo implantuoti, ateityje tikintis didelio skilvelinės stimuliacijos procento, galinčio bloginti ir taip jau sumažėjusią kairiojo skilvelio funkciją.

Labai nedideles grupes sudarė kitokius nei KHPK blokada laidumo sutrikimus turintys pacientai – dešinėsios Hiso pluošto kojytės blokada diagnozuota 17 pacientų (4,4 proc.), nespecifiniai intraskilvelinio laidumo sutrikimai – 26 pacientams (6,7 proc.).

**4 lentelė.** Palyginamoji visų pradinių charakteristikų lentelė paskirsčius tiriamuosius pagal pirminio QRS pobūdį – laidumo sutrikimo tipą

	Visi (n=386)	Siaurų QRS (n=86)	KHPKB (n=257)	DHPKB (n=17)	ISLS (n=26)	p
Amžius, vid±SD, m	65,45±11,59	63,93±10,85	65,69±11,82	68,53±11,85	66,17±11,46	0,411
KSIF, vid±SD, %	28,78±9,29	32,03±9,27	27,85±9,15	30,94±10,23	25,73±7,34	<b>0,001</b>
QRS, vid±SD, ms	162,37±38,76	101,44±14,74	182,47±22,12	161,82±13,81	167,12±16,64	<b>0,000</b>
KSGDD, vid±SD, cm	6,62±0,96	6,22±0,84	6,74±0,97	6,55±0,73	6,73±1,04	<b>0,000</b>
KSGSD, vid±SD, cm	5,43±1,13	4,94±1,02	5,57±1,12	5,01±1,00	5,81±1,13	<b>0,000</b>
MVN, vid±SD, laipsn.	1,65±0,66	1,55±0,60	1,67±0,68	1,70±0,41	1,82±0,78	0,325
Lytis, n (%) Moterys	106 (27,5)	25 (29,1)	75 (29,2)	3 (17,6)	3 (11,5)	0,201
Lytis, n (%) Vyrai	280 (72,5)	61 (70,9)	182 (70,8)	14 (82,4)	23 (88,5)	
II NYHA klasė, n (%)	8 (2,1)	3 (3,5)	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0,830
III NYHA klasė, n (%)	278 (72)	62 (72,1)	186 (72,4)	13 (76,5)	17 (65,4)	
IV NYHA klasė, n (%)	100(25,9)	21 (24,4)	66 (25,7)	4 (23,5)	9 (34,6)	
Išeminė KMP, n (%)	115 (29,8)	23 (26,7)	73 (28,4)	5 (29,4)	14 (53,8)	<b>0,009</b>
Dilatacinė KMP, n (%)	85 (22)	11 (12,8)	66 (25,7)	3 (17,6)	5 (19,2)	
H-AKMP, n (%)	140 (36,3)	45 (52,3)	84 (32,7)	6 (35,3)	5 (19,2)	
Vožtuvinė KMP, n (%)	46 (11,9)	7 (8,1)	34 (13,2)	3 (17,6)	2 (7,7)	
Buvęs MI, n(%)	95 (24,6)	20 (23,3)	58 (22,6)	6 (35,3)	11 (42,3)	0,107
Buvusi AKŠ op., n (%)	53 (13,7)	15 (28,3%)	29 (54,7)	2 (3,8)	7 (13,2)	0,103
AoV protezas, n (%)	43 (11,1)	5 (5,8)	32 (12,5)	3 (17,6)	3 (11,5)	0,303
Buvęs insultas, n (%)	38 (9,8)	6 (7,0)	30 (11,7)	0 (0)	2 (7,7)	0,289
Skydliaukės pat., n (%)	57 (14,7)	17 (19,8)	37 (14,4)	1 (5,9)	2 (7,7)	0,280
CD, n (%)	63 (16,3)	21 (24,4)	35 (13,6)	1 (5,9)	6 (23,1)	0,052
Arter hipertenz., n (%)	199 (51,5)	50 (58,1)	124 (48,2)	11 (64,7)	14 (53,8)	0,278

	Visi (n=386)	Siaurų QRS (n=86)	KHPKB (n= 257)	DHPKB (n=17 )	ISLS (n=26 )	p
LOPL, n (%)	41 (10,6)	7 (8,1)	31 (12,1)	0 (,0)	3 (11,5)	0,367
PAL, n (%)	25 (6,5)	7 (8,1)	16 (6,2)	0 (,0)	2 (7,7)	0,646
Prieširdžių virp., n (%)	212 (54,9)	74 (86,0)	117 (45,5)	9 (52,9)	12 (46,2)	<b>0,000</b>
Buvusi stimul., n (%)	78 (20,2)	2 (2,3)	76 (29,6)	0 (,0)	0 (,0)	<b>0,000</b>
AVM modif., n (%)	98 (25,4)	37 (43,0)	56 (21,8)	4 (23,5)	1 (3,8)	<b>0,000</b>
SR -> PV, n (%)	75 (19,4)	7 (8,1)	59 (23,0)	5 (29,4)	4 (15,4)	<b>0,015</b>
Medikamentai, n (%)						
Orfarinas	284 (73,6)	78 (90,7)	175 (68,1)	13 (76,5)	18 (69,2)	<b>0,001</b>
Aspirinas/klopidogrelis	86 (22,3)	6 (7,0)	66 (25,7)	6 (35,3)	8 (30,8)	<b>0,001</b>
Beta blokatoriai	326 (84,5)	75 (87,2)	213 (82,9)	16 (94,1)	22 (84,6)	0,533
AKFI/ARB	256 (66,3)	54 (62,8)	174 (67,7)	11 (64,7)	17 (65,4)	0,866
Kilpiniai diuretikai	327 (84,7)	73 (84,9)	217 (84,4)	14 (82,4)	23 (88,5)	0,946
MRA	218 (56,5)	53 (61,6)	142 (55,3)	7 (41,2)	16 (61,5)	0,395
Digoksinas	98 (25,4)	34 (39,5)	55 (21,4)	3 (17,6)	6 (23,1)	<b>0,008</b>
Amiodaronas	54 (14)	8 (9,3)	40 (15,6)	2 (11,8)	4 (15,4)	0,530
Nitratai	26 (6,7)	4 (4,7)	16 (6,2)	2 (11,8)	4 (15,4)	0,214
Statinai	63 (16,3)	7 (8,1)	44 (17,1)	5 (29,4)	7 (26,9)	<b>0,035</b>

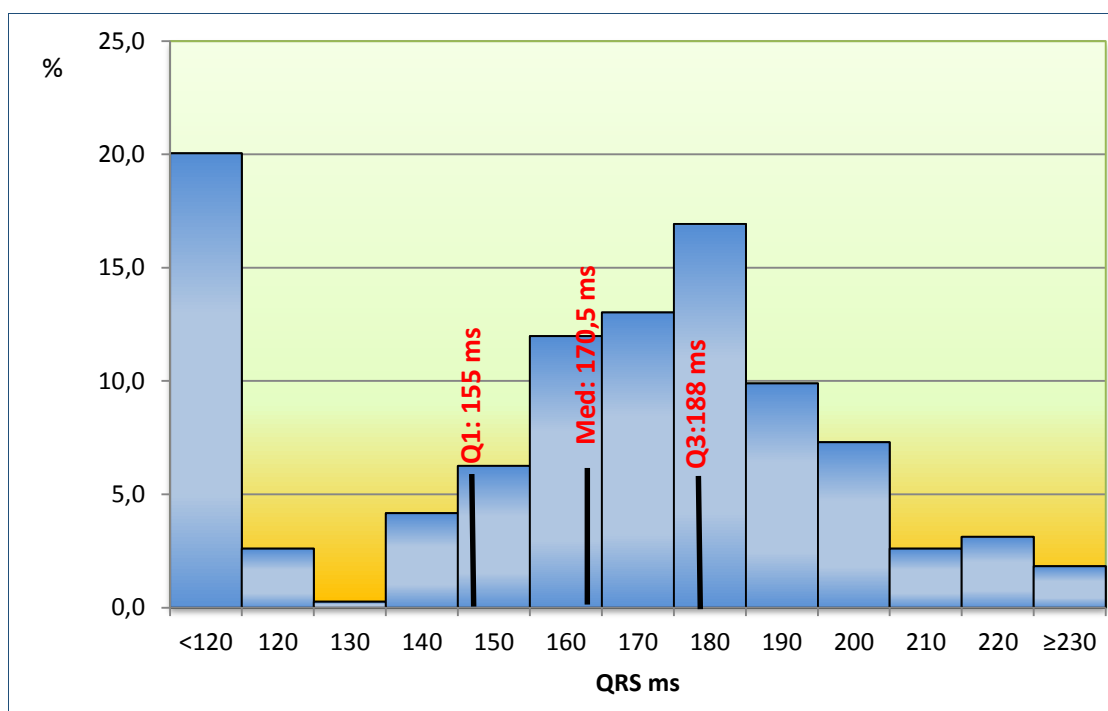
KHPKB – kairiosios Hiso pluošto kojų blokada, DHPKB – dešinėsios Hiso pluošto kojų blokada, ISLS – intraskilvelinio laidumo sutrikimas, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis diametras; KSGSD – kairiojo skilvelio galinis sistolinis diametras; MVN – dviburio vožtuvo nesandarumas laipsniais; KMP – kardiomiopatija; H-AKMP – hipertenzinė aritmogeninė KMP; MI – miokardo infarktas; AKŠ op. – aortokoronarinio šuntavimo operacija; AoV – aortos vožtuvas; CD – cukrinis diabetas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PAL – periferinė arterijų liga; AVM – atrioventrikulinis mazgas; SR – sinusinis ritmas; PV – prieširdžių virpėjimas; AKFI – adenozinę konvertuojančio fermento inhibitoriai; ARB – adenozino receptorių blokatoriai; MRA – mineralokortikoidų receptorių antagonistai.

Vidutinis pacientų amžius buvo  $65,4 \pm 11,6$  metų, skirtingo laidumo grupėse jis labiau neišsiskyrė. Kiek daugiau nei ketvirtą dalį sudarė moterys (106 pacientės – 27,5 proc.). Didžioji dalis pacientų turėjo funkciškai reikšmingą širdies nepakankamumą – jie buvo NYHA III funkcinės klasės (278 pacientai – 72 proc.). Apie 25 procentai ligonių buvo kraštutiniai sunkios funkcinės būklės, jaučiantys negalavimus ramybėje. Pacientų pasiskirstymas pagal funkcinį pajėgumą skirtingo laidumo grupėse taip pat neišsiskyrė.

Maždaug trečdalis pacientų sirgo išeminės kilmės širdies nepakankamumu (115 ligonių – 29,8 proc.), didžioji jų dalis praeityje buvo persirgę miokardo infarktu, maždaug pusei atlikta aortokoronarinių jungčių operacija (53 pacientai). Būtent išeminės kilmės kardiopatija dominavo nespecifinio intraskilvelio laidumo sutrikimo grupėje (53 proc. visų pacientų), kas atitiktų poinfarktinio randinio miokardo sukeltą elektrinio impulso sklidimo sutrikimą. Tarp likusių neišeminės kilmės kardiopatijos tipų dominavo hipertenzinė aritmogeninė kardiopatija (140 pacientų – 36,6 proc.), apie penktadalį sudarė dilatacinė kardiopatija ir 10 procentų – vožtuvų patologijos sukeltas širdies nepakankamumas (dažniausiai susijęs su mechaninio protezo (aortos vožtuvo) kardiopatija. Kiek daugiau nei pusė pacientų (199 ligoniai – 51,5 proc.) praeityje sirgo arterine hipertenzija, maždaug tiek pat (212 ligonių – 54,9 proc.) prietaiso implantavimo metu turėjo ritmo sutrikimą – prieširdžių virpėjimą. Daugiausiai hipertenzinės aritmogeninės kardiopatijos atvejų buvo siaurų QRS grupėje (52,3 proc.), ten dominavo ir prieširdžių virpėjimo pacientai (86 procentai). Maždaug penktadalis visų pacientų prieš ŠRG prietaiso implantavimą jau turėjo implantuotą pastovų ritmo vediklį, dažniausiai su dideliu procentu skilvelinės stimuliacijos, labai sutrikdančios intraskilvelinį laidumą ir išplečiančios QRS kompleksą. Apie ketvirtadaliui pacientų (25,4 proc. – visi jie turėjo medikamentiškai nekontroliuojamą tachisistolinį prieširdžių virpėjimą) buvo atlikta atrioventrikulinio mazgo modifikacija, radiodažninės

abliacijos būdu sukeliant visišką atrioventrikulinę blokadą ir paciento priklausomybę nuo implantuoto dirbtinio ritmo vediklio. Patikimai daugiausia šių procedūrų buvo atlikta siaurų QRS grupėje. Beveik penktadaliui visų pacientų (75 ligoniai – 19,4 proc.) ritmas sutriko – perėjo į prieširdžių virpėjimą, jau implantavus ŠRG prietaisą. Tai sudarė netgi 43 proc. visų sinusinio ritmo pacientų. Patikimai dažniau ritmas triko ligoniams, turintiems DHPK blokadą (apie 29,4 proc.).

Analizuojant medikamentinio gydymo tendencijas – tik antikoagulantų ir antiagregantų vartojimas labiau išsiskyrė skirtingo laidumo grupėse – per 90 proc. siaurų QRS grupės pacientų vartojo netiesioginio veikimo antikoagulantus, tai atitiktų ir ritmo sutrikimo dominavimą šioje grupėje. Atitinkamai šioje grupėje buvo mažai vartojami antiagregantai, palyginti su kitų grupių pacientais (7 proc. ir 30 proc.). Beta blokatorių vartojimas dominavo iš visų vaistų ir atitiko optimalaus medikamentinio gydymo nuorodas – vidutiniškai 85 proc. pacientų visose grupėse vartojo šiuos vaistus. AKFI/ARB vartojimas buvo mažesnis, svyravo grupėse apie 65 proc., tai greičiausiai buvo susiję su gana sunkiu tiriamųjų širdies nepakankamumu, lydimu hipotenziją sukeliančių vaistų netoleravimo ir inkstų funkcijos nepakankamumo. Panašus skaičius visų grupių pacientų vartojo kilpinius diuretikus (furosemidą, torasemidą) – apie 85 proc. Gerokai mažesnis buvo mineralkortikoidų receptorių antagonistų (MRA) vartojimas (55–60 proc.), galbūt susijęs su inkstų funkcijos blogėjimu ir hiperkalemijos pavojumi. Santykinai menkas buvo statinų vartojimas (bendrai – 63 pacientai, 16,3 proc.), patikimai didesnis DHPK ir nespecifinio laidumo sutrikimo grupėse (iki 30 proc. pacientų), labiau dominuojant išeminio tipo kardiopatijai. Taip pat ir digoksino vartojimas buvo patikimai didesnis siaurų QRS grupėje, taikant tiems pacientams maksimalią medikamentinę PV dažnio kontrolę.



**8 pav.** Pradinio QRS komplekso pločio pasiskirstymas visoje grupėje

Visos tiriamųjų grupės klinikinų baigčių analizė tyrimo pabaigoje (vidutinis stebėjimo laikotarpis  $27,9 \pm 24,7$  mėnesio).

**5 lentelė.** Visų tiriamųjų klinikinė būklė ir baigtys stebėjimo laikotarpio pabaigoje

	1 metai	2 metai	3 metai	Bendras per visą stebėjimo laikotarpį
Mirštamumas n (%) kasmet	32 (8,3 %)	17 (4,4 %)	19 (4,9 %)	80 (20,7 %)
Mirštamumas n (%) sumuojant	32 (8,3 %)	49 (12,7 %)	68 (17,6 %)	80 (20,7 %)
Hospitalizacijos n (%) kasmet	95 (24,6 %)	41 (10,6 %)	21 (5,4 %)	187 (48,4 %)
Hospitalizacijos n (%) sumuojant	95 (24,6 %)	136 (35,2 %)	157 (40,7 %)	187 (48,4 %)
Mirtis ar hospitalizacijos n (%) kasmet	117 (30,3 %)	49 (12,7 %)	29 (7,5 %)	225 (58,3 %)
Mirtis ar hospitalizacijos n (%) sumuojant	117 (30,3 %)	166 (43,0 %)	195 (50,5 %)	225 (58,3 %)

Pirmųjų metų mirštamumas visoje stebėjimo grupėje buvo didžiausias ir sudarė 8,3 proc. (32 pacientai), antraisiais ir trečiaisiais metais mirė atitinkamai dar po 4,5 proc. pacientų. Visu stebėjimo laikotarpiu mirštamumas sudarė 20,7 proc. (80 pacientų). Pirmaisiais metais buvo didžiausias ir hospitalizacijų procentas – beveik ketvirtadalis pacientų buvo stacionarizuoti (95 ligoniai – 24,6 proc.). Antraisiais ir trečiaisiais metais hospitalizacijų sumažėjo atitinkamai perpus – 10,6 proc. ir 5,4 proc. Per visą stebėjimo laikotarpį beveik pusė pacientų patyrė širdies nepakankamumo eigos pablogėjimą, dėl to prireikė gydyti stacionare (48,4 proc.). Vertinant sudėtinį rodiklį – mirtį arba hospitalizaciją dėl širdies nepakankamumo pablogėjimo – beveik šešiasdešimt procentų pacientų (58,3 proc.) per visą stebėjimo laikotarpį turėjo įvykių, tai tik patvirtina teiginius, jog lėtinio širdies nepakankamumo kategorijos pacientams reikia nemažos dalies sveikatos apsaugai skiriamų finansų.

**6 lentelė.** *Klinikinė eiga per pirmuosius stebėjimo metus*

	Visi (n=386)	Siaurų QRS (n=86)	KHPKB (n= 257)	DHPKB (n=17 )	ISLS (n=26 )	p
NYHA I po 1 metų	1 (0,26 %)	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,066
NYHA II po 1 metų	113 (29,3 %)	27 (31,4 %)	80 (30,9 %)	6 (35,3 %)	0 (0,0 %)	
NYHA III po 1 metų	173 (44,8%)	44 (51,2%)	106 (41,4%)	7 (41,2%)	16 (61,5%)	
NYHA IV/mirtis po 1 metų	99 (25,6 %)	15 (17,4 %)	70 (27,3 %)	4 (23,5 %)	10 (38,5 %)	
Stabilūs	146 (37,8 %)	38 (44,2 %)	88 (34,4 %)	5 (29,4 %)	15 (57,7 %)	0,212
Gerėjimas 1 NYHA	155 (40,1 %)	35 (40,7 %)	108 (41,8 %)	8 (47,1 %)	4 (15,4 %)	
Gerėjimas 2 NYHA	1 (0,26 %)	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Pablogėjo/ mirė	84 (21,8 %)	13 (15,1 %)	60 (23,4 %)	4 (23,5 %)	7 (26,9 %)	



Per pirmuosius metus po ŠRG prietaiso implantavimo maždaug tas pats skaičius ligonių išliko blogos būklės (100 vs 99 pacientai), trečdalis jų (32 pacientai – 8,3 proc. visų stebėtų) stebėjimo laikotarpiu mirė, 67 liko NYHA IV funkcinės klasės.

Likusiems pacientams per pirmus metus nustatytas akivaizdus funkcinis pagerėjimas – 30 proc. pacientų atsidūrė NYHA II funkcinėje klasėje, prieš implantavimą tokių buvo tik 2 proc. Beveik 45 proc. ligonių būklė stabilizavosi NYHA III funkcinėje klasėje, prieš implantavimą tokių buvo 72 procentai.

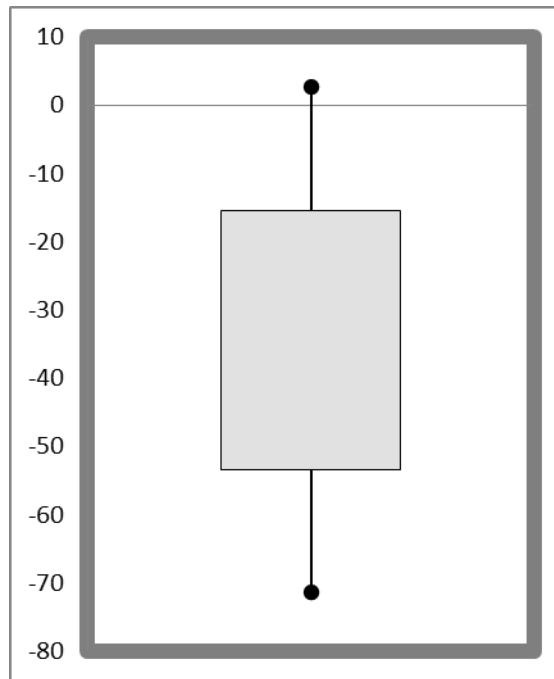
Vertinant funkcinės būklės dinamiką pirmųjų metų laikotarpiu – daugiau kaip 40 proc. pacientų būklė pagerėjo viena NYHA funkcinė klase (tik vienas pacientas pagerėjo dviem NYHA funkcinėmis klasėmis). 146 pacientai (37,8 proc.) išliko stabilios būklės, taigi bendras patenkinamo atsako į ŠRG rodiklis – 78 proc. Nei pasiskirstymas tarp NYHA funkcinų klasių, nei klinikinės eigos dinamika per metus labiau neišsiskyrė skirtingo laidumo grupių.

Klinikinė visų pacientų eiga stebėjimo laikotarpiu buvo žinoma, tačiau ne visi turėjo echokardiografinės kontrolės duomenis (apie 70 proc. pacientų buvo ištirti echokardiografiškai praėjus 6–12 mėnesių po ŠRG prietaiso implantavimo).

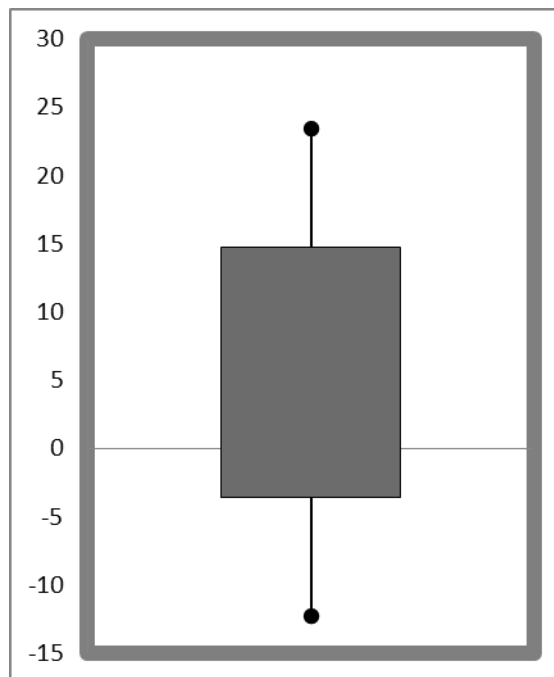
**7 lentelė.** QRS pločio ir kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos dinamika gydymo metu

	Prieš	Po	p
QRS	179,9±22,1	145,6±17,5	<0,001
KS IF	27,1±8,5	32,7±10,7	<0,001

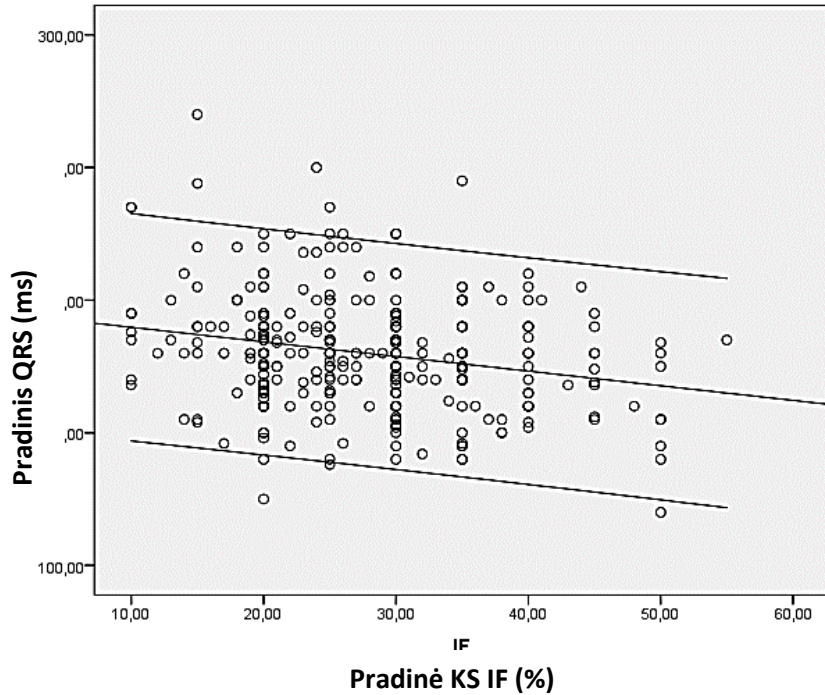
Neatsižvelgiant į klinikinę baigtį, pacientų, kurių QRS prieš EKS implantavimą buvo praplėtęs (neįtraukti pacientai su pirminiu siauru QRS kompleksu), elektrinė sinchronizacija buvo patikimai sėkminga – QRS siaurėjo nuo 179,9±22,1 iki 145,6±17,5 ms ( $p<0,001$ ). Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija patikimai didėjo – nuo 27,1±8,5 proc. iki 32,7±10,7 proc. ( $p<0,001$ ).



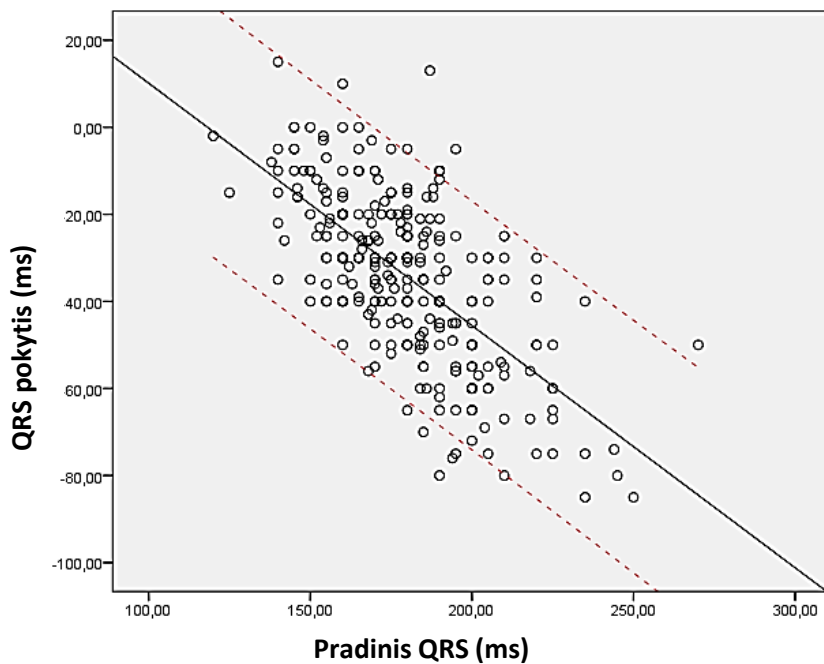
**9 pav.** QRS komplekso pločio pokyčio vidurkis  $M = -34,37$ ; vidurkis  $\pm SD (-53,36; -15,38)$ ; vidurkis  $\pm 1,95 * SD = (-71,40; 2,66)$ ; [ $p < 0,001$ ]



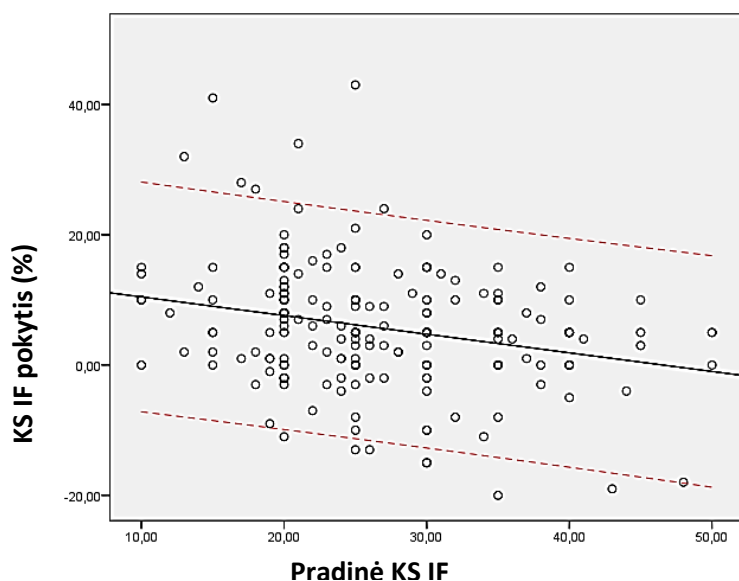
**10 pav.** Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos pokyčio vidurkis  $M = 5,57$ ; vidurkis  $\pm SD (-3,57; 14,71)$ ; vidurkis  $\pm 1,95 * SD = (-12,25; 23,40)$ ; [ $p < 0,001$ ]



**11 pav.** Koreliacija (silpna neigiama) tarp pradinio QRS pločio ir pradinės kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos – kuo platesnis pradinis QRS, tuo mažesnė pradinė KS IF ( $r=-0,23$ ,  $p<0,001$ )

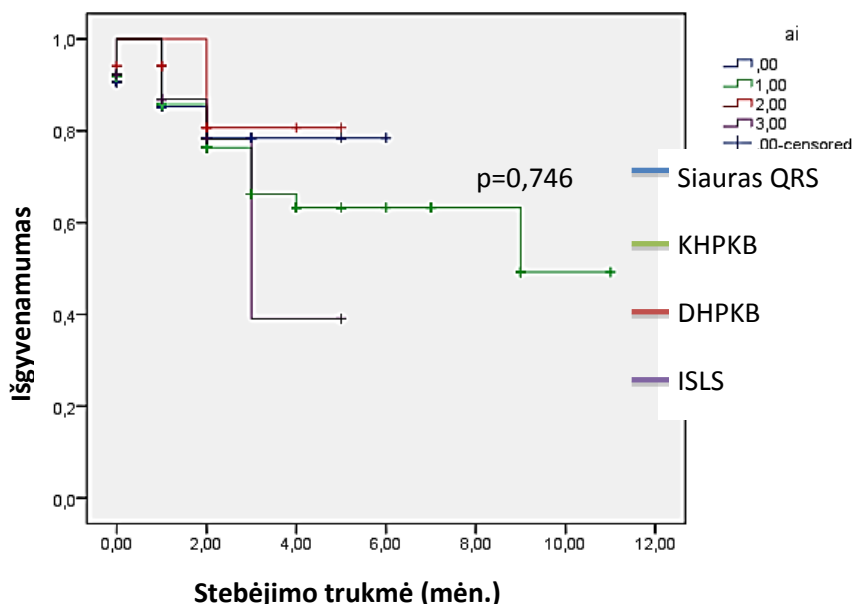


**12 pav.** Koreliacija (neigiama vidutinė) tarp pradinio QRS komplekso pločio ir jo pokyčio po ŠRG prietaiso implantavimo – kuo platesnis QRS pradžioje, tuo daugiau susiaurėja implantavus EKS ( $r=-0,65$ ,  $p<0,001$ )



**13 pav.** Koreliacija (silpna neigiama) tarp pradinės KS išstūmimo frakcijos ir jos pokyčio po gydymo – ku mažesnė KS IF pradžioje, tuo labiau gerėjo ( $r=-0,27$ ,  $p<0,001$ , jei  $\Delta IF$  absoliučiu skaičiumi;  $r=-0,28$ ,  $p<0,001$ , jei  $\Delta IF$  procentais)

Negauta patikimos koreliacijos tarp QRS komplekso pokyčio ir KS išstūmimo frakcijos pokyčio, nors analizuojant homogenizuotą grupę pacientų (neišeminės kilmės KMP, visiškos KHPK blokados tipas) rasta silpna teigiama koreliacija – ku didesnis QRS pokytis, tuo labiau didėjo KS išstūmimo frakcija.



**14 pav.** Kaplan–Meier išgyvenamumo kreivės pacientams pagal pirminį laidumo sutrikimo tipą

Mirštamumo rodikliai nei ankstyvuoju, nei vėlyvuoju laikotarpiu tarp skirtingo laidumo grupių nesiskyrė, tačiau hospitalizacijų dažnis tiek pirmaisiais metais po implantavimo, tik vėlyvuoju laikotarpiu buvo ženkliai ir patikimai didesnis siaurų QRS kompleksų pacientų grupėje. Ta pati tendencija išliko ir vertinant sudėtinį rodiklį – mirtis ar hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo pablogėjimo pirmaisiais metais dominavo siaurų QRS pacientų grupėje. Tačiau vėlyvuoju laikotarpiu didesnio skirtumo jau nenustatyta, bendrų įvykių skaičius visose grupėse svyravo nuo 45 proc. iki 58 proc. ir labiau neišsiskyrė.

**8 lentelė.** Ankstyvą ir vėlyvą mirštamumą bendroje tiriamųjų grupėje prognozuojantys veiksniai

	Ankstyvas (1 m.) RS (95 % PI)	p	Vėlyvas (3 m.) RS (95 % PI)	p
Amžius (metais)		0,604		0,525
≤59	1,0		1,0	
60–69	0,67 (0,29–1,55)		0,85 (0,46–1,58)	
70–79	0,57 (0,22–1,44)		1,12 (0,60–2,11)	
≥80	0,98 (0,28–3,47)		1,60 (0,68–3,79)	
Moteriškoji lytis	1,25 (0,59–2,64)	0,555	0,65(0,35–1,19)	0,166
Laidumo sutrikimas		0,986		0,978
KHPKB	1,0		1,0	
DHPKB	1,04 (0,44–2,46)		1,04 (0,56–1,93)	
ISLS	0,71 (0,10–5,31)		0,75 (0,18–3,09)	
Siauras QRS	0,91 (0,21–3,89)		0,94 (0,34–2,61)	
QRS plotis (ms)		0,875		0,936
QRS plotis (ms) ≥ 150 ms vs 120–149	1,12 (0,26–4,76)	0,875	0,96 (0,34–2,67)	0,936
Neišeminė KMP	1,0	0,089	1,0	<b>0,009</b>
Išeminė KMP vs neišeminė	1,83 (0,91–3,69)	0,089	1,9 (1,2–3,2)	
NYHA f. kl.		0,075		<b>0,007</b>
NYHA II	1,0		1,0	
NYHA III	7239,144 (3,589E-72- 1,460E+79)		7203,879 (5,471E-50- 9,486E+56)	
NYHA IV	16263,488 (8,061E- 72-3,281E+79)		15655,021 (1,189E- 49-2,062E+57)	

Buvęs MI	2,77 (1,36–5,61)	<b>0,005</b>	2,63 (1,60–4,33)	<b>0,000</b>
Buvęs insultas	1,84 (0,71–4,81)	0,210	2,36 (1,26–4,42)	<b>0,007</b>
AKŠ op.	3,90 (1,87–8,15)	<b>0,000</b>	2,80 (1,59–4,93)	<b>0,000</b>
Prieširdžių virpėjimas	0,67 (0,32–1,39)	0,281	0,76 (0,46–1,25)	0,287
SR perėjimas į PV	0,82 (0,31–2,14)	0,685	0,97 (0,53–1,79)	0,929
Cukrinis diabetas	1,03 (0,40–2,67)	0,955	1,47 (0,80–2,69)	0,217
LOPL	1,12 (0,39–3,19)	0,832	0,77 (0,33–1,77)	0,535
Skyd liaukės ligos	1,08 (0,42–2,80)	0,875	1,27 (0,68–2,38)	0,450
Arterinė hipertenzija	0,99 (0,50–1,98)	0,981	0,78 (0,48–1,28)	0,329
<b>Vaistai</b>				
Beta blokatoriai	0,31 (0,15–0,64)	<b>0,002</b>	0,53 (0,30–0,95)	<b>0,034</b>
AKFI/ARB	0,57 (0,28–1,14)	0,111	0,48 (0,29–0,78)	<b>0,003</b>
Kilpiniai diuretikai	2,67 (0,64–11,19)	0,178	2,52 (0,91–6,92)	0,074
MRA	1,31 (0,64–2,67)	0,464	0,87 (0,53–1,41)	0,569
Digoksinas	1,17 (0,54–2,52)	0,694	1,00 (0,58–1,74)	0,991
Statinai	0,76 (0,26–2,16)	0,601	0,45 (0,18–1,13)	0,091
Amiodaronas	2,09 (0,94–4,66)	0,070	1,53 (0,85–2,77)	0,157
Varfarinas	1,57 (0,65–3,81)	0,320	1,16 (0,66–2,04)	0,596
AoV protezas	0,52 (0,12–2,18)	0,374	1,08 (0,51–2,26)	0,840
VO <sub>2</sub> max ml/kg/min prieš >15	1		1	
VO <sub>2</sub> max ml/kg/min prieš ≤15	1,17 (0,89–1,55)	0,256	1,06 (0,87–1,28)	0,569
VO <sub>2</sub> max (proc.) prieš >50 proc.	1		1	
VO <sub>2</sub> max (proc.) prieš ≤50 proc.	0,80 (0,38–1,69)	0,555	1,56 (0,84–2,82)	0,166

Vertinant visas analizuotas pradines charakteristikas, tik nedidelė jų dalis atrodo reikšminga prognozuojant pacientų mirštamumą. Taigi, amžius ir lytis,

laidumo sutrikimo tipas ir QRS plotis (atskiriant  $<150$  ir  $\geq 150$  ms) neturėjo įtakos pacientų pirmųjų ir tolesnių trejų metų išgyvenamumui. Vėlesniam išgyvenamumui buvo reikšminga išeminė kardiopatijos kilmė (RS 1,95, 95 % PI 1,2–3,2;  $p=0,009$ ), anamnezės duomenimis, persirgtas miokardo infarktas (pirmų metų RS 2,8, 95 % PI 1,4–5,6,  $p=0,005$ ; trejų metų RS 2,6, 95 % PI 1,6–6,3,  $p=0,005$ ), insultas (trejų metų RS 2,4, 95 % PI 1,3–4,4,  $p=0,007$ ), atlikta aortokoronarinių jungčių operacija (pirmų metų RS 3,9, 95 % PI 1,9–8,1; trejų metų RS 2,8, 95 % PI 1,6–4,9,  $p<0,001$ ). Jokios kitos gretutinės patologijos neturėjo įtakos išgyvenamumui.

Reikšminga vėlyvam mirštamumui buvo funkcinė paciento būklė implantavimo metu – pirmuosius metus po implantavimo išgyvenamumui neturėjo įtakos NYHA funkcinė klasė (tai rodytų tinkamą pacientų atranką net ir sunkios klinikinės būklės – pateisinamas pakankamas prognozuojamas pacientų išgyvenamumas bent 1 metus po prietaiso implantavimo), o vėlyvuojų laikotarpiu patikimu prognozinio mirštamumo rodikliu tapo NYHA IV funkcinė klasė operacijos metu.

Iš vartojamų vaistų tik beta blokatoriai ir AKFI/ARB preparatai (jų vartojimo faktas) patikimai prognozavo geresnes baigtis (beta blokatoriai – ir ankstyvas, ir vėlyvas, AKFI/ARB – tik vėlyvas).

Prieš resinchronizuojamojo prietaiso implantavimą 107 pacientams buvo įvertinta fizinio krūvio tolerancija spiroergometriniu testu (vidutinė vertė  $15,2\pm 4,5$  ml/kg/min, arba  $58,2\pm 18,7$  proc.), iš jų 104 pacientams tyrimas pakartotas ir praėjus 6–12 mėnesių po implantavimo (vidutinė vertė  $17,0\pm 4,9$  ml/kg/min, arba  $65,6\pm 19,3$  proc.). Fizinio krūvio tolerancija, objektyvuota spiroergometrijos tyrimo metu ( $VO_2$ max tiek ml/kg/min, tiek procentais nuo numatytos normos), taip pat neturėjo įtakos nei ankstyvam, nei vėlyvam mirštamumui.

4.2. Stabilus sinusinio ritmo (I klasės nuorodos, A įrodymų lygmuo) pacientų grupės bazinės charakteristikos ir klinikinių baigčių analizė.

9 lentelė. Bazinės charakteristikos (4.2.)

Rodiklis	Pradiniai duomenys (n=99)
Amžius, vid±SD, m	63,8±12,8
Kūno paviršiaus plotas, vid±SD, m <sup>2</sup>	1,9±0,2
KMI	29,9±6,4
KMI >30 (nutukimas), n (%)	41 (44,1)
Lytis, n (%) Moterys	24 (24,2)
Lytis, n (%) Vyrų	75 (75,8)
II NYHA klasė, n (%)	2 (2,0)
III NYHA klasė, n (%)	74 (74,7)
IV NYHA klasė, n (%)	23 (23,3)
Išeminė KMP, n (%)	37 (37,4)
Neišeminė KMP, n (%)	62 (62,6)
Dilatacinė KMP, n (%)	41 (41,4)
H-AKMP, n (%)	12 (12,1)
Vožtuvinė KMP, n (%)	9 (9,1)
Buvęs MI, n (%)	27 (27,3)
Buvusi AKŠ op., n (%)	18 (18,2)
AoV protezas, n (%)	10 (10,1)
Buvęs insultas, n (%)	5 (5,1)
Skyd liaukės patologija, n (%)	8 (8,1)
CD, n (%)	16 (16,2)
Arterinė hipertenzija, n (%)	48 (48,5)
LOPL, n (%)	9 (9,1)
PAL, n (%)	6 (6,1)
Onkologija, n (%)	7 (7,1)
Vaistai, n (%)	
Orfarinas	35 (35,4)
Aspirinas/klopidogrelis	45 (45,5)
Beta blokatoriai	84 (84,8)
AKFI/ARB	72 (72,7)
Kilpiniai diuretikai	86 (86,9)
MRA	58 (58,6)
Digoksinas	7 (7,1)
Amiodaronas	10 (10,1)
Nitratai	6 (6,1)
Statinai	23 (23,2)
Antidepresantai	8 (8,1)
Insulinas	6 (6,1)
QRS ms, vid±SD	177,9±26,1



Echoskopiniai duomenys:	
KS IF, vid±SD, %	26,2±9,1
KS GDD, vid±SD, cm	6,8±0,9
KS GSD, vid±SD, cm	5,8±1,1
MVN, vid±SD, laipsn.	1,6±0,7
TVN, vid±SD, laipsn.	1,3±0,6
DS plotis, cm	3,2±0,6
Menamas sistolinis slėgis PA, vid±SD, mm Hg	40,9±12,1
Laboratoriniai rodikliai:	
Hemoglobinas, g/l, vid±SD	138,8±14,3
Sumažėjęs Hb kiekis, n (%)	19 (19,6)
Trombocitai, x10e9/l, vid±SD	203,0±58,8
Sumažėjęs trombocitų kiekis, n (%)	10 (10,4)
Kreatininas mcmol/l, vid±SD	95,9±33,0
Padidėjęs kreatinino kiekis, n (%)	21 (21,6)
GFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , vid±SD	71,1±21,1
Inkstų funkcija normali (GFG ≥60)	66 (68,0)
Inkstų funkcijos nepakankamumas (GFG <60)	31 (32,0)
Šlapimo rūgštis, mcmol/l, vid±SD	373,0±99,0
Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis, n (%)	14 (14,1)
BNP, pg/l, vid±SD	866,1±1675,2
Padidėjęs BNP kiekis, n (%)	54 (54,5)

*Vidutinis stebėjimo laikotarpis – 2002.01.01–2013.12.31 – 29,6 mėn. (±25,3)*

Šios grupės pacientų vidutinis amžius buvo 63,8±12,8 metų. Ketvirtadalį tiriamųjų sudarė moterys (24,2 proc.). Nemažą dalį (44,1 proc.) sudarė tam tikrą nutukimo laipsnį turintys ligoniai (KMI >30 kg/m<sup>2</sup>). Įvertinus funkcinę būklę, didžioji pacientų dalis atitiko NYHA III funkcinę klasę (74 pacientai – 74,7 proc.), tik du buvo antroje funkcinėje klasėje, o kitų širdies nepakankamumas buvo kraštutiniai sunkus. Kiek daugiau nei trečdalis kardiomiopatijų kilmė buvo išeminė (37,4 proc.), likusių širdies nepakankamumą lėmė neišeminės priežastys – dilatacinė kardiomiopatija apie 40 proc. ir hipertenzinės – aritmogeninės bei vožtuvinės kilmės kardiopatijos – po 10 procentų. 27 pacientai buvo persirgę miokardo infarktu, 18-ai praeityje atlikta aortokoronarinių jungčių operacija. Beveik pusė ligonių sirgo arterine hipertenzija (48,5 proc.), visos kitos gretutinės ligos (LOPL, skydliaukės

patologija, periferinių arterijų liga, onkologiniai susirgimai) nesudarė reikšmingos dalies – siekė iki 10 procentų.

Beveik tolygiai pacientai buvo gydomi netiesioginio veikimo antikoagulantais ir antiagregantais (varfarinu – 35,4 proc. ir aspirinu/klopidogreliu – 45,5 proc.). Optimalus medikamentinis širdies nepakankamumo gydymas nesiekė pageidaujamų skaičių – beta blokatoriai buvo skiriami 84,8 proc. pacientų, tačiau AKFI/ARB – tik 72,7 proc., o MRA – 58,6 proc. pacientų. Didžiausia dalis buvo gydoma kilpiniais diuretikais – net 86,9 proc. pacientų turėjo stazinio širdies nepakankamumo požymių. Tik kiek daugiau nei pusė išeminės kilmės širdies nepakankamumo pacientų buvo gydomi statiniais (23 pacientai iš 37).

Vidutinė QRS komplekso trukmė –  $177,9 \pm 26,1$  ms. Vidutinė KS išstūmimo frakcijos vertė –  $26,2 \pm 9,0$  proc.

Apie penktadalis pacientų turėjo mažakraujystę, o maždaug trečdaliui buvo smarkiai sutrikusi inkstų funkcija ( $GFG < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

**10 lentelė. Mirštamumo ir sergamumo analizė stebėjimo laikotarpiu**

	1 metai	2 metai	3 metai	Bendras per visą stebėjimo laikotarpį
Mirštamumas n (%) kasmet	6 (6,1)	6 (6,1)	2 (2,0)	18 (18,2)
Sumuojant n (%)	6 (6,1)	12 (12,1)	14 (14,1)	18 (18,2)
Hospitalizacijos n (%) kasmet	16 (16,2)	4 (4,0)	5 (5,1)	34 (34,3)
Sumuojant n (%)	16 (16,2)	20 (20,2)	25 (25,3)	34 (34,3)
Mirtis ar hospitalizacijos n (%) kasmet	20 (20,2)	8 (8,1)	5 (5,1)	43 (43,4)
Mirtis ar hospitalizacijos sumuojant n (%)	20 (20,2)	28 (28,3)	33 (33,3)	43 (43,4)

Pirmaisiais ir antraisiais stebėjimo metais mirė po 6 pacientus (atitinkamai po 6 proc.), trečiaisiais metais mirė tik du pacientai ir per visą stebėjimo periodą ( $29,6 \pm 25,3$  mėn.) mirštamumas siekė tik 18,2 proc.

Hospitalizacijų skaičius kiek didesnis – pirmaisiais metais stacionarizuota 16 pacientų (16 proc.), per visą stebėjimo laikotarpį – apie trečdalis pacientų (34,3 proc.).

Skaičiuojant sudėtinį rodiklį – hospitalizacijas dėl pablogėjusio širdies nepakankamumo ir mirtis nuo bet kokios priežasties – per pirmuosius metus apie 20 proc. pacientų turėjo įvykių, per visą stebėjimo laikotarpį jie išaugo iki 43,4 proc.

Pagal demografinius rodiklius – mirtis ir hospitalizacija dažniau grėsė vyrams. Šios grupės gydytu moterų per stebėjimo laikotarpį nė viena nemirė (24 pacientės). Pirmaisiais metais mirė 6 vyrai (6,1 proc.), per trejus metus mirė 17 procentų vyrų (13 iš 75 pacientų), bendras vyrų mirštamumas – 24 proc. (18 iš 75 pacientų). Ta pati tendencija ir vertinant sudėtinį rodiklį – mirtis ar hospitalizacijas dėl širdies nepakankamumo: vyrai hospitalizuoti ir mirė gerokai dažniau (pirmaisiais metais 25,3 proc. vyrų ir 4,2 proc. moterų; per trejus metus 41,3 proc. vyrų ir 8,3 proc. moterų; bendrai stebėjimo laikotarpiu – 52 proc. vyrų ir 16,7 proc. moterų).

Taip pat patikimai išsiskyrė bendra mirštamumo ir hospitalizacijų rizika aukštesniems ( $168,4 \pm 7,9$  ir  $163,9 \pm 10,8$  cm,  $p=0,032$ ) ir lieknesniems žmonėms (KMI  $28,1 \pm 5,9$  ir  $31,1 \pm 6,5$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,025$ ) ji buvo didesnė.

Visoje šių tiriamųjų grupėje mirtį pirmaisiais metais patikimai prognozavo miokardo infarktas (mirė 14,8 proc. sirgusių MI ir 2,8 proc. nesirgusių), AKŠ operacija (22,2 ir 2,5 proc.), periferinių arterijų liga (33,3 ir 4,3 proc.) anamnezės duomenimis, tačiau šie rodikliai neturėjo įtakos tolesniu stebėjimo laikotarpiu.

**11 lentelė. Pacientų išgyvenamumo ir sudėtinio rodiklio (hospitalizacija arba mirtis) palyginimas (p)**

**Paaiškinimas:** šioje lentelėje, ten, kur analizuojami diskretūs dydžiai, pirma palyginimo eilutė rodo mirusių / gyvų santykį, kurie analizuojamą požymį turėjo, o antroji - mirusių / gyvų santykį, kurie analizuojamo požymio neturėjo. Jei analizuojami tolydūs dydžiai, tuomet pirmiausiai pateikiamas mirusių asmenų analizuojamo požymio vidurkis  $\pm$  standartinis nuokrypis, o po to - išgyvenusių asmenų analizuojamo požymio vidurkis  $\pm$  standartinis nuokrypis.

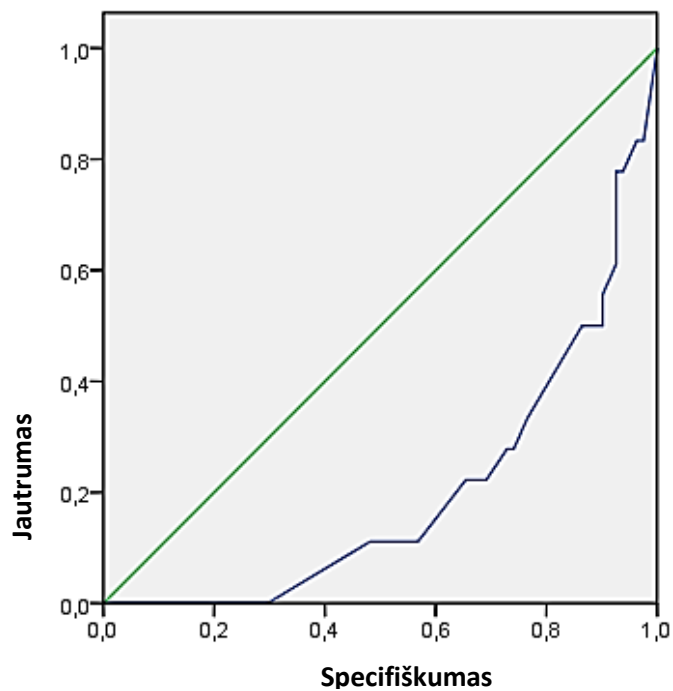
Kintamieji	Laikotarpis					
	Mirtis			Mirtis ar hospitalizacija		
	Vienerių metų	Trejų metų	Bendras	Vienerių metų	Trejų metų	Bendras
Lytis (vyrai)	0,180	<b>0,020</b> 13-62 0-24	<b>0,004</b> 18-57 0-24	<b>0,018</b> 19-56 1-23	<b>0,002</b> 31-44 2-22	<b>0,002</b> 39-36 4-20
Ūgis (m)	0,955	0,759	0,989	0,395	0,123	<b>0,032</b> 168,4 $\pm$ 7,9 ir 163,9 $\pm$ 10,8
KMI	0,261	0,960	0,751	0,612	0,468	<b>0,025</b> 28,1 $\pm$ 5,9 ir 31,1 $\pm$ 6,5
Miokardo infarktas	<b>0,045</b> Buvo 4-23 Nebuvo 2-70	0,255	0,356	0,126	0,235	0,539
AKŠ operacija	<b>0,009</b> Buvo 4-14 Nebuvo 2-79	0,057	0,071	0,116	0,085	0,358
Lėtinė obstrukcinė plaučių liga	0,444	0,336	0,207	0,262	<b>0,035</b> Buvo 6-3 Nebuvo 37-63	<b>0,034</b> Buvo 7 -2 Nebuvo 36-54
Periferinių arterijų liga	<b>0,041</b> Buvo 2-4 Nebuvo 4-89	0,176	0,299	0,095	0,316	0,528
Arterinė hipertenzija	0,632	0,547	0,454	0,461	0,261	<b>0,015</b> Buvo 15-33 Nebuvo 28-23

Onkologinė liga	0,364	<b>0,046</b> Buvo 3-4 Nebuvo 10-82	<b>0,020</b> Buvo 4-3 Nebuvo 14-78			
Gretutinių ligų vidurkis	<b>0,011</b> 3,00 ±2,9 ir 1,4±1,3	<b>0,037</b> 2,3±2,2 ir 1,4 ± 1,3	0,082	0,237	0,143	0,632
Kreatininas mcmol/l	0,055	0,085	0,214	<b>0,017</b> 111,4±56,4 ir 91,8±22,3	<b>0,011</b> 107,9±46,4 ir 90,0± 21,9	<b>0,009</b> 105,8±41,6 ir 88,2 ±22,0
Inkstų f-jos nepakankamumas(GFG <60)	0,244	0,485	0,399	<b>0,004</b> 8 – 25 13 - 53	0,083	0,251
KS GDD cm	0,423	0,521	0,242	0,866	0,110	<b>0,018</b> 7,1±1,0 ir 6,6 ± 0,9
KS GSD cm	0,898	0,277	0,078	0,470	<b>0,013</b> 6,2±1,1 ir 5,6±1,0	<b>0,004</b> 6,1±1,1 ir 5,5±1,0
KS IF %	<b>0,013</b> 15,8±7,4 ir 26,9±8,8	<b>&lt;0,001</b> 18,0±7,1 ir 27,5 ±8,7	<b>&lt;0,001</b> 18,7±6,3 ir 27,9±8,8	0,110	<b>0,001</b> 22,0±9,0 ir 28,3±8,4	<b>&lt;0,001</b> 21,8±8,2 ir 29,6±8,2
TV nesandarumas laipsniais	0,096	<b>0,026</b> 1,6±0,9 ir 1,2±0,5	0,077	<b>0,031</b> 1,6 ± 0,7 ir 1,2 ±0,5	<b>0,034</b> 1,4±0,7 ir 1,2 ±0,5	<b>0,005</b> 1,5±0,6 ir 1,1±0,5
DS plotis cm	0,664	<b>&lt;0,001</b> 3,8±0,9 ir 3,1 ± 0,5	<b>0,012</b> 3,7 ±0,8 ir 3,1± 0,5	0,127	<b>0,012</b> 3,5±0,7 ir 3,1±0,5	<b>0,005</b> 3,4 ± 0,7 ir 3,0 ± 0,6
Menamas PA sistolinis sp. mm Hg	0,292	0,127	<b>0,021</b> 46,0±9,0 ir 39,7±12,4	<b>0,039</b> 46,5±12,9 ir 39,4±11,5	<b>0,011</b> 45,3±11,2 ir 38,7±12,0	<b>0,023</b> 44,0±11,1 ir 38,4±12,3

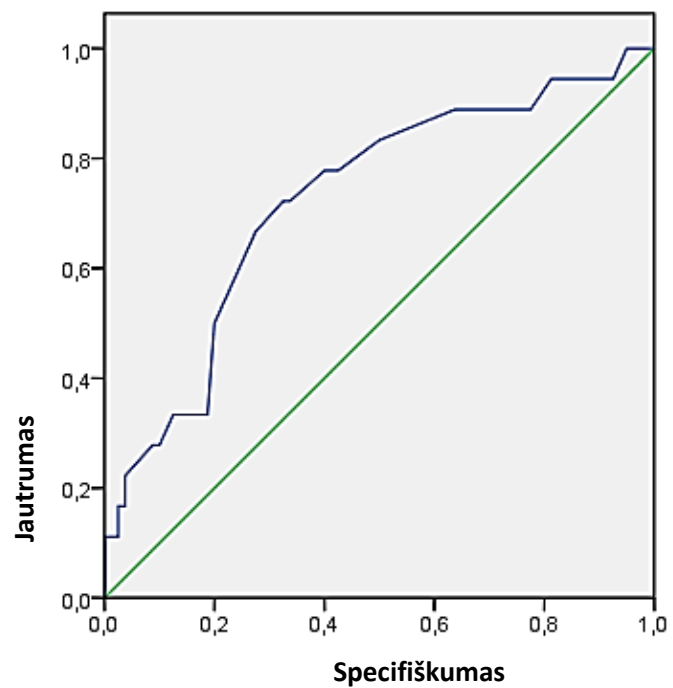
Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (77,8 ir 40 proc.) patikimai didino mirties ir hospitalizacijų grėsmę vėlyvuju laikotarpiu, taip pat reikšmingas buvo ir arterinės hipertenzijos faktas (31,2 ir 55 proc.) – aukštesnis kraujospūdis širdies nepakankamumo fone buvo geresnės prognozės ženklas. Gretutinė onkologinė liga prietaiso implantavimo metu patikimai didino mirštamumą vėlyvuju laikotarpiu ir bendrai. Didelis gretutinių ligų skaičius ( $2,3 \pm 2,2$  ir  $1,4 \pm 1,3$ ) reikšmingai didino mirštamumo tikimybę tiek pirmaisiais metais, tiek vėliau. Mirštamumui ir hospitalizacijai tiek ankstyvuju, tiek vėlyvuju (trejų metų) laikotarpiu, tiek bendrai turėjo įtakos kreatinino kiekio padidėjimas ( $105,8 \pm 41,6$  ir  $88,3 \pm 22,0$  mcmol/l) ir sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas (24,9 ir 19 proc.).

QRS plotis prieš ŠRG prietaiso implantavimą neturėjo įtakos sergamumui ir mirštamumui nei ankstyvuju, nei vėlyvuju stebėjimo laikotarpiu.

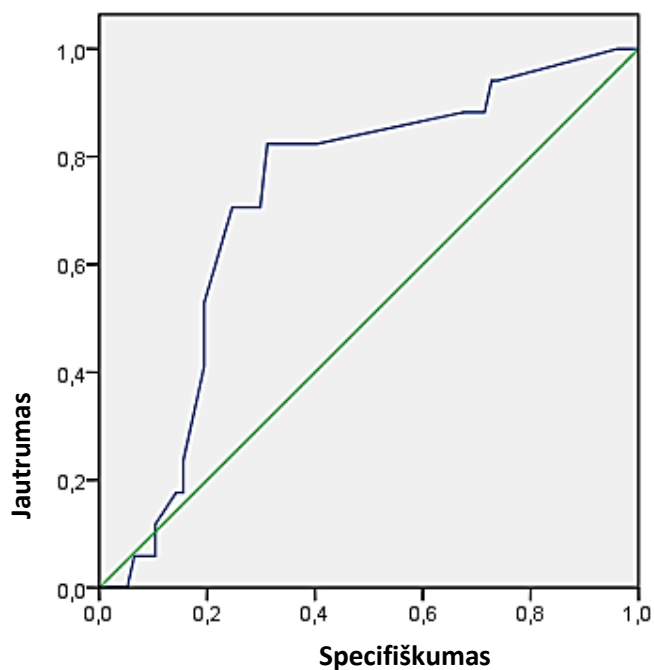
Išgyvenamumui ir sergamumui daug įtakos turėjo pradiniai echokardiografiniai parametrai. Kairiojo skilvelio galinis diastolinis diametras labai skyrėsi pagal sudėtinį sergamumo ir mirštamumo rodiklį ( $7,1 \pm 1,0$  ir  $6,6 \pm 0,9$ ,  $p=0,018$ ), galinis sistolinis diametras išsiskyrė tiek ankstyvuju, tiek vėlyvuju laikotarpiu ( $6,2 \pm 1,1$  ir  $5,6 \pm 1,0$ ,  $p=0,013$ ;  $6,1 \pm 1,1$  ir  $5,5 \pm 1,0$ ,  $p=0,004$ ). Pagal sergamumo ir mirštamumo kriterijus visais laikotarpiais (išskyrus tik vienerių metų bendrą rodiklį) įvykius patikimai prognozavo kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (bendram sergamumo ir mirštamumo rodikliui –  $21,8 \pm 8,2$  ir  $29,6 \pm 8,2$  proc.,  $p<0,001$ ). Reikšmingi buvo ir dešinosios širdies echokardiografiniai parametrai – blogesnė prognozė buvo tų pacientų, kuriems buvo didesnio laipsnio triburio vožtuvo nesandarumas, labiau išsiplėtęs dešinysis skilvelis ir ryškesnė plautinė hipertenzija.



15 pav. ROC kreivė KS IF (bendram mirštamumui)



16 pav. ROC kreivė DS plotis cm (bendram mirštamumui)



17 pav. ROC kreivė menamam sistoliniam slėgiui PA mm Hg (bendram mirštamumui)

12 lentelė. Slenkstinės vertės bendram mirštamumui prognozuoti

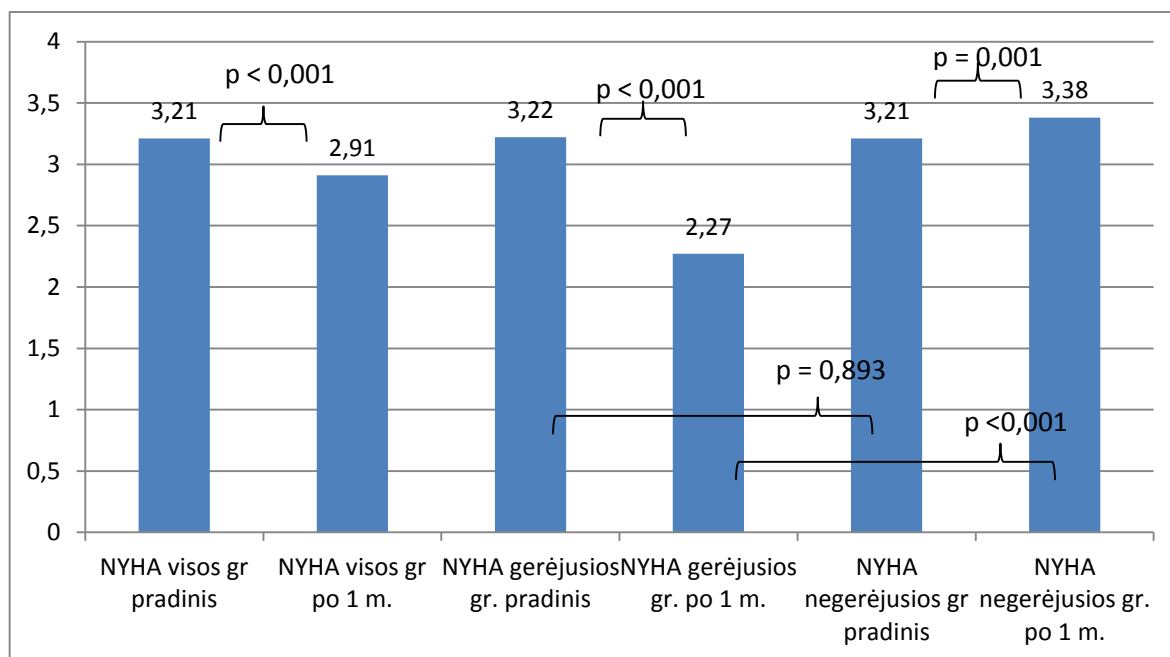
Kintamasis	Slenkstinė rodiklio vertė	Plotas po kreive (95 % PI)	p	Jautrumas	Specifiškumas
KS išstūmimo frakcija (IF) (%)	23,5	0,801 (0,698–0,903)	<b>0,000</b>	0,778	0,691
DS plotis cm	3,3	0,724 (0,592–0,857)	<b>0,003</b>	0,722	0,675
Menamas PA sistolinis sp. mm Hg	40	0,721 (0,597–0,845)	<b>0,004</b>	0,824	0,688



**13 lentelė.** NYHA dinamika per metus po ŠRG prietaiso implantavimo

Rodiklis	Pacientų skaičius				
NYHA	Pradinis n (proc.)	Po 12 mėnesių n (proc.)			
		I	II	III	IV/ mirtis
II	2 (2,0)	-	2 (2,0)	-	-
III	74 (78,7) – 8 mirė	-	30 (30,3)	34 (34,3)	10 (10,1)
IV	23 (23,2) – 10 mirė	-		9 (9,1)	14 (14,1)

Iš 15 lentelės matyti, kad NYHA III funkcinė klasė po vieno metų 30 pacientų (40,5 proc.) pagerėjo, 34 pacientai (46 proc.) liko toje pačioje klasėje, 10 pacientų (13,5 proc.) pablogėjo. NYHA IV klasės 9 pacientų (39 proc.) klasė pagerėjo, kiti 14 (61 proc.) liko toje pačioje ar mirė. Iš viso mirė 18 pacientų (18,2 proc.), per pirmus metus mirė šeši. Mirė 8 pacientai, kurie iš NYHA III perėjo į NYHA IV, ir 10 pacientų, buvusių ir likusių NYHA IV funkcinėje klasėje.



**18 pav.** NYHA funkcinės klasės dinamika per pirmuos metus visoje grupėje ir atskirai pakankamo ir nepakankamo atsako pacientų

Visos grupės bei atskirai pakankamo ir nepakankamo gydymo atsako grupių pradinės NYHA nesiskyrė tarpusavyje. Po vieno metų bendrai visos grupės ir

pakankamo atsako grupės NYHA patikimai mažėjo (būklė gerėjo), o nepakankamo atsako grupėje – patikimai didėjo (būklė blogėjo).

**14 lentelė.** QRS trukmės pokytis taikant širdies resynchronizuojamąjį gydymą pacientams, kurių sinusinis ritmas stabilus

Rodiklis	Pacientų skaičius			
	Pradinis n (%)	Po 12 mėnesių n (%)		
QRS trukmė		≤150 ms	150>QRS<180 ms	≥180 ms
≤150 ms	9 (9,1)	9 (9,1)	-	-
150>QRS<180 ms	34 (34,3)	28 (28,3)	6 (6,1)	-
≥180 ms	56 (56,6)	36 (36,4)	14 (14,1)	6 (6,1)

Vertinant elektrinės sinchronizacijos veiksmingumą – labai sutrikusio laidumo grupėje (QRS ≥180 ms) net 64,3 proc. atvejų kompleksas sutrumpėjo labai smarkiai (<150 ms) ir tik 10 proc. atvejų išliko panašaus pločio. Vidutinio laidumo sutrikimo grupėje (150> QRS <180 ms) net 82 proc. pacientų QRS plotis nebesiekė 150 ms.

**15 lentelė.** Gero ir nepakankamo atsako į ŠRG pacientų palyginamosios charakteristikos

Kintamieji	Pakankamas atsakas		Nepakankamas atsakas		p
	N (41)	41,4 %	N (58)	58,6 %	
Amžius (m) ±SD	60,7±11,9		66,0±13,0		0,038
Hemoglobinas (g/l)	142,4±15,4		136,2±13,0		0,040
Šlapimo rūgštis (mcmol/l)	332,6±65,2		402,9±109,8		0,014
Padidėjęs šlapimo r. kiekis	2 (10,0 %)		12 (44,4 %)		0,011
Δ KS GDD cm	-0,6±0,9		-0,01±0,5		0,001
Δ KS GSD cm	-0,7±0,9		0,06±1,0		0,002
Δ KS IF %	8,9±9,5		1,2±7,9		0,001
TV nesandarumas laipsniais	1,1±0,4		1,4±0,7		0,026
DS plotis cm	3,0±0,4		3,3±0,7		0,015
Menamas PA sistolinis sp. mm Hg	36,4 ± 7,6		44,4 ± 13,7		0,001

Pakankamo ir nepakankamo atsako į gydymą grupių pacientai patikimai nesiskyrė pagal lytį, amžiaus grupes, svorį, ūgį, KMI ar kūno paviršiaus plotą.

Vienintelis blogą atsaką patikimai prognozuojantis rodiklis – amžius. Mažiau veiksmingas buvo vyresnių pacientų gydymas – vidutinis amžius  $66 \pm 13$  metų, palyginti su jaunesniais ( $60,7 \pm 12$  metų),  $p=0,038$ . Pakankamo ir nepakankamo atsako grupių pacientai patikimai nesiskyrė pagal anamnezės duomenis – gretutines ligas.

Pakankamo ir nepakankamo atsako į gydymą grupėse pacientai patikimai skyrėsi pagal absoliuty Hb kiekį – pakankamo atsako grupėje vidutinis Hb kiekis buvo  $142,4 \pm 15,4$  g/l, o nepakankamo atsako grupėje –  $136,2 \pm 13$  g/l. Taip pat blogą atsaką patikimai prognozavo aukšti šlapimo rūgšties rodikliai – tiek absoliutus kiekio padidėjimas ( $402,9 \pm 109,8$  mcmol/l ir  $332,6 \pm 65,2$ ), tiek pats šlapimo rūgšties kiekio padidėjimo faktas (44,4 proc. nepakankamo atsako grupėje ir 10 proc. pakankamo atsako grupėje). BNP, jo pokytis gydymo metu, kreatininas (tiek absoliučiais skaičiais, tiek bendrai padidėjęs), inkstų funkcijos nepakankamumas ir sunkumo laipsnis nesiskyrė lyginamose pagal atsaką į gydymą grupėse.

Pakankamo ir nepakankamo atsako grupių pacientai patikimai nesiskyrė pagal vartojamų vaistų rūšis.

Pagal echoskopinius parametrus (rodiklių kitimo duomenis po vienerių metų turėjo 66 pacientai – 66,7 proc. visų šios grupės pacientų) patikimai gerą atsaką prognozavo kairiojo skilvelio galinio diastolinio ( $-0,6 \pm 0,9$  cm ir  $-0,01 \pm 0,5$  cm,  $p=0,001$ ) ir sistolinio diametro pokytis ( $-0,7 \pm 0,9$  cm ir  $0,06 \pm 1,0$  cm,  $p=0,002$ ) po metų, KS ištūmimo frakcijos pokytis ( $8,9 \pm 9,5$  proc. ir  $1,2 \pm 7,9$  proc.,  $p=0,001$ ), triburio vožtuvo nesandarumas laipsniais prieš implantavimą ( $1,1 \pm 0,4$  ir  $1,4 \pm 0,7$ ,  $p=0,026$ ), dešiniojo skilvelio plotis cm ( $3,0 \pm 0,4$  cm ir  $3,3 \pm 0,7$  cm,  $p=0,015$ ) prieš implantavimą ir menamas sistolinis slėgis PA ( $36,4 \pm 7,6$  mm Hg ir  $44,4 \pm 13,7$  mm Hg,  $p=0,001$ ) prieš implantavimą.

4.3. Trinkančio sinusinio ritmo pacientų grupės bazinės charakteristikos ir klinikinių baigčių analizė, lyginamoji analizė su stabilaus SR ritmo grupe.

*16 lentelė. Bazinės charakteristikos (4.3.)*

Rodiklis	Pradiniai duomenys (n=75)
Amžius, vid±SD, m	66,8±11,8
Kūno paviršiaus plotas, vid±SD, m <sup>2</sup>	1,9±0,2
KMI	30,6±7,0
KMI >30	37 (52,9)
Lytis, n (%) Moterys	21 (28,0)
Lytis, n (%) Vyrų	54 (72,0)
II NYHA klasė, n (%)	1 (1,3)
III NYHA klasė, n (%)	52 (69,3)
IV NYHA klasė, n (%)	22 (29,3)
Išeminė KMP, n (%)	28 (37,3)
Neišeminė KMP, n (%):	47 (62,6)
Dilatacinė KMP, n (%)	15 (20,0)
H-AKMP, n (%)	25 (33,3)
Vožtuvinė KMP, n (%)	7 (9,3)
Buvęs MI, n(%)	23 (30,7)
Buvusi AKŠ op., n (%)	9 (12,0)
AoV protezas, n (%)	7 (9,3)
Buvęs insultas, n (%)	9 (12,0)
Skyd liaukės patologija, n (%)	14 (18,7)
CD, n (%)	13 (17,3)
Arterinė hipertenzija, n (%)	37 (49,3)
LOPL, n (%)	10 (13,3)
PAL, n (%)	6 (8,0)
Onkologija, n (%)	7 (9,3)
Medikamentai, n (%)	
Orfarinas	48 (64,0)
Aspirinas/klopidogrelis	27 (36,0)
Beta blokatoriai	56 (74,7)
AKFI/ARB	54 (72,0)
Kilpiniai diuretikai	58 (77,3)
MRA	39 (52,0)
Digoksinas	7 (9,3)
Amiodaronas	29 (38,7)
Nitratai	6 (8,0)
Statinai	13 (17,3)
Antidepresantai	4 (5,3)
Insulinas	7 (9,3)
QRS ms, vid±SD	170,33±27,30
Echoskopiniai duomenys:	

KS IF, vid±SD, %	29,8±9,0
KS GDD, vid±SD, cm	6,6±0,9
KS GSD, vid±SD, cm	5,3±1,1
MVN, vid±SD, laipsn.	1,5±0,6
TVN, vid±SD, laipsn.	1,3±0,6
DS plotis, cm	3,1±0,5
Menamas sistolinis slėgis PA, vid±SD, mm Hg	41,9±12,1
Laboratoriniai rodikliai:	
Hemoglobinas, g/l, vid±SD	135,7±18,0
Sumažėjęs Hb kiekis, n (%)	26 (35,1)
Trombocitai, x10e9/l, vid±SD	193,6±60,5
Sumažėjęs trombocitų kiekis, n (%)	11 (15,3)
Kreatininas mcmol/l, vid±SD	104,3±39,6
Padidėjęs kreatinino kiekis, n (%)	25 (33,8)
GFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , vid±SD	64,5±22,1
Inkstų funkcija normali (GFG ≥60)	39 (52,7)
Inkstų funkcijos nepakankamumas (GFG <60)	35 (47,3)
Šlapimo rūgštis, mcmol/l, vid±SD	388,0±135,9
Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis, n (%)	12 (37,5)
BNP, pg/l, vid±SD	1099,4±1353,6
Padidėjęs BNP, n (%)	46 (92,0)

*Vidutinis stebėjimo laikotarpis – 2002.01.01–2013.12.31 – 29,1 (± 23,9)mėn.*

Grupę sudarė 75 pacientai, amžiaus vidurkis 66,8±11,8 metų, beveik trečdalis (28 proc.) moterų. Didesnė pusė pacientų turėjo KMI >30 kg/m<sup>2</sup>, jau rodantį nutukimą (vidurkis 30,6±7,0 kg/m<sup>2</sup>). Tik vienas pacientas turėjo lengvo laipsnio širdies nepakankamumą, o beveik trečdalis – toli pažengusį, NYHA IV funkcinės klasės (22 pacientai – 29,3 proc.). Didesnės pusės pacientų kardiopatija buvo neišeminės kilmės (dilatacinė, hipertenzinė aritmogeninė ar protezinė) – 47 pacientai (62,6 proc.). Likusieji sirgo koronarine širdies liga, iš jų 82 proc. (23 pacientai iš 28) praeityje sirgo miokardo infarktu. Pusė pacientų sirgo taip ir pirmine arterine hipertenzija, o apie penktadaliui iš jų buvo diagnozuota skydliaukės veiklos patologija. Kiek mažiau nei du trečdaliai pacientų gavo optimalų medikamentinį gydymą beta blokatoriais ir AKF inhibitoriais. Maždaug trečdaliui buvo anemijos požymių (26 pacientai – 35,1 proc.), beveik pusei pacientų buvo ženkliai sutrikusi inkstų funkcija (GFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) – 35 pacientams (47,3 proc.).

*17 lentelė. Mirštamumo ir sergamumo analizė stebėjimo laikotarpiu*

	1 metai	2 metai	3 metai	Bendras per visą stebėjimo laikotarpį
Mirštamumas n (%) kasmet	8 (10,7)	4 (5,3)	3 (4,0)	16 (21,3)
Suminis mirštamumas n (%)	8 (10,7)	12 (16,0)	15 (20,0)	16 (21,3)
Hospitalizacijos n (%) kasmet	16 (21,3)	14 (18,7)	5 (6,7)	43 (57,3)
Suminės hospitalizacijos n (%)	16 (21,3)	30 (40,0)	35 (46,7)	43 (57,3)
Mirtis ar hospitalizacijos n (%) kasmet	19 (25,3)	14 (18,7)	7 (9,3)	48 (64,0)
Mirtis ar hospitalizacijos suminės n (%)	19 (25,3)	33 (44,0)	40 (53,3)	48 (64,0)

Pirmaisiais stebėjimo metais registruotas didžiausias mirštamumas – 10,7 proc. (8 pacientai), antrasis ir trečiasis metais mirė atitinkamai dar 4 ir 3 pacientai, iš viso sudarę penktadalį visų tiriamųjų (20 proc.). Toliau per visą stebėjimo laikotarpį (vidutinis – 29,1 mėn.) mirė tik vienas pacientas ir bendras mirštamumas sudaro 16 pacientų (21,3 proc.). Tačiau hospitalizacijų buvo gerokai daugiau – beveik po 20 proc. pirmaisiais ir antraisiais metais, o per visą stebėjimo laikotarpį daugiau nei pusė pacientų gulėjo stacionare (43 pacientai – 57,3 proc.). Atitinkamai ir skaičiuojant sudėtinį rodiklį – mirtis ar hospitalizacijas dėl širdies nepakankamumo – beveik du trečdaliai šios grupės pacientų turėjo įvykių (48 pacientai – 64 proc. ).

**18 lentelė. Pacientų išgyvenamumo ir sudėtinio rodiklio (hospitalizacija arba mirtis) palyginimas(p)**

**Paiškinimas:** šioje lentelėje, ten, kur analizuojami diskretūs dydžiai, pirma palyginimo eilutė rodo mirusių / gyvų santykį, kurie analizuojamą požymį turėjo, o antroji - mirusių / gyvų santykį, kurie analizuojamo požymio neturėjo. Jei analizuojami tolydūs dydžiai, tuomet pirmiausiai pateikiamas mirusių asmenų analizuojamo požymio vidurkis ± standartinis nuokrypis, o po to - išgyvenusių asmenų analizuojamo požymio vidurkis ± standartinis nuokrypis.

Kintamieji	Laikotarpis					
	Mirtis			Mirtis ar hospitalizacija		
	Vienų metų	Trejų metų	Bendras	Vienų metų	Trejų metų	Bendras
Svoris (kg)	0,522	0,403	0,590	<b>0,013</b> 75,1±12,8 ir 84,7±15,2	<b>0,013</b> 78,0±12,6 ir 87,2±16,5	0,232
Kūno paviršiaus plotas (m <sup>2</sup> )	0,520	0,727	0,937	<b>0,024</b> 1,8±0,2 ir 1,9±0,2	0,054	0,565
KMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,601	0,218	0,214	<b>0,028</b> 27,8±5,8 ir 31,6±7,2	<b>0,011</b> 28,7±6,4 ir 33,0±7,1	0,065
Arterinė hipertenzija	0,513	0,121	<b>0,015</b> 4 -33 13 - 25	0,527	0,457	0,285
Hemoglobinas, g/l, vid±SD	0,269	0,233	0,351	0,160	<b>0,006</b> 130,4±17,1 ir 141,8±17,3	0,191
Sumažėjęs Hb kiekis, n (%)	0,231	0,109	0,375	0,319	0,014 19-7 21-27	0,158
Padidėjęs kreatinino kiekis, n (%)	0,447	0,089	0,056	0,476	<b>0,006</b> 19-6 21-28	<b>0,043</b> 20-5 28-21
GFG, vid±SD ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ,	0,513	0,142	0,082	0,616	<b>0,024</b> 59,1±20,6 ir 70,8±22,5	0,095

Inkstų funkcijos nepakankamumas (GFG <60)	0,448	0,075	<b>0,027</b> 12-23 5-34	0,210	<b>0,004</b> 25-10 15-24	<b>0,031</b> 27-8 21-18
Šlapimo rūgštis, mcmol/l, vid±SD	-	0,909	0,753	0,416	<b>0,012</b> 421,7±143,6 ir 314,0±81,6	<b>0,045</b> 408,3±137 ir 300±95,7
Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis, n (%)	0,625	0,601	0,242	0,668	<b>0,034</b> 11-1 11-9	0,248
Beta blokatoriai	<b>0,013</b> 1-55 4-15	0,065	0,221	0,152	0,576	0,179
AKFI/ARB	0,568	0,273	0,553	0,449	<b>0,003</b> 23-31 17-4	<b>0,048</b> 31-23 17-4
Antidepresantai	0,754	0,541	0,651	<b>0,048</b> 3-1 16-55	0,075	0,160
KS IF %	0,192	<b>0,039</b> 25,0±8,4 ir 30,8±8,9	<b>0,001</b> 23,5±7,9 ir 31,6±8,5	0,999	0,156	<b>0,030</b> 28,1±8,7 ir 32,8±8,9
MV nesandarumas laipsniais	0,135	<b>0,045</b> 1,9±0,7 ir 1,5±0,6	<b>0,039</b> 1,9±0,7 ir 1,4±0,6	<b>0,016</b> 2,0±0,7 ir 1,4±0,6	0,050	<b>0,018</b> 1,7±0,7 ir 1,3 ±0,6
TV nesandarumas laipsniais	0,09	0,074	<b>0,041</b> 1,6±0,6 ir 1,2±0,6	<b>0,018</b> 1,5±0,8 ir 1,2±0,5	0,078	0,347



Panašiai kaip ir pirmoje grupėje, taikant sudėtinį įvykių rodiklį (mirtis ar hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo) išsiskyrė pacientų grupės pagal kūno sudėjimą – tiek pirmaisiais, tiek pirmų trejų metų laikotarpiu geriau gyveno pilnesni žmonės (atitinkamai  $27,8 \pm 5,8$  ir  $31,6 \pm 7,2$  kg/m<sup>2</sup>, p=0,028 ir  $28,7 \pm 6,4$  ir  $33,0 \pm 7,1$  kg/m<sup>2</sup>, p=0,011).

Vertinant gretutines ligas, patikimai bendrą didesnę mirštamumą prognozavo žemas arterinis kraujospūdis – iš 37 pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija, mirė keturi (10,8 proc.), o iš 38-ių, neturinčių padidėjusio kraujospūdžio – netgi 13 (34,2 proc.), p=0,015. Apžvelgiant išeminės ir neišeminės kardiopatijos gydymo rezultatus – išgyvenamumas ir sergamumas nei ankstyvuojų, nei vėlyvuojų laikotarpiais neišsiskyrė.

Vertinant pradinis laboratorinių kraujo tyrimų rezultatus, bendrus sudėtinius (mirtis ar hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo) įvykius per trejus metus patikimai prognozavo anemija, inkstų funkcijos nepakankamumas ir padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujo serume. Bendram mirštamumui ir sergamumui patikimą įtaką turėjo didesnis inkstų funkcijos nepakankamumas (iš 35 pacientų, kurių GFR buvo mažesnis nei 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, įvykių turėjo net 27 pacientai – 77,1 proc.; o iš 39 pacientų, kurių inkstų funkcija buvo pakankama, įvykių turėjo 21 pacientas – 53,8 proc., p=0,031). Panašiai skyrėsi pacientai ir pagal šlapimo rūgšties įvertį kraujo serume ( $408,3 \pm 137,0$  ir  $300,0 \pm 95,7$ , p=0,045).

Pagal vaistų vartojimą akivaizdžiai pirmų metų mirštamumą mažino beta blokatoriai: iš 56 pacientų, vartojusių šios grupės vaistus, mirė tik vienas, o iš 19 nevartojusiųjų mirė 4 (1,8 ir 21 proc., p=0,013). Panašią įtaką išgyvenamumui ir sergamumui kartu darė ir AKFI vartojimas vėlyvuojų laikotarpiu ir bendrai stebint (42 ir 81 proc., p=0,003; 57,4 ir 81 proc., p=0,048). Reikia paminėti, jog pirmaisiais metais hospitalizacijoms ir mirštamumui įtakos turėjo ir antidepresantų vartojimas, nors juos vartojo palyginti nedidelis skaičius tirtų pacientų (4 pacientai, 5,3 proc.).

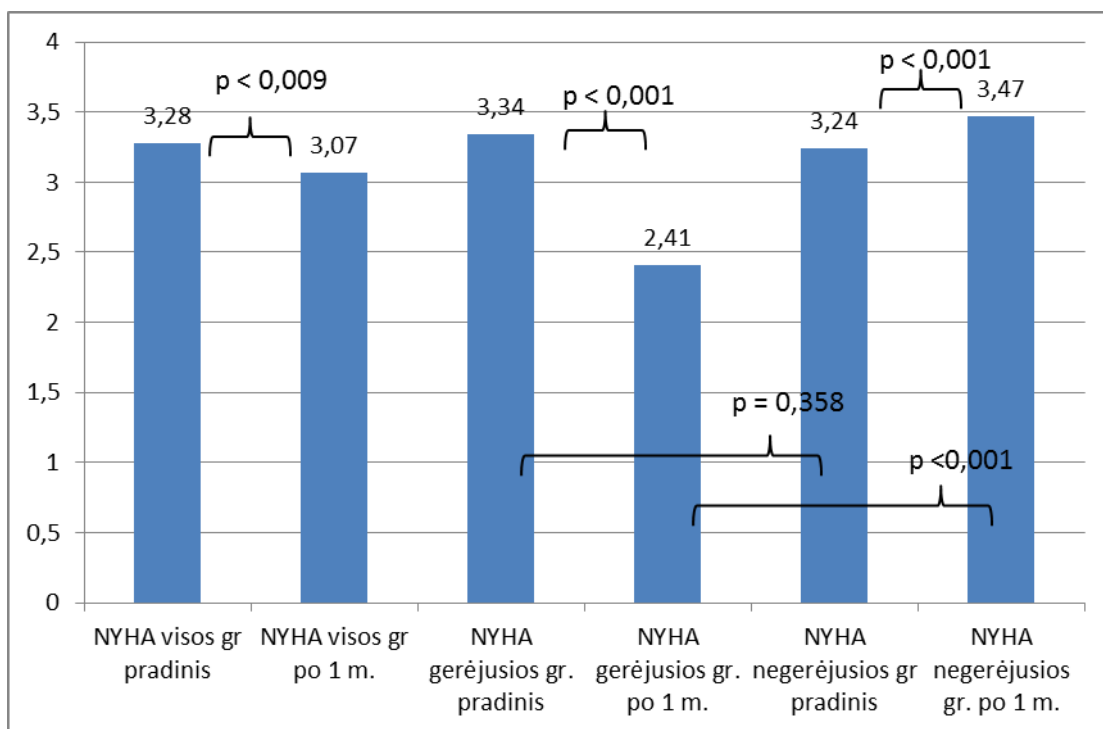
QRS plotis prieš ŠRG prietaiso implantavimą neturėjo įtakos sergamumui ir mirštamumui nei ankstyvuojų, nei vėlyvuojų stebėjimo laikotarpiu. Reikšmingą įtaką vėlyvajam ir bendram mirštamumui turėjo pradinė mažesnė kairiojo skilvelio *ištūmimo frakcija* (per trejus metus  $25,0 \pm 8,5$  ir  $30,8 \pm 8,9$  proc.,  $p=0,039$ ; bendrai  $23,5 \pm 7,9$  ir  $31,6 \pm 8,5$ ,  $p=0,001$ ). Taip pat KS išstūmimo frakcija buvo reikšminga bendram sergamumui ir mirštamumui ( $28,1 \pm 8,7$  ir  $32,8 \pm 8,9$  proc.,  $p=0,03$ ). Bendram mirštamumui buvo svarbūs didesnis *dviburio ir triburio vožtuvų nesandarumas*, taip pat jie prognozavo ir pirmųjų metų sergamumą ir mirštamumą vertinant kartu.

**19 lentelė.** NYHA dinamika per metus po ŠRG prietaiso implantavimo

Rodiklis	Pacientų skaičius			
	Pradinis n (%)	Po 12 mėnesių n (%)		
NYHA		II	III	IV/mirtis
II	1 (1,3)	1 (1,3)		
III	52 (69,4) – 3 mirė	17 (22,7)	24 (32,0)	11 (14,7)
IV	22 (29,3) – 5 mirė		10 (13,3)	12 (16,0)

Pagal šią lentelę matyti, kad NYHA III po vieno metų 17 žmonių (32,7 proc.) pagerėjo, 24 žmonės (46,1 proc.) liko toje pačioje klasėje, 11 žmonių (21,1 proc.) pablogėjo (iš jų trys pacientai mirė). NYHA IV klasė 10 žmonių (45,4 proc.) pagerėjo, likę 12 (54,6 proc.) liko ten pat (penki iš jų mirė).

Iš viso mirė 16 pacientų, pusė iš jų per pirmus metus, mirė 3 pacientai, kurie iš NYHA III perėjo į NYHA IV, ir 5 pacientai, buvę ir likę NYHA IV funkcinėje klasėje.



**19 pav.** NYHA funkcinės klasės dinamika per pirmus metus visoje grupėje ir atskirai pakankamo ir nepakankamo atsako pacientų

Visos grupės bei atskirai pakankamo ir nepakankamo atsako grupių pradinės NYHA nesiskyrė tarpusavyje. Po vieno metų bendrai visos grupės ir pakankamo atsako grupės NYHA patikimai mažėjo, o nepakankamo atsako grupėje patikimai didėjo.

**20 lentelė.** QRS trukmės pokytis taikant širdies resynchronizuojamąjį gydymą pacientams, kuriems stebėjimo laikotarpiu buvo sutrikęs sinusinis ritmas

Rodiklis	Pacientų skaičius			
	Pradinis n (%)	Po 12 mėnesių n (%)		
QRS trukmė		≤150 ms	150>QRS<180 ms	≥180 ms
≤150 ms	12 (16,0)	12 (16,0)		
150> QRS <180 ms	32 (42,7)	26 (34,7)	6 (8,0)	
≥180 ms	31 (41,4)	14 (18,7)	15 (20,0)	2 (2,7)

Vertinant elektrinės sinchronizacijos veiksmingumą – labai sutrikusio laidumo grupėje (QRS  $\geq$ 180 ms) 45,2 proc. atvejų kompleksas smarkiai sutrumpėjo (<150 ms), ir tik 6,5 proc. atvejų išliko panašaus pločio. Vidutinio laidumo sutrikimo grupėje (150 > QRS <180 ms) net 81,2 proc. pacientų QRS plotis nebesiekė 150 ms.

**21 lentelė.** Pakankamo ir nepakankamo atsako į ŠRG pacientų lyginamosios charakteristikos

Kintamieji	Pakankamas atsakas		Nepakankamas atsakas		p
	N (29)	38,7 %	N (46)	61,3 %	
Amžiaus vidurkis (m.) $\pm$ SD	63,2 $\pm$ 10,8		69,0 $\pm$ 11,9		<b>0,032</b>
Hemoglobinas, g/l, vid $\pm$ SD	141,1 $\pm$ 15,9		132,4 $\pm$ 18,6		<b>0,036</b>
Inkstų funkcija norma (GFG $\geq$ 60)	20 (69,0 %)		19 (42,2 %)		<b>0,022</b>
Šlapimo rūgštis, mcmol/l, vid $\pm$ SD	324,8 $\pm$ 83,3		443,8 $\pm$ 150,5		<b>0,011</b>
Kilpiniai diuretikai	16 (55,2 %)		42 (91,3 %)		<b>&lt;0,001</b>
Statina	9 (31,0 %)		4 (8,7%)		<b>0,016</b>
$\Delta$ KS GSD cm	-0,8 $\pm$ 0,9		0,1 $\pm$ 1,3		<b>0,003</b>
$\Delta$ KS IF %	8,7 $\pm$ 9,4		1,6 $\pm$ 7,0		<b>0,004</b>
DS plotis cm	3,0 $\pm$ 0,4		3,3 $\pm$ 0,5		<b>0,008</b>
Menamas PA sistolinis sp. mm Hg	38,2 $\pm$ 10,2		44,1 $\pm$ 12,7		<b>0,036</b>
$\Delta$ menamas PA sistolinis sp. Mm Hg	-4,3 $\pm$ 10,6		2,7 $\pm$ 10,1		<b>0,021</b>

Pakankamo ir nepakankamo atsako į gydymą grupių pacientai patikimai neišsiskyrė pagal lytį, amžiaus grupes, svorį, ūgį, KMI ar kūno paviršiaus plotą. Kaip ir pirmoje grupėje, vienintelis blogą atsaką patikimai prognozuojantis rodiklis – amžius. Gydymas buvo mažiau veiksmingas vyresnių pacientų grupėje – vidutinis amžius 69 $\pm$ 12 metų, palyginti su jaunesniais – vidutinis amžius 63 $\pm$ 11 metų, p=0,032.

Pakankamo ir nepakankamo atsako grupių pacientai patikimai neišsiskyrė pagal anamnezės duomenis – gretutines ligas ir kardiopatijos priežastis.

Gerą atsaką į ŠRG patikimai prognozavo absoliučia verte didesnis hemoglobino kiekis kraujyje ( $141,1 \pm 15,9$  ir  $132,4 \pm 18,6$  g/l,  $p=0,036$ ); normali inkstų funkcija – GFG  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (69 ir 42 proc.,  $p=0,022$ ); mažesnis šlapimo rūgšties kiekis ( $324,8 \pm 83,3$  ir  $443,8 \pm 150,5$  mcmol/l,  $p=0,011$ ).

Vertinant medikamentinio gydymo įtaką – gerokai daugiau pacientų vartojo kilpinius diuretikus nepakankamo atsako grupėje (91,3 ir 55,2 proc.,  $p < 0,001$ ), o daug daugiau pacientų vartojo statinus (31 ir 8,7 proc.,  $p=0,016$ ) pakankamo atsako grupėje.

Vertinant EKG charakteristikas – nei QRS plotis prieš implantavimą, nei QRS pokytis po gydymo pradžios neturėjo prognozinės vertės atsako kokybei. Reikšmingai gerą atsaką prognozavo labiau pagerėjusi KS išstūmimo frakcija ( $\Delta$  KS  $8,7 \pm 9,4$  ir  $1,6 \pm 7,0$  proc.,  $p=0,004$ ); labiau sumažėjęs KS GSD po EKS implantavimo ( $\Delta$  KS GDD  $-0,8 \pm 0,9$  ir  $0,1 \pm 1,3$  cm,  $p=0,003$ ); taip pat dešiniojo skilvelio funkcija prieš operaciją – DS plotis ir menamas sistolinis spaudimas PA bei spaudimo pokytis po gydymo.

Lyginant bazines charakteristikas tarp stabilaus sinusinio ritmo ir vėliau trinkančio ritmo, perėjusio į prieširdžių virpėjimą, pacientų, išsiskyrė tik neišeminės kardiopatijos grupės širdies nepakankamumo etiologija – stabilaus sinusinio ritmo grupėje vyravo dilatacinė kardiopatija, o trinkančio ritmo grupėje didesnę dalį sudarė hipertenzinė-aritmogeninė kardiopatija (66 proc. DKMP ir 32 proc. H-AKMP stabilaus ritmo grupėje bei 19 proc. DKMP ir 53 proc. H-AKMP trinkančio ritmo grupėje,  $p=0,002$ ). Trinkančio ritmo grupėje buvo gerokai daugiau pacientų, turinčių skydliaukės funkcijos sutrikimų (8,1 ir 18,7 proc.,  $p=0,033$ )(24 lentelė).

**22 lentelė. Pirmos ir antros pacientų grupių palyginimas pagal bazinės charakteristikas**

Rodiklis	Sinusinio ritmo pacientai I gr. (n=99)		Sinusinio perėjusio į PV pacientai II gr. (n=75)		p
Išeminė KMP, n (%)	37	37,4 %	28	37,3 %	0,561
Neišeminė KMP, n (%)	62	62,6 %	47	62,7 %	
Dilatacinė KMP, n (%)	41	41,4 %	15	20,0 %	<b>0,002</b>
H-AKMP, n (%)	12	12,1 %	25	33,3 %	
Vožtuvinė KMP, n (%)	9	9,1 %	7	9,3 %	
Skydliaukės patologija, n (%)	8	8,1 %	14	18,7 %	<b>0,033</b>
Vaistai, n (%)					
Orfarinas	35	35,4 %	48	64,0 %	<b>0,000</b>
Amiodaronas	10	10,1 %	29	38,7 %	<b>0,000</b>
QRS ms, vid±SD	177,9±26,1		170,3±27,3		0,067
Echoskopiniai duomenys:					
KS IF, vid±SD, %	26,2±9,1		29,8±9,0		<b>0,011</b>
KS GSD, vid±SD, cm	5,8±1,1		5,3±1,1		<b>0,007</b>
Laboratoriniai rodikliai:					
Sumažėjęs Hb, n (%)	19	19,6 %	26	35,1 %	<b>0,018</b>
GFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , vid±SD	71,1±21,1		64,5±22,1		<b>0,049</b>
Inkstų f-ja norma (GFG ≥60)	66	68,0 %	39	52,7 %	<b>0,030</b>

Akivaizdu, jog trinkančio sinusinio ritmo grupėje buvo gerokai daugiau vartojama varfarino ir amiodarono. Gana prieštarinčiai atrodo echokardiografinių rodiklių išsiskyrimas – stabilaus sinusinio ritmo grupės pacientai turėjo labiau išsiplėtusią (KS galinis sistolinis diametras 5,8±1,1 ir 5,3±1,1 cm, p=0,007) ir silpnesnę širdį, mažesnę KS išstūmimo frakciją (KS IF 26,2±9,1 ir 29,8±9,0 proc., p=0,011).

Vertinant laboratorinių kraujo tyrimų rezultatus – trinkančio ritmo grupėje patikimai didesnė buvo anemija (19,6 ir 35 proc., p=0,018) ir inkstų funkcijos sutrikimas (GFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 32 ir 47 proc., p=0,030).

23 lentelė. Gydomo efektyvumo palyginimas tarp I ir II tiriamųjų grupių

Rodiklis	Sinusinio stabilaus ritmo pacientai I gr. (n=99)	Sinusinio, perėjusio į PV, pacientai II gr. (n=75)	p
NYHA f. kl. pokytis n (%)			
pagerėjo ≥1 f. kl.	41 (41,8)	30 (40,0)	0,759
išliko ta pati	44 (44,9)	32 (42,7)	
pablogėjo/mirė pirmais metais	13 (13,3)	13 (17,3)	
Mirė bendrai	18 (18,2)	17 (22,7)	0,294
Δ QRS	-33,85±23,07	-27,25±26,09	0,086
QRS indeksas	-17,54±14,39	-13,96±17,34	0,151
KS GDD cm po 1 metų	6,54±1,20	6,42±1,09	0,567
Δ KS GDD cm	-0,33±0,78	-0,32±0,61	0,918
KS GSD cm po 1 metų	5,38±1,34	5,07±1,28	0,202
Δ KS GSD cm	-0,35±1,03	-0,33±1,23	0,939
KS IF % po 1 metų	31,41±11,20	33,30±9,53	0,318
Δ KS IF %	5,13±9,51	4,76±8,84	0,823
MV nesandarumas laipsniais po 1 metų	1,42±0,56	1,55±0,60	0,246
Δ MV nesandarumas laipsniais	-0,23±0,61	-0,07±0,65	0,215
TV nesandarumas laipsniais po 1 metų	1,20±0,55	1,28±0,59	0,442
Δ TV nesandarumas laipsniais	-0,10±0,50	0,02±0,54	0,230
DS plotis cm po 1 metų	3,27±0,68	3,15±0,55	0,314
Δ DS plotis cm	0,03±0,50	0,01±0,54	0,854
Menamas PA sistolinis sp. mm Hg po 1 metų	40,80±12,17	41,18±12,95	0,874
Δ menamas PA sistolinis sp. mm Hg	-0,92±10,15	-0,66±10,81	0,895

Nei klinikinės, nei echokardiografinės dinamikos atžvilgiu abi tiriamųjų grupės neišsiskyrė – nebuvo pranašumų tarp stabilaus sinusinio ritmo ir vėliau sutrikusio ritmo, perėjusio į prieširdžių virpėjimą, grupių.

**24 lentelė.** Pirmos ir antros pacientų grupių palyginimas pagal gydymo baigtis – mirštamumą/hospitalizacijas ir NYHA gerėjimą (p)

Kintamieji	Laikotarpis					
	Mirtis			Mirtis ar hospitalizacija		
	Vienų metų	Trejų metų	Bendras	Vienų metų	Trejų metų	Bendras
Pirma grupė/ antra grupė	0,555	0,288	0,294	0,267	<b>0,006</b>	<b>0,005</b>
					33–66 40–35	43–56 48–27

Nei ankstyvam, nei vėlyvam, nei bendram mirštamumui sinusinio ritmo sutrikimas, atsiradęs jau biventrikulinės stimuliacijos fone, įtakos neturėjo.

Pagal mirštamumą – hospitalizacijas (sudėtinį rodiklį) išsiskiria sinusinio ir sinusinio, perėjusio į PV, grupės vėlyvuju laikotarpiu ir bendrai. Per trejus metus iš 99 pacientų sinusinio ritmo grupėje įvykių turėjo 33 pacientai, o antroje grupėje iš 75 pacientų – net 40 (33 ir 53,3 proc., p=0,006). Per visą stebėjimo laikotarpį sinusinio ritmo grupėje iš 99 pacientų 43 turėjo įvykių, trinkančio ritmo grupėje iš 75 pacientų – net 48 (43,4 ir 64 procentai, p=0,005). Pagal NYHA gerėjimą (gerą ir nepakankamą atsaką) skirtumų tarp grupių nėra, p=0,417.

4.4. Pacientų su permanentiniu (pastoviu) prieširdžių virpėjimu ir intraskilvelinio laidumo sutrikimu (II a klasės nuorodos, B įrodymų lygmuo) grupės bazinės charakteristikos ir klinikinių baigčių analizė, lyginamoji analizė su stabilaus ir trinkančio sinusinio ritmo grupėmis.



25 lentelė. Bazinės charakteristikos (4.4.)

Rodiklis	Pradiniai duomenys (n=138)
Amžius, vid±SD, m	67,2±10,6
Kūno paviršiaus plotas, vid±SD, m <sup>2</sup>	2,0±0,2
KMI	30,5±6,7
KMI >30, n (%)	64 (48,1)
Lytis, n (%) Moterys	37 (26,8)
Lytis, n (%) Vyrų	101 (73,2)
II NYHA klasė, n (%)	2 (1,4)
III NYHA klasė, n (%)	99 (71,7)
IV NYHA klasė, n (%)	37 (26,8)
Išeminė KMP, n (%)	33 (23,9)
Neišeminė KMP, n (%)	105 (76,1)
Dilatacinė KMP, n (%)	20 (14,5)
H-AKMP, n (%)	61 (44,2)
Vožtuvinė KMP, n (%)	24 (17,4)
Buvęs MI, n (%)	31 (22,5)
Buvusi AKŠ op., n (%)	14 (10,1)
AoV protezas, n (%)	22 (15,9)
Buvęs insultas, n (%)	19 (13,8)
Skydliaukės patologija, n (%)	21 (15,2)
CD, n (%)	18 (13,0)
Arterinė hipertenzija, n (%)	71 (51,4)
LOPL, n(%)	17 (12,3)
PAL, n (%)	8 (5,8)
Onkologija, n (%)	17 (12,3)
Vaistai, n (%)	
Orfarinas	130 (94,2)
Aspirinas/klopidogrelis	11 (8,0)
Beta blokatoriai	119 (86,2)
AKFI/ARB	83 (60,1)
Kilpiniai diuretikai	122 (88,4)
MRA	76 (55,1)
Digoksinas	50 (36,2)
Amiodaronas	10 (7,2)
Nitratai	10 (7,2)
Statinai	21 (15,2)
Antidepresantai	5 (3,6)
Insulinas	8 (5,8)
QRS ms, vid±SD	180,33 ± 24,49
Echoskopiniai duomenys:	
KS IF, vid±SD, %	27,9±9,2
KS GDD, vid±SD, cm	6,7±1,0

KS GSD, vid±SD, cm	5,5±1,1
MVN, vid±SD, laipsn.	1,8±0,7
TVN, vid±SD, laipsn.	1,5±0,6
DS plotis, cm	3,4±0,6
Menamas sistolinis slėgis PA, vid±SD, mm Hg	45,3±13,6
Laboratoriniai rodikliai:	
Hemoglobinas, g/l, vid±SD	134,1±16,8
Sumažėjęs Hb, n (%)	43 (32,1)
Trombocitai, x10e9/l, vid±SD	193,3±54,7
Sumažėję trombocitai, n (%)	21 (15,8)
Kreatininas mcmol/l, vid±SD	105,5±38,0
Padidėjęs kreatinino kiekis, n (%)	47 (35,1)
GFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , vid±SD	64,0±22,6
Inkstų funkcija norma (GFG ≥60)	70 (51,9)
Inkstų funkcijos nepakank. (GFG <60)	65 (48,1)
Šlapimo rūgštis, mcmol/l, vid±SD	491,9±144,9
Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis, n (%)	47 (70,1)
BNP, pg/l, vid±SD	1025,7±1605,0
Padidėjęs BNP kiekis, n (%)	92 (93,9)

*Stebėjimo laikotarpis – 2002.01.01–2013.12.31. Vidutinis stebėjimo laikotarpis 28,1 mėn. (±25,2).*

Grupę sudarė 138 pacientai, amžiaus vidurkis 67,2±10,6 metų. Kiek daugiau nei ketvirtadalį sudarė moterys – 37 (26,8 proc.). Kūno masės indekso vidurkis – 30,5±6,7 kg/m<sup>2</sup>. Beveik pusė pacientų (48,1 proc.) turėjo įvairaus laipsnio nutukimą, KMI >30 kg/m<sup>2</sup>. Tik pora pacientų turėjo lengvo laipsnio širdies nepakankamumą, buvo NYHA II funkcinės klasės, beveik trys ketvirtadaliai – NYHA III funkcinės klasės ir itin sunkios širdies nepakankamumo būklės prieš ŠRG prietaiso implantavimą buvo 37 pacientai (26,8 proc.). Trijų ketvirtadalių pacientų kardiopatija buvo neišeminės etiologijos (dilatacinė, hipertenzinė-aritmogeninė, vožtuvinė). Beveik visi (31 iš 33 pacientų) išeminės grupės pacientai praeityje buvo persirgę miokardo infarktu, o pusei jų (14 iš 33 pacientų) atlikta aortokoronarinio šuntavimo operacija. Pusę pacientų – 71 iš 138 (51,4 proc.) vargino arterinė hipertenzija, visos kitos gretutinės patologijos sudarė po 10–15 proc. Pacientų su permanentiniu prieširdžių virpėjimu grupėje vyraujantis antitrombozinis preparatas – vitamino K antagonistas varfarinas,

gydymas juo siekė 94,2 proc. Antiagregantai (acetilsalicilo rūgštis ir/ar klopidoogrelis) buvo skiriami 8 proc. pacientų, taigi, nedidelė dalis tiriamųjų gavo trigubą antitrombozinį gydymą. Beta blokatoriais buvo gydomi 86 proc. tiriamųjų, dar didesnis skaičius – 88 proc. – vartojo kilpinius diuretikus, o AKFI/ARB preparatus – tik 60 proc. gydomų ligonių. Apie pusė pacientų vartojo mineralkortikoidų receptorių antagonistus, o 36 proc. pacientų papildomai PV dažnio kontrolei buvo skiriamas digoksinas. QRS komplekso vidurkis – 180,3±24,5 ms. Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos vidurkis – 27,9±9,2 proc. Maždaug po lygiai – 32 proc. ir 35 proc. – turėjo atitinkamai mažesnę nei norma hemoglobino ir didesnę nei norma kreatinino kiekį kraujyje. Beveik pusei pacientų buvo smarkiau sutrikusi inkstų funkcija (GFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) – 65 pacientams (48,1 proc.). Beveik visiems pacientams (93,9 proc.) prieš EKS implantavimą buvo randama padidėjusi BNP koncentracija kraujyje.

**26 lentelė. Mirštamumo ir sergamumo analizė stebėjimo laikotarpiu**

	1 metai	2 metai	3 metai	Bendras per visą stebėjimo laikotarpį
Mirštamumas n (%) kasmet	14 (10,1)	7 (5,1)	9 (6,5)	36 (26,1)
Suminis mirštamumas n (%)	14 (10,1)	21 (15,2)	30 (21,7)	36 (26,1)
Hospitalizacijos n (%) kasmet	29 (21,0)	15 (10,9)	7 (5,1)	64 (46,4)
Suminės hospitalizacijos n(%)	29 (21,0)	44 (31,9)	51 (37,0)	64 (46,4)
Mirtis ar hospitalizacijos n (%) kasmet	41 (29,7)	18 (13,0)	14 (10,1)	84 (60,9)
Mirtis ar hospitalizacijos, suminės n (%)	41 (29,7)	59 (42,8)	73 (52,9)	84 (60,9)

Pirmais stebėjimo metais registruotas didžiausias mirštamumas – 10,1 proc. (14 pacientų), antrais ir trečiais metais mirė atitinkamai dar 7 (5,1 proc.) ir 9 (6,5 proc.) pacientai, iš viso per trejus metus sudarė kiek daugiau nei penktadalį visų tiriamųjų (30 pacientų – 21,7 proc.). Toliau per visą stebėjimo laikotarpį (vidutinis – 28,1 mėnesio), mirė dar 6 pacientai ir bendras mirštamumas sudarė 36 pacientus (26,1 proc.). Hospitalizacijos pirmaisiais

stebėjimo metais apėmė 21 proc. pacientų, antrais ir trečiais metais – atitinkamai po 10,9 ir 5,1 proc., o per visą stebėjimo laikotarpį beveik pusė pacientų gulėjo stacionare (64 pacientai – 46,4 proc.). Atitinkamai ir skaičiuojant sudėtinį rodiklį – mirtis ar hospitalizacijas dėl širdies nepakankamumo – 84 šios grupės pacientai (61 proc.) turėjo įvykių.

Šioje grupėje demografinės ir gyvenimo būdo ypatybės (svoris, ūgis, kūno masės indeksas) nesiskyrė tarp išgyvenusiujų be įvykių ir mirusiųjų (ar hospitalizuotų/mirusių) pacientų.

Mirštamumui didžiausią įtaką turėjo, anamnezės duomenimis, persirgtas miokardo infarktas – per pirmus trejus metus iš 31 paciento, praeityje sirgusio miokardo infarktu, net 11 pacientų mirė (tai sudaro 35,5 proc.), o iš nesirgusiųjų 107 – mirė 19 (17,7 proc.) ( $p=0,035$ ). Pirmais stebėjimo metais patikimai dažniau mirė pacientai, praeityje turėję aortokoronarinio šuntavimo operaciją. Iš 14 praeityje operuotų pacientų per pirmus metus mirė 4 (tai sudarė 28,6 proc.), o iš 124 neoperuotų ligonių mirė tik 10 (0,8 proc.) ( $p=0,037$ ). Tą pačią blogą išgyvenamumo tendenciją rodo bendras mirštamumas išeminės kardiopatijos grupėje – iš 33 išemine kardiopatija sirgusių pacientų per visą stebėjimo laikotarpį mirė 13 pacientų (39,4 proc.), o iš 105 ligonių, sirgusių kitos kilmės kardiopatija, bendrai mirusių buvo 23 ir tai sudarė tik 22 proc. ( $p=0,041$ ). Vertinant gretutines ligas, patikimai bendrą padidėjusį sudėtinį hospitalizacijų/mirčių rodiklį prognozavo žemas arterinis kraujospūdis – iš 71 paciento, sergančio pirmine arterine hipertenzija, hospitalizacijas/mirtis turėjo 37 (52 proc.), o iš 67 pacientų, kurių kraujospūdis nepadidėjęs, net 48 pacientai (71,6 proc.) turėjo įvykių ( $p=0,014$ ). Ši situacija atitiko antros grupės – sinusinio ritmo, stebėjimo metu perėjusio į prieširdžių virpėjimą – tendencijas.

27 lentelė. Pacientų išgyvenamumo ir sudėtinio rodiklio (hospitalizacija arba mirtis) palyginimas (p)

	Laikotarpis					
	Mirtis			Mirtis ar hospitalizacija		
	Vienų metų	Trejų metų	Bendras	Vienų metų	Trejų metų	Bendras
Miokardo infarktas	0,177	<b>0,035</b> 11-20 ir 19- 88	0,059	0,442	0,484	0,564
AKŠ operacija	<b>0,037</b> 4-10 ir 10-114	0,053	0,120	0,404	0,481	0,464
Arterinė hipertenzija	0,435	0,350	0,216	0,412	0,083	<b>0,014</b> 37-34 ir 48-19
CD	0,574	0,164	0,312	0,257	<b>0,020</b> 4-14 ir 61-59	0,103
Išeminė kardiopatija n (%)	0,217	0,057	<b>0,041</b> 13-20 ir 23-82	0,547	0,339	0,318
Neišeminė kardiopatija n (%)	0,596	0,129	0,157	0,756	0,916	0,640
Hemoglobinas, g/l, vid±SD	<b>0,005</b> 122,3±25 ir 135,5±15	0,195	0,363	0,182	0,722	0,554
Sumažėjęs Hb, n (%)	<b>0,009</b> 9-34 ir 5-86	<b>0,032</b> 14-29 ir 15-76	0,169	0,141	0,542	0,245
Sumažėjęs trombocitų kiekis, n (%)	0,385	0,015 9-12 ir 20-92	0,058	0,580	0,417	0,204
Kreatininas mcmlol/l, vid±SD	<b>0,001</b> 136,3±65 ir 102,0±32	<b>0,000</b> 131,2±49 ir 98,5±31	<b>0,000</b> 128,9±45 ir 97,3±31	0,138	<b>0,004</b> 114,2±43 ir 95,6±29	<b>0,006</b> 112,5±42 ir 94,0±25
Padidėjęs kreatinino kiekis, n (%)	0,173	<b>0,001</b> 18-29 ir 11-76	<b>0,000</b> 21-26 ir 14-73	0,164	<b>0,008</b> 32-15 ir 39-48	<b>0,021</b> 35-12 ir 48-39
GFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , vid±SD	<b>0,040</b> 50,5±24 ir 65,6±22	<b>0,000</b> 50,7±19,4 ir 67,6±22,1	<b>0,000</b> 51,2±18 ir 68,5±22	0,137	<b>0,006</b> 59,1±21 ir 69,6±22	<b>0,031</b> 60,8±23 ir 69,2±20

Inkstų funkcijos nepakank. GFG <60)	0,059	<b>0,001</b> 22-43 ir 7-63	<b>0,000</b> 26-39 ir 9-61	<b>0,037</b> 25-40 ir 16-54	<b>0,003</b> 22-43 ir 41-29	<b>0,006</b> 48-17 ir 34-34
Šlapimo rūgštis, mcmol/l, vid±SD	0,482	0,551	0,848	<b>0,013</b> 571,6±164 ir 460,3±125	0,104	0,589
BNP, pg/l, vid±SD	0,516	0,226	<b>0,049</b> 1556,5±1841,4 ir 834,1± 1478,2	0,753	0,559	0,069
AKFI/ARB	0,135	0,068	0,106	0,057	<b>0,030</b> 38-45 ir 35-20	<b>0,048</b> 46-37 ir 39-16
Insulinas	0,188	<b>0,012</b> 5-25 ir 3-105	<b>0,029</b> 5-31 ir 3-99	0,183	0,045 7-66 ir 1-64	0,117
KS GDD cm	0,800	0,159	<b>0,028</b> 7,0±0,9 ir 6,6±1,0	0,822	0,465	0,064
KS GSD cm	0,501	<b>0,037</b> 5,9±1,0 ir 5,4±1,1	<b>0,007</b> 6,0±1,0 ir 5,4±1,2	0,895	0,142	<b>0,012</b> 5,7±1,2 ir 5,2±1,1
KS IF %	0,480	<b>0,007</b> 24,3±7,8 ir 29,0±9,3	<b>0,004</b> 24,6±7,49 ir 29,1±9,5	0,702	0,089	<b>0,013</b> 26,4±8,8 ir 30,4±9,3
MV nesandarumas laipsniais	0,422	0,080	<b>0,037</b> 2,0±0,6 ir 1,7± 0,7	0,234	0,171	<b>0,039</b> 1,9 ± 0,6 ir 1,6±0,7
TV nesandarumas laipsniais	0,443	0,159	<b>0,033</b> 1,7±0,7 ir 1,5± 0,6	0,194	0,074	<b>0,028</b> 1,6±0,7 ir 1,4±0,5
DS plotis cm	0,613	0,647	0,408	0,335	<b>0,017</b> 3,5±0,6 ir 3,3±0,6	<b>0,011</b> 3,5±0,6 ir 3,2±0,6
Menamas PA sistolinis sp. mm Hg	0,202	0,051	<b>0,032</b> 50,0±14,7 ir 43,6±12,8	0,149	<b>0,010</b> 48,2±14,4 ir 42,0± 11,8	0,062

Vertinant pirminius laboratorinių kraujo tyrimų rezultatus, ankstyvą pirmų metų mirštamumą patikimai prognozavo mažakraujystė – tiek absoliutus mažesnis hemoglobino kiekis kraujyje, tiek pats sumažėjęs hemoglobino kiekis kraujyje. Pirmais metais mirė daugiau pacientų, turėjusių mažesnę Hb įvertį ( $122,3 \pm 24,7$  ir  $135,52 \pm 15,2$  g/l,  $p=0,005$ ). Iš 43 ligonių, kuriems buvo diagnozuota anemija, mirė 9 (21 proc.), o normalaus Hb grupėje iš 91 mirė tik 5 (5,5 proc.),  $p=0,009$ . Ta pati mirštamumą prognozuojanti tendencija išliko ir vėlyvuojų laikotarpiu, per pirmuos trejus metus sumažėjusio Hb grupėje mirė gerokai daugiau pacientų (32,6 proc. ir 16,5 proc.,  $p=0,032$ ). Trejų metų mirštamumo galimybę didino ir sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje (mirė 9 iš 21 paciento, kuriems trombocitų kiekis kraujyje buvo sumažėjęs, ir 20 iš 92 pacientų, kurių krešėjimo kūnelių skaičius normalus; 42,8 ir 21,7 proc.,  $p=0,015$ ).

Akivaizdus tiek mirštamumo visais laikotarpiais, tiek sudėtinių įvykių – hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo ir mirties – prognozinis rodiklis buvo sutrikusi inkstų funkcija (didesnė kreatinino vertė, viršnorminis kreatininas, absoliučiu skaičiumi sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis ir ženklus inkstų funkcijos nepakankamumas [GFR mažesnis nei  $60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]). Iš 47 pacientų, turėjusių prieš EKS implantavimą padidėjusį kreatinino kiekį, įvykių turėjo 35, o iš 87 pacientų, kurių inkstų funkcija normali, – tik 48 (74,5 ir 55 proc.,  $p=0,021$ ). Ženklus inkstų funkcijos nepakankamumas dar ryškiau prognozavo hospitalizacijas ir mirštamumą visu stebėjimo laikotarpiu (74 ir 50 proc.,  $p=0,006$ ).

Didesnį bendrą mirštamumą prognozavo ir labiau padidėjęs BNP kiekis kraujyje ( $1556,5 \pm 1841,4$  ir  $834,1 \pm 1478,2$  ng/l,  $p=0,049$ ). Sudėtinius įvykius pirmaisiais metais prognozavo didesnis šlapimo rūgšties kiekis kraujyje ( $571,6 \pm 163,9$  ir  $460,3 \pm 125$  mcmol/l,  $p=0,013$ ).

Vertinant optimalų medikamentinį širdies nepakankamumo gydymą, tik vieninteliai AKFI/ARB grupės preparatai akivaizdžiai mažinamai veikė vėlyvąjį bei bendrą sergamumą ir mirštamumą (45,8 proc. vartojusių ir 63,6 proc. nevartojusių,  $p=0,030$ ; atitinkamai 55,4 ir 71 proc.,  $0,048$ ).

Panaši tendencija išryškėjo ir insuliną vartojančių diabetu sergančių pacientų grupėje – iš aštuonių vartojusių insuliną per visą stebėjimo laikotarpį mirė 5 (mirštamumas 62,5 proc.), o iš nevartojusių insulino 130 pacientų – mirė 31 (mirštamumas 23,8 proc.). Insuliną vartojantiems asmenims registruotas ir didesnis įvykių skaičius.

QRS plotis prieš ŠRG prietaiso implantavimą neturėjo įtakos sergamumui ir mirštamumui nei ankstyvuojų, nei vėlyvuojų stebėjimo laikotarpiu.

Reikšmingai veikė vėlyvąjį ir bendrą mirštamumą mažesnis pradinis kairiojo skilvelio ištūmimo frakcijos įvertis (per trejus metus  $24,3\pm 7,8$  ir  $29\pm 9,3$  proc.,  $p=0,007$ ; bendrai  $24,6\pm 7,5$  ir  $29,1\pm 9,5$ ,  $p=0,004$ ). Didesnę bendro mirštamumo tikimybę patikimai nurodė didesni pradiniai kairiojo skilvelio galinis diastolinis ir sistolinis diametrai (atitinkamai  $7,0\pm 0,9$  ir  $6,6\pm 1,0$  cm,  $p=0,028$ ;  $6,0\pm 1,0$  ir  $5,4\pm 1,2$ ,  $p=0,007$ ). Didesnis galinis sistolinis diametras reikšmingai prognozavo ir trejų metų mirštamumo bei viso stebėjimo laikotarpio sudėtinių įvykių galimybę.

Bendram mirštamumui ir sudėtinių įvykių skaičiui buvo svarbūs didesnis dviburio ir triburio vožtuvų nesandarumas. Didesnį vėlyvąjį ir bendrą sergamumą bei mirštamumą atitiko labiau išsiplėtęs dešinysis skilvelis. Bendrą didesnį mirštamumą prognozavo ir didesnis menamas sistolinis kraujospūdis plaučių arterijoje ( $50,0\pm 14,7$  ir  $43,6\pm 12,8$  mm Hg,  $p=0,032$ ).

Apibendrinant echokardioskopinio pradinio ištyrimo duomenis, teigtina, kad didesnę tikimybę išgyventi ir mažiau sirgti turėjo mažesnę ir stipresnę širdį turintys pacientai, kurių mažiau pažeista dešinioji širdis ir mažesnė plautinė hipertenzija.



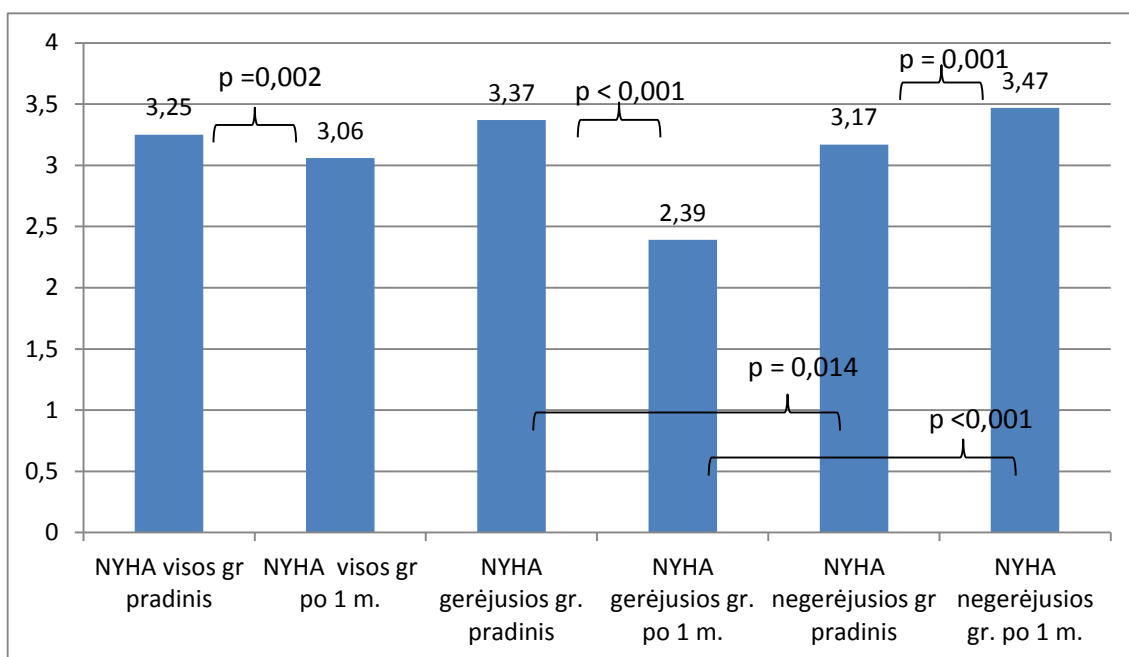
**28 lentelė.** Slenkstinės vertės bendram mirštamumui prognozuoti

Kintamasis	Slenkstinė rodiklio vertė	Plotas po kreive (95 % PI)	p	Jautrumas	Specifiškumas
Glomerulų filtracijos greitis ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	53	0,73 (0,63-0,82)	<b>0,000</b>	0,60	0,74
BNP, pg/l	443	0,67 (0,54-0,79)	<b>0,012</b>	0,73	0,54
KS GDD, cm	6,8	0,62 (0,52-0,73)	<b>0,026</b>	0,72	0,58
KS GSD, cm	5,85	0,64 (0,54-0,75)	<b>0,013</b>	0,59	0,64
KS išstūmimo frakcija (IF) (%)	24	0,65 (0,55-0,75)	<b>0,008</b>	0,53	0,68
Menamas PA sistolinis sp. mm Hg	45	0,63 (0,51-0,75)	<b>0,023</b>	0,67	0,68

**29 lentelė.** NYHA dinamika per metus po ŠRG prietaiso implantavimo

Rodiklis NYHA	Pacientų skaičius				
	Pradinis n (%)	Po 12 mėnesių n (%)			
		I	II	III	IV/mirtis
II	2 (1,4)		2 (1,4)		
III	99 (71,8) – 12 mirė	1 (0,7)	30 (21,7)	43 (31,2)	25 (18,1)
IV	37 (26,8) – 2 mirė			20 (14,5)	17 (12,3)

Iš 138 šios grupės pacientų iš viso mirė 36 (26,1 proc.) pacientai, iš jų 14 per pirmus metus (10,1 proc.); mirė 12 pacientų, kurie iš NYHA III perėjo į NYHA IV (blogėjo), ir 2 pacientai, buvę ir likę NYHA IV funkcinėje klasėje. Iš NYHA III funkcinės klasės 99 pacientų 31 (31 proc.) pagerėjo, 43 pacientai (43 proc.) išliko tos pačios būklės, 25 pacientai (25 proc.) pablogėjo (12 iš jų mirė – 12 proc. iš III funkcinės klasės). Iš 37 NYHA IV funkcinės klasės pacientų 20 perėjo į III funkcinę klasę, pagerėjo (54 proc.), iš 17-os išlikusių tokios pat funkcinės būklės per metus du mirė (tik 5,4 proc. iš IV funkcinės klasės).



**20 pav.** NYHA funkcinės klasės dinamika per pirmus metus visoje grupėje ir atskirai pakankamo ir nepakankamo atsako pacientų

Visos grupės bei atskirai pakankamo ir nepakankamo atsako į gydymą grupių pradinės NYHA nesiskyrė tarpusavyje. Po vienų metų bendrai visos grupės ir pakankamo atsako grupės NYHA patikimai mažėjo, o nepakankamo atsako grupėje – patikimai didėjo.

**30 lentelė.** QRS trukmės pokytis taikant širdies resynchronizuojamąjį gydymą esant prieširdžių virpėjimui ir intraskilvelinio laidumo sutrikimui

Rodiklis QRS trukmė	Pacientų skaičius			
	Pradinis n (%)	Po 12 mėnesių n (%)		
		≤150 ms	150> QRS <180 ms	≥180 ms
≤150 ms	16 (11,6)	15 (10,9)	1 (0,7)	
150> QRS <180 ms	47 (34,3)	34 (24,8)	13 (9,5)	
≥180 ms	74 (53,9)	41 (29,9)	28 (20,4)	5 (3,6)

Prieš gydymą tik 16 pacientų iš 138 turėjo QRS, siauresnį nei 150 ms, didesnės pusės pacientų QRS kompleksas buvo labai pailgėjęs (54 proc.  $\geq 180$  ms). Po ŠRG prietaiso implantavimo net 93,2 proc. šios grupės pacientų QRS veiksmingai sutrumpėjo. Vidutinio laidumo sutrikimo grupėje ( $150 > \text{QRS} < 180$  ms) apie 72,3 proc. atvejų QRS reikšmingai sutrumpėjo  $< 150$  ms.

**31 lentelė.** Pakankamo ir nepakankamo atsako į ŠRG pacientų lyginamosios charakteristikos

Kintamieji		Pakankamas atsakas		Nepakankamas atsakas		p
		N (53)	38,4 %	N (85)	61,6 %	
Amžius m.	< 70 m.	40	75,5 %	42	49,4 %	<b>0,010</b>
	70–80 m.	10	18,9 %	34	40,0 %	
	>80 m.	3	5,7 %	9	10,6 %	
Amžiaus vidurkis (m.), $\pm$ SD		63,8 $\pm$ 11		69,4 $\pm$ 9,8		<b>0,003</b>
Svoris (kg), $\pm$ SD		89,8 $\pm$ 17,1		81,6 $\pm$ 15,9		<b>0,006</b>
Kūno paviršiaus plotas (m <sup>2</sup> ), $\pm$ SD		2,0 $\pm$ 0,2		1,9 $\pm$ 0,2		<b>0,014</b>
KMI (kg/m <sup>2</sup> ), $\pm$ SD		32,4 $\pm$ 7,6		29,3 $\pm$ 5,7		<b>0,009</b>
Miokardo infarktas		5 9,4 %		26 30,6 %		<b>0,003</b>
Insultas		3 5,7 %		16 18,8 %		<b>0,023</b>
AKŠ operacija		2 3,8%		12 14,1 %		<b>0,043</b>
Skydliaukės patologija		13 24,5 %		8 9,4 %		<b>0,016</b>
Išeminė kardiopatija		8 15,1 %		25 29,4 %		<b>0,041</b>
Neišeminė kardiopatija		45 84,9 %		60 70,6 %		
Trombocitai, $\times 10^9/l$ , vid $\pm$ SD		210,8 $\pm$ 54,5		182,4 $\pm$ 52,2		<b>0,004</b>
Sumažėjęs trombocitų kiekis, n (%)		3 5,9 %		18 22,0 %		<b>0,010</b>
Kreatininas $\mu\text{mol/l}$ , vid $\pm$ SD		96,0 $\pm$ 33,9		111,5 $\pm$ 39,4		<b>0,017</b>
Padidėjęs kreatinino kiekis, n (%)		12 23,5 %		35 42,2 %		<b>0,021</b>
GFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , vid $\pm$ SD		70,5 $\pm$ 23,1		59,9 $\pm$ 21,4		<b>0,009</b>
Inkstų funkcija normali (GFG)		34		36		<b>0,010</b>

≥ 60)	65,4 %	43,4 %	
Šlapimo rūgštis, mcmol/l, vid±SD	433,3±135,2	529,0±139,9	<b>0,007</b>
Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis, n (%)	14 53,8%	33 80,5%	<b>0,021</b>
BNP, pg/l, vid±SD	498,6±543	1318,6±1903,8	<b>0,015</b>
AKFI/ARB	40 75,5 %	43 50,6 %	<b>0,003</b>
Δ KS GDD cm	-0,5±0,6	-0,1±0,6	<b>0,001</b>
Δ KS GSD cm	-0,9±0,9	-0,1±0,6	<b>&lt;0,001</b>
Δ KS IF %	9,5±8,1	3,1±8,5	<b>&lt;0,001</b>
Δ MV nesandarumas laipsniais	-0,3±0,6	-0,0±0,5	<b>0,037</b>
Menamas PA sistolinis sp. mm Hg	40,3±10,4	48,7±14,4	<b>0,001</b>
Δ menamas PA sistolinis sp. mm Hg	-5,1±8,8	0,2±11,9	<b>0,021</b>

Prieširdžių virpėjimo ir ženklus intraskilvelinio laidumo sutrikimo pacientų grupėje lytis neturėjo įtakos ŠRG veiksmingumui.

Šioje tiriamųjų grupėje gerą atsaką patikimai prognozavo *jaunesnis pacientų amžius* – 63,8±11 ir 69,4±9,8 metų (p=0,003), pakankamo atsako grupėje jaunesni nei 70 metų pacientai sudarė 75,5 proc., o nepakankamo atsako – 49,4 proc. (p=0,010). Be to, geriau į gydymą reagavo apkūnesni pacientai – *turintys antsvorio* ar net nedidelio laipsnio nutukimą (KMI 32,4±7,6 ir 29,3±5,7, p=0,009).

Atsižvelgiant į anamnezę – gretutines ligas, blogesnes baigtis akivaizdžiai prognozavo praeityje persirgęs *miokardo infarktas ir insultas* bei atliktos aortokoronarinio šuntavimo operacijos, 83–85 proc. šias ligas turėjusių pacientų pateko į ŠRG nepakankamo atsako grupę. Tarp nepakankamo atsako ligonių beveik trečdalį sudarė persirgę miokardo infarktu (30,6 ir 9,4 proc., p=0,003). Tą pačią tendenciją atspindėjo ir pacientų atsako analizė pagal kardiopatijos tipą – nepakankamo atsako grupėje atsidūrė trys ketvirtadaliai *išeminės kardiopatijos* pacientų, o pacientai be išemijos pasiskirstė beveik tolygiai.

Pakankamo atsako grupėje buvo daugiau pacientų, turėjusių vaistais gydomų skydliaukės funkcijos sutrikimų (24,5 ir 9,4 proc.,  $p=0,016$ ).

Atsižvelgiant į laboratorinių tyrimų rodiklius prieš ŠRG prietaiso implantavimą, patikimai gerą atsaką prognozavo pakankamai gera inkstų funkcija (GFR didesnis nei  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) – 65,4 ir 43,4 proc.,  $p=0,010$ . Nepakankamo atsako grupėje daug didesnę dalį sudarė ligoniai, turintys mažesnę trombocitų kiekį, didesnę kreatinino ir šlapimo rūgšties koncentraciją kraujyje bei didesnius BNP įverčius (viršijantis normą BNP rodiklis buvo panašus abiejose atsako grupėse – per 90 proc.).

Atsižvelgiant į vaistų vartojimą, vieninteliai AKFI/ARB grupių preparatai buvo daugiau naudojami pakankamo atsako grupėje (75,5 ir 50,6 proc.,  $p=0,003$ ). Visi kiti vaistai maždaug tolygiai buvo vartojami abiejose atsako grupėse.

Vertinant EKG charakteristikas, nei QRS plotis prieš implantavimą, nei QRS pokytis gydymo metu, nei QRS indeksas (QRS procentinis pokytis nuo pradinės trukmės prieš gydymą) neturėjo prognozinės vertės atsako kokybei.

Pradiniai echokardiografiniai kairiojo skilvelio duomenys – matmenys ir išstūmimo frakcija – taip pat nedarė įtakos gydymo veiksmingumui. Klinikiniam gerėjimui didžiausią ir patikimą reikšmę turėjo grįžtamojo proceso galimybės – per metus vykusio kairiojo skilvelio remodeliacija ir išstūmimo frakcijos pagerėjimo lygis. Efektyvaus atsako grupėje KS IF didėjo labiau ( $9,5 \pm 8,1$  ir  $3,1 \pm 8,5$  proc.,  $p < 0,001$ ). Pakankamo atsako grupėje patikimai per metus mažėjo ir dviburio vožtuvo nesandarumas bei menamas sistolinis spaudimas plaučių arterijoje.

Vienintelis pradinis rodmuo, leidžiantis nuspėti gerą atsaką į ŠRG, buvo mažesnis slėgis plaučių arterijoje ( $40,3 \pm 10,4$  ir  $48,7 \pm 14,4$  mm Hg,  $p=0,001$ ).

**32 lentelė.** Bazinių charakteristikų palyginimas tarp I ir III tiriamųjų grupių

Rodiklis	Sinusinio ritmo pacientai I gr. (n=99)		PV su plačiais QRS pacientai III gr. (n=138)		p
Amžius, vid±SD, m	63,8±12,8		67,2±10,6		<b>0,029</b>
Išeminė KMP, n (%)	37	37,4 %	33	23,9 %	<b>0,018</b>
Neišeminė KMP, n (%)	62	62,6 %	105	76,1 %	
Dilatacinė KMP, n (%)	41	41,4 %	20	14,5 %	<b>0,000</b>
H-AKMP, n(%)	12	12,1 %	61	44,2 %	
Vožtuvinė KMP, n(%)	9	9,1 %	24	17,4 %	
Buvęs insultas, n(%)	5	5,1 %	19	13,8 %	<b>0,021</b>
Vaistai, n (%)					
Orfarinas	35	35,4 %	130	94,2 %	<b>0,000</b>
Aspirinas/klopidogrelis	45	45,5 %	11	8,0 %	<b>0,000</b>
AKFI/ARB	72	72,7 %	83	60,1 %	<b>0,030</b>
Digoksinas	7	7,1 %	50	36,2 %	<b>0,000</b>
QRS ms, vid±SD	177,91±26,11		180,33±24,49		<b>0,473</b>
Echoskopiniai duomenys:					
TVN, vid±SD, laipsn.	1,28±0,59		1,55±0,65		<b>0,001</b>
DS plotis, cm	3,21±0,63		3,39±0,61		<b>0,036</b>
Menamas sistolinis slėgis PA, vid±SD, mm Hg	40,87±12,11		45,35±13,59		<b>0,011</b>
Laboratoriniai rodikliai:					
Hemoglobinas, g/l, vid±SD	138,79±14,31		134,15±16,85		<b>0,029</b>
Sumažėjęs Hb kiekis, n(%)	19	19,6 %	43	32,1 %	<b>0,024</b>
Kreatininas mcmol/l, vid±SD	95,89±32,97		105,52±38,00		<b>0,041</b>
Padidėjęs kreatinino kiekis, n(%)	21	21,6 %	47	35,1 %	<b>0,019</b>
GFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , vid±SD	71,11±21,08		64,00±22,58		<b>0,015</b>
Inkstų f-ja normali (GFG ≥60)	66	68,0 %	70	51,9 %	<b>0,010</b>
Šlapimo rūgštis, mcmol/l, vid±SD	372,98±98,99		491,87±144,93		<b>0,000</b>
Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis, n(%)	14	29,8 %	47	70,1 %	<b>0,000</b>
Padidėjęs BNP kiekis, n (%)	54	84,4 %	92	93,9 %	<b>0,045</b>

Lyginant bazines charakteristikas tarp stabilaus sinusinio ritmo ir nuolatinio prieširdžių virpėjimo su intraskilvelinio laidumo sutrikimu pacientų grupių – pastarieji buvo patikimai vyresni (63,8±12,8 ir 67,2±10,6 metų, p=0,029). Sinusinio ritmo grupėje patikimai daugiau buvo išeminės kilmės kardiopatijų, nors šių grupių pacientų persirgto miokardo infarkto ir atliktų aortokoronarinio šuntavimo operacijų skaičiai labiau nesiskyrė. Tarp neišeminių priežasčių

sinusinio ritmo grupėje dominavo dilatacinė (44,1 ir 14, 5 proc.,  $p=0,000$ ), o prieširdžių virpėjimo grupėje – hipertenzinė-aritmogeninė kardiopatija (44,2 ir 12,1 proc.,  $p=0,000$ ). Sinusinio ritmo pacientai dažniau vartojo antiagregantus, o PV – netiesioginio veikimo antikoagulantus ir digoksiną. Beta blokatorių vartojimas buvo panašus abiejose grupėse ir siekė 85 procentus. AKFI/ARB daugiau vartojo sinusinio ritmo grupės pacientai (72,7 ir 60 proc.,  $p=0,030$ ). Kilpinių diuretikų (apie 86 proc.) ir MRA (apie 50 proc.) vartojimas labiau nesiskyrė.

Vertinant echokardiografinius rodiklius – prieširdžių virpėjimo grupėje randamas didesnis triburio vožtuvo nesandarumas, platesnis DS ir didesnis menamas sistolinis slėgis plaučių arterijoje – labiau pažeista dešinioji širdis.

Laboratorinių tyrimų rezultatai taip pat nurodė sunkesnę prieširdžių virpėjimo pacientų būklę – jie turėjo ryškesnę anemiją ir labiau pažeistą inkstų funkciją bei didesnę šlapimo rūgšties koncentraciją kraujyje. BNP padidėjimas taip pat buvo dažnesnis PV grupės pacientams.

**33 lentelė.** Gydomo veiksmingumo palyginimas tarp I ir III tiriamųjų grupių

Rodiklis	Sinusinio ritmo pacientai I gr. (n=99)	PV su plačiais QRS pacientai III gr. (n=138)	p
NYHA f.kl. pokytis n (%)			
pagerėjo $\geq$ I f. kl.	41 (41,8)	53 (38,4)	0,308
išliko tokia pati	44 (44,9)	56 (40,6)	
pablogėjo/mirė pirmais metais	13 (13,3)	29 (21,0)	
Mirė bendrai	18 (18,2)	36 (26,1)	0,101
$\Delta$ QRS	-33,8 $\pm$ 23,1	-33,1 $\pm$ 19,7	0,794
QRS indeksas	-17,5 $\pm$ 14,4	-17,7 $\pm$ 9,4	0,943
KS GDD cm po 1 metų	6,5 $\pm$ 1,2	6,5 $\pm$ 1,0	0,678
$\Delta$ KS GDD cm	-0,3 $\pm$ 0,8	-0,3 $\pm$ 0,6	0,680
KS GSD cm po 1 metų	5,4 $\pm$ 1,3	5,2 $\pm$ 1,3	0,407
$\Delta$ KS GSD cm	-0,3 $\pm$ 1,0	-0,4 $\pm$ 0,8	0,488
KS IF % po 1 metų	31,4 $\pm$ 11,2	33,0 $\pm$ 11,1	0,372
$\Delta$ KS IF %	5,1 $\pm$ 9,5	6,0 $\pm$ 8,9	0,559

MV nesandarumas laipsniais po 1 metų	1,4±0,6	1,6±0,6	0,058
Δ MV nesandarumas laipsniais	-0,2±0,6	-0,2±0,6	0,609
TV nesandarumas laipsniais po 1 metų	1,2±0,5	1,5±0,7	<b>0,008</b>
Δ TV nesandarumas laipsniais	-0,1±0,5	-0,1±0,6	0,691
DS plotis cm po 1 metų	3,3±0,7	3,5±0,6	<b>0,029</b>
Δ DS plotis cm	0,0±0,5	0,0±0,5	0,834
Menamas PA sistolinis sp. mm Hg po 1 metų	40,8±12,2	43,7±13,5	0,164
Δ menamas PA sistolinis sp. mm Hg	-0,9±10,1	-2,3±10,8	0,416

Klinikinės eigos požiūriu abi tiriamųjų grupės nesiskyrė – nebuvo pranašumų tarp stabilus sinusinio ritmo ir prieširdžių virpėjimo su intraskilvelinio laidumo sutrikimu pacientų grupių nei pagal funkcinės būklės gerėjimą, nei pagal mirštamumo rodiklius.

Lyginant pirmosios ir trečiosios grupės echokardiografinius rezultatus po ŠRG prietaiso implantavimo – tik *triburio vožtuvo nesandarumas*, išreikštas laipsniais, ir dešiniojo skilvelio plotis patikimai skyrėsi tiek prieš, tiek po EKS implantavimo, jo pokytis gydymo metu buvo vienodas abiejose grupėse.

**34 lentelė.** *Trijų pacientų grupių palyginimas pagal gydymo baigtis – mirštamumą/hospitalizacijas ir NYHA gerėjimą (p)*

Kintamieji	Laikotarpis						NYHA gerėjimas
	Mirtis			Mirtis ar hospitalizacija			
	Vienų metų	Trejų metų	Bendras	Vienų metų	Trejų metų	Bendras	
I ir III grupės	0,191	0,062	0,101	<b>0,006</b>	<b>0,002</b>	<b>0,006</b>	0,369
				20-41	33-73	43-84	
				79-97	66-65	56-54	
II ir III grupės	0,280	0,281	0,353	0,304	0,533	0,383	0,542

Lyginant tarpusavyje sinusinio ritmo, kuris vėliau perėjo į PV (II grupė), ir pradinio PV su intraskilvelinio laidumo sutrikimais (III grupė) pacientų grupes –



reikšmingų mirštamumo ar sudėtinio rodiklio (mirštamumo/sergamumo) skirtumų nepastebėta.

Mirštamumo rodikliai buvo vienodi ir lyginant su I klasės indikacijų grupe (pirma) – sinusinio stabilaus ritmo, tačiau tarp šių grupių skyrėsi sudėtinių įvykių (hospitalizacijos dėl ŠN ar mirtys) dažnis. Tiek ankstyvuojų laikotarpiu (32,8 ir 44,9 proc.,  $p=0,006$ ), tiek vėlyvuojų (31 ir 50,4 proc.,  $p=0,002$ ), tiek viso stebėjimo laikotarpiu (33,8 ir 50,9 proc.,  $p=0,006$ ) sutrikusio ritmo pacientai turėjo gerokai daugiau įvykių (hospitalizacijų sąskaita).

Pakankamo klinikinio atsako tendencijos buvo vienodos visose trijose grupėse.

**4.5. Pacientų su permanentiniu (pastoviu) prieširdžių virpėjimu ir nesutrikusiu intraskilveliniu laidumu (II a klasės nuorodos, B įrodymų lygmuo) grupės bazinės charakteristikos ir klinikinių baigčių analizė, lyginamoji analizė su stabilaus ir trinkančio sinusinio ritmo grupėmis bei su PV grupe, turinčia intraskilvelinio laidumo sutrikimą.**

**35 lentelė. Bazinės charakteristikos (4.5.)**

Rodiklis	Pradiniai duomenys (n=74)
Amžius, vid $\pm$ SD, m	63,0 $\pm$ 10,9
Kūno paviršiaus plotas, vid $\pm$ SD, m <sup>2</sup>	2,0 $\pm$ 0,2
KMI kg/m <sup>2</sup>	33,3 $\pm$ 7,8
KMI >30 kg/m <sup>2</sup>	46 (63,0)
Lytis, n (%) Moterys	24 (32,4)
Lytis, n (%) Vyrų	50 (67,6)
II NYHA klasė, n (%)	3 (4,1)
III NYHA klasė, n (%)	53 (71,6)
IV NYHA klasė, n (%)	18 (24,3)
Išeminė KMP, n (%)	17 (23,0)
Neišeminė KMP, n (%)	57 (77,0)
Dilatacinė KMP, n (%)	9 (12,2)
H-AKMP, n (%)	42 (56,8)
Vožtuvinė KMP, n (%)	6 (8,1)
Buvęs MI, n (%)	14 (18,9)
Buvusi AKŠ op., n (%)	11 (14,9)
AoV protezas, n (%)	4 (5,4)

Buvęs insultas, n (%)	5 (6,8)
Skydliaukės patologija, n (%)	14 (18,9)
CD, n (%)	16 (21,6)
Arterinė hipertenzija, n (%)	43 (58,1)
LOPL, n (%)	5 (6,8)
PAL, n (%)	5 (6,8)
Onkologija, n (%)	4 (5,4)
Vaistai, n(%)	
Orfarinas	71 (95,9)
Aspirinas/klopidogrelis	3 (4,1)
Beta blokatoriai	67 (90,5)
AKFI/ARB	47 (63,5)
Kilpiniai diuretikai	61 (82,4)
MRA	45 (60,8)
Digoksinas	34 (45,9)
Amiodaronas	5 (6,8)
Nitratai	4 (5,4)
Statinai	6 (8,1)
Antidepresantai	3 (4,1)
Insulinas	4 (5,4)
QRS ms, vid±SD	100,5±15,0
Echoskopiniai duomenys:	
KS IF, vid±SD, %	32,7±8,8
KS GDD, vid±SD, cm	6,2±0,9
KS GSD, vid±SD, cm	4,9±1,0
MVN, vid±SD, laipsn.	1,5±0,6
TVN, vid±SD, laipsn.	1,6±1,3
DS plotis, cm	3,2±0,5
Menamas sistolinis slėgis PA, vid±SD, mm Hg	41,0±11,5
Laboratoriniai rodikliai:	
Hemoglobinas, g/l, vid±SD	138,0±17,1
Sumažėjęs Hb, n (%)	19 (27,1)
Trombocitai, x10e9/l, vid±SD	197,3±48,5
Sumažėję trombocitai, n (%)	6 (8,7)
Kreatininas mcmol/l, vid±SD	99,3±60,1
Padidėjęs kreatininas, n (%)	16 (22,5)
GFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , vid±SD	69,6±21,7
Inkstų funkcija norma (GFG ≥60)	48 (66,7)
Inkstų funkcijos nepakank. GFG <60)	24 (33,3)
Šlapimo rūgštis, mcmol/l, vid±SD	421,7±110,2
Padidėjusi šlapimo rūgštis, n (%)	16 (53,3)
BNP, pg/l, vid±SD	728,1±864,4
Padidėjęs BNP kiekis, n (%)	49 (98,0)

*Vidutinis stebėjimo laikotarpis – 2002.01.01–2013.12.31 – 22,4±20,1 mėn.*

Grupę sudarė 74 pacientai, amžiaus vidurkis  $63,0 \pm 10,9$  metų. Trečią dalį sudarė moterys – 24 (32,4 proc.). Kūno masės indekso vidurkis –  $33,3 \pm 7,8$  kg/m<sup>2</sup>. Net 63 procentai pacientų turėjo įvairaus laipsnio nutukimą, KMI >30 kg/m<sup>2</sup>. Tik trys pacientai turėjo lengvo laipsnio širdies nepakankamumą, buvo NYHA II funkcinės klasės, beveik ketvirtadalis – ypač sunkios širdies nepakankamumo būklės – 18 pacientų (24,3 proc.). Trijų ketvirtadalių (57 ligoniai – 77 proc.) pacientų kardiopatija buvo neišeminės etiologijos (dilatacinė, hipertenzinė-aritmogeninė, vožtuvinė), šioje grupėje vyraujanti buvo hipertenzinė-aritmogeninė kardiopatija – 42 pacientai (56,8 proc. visų ligonių). Didesnę pusę pacientų – 43 iš 74 (58,1 proc.) – vargino arterinė hipertenzija. Skydliaukės patologija ir cukrinis diabetas nustatyti 20 procentų atvejų, visos kitos gretutinės ligos sudarė iki 10 proc. sergančiųjų. Pacientų su permanentiniu prieširdžių virpėjimu grupėje vyraujantis antitrombozinis preparatas – vitamino K antagonistas varfarinas, gydymas juo siekė 95,9 proc. Antiagregantai (acetilsalicilo rūgštis ir/ar klopidoogrelis) buvo skiriami tik 4 proc. pacientų. 90,5 proc. tiriamųjų buvo gydomi beta blokatoriais, 82,4 proc. – kilpiniais diuretikais, o AKFI/ARB preparatai skirti tik 63,5 proc. ligonių. Apie 60 proc. pacientų vartojo mineralokortikoidų receptorių antagonistus, o 46 proc. pacientų papildomai PV dažnio kontrolei buvo skiriamas digoksinas. QRS komplekso vidurkis –  $100,5 \pm 15,0$  ms (neviršijo nuorodose įvardytos QRS trukmės – 120 ms). Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos vidurkis –  $32,7 \pm 8,8$  proc., didesnis nei kitose grupėse. Maždaug ketvirtadalis – 27,1 ir 22,5 proc. – turėjo atitinkamai mažesnę nei norma hemoglobino ir didesnę nei norma kreatinino kiekį kraujyje. Trečdaliui pacientų buvo labai sutrikusi inkstų funkcija (GFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) – 24 pacientams (33,3 proc.). Beveik visiems pacientams, kuriems buvo atliktas šis tyrimas (49 pacientams – 98 proc. tirtų dėl BNP) prieš EKS implantavimą buvo randamos padidėjusios BNP vertės kraujyje.

**36 lentelė. Mirštamumo ir sergamumo analizė stebėjimo laikotarpiu**

	1 metai	2 metai	3 metai	Bendras per visą stebėjimo laikotarpį
Mirštamumas n (%) kasmet	6 (8,1)	3 (4,1)	0	9 (12,2)
Suminis mirštamumas n (%)	6 (8,1)	9 (12,2)	9 (12,2)	9 (12,2)
Hospitalizacijos n (%) kasmet	32 (43,2)	6 (8,1)	3 (4,1)	42 (56,8)
Suminės hospitalizacijos n (%)	32 (43,2)	38 (51,4)	41 (55,4)	42 (56,8)
Mirtis ar hospitalizacijos n (%) kasmet	34 (45,9)	7 (9,5)	3 (4,1)	45 (60,8)
Mirtis ar hospitalizacijos suminės n (%)	34 (45,9)	41 (55,4)	44 (59,5)	45 (60,8)

Pirmaisiais stebėjimo metais registruotas didžiausias mirštamumas – 6 pacientai (8,1 proc.), antraisiais mirė dar trys, iš viso sudarė 12,2 proc. Viso tolesnio stebėjimo metu (vidutinis laikotarpis 22,4 mėn.) nemirė nė vienas pacientas. Hospitalizacijų buvo gerokai daugiau – ypač pirmaisiais metais buvo stacionarizuoti 32 pacientai, arba 43,2 proc. visų stebėtųjų, tai būtų galima paaiškinti nesėkminga medikamentine PV dažnio kontrole ir AV mazgo modifikacijos poreikiu, kai procedūrą reikia atlikti kiek vėliau, ne iš karto po ŠRG prietaiso implantavimo. Ši situacija paaiškintų ir tolesnį akivaizdų hospitalizacijų poreikio sumažėjimą – antraisiais metais 6 pacientams (8,1 proc.), trečiaisiais metais – tik 3 pacientams (4,1 proc.) reikėjo stacionarinio gydymo. O ir toliau per visą stebėjimą hospitalizacijų skaičius beveik nedidėjo (per visą laiką prisidėjo tik vienas pacientas) – iš viso 42 hospitalizacijos (56,8 proc.). Sudėtinių įvykių skaičius atkartoją šią situaciją – pirmais metais beveik pusė pacientų (34 pacientai – 46 proc.) turėjo įvykių (buvo hospitalizuoti ar mirė), antraisiais šis skaičius sumažėjo penkis kartus, o trečiaisiais – dar perpus ir toliau nebedidėjo. Iš viso per stebėjimo laikotarpį įvykių turėjo 45 pacientai (61 proc.).

**37 lentelė. Pacientų išgyvenamumo ir sudėtinio rodiklio (hospitalizacija arba mirtis) palyginimas (p)**

**Paiškinimas:** šioje lentelėje, ten, kur analizuojami diskretūs dydžiai, pirma palyginimo eilutė rodo mirusių / gyvų santykį, kurie analizuojamą požymį turėjo, o antroji - mirusių / gyvų santykį, kurie analizuojamo požymio neturėjo. Jei analizuojami tolydūs dydžiai, tuomet pirmiausiai pateikiamas mirusių asmenų analizuojamo požymio vidurkis ± standartinis nuokrypis, o po to - išgyvenusių asmenų analizuojamo požymio vidurkis ± standartinis nuokrypis.

Kintamieji	Laikotarpis					
	Mirtis			Mirtis ar hospitalizacija		
	Vienų metų	Trejų metų	Bendras	Vienų metų	Trejų metų	Bendras
Lytis (vyrai)	0,297	0,320	0,320	<b>0,003</b> 17-33 17-7	<b>0,015</b> 25-25 19-5	<b>0,022</b> 26-24 19-5
Amžius m.	<b>0,034</b>	<b>0,045</b>	<b>0,045</b>	0,974	0,924	0,862
<70 m.	5-46	8-43	8-43			
70–80 m.	0-21	0-21	0-21			
>80 metų	1-1	1-1	1-1			
Ūgis (cm)	0,740	0,350	0,350	<b>0,007</b> 162,3±11 ir 169,2±10	0,060	0,055
Skyd liaukės patologija	0,683	0,224	0,224	<b>0,007</b> 11-3 23-37	<b>0,024</b> 12-2 32-28	<b>0,031</b> 12-2 33-27
CD	0,386	0,300	0,300	0,009 12-4 22-36	0,126	0,153
Kreatininas mcmol/l, vid±SD	<b>0,004</b> 166,5±189,4 ir 93,2±27,1	<b>0,007</b> 149,1±154 ir 92,2± 25,3	<b>0,007</b> 149,1±154 ir 92,2±25,3	0,581	0,558	0,581
BNP, pg/l, vid±SD	<b>0,002</b> 1959±1926 ir 621± 648	<b>0,017</b> 1442±1509 ir 612±669	<b>0,017</b> 1442±1509 ir 612±669	0,828	0,597	0,597
KS GDD cm	0,601	0,569	0,569	<b>0,012</b> 5,9±0,7 ir 6,4±0,9	0,706	0,840
KS GSD cm	0,554	0,073	0,073	<b>0,020</b> 4,6±0,8 ir 5,1±1,0	0,540	0,814
KS IF %	<b>0,001</b> 22,8±4,5 ir 33,60±8,5	<b>0,00</b> 22,7±3,8 ir 34,1±8,3	<b>0,000</b> 22,7±3,8 ir 34,1±8,3	0,836	0,219	0,193

Šioje grupėje aiški sudėtinių įvykių (hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo ar mirčių) didėjimo tendencija buvo moterų nenaudai, nors jos, kaip ir kitose grupėse, sudarė apie trečdalį (32,4 proc.) visų pacientų. Tiek ankstyvuojų, tiek

vėlyvuojū, tiek bendru stebėjimo laikotarpiu (atitinkamai 70,8 ir 34 proc.,  $p=0,003$ ; 79 ir 50 proc.,  $p=0,015$ ; 79 ir 52 proc.,  $p=0,022$ ) daugiau įvykių turėjo moterys. Ši persvara akivaizdi hospitalizacijų grupėje, nes mirštamumas vyrų ir moterų nesiskyrė. Mirė daugiau jaunesnių pacientų – per pirmuosius metus vyresnių kaip 70 metų grupėje mirė tik vienas pacientas iš 23, o jaunesnių nei 70 metų iš 51 paciento mirė 5 (9,8 ir 4,3 proc.,  $p=0,034$ ). Ta pati tendencija išliko ir vėlyvuojū laikotarpiu (15,7 vs 4,3 proc.,  $p=0,045$ ).

Vertinant anamnezės – gretutinių ligų svarbą sudėtinių įvykių rodikliui – patikimą reikšmę turėjo skydliaukės funkcijos patologija (pirmaisiais metais – 78,5 ir 38 proc.,  $p=0,007$ , ta pati tendencija išliko ir tolesniu stebėjimo laikotarpiu). Pirmaisiais metais įvykių dažniau turėjo ir cukriniu diabetu sergantys pacientai (75 ir 38 proc.,  $p=0,009$ ). Išeminės ir neišeminės kardiopatijų grupėse nei mirštamumas, nei hospitalizacijų skaičius nesiskyrė.

Vertinant pradinis laboratorinių kraujo tyrimų rezultatus, mirštamumą tiek ankstyvuojū, tiek vėlyvuojū laikotarpiais ir bendrai patikimai prognozavo absoliučia verte didesnis kreatinino ir BNP kiekis kraujyje. Bendram mirštamumui buvo reikšmingi kreatinino įverčiai:  $149,1 \pm 154,8$  ir  $92,2 \pm 25,3$  mcml/l,  $p=0,007$ ; BNP įverčiai:  $1442,2 \pm 1508,8$  ir  $611,9 \pm 669,1$  ng/l,  $p=0,017$ . Jokios grupės vaistų vartojimas neturėjo įtakos pacientų sergamumui ir mirštamumui.

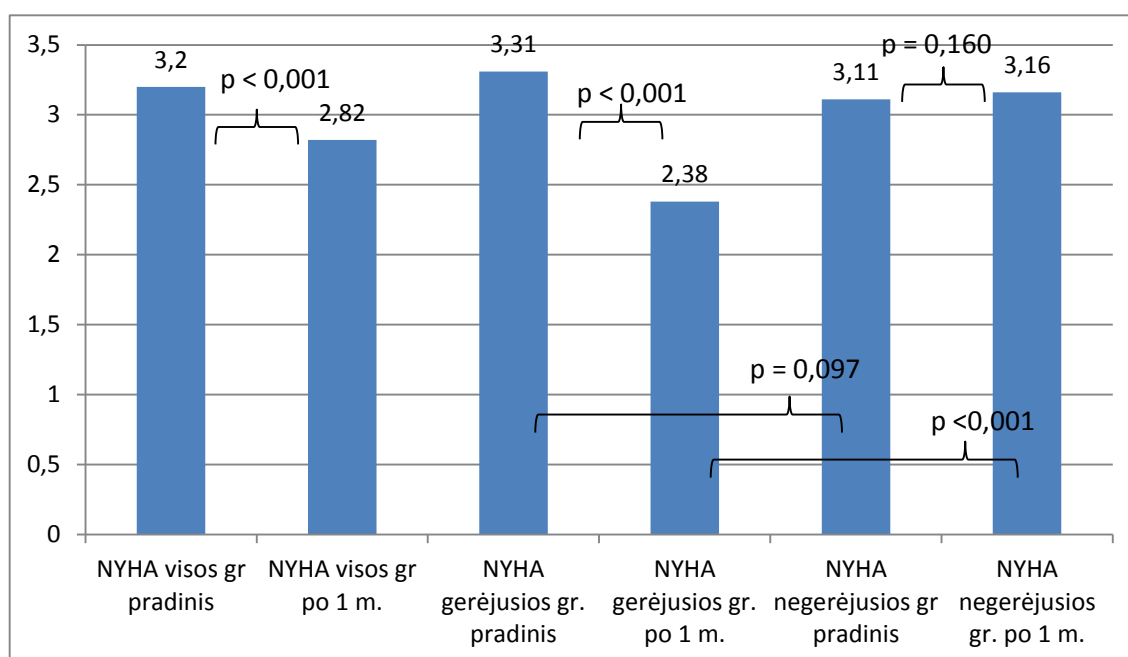
QRS plotis prieš ŠRG prietaiso implantavimą neturėjo įtakos sergamumui ir mirštamumui nei ankstyvuojū, nei vėlyvuojū stebėjimo laikotarpiu.

Reikšmingą įtaką ankstyvam, vėlyvam ir bendram mirštamumui turėjo pradinė mažesnė kairiojo skilvelio ištūmimo frakcijos vertė (bendrai  $22,7 \pm 3,8$  ir  $34,1 \pm 8,3$  proc.,  $p=0,000$ ). Sudėtiniams įvykiams pirmaisiais metais taip pat buvo svarbūs pradiniai kairiojo skilvelio galinis diastolinis ir sistolinis diametrai (diastolinis  $5,9 \pm 0,7$  ir  $6,4 \pm 0,9$  cm,  $p=0,012$ ; sistolinis  $4,6 \pm 0,8$  ir  $5,1 \pm 1,1$  cm,  $p=0,020$ ).

**38 lentelė.** NYHA dinamika per metus po ŠRG prietaiso implantavimo

Rodiklis NYHA	Pacientų skaičius			
	Pradinis n (proc.)	Po 12 mėnesių n (proc.)		
		II	III	IV/mirtis
II	3 (4,1)	3 (4,1)		
III	53(71,6) mirė 1	20 (27,0)	31 (41,9)	2 (2,7)
IV	18 (24,3) mirė 5		10 (13,5)	8 (10,8)

Šioje lentelėje matyti, kad po vieno metų NYHA III funkcinės klasės 20 pacientų (37,8 proc.) pagerėjo, 31 pacientas (58,5 proc.) liko toje pačioje klasėje, tik 2 pacientų (3,8 proc.) pablogėjo (iš jų vienas mirė). NYHA IV funkcinės klasės 10 pacientų (55,5 proc.) pagerėjo, kitų 8 (44,5 proc.) funkcinė klasė liko ta pati (penki iš jų mirė).



**21 pav.** NYHA funkcinės klasės dinamika per pirmus metus visoje grupėje ir atskirai pakankamo ir nepakankamo atsako pacientų

Visos grupės bei atskirai pakankamo ir nepakankamo atsako grupių pradinės NYHA neįsiskyrė. Po vieno metų bendrai visos grupės ir pakankamo atsako

grupės NYHA patikimai mažėjo (būklė gerėjo), o nepakankamo atsako grupės – patikimai didėjo (būklė blogėjo).

**39 lentelė.** QRS trukmės pokytis taikant širdies resynchronizuojamąjį gydymą PV ir siauro QRS komplekso pacientams

Rodiklis QRS trukmė	Pacientų skaičius		
	Pradinis n (%)	Po 12 mėnesių n (%)	
		≤150 ms	150> QRS <180 ms
≤150 ms	73 (98,6)	65 (87,8)	8 (10,8)
150> QRS <180 ms	1 (1,4)	1 (1,4)	

Šioje grupėje beveik visų (išskyrus vieną) pacientų QRS kompleksai neviršijo 150 ms trukmės (100,5±15,0 ms), po ŠRG prietaiso implantavimo QRS pailgėjo iki 135,0±15,6 ms, aštuoniems pacientams (10,8 proc.) viršijo 150 ms trukmę.

**40 lentelė.** Pakankamo ir nepakankamo atsako į ŠRG pacientų lyginamosios charakteristikos

Kintamieji	Pakankamas atsakas	Nepakankamas atsakas	p
	N 32 (43,2 %)	N 42 (56,8 %)	
QRS plotis ms prieš ŠRG	100,67±12,1	100,3±17,0	0,919
Δ QRS ms	34,3±16,8	33,0±19,8	0,753
QRS plotis ms po ŠRG	135,0±15,6	133,3±14,9	0,640
QRS indeksas	35,4±18,7	35,4±21,4	0,998
KS IF % po ŠRG	40,7±7,6	33,6±11,5	<b>0,020</b>
MV nesandarumas laipsniais po ŠRG	1,3±0,4	1,7±0,5	<b>0,007</b>
TV nesandarumas laipsniais po ŠRG	1,2±0,4	1,6±0,5	<b>0,011</b>

Pakankamo ir nepakankamo atsako į gydymą grupių pacientai patikimai nesiskyrė pagal lytį, amžių, svorį, ūgį, KMI ar kūno paviršiaus plotą; anamnezės duomenis – gretutines ligas ir širdies nepakankamumą sukėlusias kardiopatijos priežastis; nė pagal vieną laboratorinių kraujo tyrimų rodiklį. Vertinant



medikamentinio gydymo įtaką – gerokai daugiau pacientų vartojo *kilpinius diuretikus* pakankamo atsako grupėje (92,9 vs 68,8 proc., p=0,008). Iš echokardiografinių parametru tik kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija dinamikoje po vienerių metų patikimai išsiskyrė pakankamo ir nepakankamo atsako grupėse: pakankamo klinikinio atsako grupėje KS IF buvo patikimai didesnė (40,7±7,6 ir 33,6±11,5 proc.), nors prieš EKS implantavimą šis įvertis abiejose grupėse buvo vienodas. Geresnį atsaką taip pat prognozavo mažesnis dviburio ir triburio vožtuvų nesandarumas stebėjimo laikotarpio pabaigoje, nors jų pradinės vertės ir pokyčiai per metus abiejose grupėse labiau neišsiskyrė.

**41 lentelė.** Bazinių charakteristikų palyginimas tarp I ir IV tiriamųjų grupių

Rodiklis	Sinusinio ritmo pacientai I gr. (n=99)		PV su siaurais QRS pacientai IV gr. (n=74)		p
KMI	29,92±6,42		33,27±7,79		<b>0,004</b>
KMI >30	41	44,1 %	46	63,0 %	<b>0,011</b>
Išeminė KMP, n (%)	37	37,4 %	17	23,0 %	<b>0,031</b>
Neišeminė KMP, n (%)	62	62,6 %	57	77,0 %	
Dilatacinė KMP, n (%)	41	41,4 %	9	12,2 %	<b>0,000</b>
H-AKMP, n (%)	12	12,1 %	42	56,8 %	
Vožtuvinė KMP, n (%)	9	9,1 %	6	8,1 %	
Skydliaukės patologija, n (%)	8	8,1 %	14	18,9 %	<b>0,030</b>
Vaistai, n (%)					
Orfarinas	35	35,4 %	71	95,9 %	<b>0,000</b>
Aspirinas/klopidogrelis	45	45,5 %	3	4,1 %	<b>0,000</b>
Digoksinas	7	7,1 %	34	45,9 %	<b>0,000</b>
Statinai	23	23,2 %	6	8,1 %	<b>0,006</b>
QRS ms, vid±SD	177,9±26,1		100,5±15,0		<b>0,000</b>
Echoskopiniai duomenys:					
KS IF, vid±SD, %	26,2±9,1		32,7±8,8		<b>0,000</b>
KS GDD, vid±SD, cm	6,8±0,9		6,2±0,9		<b>0,000</b>
KS GSD, vid±SD, cm	5,8±1,1		4,9±1,0		<b>0,000</b>
TVN, vid±SD, laipsn.	1,3±0,6		1,6±1,3		<b>0,037</b>
Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis, n (%)	14	29,8 %	16	53,3 %	<b>0,034</b>
Padidėjęs BNP kiekis, n (%)	54	84,4 %	49	98,0 %	<b>0,013</b>

Lyginant stabilaus sinusinio ritmo ir prieširdžių virpėjimo su siaurais QRS kompleksais pacientų grupių bazines charakteristikas – pacientų amžius ir lyčių pasiskirstymas nesiskyrė, tačiau sutrikusio ritmo ligoniai buvo patikimai didesnio svorio (KMI  $29,9 \pm 6,4$  ir  $33,3 \pm 7,8$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,004$ ) ir labiau nutukę (KMI >30 kg/m<sup>2</sup>: 44 ir 63 proc.,  $p=0,011$ ). Kaip ir lyginant sinusinio ritmo grupę su PV plačių QRS kompleksų grupe – sinusinio ritmo grupėje daugiau buvo išemiją turinčių pacientų (37,4 ir 23 proc.), dominavo dilatacinė kardiopatija, o PV grupėje didžiausią dalį sudarė hipertenzinės-aritmogeninės etiologijos kardiopatijos pacientai (56,8 ir 12,1 proc.,  $p=0,000$ ).

Kalbant apie gydymą vaistais, prieširdžių virpėjimo grupėje dominavo netiesioginio veikimo antikoagulantai, sinusinio ritmo – antiagregantai. Abiejose grupėse optimalaus medikamentinio širdies nepakankamumo vaistų vartojimo dažniai buvo panašūs (beta blokatoriai – 85–90 proc., AKFI/ARB – 73–63 proc., kilpiniai diuretikai – 87–82 proc., MRA – 59–61 proc.). Sinusinio ritmo pacientai vartojo patikimai daugiau statinų (23,2 ir 8,1 proc.,  $p=0,006$ ).

Smarkiai ir patikimai išsiskyrė echokardiografiniai duomenys – prieširdžių virpėjimo grupėje struktūrinis širdies pažeidimas buvo menkesnis – mažiau išsiplėtusi širdis, didesnė KS išstūmimo frakcija. Tik triburio vožtuvo nesandarumas buvo patikimai didesnis prieširdžių virpėjimo grupės pacientams.

Abiejų grupių laboratorinių kraujo tyrimo rezultatai labiau nesiskyrė, tik šlapimo rūgšties ir BNP kiekio padidėjimas buvo dažnesnis prieširdžių virpėjimo pacientų grupėje.

Klinikinis pagerėjimas tarp sinusinio stabilaus ir prieširdžių virpėjimo su siaurais QRS kompleksais pacientų grupių gydymo metu buvo vienodas.

**42 lentelė.** Gydyimo efektyvumo palyginimas tarp I ir IV tiriamųjų grupių

Rodiklis	Sinusinio ritmo pacientai I gr. (n=99)	PV su siaurais QRS pacientai IV gr. (n=74)	p
NYHA f.kl. pokytis n (%)			
pagerėjo ≥1 f. kl.	41 (41,8)	31 (41,9)	0,878
išliko ta pati	44 (44,9)	35 (47,3)	
pablogėjo/mirė pirmais metais	13 (13,3)	8 (10,8)	
Mirė bendrai	18 (18,2)	9 (12,2)	0,193
Δ QRS	-33,8±23,1	33,6±18,4	0,000
QRS indeksas	-17,5±14,4	35,4±20,1	0,000
KS GDD cm po 1 metų	6,5±1,2	5,9±0,8	<b>0,003</b>
Δ KS GDD cm	-0,3±0,8	-0,2±0,5	0,220
KS GSD cm po 1 metų	5,4±1,3	4,5±1,0	0,000
Δ KS GSD cm	-0,3±1,0	-0,3±0,6	0,644
KS IF % po 1 metų	31,4±11,2	36,7±10,5	<b>0,011</b>
Δ KS IF %	5,1±9,5	4,4±7,2	0,622
MV nesandarumas laipsniais po 1 metų	1,4±0,6	1,5±0,5	0,471
Δ MV nesandarumas laipsniais	-0,2±0,6	-0,04±0,6	0,119
TV nesandarumas laipsniais po 1 metų	1,2±0,5	1,4±0,6	<b>0,035</b>
Δ TV nesandarumas laipsniais	-0,1±0,5	-0,1±0,6	0,764
DS plotis cm po 1 metų	3,3±0,7	3,2±0,5	0,436
Δ DS plotis cm	0,03±0,5	-0,1±0,5	0,201
Menamas PA sistolinis sp. mm Hg po 1 metų	40,8±12,2	40,3±11,1	0,817
Δ menamas PA sistolinis sp. mm Hg	-0,9±10,1	0,4±10,2	0,493

Echokardiografiniai rodikliai, kaip ir prieš gydymo pradžią, išliko geresni prieširdžių virpėjimo grupėje – patikimai mažesni diastolinis ir sistolinis diametrai, didesnė kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, tačiau šių parametru pokyčiai teigiama linkme abiejose grupėse neišsiskyrė, nors po ŠRG prietaiso implantavimo prieširdžių virpėjimo grupėje QRS komplekso trukmė patikimai pailgėjo (vidutiniškai Δ QRS apie 33,6±18,4 ms, QRS plėtėsi iki 135,0±15,6 ms).

**43 lentelė.** Pagrindinių (I/II/III/IV) pacientų grupių palyginimas pagal gydymo baigtis – mirštamumą/hospitalizacijas ir NYHA gerėjimą (p)

Kintamieji	Laikotarpis						NYHA f. kl. Gerėjimas
	Mirtis			Mirtis ar hospitalizacija			
	Vienų metų	Trejų metų	Bendras	Vienų metų	Trejų metų	Bendras	
I ir IV grupės	0,408	0,520	0,193	<b>&lt;0,001</b> 20-34 79-40	<b>&lt;0,001</b> 24-41 75-33	<b>0,017</b> 43-45 56-29	0,466
II ir IV grupės	0,491	0,255	0,070	<b>0,007</b> 19-34 56-40	0,183	0,408	0,344
III ir IV grupės	0,414	0,061	<b>0,012</b> 36-102 9-65	<b>0,014</b> 41-34 97-40	<b>0,013</b> 53-41 85-33	0,554	0,295

Bendras mirštamumas išsiskyrė tik tarp prieširdžių virpėjimo pacientų, turinčių intraskilvelinio laidumo sutrikimus ir jų neturinčių, esant siauriems QRS: 26,1 proc. III grupėje ir 12,2 proc. IV grupėje, p=0,012. Palyginti su kitomis grupėmis, mirštamumo rodikliai nesiskyrė.

Vertinant sudėtinius įvykius, jų patikimai daugiau buvo pirmais stebėjimo metais ketvirtoje grupėje, palyginti su visomis kitomis grupėmis, ta pati tendencija išliko ir vėlyvuojų bei viso stebėjimo laikotarpiu, lyginant sinusinio stabilaus ritmo ir PV su siaurais kompleksais pacientus.

Pagal klinikinį gerėjimą  nė viena grupė neturėjo pranašumo.

#### 4.6. Prieširdžių virpėjimo grupės pacientų subanalizė (lyginant medikamentinės dažnio kontrolės ir atrioventrikulinio mazgo kateterinės abliacijos grupes).

**44 lentelė.** Bazinių charakteristikų palyginimas (4.6.)

Rodiklis	Medikamentinė dažnio kontrolė (n=121)		AV mazgo modifikacija (n=91)		p
Amžius, vid±SD, m	67,7±10		63,2±11,5		<b>0,003</b>
Lytis, n (%)					
Moterys	26	21,5 %	35	38,5 %	<b>0,006</b>
Vyrai	95	78,5 %	56	61,5 %	
Etiologija					

Išeminė KMP, n (%)	40	33,1 %	10	11,0 %	<b>0,000</b>
Neišeminė KMP, n (%)	81	66,9 %	81	89,0 %	
Dilatacinė KMP, n (%)	14	11,6 %	15	16,5 %	<b>0,001</b>
H-AKMP, n (%)	49	40,5 %	54	59,3 %	
Vožtuvinė KMP, n (%)	18	14,9 %	12	13,2 %	
Buvęs MI, n (%)	37	30,6 %	8	8,8 %	<b>0,000</b>
Buvusi AKŠ op., n (%)	20	16,5 %	5	5,5 %	<b>0,010</b>
Vaistai, n (%)					
Aspirinas/klopidogrelis	12	9,9 %	2	2,2 %	<b>0,021</b>
Nitratai	12	9,9 %	2	2,2 %	<b>0,021</b>
QRS ms, vid±SD	154,8±42,3		149,0±45,9		0,347
Echoskopiniai duomenys:					
Menamas sistolinis slėgis PA, vid±SD, mm Hg	45,6±14,5		41,5±10,4		<b>0,030</b>
Laboratoriniai rodikliai:					
Hemoglobinas, g/l, vid±SD	133,4±18,1		138,1±15,2		<b>0,048</b>
Sumažėjęs Hb, n (%)	46	40,0 %	16	18,0 %	<b>0,001</b>

Lyginant prieširdžių virpėjimo pacientus, suskirstytus į grupes pagal taikytą medikamentinę ar intervenciniu būdu sukeltą dažnio kontrolę, AV mazgo modifikacijos grupėje buvo patikimai *jaunesni* pacientai (63,2±11,5 ir 67,7±10,0 metų, p=0,003). Toje grupėje didesnę dalį nei medikamentinės kontrolės grupėje sudarė *moterys* (38,5 ir 21,5 proc., p=0,006). Medikamentinės dažnio kontrolės grupėje buvo daugiau išeminės kilmės kardiopatijos pacientų (33,1 ir 11,0 proc., p=0,000), o AV mazgo modifikacijos grupėje – *neišeminės* (89,0 ir 66,9 proc., p=0,000). Atitinkamai medikamentinės dažnio kontrolės grupėje buvo daugiau persirgusių miokardo infarktu ir turėjusių praeityje aortokoronarinio šuntavimo operacijų. Toje grupėje atitinkamai daugiau vartota antiagregantų (aspirino ir klopidogrelio) bei statinų, o netiesioginio veikimo antikoagulianto varfarino vartojimas abiejose prieširdžių virpėjimo pacientų grupėse buvo panašus ir siekė 95–97 proc. Tarp abiejų neišeminės kilmės kardiopatijos grupių vyravo *hipertenzinė-aritmogeninė* kardiopatija (40,5 ir 59,3 proc., p=0,001). Elektrokardiografiniai duomenys – *QRS komplekso plotis – labiau neišsiskyrė*. Panašūs buvo ir echokardiografiniai duomenys, tik medikamentinės dažnio kontrolės grupėje menamas sistolinis *slėgis plaučių*

arterijoje buvo didesnis ( $45,6 \pm 14,5$  ir  $41,5 \pm 10,5$  mm Hg,  $p=0,030$ ). Pagal laboratorinių tyrimų duomenis abi grupės labiau neišsiskyrė, tik medikamentinės dažnio kontrolės grupėje buvo randamas kiek mažesnis hemoglobino kiekis absoliučiu skaičiumi ir daugiau anemiškų pacientų (40,0 ir 18,0 proc.,  $p=0,001$ ).

**45 lentelė.** Medikamentinės PV dažnio kontrolės pacientų (121) pakankamo ir nepakankamo atsako charakteristikų palyginimas

Rodiklis	Pakankamas atsakas (N 41/ 33,9 %)		Nepakankamas atsakas (N 80/ 66,1 %)		p
Amžius, vid $\pm$ SD, m	62,9 $\pm$ 11,2		68,0 $\pm$ 10,1		<b>0,004</b>
KMI >30	27	67,2 %	37	46,7 %	<b>0,010</b>
Išeminė KMP, n (%)	9	18,0 %	25	31,2 %	<b>0,050</b>
Neišeminė KMP, n (%)	32	82,0 %	55	68,8 %	
Buvęs MI, n (%)	5	13,1 %	25	31,2 %	<b>0,008</b>
Buvęs insultas, n (%)	1	3,3 %	14	18,3 %	<b>0,004</b>
QRS ms, vid $\pm$ SD	135,6 $\pm$ 39,0		139,1 $\pm$ 39,6		0,589
Echoskopiniai duomenys					
MVN, vid $\pm$ SD, laipsn.	1,5 $\pm$ 0,5		1,8 $\pm$ 0,7		<b>0,034</b>
Menamas sistolinis slėgis PA, vid $\pm$ SD, mm Hg	39,6 $\pm$ 10,6		47,3 $\pm$ 14,0		<b>0,001</b>
Laboratoriniai rodikliai					
Sumažėjęs Hb kiekis, n (%)	8	18,6 %	26	32,2 %	0,051
Trombocitai, $\times 10^9/l$ , vid $\pm$ SD	212,1 $\pm$ 54,0		186,9 $\pm$ 49,9		<b>0,005</b>
Padidėjęs kreatinino kiekis, n(%)	8	18,6 %	28	34,8 %	<b>0,024</b>
GFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , vid $\pm$ SD	70,9 $\pm$ 20,4		62,1 $\pm$ 22,1		<b>0,014</b>
Inkstų funkcija normali (GFG $\geq$ 60)	28	68,3 %	39	49,4 %	<b>0,017</b>
Inkstų funkcijos nepakank. (GFG <60)	13	31,7 %	41	50,6 %	
BNP, pg/l, vid $\pm$ SD	597,0 $\pm$ 633,8		1251,1 $\pm$ 1719,4		<b>0,019</b>

Medikamentinės dažnio kontrolės grupėje pakankamo ir nepakankamo atsako grupių pacientai patikimai skyrėsi amžiumi – geriau sekėsi jaunesniems pacientams ( $62,9 \pm 11,2$  ir  $68,0 \pm 10,1$  metų,  $p=0,004$ ). Geresnio atsako

tendencija buvo ryškesnė apkūnesnių žmonių (kai KMI >30 kg/m<sup>2</sup>: 67,2 ir 46,7 proc., p=0,010). Į nepakankamai pakankamo atsako grupę pateko daugiau išemine kardiopatija sergančių pacientų (31,2 ir 18 proc., p=0,050), praeityje turėjusių miokardo infarktą ir insultą. Kitų kardiopatijų sukeltas širdies nepakankamumas pasiskirstė tolygiai tarp pakankamo ir nepakankamo atsako grupių. Pradinis QRS komplekso plotis neturėjo įtakos tolimesniam klinikiniam atsakui – buvo beveik vienodas (135,6±39,0 ir 139,0±39,6 ms, p=0,589). Iš echokardiografinių rodiklių prognozinę vertę turėjo tik dviburio vožtuvo nesandarumas ir menamas sistolinis spaudimas plaučių arterijoje prieš ŠRG prietaiso implantavimą (pakankamo atsako 1,5±0,5 ir nepakankamo atsako 1,8±0,7 laipsnio, p=0,034; pakankamo atsako 39,6±10,6 ir nepakankamo atsako 47,3±14,0 mm Hg, p=0,001). Pagal klinikinį gydymo efektyvumą labiau išsiskyrė laboratorinių tyrimų rodikliai – nepakankamo atsako pacientai turėjo anemijos polinkį, mažesnę trombocitų kiekį kraujyje, labiau sutrikusią inkstų funkciją ir aukštesnes BNP vertes kraujyje

**46 lentelė.** PV su AV mazgo modifikacija pacientų (91) pakankamo ir nepakankamo atsako charakteristikų palyginimas

Rodiklis	Pakankamas atsakas (N 44/ 48,3 %)	Nepakankamas atsakas (N 47/51,7 %)	p
Kreatininas mcmol/l, vid±SD	90,8±27,2	108,4±36,7	<b>0,041</b>
Šlapimo rūgštis, mcmol/l, vid±SD	424,4±135,5	533,5±155,9	<b>0,043</b>

Pakankamo ir nepakankamo atsako grupių pacientų, kuriems prieširdžių virpėjimo dažnio kontrolei buvo atlikta AV mazgo modifikacija, tik keli biocheminiai kraujo rodikliai patikimai išsiskyrė – blogesnį atsaką prognozavo absoliučiu skaičiumi didesnė kreatinino ir šlapimo rūgšties vertė. Visi kiti tiriamieji kriterijai neturėjo prognozinės vertės gydymo atsako kokybei.

**47 lentelė.** Prieširdžių virpėjimo dažnio medikamentinės kontrolės ir AV mazgo modifikacijos grupių pacientų gydymo atsako palyginimas

Rodiklis	Medikamentinė dažnio kontrolė (n=121)		AV mazgo modifikacija (n=91)		p
NYHA f.kl. pokytis n (%)					
pagerėjo ≥ I f. kl.	41	33,1	44	48,4	0,077
išliko ta pati	57	47,1	34	37,4	
pablogėjo/mirė pirmais metais	23	19,8	13	14,3	
mirė bendrai	17	18,7	28	23,1	0,270
Δ QRS	-12,5±35,4		-6,0±39,4		0,219
QRS indeksas	-1,5±27,4		4,2±30,9		0,151
KS GDD cm po 1 metų	6,3±0,9		6,2±1,1		0,594
Δ KS GDD cm	-0,2±0,5		-0,3±0,6		0,366
KS GSD cm po 1 metų	5,0±1,2		5,0±1,3		0,834
Δ KS GSD cm	-0,3±0,8		-0,4±0,8		0,466
KS IF % po 1 metų	34,1±11,2		34,3±10,9		0,901
Δ KS IF %	5,2±7,8		5,7±9,1		0,692
MV nesandarumas laipsniais po 1 metų	1,5±0,5		1,6±0,6		0,119
Δ MV nesandarumas laipsniais	-0,1±0,5		-0,13±0,6		0,921
TV nesandarumas laipsniais po 1 metų	1,4±0,6		1,5±0,7		0,379
Δ TV nesandarumas laipsniais	-0,1±0,5		-0,1±0,7		0,920
DS plotis cm po 1 metų	3,4±0,6		3,3±0,6		0,461
Δ DS plotis cm	-0,0±0,4		-0,0±0,5		0,731
Menamas PA sistolinis sp. mm Hg po 1 metų	43,3±14,1		41,7±11,4		0,466
Δ menamas PA sistolinis sp. mm Hg	-2,0±11,2		-0,7±10,0		0,451

Abiejose išskirtose prieširdžių virpėjimo pacientų grupėse – tiek medikamentinės dažnio kontrolės, tiek AV mazgo radiodažninės abliacijos – pirmųjų metų po ŠRG eigoje klinikinis atsakas neišsiskyrė – panašus kiekis pacientų gerėjo daugiau nei viena NYHA funkcinė klase (medikamentinėje kontrolėje 33,1 ir po AVM modifikacijos 48,4 proc.), panašus kiekis išliko be aiškios dinamikos (medikamentinės kontrolės grupėje 47,1 ir po AVM

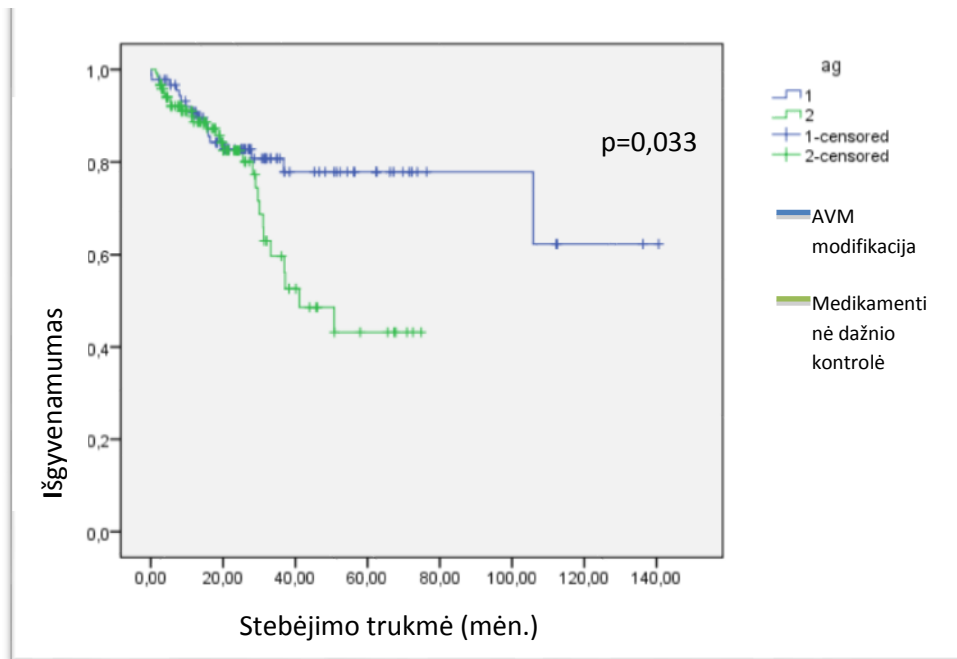


modifikacijos 37,4 proc.). Atitiko ir nepakankamo atsako (19,8 ir 14,3 proc.,  $p=0,077$ ) bei bendro mirštamumo rodikliai (18,7 ir 23,1 proc.,  $p=0,270$ ). Tiek echokardiografiniai rodikliai, praėjus metams po širdies resinchronizuojamojo gydymo pradžios, tiek jų pokyčiai abiejose grupėse labiau neišsiskyrė nė vienu parametru.

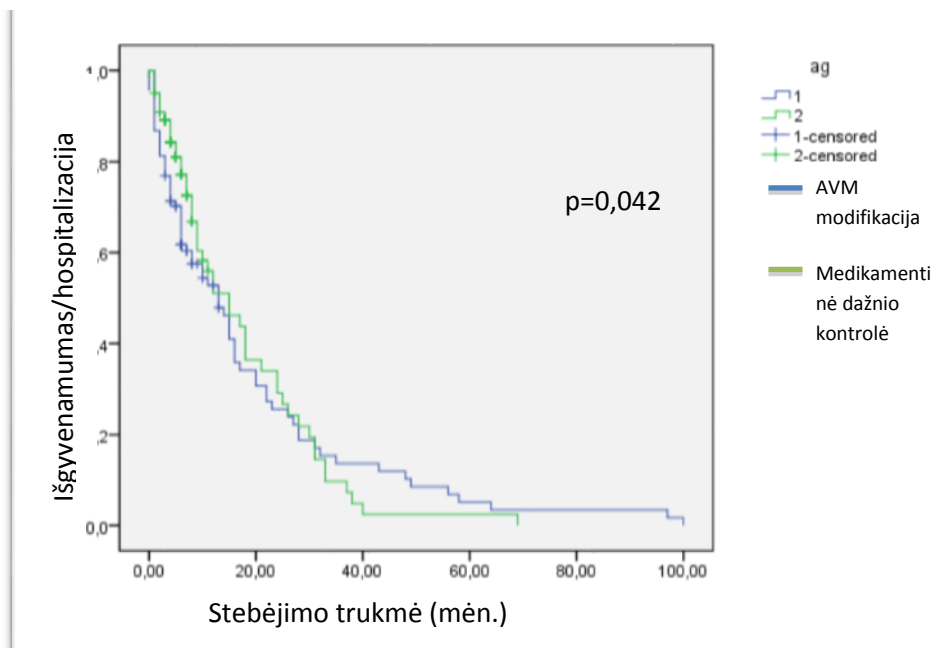
**48 lentelė.** Prieširdžių virpėjimo dažnio medikamentinės kontrolės ir AV mazgo modifikacijos grupių pacientų pakankamo atsako charakteristikų palyginimas

Rodiklis	Medikamentinė dažnio kontrolė (n=121)		AV mazgo modifikacija (n=91)		p
Efektyvus atsakas n (%)	41	33,9	44	48,3	
Išeminė kardiopatija n (%)	12	29,3	2	4,5	<b>0,002</b>
Neišeminė kardiopatija n (%)	29	70,7	42	95,5	

Lyginant tarpusavyje abiejų PV dažnio kontrolės grupių efektyvaus klinikinio atsako pacientus – tik neišeminės kilmės kardiopatija vyravo efektyvaus ŠRG AV mazgo modifikacijos grupėje – tai paaiškintų jau pirminių charakteristikų skirtumas, kai medikamentinės dažnio kontrolės grupėje buvo didesnis skaičius išeminės kardiopatijos pacientų ir atitinkamai daugiau jų pakliuvo į tos grupės efektyvaus atsako pogrupį, nors joje taip pat vyravo neišeminės kilmės KMP pacientai (70,7 proc.).



22 pav. Kaplan–Meier išgyvenamumo kreivės – patikimai išsiskyrė AV mazgo modifikacijos grupės pacientų naudai – 1 grupė (mėlyna kreivė)



23 pav. Kaplan–Meier išgyvenamumo/hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo kreivės – vėlyvuju laikotarpiu taip pat išsiskyrė AV mazgo modifikacijos grupės pacientų naudai – 1 grupė (mėlyna kreivė)

4.7. Pirminių implantuotų resinchronizuojamųjų elektrokardiostimuliatorių ir pakeistų patobulintų EKS grupių pacientų subanalizė.

49 lentelė. Bazinių charakteristikų palyginimas (4.7.)

Rodiklis	Pirminis ŠRG (n=308)		EKS tobulinimas (n=78)		P
NYHA vid±SD	3,2±0,5		3,2±0,4		0,871
Išeminė KMP, n (%)	98	31,8 %	17	21,8 %	0,054
Neišeminė KMP, n (%)	210	68,2 %	61	78,2 %	
Dilatacinė KMP, n (%)	75	24,4 %	10	12,8 %	<b>0,003</b>
H-AKMP, n (%)	105	34,1 %	35	44,9 %	
Vožtuvinė KMP, n (%)	30	9,7 %	16	20,5 %	
Buvęs MI, n (%)	82	26,6 %	13	16,7 %	<b>0,044</b>
AoV protezas, n (%)	27	8,8 %	16	20,5 %	<b>0,005</b>
LOPL, n (%)	28	9,1 %	13	16,7 %	<b>0,046</b>
Vaistai, n (%)					
Orfarinas	217	70,5 %	67	85,9 %	<b>0,003</b>
Aspirinas/klopidogrelis	76	24,7 %	10	12,8 %	<b>0,015</b>
Statinai	56	18,2 %	7	9,0 %	<b>0,031</b>
Antidepresantai	18	5,8 %	0	0,0 %	<b>0,015</b>
Ritmas implantavimo metu:					
Sinusinis, n (%)	154	50,0%	20	25,6 %	<b>0,000</b>
PV, n (%)	154	50,0%	58	74,4 %	
QRS ms, vid±SD	154,6±37,2		193,4±28,1		<b>0,000</b>
Echoskopiniai duomenys					
TVN, vid±SD, laipsn.	1,4±0,8		1,6±0,7		<b>0,026</b>
DS plotis, cm	3,2±0,6		3,4±0,6		<b>0,002</b>
Laboratoriniai rodikliai					
Hemoglobinas, g/l, vid±SD	137,5±16,4		132,0±16,7		<b>0,012</b>
Padidėjęs kreatinino kiekis, n (%)	77	25,8%	32	41,6%	<b>0,006</b>

Tiek pirminiu būdu implantuotų elektrokardiostimuliatorių, tiek pakeistų, patobulintų resinchronizuojamųjų stimuliatorių grupių pacientų demografinės ir antropometrinės savybės nesiskyrė. Atitiko ir grupių pasiskirstymas pagal NYHA funkcinės klases. Kiek daugiau išeminės kilmės kardiopatijų ligonių buvo pirminiai implantuotųjų grupėje (31,8 ir 21,8 proc., tačiau nepatikimai,

p=0,054). Patobulintų EKS grupėje dominavo hipertenzinės-aritmogeninės ir vožtuvinės kilmės kardiopatijų pacientai (44,9 ir 20,5 proc.), o pirminių EKS – hipertenzinės-aritmogeninės ir dilatacinės kardiopatijų ligoniai (34,1 ir 24,4 proc.), p=0,003. Pirminių EKS grupėje buvo daugiau persirgusių miokardo infarktu (26,6 ir 16,7 proc., p=0,044). Pakeistų EKS grupėje buvo daugiau pacientų su protezuotais aortos vožtuvais (20,5 ir 8,8 proc., p=0,005) bei sergančių lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) (16,7 ir 9,1 proc., p=0,046). Pirminių elektrokardiostimuliatorių grupėje tolygiai – po 50 proc. – pasiskirstė sinusinio ritmo ir prieširdžių virpėjimo pacientai, o tarp pakeistų stimuliatorių vyravo ritmo sutrikimą turintys ligoniai (74,4 ir 25,6 proc., p=0,000). Tai nulėmė ir dažnesnį netiesioginio veikimo antikoagulantų vartojimą pastarojoje grupėje (85,9 proc.), o pirminių EKS grupėje buvo daugiau vartojami antiagregantai, statinai ir antidepresantai.

Pacientų, jau turėjusių skilvelinę stimuliaciją, elektrinis laidumas buvo sutrikdytas daugiau, labiau deformuotas QRS kompleksas ( $193,4 \pm 28,1$  ir  $154,6 \pm 37,2$  ms,  $p < 0,001$ ). Echokardiografiniai parametrai buvo panašūs abiejų grupių, tik triburio vožtuvo nesandarumas ir dešiniojo skilvelio plotis buvo didesni pakartotinai implantuotų EKS grupėje.

Laboratoriniai tyrimai abiejų grupių pacientų išsiskyrė mažai – nors pakartotinai implantuojamų EKS grupės pacientai turėjo absoliučiu skaičiumi kiek mažesnes hemoglobino vertes, tačiau tikros anemijos atvejų buvo vienodas kiekis. Taip pat ir didesnis skaičius pakartotinai implantuojamų EKS grupės pacientų turėjo padidėjusį kreatinino kiekį (41,6 ir 25,8 proc., p=0,006), tačiau smarkiai sumažėjusios inkstų funkcijos (GFG įvertis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pacientų skaičius buvo vienodas.

**50 lentelė. Pirminio ŠRG (308 pacientų) pakankamo ir nepakankamo atsako charakteristikų palyginimas**

Rodiklis	Pakankamas atsakas (N 127/41,2proc.)		Nepakankamas atsakas (N 181/58,8		p
Amžius, vid±SD, m	62,2±11,3		68,0±10,6		<b>0,000</b>
KMI >30	74	58,7 %	78	46,2 %	<b>0,022</b>
Išeminė KMP, n (%)	29	22,8 %	69	38,1 %	<b>0,003</b>
Neišeminė KMP, n (%)	98	77,2 %	112	61,9 %	
Dilatacinė KMP, n (%)	38	29,9 %	37	20,4 %	<b>0,028</b>
H-AKMP, n (%)	48	37,8 %	57	31,5 %	
Vožtuvinė KMP, n (%)	12	9,4 %	18	9,9 %	
Buvęs MI, n (%)	22	17,3 %	60	33,1 %	<b>0,001</b>
Buvusi AKŠ op., n (%)	13	10,2 %	33	18,2 %	<b>0,036</b>
Buvęs insultas, n (%)	7	5,5 %	23	12,7 %	<b>0,026</b>
AKFI/ARB	92	72,4 %	107	59,1 %	<b>0,011</b>
Kilpiniai diuretikai	96	75,6 %	164	90,6 %	<b>0,000</b>
<b>Ritmas implantavimo metu</b>					
sinusinis n (%)	66	52,0	88	48,6	<b>0,322</b>
PV n (%)	61	48,0	93	51,4	
QRS ms, vid±SD	156,1±36,4		153,5±37,8		<b>0,547</b>
<b>Echoskopiniai duomenys</b>					
KS IF, vid±SD, %	30,2±8,5		27,6±9,3		<b>0,014</b>
KS GSD, vid±SD, cm	5,2±1,0		5,5±1,1		<b>0,015</b>
MVN, vid±SD, laipsn.	1,5±0,6		1,7±0,7		<b>0,005</b>
TVN, vid±SD, laipsn.	1,2±0,4		1,5±1,0		<b>0,005</b>
DS plotis, cm	3,1±0,5		3,3±0,6		<b>0,018</b>
Menamas sistolinis slėgis PA, vid±SD, mm Hg	38,3±9,8		45,8±13,8		<b>0,000</b>
<b>Laboratoriniai rodikliai</b>					
Hemoglobinas, g/l, vid±SD	140,1±15,2		135,6±17,0		<b>0,016</b>
Sumažėjęs Hb, n (%)	24	19,4 %	57	32,8 %	<b>0,007</b>
Trombocitai, x10e9/l, vid±SD	207,04±57,1		193,4±56,8		<b>0,044</b>
Kreatininas mcmol/l, vid±SD	94,0±34,5		106,4±49,7		<b>0,011</b>
Padidėjęs kreatinino kiekis, n(%)	23	18,4 %	54	31,0 %	<b>0,009</b>
GFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , vid±SD	73,1±21,3		63,3±21,0		<b>0,000</b>
Inkstų f-ja normali (GFG ≥60)	91	72,2 %	91	52,3 %	<b>0,000</b>
Inkstų f-jos nepakank. (GFG<60)	35	27,8 %	83	47,7 %	
Šlapimo rūgštis, mcmol/l,vid±SD	386,0±118,3		452,4±129,8		<b>0,003</b>
Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis, n (%)	20	34,5 %	44	60,3 %	<b>0,003</b>
Padidėjęs BNP kiekis, n (%)	71	85,5 %	120	96,0 %	<b>0,008</b>

Lyginant pacientus, kuriems pirminiu būdu implantuoti resinchronizuojamieji EKS, teigtina, jog kliniškai resinchronizacijos fone pagerėję pacientai buvo patikimai *jaunesni* ( $62,2 \pm 11,3$  ir  $68,0 \pm 10,6$  metų,  $p < 0,001$ ) bei didesnė jų dalis turėjo kūno masės indeksą  $> 30 \text{ kg/m}^2$  ( $58,7$  ir  $46,2$ ,  $p = 0,022$ ). Į nepakankamo atsako grupę pateko beveik dvigubai daugiau *išeminės kardiopatijos* pacientų ( $38,1$  ir  $22,8$  proc.,  $p = 0,003$ ). Atitinkamai blogesnio atsako grupėje buvo patikimai daugiau praeityje sirgusių miokardo infarktu, insultu ir turėjusių aortokoronarinio šuntavimo operacijas. Iš neišeminės kardiopatijos grupės pacientų geru atsaku pasižymėjo sergantys dilatacine kardiopatija ( $29,9$  ir  $20,4$  proc.,  $p = 0,028$ ). Beta blokatorių vartojimas abiejose atsako grupėse buvo vienodas, pakankamo atsako pacientai geriau toleravo gydymą AKFI/ARB (atitinkamai buvo išlaikę pakankamą sistolinį kraujospūdį), o neefektyvus atsako grupėje buvo daug didesnis kilpinių diuretikų poreikis ( $90,6$  ir  $75,6$  proc.,  $p = 0,000$ ). Ritmo sutrikimas (sinusinis ar prieširdžių virpėjimas) neturėjo įtakos atsako efektyvumui, pacientai pasiskirstė tolygiai. Didžiausią prognozinę vertę geram atsakui turėjo pradiniai echokardiografiniai duomenys – akivaizdžiai geriau į gydymą reagavo pacientai, kurių širdis buvo pažeista mažiau (didesnė pradinė KS IF, mažesnis KS galinis sistolinis diametras, mažesni dviburio ir triburio vožtuvo nesandarumai, kartu ir menkesnis dešinėsios širdies pažeidimas – DS dilatacija ir menamas sistolinis slėgis plaučių arterijoje). Svarbi efektyviam klinikiniam atsakui buvo ir bendra pacientų būklė, nes pakankamo klinikinio atsako grupėje aiškiai išsiskyrė pacientai, kurių pakankamas ir aukštesnis hemoglobino kiekis kraujyje, aukštesnės trombocitų vertės, normali inkstų funkcija ir nesutrikusi purinų apykaita (normalus šlapimo rūgšties kiekis kraujyje) bei mažiau padidėjęs BNP kiekis kraujyje.

**51 lentelė. Patobulinto EKS pacientų pakankamo ir nepakankamo atsako charakteristikų palyginimas**

Rodiklis	Pakankamas atsakas (N 28/36 %)	Nepakankamas atsakas (N 50/64 %)	p
Kreatininas mcmlol/l, vid±SD	92,4±26,6	109,7±35,9	<b>0,018</b>
GFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , vid±SD	73,3±25,4	60,9±21,9	<b>0,035</b>

**52 lentelė. Pirminės stimuliacijos ir EKS pakeitimo į resinchronizuojamąjį grupių pacientų gydymo atsako palyginimas**

Rodiklis	Pirminis ŠRG (n=308)		EKS tobulinimas (n=78)		p
NYHA f.kl. pokytis n (%)					
pagerėjo ≥1 f. kl.	127	41,4	28	35,9	0,605
išliko ta pati	133	43,0	36	44,9	
pablogėjo/mirė pirmais metais	48	15,6	14	19,2	
mirė bendrai	61	19,8	19	24,4	0,230
Δ QRS	-13,3±33,3		-43,0±24,5		<b>0,000</b>
QRS indeksas	-3,1±26,4		-21,0±13,9		<b>0,000</b>
KS GDD cm po 1 metų	6,4±1,1		6,4±1,1		0,836
Δ KS GDD cm	-0,3±0,7		-0,3±0,6		0,971
KS GSD cm po 1 metų	5,1±1,3		5,1±1,3		0,907
Δ KS GSD cm	-0,3±1,0		-0,4±0,8		0,590
KS IF % po 1 metų	33,0±10,8		34,5±10,7		0,329
Δ KS IF %	5,0±9,2		6,1±7,1		0,343
MV nesandarumas laipsniais po 1 metų	1,5±0,6		1,6±0,6		0,665
Δ MV nesandarumas laipsniais	-0,12±0,6		-0,1±0,6		0,511
TV nesandarumas laipsniais po 1 metų	1,3±0,6		1,5±0,7		<b>0,026</b>
Δ TV nesandarumas laipsniais	-0,1±0,6		-0,1±0,6		0,794
DS plotis cm po 1 metų	3,2±0,6		3,5±0,6		<b>0,002</b>
Δ DS plotis cm	-0,0±0,5		0,0±0,4		0,598
Menamas PA sistolinis sp. mm Hg po 1 metų	41,5±12,7		42,9±12,4		0,457
Δ menamas PA sistolinis sp. mm Hg	-1,2±11,0		-0,9±8,4		0,826

Gana prieštarinai atrodo pirminių EKS ir pakeistų EKS grupių pacientų palyginimas pagal atsaką į gydymą. Čia pakankamo ir nepakankamo atsako grupių demografiniai, antropometriniai, anamnezės ir echokardiografiniai parametrai beveik nesiskyrė. Vien mažesnis absoliučiais skaičiais kreatinino kiekis ir didesnis glomerulų filtracijos greitis patikimai prognozavo teigiamą klinikinį atsaką į gydymą.

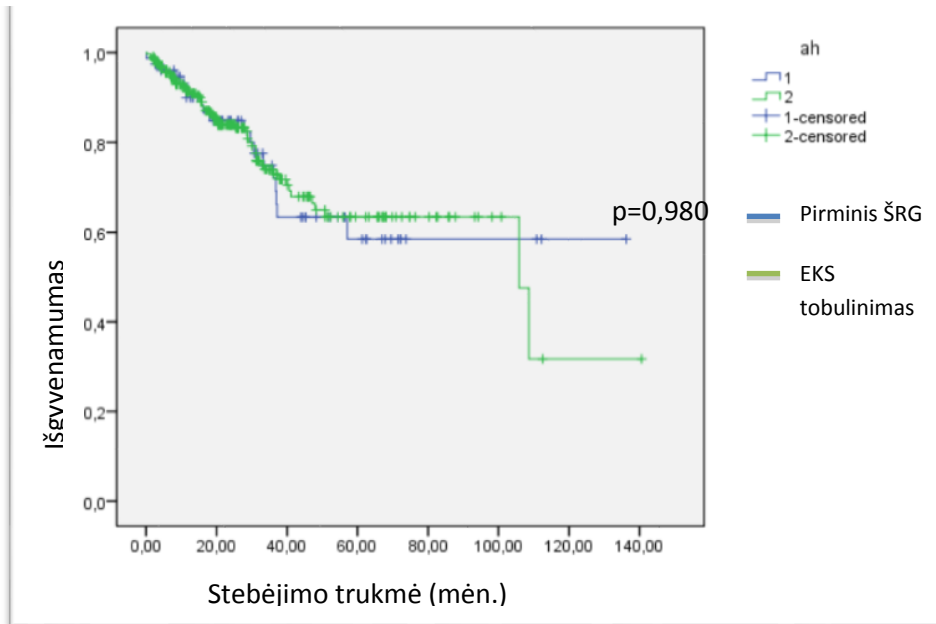
Tiek pirminiu būdu implantuotų, tiek pakeistų elektrokardio-stimuliatorių grupėse klinikinis efektyvumas neišsiskyrė – abiejose grupėse viena ar daugiau funkcinų klasių pagerėjo atitinkamai 41,4 proc. ir 34,5 proc. pacientų ( $p=0,605$ ), išliko be aiškesnės dinamikos beveik vienodas skaičius pacientų (43 proc. ir 44,9 proc.). Neišsiskyrė ir bendras mirštamumas per visą stebėjimo laikotarpį – 19,8 proc. ir 24,4 proc. ( $p=0,230$ ). Kaip patikimai daug platesnis buvo QRS kompleksas jau turinčių elektrokardio-stimuliatorių grupėje, taip pat patikimai ir daug labiau jis sutrumpėjo, pakeitus EKS į resinchronizuojamąjį, palyginti su pirmine implantacija ( $\Delta$ QRS  $-43,0\pm 24,5$  ir  $-13,3\pm 33,3$  ms, QRS indeksas  $-21,0\pm 13,9$  ir  $-3,1\pm 26,7$  proc.,  $p<0,001$ ). Pradinių lyginamųjų charakteristikų tendencijas atkartėjo ir echokardiografiniai duomenys – išsiskyrė tik TV nesandarumas ir DS plotis po metų, o šių parametru keitimosi dydžiai buvo visiškai palyginami abiejose grupėse.

**53 lentelė.** Pakankamo atsako pacientų charakteristikų palyginimas tarp pirminės ir tęstinės elektrokardio-stimuliacijos grupių

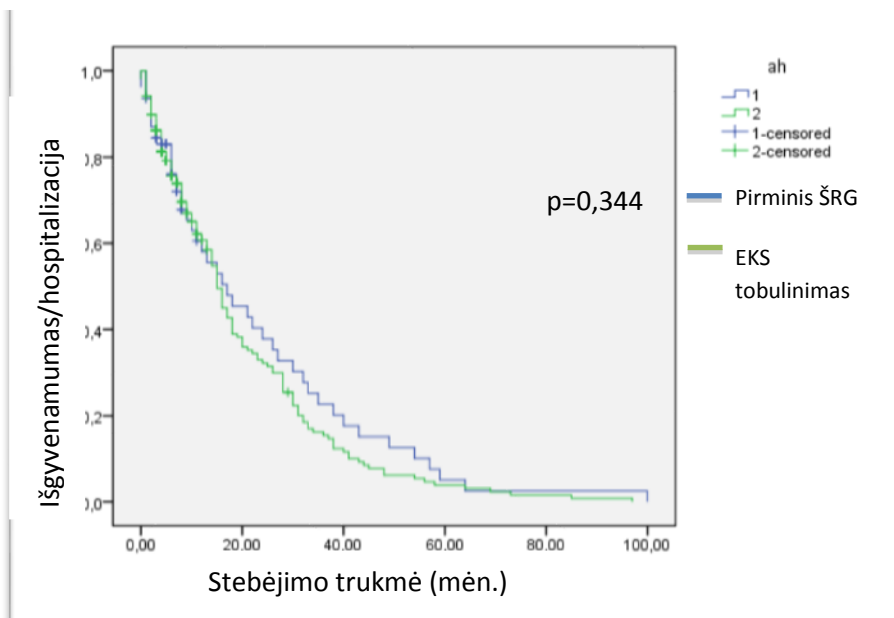
Rodiklis	Pirminis ŠRG (n=308)	EKS tobulinimas (n=78)	p
Geras atsakas n (%)	127	28	
Pradinis QRS ms±SD	156,1±36,4	191,8±30,6	<b>0,000</b>
QRS po ŠRG ms±SD	140,7±16,0	145,7±16,4	0,148
$\Delta$ QRS ms±SD	-15,4±33,4	-46,0±26,8	<b>0,000</b>
QRS indeksas	-4,6±25,8	-22,0±18,7	<b>0,001</b>
Pradinis TV nesandarumas laipsniais	1,2±0,4	1,5±0,6	<b>0,011</b>
Pradinis DS plotis cm±SD	3,1±0,5	3,4±0,5	<b>0,008</b>
DS plotis cm po 1 metų	3,1±0,5	3,3±0,4	<b>0,007</b>



Atskirai palyginus tarpusavyje abiejų grupių pakankamo atsako pacientus, rasti visiškai tokie patys patikimi skirtumai, kaip ir pilnų tiriamųjų grupių (pradinio QRS pločio, delta QRS po gydymo ir QRS indekso skirtumai, pradinio TV nesandarumo, pradinio DS pločio ir DS pločio po metų).



24 pav. Kaplan–Meier išgyvenamumo kreivės – pirminės ir tęstinės ŠRG stimuliacijos grupių duomenys patikimai nesiskyrė



25 pav. Kaplan–Meier išgyvenamumo/hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo kreivės – pirminės ir tęstinės ŠRG stimuliacijos grupių duomenys patikimai nesiskyrė

#### 4.8. Senjorų (≥70 metų) ir jaunesnių pacientų grupių subanalizė.

54 lentelė. Bazinės charakteristikos (4.8.)

Rodiklis	≥70 metų (n=145)		<70 metų (n=241)		p
Amžius, vid±SD, m	76,2±4,3		58,8±10,0		<b>0,000</b>
KMI vid±SD, kg/m <sup>2</sup>	29,7±6,1		31,6±7,4		<b>0,012</b>
KMI >30	58	42,3 %	130	55,8 %	<b>0,008</b>
Lytis, n (%) Moterys	42	29,0 %	69	27,7 %	0,438
Lytis, n (%) Vyrai	103	71,0 %	180	72,3 %	
Ila NYHA klasė, n (%)	5	3,4 %	3	1,2 %	0,072
III NYHA klasė, n (%)	110	75,9 %	168	69,4 %	
IV NYHA klasė, n (%)	30	20,7 %	71	29,3 %	
NYHA vidurkis±SD	3,1±0,5		3,3±0,5		<b>0,028</b>
Išeminė KMP, n (%)	56	38,6 %	59	24,4 %	<b>0,002</b>
Neišeminė KMP, n(%)	89	61,4 %	183	75,6 %	
Dilatacinė KMP, n (%)	20	13,8 %	65	26,9 %	<b>0,000</b>
H-AKMP, n(%)	59	40,7 %	82	33,9 %	
Vožtuvinė KMP, n (%)	10	6,9 %	36	14,9 %	
Buvęs MI, n (%)	58	40,0 %	37	15,4 %	<b>0,000</b>
Buvusi AKŠ op., n (%)	28	19,3 %	24	10,0 %	<b>0,008</b>
AoV protezas, n (%)	8	5,5 %	35	14,5 %	<b>0,004</b>
Arterinė hipertenzija, n (%)	106	73,1 %	93	38,4 %	<b>0,000</b>
Onkologija, n (%)	20	13,8 %	15	6,2 %	<b>0,011</b>
Vaistai, n (%)					
Beta blokatoriai	114	78,6 %	212	87,6 %	<b>0,015</b>
MRA	41	28,3 %	177	73,1 %	<b>0,000</b>
Digoksinas	28	19,3 %	70	28,9 %	<b>0,023</b>
Insulinas	15	10,3 %	12	5,0 %	<b>0,037</b>
Ritmas implantavimo metu					
sinusinis n(%)	66	45,5	108	44,8	0,488
PV n(%)	79	54,5	133	55,2	
QRS ms, vid±SD	160,4±34,5		163,5±41,2		0,443
Echoskopiniai duomenys					
KS IF, vid±SD, %	30,6±9,9		27,7±8,7		<b>0,003</b>
KS GDD, vid±SD, cm	6,2±0,8		6,8±1,0		<b>0,000</b>
KS GSD, vid±SD, cm	5,0±1,0		5,6±1,1		<b>0,000</b>
Menamas sistolinis slėgis PA, vid±SD, mm Hg	45,0±14,2		41,4±11,5		<b>0,008</b>
Laboratoriniai rodikliai					

Hemoglobinas, g/l, vid±SD	132,2±17,3		138,9±15,7		<b>0,000</b>
Sumažėjęs Hb kiekis, n (%)	52	37,1 %	55	23,4 %	<b>0,003</b>
Trombocitai, x10e9/l, vid±SD	187,4±56,9		202,2±54,5		<b>0,014</b>
Sumažėjęs trombocitų kiekis, n(%)	24	17,1 %	24	10,4 %	<b>0,046</b>
Kreatininas mcml/l, vid±SD	112,5±44,8		95,1±39,5		<b>0,000</b>
Padidėjęs kreatinino kiekis, n (%)	57	41,0 %	52	21,9 %	<b>0,000</b>
GFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , vid±SD	58,0±20,2		72,4±21,4		<b>0,000</b>
Inkstų f-ja normali (GFG ≥60)	80	56,7 %	75	31,6 %	<b>0,000</b>
Inkstų f-jos nepakank. (GFG <60)	61	43,3 %	162	68,4 %	

Senjorų amžiaus vidurkis tyrimo metu buvo 76,2±4,3 metų, jaunesniųjų pacientų – 58,8±10,0 metų. Moterys abiejose grupėse siekė 30 proc. Jaunesni pacientai buvo stambesni ir patikimai didesnė jų dalis turėjo didelį antsvorio (kai KMI >30 kg/m<sup>2</sup>, jaunesnių 55,8 proc. ir vyresnių 42,3 proc., p=0,008). Jaunesnių pacientų klinikinė būklė buvo šiek tiek sunkesnė, vidutinė NYHA 3,3±0,5 ir 3,1±0,5, p=0,028. Vyresnių pacientų grupėje buvo patikimai daugiau išeminės kardiopatijos sukkelto širdies nepakankamumo (38,6 proc. ir 24,4 proc., 0,002), daugiau persirgtų miokardo infarktų, atliktų aortokoronarinio šuntavimo operacijų ir gerokai daugiau sergančių arterine hipertenzija (73,1 ir 38,4 proc., p<0,001). Iš neišeminė kardiopatija sergančių pacientų jaunesniųjų grupėje dvigubai daugiau buvo sergančių dilatacine (26,9 ir 13,8 proc., p<0,001) ir vožtuvine kardiopatija (14,9 ir 6,9 proc., p<0,001) – taigi tarp jaunesnių pacientų buvo gerokai daugiau tokių, kuriems protezuoti aortos vožtuvai (14,5 ir 5,5 proc., p=0,004). Kalbant apie kitas gretutines ligas – tik onkologinės ligos buvo labiau paplitusios tarp vyresnių pacientų (13,8 ir 6,2 proc., p=0,011).

ŠRG prietaiso implantavimo metu kiek daugiau nei pusė abiejų grupių pacientų turėjo ritmo sutrikimą – prieširdžių virpėjimą. Netiesioginio veikimo

antikoagulantai buvo vartojami panašiai abiejose gydymo grupėse – apie 75 proc. atvejų. Vyresni pacientai patikimai rečiau vartojo beta blokatorius (78,6 ir 87,6 proc.,  $p=0,015$ ), mineralokortikoidų receptorių antagonistus (28,3 ir 73,1 proc.,  $p=0,000$ ) ir digoksiną (19,3 ir 28,9 proc.,  $p=0,023$ ), o vyresniųjų pacientų cukrinis diabetas dažniau buvo gydomas insulinu. Kilpinių diuretikų vartojimas abiejose grupėse buvo panašus (82–88 proc.).

Pradinis QRS komplekso plotis abiejų tiriamųjų grupių neišsiskyrė (vyresnių  $160,4\pm 34,5$  ir jaunesnių  $163,5\pm 41,2$  ms,  $p=0,443$ ).

Pradiniai echokardiografiniai duomenys rodė didesnę jaunesnių pacientų širdies pažeidimą – mažesnę kairiojo skilvelio išstūmimo frakciją, didesni galiniai diastolinis ir sistolinis diametrai. Tik plautinės hipertenzijos požymiai buvo ryškesni vyresniems pacientams – vidutinis menamas sistolinis slėgis plaučių arterijoje  $45,0\pm 14,2$  ir  $41,4\pm 11,5$  mm Hg ( $p=0,008$ ).

Vertinant laboratorinių tyrimų rezultatus, vyresni pacientai turėjo absoliučiais skaičiais mažesnę hemoglobino ir trombocitų kiekį kraujyje, buvo patikimai daugiau anemijos atvejų (37,1 ir 23,4 proc.,  $p=0,003$ ). Inkstų funkcija absoliučiais skaičiais buvo labiau pažeista vyresniųjų pacientų (didesnis kreatinino kiekis ir mažesnis glomerulų filtracijos greitis), tačiau sunkus inkstų funkcijos pažeidimas (GFG įvertis  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) dažniau buvo nustatomas jaunesniems pacientams (68,4 proc. ir 43,3 proc.,  $p=0,000$ ).

**55 lentelė.** Vyresnių ( $\geq 70$  metų) pacientų (145) pakankamo ir nepakankamo atsako charakteristikų palyginimas

Rodiklis	Pakankamas atsakas (N 42/29,7 %)		Nepakankamas atsakas (N 103/70,3 %)		p
Amžius, vid $\pm$ SD, m	75,2 $\pm$ 4,0		76,6 $\pm$ 4,4		0,077
Lytis, n (%) Moterys	13	31,0 %	29	28,2 %	0,442
Lytis, n (%) Vyrai	29	69,0 %	74	71,8 %	
Išeminė KMP, n (%)	15	35,7 %	56	39,8 %	0,395
Neišeminė KMP, n (%)	27	64,3 %	89	60,2 %	
AKFI/ARB	32	76,2 %	94	60,2 %	<b>0,049</b>
Ritmas implantavimo metu					
sinusinis n (%)	20	47,6	46	44,7	0,443
PV n (%)	22	52,4	57	55,3	
QRS ms, vid $\pm$ SD	159,0 $\pm$ 34,2		161,0 $\pm$ 34,8		0,753
Echoskopiniai duomenys					
Menamas sistolinis slėgis PA, vid $\pm$ SD, mm Hg	39,29 $\pm$ 10,04		47,33 $\pm$ 15,02		<b>0,004</b>

Vertinant vyresniųjų pacientų klinikinį atsaką į ŠRG, jo efektyvumui neturėjo įtakos nei demografinės, nei antropometrinės, nei anamnezės pradinės charakteristikos. Vienodai gydymo efektyvumą veikė ir išeminė ar neišeminė kardiopatijos etiologija, ritmo sutrikimo faktas (PV) prietaiso implantavimo metu. Iš vartojamų vaistų tik AKFI/ARB didesnis vartojimas turėjo patikimą įtaką geram atsakui į ŠRG (76,2 ir 60,2 proc.,  $p=0,049$ ), tiesiogiai atspindėdamas pacientų galimybę gydymo fone išlaikyti pakankamą sistolinį kraujospūdį.

Echokardiografinės charakteristikos beveik identiškai pasiskirstė pakankamo ir nepakankamo atsako į gydymą grupėse, tik vieninteliame menamam sistoliniam plaučių arterijos spaudimui esant patikimai daug mažesniai pakankamo atsako grupėje (39,3 $\pm$ 10,0 ir 47,3 $\pm$ 15,0 mm Hg,  $p=0,004$ ). Pakankamo ir nepakankamo atsako grupių pacientų jokie laboratoriniai kraujo tyrimų rodikliai labiau neišsiskyrė.

**56 lentelė. Jaunesnių (<70 metų) pacientų (241) pakankamo ir nepakankamo atsako charakteristikų palyginimas**

Rodiklis	Pakankamas atsakas (N 112/46,5 %)		Nepakankamas atsakas (N 129/53,5 %)		p
Amžius, vid±SD, m	57,6±9,5		60,2±9,5		<b>0,031</b>
Išeminė KMP, n (%)	19	16,8 %	40	31,0 %	<b>0,007</b>
Neišeminė KMP, n (%)	94	83,2 %	89	69,0 %	
Dilatacinė KMP, n (%)	35	31,0 %	30	23,3 %	<b>0,041</b>
H-AKMP, n(%)	44	38,9 %	38	29,5 %	
Vožtuvinė KMP, n(%)	15	13,3 %	21	16,3 %	
Buvusi AKŠ op., n (%)	6	5,3 %	18	14,1 %	<b>0,019</b>
Buvęs insultas, n (%)	5	4,4 %	14	10,9 %	<b>0,049</b>
AKFI/ARB	83	73,5 %	79	61,2 %	<b>0,030</b>
Kilpiniai diuretikai	82	72,6 %	117	90,7 %	<b>0,000</b>
Ritmas implantavimo metu					
sinusinis n (%)	50	44,2	58	45,3	0,486
PV n (%)	63	55,8	70	54,7	
QRS ms, vid±SD	163,9±39,3		163,3±42,9		0,913
Echoskopiniai duomenys					
KS IF, vid±SD, %	30,1±8,7		25,5±8,2		<b>0,000</b>
KS GDD, vid±SD, cm	6,6±0,9		7,0±1,0		<b>0,002</b>
KS GSD, vid±SD, cm	5,4±1,0		5,9±1,2		<b>0,000</b>
TVN, vid±SD, laipsn.	1,3±0,5		1,6±1,1		<b>0,001</b>
DS plotis, cm	3,2±0,5		3,4±0,7		<b>0,039</b>
Menamas sistolinis slėgis PA, vid±SD, mm Hg	38,3±9,7		44,1±12,4		<b>0,000</b>
Laboratoriniai rodikliai					
Kreatininas mcmol/l, vid±SD	87,8±23,4		101,9±48,9		<b>0,006</b>
Padidėjęs kreatinino kiekis, n (%)	17	15,0 %	35	28,2 %	<b>0,010</b>
GFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , vid±SD	77,5±20,1		67,7±21,7		<b>0,000</b>
Inkstų f-a normali (GFG ≥60)	89	78,8 %	73	58,9 %	<b>0,001</b>
Inkstų funkcijos nepakank. (GFG < 60)	24	21,2 %	51	41,1 %	
Šlapimo rūgštis, mcmol/l, vid±SD	383,4±114,6		473,9±140,1		<b>0,000</b>
Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis, n (%)	22	33,8 %	41	62,1 %	<b>0,001</b>
Padidėjęs BNP kiekis, n (%)	65	83,3 %	84	95,5 %	<b>0,010</b>

Jaunesniųjų pacientų grupėje jau kur kas daugiau pradinių charakteristikų prognozavo efektyvų atsaką į ŠRG. Visų pirma, efektyvaus ir nepakankamo klinikinio atsako grupės išsiskyrė pagal amžių – patikimai geriau reagavo jaunesnio amžiaus pacientai (57,6±9,5 ir 60,2±9,5 metų, p=0,031). Patikimai blogiau į gydymą reagavo išeminio širdies nepakankamumo pacientai (31 ir 16,8 proc., p=0,007), anamnezės duomenimis, turėję aortokoronarinio šuntavimo operacijas ar persirgę insultu. Neišeminėje grupėje geras atsakas buvo ryškesnis dilatacinės kardiomiopatijos pacientams (31 ir 23,3 proc., p=0,041).

Vertinant vaistų vartojimą – nepakankamai efektyvų klinikinį atsaką prognozavo AKFI/ARB netoleravimas ir kilpinių diuretikų poreikis – sunkiau koreguojamas stazinis širdies nepakankamumas.

Paciento ritmo būklė ir QRS komplekso plotis ŠRG prietaiso implantavimo metu vėlgi neturėjo didesnės įtakos atsakui į gydymą.

Echokardiografiniai pradiniai parametrai beveik visi, išskyrus tik dviburio vožtuvo nesandarumo laipsnį, nurodė tolesnę gydymo veiksmingumo tikimybę. Gerą atsaką patikimai prognozavo pradinė didesnė išstūmimo frakcija, mažesni galiniai diastolinis ir sistolinis diametrai, mažesnis TV nesandarumas, DS plotis ir mažesnis menamas spaudimas plaučių arterijoje.

Laboratorinių kraujo tyrimų rezultatai, vertinantys inkstų funkciją, taip pat patikimai nurodė ŠRG gydymo eigą – pacientai, kurių inkstų funkcija labiau sutrikusi (didesnis kreatinino kiekis, mažesnis glomerulų filtracijos greitis, didesnė šlapimo rūgšties koncentracija), turėjo menkesnę pakankamo atsako į ŠRG galimybę (GFG įvertis <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> – 41,1 proc. pakankamo atsako grupėje ir 21,2 proc. – nepakankamo, p=0,001). Tarp nepakankamo atsako pacientų beveik visi turėjo padidėjusias BNP vertes kraujyje (95,5 proc.), o pakankamo atsako grupėje tokių pacientų buvo patikimai mažiau (tik 83,3 proc., p=0,010).

**57 lentelė.** Vyresnių ir jaunesnių pacientų grupių gydymo atsako palyginimas

Rodiklis	≥70 metų (n=145)		<70 metų (n=241)		p
<b>NYHA f. kl. pokytis n (%)</b>					
pagerėjo ≥1 f. kl.	43	29,7	112	46,7	<b>0,004</b>
išliko ta pati	73	50,3	94	39,2	
pablogėjo/mirė pirmais metais	29	20,0	34	14,2	
mirė bendrai	29	20,0	52	21,1	0,447
Δ QRS	-20,6±31,1		-18,5±35,41		0,568
QRS indeksas	-8,4±23,7		-5,6±26,3		0,286
KS GDD cm po 1 metų	6,0±0,9		6,6±1,1		<b>0,000</b>
Δ KS GDD cm	-0,2±0,6		-0,3±0,6		0,253
KS GSD cm po 1 metų	4,8±1,1		5,3±1,3		<b>0,004</b>
Δ KS GSD cm	-0,2±1,2		-0,4±0,8		0,109
KS IF % po 1 metų	34,5±11,7		32,7±10,3		0,225
Δ KS IF %	4,4±10,5		5,7±7,7		0,303
MV nesandarumas laipsniais po 1 metų	1,5±0,6		1,5±0,6		0,979
Δ MV nesandarumas laipsniais	-0,1±0,6		-0,1±0,6		0,889
TV nesandarumas laipsniais po 1 metų	1,4±0,7		1,3±0,6		0,550
Δ TV nesandarumas laipsniais	-0,0±0,6		-0,1±0,5		0,370
DS plotis cm po 1 metų	3,3±0,5		3,3±0,6		0,475
Δ DS plotis cm	0,0±0,5		-0,0±0,5		0,629
Menamas PA sistolinis sp. mm Hg po 1 metų	44,7±14,0		40,5± 1,8		<b>0,023</b>
Δ menamas PA sistolinis sp. mm Hg	-0,9±13,8		-1,2±8,8		0,811

Lyginant vyresnių ir jaunesnių pacientų širdies resinchronizuojamojo gydymo rezultatus, abiejų grupių tiek pirmų metų, tiek bendras išgyvenamumas nesiskyrė, labiau gerėjo funkcinė jaunesnių pacientų būklė – NYHA keitėsi ≥1 klase – 46,7 proc. jaunesniems ir 26,7 proc. vyresniems pacientams, p=0,004. QRS pokytis resinchronizuojamojo gydymo fone buvo tolygus, nesiskyrė ir QRS indeksas. Kadangi pradinėse echokardiografinėse charakteristikose vyresnių pacientų širdis buvo mažiau išsiplėtusi – mažesni KS galiniai diastolinis ir sistolinis diametrai, ta pati tendencija išliko ir po metų gydymo, tačiau šių

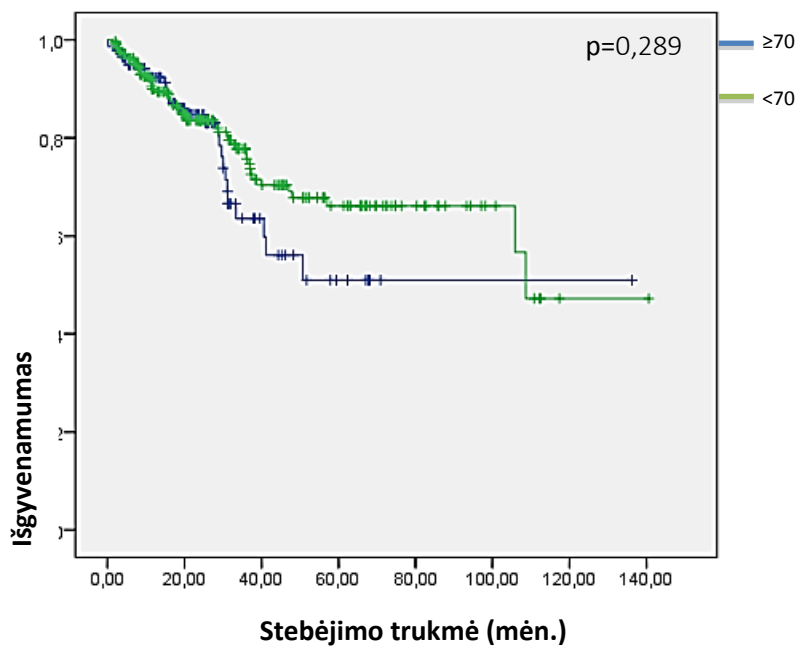


rodiklių pokyčiai buvo identiški, o KS išstūmimo frakcija po metų gydymo abiejų grupių susilygino. Patikimas, kaip ir prieš gydymą, išliko menamo sistolinio slėgio plaučių arterijoje skirtumas tarp grupių – aukštesnis vyresniųjų grupėje ( $44,7 \pm 14,0$  ir  $40,5 \pm 11,8$  mm Hg,  $p=0,023$ ).

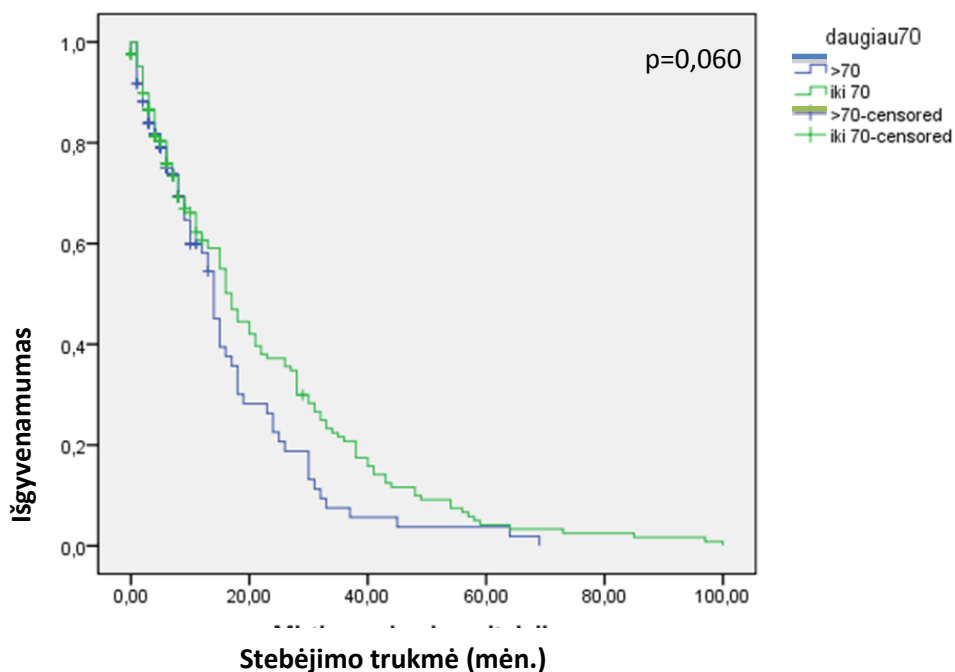
**58 lentelė.** Vyresnių ir jaunesnių pacientų grupių pakankamo atsako charakteristikų palyginimas

Rodiklis	$\geq 70$ metų (n=145)		$< 70$ metų (n=241)		p
Efektyvus atsakas n (%)	43		112		
Išeminė kardiopatija n (%)	15	35,7	19	16,8	<b>0,012</b>
Neišeminė kardiopatija n (%)	27	64,3	94	83,2	
Pradinis QRS ms $\pm$ SD	159,0 $\pm$ 34,2		163,9 $\pm$ 39,3		0,453
Pradinis KS GDD cm $\pm$ SD	6,21 $\pm$ 0,80		6,64 $\pm$ 0,88		<b>0,005</b>
KS GDD cm po 1 metų	5,68 $\pm$ 0,86		6,16 $\pm$ 0,91		<b>0,010</b>
KS GSD cm po 1 metų	4,15 $\pm$ 0,99		4,71 $\pm$ 1,11		<b>0,010</b>
MV nesandarumas laipsniais po 1 metų	1,16 $\pm$ 0,31		1,35 $\pm$ 0,42		<b>0,027</b>

Lyginant pakankamo klinikinio atsako pacientų grupes pagal amžių, tarp vyresniųjų buvo daugiau sergančių išemine kardiopatija, tačiau ta pati tendencija buvo ir iš pradžių lyginant abi grupes. Echokardiografiniai parametrai (kairiojo skilvelio galiniai diastolinis ir sistolinis diametrai) vyresnių pacientų pakankamo atsako grupėje, praėjus metams po ŠRG, buvo geresni, tačiau tokia pati tendencija buvo ir prieš implantuojant elektrokardiostimuliatorius, o šių rodiklių pokyčiai buvo vienodi abiejose amžiaus grupėse.



26 pav. Kaplan–Meier kreivės vyresnių nei 70 metų ir jaunesnių pacientų išgyvenamumui palyginti – grupių duomenys patikimai nesiskyrė



27 pav. Kaplan–Meier kreivės vyresnių nei 70 metų ir jaunesnių pacientų išgyvenamumui/hospitalizacijoms dėl širdies nepakankamumo palyginti – grupių duomenys patikimai nesiskyrė

#### 4.9. Perspektyviosios tyrimo grupės subanalizė, taikant radionuklidinį adrenerginės širdies inervacijos vaizdinimo tyrimą su $^{123}\text{I}$ jodo atomu žymėtu metajodobenzilguanidinu ( $^{123}\text{I}$ MIBG) klinikinei eigai prognozuoti.

Tyrimo metu buvo analizuojami duomenys 67 pacientų, sergančių II–IV NYHA funkcinės klasės širdies nepakankamumu, su plačiais QRS kompleksais ( $>120$  ms), sumažėjusia kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, atitinkančių širdies resinchronizuojamojo gydymo nuorodas. Pacientams, gulintiems ant nugaros, buvo atliekamas širdies adrenerginės inervacijos su  $^{123}\text{I}$ -MIBG tyrimas – dvimatės plokštuminės scintigrafijos ir vieno fotono emisijos kompiuterinės tomografijos (SPECT) metodais. Iš šių vaizdų buvo apskaičiuojami kiekybiniai rodikliai: ankstyvas ir vėlyvas širdies ir tarpuplaučio santykio (H/M) rodiklis, išsiplovimo rodiklis (WR), suminiai denervacijos išplitimo ankstyvas ir vėlyvas rodikliai ir denervacijos rodiklių skirtumai. Pacientai pagal širdies nepakankamumo raišką buvo suskirstyti į dvi grupes: 36 pacientams buvo taikytas ŠRG, implantuojant resinchronizuojamuosius prietaisus, 31 pacientui buvo tęsiamas optimalus medikamentis gydymas (OMG). Širdies adrenerginės inervacijos su  $^{123}\text{I}$ -MIBG tyrimo metu buvo įvertinami pradiniai klinikiniai kardiologiniai širdies nepakankamumo rodikliai (echokardiografiniai parametrai – kairiojo skilvelio galiniai diastolinis ir sistolinis diametrai, išstūmimo frakcija, elektrokardiografiškai – QRS plotis, kraujo biocheminiu tyrimu – BNP vertė), vertinama pacientų NYHA funkcinė klasė. Pakartotinai šie rodikliai buvo tiriami praėjus 6 mėnesiams po taikyto gydymo.

Pacientų klinikinė eiga per pusmetį buvo vertinama pagal NYHA funkcinės klasės dinamiką – pagerėjimas, kai NYHA mažėjo ar išliko ta pati, pablogėjimas, kai NYHA didėjo ar pacientas mirė (mirtis dėl bet kokios priežasties registruota Santariškių klinikose ar pagal paciento gydančio gydytojo/giminaičių pranešimą).

**59 lentelė.** Visų tiriamųjų pacientų (n=67) bazinių klinikinių ir radiologinių charakteristikų lentelė

Pacientų amžius	60,1±11,1	
Vyrai	48	71,6 %
Moterys	19	28,4 %
II NYHA funkcinė klasė	7	10,4 %
III NYHA funkcinė klasė	53	79,2 %
IV NYHA funkcinė klasė	7	10,4 %
QRS plotis, ms±SD	175,3±31,8	
Ritmas:		
Sinusinis	28	41,8 %
Prieširdžių virpėjimas	39	58,2 %
KS GDD, cm ±SD	6,7±1,0	
KS GSD, cm ±SD	5,5±1,0	
KS IF, % ±SD	29,0±7,2	
BNP, ng/l ±SD	572,0±691,5	
Ankstyvas H/M, ±SD	2,27±0,44	
Vėlyvas H/M, ±SD	2,02±0,49	
WR rodiklis, ±SD	44,15±21,87	
Ankstyvas denervacijos išplitimas %, ±SD	19,73±14,84	
Vėlyvas denervacijos išplitimas %, ±SD	33,96±17,11	
Denervacijos išplitimo skirtumas %, ±SD	14,22±8,45	
Ankstyvas denervacijos rodiklis	15,27±11,10	
Vėlyvas denervacijos rodiklis	27,11±13,77	
Denervacijos rodiklių skirtumas	11,84±8,34	

KS GDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis diametras, KS GSD – kairiojo skilvelio galinis sistolinis diametras, KS IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, BNP – B tipo natriurezinis peptidas, H/M (angl. heart/mediastinum ratio) – širdies ir tarpuplaučio santykio rodiklis, WR (angl. washout ratio) – išsiplovimo rodiklis, SD – standartinis nuokrypis.

Bendroje pacientų grupėje dominavo vyrai (71,6 proc.), amžiaus vidurkis – 60,1±11,1 metų. Didžioji dalis pacientų turėjo funkciškai reikšmingą širdies nepakankamumą, atitinkantį NYHA III funkcinę klasę, o lengvesnių (NYHA II klasės) ir ypač sunkių (NYHA IV klasės) pacientų grupės buvo panašios, sudarė maždaug po 10 proc. visų tiriamųjų. Visų pacientų širdies elektrinis laidumas buvo smarkiai sutrikęs (atitiko nuorodas taikyti resinchronizuojamąjį gydymą), QRS trukmės vidurkis – 175,3±31,8 ms. Sistolinė širdies funkcija taip pat buvo smarkiai sutrikusi – kairysis skilvelis išsiplėtęs (tiek diastolinis, tiek sistolinis diametrai labai padidėję), susilpnėjusi KS išstūmimo frakcija (vidurkis 28,9±7,2 proc.). Visiems pacientams buvo atliktas adrenerginės širdies inervacijos įvertinimas, taikant 123I-MIBG tyrimo metodikas siekiant kiekybiškai įvertinti bendruosius (ankstyvas ir vėlyvas H/M santykis, WR rodiklis) ir regioninius (ankstyvas ir vėlyvas denervacijos išplitimas procentais, denervacijos išplitimo skirtumas, ankstyvas ir vėlyvas denervacijos rodiklis, denervacijos rodiklių skirtumas) inervacijos sutrikimus.

**60 lentelė.** Širdies adrenerginės inervacijos rodiklių koreliacija su klinikiniais kardiologiniais rodikliais (pagal Pearson koreliacijos koeficientą)

	Vėlyvas H/M	WR	Ankstyvas denervacijos rodiklis	Vėlyvas denervacijos rodiklis
KS IF	0,36	- 0,3	- 0,35	- 0,36
BNP	- 0,24	0,25	0,28	
VO2max		- 0,33	- 0,36	- 0,42
QRS trukmė			0,35	0,44

Tiriant širdies adrenerginės inervacijos rodiklių ryšį su klinikiniais širdies nepakankamumo sunkumo vertinimo kriterijais, nebuvo gauta stiprių sąryšio rodiklių. Silpna teigiama koreliacija išryškėjo tarp kairiojo skilvelio IF ir vėlyvo H/M rodiklio –  $r=0,36$  ( $p<0,01$ ). Mažėjant kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijai, mažėja vėlyvas H/M rodiklis, atspindintis bendrosios adrenerginės inervacijos

sutrikimą. Kuo mažesnis H/M santykio rodiklis, tuo didesnis širdies adrenerginės inervacijos pažeidimas. Silpna neigiama koreliacija nustatyta tarp kairiojo skilvelio IF ir WR –  $r=-0,3$  ( $p<0,01$ ), mažėjant kairiojo skilvelio susitraukimo jėgai, didėja išsiplovimo rodiklis, tai atspindi bendrosios širdies adrenerginės inervacijos perdirginimą. Silpna neigiama koreliacija gauta ir tarp KS IF bei ankstyvo ir vėlyvo denervacijos rodiklių – atitinkamai  $r=-0,35$  ir  $r=-0,36$  ( $p < 0,01$ ). Gauti rezultatai rodo, jog mažėjant kairiojo skilvelio IF, didėja ankstyvas ir vėlyvas denervacijos rodikliai – šių rodiklių didėjimas atspindi regioninės adrenerginės inervacijos sutrikimų išplitimą.

Silpna neigiama koreliacija rasta tarp BNP kiekio kraujyje ir vėlyvo H/M rodiklio –  $r=-0,24$  ( $p<0,05$ ), didėjant BNP vertei, mažėja vėlyvas H/M rodiklis. Taip pat silpna teigiama koreliacija tarp BNP ir WR rodiklio –  $r=0,25$  ( $p<0,05$ ), didėjant BNP, auga ir išsiplovimo rodiklis WR. Tarp regioninės inervacijos rodiklių BNP silpnai koreliavo tik su ankstyvu denervacijos rodikliu –  $r=0,28$  ( $p < 0,05$ ), didėjant BNP vertei, didėjo ir ankstyvas denervacijos rodiklis.

Analizuojant funkcinio pajėgumo rodiklius, rasta silpna neigiama koreliacija tarp  $VO_2max$  ir WR rodiklio –  $r=-0,33$  ( $p<0,05$ ), mažėjant  $VO_2max$ , didėja išsiplovimo rodiklis WR. Taip pat silpna neigiama koreliacija nustatyta tarp  $VO_2max$  bei ankstyvo ir vėlyvo denervacijos rodiklių, atitinkamai  $r=-0,36$  ( $p < 0,05$ ) ir  $r=-0,42$  ( $p < 0,05$ ), mažėjant  $VO_2max$ , blogėjant funkicinei būklei, didėja ankstyvas ir vėlyvas denervacijos rodikliai.

Vidutinė teigiama koreliacija rasta tarp QRS trukmės ir vėlyvo denervacijos rodiklio  $r=0,44$  ( $p<0,01$ ), didėjant QRS trukmei, didėja vėlyvas denervacijos rodiklis; silpna teigiama koreliacija tarp QRS trukmės ir ankstyvo denervacijos rodiklio  $r=0,349$  ( $p<0,01$ ) – didėjant QRS trukmei, didėja ankstyvas denervacijos rodiklis.

**61 lentelė.** Bazinių abiejų grupių pacientų charakteristikų – klinikinių ir širdies simpatinės inervacijos rodiklių, palyginimas

	ŠRG pacientai (n 36)		OMG pacientai (n 31)		p
Amžius, m	62,2±10,8		57,7±11,1		0,102
Lytis: Vyras	25	52,1 %	23	47,9 %	0,667
Lytis: Moterys	11	57,9 %	8	42,1 %	
II NYHA funkcinė klasė	1	14,3 %	6	85,7 %	<b>0,026</b>
III NYHA funkcinė klasė	29	54,7 %	24	45,3 %	
IV NYHA funkcinė klasė	6	85,7 %	1	14,3 %	
QRS plotis, ms	180,7±38,9		169,0±19,8		0,132
Ritmas: Sinusinis	10	35,7 %	18	64,3 %	<b>0,012</b>
Ritmas: Prieširdžių virpėjimas	26	66,7 %	13	33,3 %	
KS GDD, cm	6,7±1,1		6,6±0,9		0,595
KS GSD, cm	5,6±1,1		5,3±0,9		0,330
KS IF, %	27,3±6,9 %		30,9±7,1 %		<b>0,042</b>
BNP, pg/ml	713,2±826,4		402,6±439,2		0,069
Ankstyvas H/M santykis	2,21±0,43		2,32±0,45		0,307
Vėlyvas H/M santykis	1,95±0,43		2,10±0,55		0,228
WR, %	43,8±14,5		44,5±28,3		0,898
Ankstyvas denervacijos išplitimas, %	19,76±17,04 %		19,71±13,00 %		0,991
Vėlyvas denervacijos išplitimas, %	35,90±19,80 %		32,25±14,58 %		0,481
Išplitimo skirtumas, %	16,14±10,29 %		12,54±6,18 %		0,156
Ankstyvas denervacijos rodiklis	14,4±11,83		16,00±10,62		0,641
Vėlyvas denervacijos rodiklis	28,67±16,00		25,75±11,67		0,485
Rodiklių skirtumas	14,24±10,86		9,75±4,55		0,071

ŠRG grupės pacientai sirgo sunkesniu širdies nepakankamumu – jų funkcinė būklė buvo sunkesnė, vertinant NYHA klasę – IV funkcinėje klasėje dominavo ŠRG pacientai (85,7 ir 14,3 proc., p=0,026), nors III funkcinės klasės pacientai labiau neišsiskyrė (54,7 ir 45,3 proc.). Intervencinio gydymo grupės pacientams vyravo ritmo sutrikimas – prieširdžių virpėjimas (72 ir 28 proc., p=0,012) ir echokardiografiškai buvo randama mažesnė kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (27,3±6,9 ir 30,9±7,1 proc., p=0,042).

Ištyrinus abiejų gydymo grupių echokardiografinio tyrimo duomenis, biocheminius kraujo tyrimo rodiklius, adrenerginės inervacijos tyrimo rezultatus, tyrimo pradžioje NYHA IV funkcinėje klasėje patikimai atsidūrę pacientai, kurių kairiojo skilvelio galinis sistolinis diametras buvo gerokai didesnis, kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija mažesnė, BNP kiekis kraujyje didesnis, vėlyvas H/M santykis mažesnis ir denervacijos rodiklių skirtumas didesnis. Taigi, šie rodikliai patikimai prognozavo blogesnę funkcinę pacientų būklę.

**62 lentelė.** Įprastinių klinikinių širdies nepakankamumo rodiklių ir 123I-MIBG tyrimo duomenų pasiskirstymas pagal pacientų funkcinę būklę (NYHA klases)

	NYHA funkcinė klasė			p
	II	III	IV	
KS ESD, cm	5,4±1,1	5,3±0,9	6,4±0,99	<b>0,029</b> (III ir IV)
KS IF, %	33,0±7,3	29,4±6,9	21,7±4,9	<b>0,007</b> (II ir IV, III ir IV)
BNP, pg/ml	281,8±294,4	509,4±600,2	1294,8±1121,3	<b>0,008</b> (II ir IV, III ir IV)
Vėlyvas H/M santykis	2,38±0,38	2,0 ±0,50	1,74±0,26	<b>0,046</b> (II ir IV)
Inervacijos rodiklių skirtumas	11,00±6,78	11,11±6,89	28,00±24,04	<b>0,016</b> (II ir IV, III ir IV)

Širdies 123I-MIBG tyrimo rezultatai labiau neišsiskyrė pagal ritmo pobūdį (sinusinis ar prieširdžių virpėjimas), širdies nepakankamumo etiologiją (išeminės ar neišeminės kilmės kardiopatija), elektrokardiostimuliacijos pobūdį (pirminė ar tęstinė EKS – stimulatoriaus patobulinimas).



**63 lentelė.** Visų tiriamųjų pacientų pakankamo ir nepakankamo atsako lyginamoji lentelė

Visi pacientai (n 67)	Pakankamas atsakas	Nepakankamas atsakas	p
KS GDD, cm ( $\pm$ SD)	6,5 $\pm$ 0,9	7,0 $\pm$ 1,0	0,081
KS GSD, cm ( $\pm$ SD)	5,4 $\pm$ 1,0	5,7 $\pm$ 0,7	0,214
KS IF, % ( $\pm$ SD)	30,0 $\pm$ 7,0	25,7 $\pm$ 7,1	0,036
QRS, ms ( $\pm$ SD)	171,7 $\pm$ 25,8	186,8 $\pm$ 45,3	0,098
BNP, ng/l ( $\pm$ SD)	496,5 $\pm$ 647,5	808,0 $\pm$ 790,0	0,118
Ankstyvas H/M ( $\pm$ SD)	2,35 $\pm$ 0,41	2,00 $\pm$ 0,44	<b>0,004</b>
Vėlyvas H/M ( $\pm$ SD)	2,11 $\pm$ 0,44	1,72 $\pm$ 0,54	<b>0,005</b>
WR ( $\pm$ SD)	40,2 $\pm$ 13,8	56,8 $\pm$ 35,2	<b>0,007</b>

Visoje tiriamųjų pacientų imtyje vertinant įprastinius klinikinius širdies nepakankamumo išraiškos rodiklius – tik vienintelė kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija patikimai išsiskyrė pagal pakankamo ir nepakankamo atsako kriterijus (30,0 $\pm$ 7,0 ir 25,7 $\pm$ 7,1, p=0,036). Branduolinės medicinos tyrimo įverčiai buvo iškalbingesni. Pacientai, kuriems buvo teigiamas klinikinis atsakas į gydymą (NYHA mažėjo ar išliko stabili), turėjo gerokai didesnius ankstyvo H/M rodiklius negu pacientai, kurių klinikinė eiga blogėjo (2,35 $\pm$ 0,41 ir 2,00 $\pm$ 0,44, p=0,004), bei vėlyvo H/M rodiklius (2,11 $\pm$ 0,44 ir 1,72 $\pm$ 0,54, p=0,005). Teigiamo atsako pacientai turėjo reikšmingai mažesnius WR rodiklius nei blogėjančios klinikinės eigos pacientai (40,2 $\pm$ 13,8 ir 56,8 $\pm$ 35,2, p=0,007). Tačiau nebuvo gauta reikšmingų regioninės širdies adrenerginės inervacijos rodiklių (ankstyvo, vėlyvo denervacijos išplitimo procentais, ankstyvo, vėlyvo denervacijos rodiklių ir jų skirtumų) skirtumo tarp teigiamo atsako į gydymą pacientų ir blogėjančios klinikinės eigos pacientų.

**64 lentelė.** Pakankamo ir nepakankamo atsako pasiskirstymas pagal skirtingo gydymo pasirinkimą

	Pakankamas atsakas	Nepakankamas atsakas	p
ŠRG, n (%)	30 (83,3 %)	6 (16,7 %)	0,136
OMG, n (%)	21 (67,7 %)	10 (32,3 %)	

**65 lentelė.** Optimalaus medikamentinio gydymo pacientų pakankamo ir nepakankamo atsako lyginamoji lentelė

OMG (n 31 pacientas)	Pakankamas atsakas	Nepakankamas atsakas	p
KS GDD, cm (± SD)	6,3±0,6	7,1±1,1	<b>0,023</b>
Δ KS GDD, cm (± SD)	-0,01±0,4	0,7±0,7	<b>0,001</b>
KS GSD, cm (± SD)	5,1±0,8	5,8±0,8	<b>0,056</b>
Δ KS GSD, cm (± SD)	-0,01±0,4	0,7±0,8	<b>0,004</b>
KS IF, % (± SD)	32,0±7,0	28,4±7,3	0,189
Δ KS IF, % (± SD)	1,5±4,1	-0,4±4,8	0,266
QRS, ms (± SD)	167,7±16,63	171,6±26,1	0,618
Δ QRS, ms (± SD)	1,0±3,6	-0,2±4,4	0,433
BNP, ng/l (± SD)	326,1±416,4	555,6±465,5	0,182
Δ BNP, ng/l (± SD)	-140,6±295,8	-76,3±378,1	0,657
Ankstyvas H/M (± SD)	2,47±0,32	2,02±0,55	<b>0,006</b>
Vėlyvas H/M (± SD)	2,25±0,41	1,78±0,67	<b>0,023</b>
WR (± SD)	37,53±14,14	59,21±43,46	<b>0,045</b>

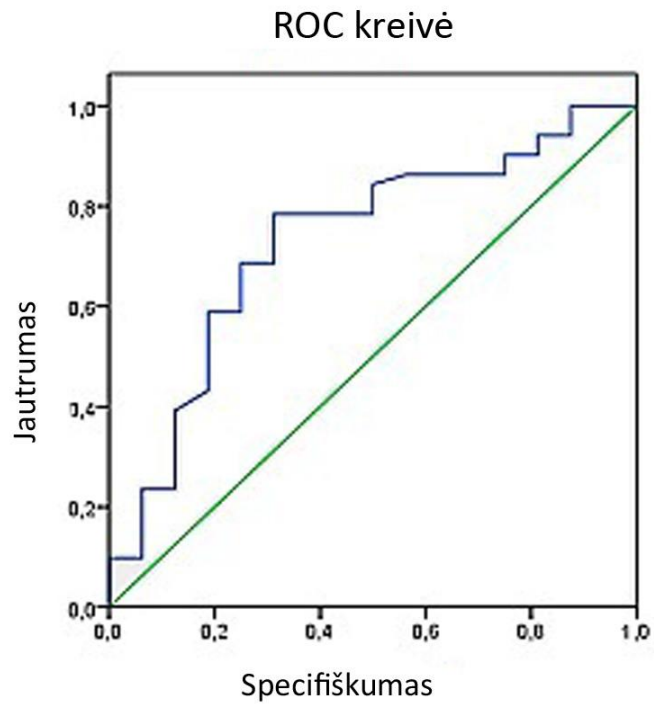
Įprastinio optimalaus medikamentinio gydymo grupės pacientų geram atsakui prognozinę vertę turėjo kairiojo skilvelio matmenys – galinis diastolinis diametras (nedaug iki patikimumo trūko ir galiniam sistoliniam diametru) bei diastolinio ir sistolinio diametrų pokyčiai gydymo metu. OMG grupės teigiamos klinikinės eigos pacientams buvo reikšmingai didesnis nei blogos klinikinės eigos pacientams ankstyvas H/M rodiklis (2,47±0,32 ir 2,02±0,55, p=0,006) bei vėlyvas H/M rodiklis (2,25±0,41 ir 1,78±0,67, p=0,023). WR rodiklis OMG grupės teigiamos klinikinės eigos pacientų buvo mažesnis nei blogos klinikinės eigos grupės (atitinkamai 37,53±14,14 ir 59,21±43,46, p=0,045).

**66 lentelė.** ŠRG pacientų pakankamo ir nepakankamo atsako lyginamoji lentelė

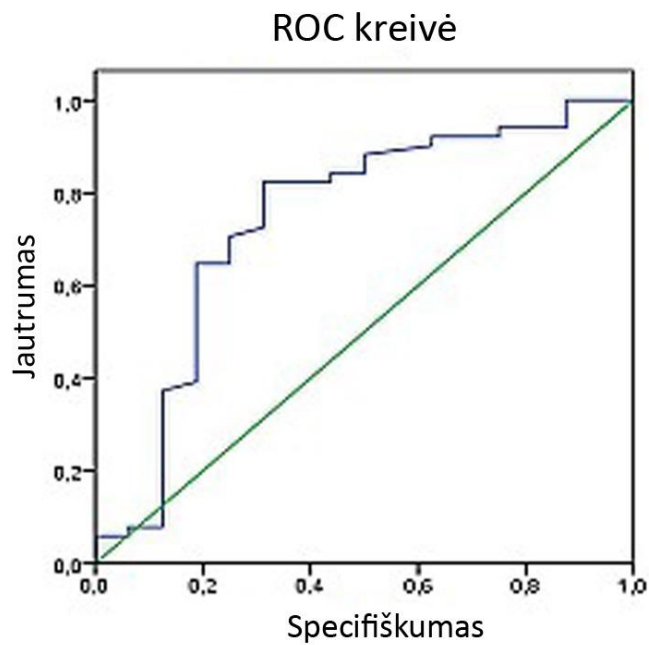
ŠRG (n 36 pacientai)	Pakankamas atsakas	Nepakankamas atsakas	p
KS GDD, cm (± SD)	6,7±1,1	6,9±0,9	0,601
Δ KS GDD, cm (± SD)	-0,3±0,5	0,1±0,2	0,047
KS GSD, cm (± SD)	5,6±1,2	5,7±0,5	0,866
Δ KS GSD, cm (± SD)	-0,6±0,6	-0,2±0,1	0,173
KS IF, % (± SD)	28,5±6,7	21,2±4,3	0,015
Δ KS IF, % (± SD)	8,3±7,7	-0,9±6,5	0,011
QRS, ms (± SD)	174,5±30,6	212,2±60,9	0,028
Δ QRS, ms (± SD)	-34,0±27,7	-43,2±52,3	0,531
BNP, ng/l (± SD)	610,2±749,3	1228,6±1068,8	0,095
Δ BNP, ng/l (± SD)	-307,6±556,5	-118,4±462,8	0,446
Vėlyvas H/M (± SD)	2,00 ± 0,44	1,63 ± 0,16	0,041

Širdies resinchronizuojamojo gydymo grupėje taip pat atsikartoję pokyčio reikšmingumo tendencija – patikimai gerą atsaką prognozavo KS galinio diastolinio diametro ženklusis mažėjimas. Tačiau, skirtingai nuo OMT grupės, geresnį atsaką prognozavo ir pradiniai KS išstūmimo frakcijos bei jos pokyčio ir QRS pradinio pločio rodikliai. Teigiamą klinikinį atsaką nurodė didesnė pradinė ir labiau didėjanti KS išstūmimo frakcija bei siauresnis pradinis QRS plotis prieš EKS implantavimą (174,5±30,6 ir 212,2±60,9, p=0,028). ŠRG grupės teigiamos klinikinės eigos pacientų vėlyvas H/M rodiklis buvo reikšmingai didesnis nei blogėjančios klinikinės eigos pacientų (atitinkamai 2,00±0,44 ir 1,63±0,16, p=0,041). Kiti adrenerginės intervencijos vertinimo rodikliai tarp pakankamo ir nepakankamo atsako grupių labiau neišsiskyrė.

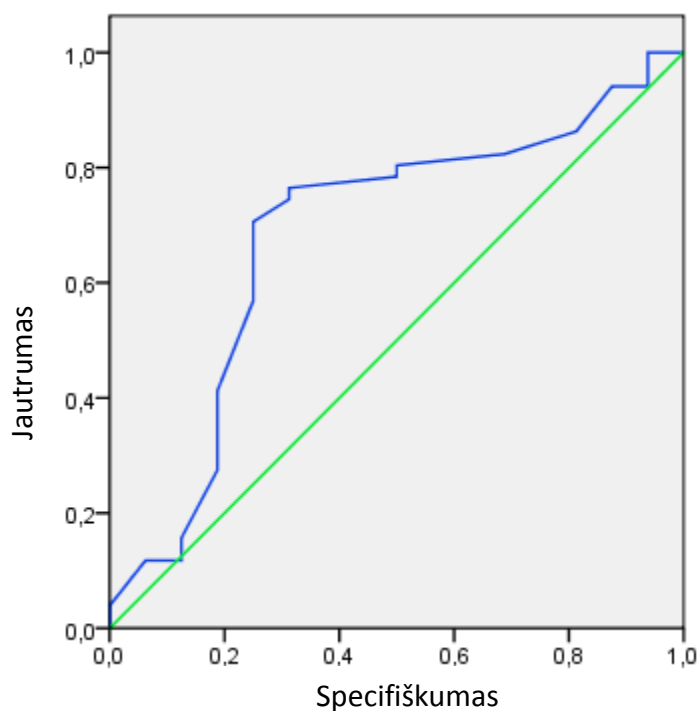
Širdies 123I-MIBG vaizdinimo rodiklių ir KS IF ROC kreivės (28, 29 ir 30 pav.) su pasirinktais vertinimo kriterijais (teigiama klinikinė eiga ir klinikinės eigos blogėjimas) buvo braižomos siekiant išsiaiškinti slenkstines 123I-MIBG vaizdinimo rodiklių vertes, kurios prognozuotų atsaką į pasirinktą gydymo taktiką.



28 pav. Ankstyvo H/M rodiklio ROC kreivė visai tiriamųjų grupei



29 pav. Vėlyvo H/M rodiklio ROC kreivė visai tiriamųjų grupei



30 pav. Visos tiriamųjų grupės KS IF ROC kreivė

67 lentelė. Širdies 123I-MIBG rodiklių – ankstyvo ir vėlyvo H/M – bei KS IF ROC kreivių analizė visai tiriamųjų grupei

Kintamasis	Slenkstinė rodiklio vertė	Plotas po kreive (95 % PI)	p	Jautrumas	Specifiškumas
Ankstyvas H/M rodiklis	2,00	0,729 (0,583-0,874)	0,006	0,784	0,687
Vėlyvas H/M rodiklis	1,77	0,743 (0,586-0,900)	0,004	0,824	0,687
KS išstūmimo frakcija (IF) (%)	25,5	0,683 (0,524-0,841)	0,028	0,765	0,687

PI – pasikliautinis intervalas

## 5. REZULTATŲ APTARIMAS

**5.1. Visų širdies resinchronizuojamojo gydymo pacientų klinikinės eigos apžvalga.** Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose širdies resinchronizuo-jamasis gydymas pradėtas taikyti 2002 metais, beveik tuo pat metu, kai buvo rinkoje pasirodė pirmieji tam tikslui skirti prietaisai (nuo 1999 metų). Pirmųjų metų patirtis buvo gana kukli ir nesiekė net dešimties pacientų per metus. Aktyvumas šoktelėjo 2007 metais, kai buvo išleistos pirmosios Europos kardiologų draugijos resinchronizuojamojo gydymo nuorodos, – buvo implantuojama 30–40 prietaisų per metus. Lūžis taikant šį gydymą įvyko 2011 metais, kai implantuojamų prietaisų skaičius per metus padvigubėjo ir šiuo metu artėja prie 100 procedūrų per metus. Per daugiau nei dešimties metų darbo laikotarpį implantuota 386 resinchronizuojamųjų elektrokardio-stimuliatorių, visa ši pacientų imtis apžvelgta vertinant laidumo sutrikimo tipą, kuris iki šiol išlieka vienas iš svarbiausių pacientų atrankos gydymui rodiklių. Mūsų tyrime pacientų pasiskirstymas pagal laidumo sutrikimo tipą išsiskyrė nuo didžiųjų atsitiktinių imčių tyrimų – MADIT-CRT tyrime kairiosios Hiso pluošto kojtės blokada rasta 70 proc. pacientų, dešinėsios – 13 proc., nespecifinio intraskilvelinio laidumo sutrikimai – 17 proc. pacientų. Mūsų tyrime taip pat didžiąją dalį sudarė KHPK blokada – 85,7 proc., tačiau kiti laidumo sutrikimai – perpus mažesnes imtis (DHPK blokada – tik 5,7 proc., nespecifinis laidumo sutrikimas – 8,7 proc.). MADIT-CRT tyrimo subanalizė parodė, jog NYHA I–II funkcinės klasės pacientams, turintiems labai sumažėjusią KS IF ( $\leq 30$  proc.), resinchronizuojamojo prietaiso implantavimas patikimai keitė klinikinę eigą į gerąją pusę tik tada, kai laidumas triko kairiojoje Hiso pluošto kojytėje (lyginant ir su DHPK, ir su nespecifiniu laidumo sutrikimu). Reikia pažymėti, kad šiame tyrime buvo atrenkami tik sinusinio ritmo pacientai (149). Didžiulės apimties 2010 metų amerikiečių *Medicare* implantuojamų kardioverterių defibriliatorių registro duomenimis (iš 14 946 pacientų imties – 11 proc. DHPK blokados, 19,8 proc. nespecifinio intraskilvelinio laidumo sutrikimo, vidutinis stebėjimo

laikotarpis – 40 mėnesių), ne KHPK tipo laidumo sutrikimas taip pat siejosi su padėjusia mirties ir kardialinių įvykių rizika tiek ankstyvuju (vienerių metų –RS 1,44, 95 % PI 1,26–1,65), tiek vėlyvuju (trejų metų – RS 1,37, 95 % PI 1,26–1,49) laikotarpiais (150). Mūsų tyrime didesnio rizikos išsiskyrimo tarp skirtingų laidumo sutrikimo tipų nepastebėta galbūt dėl santykinai gerokai mažesnio tokių tiriamųjų skaičiaus. Reikia pažymėti, kad mirštamumo rodikliai mūsų klinikoje geresni, nei nurodomi amerikiečių tyrime (mirštamumas pirmaisiais metais mūsų klinikoje – 8,3 proc. ir *Medicare* – 12,6 proc., per trejus metus 17,6 ir 31,8 proc., per visą stebėjimo laikotarpį mūsų klinikoje (vidut. 28 mėnesiai) 20,7 proc. ir *Medicare* (40 mėn.) – 37,2 proc.). Tačiau sergamumo – hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo – rodikliai viršija amerikiečių (sergamumas pirmaisiais metais 24,6 proc. ir 19,2 proc., per trejus metus 40,7 proc. ir 32,2 proc., per visą stebėjimo laikotarpį (vidut. 28 mėn.) mūsų klinikoje 48,4 proc. ir *Medicare* (vidut. stebėjimas 40 mėn.) 32,2 proc.). Vertinant bendrą sergamumo ir mirštamumo rodiklį (hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo arba mirtis) mūsų rodikliai supanašėja su *Medicare* rezultatais (vienerių metų mūsų klinikos 30,3 proc. ir *Medicare* 26,3 proc., trejų metų mūsų klinikos 50,5 proc. ir *Medicare* 48,2 proc., bendro stebėjimo laikotarpio mūsų klinikos 58,3 proc. ir *Medicare* 52,3 proc.). Tikėtina, jog didesnis hospitalizacijų skaičius Lietuvoje susijęs su menkiau išplėta ambulatorinės grandies pagalba širdies nepakankamumu sergantiems pacientams, širdies nepakankamumo klinikų ir specializuoto personalo, ypač medicinos slaugytojų, trūkumu.

Analizuojant resinchronizuojamojo gydymo efektyvumą, pastaraisiais metais pabrėžiama (net ir naujausiose 2013 metų EKD gairėse) didesnė šio gydymo nauda moterims. 2011 metais Amerikoje buvo atlikta 78 širdies kraujagyslių implantuojamų prietaisų, gavusių Vaistų ir maisto administracijos (FDA) leidimą naudoti, išplėstinė apžvalga, atsižvelgiant į šių prietaisų naudojimo skirtumus lyties atžvilgiu (151). Analizuoti 2000–2007 metais

naudojimui patvirtinti aukštos rizikos implantuojami prietaisai, kartu ir resinchronizuojamieji stimulatoriai. Iš visų analizei pateiktų 123 tyrimų 34-iose nebuvo duomenų apie pasiskirstymą tarp lyčių (28 proc.). Tarp likusiųjų vyrai sudarė vidutiniškai 67 proc. tiriamųjų. Atskirai apžvelgiant elektrofiziologinių prietaisų tyrimų duomenis – moterys sudarė vidutiniškai apie 28 proc. tiriamųjų. Pastebėtas ir patikimas ryšys su tiriamųjų amžiaus vidurkiu – kiekvienam papildomam dešimtmečiui įtraukiamų moterų skaičius sumažėdavo 5 procentais. Be to, praėjusiame dešimtmetyje implantuojamų prietaisų kohortoje moterų santykinis skaičius nesikeitė. Mūsų tyrime bendroje implantuotų ŠRG prietaisų imtyje moterys sudarė 27,5 proc. visų pacientų, vertinant pagal laidumo sutrikimo tipą – kiek mažiau buvo DHPK ir nespecifinio laidumo sutrikimo grupėse (atitinkamai 17,6 proc. ir 11,5 proc.). Toliau suskirsčius pacientus pagal ritmo pobūdį, mažiausiai moterų buvo stabilaus sinusinio ritmo grupėje (24,2 proc.), daugiausiai – prieširdžių virpėjimo su siaurais QRS kompleksais grupėje (32,4 proc.). Toks pasiskirstymas pagal lytį atitinka ir didžiosios daugumos ŠRG tyrimų skaičius, nors tarp sumažėjusios kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos pacientų moterys sudaro apie 49 procentus. Tai aiškinama tiek visiškai atsitiktiniu pacientų pasirinkimu, tiek retesniu moterų siuntimu procedūroms, susijusioms su prietaisų implantavimu (taip pat ir tokių procedūrų poreikį vertinančių specialistų konsultacijoms).

Naujausiose 2013 metų EKD nuorodose išeminis širdies nepakankamumas ir galimi randiniai pokyčiai laido implantavimo vietoje nurodomi kaip viena iš pagrindinių nepakankamo atsako priežasčių. 2014 metais kinų mokslininkų pateiktoje itin plačioje didžiausių duomenų bazių (MEDLINE, EMBASE, Cochrane) apžvalgoje mėginta dar kartą apibendrinti turimus įrodymus tokiam teiginiui patvirtinti. Apžvelgti ne tik didieji septyni daugiacentriai atsitiktinių imčių tyrimai (7072 pacientai), bet ir 14 atskirų stebėjimo studijų (3463 pacientai) (152). Atskirų tyrimų duomenimis, didesnis radialinis kairiojo skilvelio asinchroniškumas (>130 ms) prieš implantavimą turi



teigiamą įtaką vėlyvajam išgyvenamumui, o nesėkmingas kairiojo skilvelio laido implantavimas į vėliausiai aktyvuojamą šoninės sienelės segmentą (diskordantinė pozicija) ir rando išplitimas implantacijos zonoje (>50 proc. transmuralumo širdies magnetinio rezonanso tyrimo duomenimis) yra nepriklausomi blogesnių baigčių prognoziniai rodikliai (153). Mūsų tyrime išeminės kilmės širdies nepakankamumo pacientai sudarė 29,8 proc. visos imties ir dažniau vyravo nespecifinio laidumo sutrikimo grupėje (53,8 proc.). Vertinant visą imtį, vėlyvajam išgyvenamumui buvo reikšminga išeminė kardiomiopatijos kilmė (RS 1,95, 95 % PI 1,18–3,20,  $p=0,009$ ), didesnei rizikai patikimą įtaką turėjo ir anamnezės duomenimis persirgtas miokardo infarktas (pirmų metų RS 2,8, 95 % PI 1,4–5,6,  $p=0,005$ ; trejų metų RS 2,6, 95 % PI 1,6–6,3,  $p=0,005$ ), insultas (trejų metų RS 2,4, 95 % PI 1,3–4,4,  $p=0,007$ ), atlikta aortokoronarinių jungčių operacija (pirmų metų RS 3,9, 95 % PI 1,9–8,1; trejų metų RS 2,8, 95 % PI 1,6–4,9,  $p<0,001$ ).

Širdies resinchronizuojamojo gydymo efektyvumas kol kas vertinamas nevienareikšmiškai: įvairiuose tyrimuose geru, pakankamu atsaku įvardijami echokardiografiniai pokyčiai (KS IF didėjimas, kairiojo skilvelio diametrų ir tūrių mažėjimas), klinikinės būklės gerėjimas (fizinio krūvio tolerancijos didėjimas, NYHA funkcinės klasės mažėjimas). Kai kuriuose tyrimuose vertinami keli sudėtiniai klinikiniai rodikliai, kituose – echokardiografinių ir klinikinių rodiklių deriniai (net septyniolika įvairių derinių variantų) (61). Kai kuriuose tyrimuose pacientų išlikimas stabilios būklės taip pat vertinamas kaip geras atsakas į gydymą (154). Lenkijoje atliktas vieno specializuoto centro perspektyvusis atsitiktinės imties 97 pacientų tyrimas (TRUST CRT – *Triple-Site Versus Standard Cardiac Resynchronization Therapy Trial*) apžvelgė dažniausiai kituose tyrimuose naudotus atsako rodiklius (15 atsako kriterijų iš 26 daugiausiai duomenų bazėse cituojamų tyrimų), įvertindamas jų prognozinę vertę didžiųjų kardialinių įvykių tikimybei (hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo pablogėjimo, širdies

transplantacija, mirtis dėl bet kokių priežasčių). Iš visų rodiklių tik du – vienas klinikinis ir vienas echokardografinis – aiškiai siejosi su tolesne ligos eiga. NYHA funkcinės klasės sumažėjimas  $\geq$  I klase 4,4 karto sumažino įvykių tikimybę vienu metų laikotarpiu ( $p=0,002$ ). Echokardiografinis rodiklis – KS galinio sistolinio tūrio indekso sumažėjimas  $>15$  procentų – taip pat 3,5 karto mažino įvykių tikimybę ( $p=0,002$ ) (155).

Pagrindinis bet kurio gydymo tikslas yra teigiamai pakreipti klinikinę ligos eigą – tai apima ir simptomų sunkumą, ir gyvenimo kokybės vertinimą, ir darbingumą, ir sergamumą, ir mirštamumą. Ne visada geresnės baigtys reiškia gerą gydymo – šiuo atveju procedūros – efektyvumą: pacientui gali sektis geriau tiesiog dėl palankesnės ligos eigos ar dėl kitų papildomų gydymo priemonių veiksmingumo. Taip pat ir blogos baigtys – galbūt jos būtų dar blogesnės, jei ne atlikta procedūra (156). Jau praeito dešimtmečio pabaigoje buvo įvardyta ženkli nepakankamai veiksmingo gydymo problema (30 – 50 proc.) ir iškart pradėta diskusija – o kas gi konkrečiam pacientui yra tas tikrasis pakankamas atsakas (157). Mūsų tyrimo visoje pacientų imtyje per pirmuosius metus po ŠRG prietaiso implantavimo maždaug tas pats skaičius ligonių išliko blogos būklės – NYHA IV funkcinės klasės (100 pacientų prieš implantavimą ir 99 pacientai po ŠRG), trečdalis jų (32 pacientai – 8,3 proc. visų tiriamųjų) stebėjimo laikotarpiu mirė, 67 liko NYHA IV funkcinės klasės.

Likusiems pacientams per pirmuosius metus nustatytas akivaizdus funkcinis pagerėjimas – 30 proc. pacientų atsidūrė NYHA II funkcinėje klasėje, prieš implantavimą tokių buvo tik 2 procentai. Beveik 45 proc. ligonių būklė stabilizavosi ir jie išliko NYHA III funkcinės klasės, prieš implantavimą tokių buvo 72 procentai.

Vertinant funkcinės būklės dinamiką per pirmuosius metus – daugiau kaip 40 proc. pacientų būklė pagerėjo viena NYHA funkcinė klase (tik vienas pacientas pagerėjo dviem NYHA funkcinėmis klasėmis). 146 pacientai (37,8 proc.) išliko stabilios būklės, taigi *bendras patenkinamo atsako į ŠRG*

rodiklis – 78 procentai. Nei pasiskirstymas tarp NYHA funkcinų klasių, nei klinikinės eigos dinamika per metus labiau neišsiskyrė tarp skirtingo laidumo grupių.

Reikšminga vėlyvajam mirštamumui buvo funkcinė paciento būklė implantavimo metu – pirmuosius metus po implantavimo išgyvenamumui neturėjo įtakos NYHA funkcinė klasė (tai rodytų tinkamą pacientų atranką net ir esant sunkiai klinikinei būklei – pateisinamas pakankamas prognozuojamas pacientų išgyvenamumas bent 1 metus po prietaiso implantavimo), o vėlyvuju laikotarpiu patikimu prognoziniu mirštamumo rodikliu tapo NYHA IV funkcinė klasė operacijos metu. Tai patvirtintų ir kitų tyrimų išvadas, jog pageidautina resinchronizavimo procedūrą nuorodas atitinkantiems pacientams atlikti kuo anksčiau, nelaukiant, kol jų klinikinė būklė pasieks NYHA IV funkcinės klasės lygį, nors kartais tam kliudo riboti klinikos veiklos ištekčiai (158).

Visoje tiriamųjų imtyje pacientų, kurių QRS prieš EKS implantavimą buvo išsiplėtęs (neįtraukti pirminio siauro QRS komplekso pacientai), elektrinė sinchronizacija buvo patikimai sėkminga – QRS siaurėjo nuo  $179,9 \pm 22,1$  iki  $145,6 \pm 17,5$  ms ( $p < 0,001$ ). Tuo tarpu kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija patikimai didėjo – nuo  $27,1 \pm 8,5$  proc. iki  $32,67 \pm 10,71$  proc. ( $p < 0,001$ ). Pradinius duomenis siejo neigiama koreliacija – kuo platesnis pradinis QRS, tuo mažesnė pradinė KS IF ( $r = -0,227$ ,  $p < 0,001$ ), kas patvirtina abipusį ryšį tarp blogėjančios miokardo inotropijos ir didėjančio laidumo sutrikimo, bei atvirkščiai. Taip pat pastebėta neigiama koreliacija tarp pradinio QRS komplekso pločio ir jo pokyčio po ŠRG prietaiso implantavimo – kuo platesnis QRS kompleksas pradžioje, tuo daugiau susiaurėja implantavus EKS ( $r = -,649$ ,  $p = 0,000$ ). Mūsų tyrime nerasta patikimo ryšio tarp pradinio QRS pločio ir tolesnio išgyvenamumo, tačiau MULIN tyrime (*the Multicenter International CRT Study*), 2014 metais pateikusiam 3319 pacientų duomenų analizę, panašus dešimties metų išgyvenamumas buvo tų pacientų, kurių pradinio QRS plotis 120–149 ms ir 150–199 ms, tačiau dar daugiau išsiplėtęs pradinis QRS

( $\geq 200$  ms) jau įvardytas nepriklausomu mirštamumo prognozinium veiksmu (bendro mirštamumo RS 1,44 [95 % PI 1,07–1,94],  $p=0,017$ ; mirštamumo dėl širdies priežasčių RS 1,59 [95 % PI 1,14–2,24],  $p=0,007$ ) (159). Ta pati tendencija, nors ir silpnos neigiamos koreliacijos, rasta tarp pradinės KS išstūmimo frakcijos ir jos pokyčio po gydymo – kuo mažesnė KS IF pradžioje, tuo labiau gerėjo ( $r=-0,266$ ,  $p<0,001$ , jei  $\Delta IF$  absoliučiu skaičiumi;  $r=-0,279$ ,  $p<0,001$ , jei  $\Delta IF$  procentais).

**5.2. Kontrolinės (pirmos) grupės pacientų, atitikusių I klasės A įrodymų lygmens nuorodas ŠRG, klinikinės eigos apžvalga.** Didžiuosiuose daugiacentriuose atsitiktinių imčių tyrimuose, kurie išgrynino ŠRG taikymo rekomendacijas, vienu iš pagrindinių atrankos kriterijų buvo pacientų ritmo būklė. Šiuo metu I klasės ir A įrodymų lygmens nuorodos galioja sinusinio ritmo pacientams, turintiems KHPK blokados tipo elektrinio laidumo sutrikimą, kai QRS trukmė  $>150$  ms, ir širdies nepakankamumo išraiška atitinka NYHA II, III ir IV ambulatorinę funkcinę klasę. Mūsų tyrime tokie pacientai sudarė kiek daugiau nei ketvirtadalį visų gydytų (99 pacientai) ir jų klinikinės eigos ypatumai labiausiai atitiko šiuo metu ryškėjančias tendencijas. Per visą stebėjimo laikotarpį ( $29,6 \pm 25,3$  mėn.) šių pacientų mirštamumas sudarė tik 18,2 proc., tačiau jis patikimai nesiskyrė nei nuo visos pacientų imties mirštamumo (20,7 proc.), nei nuo kitų grupių. Kiek geresni šioje grupėje buvo sergamumo rodikliai – stabilaus sinusinio ritmo pacientai pagal bendrą sergamumo ir mirštamumo rodiklį turėjo įvykių 43,4 proc. atvejų, o visoje imtyje šis rodiklis siekė beveik 60 procentų. Tik išgrynintoje stabilaus sinusinio ritmo grupėje išryškėjo moteriškosios lyties patikimas ryšys su geresnėmis klinikinėmis baigtimis, vertinant tiek mirties faktą, tiek sergamumo ir mirštamumo rodiklį. Mirtis ir hospitalizacija dažniau grėsė vyrams – šios grupės gydytos moterys per stebėjimo laikotarpį nemirė nė viena (24 pacientės). Ta pati tendencija išliko ir vertinant sudėtinį rodiklį – mirtis ar hospitalizacijas dėl širdies nepakankamumo – vyrai hospitalizuoti ir mirė daug dažniau (pirmaisiais metais 25,3 proc. vyrų ir 4,2 proc. moterų; per

trejus metus 41,3 proc. vyrų ir 8,3 proc. moterų; bendrai stebėjimo laikotarpiu – 52 proc. vyrų ir 16,7 proc. moterų). Visose kitose grupėse, taip pat ir vyresnių nei 70 metų senjorų, vyrų ir moterų sergamumo ir mirštamumo rodikliai nesiskyrė, tikėtina, jog tam didesnę įtaką turėjo prasidėjęs prieširdžių virpėjimas. MADIT-CRT tyrime (1820 pacientų, 453 moterys) pabrėžtas akivaizdus moterų pranašumas implantavus ŠRG stimuliatorių, palyginti su vyrais – tiek mirštamumo, tiek širdies nepakankamumo atžvilgiu (HR 0,31,  $p < 0,001$ ), aiškinant tuo, jog moterys dažniau serga neišemine KMP ir turi tipinę KHPK blokadą, rečiau kenčia nuo inkstų funkcijos sutrikimų (160). Panašią tendenciją randa ir naujausi tyrimai, bandantys įžvelgti ŠRG efektyvumo lytinius skirtumus (moterų mirštamumo HR 0,5,  $p < 0,001$ ), tačiau pabrėžiantys, kad jie labiau susiję ne tiesiogiai su lytimi, bet su skirtingomis širdies nepakankamumo priežastimis (išeminės ir neišeminės kardiomiopatijos pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų) (67).

Visoje šių tiriamųjų grupėje mirtį pirmaisiais metais patikimai prognozavo miokardo infarktas (14,8 ir 2,8 proc.), AKŠ operacija (22,2 ir 2,5 proc.), periferinių arterijų liga (33,3 ir 4,3 proc.) iš anamnezės, tačiau šie rodikliai neturėjo įtakos tolesniu stebėjimo laikotarpiu. Mūsų tyrime lėtinė obstrukcinė plaučių liga taip pat (77,8 ir 40 proc.) patikimai didino mirties ir hospitalizacijų grėsmę vėlyvuju laikotarpiu. Atskirų centrų atliktuose tyrimuose nurodomi panašūs rezultatai (161). Bendrai analizuojant visas gretutines ligas teigtina, kad didesnis jų skaičius ( $2,3 \pm 2,2$  ir  $1,4 \pm 1,3$ ) reikšmingai didino mirštamumo tikimybę tiek pirmaisiais metais, tiek vėlyvuju laikotarpiu.

Prieštarinai vertinami pradiniai echokardiografiniai duomenys, galintys paveikti numatomos resinchronizavimo procedūros naudą: dalis autorių nurodo, jog mažesnį kairiojo skilvelio sistolinio tūrio indeksą turintys pacientai patiria geresnį remodeliacijos efektą (162), tačiau kiti teigia, jog kaip tik didesnis galinis diastolinis kairiojo skilvelio tūris nurodo geresnį klinikinį poveikį po ŠRG prietaiso implantavimo (163). Mūsų tyrime pradiniai

echokardiografiniai parametrai turėjo didelę įtaką pacientų išgyvenamumui ir sergamumui. Kairiojo skilvelio galinis diastolinis diametras smarkiai skyrėsi pagal bendrą sergamumo ir mirštamumo rodiklį ( $7,1 \pm 1,0$  ir  $6,6 \pm 0,9$ ,  $p=0,018$ ), galinis sistolinis diametras išsiskyrė tiek ankstyvuojų, tiek vėlyvuojų laikotarpiu ( $6,2 \pm 1,1$  ir  $5,6 \pm 1,0$ ,  $p=0,013$ ;  $6,1 \pm 1,1$  ir  $5,5 \pm 1,0$ ,  $p=0,004$ ). Pagal sergamumo ir mirštamumo kriterijus visais laikotarpiais (išskyrus tik vienų metų bendrą rodiklį) įvykius patikimai prognozavo kairiojo skilvelio ištūmimo frakcija (bendram sergamumo ir mirštamumo rodikliui –  $21,8 \pm 8,2$  ir  $29,6 \pm 8,2$  proc.,  $p < 0,001$ ). Reikšmingi buvo ir dešiniojos širdies echokardiografiniai parametrai – blogesnė prognozė buvo pacientų, turinčių didesnio laipsnio triburio vožtuvo nesandarumą, labiau išsiplėtusį dešinįjį skilvelį ir ryškesnę plautinę hipertenziją. Pavienių centrų tyrimuose taip pat pažymima, jog sutrikusi dešiniojo skilvelio funkcija yra reikšmingai susijusi tiek su nepakankamu atsaku į ŠRG prietaiso implantavimą, tiek su išgyvenamumo sumažėjimu vėlyvuojų laikotarpiu (164). CARE-HF tyrimo pacientų subanalizė, papildomai įvertinusi sutrikusios dešiniojo skilvelio funkcijos reikšmę, nurodė, jog didesnis pažeidimas (mažesnė TAPSE vertė) smarkiai ir patikimai veikė ŠRG kandidatų mirštamumo padidėjimą netgi nepriklausomai nuo tolesnio gydymo (ŠRG implantavimas ar kontrolinė grupė). Pacientų mirštamumo sumažėjimas po resinchronizuojamojo gydymo labiau neišsiskyrė pagal TAPSE sumažėjimo laipsnį (165).

**5.3. Antros grupės (sinusinio ritmo perėjimo į prieširdžių virpėjimą) pacientų klinikinės eigos apžvalga.** Atskira grupė mūsų tyrime buvo išskirti pacientai, kuriems viso stebėjimo laikotarpiu sinusinis ritmas perėjo į prieširdžių virpėjimą, jie sudarė netgi 43 proc. atvejų, kai sinusinio ritmo pacientams buvo implantuoti prietaisai (75 pacientai). Apžvelgiant naujausią literatūrą, tik pavieniai nedidelės apimties vieno centro tyrimai nagrinėja šią problemą, netgi iškeldami ŠRG proaritminio poveikio hipotezę. Nedidelis italų atliktas 58 neišeminės kilmės kardiomiopatijos pacientų tyrimas, stebint juos dėl naujai prasidėjusio PV po ŠRG implantavimo, nurodė, jog daug dažnesnis PV

išsivystymas neveiksmingo ŠRG grupėje (per trejus metus 50 ir 15 procentų, rizika didesnė nepakankamo atsako grupėje 5,6 karto) (166). MADIT-CRT tyrime prieširdinių aritmijų išsivystymas buvo vienodas tiek ŠRG-D (1089 pacientai), tiek IKD (731 pacientas) grupėse ir gana nedidelis – per trejus metus atitinkamai 7 proc. ir 9 proc.,  $p=0,63$ . CARE-HF tyrime (vidutinis stebėjimo laikotarpis 29,4 mėn.) lyginta naujai prasidėjusio PV tikimybė ŠRG (409 pacientai) ir vaistais gydytų pacientų grupėse (404 pacientai), tačiau didesnio skirtumo nenustatyta (16,1 proc. ir 14,4 proc., RS 1,05) (167). 2013 metais pateiktoje amerikiečių literatūros apžvalgoje nurodoma, jog didžioji dauguma duomenų šiuo klausimu iki šiol gaunama iš pavienių stebimųjų tyrimų, kurie teigia, jog ŠRG teigiamai veikia PV klinikinę eigą, tačiau didžiųjų daugiacentrių tyrimų subanalizės nepatvirtina stabdomojo ŠRG poveikio naujai atsirandančiam prieširdžių virpėjimui (168). Mūsų tyrime nebuvo įvertinta paroksizminio PV galimybė prieš ŠRG prietaiso implantavimą ir jau po procedūros tik epizodiškai randamas PV – tai galbūt ir lėmė tokį didelį ritmo sutrikimo procentą ŠRG fone. Neanalizuota ir prieširdžių dydžio, diastolinės funkcijos sutrikimo laipsnio ir dviburio vožtuvo nesandarumo įtakos galimybė naujai atsiradusiam ritmo sutrikimui.

Pagal kardiomiopatijos etiologiją trinkančio ritmo grupės pacientai, kaip ir stabilus sinusinio, panašiai sirgo išemine širdies liga (maždaug po 66 proc.), tačiau patikimai daugiau jų turėjo hipertenzinę-artimogeninę kardiomiopatijos kilmę ir buvo gydomi dėl įvairių skydliaukės funkcijos sutrikimų (tiek hipotirozės, tiek hipertirozės). Atitinkamai beveik keturis kartus dažniau trinkančio ritmo pacientai buvo gydomi amiodaronu (10 ir 38 procentai). Gauti gana prieštaringi echokardiografinio ištyrimo duomenys – trinkančio ritmo pacientai turėjo mažiau struktūriškai pažeistą širdį – mažesnio KS galinio sistolinio diametro ( $5,3\pm 1,1$  ir  $5,8\pm 1,1$  cm) ir didesnės KS išstūmimo frakcijos ( $29,8\pm 9,0$  ir  $26,2\pm 9,0$  proc.), nei stabilus sinusinio ritmo ligoniai. Nei artimam, nei atokiam, nei bendram mirštamumui sinusinio ritmo sutrikimas,

atsiradęs jau biventrikulinės stimuliacijos fone, įtakos neturėjo. Klinikiniai rezultatai išsiskyrė pagal mirštamumą ir (ar) hospitalizacijas dėl širdies nepakankamumo pablogėjimo – sinusinio ritmo, perėjusio į PV, grupėje vėlyvuojų laikotarpiu ir bendrai registruota gerokai daugiau įvykių. Per trejus metus iš 99 pacientų sinusinio ritmo grupėje įvykių turėjo 33 pacientai, o antroje grupėje iš 75 pacientų – net 40 (33 ir 53,3 proc.,  $p=0,006$ ). Per visą stebėjimo laikotarpį sinusinio ritmo grupėje iš 99 pacientų 43 turėjo įvykių, trinkančio ritmo grupėje iš 75 pacientų net 48 turėjo įvykių (43,4 ir 64 proc.,  $p=0,006$ ). Taigi ritmo trikimas po EKS implantavimo neblogino pacientų išgyvenamumo, tačiau blogino pacientų savijautą ir juos reikėjo dažniau hospitalizuoti.

**5.4. Trečios grupės (permanentinio prieširdžių virpėjimo su laidumo sutrikimu) pacientų klinikinės eigos apžvalga.** Prieširdžių virpėjimas ilgą laiką buvo nesvarstoma širdies resinchronizuojamojo gydymo tema, o ir dabar išlieka ne iki galo išspręsta problema, kaip ir visoje šiuolaikinėje kardiologijoje. Pirmuosiuose didžiuosiuose daugiacentriuose tyrimuose prieširdžių virpėjimas buvo neįtraukimo kriterijus, nors žinome, kad NYHA III–IV funkcinės klasės pacientų šis ritmo sutrikimas vis dažnėja, siekia 25–50 proc. viso kontingento ir tampa dar vienu blogos prognozės rodikliu. Taigi, buvo aišku, kad didžiulis pagalbos poreikis šiems pacientams paskatins ir daugybę pavienių centrų tyrimų, analizuojančių prieširdžių virpėjimo pacientų resinchronizuojamojo gydymo naudą ir galimus trūkumus.

Pirmosiose 2007 metų EKD širdies resinchronizuojamojo gydymo taikymo nuorodose tik pacientai, turintys PV ir indikacijas atlikti AV mazgo modifikaciją, įvardyti kaip tinkami ŠRG prietaiso implantavimui (IIa klasės rekomendacijos, įrodymų lygmuo C). 2010 metų EKD gairėse ŠRG buvo rekomenduojamas pacientams, turintiems PV ir visišką priklausomybę nuo elektrokardiostimulatoriaus (IIa klasės rekomendacijos, įrodymų lygmuo B) arba retą ŠSD ir didelę stimuliacijos poreikio tikimybę (IIa klasės



rekomendacijos, įrodymų lygmuo C), o QRS trukmė pailginta iki 130 ms (46). Naujausiose 2013 metų gairėse įrodymų lygmuo PV naudai pakyla ir procedūra rekomenduojama pacientams su prieširdžių virpėjimu bei užtikrinama beveik šimtaprocentine biventrikuline stimuliacija ar atlikta/planuojama atlikti AV mazgo modifikacija (IIa klasės rekomendacijos, įrodymų lygmuo B). Literatūroje pateikiami prieštaringi duomenys apie ŠRG naudą PV pacientams. 2011 metais kanadiečių atlikta išplėstinė analizė (23 stebimieji tyrimai, 7495 pacientai) nurodė, jog prieširdžių virpėjimas susijęs su didesne nepakankamo atsako į gydymą (RR 1,32, p=0,001) ir mirštamumo dėl visų priežasčių rizika (RR 1,5, p=0,015) (92).

Mūsų tyrime, pacientai jau implantavimo metu turėję ritmo ir intraskilvelinio laidumo sutrikimą, sudarė didelę grupę – 138 pacientai (36 proc. visų implantuotų ŠRG prietaisų). Jų išgyvenamumui, kaip ir visoje tiriamųjų grupėje, įtakos turėjo išeminė kardiomiopatijos etiologija. Pirmaisiais metais mirštamumą patikimai veikė, anamnezės duomenimis, atlikta aortokoronarinių jungčių operacija, vėlyvąjį (trejų metų) mirštamumą prognozavo persirgta miokardo infarktas, o visam bendram mirštamumui įtakos turėjo išeminė kardiomiopatijos etiologija. Šių pacientų didžiąsą dalį sudarė hipertenzine-aritmogenuose kardiomiopatija sergantys ligoniai (45 proc.), tačiau bendrą didesnę sudėtinę hospitalizacijų/mirčių rodiklį patikimai prognozavo žemas arterinis kraujospūdis – iš 71 paciento, sergančio pirmine arterine hipertenzija, hospitalizacijas/mirtį turėjo 37 (52 procentai), o iš 67 pacientų, neturinčių padidėjusio kraujospūdžio – netgi 48 pacientai (71,6 proc.) turėjo kardialinių įvykių (p=0,014). Taip pat didesnę mirštamumo riziką prognozavo gretutinės ligos – anemija, trombocitopenija, sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas. Iš biocheminių rodiklių buvo reikšmingas BNP ir šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas. Analizuojant klinikinį atsaką veikiančius rodiklius – PV pacientų grupėje patikimai gerą atsaką prognozavo jaunesnis amžius, neišeminės kilmės kardiomiopatija, kontroliuojama ir vaistais

koreguojama skydliaukės funkcija, AKFI/ARB preparatų vartojimas. Blogą atsaką prognozavo smarkiai sutrikusi inkstų funkcija, labai padidėjęs šlapimo rūgštis ir BNP kiekis kraujyje. Pradiniai echokardiografiniai duomenys, išskyrus tik menamą sistolinį spaudimą plaučių arterijoje, neturėjo ryšio su klinikiniu atsaku į gydymą, tačiau buvo reikšmingas jų pokytis – jei per metus kairiojo skilvelio diametrai mažėjo ir išstūmimo frakcija didėjo, tai buvo galima tikėtis ir gerų klinikinių baigčių.

Lyginant su sinusinio ritmo pacientais, PV grupės ligoniai buvo vyresni, daugiau jų sirgo neišeminės kilmės kardiomiopatija (daugiausia – hipertenzine-aritmogentine), dažniau vartojo orfariną ir digoksiną, rečiau – AKFI/ARB preparatus. Prieširdžių virpėjimo grupės pacientai turėjo žemesnes hemoglobino vertes ir labiau sutrikusią inkstų funkciją. Echokardiografiniai rodmenys labiau neišsiskyrė, išskyrus dešinėsios širdies veiklos rodiklius (didesnė DS dilatacija, didesnis TV nesandarumas, aukštesnis menamas spaudimas plaučių arterijoje), kurie buvo blogesni prieširdžių virpėjimo pacientų grupėje. Vertinant klinikinį atsaką į ŠRG – pacientų, turinčių prieširdžių virpėjimą ir intraskilvelinio laidumo sutrikimus, išgyvenamumo rodikliai ir klinikinis efektyvumas nesiskyrė nuo stabilaus sinusinio ritmo pacientų. Tačiau patikimai tarp šių grupių skyrėsi sudėtinių įvykių (hospitalizacijos dėl ŠN ar mirtys) dažnis. Tiek ankstyvuojų (32,8 ir 44,9 proc.,  $p=0,006$ ), tiek vėlyvuojų (31 ir 50,4 proc.,  $p=0,002$ ), tiek viso stebėjimo laikotarpiu (33,8 ir 50,9 proc.,  $p=0,006$ ) sutrikusio ritmo pacientai turėjo gerokai daugiau įvykių (buvo dažniau hospitalizuoti).

Vertinant echokardiografinę dinamiką pritaikius ŠRG, triburio vožtuvo nesandarumas, išreikštas laipsniais, ir dešiniojo skilvelio plotis patikimai išsiskyrė tiek prieš, tiek ir po EKS implantavimo, jo pokytis gydymo metu buvo vienodas abiejose grupėse, tačiau menamas sistolinis spaudimas plaučių arterijoje geriau regresavo sutrikusio ritmo grupėje ir po ŠRG jau nebesiskyrė nuo sinusinio ritmo pacientų. Remodeliaciniai kairiojo skilvelio procesai

(diametrų mažėjimas) ir kairiojo skilvelio funkcijos gerėjimas buvo vienodi abiejose pacientų grupėse.

**5.5. Ketvirtos grupės (nuolatinio prieširdžių virpėjimo su siaurais QRS) pacientų klinikinės eigos apžvalga.** Pacientai, turintys prieširdžių virpėjimą ir kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos sutrikimą, bet neturintys elektrinio laidumo sutrikimų, sudaro didelį ŠRG taikymo rezervą, kai nepavyksta pasiekti adekvačios medikamentinės dažnio kontrolės ir atliekama atrioventrikulinio mazgo (AVM) radiodažninės abliacijos (RDA) procedūra. 2012 metais amerikiečių paskelbta išplėstinė MEDLINE ir EMBASE duomenų bazių apžvalga aptarė ŠRG naudą pacientams po AVM RDA atlikimo, palyginti su anksčiau labiausiai paplitusia vienalaide skilveline stimuliacija (169). Išanalizuoti penkių daugiacentrių atsitiktinių imčių tyrimų duomenys (413 ŠRG pacientų ir 273 pacientai su dešiniojo skilvelio stimuliacija) – biventrikulinė stimuliacija patikimai nesumažino mirštamumo, palyginti su vieno skilvelio stimuliacija, tačiau net dviem trečdaliais sumažino hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo pablogėjimo poreikį (5,4 proc. vs 15,7 proc., RS 0,38, 95 % PI 0,17–0,85;  $p=0,02$ ). Dėl menkos įtakos mirštamumui – reikia pažymėti, jog nurodyti tyrimai pasižymėjo gana trumpu stebėjimo laikotarpiu (vidutinis apie 6 mėn.), ir ilgesnis laikotarpis galbūt išryškintų ir mirštamumo skirtumus lyginamose grupėse. ŠRG nepagerino gyvenimo kokybės (vertinant Minesotos klausimyno [*the Minnesota Living with Heart Failure quality-of-life score*] rezultatus) ir fizinio krūvio tolerancijos (vertinant šešių minučių ėjimo testo rezultatus), tačiau labai palankiai veikė širdies remodeliacijos procesus – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos gerėjimą ir kairiojo skilvelio galinių diastolinio ir sistolinio diametrų sumažėjimą. Kita didelė amerikiečių (Bostono) mokslininkų metaanalizė įvertino 534 pacientų rezultatus po atliktos AV mazgo RDA procedūros, taikant ŠRG arba vienalaidę skilvelinę stimuliaciją. Bendra tiriamųjų populiacija pasižymėjo kiek lengvesniu širdies nepakankamumu (vidutinė NYHA funkcinė klasė 2,3, vidutinė KS IF apie  $44\pm 2$  proc.). Ir čia, kaip

jau anksčiau minėtame tyrime, ŠRG neturėjo didesnės įtakos bendram mirštamumui (vidutinis stebėjimo laikotarpis 16,8 mėn.), tačiau gerino pacientų gyvenimo kokybę ir kairiojo skilvelio remodeliacijos procesus (170). Šių metų kovo mėnesį buvo pateikta naujausio daugiacentrio tyrimo BIOPACE (*Biventricular pacing for atrio-ventricular Block to Prevent cardiac Desynchronization*) projekto apžvalga. Šiame tyrime analizuotas ir įvertintas platus Europos gyventojų kontingentas, kuriam dėl atrioventrikulinio laidumo sutrikimo implantuoti elektrokardiostimuliatoriai, ir palygintas vienalaidės (908 pacientai) ir dvilaidės resinchronizuojamosios (902 pacientai) stimuliacijos poveikis klinikinėms baigtims (vidutinis stebėjimo laikotarpis 5,6 metų) (171). EKD 2014 metų kongrese Barselonoje paskelbti tyrimo duomenys nepatvirtino resinchronizuojamųjų stimuliatorių pranašumo, palyginti su vienalaide dešiniojo skilvelio stimuliacija, vertinant mirties ar hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo tikimybę (RS 0,87; p=0,08). Padėtis nepasikeitė ir atskyrus pacientus pagal kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos būklę (KS IF daugiau ar mažiau 50 proc.), tačiau reikia pažymėti, jog vidutinė KS IF visoje kohortoje buvo 55,4±12,3 proc.

Mūsų tyrime blogai kontroliuojamo PV dažnio ir siaurų QRS kompleksų bei susilpnėjusios KS sistolinės funkcijos pacientai sudarė beveik 20 proc. visų pacientų, kuriems implantuoti ŠRG prietaisai (74 pacientai). Didžioji dalis pacientų (58 proc.) sirgo arterine hipertenzija, jų kardiomiopatija buvo hipertenzinės-aritmogeninės kilmės. Šioje grupėje beveik visų (išskyrus vieną pacientą) ligonių QRS komplekso plotis neviršijo 120 ms trukmės (vidutinis QRS plotis 100,5±15,0 ms), po ŠRG prietaiso implantavimo QRS pailgėjo iki 135,00±15,63 ms, aštuoniems pacientams (10,8 proc.) viršijo 150 ms trukmę. Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos vidurkis – 32,7±8,8 proc. – buvo didesnis nei kitose grupėse. Vertinant pradinis laboratorinių kraujo tyrimų rezultatus, mirštamumą visais laikotarpiais patikimai prognozavo absoliučia verte didesnis kreatinino ir BNP kiekis kraujyje (bendram mirštamumui reikšmę turėję

kreatinino įverčiai:  $149,1 \pm 154,8$  ir  $92,2 \pm 25,3$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,007$ ; BNP įverčiai:  $1442,2 \pm 1508,8$  ir  $611,9 \pm 669,1$   $\text{ng/l}$ ,  $p=0,017$ ). Taip pat reikšmingą įtaką mirštamumui turėjo visais laikotarpiais didesnis pradinis kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas (bendram mirštamumui KS IF  $22,7 \pm 3,8$  ir  $34,1 \pm 8,3$ ,  $p=0,000$ ). Iš echokardiografinių parametrų tik pradinė kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija patikimai išsiskyrė pakankamo ir nepakankamo atsako į gydymą grupėse – pakankamo klinikinio atsako grupėje KS IF buvo patikimai didesnė ( $40,7 \pm 7,6$  ir  $33,6 \pm 11,5$  proc.).

Klinikinis pagerėjimas tarp prieširdžių virpėjimo su siaurais QRS kompleksais ir visų kitų pacientų grupių gydymo metu buvo vienodas. Echokardiografiniai rodikliai, kaip ir prieš gydymo pradžią, išliko geresni prieširdžių virpėjimo su siaurais QRS kompleksais grupėje – patikimai mažesni diastolinis ir sistolinis diametrai, didesnė kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, tačiau šių parametrų pokyčiai teigiama linkme visose grupėse neišsiskyrė, nors po ŠRG prietaiso implantavimo prieširdžių virpėjimo grupėje QRS komplekso trukmė patikimai ilgėjo (vidut. apie  $33,6 \pm 18,4$  ms).

Bendras mirštamumas išsiskyrė tik tarp prieširdžių virpėjimo pacientų, turinčių intraskilvelinio laidumo sutrikimus ir jų neturinčių, su siaurais QRS: 26,1 proc. PV su plačiais QRS grupėje ir 12,2 proc. PV su siaurais QRS grupėje,  $p=0,012$ . Lyginant su kitomis grupėmis, mirštamumo rodikliai nesiskyrė.

Vertinant sudėtinius įvykius, jų patikimai daugiau buvo pirmaisiais stebėjimo metais ketvirtoje grupėje, lyginant su visomis kitomis grupėmis, ta pati tendencija išliko ir vėlyvuju laikotarpiu bei visą stebėjimo laikotarpį, lyginant sinusinio stabilaus ritmo ir PV su siaurais kompleksais pacientus. Pirmųjų metų dažnesnių hospitalizacijų tendencija aiškintina būtinu išlaukimo laikotarpiu po ŠRG prietaiso implantavimo, siekiant įsitikinti stimuliacijos efektyvumu.

**5.6. Prieširdžių virpėjimo (medikamentinės dažnio kontrolės ir AV mazgo kateterinės abliacijos grupių) pacientų klinikinės eigos apžvalga.** Atskira subanalizė atlikta tarp pacientų su prieširdžių virpėjimu (212 pacientų) ir skirtinga širdies susitraukimų dažnio kontrole – medikamentine (121 pacientas) ar elektrofiziologine/AV mazgo RDA procedūra (91 pacientas). 2011 metais australų pateiktos išplėstinės vien prieširdžių virpėjimą turinčių ŠRG pacientų analizės pagal dažnio kontrolės pobūdį (medikamentinė kontrolė ar AV mazgo RDA procedūra) duomenimis, elektrofiziologinė laidumą per AV mazgą sumažinanti procedūra gerino tiek bendrą, tiek kardiovaskulinį mirštamumą ir funkcinę pacientų būklę, lyginant su medikamentinės dažnio kontrolės grupe (103).

2014 metų rugpjūčio mėnesį paskelbtos literatūros apžvalgos ir 13 tyrimų (1256 pacientai) metaanalizės duomenimis, prieširdžių virpėjimo fone atlikta atrioventrikulinio mazgo modifikacija (kai biventrikulinės stimuliacijos procentas neviršijo 90 – vertinta kaip nepakankamai efektyvu) labai sumažino bendro mirštamumo skaičius (RS 0,63, 95 % PI: 0,42–0,96,  $p=0,03$ ) ir neefektyvų atsaką į ŠRG (RS 0,41, 95 % PI: 0,31–0,54,  $p<0,00001$ ). Kartu pažymima, jog ši procedūra menkai įtakojo atskirai paėmus kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos gerėjimą, NYHA klasės dinamiką, šešių minučių ėjimo testo rezultatus (172). Atskirų centrų pateikiami duomenys prieštaringi, tarp jų yra ir nemažai teigiančių, jog AVM modifikaciją nesuteikia pranašumo, kai atlikama ŠRG ir prieširdžių virpėjimo pacientams, nors tokių centrų tiriamųjų kiekis nėra didelis (173)(174).

Mūsų tyrime AV mazgo modifikacijos grupėje buvo patikimai jaunesni pacientai ( $63,2 \pm 11,5$  ir  $67,7 \pm 10,0$  metų,  $p=0,003$ ). Toje grupėje didesnę dalį nei medikamentinės kontrolės grupėje sudarė moterys (38,5 proc. ir 21,5 proc.,  $p=0,006$ ) ir neišemine kardiomiopatija sergantys pacientai (89,0 proc. ir 66,9 proc.,  $p=0,000$ ). QRS komplekso plotis ir echokardiografiniai rodikliai labiau neišsiskyrė.

Medikamentinės dažnio kontrolės grupėje gana daug parametru patikimai siejosi su efektyviu atsaku į ŠRG – jaunesnis pacientų amžius, neišeminės kilmės kardiomiopatija, iš echokardiografinių rodiklių patikimą prognozinę vertę turėjo tik mažesnis dviburio vožtuvo nesandarumas ir menamas sistolinis spaudimas plaučių arterijoje prieš ŠRG prietaiso implantavimą. Geresniam poveikiui turėjo įtakos ir bendra paciento būklė, gretutinės ligos – nepakankamai efektyvaus atsako pacientai turėjo polinkį į anemiją, mažesnį trombocitų kiekį kraujyje, labiau sutrikusią inkstų funkciją ir aukštesnes BNP vertes kraujyje. Tačiau AV mazgo RDA grupėje efektyvaus ir neefektyvaus atsako pacientai beveik nesiskyrė (pakankamo atsako grupėje buvo tik mažesnis absoliutus kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekis).

Abiejose išskirtose prieširdžių virpėjimo pacientų grupėse – tiek medikamentinės dažnio kontrolės, tiek AV mazgo radiodažninės abliacijos – ŠRG klinikinis atsakas nesiskyrė – panašus kiekis pacientų gerėjo daugiau nei viena NYHA funkcinė klase (medikamentinės kontrolės grupėje 33,1 proc. ir AVM RDA grupėje 48,4 proc.), panašus skaičius išliko be akivaizdžios dinamikos (medikamentinės kontrolės grupėje 47,1 proc. ir AVM RDA 37,4 proc.). Atitiko ir nepakankami efektyvaus atsako rodikliai (18,7 proc. ir 23,1 proc.,  $p=0,270$ ). Tiek echokardiografiniai rodikliai, praėjus metams po resinchronizuojamojo gydymo pradžios, tiek jų pokyčiai abiejose grupėse labiau neišsiskyrė nė vienu parametru. Tačiau vertinant išgyvenamumo ir kombinuoto rodiklio (mirtis ar hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo pablogėjimo) Kaplan–Meier kreives, AV mazgo RDA grupės pacientų rezultatai buvo geresni, kas atitinka jau minėtus naujausių tyrimų analizės duomenis.

**5.7. Pacientų, kuriems jau anksčiau turėti elektrokardiostimuliatoriai pakeisti į ŠRG prietaisus, klinikinės eigos apžvalga.** Atskira subanalizė atlikta pacientų, kuriems pirminiu būdu implantuotas ŠRG prietaisas, ir pacientų, kuriems anksčiau turėti įprastiniai vienalaidžiai elektrokardiostimuliatoriai pakeisti į ŠRG prietaisus. Pacientų, jau turėjusių skilvelinę stimuliaciją, neabejotinai daugiau

buvo sutrikdytas elektrinis laidumas, labiau išsiplėtęs QRS kompleksas ( $193,4 \pm 28,1$  ir  $154,6 \pm 37,2$  ms,  $p < 0,001$ ).

Lyginant pirminiu būdu implantuotų ŠRG pakankamo ir nepakankamo atsako grupes, didžiausią prognozinę vertę efektyviam atsakui turėjo jaunesnis amžius, neišeminė kardiomiopatijos kilmė ir pradiniai echokardiografiniai duomenys – akivaizdžiai geriau į gydymą reagavo pacientai, kurių širdis mažiau pažeista (didesnė KS IF, mažesnis KS galinis sistolinis diametras, mažesnis dviburio ir triburio vožtuvo nesandarumas, kartu ir menkesnis dešinėsios širdies pažeidimas – DS dilatacija ir menamas sistolinis slėgis plaučių arterijoje). Pakeistų į tobulesnius EKS pacientų grupėje išsiskyrė tik menkiau pažeistos inkstų funkcijos pacientai, kurių atsakas buvo pakankamas.

Tiek pirminiu būdu implantuotų, tiek pakeistų elektrokardiostimuliatorių grupėse klinikinis efektyvumas buvo vienodas, išgyvenamumo bei hospitalizacijų dažnio rodikliai nesiskyrė. Kaip patikimai daug platesnis buvo QRS kompleksas jau turinčių elektrokardiostimuliatorių grupėje, taip pat patikimai ir daug labiau jis sutrumpėjo, pakeitus EKS į resinchronizuojamąjį, palyginti su pirmine implantacija ( $\Delta$ QRS  $-43,0 \pm 24,5$  ir  $-13,3 \pm 33,3$  ms; QRS indeksas  $-21,0 \pm 13,9$  ir  $-3,1 \pm 26,7$  proc.,  $p = 0,000$ ). Lyginant echokardiografinę dinamiką pirminiu būdu implantuotų ŠRG prietaisų grupės pacientų ir jau turėtų vienalaidžių EKS, pakeistų į ŠRG, grupės pacientų – tiek abiejose grupėse bendrai, tiek lyginant vien pakankamo klinikinio atsako pacientus, echokardiografiniai parametrai gydymo metu kito vienodai.

**5.8. Vyresnių nei 70 metų ŠRG pacientų klinikinės eigos apžvalga.** Atskira subanalizė atlikta, vertinant vyresnių nei 70 metų ir jaunesnių pacientų gydymo rezultatus. Didžiuosiuose daugiacentriuose tyrimuose vyresni ( $\geq 70$  metų amžiaus) pacientai sudarė nereikšmingus pogrupius ir procedūros efektyvumas jiems dažniausiai nebuvo atskirai įvertinamas. Tačiau „realaus pasaulio“ ŠRG kontingentas yra daug vyresnis, o išsivysčiusių šalių gyventojų amžiaus trukmei ilgėjant, vis dažniau iškyla klausimas, ar vien amžius gali tapti riba ŠRG



procedūrai atlikti. Daug pavienių centrų stebimųjų tyrimų teigia, jog resinchronizuojamasis gydymas yra vienodai veiksmingas tiek jaunesniems, tiek vyresniems pacientams (175). Net ir pacientų, vyresnių nei 80 metų, gydymo rezultatų analizė leidžia teigti, jog jiems atliktas ŠRG vienodai gerina sergamumo ir išgyvenamumo rodiklius, palyginti su jaunesniais ir stebint gana ilgą laikotarpį (šiuo tyrimu 36 mėn.) (176). Tačiau pastarųjų metų literatūroje gausėja ir svarstymų, jog didėjant pacientų amžiui, gydytojai turi itin kruopščiai vertinti galimos naudos ir rizikos/žalos tikimybes, aptarti su pacientais ilgalaikio gydymo taktikos perspektyvas (177).

Mūsų tyrimu vyresnio nei 70 metų amžiaus pacientai sudarė nemažą imtį (145 pacientai – 37,6 proc. visų tiriamųjų), taigi jų duomenų analizė teikia svarų pagrindą vertinti ŠRG naudą senjorams. Vyresnių pacientų amžiaus vidurkis tyrimo metu buvo  $76,2 \pm 4,3$  metų, jaunesnių pacientų –  $58,8 \pm 10,0$  metų. Jaunesni pacientai kliniškai buvo šiek tiek sunkesnės būklės, vidutinė NYHA  $3,3 \pm 0,5$  ir  $3,17 \pm 0,47$ ,  $p=0,028$ . Vyresnių pacientų grupėje buvo patikimai daugiau išeminės kardiomiopatijos sukkelto širdies nepakankamumo (38,6 ir 24,4 proc.,  $p=0,002$ ), daugiau persirgto miokardo infarkto atvejų, atliktų aortokoronarinio šuntavimo operacijų ir gerokai daugiau sergančių arterine hipertenzija (73,1 ir 38,4 proc.,  $p=0,000$ ). Kalbant apie kitas gretutines ligas – tik onkologinės buvo labiau paplitusios vyresnių pacientų tarpe (13,8 ir 6,2 proc.,  $p=0,011$ ). Pradiniai echokardiografiniai duomenys liudijo ženklesnį jaunesnių pacientų širdžių pakenkimą – mažesnę kairiojo skilvelio išstūmimo frakciją, didesnius galinius diastolinį ir sistolinį diametrus. Tik plautinės hipertenzijos požymiai buvo ryškesni vyresniųjų pacientų – vidutinis menamas sistolinis slėgis PA  $45,0 \pm 14,2$  ir  $41,4 \pm 11,5$  mm Hg ( $p=0,008$ ). Vertinant laboratorinių tyrimų rezultatus, vyresni pacientai turėjo absoliučiais skaičiais mažesnę hemoglobino kiekį ir trombocitų kiekį kraujyje, buvo patikimai daugiau anemijos atvejų (37,1 vs 23,4 proc.,  $p=0,003$ ). Inksty funkcija absoliučiais skaičiais buvo labiau pažeista vyresnių pacientų (didesnis kreatinino kiekis ir

mažesnis glomerulų filtracijos greitis), tačiau didelio laipsnio inkstų funkcijos pažeidimas (GFG įvertis  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) buvo dažnesnis jaunesniems pacientams (68,4 vs 43,3 proc.,  $p<0,001$ ).

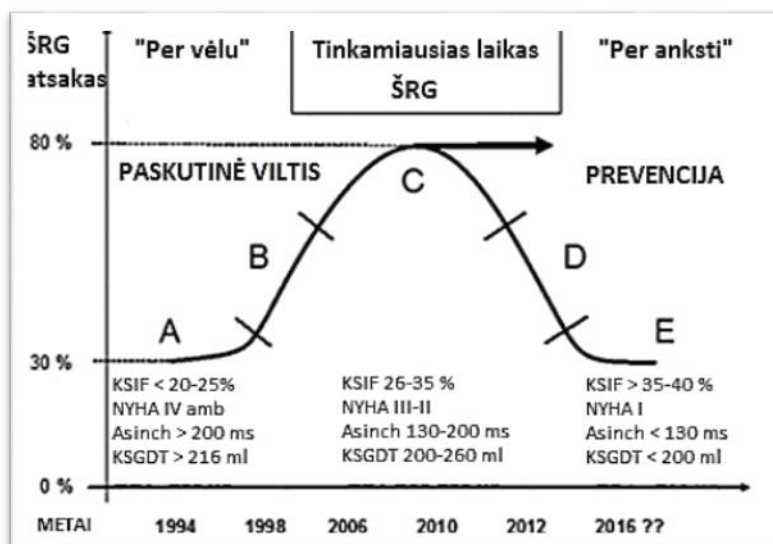
Vertinant vyresniųjų pacientų klinikinį atsaką į ŠRG, tik NYHA funkcinė klasė prietaiso implantavimo metu turėjo patikimą įtaką pakankamam atsakui į gydymą. Echokardiografinės charakteristikos beveik vienodai pasiskirstė pakankamo ir nepakankamo atsako grupėse, ir tik vienintelis *menamas sistolinis plaučių arterijos spaudimas* buvo patikimai daug mažesnis pakankamo atsako grupėje ( $39,3\pm 10,0$  ir  $47,3\pm 15,0$  mm Hg,  $p=0,004$ ).

Lyginant vyresnių ir jaunesnių pacientų širdies resinchronizuojamojo gydymo rezultatus, abiejų grupių tiek pirmų metų, tiek bendras išgyvenamumas nesiskyrė, labiau gerėjo funkcinė jaunesnių pacientų būklė – NYHA keitėsi  $\geq$  I klase – 46,7 proc. ir 26,7 proc.,  $p=0,004$ . QRS pokytis resinchronizuojamojo gydymo fone buvo tolygus, nesiskyrė ir QRS indeksas. Kadangi pradinėse echokardiografinėse charakteristikose vyresniųjų pacientų širdis buvo mažiau išsiplėtusi – mažesni KS galiniai diastolinis ir sistolinis diametrai, ta pati tendencija išliko ir po metų gydymo, tačiau šių rodiklių pokyčiai buvo identiški, o KS išstūmimo frakcija po metų gydymo susilygino abiejose grupėse. Patikimas, kaip ir prieš gydymą, išliko menamo sistolinio slėgio plaučių arterijoje skirtumas tarp grupių – aukštesni vyresniųjų grupėje ( $44,7\pm 14,0$  ir  $40,5\pm 11,8$  mm Hg,  $p=0,023$ ). Lyginant pakankamo klinikinio atsako pacientų grupes pagal amžių, tarp vyresniųjų buvo daugiau sergančių išemine kardiomiopatija, tačiau ta pati tendencija buvo ir atlikus pradinių grupių palyginimą.

**5.9. Perspektyviosios grupės pacientų, atitinkančių resinchronizuojamojo gydymo nuorodas ir ištirtų radionuklidinės diagnostikos metodu, klinikinės eigos apžvalga.** Mūsų tyrime buvo išskirta atskira ŠRG nuorodas atitinkanti grupė perspektyviojo stebėjimo pacientų, kuriems buvo atliktas širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo tyrimas. Vėliau atsitiktinai atrinktiems pacientams buvo

implantuoti ŠRG prietaisai, o kiti buvo toliau optimaliai gydomi vaistais. Mūsų tyrimo tikslas buvo ištirti širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo su <sup>123</sup>I-MIBG klinikinių baigčių prognozinę vertę, taikant įvairius gydymo algoritmus pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu ir turintiems ryškius elektrinio asinchroniškumo požymius (pagal dabartines Europos kardiologų draugijos nuorodas – tinkamiems širdies resinchronizuojamajam gydymui).

Širdies resinchronizuojamojo gydymo praktinio taikymo evoliuciją 2013 metais apibendrino M. Gasparini ir bendraautoriai, pažymėdami, jog kandidatų šiam gydymui charakteristikos per porą dešimtmečių smarkiai pakito. Iš pradžių, akivaizdžiai dokumentavus ŠRG prietaiso greitą hemodinamikos efektą, resinchronizuojamieji stimulatoriai buvo implantuojami ypač sunkiems pacientams kaip paskutinė gelbstinti priemonė (kreivės A fazė) ir matomas greitas ir ryškus teigiamas efektas. Tačiau atokiuoju laikotarpiu ėmė ryškėti ne tokie jau džiuginantys jų išgyvenamumo rezultatai. Daugėjant atsitiktinių imčių daugiacentrių tyrimų duomenų, ėmė ryškėti grupė pacientų, kuriems ŠRG suteikė ilgalaikį sergamumo ir mirštamumo sumažėjimą (kreivės B, C, D fazės), gydymo rekomendacijose nurodyta neimplantuoti prietaisų nestabiliems, ūmiai pablogėjusiems, neambulatoriniams NYHA IV funkcinės klasės pacientams. Naujausių tyrimų (MADIT-CRT, REVERSE, RAFT) rezultatai įrodo ilgalaikę naudą lengvesniems, NYHA II funkcinės klasės pacientams, ne tik mažinant sergamumą ir mirštamumą, bet ir sugrąžinant širdį į morfologinės normos ribas (178).



**31 pav.** Atrankos kriterijų pokyčiai taikant ŠRG metodą (pateikta pagal *Journal of the American College of Cardiology, Volume 61, Issue 9, 5 March 2013, p. 945–947*)

KS IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, Asinch – QRS komplekso plotis, KS GDT – kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris.

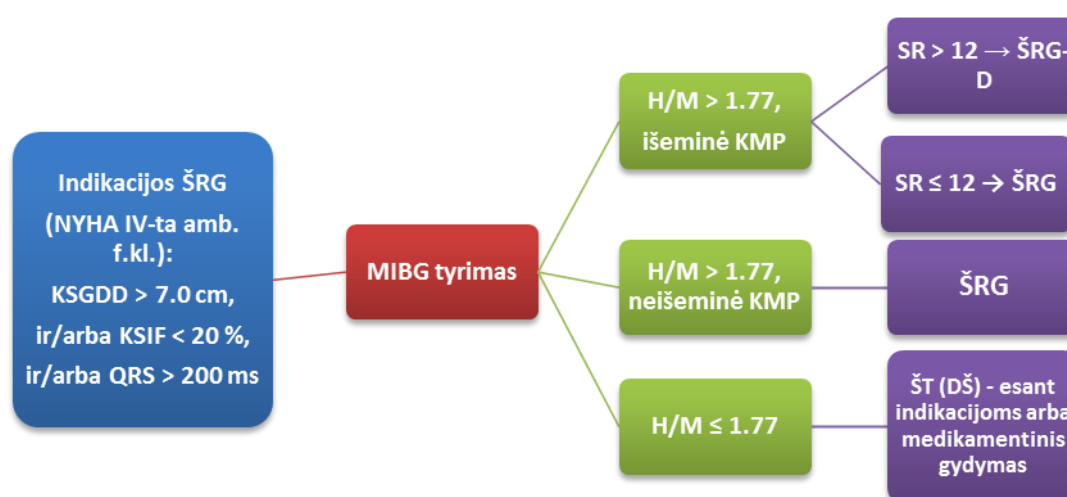
Siekiant geriau naudoti materialius išteklius, rekomenduojama tiksliau įvertinti sunkaus širdies nepakankamumo (NYHA IV funkcinės klasės) pacientus, atsižvelgiant į jų klinikinės eigos tolesnę prognozę pagal simpatinės inervacijos vaizdinimo tyrimo rezultatus.

Naujausiose ŠRG nuorodose pastaba prie paciento funkcinės būklės įvertinimo nurodo, jog ypač sunkios būklės pacientams (NYHA IV funkcinė klasė) procedūra neturėtų būti atliekama hospitalizacijos dėl ŠN pablogėjimo metu, rekomenduojama paciento būklę stabilizuoti, išleisti ambulatoriniam gydymui ir tik paskui planine tvarka implantuoti EKS. Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, nepriklausomas tolesnės klinikinės eigos prognoziniis rodiklis yra NYHA funkcinė klasė prieš implantavimą. Kitas svarbus įtaką eigai darantis veiksnys yra pradinis širdies remodeliacijos laipsnis – tikėtina, jog pasiekus tam tikrą širdies išsiplėtimą, tūrių padidėjimą, procesų grįžtamumas sunkiai tikėtinas. Klivlando klinikų mokslininkai 2011 metais paskelbė 471 paciento duomenų analizę, kurioje pacientai buvo suskirstyti pagal kairiojo skilvelio

diametro išsiplėtimą. Labai smarkiai išsiplėtusia buvo laikoma širdis, kurios KS GDD viršijo 7,0 cm. Tyrimas parodė, jog pradinis KS diametras neigiamai koreliacija siejosi su KS išstūmimo frakcijos pasikeitimu po ŠRG prietaiso implantavimo ir buvo nepriklausomas mirštamumo rodiklis (RS 1,25, 95 % PI 1,05–1,47,  $p=0,01$ ) (179). Mūsų MIBG tyrime KS GDD vertė, siejama su nepakankamu atsaku, taip pat artėjo prie 7,0 cm ribos (pakankamo atsako grupėje  $6,6\pm 1,1$  ir nepakankamo atsako  $6,9\pm 0,9$  cm, nors skirtumas nepakankamai patikimas,  $p=0,6$ ). Prieštarinai vertinamas pradinės KS išstūmimo frakcijos vaidmuo atsako į ŠRG efektyvumui. MADIT-CRT daugiacentrio tyrimo duomenimis (tirti 1809 pacientai), paskelbtais 2013 metais, ŠRG klinikinis efektyvumas stebėtas nepriklausomai nuo pradinių KS IF verčių (neturėjo privalumo net ir KS IF  $>30$  proc.), tačiau echokardiografinis atsakas gerėjo kartu su geresne pradine KS išstūmimo frakcija ir leido teigti, jog procedūra naudingesnė pacientams, kurių KS sistolinė funkcija nukentėjusi mažiau (180). Mūsų tyrime įvairių pacientų grupių kritinės KS IF vertės, atskiriančios pakankamo ir nepakankamo atsako pacientus, svyravo nuo 20 iki 25 procentų. QRS komplekso trukmės ilgėjimas taip pat siejamas tiek su KS IF mažėjimu, tiek su sergamumu ir mirštamumu didėjimu. Mūsų tyrime su MIBG patikimai atsiskyrė QRS vertės pakankamo ir nepakankamo atsako į ŠRG grupėse ( $174,47\pm 30,61$  vs  $212,17\pm 60,95$ ,  $p=0,028$ ).

Taigi, apibendrinami rekomenduotume sunkaus širdies nepakankamumo (NYHA IV ambulatorinės funkcinės klasės), ŠRG implantavimo nuorodas atitinkantiems pacientams, kurių KS GDD  $>7,0$  cm ir (ar) KS IF  $<20$  proc., ir (ar) QRS plotis  $>200$  ms, planine tvarka atlikti širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo tyrimą, iš bendrųjų plokštuminių vaizdų apskaičiuojant vėlyvą širdies ir tarpuplaučio santykį. Kritine skiriamąja verte renkantis 1,77 (pritaikyta mūsų klinikoje naudojamiems kolimatoriams), jei rodiklis didesnis nei kritinė vertė ir pacientas serga išeminės kilmės kardiomiopatija, reikėtų atlikti ir miokardo perfuzijos scintigrafijos testą bei įvertinti suminį krūvio

rodiklį (SR). Jei  $H/M > 1,77$  ir  $SR > 12$  – pacientas turi ir didelę staigios širdinės mirties riziką dėl gyvybei grėsmingų ritmo sutrikimų išsivystymo, jam būtų rekomenduojama implantuoti ŠRG prietaisą su defibriliatoriaus funkcija. Jei  $H/M > 1,77$  ir  $SR \leq 12$ , pacientui indikuojama implantuoti ŠRG prietaisą. Jei  $H/M \leq 1,77$ , pacientas turi didelę blogos klinikinės eigos riziką ir abejotinas grįžtamosios remodeliacijos galimybes, reikėtų svarstyti kitas gydymo alternatyvas (jei yra tinkamos sąlygos – įtraukimas į širdies transplantacijos recipientų sąrašus [ar dirbtinės širdies kaip tilto į transplantaciją implantavimas]; nesant širdies persodinimo sąlygų – optimalaus medikamentinio gydymo tęsimas, esant poreikiui – palaikomasis gydymas, gyvenimo pabaigą lengvinanti slauga).



**32 pav.** Klinikinių sprendimų algoritmas, pagrįstas širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo su  $^{123}\text{I}$ -MIBG bendrosios inervacijos vėlyvu  $H/M$  rodikliu ir miokardo perfuzijos scintigrafijos suminio krūvio rodikliu

KS GDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis diametras, KS IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, MIBG – širdies adrenerginės inervacijos tyrimas su  $^{123}\text{I}$ ,  $H/M$  – bendros inervacijos vėlyvas širdies/tarpuplaučio santykis, KMP – kardiomiopatija, SR – suminis krūvio rodiklis iš miokardo perfuzijos scintigrafijos tyrimo, ŠRG-D – resinchronizuojamasis stimulatorius su defibriliacijos funkcija, ŠT – širdies transplantacija, DŠ – dirbtinė širdis.

## 5. IŠVADOS

1. Bendroje pacientų imtyje, apimančioje skirtingus laidumo sutrikimo tipus, ŠRG prietaiso implantavimas patikimai atkuria elektrinį sinchroniškumą ir gerina kairiojo skilvelio išstūmimo frakciją.
2. Nepriklausomi ŠRG pacientų mirštamumo prognoziniai rodikliai tiek ankstyvuojų, tiek vėlyvuojų laikotarpiu yra išeminė širdies nepakankamumo etiologija, persirgtas miokardo infarktas ir aortokoronarinių jungčių operacija anamnezės duomenimis, taip pat sunkesnė pacientų funkcinė būklė (didesnė NYHA klasė) prietaiso implantavimo metu.
3. Daliai sinusinio ritmo pacientų (virš 40 proc.), implantavus ŠRG prietaisą, tolimesnio gydymo eigoje išsivystė prieširdžių virpėjimas. Šių pacientų mirštamumo rizika nedidėjo, tik jų hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo eigos pablogėjimo poreikis buvo patikimai didesnis.
4. Daugiau nei trečdalis ŠRG prietaisų implantuota pacientams su prieširdžių virpėjimu ir sutrikusiu skilvelių sužadiniu (plačiu QRS kompleksu); jų išgyvenamumo rodikliai, klinikinė eiga ir kairiojo skilvelio atsistatymo procesai nesiskyrė nuo stabilaus sinusinio ritmo pacientų.
5. Pacientams su tachisistoliniu prieširdžių virpėjimu ir normaliu skilvelių sužadiniu (siauru QRS kompleksu) bei sumažėjusia KS išstūmimo frakcija implantavus ŠRG prietaisą, stebėtas panašus klinikinės būklės pagerėjimas, kaip ir pacientams su plačiais QRS. Šių pacientų mirštamumo rodikliai nesiskyrė nuo sinusinio ritmo pacientų, tačiau buvo mažesni nei pacientų su prieširdžių virpėjimu ir sutrikusiu skilvelių sužadiniu (plačiu QRS kompleksu).
6. Pacientams su prieširdžių virpėjimu ir ŠRG tiek medikamentinė dažnio kontrolė, tiek AV mazgo kateterinė abliacija pirmųjų metų bėgyje vienodai įtakojo klinikinę eigą, tačiau viso stebėjimo laikotarpiu tachisistolijos korekcija, sukeliama AV blokadą, patikimai ženkliau sumažino mirštamumą ir hospitalizacijų dėl pablogėjusio širdies nepakankamumo dažnį.

7. Vienalaidė dešiniojo skilvelio stimuliacija ženkliai trikdė skilvelių sužadimą (patikimai platesni QRS kompleksai nei spontaninio laidumo sutrikimo atveju). Vienalaidžio skilvelinio EKS keitimas į ŠRG prietaisą, kaip ir pirminis resinchronizuojamojo stimulatoriaus implantavimas, vienodai gerino klinikinę pacientų eigą, jų sergamumo ir mirštamumo rodiklius.
8. Lyginant vyresnių nei 70 metų ir jaunesnių pacientų širdies resinchronizuojamojo gydymo rezultatus, abiejų grupių tiek pirmų metų, tiek bendras sergamumas ir išgyvenamumas nesiskyrė, ženkliau gerėjo funkcinė jaunesnių pacientų būklė. Echokardiografinių rodiklių dinamika gydymo eigoje taip pat stebėta vienoda abiejose amžiaus grupėse.
9. Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo tyrimas suteikia papildomos informacijos apie pacientų, sergančių širdies nepakankamumu, būklę ir tolimesnės jų klinikinės eigos perspektyvas.

## 6. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Organizuojant širdies nepakankamumu sergančių pacientų ambulatorinės priežiūros tarnybą, iškart kompleksiskai vertinti pacientų, tinkamų širdies resinchronizuojamajam gydymui, klinikinę būklę ir implantuoti ŠRG prietaisus per optimaliai trumpą laikotarpį (1–3 mėnesius), nelaukiant funkcinės būklės (NYHA klasės) blogėjimo.
2. Pacientams su sutrikusiu ritmu – prieširdžių virpėjimu – būtina užtikrinti pakankamą biventrikulinės stimuliacijos procentą, jau pirmą mėnesį po procedūros verifikuojant medikamentinės dažnio kontrolės efektyvumą arba, negalint jo pasiekti, atliekant AV mazgo modifikaciją.
3. Pacientams, kuriems anksčiau implantuoti vienalaidžiai skilveliniai stimulatoriai ir kurių kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija blogėja, neatidėliojant atlikti keitimo į ŠRG prietaisą procedūrą.



4. Drąsiau taikyti ŠRG vyresniems pacientams, siekiant pagerinti jų gyvenimo kokybę ir išgyvenamumą.
5. Siekiant optimizuoti nemedikamentinio toli pažengusio širdies nepakankamumo gydymo planavimą ir materialinių išteklių paskirstymą, ypač sunkiems NYHA IV funkcinės klasės pacientams atlikti radionuklidinį širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimo tyrimą ir pagal jo rezultatus planuoti tolesnę gydymo taktiką.

## 7. DISERTACIJOS AUTORĖS PUBLIKACIJOS, PRANEŠIMAI, METODINĖS REKOMENDACIJOS

### 8.1. Publikacijos

8.1.1. Maneikiene V. V., Vajauskas D., Aidietis A., Tamošiūnas A. E., Ručinskas K., Skiauterytė E., Marinskis G. Prognostic value of cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging in patients with indications for cardiac resynchronization therapy. *Acta Medica Lituanica* 2014; 21 (2): 81–90.

8.1.2. Vajauskas D., Maneikiene V. V., Tamošiūnas A.E., Ručinskas K., Lukšaitė R., Balčiūnaitė E. Correlation of cardiac 123I-MIBG imaging with conventional markers of the heart failure. *Seminars in Cardiovascular Medicine* 2014; 20: 5–9.

8.1.3. Maneikienė V., Marinskis G., Aidietis A., Aidietienė S., Čelutkienė J., Ručinskas K., Sirvydis V. J., Laucevičius A. Širdies resinchronizacijos terapijos šiuolaikinės rekomendacijos: Vilniaus kardiologijos – angiologijos centro patirtis. *Lietuvos chirurgija* 2010; 8(3): 134–138.

## 8.2. Moksliniai pranešimai

8.2.1. Maneikiene V. V., Maneikyte J., Rucinskas K., Aidietis A, Marinskis G. Effectiveness and safety of cardiac resynchronization therapy in older patients. Congress ESC 2014, 30 August 2014, Barselona, Spain (stendinis).

8.2.2. Marinskis G., Maneikiene V., Jonaityte D., Zasytyte I., Aidietis A. The effect of cardiac resynchronization therapy on the left ventricular function: evaluation of electrocardiographic and echocardiographic changes. 14th WSA ICPES, 12 December 2011, Athens, Greece (stendinis).

8.2.3. Marinskis G., Maneikiene V. Cardiac resynchronization therapy: problems and complications. 3rd Baltic Heart failure meeting, Tallinn, 6 October 2012 (stendinis).

8.2.4. Maneikiene V. V. Cardiac resynchronisation therapy for advanced heart failure. II National Congress of Cardiac Surgeons. Astana, Kazachstan, 7 September, 2013 (žodinis).

## 8.3. Metodinės rekomendacijos

- Metodinės rekomendacijos: Donatas Vajauskas, Algirdas Edvardas Tamošiūnas, Kęstutis Ručinskas, Vytė Valerija Maneikienė „Širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimas“, 2012, Vilnius.

## 9. PRIEDAS



### VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks.2398705, El.p. mf@mf.vu.lt

### VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

## LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ

2013-05-14 Nr.158200-13-622-194

Tyrimo pavadinimas:

Širdies resinchronizacijos terapijos efektyvumo įvertinimas įvairiose pacientų grupėse.

Protokolo Nr.: M2  
Versija: 1.0  
Data: 2013 03 01

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba):

Versija: 3.0  
Data: 2013 05 12

Pagrindiniai tyrėjai: Vytė Valerija Maneikienė

Tyrimo centras:

Ištaigos pavadinimas: VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos, Kardiologijos ir angiologijos centras

Ištaigos adresas: Santariškių 2, Vilnius LT-08661

Leidimas galioja iki: 2014 03 31

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2013/05), vykusio 2013 m. gegužės mėn. 14 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr.Laimutė Jakavonytė	filosofija	ne
2	prof.dr.Jolanta Dadonienė	epidemiologija, medicina	taip
3	doc.dr. Jaunius Gumbis	teisė	taip
4	Genovaitė Bulzgytė	slauga	taip
5	Laura Linkevičienė	odontologija	taip
6	prof.dr. Augustinai Jankauskienė	medicina	taip
7	dr. Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	Eglė Zubienė	psichologija	taip
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkė



Laura Malinauskienė

## 10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(2):123–7.
2. Bakker PF, Meijburg HW, de Vries JW, Mower MM, Thomas AC, Hull ML, et al. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing.* 2000;4(2):395–404.
3. Authors/Task Force Members, Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013;34(29):2281–329.
4. Ting HH, Shojania KG, Montori VM, Bradley EH. Quality Improvement: Science and Action. *Circulation.* 2009;119(14):1962–74.
5. Byrne MJ, Helm RH, Daya S, Osman NF, Halperin HR, Berger RD, et al. Diminished left ventricular dyssynchrony and impact of resynchronization in failing hearts with right versus left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(15):1484–90.
6. Authors/Task Force Members, McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787–847.
7. Guha K, McDonagh T. Heart Failure Epidemiology: European Perspective. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(2):123–7.
8. Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(12):2183–92.
9. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(2):217–23.
10. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 1999;70(2):171–8.
11. Kyriacou A, Pabari PA, Mayet J, Peters NS, Davies DW, Lim PB, et al. Cardiac resynchronization therapy and AV optimization increase myocardial oxygen consumption, but increase cardiac function more than proportionally. *Int J Cardiol.* 2014;171(2):144–52.
12. Sission. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* 2011;59(6):887–92.

13. Sweeney MO, Prinzen FW. Ventricular Pump Function and Pacing: Physiological and Clinical Integration. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(2):127–39.
14. Mullens W, Bartunek J, Wilson Tang WH, Delrue L, Herbots L, Willems R, et al. Early and late effects of cardiac resynchronization therapy on force-frequency relation and contractility regulating gene expression in heart failure patients. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2008;5(1):52–9.
15. Aiba T, Tomaselli GF. Electrical remodeling in the failing heart: *Curr Opin Cardiol*. 2010;25(1):29–36.
16. Vanderheyden M, Mullens W, Delrue L, Goethals M, de Bruyne B, Wijns W, et al. Myocardial gene expression in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy responders versus nonresponders. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(2):129–36.
17. D’Ascia C, Cittadini A, Monti MG, Riccio G, Saccà L. Effects of biventricular pacing on interstitial remodelling, tumor necrosis factor-alpha expression, and apoptotic death in failing human myocardium. *Eur Heart J*. 2006;27(2):201–6.
18. Chakir K, Daya SK, Tunin RS, Helm RH, Byrne MJ, Dimaano VL, et al. Reversal of global apoptosis and regional stress kinase activation by cardiac resynchronization. *Circulation*. 2008;117(11):1369–77.
19. Nishioka SAD, Martinelli Filho M, Brandão SCS, Giorgi MC, Vieira MLC, Costa R, et al. Cardiac sympathetic activity pre and post resynchronization therapy evaluated by 123I-MIBG myocardial scintigraphy. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2007;14(6):852–9.
20. Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M, Faris OP, Tunin RS, DiSilvestre D, et al. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation*. 2003;108(8):929–32.
21. Barth AS, Aiba T, Halperin V, DiSilvestre D, Chakir K, Colantuoni C, et al. Cardiac resynchronization therapy corrects dyssynchrony-induced regional gene expression changes on a genomic level. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(4):371–8.
22. Van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T, Schreuder JJ, Vanagt WY, Cleutjens JP, et al. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation*. 1998;98(6):588–95.
23. Braunschweig F, Sörensen J, von Bibra H, Olsson A, Rydén L, Långström B, et al. Effects of biventricular pacing on myocardial blood flow and oxygen consumption using carbon-11 acetate positron emission tomography in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;92(1):95–9.
24. Niederer SA, Lamata P, Plank G, Chinchapatnam P, Ginks M, Rhode K, et al. Analyses of the redistribution of work following cardiac resynchronisation therapy in a patient specific model. *PLoS One*. 2012;7(8):e43504.
25. Grimm W, Sharkova J, Funck R, Maisch B. How many patients with dilated cardiomyopathy may potentially benefit from cardiac resynchronization therapy? *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2003;26(1 Pt 2):155–7.

26. Kirk JA, Kass DA. Electromechanical Dyssynchrony and Resynchronization of the Failing Heart. *Circ Res*. 2013;113(6):765–76.
27. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*. 1989;79(4):845–53.
28. Mullens W, Bartunek J, Wilson Tang WH, Delrue L, Herbots L, Willems R, et al. Early and late effects of cardiac resynchronization therapy on force-frequency relation and contractility regulating gene expression in heart failure patients. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2008;5(1):52–9.
29. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1992;340(8831):1308–12.
30. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107(15):1985–90.
31. Hawkins NM, Wang D, McMurray JJV, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Prevalence and prognostic impact of bundle branch block in patients with heart failure: evidence from the CHARM programme. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(5):510–7.
32. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539–49.
33. Baldasseroni S, Gentile A, Gorini M, Marchionni N, Marini M, Masotti G, et al. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). *Ital Heart J Off J Ital Fed Cardiol*. 2003;4(9):607–13.
34. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, Backdach H, Mundler O, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 1996;19(11 Pt 2):1748–57.
35. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):1834–43.
36. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):2026–33.
37. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(12):2109–16.

38. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845–53.
39. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 2003;289(20):2685–94.
40. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(8):1454–9.
41. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140–50.
42. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539–49.
43. Vardas PE, Auricchio A, Blanc J-J, Daubert J-C, Drexler H, Ector H, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2007;9(10):959–98.
44. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329–38.
45. Lubitz SA, Leong-Sit P, Fine N, Kramer DB, Singh J, Ellinor PT. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in mild congestive heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(4):360–6.
46. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert J-C, Linde C, McMurray J, et al. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(11):1143–53.
47. Burri H. Cardiac resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *Expert Rev Med Devices*. 2011;8(3):313–7.
48. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2385–95.

49. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344(12):873–80.
50. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608–16.
51. Al Hebaishi YS, Al Shehri HZ, Al Moghairi AM. Predictors of Cardiac Resynchronization Therapy Response: The Pivotal Role of Electrocardiogram. *Sci World J*. 2013;2013:1–6.
52. Yu C-M, Chan Y-S, Zhang Q, Yip GWK, Chan C-K, Kum LCC, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2251–7.
53. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, Boersma E, van der Wall EE, Schalij MJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2243–50.
54. Beshai JF, Grimm R. The resynchronization therapy in narrow QRS study (RethinQ study): methods and protocol design. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing*. 2007;19(3):149–55.
55. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1395–405.
56. Yancy CW, McMurray JJV. ECG — Still the Best for Selecting Patients for CRT. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1463–4.
57. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, 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):1061–72.
58. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2011;107(6):927–34.
59. Hara H, Oyenuga OA, Tanaka H, Adelstein EC, Onishi T, McNamara DM, et al. The relationship of QRS morphology and mechanical dyssynchrony to long-term outcome following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2680–91.
60. Nery PB, Ha AC, Keren A, Birnie DH. Cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: a systematic review. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2011;8(7):1083–7.
61. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, Suever JD, Gerritse B, Merlino JD, et al. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010;121(18):1985–91.



62. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608–16.
63. White JA, Yee R, Yuan X, Krahn A, Skanes A, Parker M, et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1953–60.
64. Ellenbogen KA, Huizar JF. Foreseeing Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2374–7.
65. Opasich C, De Feo S, Ambrosio GA, Bellis P, Di Lenarda A, Di Tano G, et al. The „real“ woman with heart failure. Impact of sex on current in-hospital management of heart failure by cardiologists and internists. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(6):769–79.
66. Bleeker GB, Schalij MJ, Boersma E, Steendijk P, Van Der Wall EE, Bax JJ. Does a Gender Difference in Response to Cardiac Resynchronization Therapy Exist? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(12):1271–5.
67. Xu Y-Z, Friedman PA, Webster T, Brooke K, Hodge DO, Wiste HJ, et al. Cardiac Resynchronization Therapy: Do Women Benefit More Than Men?: Xu et al. Gender and Resynchronization Therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(2):172–8.
68. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;91(5):538–43.
69. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, Cleland JGF, Tavazzi L, CARE-HF Study Steering Committee and Investigators. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *Eur Heart J*. 2007;28(15):1827–34.
70. Cabrera-Bueno F, Molina-Mora MJ, Alzueta J, Pena-Hernandez J, Jimenez-Navarro M, Fernandez-Pastor J, et al. Persistence of secondary mitral regurgitation and response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2010;11(2):131–7.
71. Di Biase L, Auricchio A, Mohanty P, Bai R, Kautzner J, Pieragnoli P, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on the severity of mitral regurgitation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2011;13(6):829–38.
72. Cabrera-Bueno F, Molina-Mora MJ, Alzueta-Rodriguez FJ. Mitral regurgitation and cardiac resynchronization therapy: how long and what should we expect? *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2011;13(12):1801–2.
73. Praus R, Haman L, Tauchman M, Pudil R, Blaha V, Parizek P. Echocardiographic changes after cardiac resynchronisation therapy. *Kardiol Pol*. 2012;70(12):1250–7.

74. Cappelli F, Cristina Porciani M, Ricceri I, Perrotta L, Ricciardi G, Pieragnoli P, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion evaluation improves selection of cardiac resynchronization therapy patients. *Clin Cardiol.* 2010;33(9):578–82.
75. Kjaergaard J, Ghio S, St John Sutton M, Hassager C. Tricuspid annular plane systolic excursion and response to cardiac resynchronization therapy: results from the REVERSE trial. *J Card Fail.* 2011;17(2):100–7.
76. Damy T, Ghio S, Rigby AS, Hittinger L, Jacobs S, Leyva F, et al. Interplay between right ventricular function and cardiac resynchronization therapy: an analysis of the CARE-HF trial (Cardiac Resynchronization-Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(21):2153–60.
77. Van Bommel RJ, Borleffs CJW, Ypenburg C, Marsan NA, Delgado V, Bertini M, et al. Morbidity and mortality in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy: influence of pre-implantation characteristics on long-term outcome. *Eur Heart J.* 2010;31(22):2783–90.
78. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation.* 2006;113(5):671–8.
79. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail Greenwich Conn.* 2011;17(1):25–30.
80. Tamariz L, Hernandez F, Bush A, Palacio A, Hare JM. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* 2014;11(7):1102–8.
81. Tamariz L, Agarwal S, Soliman EZ, Chamberlain AM, Prineas R, Folsom AR, et al. Association of serum uric acid with incident atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1272–6.
82. Knight BP, Desai A, Coman J, Faddis M, Yong P. Long-term retention of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):72–7.
83. Kiplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(4):355–60.
84. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR, Heidenreich PA, Seth M, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm.* 2011;8(9):1469–75.
85. Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(5):884–8.
86. Lubitz SA, Benjamin EJ, Ellinor PT. Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2010;6(2):187–200.

87. Wang TJ. Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920–5.
88. Zankar A, Joglar JA, Naseem RH. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Chronic Atrial Fibrillation: *Cardiol Rev*. 2007;15(6):310–5.
89. Leclercq C. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2002;23(22):1780–7.
90. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):111–8.
91. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac Resynchronization in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(15):1239–46.
92. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2011;8(7):1088–94.
93. Buck S, Rienstra M, Maass AH, Nieuwland W, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and atrial fibrillation: importance of new-onset atrial fibrillation and total atrial conduction time. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2008;10(5):558–65.
94. Cleland JGF, Keshavarzi F, Pellicori P, Dicken B. Case Selection for Cardiac Resynchronization in Atrial Fibrillation. *Heart Fail Clin*. 2013;9(4):461–74.
95. Koneru JN, Steinberg JS. Cardiac resynchronization therapy in the setting of permanent atrial fibrillation and heart failure: *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(1):9–15.
96. Guglin M, Chen R, Curtis AB. Sinus rhythm is associated with fewer heart failure symptoms: insights from the AFFIRM trial. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2010;7(5):596–601.
97. Steinberg BA, Holmes DN, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Kowey PR, Mahaffey KW, et al. Rate versus rhythm control for management of atrial fibrillation in clinical practice: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J*. 2013;165(4):622–9.
98. Varadarajan P, Pai RG, Pohost GM. A role for cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2006;8(6):387–8.
99. Gasparini M, Galimberti P. AV Junction Ablation in Heart Failure Patients With Atrial Fibrillation Treated With Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(8):727–9.
100. Vegh EM, Sood N, Singh JP. The Role of Ablation of the Atrioventricular Junction in Patients with Heart Failure and Atrial Fibrillation. *Heart Fail Clin*. 2013;9(4):489–99.

101. 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: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):734–43.
102. 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. *Eur Heart J*. 2008;29(13):1644–52.
103. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(8):719–26.
104. Dong K, Shen W-K, Powell BD, Dong Y-X, Rea RF, Friedman PA, et al. Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2010;7(9):1240–5.
105. Gasparini M, Steinberg JS, Arshad A, Regoli F, Galimberti P, Rosier A, et al. Resumption of sinus rhythm in patients with heart failure and permanent atrial fibrillation undergoing cardiac resynchronization therapy: a longitudinal observational study. *Eur Heart J*. 2010;31(8):976–83.
106. Lim S. Atrioventricular Nodal Ablation in Heart Failure: The Picture Is Clear But Incomplete. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1578–9.
107. Funck RC, Blanc J-J, Mueller H-H, Schade-Brittinger C, Bailleul C, Maisch B, et al. Biventricular stimulation to prevent cardiac desynchronization: rationale ' design, and endpoints of the „Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (BioPace)“ study. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2006;8(8):629–35.
108. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony implications for therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(9):764–76.
109. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 2002;288(24):3115–23.
110. Olshansky B, Day JD, Moore S, Gering L, Rosenbaum M, McGuire M, et al. Is dual-chamber programming inferior to single-chamber programming in an implantable cardioverter-defibrillator? Results of the INTRINSIC RV (Inhibition of Unnecessary RV Pacing With AVSH in ICDs) study. *Circulation*. 2007;115(1):9–16.
111. Olshansky B, Day JD, Lerew DR, Brown S, Stolen KQ, INTRINSIC RV Study Investigators. Eliminating right ventricular pacing may not be best for patients

- requiring implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* 2007;4(7):886–91.
112. Akerström F, Arias MA, Pachón M, Jiménez-López J, Puchol A, Juliá-Calvo J. The importance of avoiding unnecessary right ventricular pacing in clinical practice. *World J Cardiol.* 2013;5(11):410–9.
  113. Pastore G, Noventa F, Piovesana P, Cazzin R, Aggio S, Verlato R, et al. Left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular apical pacing: relevance of baseline assessment. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* 2008;31(11):1456–62.
  114. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):1927–37.
  115. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1585–93.
  116. Yu C-M, Chan JY-S, Zhang Q, Omar R, Yip GW-K, Hussin A, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med.* 2009;361(22):2123–34.
  117. Barold SS, Herweg B. Will biventricular pacing replace right ventricular pacing for antibradycardia therapy? *Expert Rev Med Devices.* 2013;10(5):591–6.
  118. Wokhlu A, Rea RF, Asirvatham SJ, Webster T, Brooke K, Hodge DO, et al. Upgrade and de novo cardiac resynchronization therapy: Impact of paced or intrinsic QRS morphology on outcomes and survival. *Heart Rhythm.* 2009;6(10):1439–47.
  119. Rickard J, Cheng A, Spragg D, Cantillon D, Chung MK, Tang WHW, et al. QRS narrowing is associated with reverse remodeling in patients with chronic right ventricular pacing upgraded to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* 2013;10(1):55–60.
  120. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, van Der Wall EE, et al. Comparison of Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients <70 Versus ≥70 Years of Age. *Am J Cardiol.* 2005;96(3):420–2.
  121. Penn J, Goldenberg I, Moss AJ, McNITT S, Zareba W, Klein HU, et al. Improved Outcome with Preventive Cardiac Resynchronization Therapy in the Elderly: A MADIT-CRT Substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(8):892–7.
  122. Chen H-L, He W, Liu K. Advanced age should not be a contraindication for cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):580–1.
  123. Verbrugge FH, Dupont M, De Vusser P, Rivero-Ayerza M, Van Herendael H, Vercammen J, et al. Response to cardiac resynchronization therapy in elderly patients (>=70 years) and octogenarians. *Eur J Heart Fail.* 2012;15(2):203–10.
  124. Brambatti M, Guerra F, Matassini MV, Cipolletta L, Barbarossa A, Urbinati A, et al. Cardiac resynchronization therapy improves ejection fraction and cardiac remodelling regardless of patients' age. *Europace.* 2013;15(5):704–10.

125. Foley PWX, Chalil S, Khadjooi K, Smith REA, Frenneaux MP, Leyva F. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in octogenarians: a comparative study with a younger population. *Europace*. 2008;10(11):1302–7.
126. Killu AM, Wu J-H, Friedman PA, Shen W-K, Webster TL, Brooke KL, et al. Outcomes of Cardiac Resynchronization Therapy in the Elderly: CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY IN ELDERLY. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36(6):664–72.
127. António N, Lourenço C, Teixeira R, Saraiva F, Coelho L, Ventura M, et al. Cardiac resynchronization therapy is effective even in elderly patients with comorbidities. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;27(1):61–8.
128. Bengel FM. Clinical Cardiovascular Molecular Imaging. *J Nucl Med*. 2009;50(6):837–40.
129. Dilsizian V, Chandrashekhar Y, Narula J. Introduction of new tests: low are the mountains, high the expectations. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):117–9.
130. Bengel FM. Imaging Targets of the Sympathetic Nervous System of the Heart: Translational Considerations. *J Nucl Med*. 2011;52(8):1167–70.
131. Gerson MC, Abdallah M, Muth JN, Costea AI. Will Imaging Assist in the Selection of Patients With Heart Failure for an ICD? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):101–10.
132. Bax JJ, Boogers M, Henneman MM. Can cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging contribute to risk stratification in heart failure patients? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(3):532–4.
133. Merlet P, Benvenuti C, Moyse D, Pouillart F, Dubois-Randé JL, Duval AM, et al. Prognostic value of MIBG imaging in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1999;40(6):917–23.
134. Verberne HJ, Habraken JBA, van Eck-Smit BLF, Agostini D, Jacobson AF. Variations in 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) late heart mediastinal ratios in chronic heart failure: a need for standardisation and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(3):547–53.
135. Chen W, Cao Q, Dilsizian V. Variation of heart-to-mediastinal ratio in (123)I-mIBG cardiac sympathetic imaging: its affecting factors and potential corrections. *Curr Cardiol Rep*. 2011;13(2):132–7.
136. Agostini D, Verberne HJ, Burchert W, Knuuti J, Povinec P, Sambuceti G, et al. I-123-mIBG myocardial imaging for assessment of risk for a major cardiac event in heart failure patients: insights from a retrospective European multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(3):535–46.
137. Carrió I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac Sympathetic Imaging With mIBG in Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):92–100.
138. Jacobson AF, Lombard J, Banerjee G, Camici PG. 123I-mIBG scintigraphy to predict risk for adverse cardiac outcomes in heart failure patients: design of two prospective multicenter international trials. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2009;16(1):113–21.

139. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):2212–21.
140. Shah AM, Bourgoun M, Narula J, Jacobson AF, Solomon SD. Influence of Ejection Fraction on the Prognostic Value of Sympathetic Innervation Imaging With Iodine-123 MIBG in Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(11):1139–46.
141. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424–33.
142. Kuramoto Y, Yamada T, Tamaki S, Okuyama Y, Morita T, Furukawa Y, et al. Usefulness of cardiac iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging to improve prognostic power of Seattle heart failure model in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107(8):1185–90.
143. Ketchum ES, Jacobson AF, Caldwell JH, Senior R, Cerqueira MD, Thomas GS, et al. Selective improvement in Seattle Heart Failure Model risk stratification using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2012;19(5):1007–16.
144. Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, Yamada T, Momose M, Kasama S, et al. A pooled analysis of multicenter cohort studies of (123)I-mIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(7):772–84.
145. Nakajima K, Nakata T, Yamada T, Yamashina S, Momose M, Kasama S, et al. A prediction model for 5-year cardiac mortality in patients with chronic heart failure using <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(9):1673–82.
146. Piccini JP, Horton JR, Shaw LK, Al-Khatib SM, Lee KL, Iskandrian AE, et al. Single-photon emission computed tomography myocardial perfusion defects are associated with an increased risk of all-cause death, cardiovascular death, and sudden cardiac death. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):180–8.
147. Nishisato K, Hashimoto A, Nakata T, Doi T, Yamamoto H, Nagahara D, et al. Impaired Cardiac Sympathetic Innervation and Myocardial Perfusion Are Related to Lethal Arrhythmia: Quantification of Cardiac Tracers in Patients with ICDs. *J Nucl Med*. 2010;51(8):1241–9.
148. Bax JJ, Kraft O, Buxton AE, Fjeld JG, Parízek P, Agostini D, et al. 123 I-mIBG scintigraphy to predict inducibility of ventricular arrhythmias on cardiac electrophysiology testing: a prospective multicenter pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2008;1(2):131–40.
149. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, 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):1061–72.

150. Bilchick KC, Kamath S, DiMarco JP, Stukenborg GJ. Bundle-Branch Block Morphology and Other Predictors of Outcome After Cardiac Resynchronization Therapy in Medicare Patients. *Circulation*. 2010;122(20):2022–30.
151. Dhruva SS, Bero LA, Redberg RF. Gender bias in studies for Food and Drug Administration premarket approval of cardiovascular devices. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(2):165–71.
152. Chen Y, Duan C, Liu F, Shen S, Chen P, Bin J. Impact of etiology on the outcomes in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(4):e94614.
153. Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, Borleffs CJW, Marsan NA, Arnold CT, et al. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2011;123(1):70–8.
154. Cleland J, Freemantle N, Ghio S, Fruhwald F, Shankar A, Marijanowski M, et al. Predicting the Long-Term Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Mortality From Baseline Variables and the Early Response. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(6):438–45.
155. Boidol J, Średniawa B, Kowalski O, Szulik M, Mazurek M, Sokal A, et al. Many response criteria are poor predictors of outcomes after cardiac resynchronization therapy: validation using data from the randomized trial. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2013;15(6):835–44.
156. Cleland JGF, Ghio S. The determinants of clinical outcome and clinical response to CRT are not the same. *Heart Fail Rev*. 2012;17(6):755–66.
157. Foley PWX, Leyva F, Frenneaux MP. What is treatment success in cardiac resynchronization therapy? *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2009;11 Suppl 5:v58–65.
158. Vidal B, Delgado V, Mont L, Poyatos S, Silva E, Angeles Castel M, et al. Decreased likelihood of response to cardiac resynchronization in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(3):283–7.
159. Gasparini M, Leclercq C, Yu C-M, Auricchio A, Steinberg JS, Lamp B, et al. Absolute survival after cardiac resynchronization therapy according to baseline QRS duration: a multinational 10-year experience: data from the Multicenter International CRT Study. *Am Heart J*. 2014;167(2):203–9.e1.
160. Arshad A, Moss AJ, Foster E, Padeletti L, Barsheshet A, Goldenberg I, et al. Cardiac Resynchronization Therapy Is More Effective in Women Than in Men. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):813–20.
161. Kirubakaran S, Ladwiniec A, Arujuna A, Ginks M, McPhail M, Bostock J, et al. Male gender and chronic obstructive pulmonary disease predict a poor clinical response in



- patients undergoing cardiac resynchronisation therapy. *Int J Clin Pract.* 2011;65(3):281–8.
162. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, Murrone A, Pantano P, Biscottini E, et al. Presence of Extensive LV Remodeling Limits the Benefits of CRT in Patients With Intraventricular Dyssynchrony. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(10):1067–76.
163. Exner DV. Predicting benefit from CRT when is it too little, too late? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(10):1077–9.
164. Leong DP, Höke U, Delgado V, Auger D, Witkowski T, Thijssen J, et al. Right ventricular function and survival following cardiac resynchronisation therapy. *Heart Br Card Soc.* 2013;99(10):722–8.
165. Damy T, Ghio S, Rigby AS, Hittinger L, Jacobs S, Leyva F, et al. Interplay between right ventricular function and cardiac resynchronization therapy: an analysis of the CARE-HF trial (Cardiac Resynchronization-Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(21):2153–60.
166. Gopalamurugan AB, Ganesha Babu G, Rogers DP, Simpson AL, Ahsan SY, Lambiase PD, et al. Is CRT pro-arrhythmic? A comparative analysis of the occurrence of ventricular arrhythmias between patients implanted with CRTs and ICDs. *Front Physiol.* 2014;5:334.
167. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JGF, Freemantle N, et al. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation.* 2006;114(1):18–25.
168. Hess PL, Jackson KP, Hasselblad V, Al-Khatib SM. Is Cardiac Resynchronization Therapy an Antiarrhythmic Therapy for Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Cardiol Rep* [Prieiga per internetą]; 2013, 15(2). <http://link.springer.com/10.1007/s11886-012-0330-6>
169. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2012;14(10):1490–7.
170. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, Hayes DL, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(6):661–7.
171. Funck RC, Mueller H-H, Lunati M, Piorkowski C, De Roy L, Paul V, et al. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2014;16(3):354–62.
172. Yin J, Hu H, Wang Y, Xue M, Li X, Cheng W, et al. Effects of Atrioventricular Nodal Ablation on Permanent Atrial Fibrillation Patients With Cardiac Resynchronization Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol* 2014.;

173. Schütte F, Lüdorff G, Grove R, Kranig W, Thale J. Atrioventricular node ablation is not a prerequisite for cardiac resynchronization therapy in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2009;16(3):246–9.
174. Himmel F, Reppel M, Mortensen K, Schunkert H, Bode F. A strategy to achieve CRT response in permanent atrial fibrillation without obligatory atrioventricular node ablation. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2012;35(8):943–7.
175. Delnoy PPHM, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, Elvan A, Misier ARR, Beukema WP, et al. Clinical response of cardiac resynchronization therapy in the elderly. *Am Heart J*. 2008;155(4):746–51.
176. Kelli HM, Merchant FM, Mengistu A, Casey M, Hoskins M, El-Chami MF. Intermediate-term mortality and incidence of ICD therapy in octogenarians after cardiac resynchronization therapy. *J Geriatr Cardiol JGC*. 2014;11(3):180–4.
177. Kramer DB, Reynolds MR, Mitchell SL. Resynchronization: considering device-based cardiac therapy in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(4):615–21.
178. Gasparini M, Galimberti P. Device therapy in heart failure: has CRT changed „the sickest benefit the most“ to „the healthiest benefit the most?“. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(9):945–7.
179. Rickard J, Brennan DM, Martin DO, Hsich E, Tang WHW, Lindsay BD, et al. The impact of left ventricular size on response to cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J*. 2011;162(4):646–53.
180. Kutiyifa V, Kloppe A, Zareba W, Solomon SD, McNitt S, Polonsky S, et al. The Influence of Left Ventricular Ejection Fraction on the Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(9):936–44.