



VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Širdies ir kraujagyslių ligų klinika, klinikinės medicinos institutas

Veronika Gorevska, VI kursas, 4 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Širdies resynchronizuojančios terapijos palyginimas su alternatyviais skilvelio stimuliavimo metodais

Comparison of Cardiac Resynchronization Therapy With Alternative Ventricular Pacing Techniques

Darbo vadovas

Doc. dr. Gediminas Račkauskas

Klinikos vadovas

Prof. dr. Sigita Glaveckaitė

Vilnius, 2025

veronika.gorevska@mf.stud.vu.lt

Turinys

1. SANTRUMPOS	3
2. SANTRAUKA	4
3. SUMMARY	5
4. RAKTAŽODŽIAI	6
5. ĮVADAS	7
6. TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	8
7. LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA IR METODAI	8
7.1. TYRIMO TIPAS	8
7.2. PAIEŠKOS METODAI	9
7.3. DUOMENŲ ĮTRAUKIMO IR ATMETIMO KRITERIJAI	9
8. REZULTATAI	10
8.1. ŠIRDIES NEPAKANKAMUMO PATOFIZIOLOGIJA IR STIMULIACIJOS GALIMYBĖS	10
8.1.1. Elektromechaninis asinchroniškumas ir jo klinikinė reikšmė širdies nepakankamumu sergantiems pacientams	11
8.1.2. Širdies nepakankamumo stimuliacijos galimybės	12
8.2. ŠIRDIES RESINCHRONIZUOJANTI TERAPIJA	13
8.2.1. Širdies resinchronizuojančios terapijos efektyvumas	15
8.2.3. Atsako vertinimo būdai	16
8.2.3. Širdies resinchronizuojančios terapijos ribotumai ir galimos nesėkmės priežastys	19
8.3. ALTERNATYVŲS STIMULIACIJOS METODAI	20
8.3.1. Laidžiosios sistemos stimuliacija	21
8.3.2. Jungtiniai širdies resinchronizuojančios terapijos ir laidžiosios sistemos stimuliacijos metodai	23
8.3.3. Epikardinio arba endokardinio kairiojo skilvelio elektrodo implantacija	26
8.4. ŠIRDIES RESINCHRONIZUOJANČIŲ METODŲ LYGINIMAS	28
8.4.1. Elektrokardiografiniai kriterijai	28
8.4.2. Echokardiografiniai rodikliai	30
8.4.3. Funkcinės būklės vertinimas	32
8.4.4. Klinikiniai rezultatai	33
8.4.5. Komplikacijos	34
8.4.6. Technologiniai aspektai	37

9. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS IR TOLIMESNI TYRIMAI	39
9.1. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS	39
9.2. TOLIMESNI TYRIMAI.....	41
10. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS	42
11. LITERATŪROS SĄRAŠAS	43
12. PRIEDAI	49

1. SANTRUMPOS

ŠN – širdies nepakankamumas,

ŠNsIF – širdies nepakankamumas su sumažėjusia išstūmio frakcija,

KHPKB – kairiosios Hiso pluošto kojytės blokada,

DHKB – dešinėsios Hiso pluošto kojytės blokada,

KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija,

KS – kairysis skilvelis,

DS – dešinysis skilvelis,

KSGST – kairiojo skilvelio galinis sistolinis tūris,

KSGST – kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris,

SS – stimulatoriaus sindromas,

EKS – elektrokardiostimuliatorius,

IKD – implantuojamas kardioverteris-defibriliatorius,

BiV stimuliacija – biventrikulinė stimuliacija,

ŠRT – širdies resynchronizuojanti terapija,

ŠRP – širdies resynchronizuojantis prietaisas,

ŠRT-D – širdies resynchronizuojanti terapija implantuojant ŠRP su defibriliatoriaus funkcija,

ŠRT-S – širdies resynchronizuojanti terapija implantuojant ŠRP be defibriliatoriaus funkcijos,

LSS – laidžiosios sistemos stimuliacija,

HPS – Hiso pluošto stimuliacija,

KHPKSS – kairiosios Hiso pluošto kojytės sritys stimuliacija,
KHPKS – kairiosios Hiso pluošto kojytės stimuliacija,
HPO-ŠRT – Hiso pluošto optimizuota ŠRT,
KHPKO-ŠRT – kairiosios Hiso pluošto kojytės optimizuota ŠRT,
PV – prieširdžių virpėjimas,
NYHA – Niujorko širdies asociacija,
OMG – optimalus medikamentinis gydymas,
AV – atrioventrikulinis.

2. SANTRAUKA

Veronika Gorevska. ŠIRDIES RESINCHRONIZUOJANČIOS TERAPIJOS PALYGINIMAS SU ALTERNATYVIAIS SKILVELIO STIMULIAVIMO METODAIS (literatūros apžvalga)

Tyrimo tikslas. Išnagrinėti naujausią mokslinę literatūrą apie fiziologinę stimuliaciją ir pateikti širdies resinchronizuojančios terapijos bei alternatyvių skilvelių stimuliacijos metodų palyginimą, įvertinant jų efektyvumą, komplikacijas ir taikymo perspektyvas.

Uždaviniai. 1.Palyginti širdies resinchronizuojančios terapijos ir alternatyvių metodų efektyvumą, vertinant elektrofiziologinius, echokardiografinius, funkcinis, klinikinius rodiklius. 2.Palyginti širdies resinchronizuojančios terapijos komplikacijas ir technologinius aspektus su alternatyviais skilvelių stimuliacijos metodais 3.Remiantis naujausiais tyrimais, įvertinti širdies resinchronizuojančių metodų ateities perspektyvas ir galimus technologinius tobulinimus.

Metodai. Mokslinės literatūros apžvalga buvo atlikta remiantis PRISMA literatūros apžvalgos reikalavimų kriterijais. Paieškos laikotarpis PubMed (Medline) duomenų bazėje apėmė 2018-2025 m. Pasirinkti straipsniai atitinkantys įtraukimo kriterijus.

Rezultatai. Širdies nepakankamumui būdingas elektromechaninis asinchroniškumas gali sukelti reikšmingus hemodinamikos pokyčius, bloginančius organų perfuziją ir sukeliančius simptomus. Šiai būklei koreguoti dažniausiai taikoma širdies resinchronizuojanti terapija, tačiau maždaug kas trečiam pacientui ji būna neveiksminga. Alternatyvūs metodai, tokie kaip laidžiosios sistemos stimuliacija ar jos kombinavimas su širdies resinchronizuojančia terapija, vis dažniau taikomi pacientams, kuriems biventrikulinė stimuliacija yra neefektyvi ar techniškai neįmanoma. Laidžiosios sistemos stimuliacija sumažina elektromechaninį asinchroniškumą ir paprastai užtikrinama geresnius elektrokardiografinius, echokardiografinius, funkcinis ir klinikinius

rezultatus nei biventrikulinė stimuliacija. Ji taip pat siejama su mažesniu komplikacijų dažniu ir didesne procedūros sėkmės tikimybe. Hiso pluošto stimuliacija užtikrina fiziologiškiausią QRS susiaurėjimą, tačiau susiduria su aukštais stimuliacijos slenksčiais ir implantacijos sunkumais. Tuo tarpu kairiosios Hiso pluošto kojų srities stimuliacija leidžia efektyviau koreguoti distalesnes laidumo blokadą, pasižymi žemesniais ir stabilesniais stimuliacijos slenksčiais bei siejama su mažesne aritmijų rizika. Skirtingų metodų efektyvumas priklauso nuo paciento anatominių ir elektrofiziologinių ypatumų, todėl individualizuotas požiūris gali padėti pasiekti dar geresnių klinikinių rezultatų. Šiuo metu trūksta ilgalaikių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, kurie vertintų alternatyvių metodų veiksmingumą, saugumą bei poveikį širdies funkcijai ir pacientų prognozei, todėl svarbu įvertinti šių metodų ilgalaikį poveikį, siekiant pagrįsti jų efektyvumą pacientams.

Išvados. 1.Tiek širdies resinchronizuojanti terapija, tiek alternatyvūs skilvelių stimuliacijos metodai teigiamai veikia pacientų elektrokardiografinius, echoskopinius, funkcinis ir klinikinius rodiklius, tačiau jų efektyvumas priklauso nuo paciento širdies anatominių ir fiziologinių ypatumų. Tikėtina, kad kairiosios Hiso pluošto kojų srities stimuliacija gali būti veiksmingesnė už biventrikulinę stimuliaciją, tačiau trūksta didesnės apimties atsitiktinių imčių tyrimų, kurie padėtų suformuluoti galutines išvadas. 2.Nors alternatyvūs skilvelių stimuliacijos metodai yra techniškai sudėtingesni bei reikalauja specializuotos įrangos ir didesnės operatoriaus patirties, jų taikymas siejamas su mažesne komplikacijų, ypač elektrodo dislokacijos, rizika, lyginant su tradicine širdies resinchronizuojančia terapija. 3.Kairiosios Hiso pluošto kojų srities stimuliacija yra viena iš perspektyviausių alternatyvų tradicinei širdies resinchronizuojančiai terapijai, todėl jos tobulinimas turėtų tapti pagrindiniu ateities tyrimų prioritetu.

3. SUMMARY

Veronika Gorevska. COMPARISON OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY WITH ALTERNATIVE VENTRICULAR PACING TECHNIQUES (LITERATURE REVIEW)

Aim of Research. To review recent scientific literature on physiological pacing, with a comparative analysis of cardiac resynchronisation therapy and alternative ventricular pacing methods, assessing their efficacy, complications and future clinical potential.

Objectives. 1.To compare the efficacy of cardiac resynchronisation therapy and alternative methods in terms of electrophysiological, echocardiographic, functional and clinical outcomes. 2.To compare the complications and technical aspects of cardiac resynchronisation therapy with alternative ventricular pacing methods 3.To evaluate the future perspectives of resynchronisation techniques and potential technological improvements.

Methods. A review of recent scientific literature was made using the PubMed (Medline) database, covering English language studies from 2018 to 2025. The selection process followed PRISMA guidelines and PICO data selection method. Only studies meeting these criteria were included.

Results. Electromechanical asynchrony in heart failure can significantly impair haemodynamics, leading to reduced organ perfusion and worsening symptoms. Although cardiac resynchronization therapy remains the standard intervention, it proves ineffective in up to one-third of patients. Alternative strategies—such as conduction system pacing or its combination with biventricular stimulation—are increasingly considered when biventricular pacing is ineffective or technically impossible. Conduction system pacing provides better electrocardiographic, echocardiographic, functional, and clinical results than biventricular pacing, along with lower complication rate and higher procedural success rate. His bundle pacing offers the most physiological QRS complex narrowing but is limited by high pacing thresholds and implantation challenges. Conversely, left bundle branch area pacing more effectively corrects distal conduction blocks, features lower and more stable pacing thresholds, and carries a reduced risk of arrhythmias. The success of each method depends on patient's unique features, emphasizing the importance of a personalized approach. However, current evidence is limited by lack of long-term randomized clinical trials evaluating the effectiveness, safety, and overall clinical impact of these alternative pacing techniques. Further research is necessary to validate their long-term benefits and support broader clinical adoption.

Conclusions. 1. Both cardiac resynchronisation therapy and alternative ventricular pacing methods improve electrocardiographic, echocardiographic, functional, and clinical outcomes, but effectiveness varies by individual patient characteristics. Left bundle branch area pacing may offer superior results compared to biventricular pacing, but larger randomised trials are needed to confirm this potential. 2. Despite greater technical demands, alternative ventricular pacing methods have lower complication rates, particularly for lead dislodgement. 3. Left bundle branch area pacing stands out as one of the most promising alternatives to biventricular pacing, and advancing its development should be a key focus of future research.

4. RAKTAŽODŽIAI

Širdies resinchronizuojanti terapija, elektromechaninis asinchroniškumas, fiziologinė stimuliacija, Hiso pluošto stimuliacija, kairiosios Hiso pluošto kojų srities stimuliacija

5. IVADAS

Širdies nepakankamumas (ŠN) – tai klinikinis sindromas, apibūdinamas tipiniais simptomais (dusulys, čiurnų patinimas, greitas nuovargis) ir požymiais (išburkusios kaklo venos, karkalai plaučiuose, periferinės edemos), atsirandančiais dėl širdies struktūrinių ir/ar funkcinių pakitimų (1). Išsivysčiusiose pasaulio šalyse širdies nepakankamumas diagnozuojamas maždaug 1–2% gyventojų, tačiau tarp vyresnių nei 70 metų asmenų sergamumas šia liga viršija 10% (2). Remiantis Higienos instituto duomenimis, 2024 m. Lietuvoje ŠN buvo diagnozuotas 165141 žmogui, o tai sudarė 5,7% šalies gyventojų, ir šis skaičius nuolat auga. Panaši tendencija stebima ir pasaulyje – per pastaruosius 14 metų sergamumas šia liga išaugo ketvirtadaliu.

Širdies nepakankamumas pasižymi ne tik dideliu paplitimu, bet ir aukštu mirtingumu. Tai yra viena iš dažniausių hospitalizacijų ir mirtingumo dėl kardiovaskulinių ligų priežasčių visame pasaulyje. Tikimybė mirti per pirmuosius metus nuo lėtinio ŠN diagnozės nustatymo Europoje ir JAV siekia 7,2–35%, priklausomai nuo ligos stadijos, paciento amžiaus ir gretutinių ligų (3). Per penkerius metus mirtingumas gali išaugti iki 64–75%, o tai prilygsta kai kurių agresyvių vėžio formų mirtingumui. Todėl, siekiant pagerinti pacientų prognozę ir sumažinti mirtingumo rodiklius, svarbu taikyti efektyvias gydymo strategijas. JAV Nacionalinio ligoninių registro analizė, kuri apėmė 6,4 milijonus pacientų, hospitalizuotų dėl ŠN paūmėjimo, atskleidė, kad 60,3% iš jų buvo diagnozuotas ŠN su sumažėjusia išstūmio frakcija (ŠNsIF) (4). Kadangi ŠNsIF yra dažniausias ŠN tipas, būtent šio tipo gydymas yra geriausiai ištirtas ir plačiausiai taikomas klinikinėje praktikoje. Optimalus medikamentinis ŠNsIF gydymas apima keturias vaistų klases: angiotenzino-konvertuojančio fermento inhibitorius arba angiotenzino II receptorių blokatorius su/be neprilizino inhibitoriais, beta blokatorius, mineralokortikoidų receptorių antagonistus ir SGLT2 inhibitorius (1). Nors šie vaistai ženkliai pagerina pacientų prognozę, jų veiksmingumas gali būti ribotas. Dėl šios priežasties nuolatinis naujų gydymo metodų vystymasis yra labai svarbus, siekiant toliau pagerinti pacientų, sergančių ŠN, gyvenimo kokybę ir išgyvenamumą.

Vienas iš galimų gydymo metodų pacientams, sergantiems lėtiniu ŠNsIF lydimam plačią QRS kompleksą ≥ 150 ms, yra širdies resinchronizuojanti terapija (ŠRT) arba biventrikulinė (BiV) stimuliacija. Širdies resinchronizuojanti terapija, kaip gydymo metodas pacientams, sergantiems ŠN su elektromechaniniu asinchroniškumu, pradėta taikyti nuo XX amžiaus pabaigos, ir nuo to laiko ji tapo neatskiriama kasdienės klinikinės praktikos dalimi. Klinikiniai tyrimai įrodė, kad ŠRT sumažina širdies nepakankamumu sergančių pacientų mirtingumą, hospitalizacijos dėl ŠN paūmėjimo dažnį ir pagerina pacientų funkcinių pajėgumą (1, 10). Nepaisant to, kad ŠRT yra efektyvi daugeliui pacientų, 30% atvejų gydymas nesukelia laukiamo atsako arba yra neįmanoma dėl anatominių paciento ypatumų (6).

Atsižvelgiant į tradicinės ŠRT apribojimus, pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama širdies laidžiosios sistemos stimuliacijai (LSS), kuri apima Hiso pluošto stimuliaciją (HPS) ir kairiosios Hiso pluošto kojytės stimuliaciją (KHPKSS) (7). Tyrimai rodo, kad LSS, ypač KHPKSS, gali būti veiksmingesnė už tradicinę ŠRT, užtikrindama geresnę širdies funkciją, mažesnę hospitalizacijų dėl ŠN paūmėjimo dažnį ir mažesnę procedūrinių komplikacijų skaičių. Taip pat pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama jungtiniams ŠRT ir LSS metodams – Hiso pluošto arba kairiosios Hiso pluošto kojytės optimizuotai ŠRT (8). Šie metodai suteikia lankstumo renkantis stimuliacijos strategiją, siekiant optimaliausio hemodinaminio atsako pacientams, kuriems standartinė BiV stimuliacija arba vien tik LSS nėra pakankamai efektyvi.

Nors dabartinės gairės ribotai rekomenduoja LSS ar jungtinių ŠRT ir LSS metodų taikymą širdies resinchronizacijai, naujausi tyrimai teigia, kad LSS, ypač KHPKSS, gali tapti perspektyvia alternatyva įprastinei BiV stimuliacijai (1, 9). Šie metodai gali užtikrinti fiziologiškiausią elektrinio impulso sklidimą, geriausią elektromechaninį sinchroniškumą ir potencialiai didžiausią klinikinį atsaką tam tikrose pacientų grupėse. Pateiktos literatūros apžvalgos tikslas yra išnagrinėti naujausią mokslinę literatūrą apie fiziologinę stimuliaciją ir pateikti ŠRT bei alternatyvių skilvelių stimuliacijos metodų palyginimą, įvertinant jų efektyvumą, komplikacijas ir taikymo perspektyvas.

6. TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Literatūros apžvalgos tikslas yra išnagrinėti naujausią mokslinę literatūrą apie fiziologinę stimuliaciją ir pateikti ŠRT bei alternatyvių skilvelių stimuliacijos metodų palyginimą, įvertinant jų efektyvumą, komplikacijas ir taikymo perspektyvas.

Literatūros apžvalgos uždaviniai:

1. Palyginti ŠRT ir alternatyvių metodų efektyvumą, vertinant elektrofiziologinius, echokardiografinius, funkcinis, klinikinius rodiklius.
2. Palyginti ŠRT komplikacijas ir technologinius aspektus su alternatyviais skilvelių stimuliacijos metodais.
3. Remiantis naujausiais tyrimais, įvertinti širdies resinchronizuojančių metodų ateities perspektyvas ir galimus technologinius tobulinimus.

7. LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA IR METODAI

7.1. TYRIMO TIPAS

Šio tyrimo tipas yra mokslinės literatūros apžvalga.

7.2. PAIEŠKOS METODAI

Naujausios mokslinės literatūros apžvalga buvo atlikta remiantis PRISMA (*Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-Analyses*) literatūros apžvalgos reikalavimų kriterijais (10). Paieškos laikotarpis PubMed (Medline) duomenų bazėje buvo pasirinktas 2018-2025 m. Pasirinkti visi straipsniai atitinkantys įtraukimo kriterijus. Pasitelkti raktažodžiai ir jų kombinacijos: “*resynchronisation heart therapy*”, “*physiological stimulation*”, “*His Bundle Pacing*”, “*Left-bundle branch area pacing*”, “*HOT-CRT*”, “*LOT-CRT*”, “*Left Ventricular Endocardial Pacing*”. Duomenų bazėje pritaikyti filtrai: *6 years, english*.

7.3. DUOMENŲ ĮTRAUKIMO IR ATMETIMO KRITERIJAI

Įtraukimo ir atmetimo kriterijai nustatyti remiantis PRISMA gairėse pateikiamu PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*) duomenų atrankos metodu. Įtraukimo kriterijai:

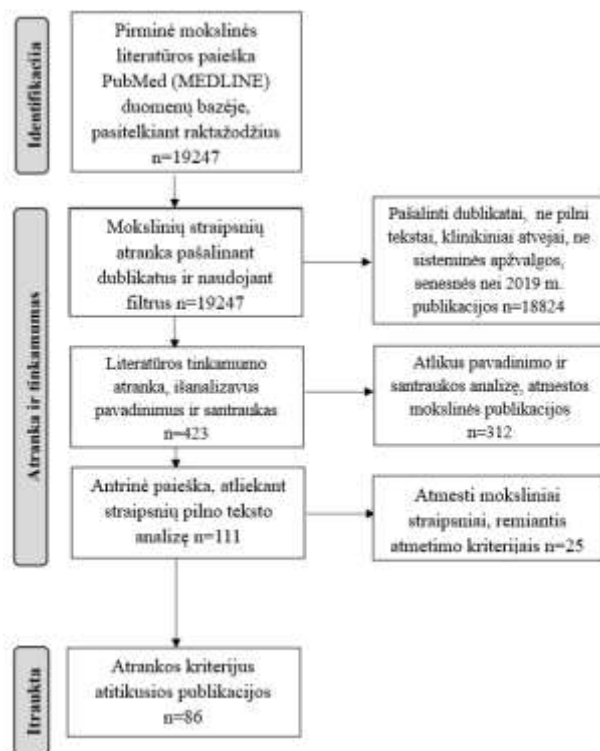
1. Atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, retrospektyvinės ir prospektyvinės kohortinės studijos, metaanalizės bei sisteminės apžvalgos.
2. Moksliniai tyrimai, kuriuose vertinamas ŠRT poveikis pacientams, atitinkantiems širdies resinchronizacijos kriterijus.
3. Moksliniai tyrimai, kuriuose lyginama ŠRT su kitais alternatyviais skilvelių stimuliacijos metodais.
4. Moksliniai straipsniai, publikuoti 2018-2025 metais.
5. Moksliniai straipsniai anglų kalba.
6. Pilno teksto moksliniai straipsniai.
7. Epidemiologiniai tyrimai.
8. Istoriniai straipsniai ir apžvalgos, nagrinėjantys pirmuosius ŠRT ir LSS taikymo atvejus.

Atmetimo kriterijai:

1. Nėra pateikto aiškaus ŠRT ar alternatyvių skilvelių stimuliacijos metodų atsako vertinimo rodiklio.
2. Nebaigti klinikiniai tyrimai.
3. Vieno atvejo klinikiniai tyrimai.

Mokslinės literatūros paieškos strategija, taikyta šiai literatūros apžvalgai, pateikiama 1 paveiksle. Duomenų bazėje PubMed (Medline) taikant paiešką *((((CRT) OR (resynchronisation heart therapy)) OR (biventricular pacing)) AND (alternative stimulation strategies)) OR (alternative stimulation methods)*. Pritaikius filtrus: *Free full text, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, English, from 2018 – 2025*, atmestos 18824 mokslinės publikacijos. Išnagrinėjus likusių publikacijų pavadinimus ir santraukas, atmesta dar 312

publikacijų. Tuomet sekė antrinė paieška, atliekant straipsnių pilno teksto analizę - atmetos dar 25 publikacijos, remiantis atmetimo kriterijais. Taikant įtraukimo ir atmetimo kriterijus, atrinktos ir tinkamomis pripažintos 86 publikacijos.



1 pav. Mokslinės literatūros paieškos strategija, remiantis PRISMA rekomendacijomis

8. REZULTATAI

8.1. ŠIRDIES NEPAKANKAMUMO PATOFIZIOLOGIJA IR STIMULIACIJOS GALIMYBĖS

Širdies nepakankamumas yra klinikinis sindromas, kuriam būdingi tipiniai simptomai, tokie kaip dusulys, kulkšnių patinimas ir nuovargis, bei požymiai, tokie kaip kaklo venų paburkimas, plaučių stazė ir periferinė edema. Ši būklė atsiranda dėl struktūrinių ir (arba) funkcinių širdies sutrikimų, kurie lemia sumažėjusį širdies išstumiamo kraujo tūrį ir (arba) padidėjusį intrakardinį spaudimą tiek ramybėje, tiek esant fiziniam krūviui (1). Elektromechaninis asinchroniškumas yra vienas iš pagrindinių ŠN patogenetinių veiksnių, kuris ilgai gali lemti miokardo struktūrinius pokyčius – vystosi kairiojo skilvelio dilatacija, fibrozė ir sienelių remodeliacija, o tai dar labiau pablogina širdies funkciją. Dėl šios priežasties vis dažniau taikomi įvairūs fiziologiškai stimuliacijos metodai, siekiant atkurti skilvelių sinchroniškumą ir pagerinti širdies veiklą.

8.1.1. Elektromechaninis asinchroniškumas ir jo klinikinė reikšmė širdies nepakankamumu sergantiems pacientams

Elektromechaninis asinchroniškumas – tai yra būklė, kuri apibūdina širdies raumens depoliarizacijos (elektrinis aktyvumas) ir kontraktiliškumo (mechaninis atsakas) neatitikimą. Ši būklė nustatoma kas ketvirtam lėtiniu ŠN sergančiam pacientui. Paprastai tokiems pacientams, paviršinėje elektrokardiogramoje (EKG) stebimas pailgėjęs QRS intervalas (≥ 120 ms), o QRS trukmė koreliuoja su elektromechaninio asinchroniškumo sunkumu – kuo ilgesnis QRS intervalas, tuo ryškesnis asinchroniškumas (6). Dažniausia elektromechaninio asinchroniškumo priežastis yra kairioji Hiso pluošto kojytės blokada (KHPKB), rečiau – dešinioji Hiso pluošto kojytės blokada (DHPKB) arba nespecifinis QRS komplekso prailgėjimas. Elektromechaninį asinchroniškumą galima suskirstyti į 3 pagrindinius tipus: atrioventrikulinį, kai nesuderintai susitraukia prieširdžiai ir skilveliai; interventrikulinį, kai kairiojo ir dešiniojo skilvelių susitraukimai nevyksta vienu metu; ir intraventrikulinį, kai to paties skilvelio segmentai susitraukia nevienodu laiku (11).

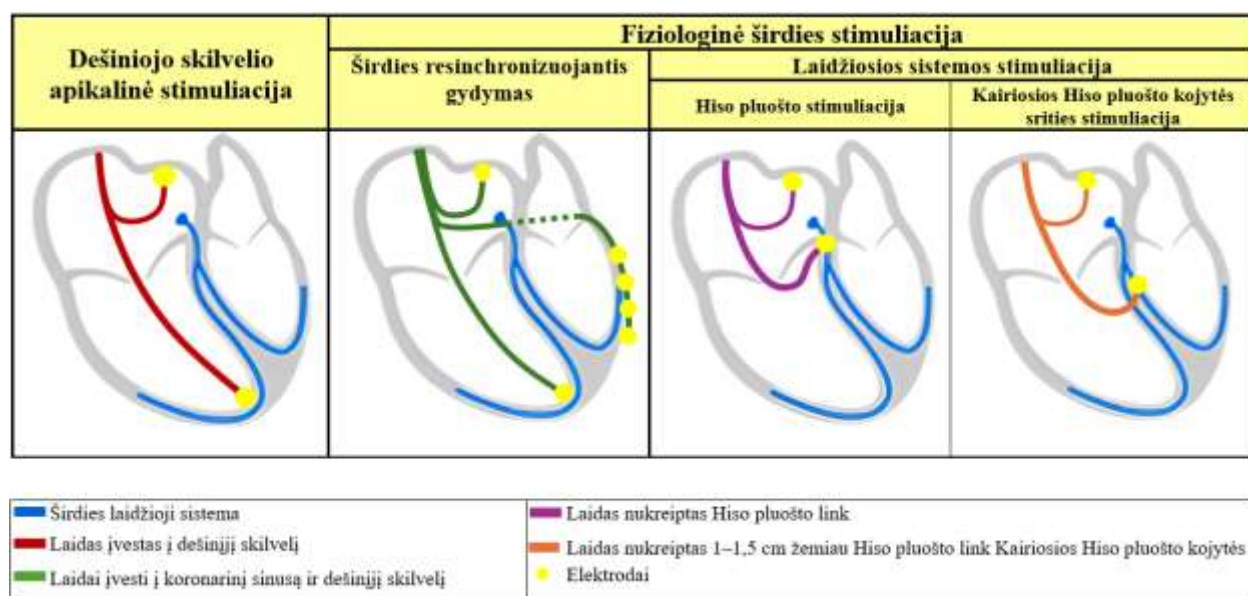
Intraventrikulinis asinchroniškumas dažniausiai pasireiškia esant KHPKB, kai elektrinis impulsas į KS plinta ne natūraliais laidumo takais, o per vidinį miokardo laidumą. Tokiu atveju dešinysis skilvelis depoliarizuojamas per nepažeistą dešiniąją Hiso pluošto kojytę ir toliau sužadinimas per tarpskilvelinę pertvarą plinta iš dešinės į kairę, todėl KS susitraukia pavėluotai. Dažniausiai vėliausiai sužadinama KS bazinė posterolateralinė sritis (10). Dėl šios asinchroniškos širdies veiklos dalis miokardo skaidulų vis dar yra relaksacijos fazėje, kai kitos jau susitraukia. Toks nekoordinuotas skilvelio darbas mažina bendrą KS sukuriamą spaudimą, kas lemia mažėjančią kairiojo skilvelio išstūmio frakciją (KSIF). Esant elektromechaniniam asinchroniškumui, KSIF taip pat gali sumažėti dėl prailgėjusios izovoluminės fazės trukmės – ilgėjant sistolei (dėl nesinchronizuoto skilvelių susitraukimo), diastolė sutrumpėja, todėl sumažėja KS prisipildymo laikas ir į aortą išstumiamo kraujo tūris. Vėlyvas posterolateralinio papildinio raumens suaktyvėjimas taip pat lemia neoptimalų mitralinio vožtuvo užsidarymą, sukeldamas funkcinį mitralinio vožtuvo nesandarumą. Tai dar labiau sumažina KSIF, nes dalis kraujo regurgituoja atgal į kairįjį prieširdį (12). Dėl šių hemodinaminių pokyčių palaipsniui blogėja ir organų bei audinių perfuzija, o tai lemia ŠN simptomų atsiradimą. Ilgainiui progresuojantis elektromechaninis asinchroniškumas gali paskatinti KS remodeliaciją, jo eismės išsiplėtimą ir tolesnį širdies funkcijos blogėjimą, galiausiai prisidedant prie lėtinio ŠN vystymosi.

Elektromechaninį asinchroniškumą gali dar labiau pabloginti dešiniojo skilvelio (DS) stimuliacija, kuri dažnai naudojama bradikardijų gydyme. Tokiu atveju didėja stimulatoriaus sindromo (SS) išsivystymo tikimybė (13). Stimulatoriaus sindromas – tai būklė, kai dėl elektromechaninio asinchroniškumo blogėja KSIF, kas lemia klinikinius ŠN požymius. Taip pat

dėl lėtinės kairiojo prieširdžio ir KS remodeliacijos padidėja aritmijų atsiradimo rizika - prieširdžių virpėjimo (PV) bei gyvybei pavojingų skilvelinių ritmo sutrikimų (14). Skirtinguose tyrimuose taikomi įvairūs stimulatoriaus veiklos vertinimo kriterijai. Dėl šių skirtumų, sindromo paplitimas gali svyruoti nuo 6% iki 25% (15). Dauguma tyrimų stimulatoriaus sindromą apibrėžia kaip KSIF $\leq 50\%$ ir (arba) KSIF sumažėjimą $\geq 10\%$ nuo pradinio lygio po EKS implantavimo. Pagal šį apibrėžimą SS išsivysto 12% pacientų, todėl apytiksliai kas 10-am žmogui DS stimuliacija sukelia kliniškai reikšmingą elektromechaninį asinchroniškumą, lemiantį KS disfunkciją ir didinantį ŠN progresavimo riziką. Todėl tokiais atvejais yra rekomenduojama įvesti papildomą elektrodą į KS biventrikulinei stimuliacijai užtikrinti, taip atkuriant fiziologiškesnį skilvelių susitraukimą.

8.1.2. Širdies nepakankamumo stimuliacijos galimybės

Sergant širdies nepakankamumu, pagrindinis širdies stimuliacijos tikslas yra kiek įmanoma labiau atkurti fiziologinį širdies elektrinio impulso plitimą ir užtikrinti efektyvią mechaninę skilvelių veiklą. Tradicinė DS stimuliacija dažnai sukelia elektromechaninį asinchroniškumą, kuris ilgainiui gali neigiamai paveikti širdies funkciją, prisidedamas prie jos struktūrinių ir funkcinų pokyčių (13). Dėl šios priežasties vis daugiau dėmesio skiriama fiziologinei stimuliacijai, kuri apima ŠRT bei LSS (2 pav.).



2 pav. Širdies stimuliacijos metodai

Širdies resinchronizuojanti terapija, dar vadinama biventrikuline stimuliacija, yra vienas iš pirmųjų pasiūlytų fiziologinės širdies stimuliacijos metodų. Pirmieji atrioventrikulinę ir biventrikulinę stimuliaciją ŠN gydymui panaudojo Bakkeris (Olandija) 1993 metais ir Cazeau (Prancūzija) 1994 metais. Šį metodą taikė pacientams, sergantiems sunkiu širdies nepakankamumu su pilna KHPKB, kuomet nebuvo įprastinių indikacijų širdies stimuliacijos terapijai. Šiuo metu

Europos kardiologų draugija ir Amerikos širdies asociacija yra parengusios išsamias ir aiškias gaires dėl biventrikulinio elektrokardiostimuliatoriaus implantavimo (1, 9). ES ir JAV kardiologų draugijos pritaria šiam metodui kaip gerai pagrįstai terapijai, kuri ne tik pagerina hemodinamiką, simptomus, bet ir sumažina hospitalizacijų dažnį dėl ŠN paūmėjimo bei mirties riziką. Rekomendacijos lygiai įvairiuose klinikiniuose dokumentuose svyruoja nuo I klasės (stipriai rekomenduojama) iki IIa ir IIb (atitinkamai rekomenduojama ar gali būti naudinga tam tikrais atvejais), tačiau bendras konsensusas palaiko ŠRT kaip svarbų gydymo metodą, padedantį gerinti gyvenimo kokybę ir prognozę pacientams su ŠN.

Pastaruoju metu ŠN gydyme vis daugiau dėmesio skiriama alternatyviai fiziologinės stimuliacijos strategijai – laidžiosios sistemos stimuliacijai. Šis metodas apima tiesioginę Hiso pluošto arba kairiosios pluošto kojytės stimuliaciją. Skirtingai nei BiV stimuliacija, kai kairysis skilvelis aktyvuojamas per epikardinį elektrodą, LSS užtikrina elektrinio impulso plitimą natūraliais širdies laidumo takais. Dėl to sužadinimas vyksta fiziologiškiau, sumažinant elektromechaninį asinchroniškumą ir užtikrinant efektyvesnę skilvelių susitraukimą. Klinikiniai tyrimai rodo, kad 30% pacientų, kuriems atliekama ŠRT, nepasiekia reikšmingo klinikinio pagerėjimo arba ŠRT yra techniškai neįmanoma dėl anatominių ypatumų, todėl LSS gali būti alternatyva šiems pacientams (6). Tinkamas stimuliacijos metodo parinkimas priklauso nuo individualių paciento elektrofiziologinių savybių, širdies anatomijos ir ligos progresavimo laipsnio.

8.2. ŠIRDIES RESINCHRONIZUOJANTI TERAPIJA

Širdies resinchronizuojanti terapija padeda atkurti skilvelių elektromechaninį sinchroniškumą pasitelkiant biventrikulinę stimuliaciją, taip pagerindama širdies veiklą (1). Tam naudojami specialūs elektrodai, implantuojami į dešinįjį skilvelį, dešinįjį prieširdį (jei yra sinusinis ritmas) ir per vainikinį sinusą į kairiojo skilvelio epikardinę veną. Tokiu būdu ŠRT metu DS yra stimuliuojamas endokardiškai, o KS - epikardiškai. Tačiau yra ir šios technikos modifikacijų: kai kuriais atvejais gali būti taikomas chirurginis arba endokardinis KS elektrodo įvedimas, ypač jei dėl anatominių ypatumų vainikinio sinuso prieinamumas yra ribotas. Elektrodo tikslus išdėstymas yra ypač svarbus, nes nuo jo priklauso stimuliacijos efektyvumas ir hemodinamikos pagerėjimas. ŠRT padeda sumažinti kairiojo skilvelio galinę sistolinę (KSGST) bei diastolinę tūrį (KSGDT), padidinti išstūmio frakciją ir sumažinti mitralinio vožtuvo regurgitaciją (16). Dėl šių priežasčių sumažėja mechaninė skilvelių disinchronija, gerėja kraujotaka, regresuoja ŠN simptomai, o ilgai tai lemia geresnę pacientų prognozę ir gyvenimo kokybę.

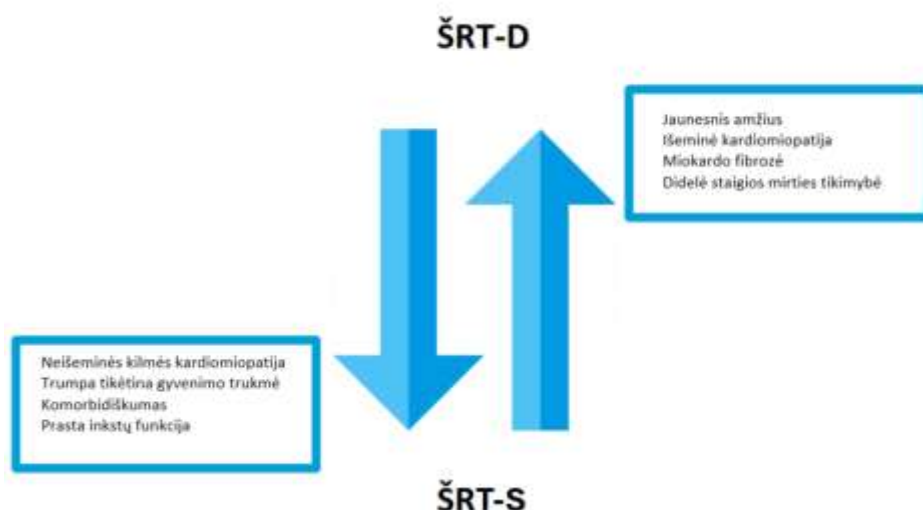
Pagal 2021 metų Europos kardiologų draugijos ŠN gydymo gaires, rekomenduojama (I klasės rekomendacija, pagrįsta A lygio įrodymais) atlikti ŠRT *de novo* pacientams, kurie atitinka šiuos keturis kriterijus: 1) serga simptominiu ŠN (NYHA II-IV klasė), 2) turi sistolinę širdies

funkcijos sutrikimą, kai KSIF $\leq 35\%$, 3) EKG stebimas platus QRS ≥ 150 ms ir KHPKB morfologija bei 4) bent 3 mėn. taikant optimalų medikamentinį gydymą (OMG) nebuvo stebima teigiamo atsako (1). II a klasės rekomendacijos su B lygio įrodymais įtraukia pacientus, kurių QRS trukmė yra 130-149 ms arba EKG nestebima KHPKB morfologijos. Tos pačios klasės nuorodos su C lygio įrodymais papildo šią grupę pacientais, kuriems yra PV. Nepaisant silpnų įrodymų dėl didelių atsitiktinių imčių tyrimų trūkumo, vyraujanti ekspertų nuomonė palaiko ŠRT naudą pacientams, sergantiems PV ir NYHA III ir IV funkcinės klasės ŠN. II b klasės rekomendacijos su B lygio įrodymais įvardija ŠRT naudą pacientams, kurių EKG stebima QRS trukmė 130-149ms be KHPKB morfologijos. Šiose nuorodose įvardytos ir grupės ligonių, kuriems ŠRT neturėtų būti taikoma (III klasės rekomendacija, pagrįsta A lygio įrodymais): tai pacientai, kurių QRS trukmė < 130 ms.

Remiantis tomis pačiomis gairėmis, ŠRT gali būti taikoma ne tik kaip *de novo* terapija, bet ir tiems pacientams, kuriems jau anksčiau buvo implantuotas DS stimulatorius arba kardioverteris-defibriliatorius (IKD). Jei, nepaisant OMG, tokiems pacientams progresuoja ŠN simptomai, nustatoma sumažėjusi KSIF ($\leq 35\%$) ir yra reikšminga DS stimuliacija ($\geq 20-40\%$), ŠRT yra tikslinga (IIa klasės rekomendacija su B lygio įrodymais) siekiant atkurti elektromechaninį sinchroniškumą, taip išvengiant SS išsivystymo ar progresavimo. Dėl šios priežasties Europos šalyse vidutiniškai 23% visų ŠRT implantacijų sudaro perėjimas nuo DS stimuliacijos prie BiV stimuliacijos, iš kurių 40% pacientų taip pat implantuojamas kardioverteris-defibriliatorius.

Širdies resinchronizuojančios terapijos įrenginiai skirstomi į ŠRT-S (ŠRT su stimuliacijos funkcija) ir į ŠRT-D (ŠRT su kardioverterio-defibriliatoriaus funkcija). ŠRT-S yra resinchronizuojantis širdies stimulatorius, skirtas pacientams, kuriems reikalinga nuolatinė stimuliacija, tačiau nėra didelės staigios širdinės mirties rizikos. Tuo tarpu ŠRT-D, tai prietaisas, kuriame derinama resinchronizuojanti terapija su implantuojamu defibriliatoriumi, galinčiu atpažinti ir gydyti pavojingas skilvelines aritmijas, tokias kaip skilvelinė tachikardija ar skilvelių virpėjimas. ŠRT-D rekomenduojamas pacientams, kuriems yra didelė staigios mirties rizika. Dideliame daugiacentriniame registre, apimančiame daugiau nei 50000 pacientų, ŠRT-D buvo susijusi su žymiai mažesniu mirtingumu, palyginti su ŠRT-S (17). Neseniai atliktas Sapp ir bendraautorių tyrimas leido įvertinti ilgalaikį ŠRT-D poveikį pacientų, sergančių ŠN, išgyvenamumui (14). Tyrimo rezultatai parodė, kad ŠRT-D grupėje pacientų mirtingumas buvo mažesnis (71,2%) nei vien tik IKD grupėje (76,4%), o laikas iki mirties buvo ilgesnis ŠRT-D grupėje (HR=0,80; 95% PI [0,69–0,92]; $p = 0,002$). Manoma tai susiję su atvirkštine remodeliacija. BiV stimuliacija pagerina širdies sinchronizaciją ir padeda atkurti normalų elektrinį laidumą, taip užkirsdama kelią aritmijoms. Nepaisant šio privalumo, Europos kardiologų draugija nerekomenduoja ŠRT-D prietaisų implantuoti visiems pacientams. Nors ŠRT-D veiksmingai

mažina mirtingumo nuo aritmijų riziką, ji taip pat didina komplikacijų, susijusių su kardioverterio-defibriliatoriaus implantavimu, tikimybę. Be to, ŠRT-D gali lemti didesnę nereikalingos defibriliacijos riziką ir yra brangesnė nei ŠRT-S. Dėl šių priežasčių ŠRT papildymą defibriliatoriumi reikėtų apsvarstyti jaunesniems pacientams, kurių išgyvenamumo prognozė gera, o tikėtino gyvenimo trukmė – ilgesnė, ypač jei ŠN yra išeminės etiologijos (3 pav.).



3 pav. ŠRT-S ir ŠRT-D pasirinkimo kriterijai

8.2.1. Širdies resinchronizuojančios terapijos efektyvumas

Širdies resinchronizuojančios terapijos istorija prasidėjo 1994 m., kai Serge Cazeau su kolegomis pristatė keturių kamerų stimuliacijos metodiką pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu, siekiant atkurti sinchroniškus širdies susitraukimus (18). Šis tyrimas įkvėpė tolesnius metodikos tyrinėjimus, ir jau 1998 m. Claude Daubert su bendraautoriais pirmą kartą aprašė nuolatinę KS stimuliaciją naudojant transveninius elektrodus, įvestus į vainikines venas – šis metodas tapo šiuolaikinės ŠRT pagrindu (19). S. Cazeau ir C. Daubert tyrimai parodė, kad širdies resinchronizacija gali reikšmingai pagerinti širdies funkciją ir sumažinti ŠN simptomus. Šie rezultatai paskatino atlikti papildomus tyrimus, kurie įrodė, kad ŠRT turi teigiamą poveikį atrinktiems pacientams – po resinchronizacijos nustatytas reikšmingas hemodinaminės ir funkcinės būklės pagerėjimas.

Svarbių įrodymų apie ŠRT efektyvumą pateikė atsitiktinių imčių, kontroliuojamas MIRACLE tyrimas. Šio tyrimo rezultatai parodė reikšmingą gyvenimo kokybės, fizinio krūvio pajėgumo ir KSIF pagerėjimą taikant ŠRT. Prie panašių išvadų buvo prieita MADIT-CRT, CARE-HF ir COMPANION tyrimuose, kurie dar kartą patvirtino, kad ŠRT reikšmingai sumažina bendrą mirtingumą ir hospitalizacijų dėl ŠN paūmėjimo riziką (20). Neseniai atliktas BUDAPEST-CRT Upgrade tyrimas įrodė ŠRT naudą pacientams, kuriems DS stimuliacija buvo reikšminga, dėl ko

išsivystė stimulatoriaus sindromas (21). Tyrime dalyvavo 360 pacientų, sergančių simptominiu ŠN su sumažėjusia KSIF ($\leq 35\%$) ir reikšminga DS stimuliacija ($\geq 20\%$). BUDAPEST-CRT Upgrade tyrime pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo arba implantuojamas kardioverteris-defibriliatorius, arba atliekama ŠRT su defibriliacijos funkcija. Šio tyrimo autoriai nustatė, kad perėjimas iš DS stimuliacijos į ŠRT sumažino mirtingumo dėl visų priežasčių ir hospitalizavimo dėl ŠN paūmėjimo riziką bei paskatino KS atvirkštinę remodeliaciją. Remiantis European CRT Survey II duomenimis, pacientai, kuriems buvo atliekamas perėjimas iš DS stimuliacijos į ŠRT, skyrėsi nuo tų, kuriems ŠRT implantacija buvo atlikta *de novo* (22). Ši grupė buvo vyresnė, daugiausia sudaryta iš vyrų, turėjo daugiau gretutinių ligų, tokių kaip PV, išeminė širdies liga, anemija ir inkstų nepakankamumas. Nepaisant šių prognozei nepalankių veiksnių, tyrimai patvirtino ŠRT efektyvumą. ŠRT taikymas pacientams, kuriems yra reikšminga DS stimuliacija, buvo įtrauktas į 2021 metų Europos kardiologų draugijos ŠN gydymo gaires (1).

ŠN sergantiems pacientams, kurių KSIF $>35\%$, ŠRT poreikis yra mažiau akivaizdus. Retrospektyvinėje PROSPECT analizėje buvo išskirta pacientų, sergančių ŠN su KSIF $>35\%$, grupė, kurie atitiko visus kitus (išskyrus KSIF) ŠRT kriterijus. Tyrimas nustatė, kad šiai pacientų grupei ŠRT naudinga, panašiai kaip ir pacientams, kurių KSIF $\leq 35\%$, todėl iškelta hipotezė, kad ŠRT gali būti taikoma simptominiams ŠN pacientams, kurių KSIF 36-50% ir yra stebimas išplitęs QRS (>130 ms) kompleksas (23). Dėl šios priežasties 2023 m. HRS/APHRs/LAHR širdies fiziologinės stimuliacijos gairės rekomenduoja apsvarstyti ŠRT taikymą pacientams, kurių KSIF 36-50%, jei jiems stebimas platus QRS (>150 ms) ir yra NYHA III-IV funkcinės klasės ŠN (2b lygio rekomendacija) (9).

Apibendrinant galima teigti, kad ŠRT atrinktiems pacientams ne tik pagerina klinikines išeitis, bet ir sumažina ŠN simptomus, pagerina KSIF, sumažina funkcinį mitralinio vožtuvo nesandarumą, hospitalizacijų dėl ŠN paūmėjimo riziką bei skatina širdies atvirkštinę remodeliaciją.

8.2.3. Atsako vertinimo būdai

Nepaisant to, kad ŠRT jau kelis dešimtmečius išlieka vienu iš pagrindinių širdies nepakankamumo su sumažinta išstūmio frakcija gydymo metodų, ji nėra vienodai efektyvi visiems pacientams. Įvairiuose klinikiniuose tyrimuose atsakas į ŠRT svyruoja nuo 32% iki 91% (6, 24). Šie skirtumai gali būti paaiškinti atliktų tyrimų metodologiniais nevienodumais, tokiais kaip skirtingas tyrimų dizainas, pacientų skaičius, stebėjimo laikotarpis ir naudojami vertinimo metodai. Apskritai daugumoje klinikinių tyrimų naudojami keturi pagrindiniai atsako vertinimo metodai: elektrokardiografinis, echokardiografinis, funkcinis ir klinikinis, kurie yra tarpusavyje susiję (25). Elektrokardiografiniai pokyčiai, ypač QRS komplekso susiaurėjimas, gali prognozuoti geresnį echokardiografinį ir klinikinį atsaką. Savo ruožtu echokardiografinių rodiklių pagerėjimas dažnai

yra susijęs su klinikinių simptomų, tokių kaip fizinio krūvio toleravimas ar dusulys, palengvėjimu, bei geresnėmis klinikinėmis išeitimis, įskaitant mažesnį mirtingumą ir retesnes hospitalizacijas dėl ŠN paūmėjimo. Nors šie ryšiai nėra absoliutūs, jie leidžia prognozuoti gydymo veiksmingumą.

Elektrokardiografiniai kriterijai dažniausiai vertina QRS pokyčius. QRS trukmės prailgėjimas yra širdies elektromechaninio asinchroniškumo žymuo, atspindintis KS intraventrikulinio laidumo vėlavimą. QRS susiaurėjimas (apibrėžiamas kaip QRS trukmės sutrumpėjimas bent 20 ms arba $>20\%$ palyginti su pradiniu QRS) siejamas su geresniais echokardiografiniais rodikliais ir palankesne klinike baigtimi (25). Pacientams, kurių QRS trukmė po ŠRT sutrumpėja daugiau nei 14 ms, nustatomas mažesnis mirštamumas ir retesnės hospitalizacijos dėl ŠN paūmėjimo, palyginti su tais, kurių QRS trukmė sutrumpėja mažiau (26). Neseniai atliktoje Bazouk ir bendraautorių metaanalizėje nustatyta, kad QRS susiaurėjimas po širdies resinchronizuojančio prietaiso (ŠRP) implantacijos buvo susijęs su NYHA funkcinės klasės pagerėjimu ir KSGST sumažėjimu $>15\%$ (27). Kita vertus QRS trukmės susiaurėjimą nėra visada lengva interpretuoti. Skirtingi elektrokardiografiniai aparatai ar metodai gali pateikti šiek tiek skirtingus duomenis, kas gali lemti klaidingą vertinimą. Taip pat, QRS susiaurėjimas gali įvykti ne tik po ŠRP implantacijos, bet ir dėl kitų priežasčių, tokių kaip vaistų poveikis ar širdies laidumo pokyčiai.

Echokardiografiniai duomenys daugiausia koncentruojasi į mechaninės dissinchronijos ir skilvelio remodeliacijos vertinimą. Echokardiografinis atsakas apibrėžiamas kaip KSGST sumažėjimas ($\leq 10\text{--}15\%$) ir (arba) ΔKSIF padidėjimas ($\geq 5\%$) po atliktos ŠRT (10). Nepakankamas echokardiografinis pagerėjimas po ŠRT rodo, kad mechaninė skilvelių disinchronija išlieka, ir tai siejama su bloga prognoze – tokių pacientų penkerių metų mirtingumas gali siekti iki 75% (3). Pagrindiniai echokardiografiniai parametrai, naudojami KS funkcinio pagerėjimo vertinimui, yra KSIF ir smūginio tūrio padidėjimas, KSGST/KSGDT sumažėjimas. Vienas iš stipriausių prognostinių veiksnių, lemiančių geresnius rezultatus po ŠRT, yra KSGST sumažėjimas. Funkcinės mitralinės regurgitacijos pagerėjimas taip pat siejamas su mažesniu mirtingumu. Dėl šių priežasčių echokardiografiniai parametrai yra geras surogatas, leidžiantis nuspėti palankaus / nepalankaus atsako tikimybę. Tačiau, be privalumų, kartu išryškėja ir nemažai trūkumų - echokardiografinis atsakas į ŠRT ne visada būna akivaizdus per pirmuosius mėnesius po ŠRP implantacijos. Leclercq ir kt. (28) atliktas tyrimas nustatė, kad maždaug 30% pacientų, kuriems per pirmuosius 6 mėn. nebuvo stebimas teigiamas atsakas į ŠRT (kai KSGST sumažėjo mažiau nei 15%), per kitus 6 mėn., dėl reikšmingos remodeliacijos, buvo perklasifikuoti kaip teigiamai atsakę į gydymą. Šis tyrimas parodė, kad echokardiografiniai rodikliai gali pasikeisti laikui bėgant, todėl jie nėra visada patikimi ankstyvo atsako vertinimui. Be to, dažnai po ŠRP implantacijos pacientų būklė gali pagerėti nuo

NYHA II arba III klasės iki NYHA I klasės, nors nestebima reikšmingo echokardiografinio atsako pagerėjimo (29).

Funkcinės būklės parametrai, nors ir vertinami kaip subjektyvesni, vis tiek išlieka svarbūs, nes paciento bendros būklės pagerėjimas yra vienas iš pagrindinių ŠRT gydymo tikslų. Paprastai funkcinis atsakas apibrėžiamas kaip NYHA funkcinės klasės pagerėjimas bent viena kategorija, vertinant po 6 mėnesių nuo ŠRP implantacijos. Funkcinis atsakas koreliuoja su išgyvenamumu, tačiau tai yra subjektyvus kintamasis, kurį gali būti sunku įvertinti (13). Paciento funkcinės būklės parametrai apima NYHA funkcinę klasę, 6 minučių ėjimo testą, kardiopulmoninius krūvio mėginius, gyvenimo su ŠN klausimynus ir t.t. (30, 31). NYHA funkcinę klasių sistema laikoma subjektyvia, nes nėra standartizuotos metodikos pacientų klasifikavimui. Dėl to tas pats pacientas gali būti priskirtas skirtingoms klasėms, priklausomai nuo gydytojų vertinimo. Nors tarp NYHA funkcinės klasės, paciento simptomų ir gyvenimo kokybės yra sąsaja, praktikoje pastebima, kad funkcinės klasės pagerėjimas ne visada reiškia geresnę gyvenimo kokybę, ir atvirkščiai – gyvenimo kokybės pokyčiai ne visuomet atitinka funkcinės klasės pokyčius.

Klinikinių rezultatų rodikliai, vertinami atsitiktinių imčių kontroliniuose ar stebėjimo tyrimuose, pirmiausia grindžiami mirtingumo ir hospitalizacijų dėl ŠN paūmėjimo dažniu. Toks atsako apibrėžimas yra itin reikšmingas, nes būtent šiais rodikliais remiasi tiek Europos kardiologų draugijos, tiek Amerikos širdies asociacijos ŠN gydymo gairės, vertindamos ŠRT veiksmingumą (1, 9). Tai rodo, kad gydymas ne tik pagerina paciento simptomus, bet ir turi ilgalaikį poveikį gyvenimo trukmei bei sumažina ligos komplikacijų, galinių lemti pakartotines hospitalizacijas, riziką. Be to, aiškiai apibrėžti baigties kriterijai leidžia objektyviau įvertinti gydymo naudą ir optimizuoti terapinius sprendimus. Deja, klinikinių rezultatų vertinimas užima daug laiko ir netinka ankstyvam ŠRT atsako vertinimui.

Funkciniai, echokardiografiniai, elektrokardiografiniai ir klinikiniai rodikliai suteikia svarbios informacijos, tačiau šie kriterijai tiksliai negali prognozuoti, kurie pacientai teigiamai atsakys į ŠRT, o kurie ne. Dėl šios priežasties pastaruoju metu teigiamo atsako ir neigiamo atsako į ŠRT sąvokos sulaukia daug kritikos (12), kadangi vieningos nuomonės, kaip ir kada vertinti atsaką į ŠRT, nėra. Keliama idėja, kad atsaką į ŠRT reikėtų vertinti ne kaip dichotominį (atsakiusieji/neatsakiusieji), o kaip tęstinį įvykį - kaip rezultatų spektrą po implantacijos (32). Rekomenduojama pacientus skirstyti į pilnos remisijos, dalinės remisijos ir ligos progresijos grupes. Šis siūlymas kilo atsižvelgiant į tai, kad pacientų atsakas į ŠRT yra labai įvairus – nuo reikšmingo būklės pagerėjimo iki nedidelio efekto ar net ligos progresavimo. Dichotominis vertinimas („atsakiusieji“/„neatsakiusieji“) neatskleidžia viso šio kompleksiskumo ir gali pernelyg supaprastinti klinikinę situaciją. Pavyzdžiui, jau seniai žinoma, kad pacientams, sergantiems

išeminės kilmės širdies nepakankamumu, ŠRT gali pagerinti gydymo rezultatus, net jei beveik neįvyksta atvirkštinė remodeliacija (33). Be to, pacientai, kuriems pagal standartinius kriterijus ŠRT yra neefektyvi, vis tiek gali patirti tam tikrą naudą. Tęstinis vertinimas leidžia pereiti nuo paprasto ir kartais riboto vertinimo prie detalesnio ir lankstesnio metodo, užtikrinančio personalizuotą priežiūrą bei tikslesnį gydymo efektyvumo vertinimą.

8.2.3. Širdies resinchronizuojančios terapijos ribotumai ir galimos nesėkmės priežastys

Širdies resinchronizuojanti terapija, kaip ir kiekvienas intervencinis gydymo metodas, turi savo ribotumus. Pirma, procedūros sėkmė priklauso nuo tinkamo širdies stimulatoriaus elektrodų išdėstymo – sudėtinga veninė anatomija gali apsunkinti optimalią jų padėtį. Antra, ne visi pacientai, sergantys ŠN, atsako į šią terapiją – maždaug 30% pacientų nejaučia reikšmingo pagerėjimo (6). Be to, komplikacijos, tokios kaip infekcijos, elektrodų dislokacija ar aritmijos, gali sumažinti terapijos veiksmingumą.

Iki 4-10 % atvejų neįmanoma atlikti ŠRT dėl paciento anatominių ypatybių (34). Daliai pacientų elektrodo implantavimas transveniniu būdu būna nesėkmingas dėl anatominių koronarinio sinuso ypatybių (koronarinio sinuso vožtuvai, vingiuotumas, mažas šakos spindis), kuomet nepavyksta įvesti arba užfiksuoti KS elektrodo. Kita problema, galinti įvykti ŠRP implantacijos metu, yra diafragmą įnervuojančio nervo stimuliacija, sukelianti diafragmos susitraukimus ir trikdanči pacientą kvėpavimą, ypač jei elektrodai implantuoti netinkamoje vietoje, arba yra neoptimali KS elektrodo padėtis. Tinkama KS elektrodo padėtis ne tik leidžia išvengti šios komplikacijos, tačiau ir siejama su geresniu klinikiu atsaku. Dėl šios priežasties procedūros metu būtina tinkamai pozicijuoti KS elektrodą – dažniausiai anterolateralinėje, midlateralinėje ar posterolateralinėje pozicijoje. Šios pozicijos užtikrina efektyvią širdies resinchronizaciją ir yra susijusios su geresniais klinikiniais rezultatais (35). Priešingai apikalinė elektrodo padėtis yra siejama su didesne ŠN ir (arba) mirtingumo rizika. Tyrimas, kuriame buvo analizuojami transveninės KS elektrodo implantacijos sėkmės rodikliai atliekant ŠRT, nustatė, kad anatomiškai optimali KS elektrodo padėtis pasiekama 89,9% pacientų (36). Tyrimas taip pat parodė, kad pacientams, kuriems buvo atliekama ŠRT sistemos atnaujinimas, dažniau pasitaikė nesėkmių ir buvo didesnis pakartotinių intervencijų poreikis, lyginant su pacientais, kuriems procedūra buvo atliekama *de novo*. Tai gali būti nulemta įvairių veiksnių, tokių kaip elektrodų dislokacija, infekcijos ar anksčiau patirti koronariniai įvykiai. Pastaruoju atveju jei elektrodas implantuojamas į randinį miokardo audinį, pavyzdžiui, po persirgto miokardo infarkto, stimuliacija gali būti neveiksminga (37). Tokiu atveju stimuliacija gali nesukelti tinkamos širdies raumens kontrakcijos arba, dėl transmuralinio randinio audinio išsiplėtimo, dar labiau ją pabloginti.

Nepaisant gerai atliktos ŠRP implantacijos ir tinkamos elektrodų padėties, kas trečiam pacientui stimuliacija gali būti neefektyvi. Tai ypač būdinga pacientams, kurie priklauso tam tikroms rizikos grupėms (38). Pavyzdžiui, pacientai, sergantys refrakteriniu IV funkcinės klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu, dažnai nepatiria naudos po ŠRT. Batchelor ir kt. atliktoje metaanalizėje buvo nustatyta, kad pacientams, sergantiems IV f. kl. NYHA širdies nepakankamumu, ŠRT statistiškai reikšmingai nesumažino mirštamumo (15). Tai galima paaiškinti tuo, kad šių pacientų ŠN yra labiau pažengęs ir dažnai lydimas negrįžtamų širdies struktūrinių pokyčių. Be to, vyriška lytis, išeminė kardiopatija ir PV taip pat gali būti susiję su prastesniu atsaku į ŠRT. Vyrams dažniau pasitaiko reikšmingesnių širdies struktūrinių pokyčių, tokių kaip išeminės kilmės kardiopatija, kurie yra nepriklausomas blogo atsako į ŠRT prognostinis veiksnys. Manoma, kad išemine kardiopatija sergančiųjų pacientų miokarde susiformuoja mikro arba makrorandai, o randinis audinys negeba dalyvauti resinchronizacijoje. Dėl šių struktūrinių pokyčių ne tik sumažėja ŠRT efektyvumas, bet ir išauga PV ir gyvybei pavojingų aritmijų, tokių kaip skilvelinės tachiaritmijos, rizika (39, 40). Tai lemia didesnę IKD poreikį, siekiant sumažinti staigios širdinės mirties riziką. PV, savo ruožtu, gali mažinti stimuliacijos efektyvumą, nes jis dažnai susijęs su elektromechaninio asinchroniškumo blogėjimu. PV išsivysto maždaug 25% pacientų, sergančių ŠN (41). Dėl nereguliaraus ir greito širdies ritmo PV gali trukdyti sinchroniškam širdies kamerų darbui, kuris yra esminis ŠRT tikslas. Dėl to sumažėja BiV stimuliacijos procentinė dalis, o jai mažėjant, blogėja ir pacientų išgyvenamumas (42). Be to, daliai pacientų, kuriems būdingas lėtas miokardo laidumas ar kiti individualūs elektrofiziologiniai ypatumai, ŠRT gali būti iš principo neveiksminga. Tokiais atvejais net optimali elektrodų padėtis ir tinkama stimuliacija gali nepasiekti norimo resinchronizacijos efekto, nes elektriniai impulsai miokarde plinta pernelyg lėtai arba netolygiai, o tai trukdo atkurti koordinuotą skilvelių veiklą.

Siekiant pagerinti ŠRT veiksmingumą, vystomos naujos strategijos, tarp kurių vis daugiau dėmesio skiriama laidžiosios sistemos stimuliacijai. Šis metodas leidžia išvengti daugelio tradicinės ŠRT trūkumų ir komplikacijų, todėl ateityje gali tapti lygiaverte alternatyva BiV stimuliacijai.

8.3. ALTERNATYVŲS STIMULIACIJOS METODAI

Alternatyvūs stimuliacijos metodai yra kuriami siekiant pagerinti pacientų, kuriems tradicinė ŠRT yra neveiksminga arba mažai veiksminga, gydymo rezultatus. Šie metodai gali padėti išvengti tradicinės stimuliacijos trūkumų ir geriau pritaikyti gydymą pagal individualius paciento anatominius ir elektrofiziologinius ypatumus.

Laidžiosios sistemos anatomijos ir fiziologijos supratimas yra pagrindas sėkmingai širdies stimuliacijai. Širdies laidžioji sistema susideda iš sinusinio mazgo, AV mazgo ir His-Purkinjė

sistemos, kuri prasideda Hiso pluoštu. Hiso pluoštas yra trumpas (~1 cm) ir plonas (1-2 mm) cilindro formos fascikulas, kuris skyla į dešiniąją ir kairiąją Hiso kojų (43). Kairioji kojų yra stora struktūra, išsidėsčiusi kairėje pertvaros pusėje ir paprastai skylanti į 3 šakeles: priekinę, užpakalinę ir pertvarinę. Tiek kairioji, tiek dešinioji Hiso pluošto kojų išsišakoja į Purkinjės skaidulas, kurios toliau sklaidosi skilvelių subendokarde.

Jau 1893 m. Wilhelm His jaunesnysis pirmą kartą aprašė specializuotą miokardo skaidulų pluoštą, jungiantį prieširdžius ir skilvelius – Hiso pluoštą. Tačiau tik 1906 m. Tawara detaliai ištyrė šias histologiškai išskirtines ląsteles ir nustatė jų svarbą elektrinio impulso perdavimui (44, 45). Buvo nustatyta, kad Hiso–Purkinjės sistema veikia kaip laidus tinklas, perduodantis sinusinio mazgo generuotą elektrinį impulsą į skilvelių miokardą. Sveikoje širdyje sužadinimas prasideda kairėje tarpkilvelinės pertvaros pusėje ir vėliau plinta apikobazaline kryptimi – nuo kairiojo skilvelio viršūnės link širdies pamato bei iš kairės į dešinę (43). Tačiau esant intraventrikuliniam laidumo sutrikimui, šis fiziologiškas impulsų sklaidymas sutrinka, dėl ko atsiranda elektromechaninis asinchroniškumas, lemiantis mažėjančią KSIF ir bloginantį klinikinius simptomus. Pastaraisiais dešimtmečiais pagrindinis šio sutrikimo gydymo būdas buvo BiV stimuliacija, tačiau alternatyvūs stimuliacijos metodai gali būti ne tik tokie pat veiksmingi, bet galbūt net ir pranašesni.

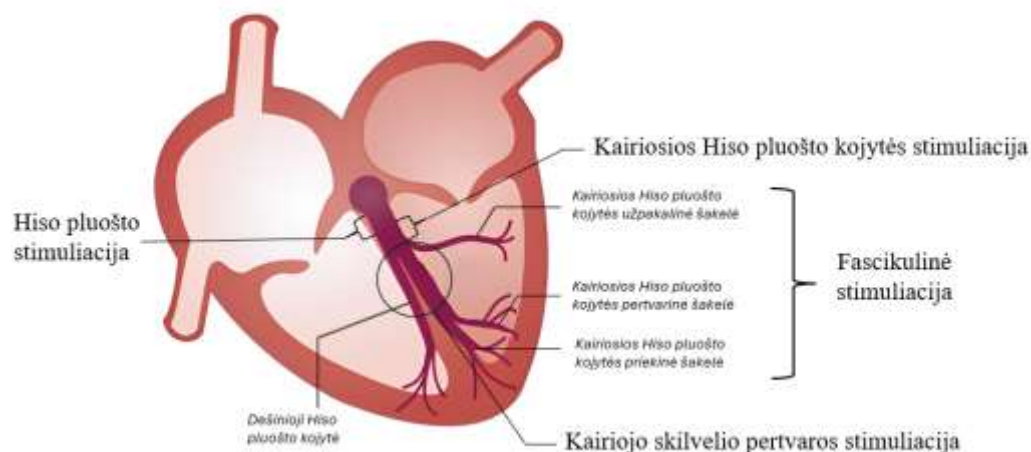
Viena iš pažangiausių alternatyvių širdies stimuliacijos strategijų – laidžiosios sistemos stimuliacija, apimanti Hiso pluošto stimuliaciją ir kairiosios Hiso pluošto kojų srities stimuliaciją, kurios užtikrina fiziologiškesnį elektrinio impulso plitimą. Be to, taikomi jungtiniai metodai, apjungiantys ŠRT su HPS arba KHPKSS (HPO-ŠRT, KHPKO-ŠRT), siekiant dar geresnės sinchronizacijos. Kai kuriais atvejais, dažniausiai dėl paciento anatominių ypatumų, naudojamas epikardinio arba endokardinio laido įvedimas tiesiai į kairiąją skilvelį. Taigi, yra sukurta nemažai alternatyvių stimuliacijos strategijų, kurios atveria kelią naujoms galimybėms pacientams, kuriems tradicinė ŠRT yra nepakankamai veiksminga arba techniškai sudėtinga.

8.3.1. Laidžiosios sistemos stimuliacija

Šiuolaikinės LSS metodikos suskirstomos į dvi pagrindines kryptis: Hiso pluošto stimuliacija ir kairiosios Hiso pluošto kojų srities stimuliacija. Pirmoji HPS buvo atlikta 2000 metais Deshmukh ir bendraautorių kaip alternatyva tradicinei DS stimuliacijai. Ši technika leido tiesiogiai stimuliuoti Hiso pluoštą, taip atkuriant natūralų elektrinio impulso sklaidimą. Dėl šios priežasties HPS pradėta vertinti kaip potenciali alternatyva BiV stimuliacijai, ypač tais atvejais, kai ŠRT yra neveiksminga arba neįmanoma dėl individualių paciento anatominių ypatybių. Nors iš pradžių HPS atnešė daug vilčių teikiančių rezultatų, vėliau išryškėjo šio metodo trūkumai, tokie kaip aukštesni stimuliacijos slenksčiai, dažnesnės skilvelinio laido dislokacijos, ribotas metodo

efektyvumas esant distalesniems laidžiosios sistemos pažeidimams. Nustatyta, kad HPS neveiksminga maždaug 30-40 % pacientų, kuriems yra KHPKB su distaliau esančiais ar platesniais laidumo trakto pažeidimais (46). Taip pat verta paminėti, kad HPS slenksčiai padidėja laikui bėgant. Po vidutiniškai 3 metų stebėjimo maždaug 53,6% pacientų stimuliacijos slenkstis reikšmingai padidėjo (47). Progresuojantis stimuliacijos slenkščio didėjimas reiškia trumpesnį baterijos veikimo laiką, todėl didėja intervencijų poreikis ateityje. Dėl šių trūkumų imta svarstyti apie galimybę stimuliuoti laidžiąją sistemą kitose jos vietose, pavyzdžiui, kairiąją Hiso pluošto koją.

Iš pradžių kaip alternatyva HPS buvo pasiūlyta kairiojo skilvelio pertvaros stimuliacija (KSPS). Pirmą kartą šią procedūrą transseptaliniu būdu atliko Mafi-Rad ir bendraautoriai 2016 metais (48). Dar po metų Weijian Huang su komanda modifikavo šį metodą, parodė, kad transseptaliniu būdu įmanoma tiesiogiai stimuliuoti kairiosios Hiso pluošto kojų sritį (49). Kairiosios Hiso pluošto kojų srities stimuliacija apima kairiosios Hiso pluošto kojų srities stimuliaciją (KHPKS), fascikulinę ir kairiojo skilvelio pertvaros stimuliaciją (KSPS) (50). KHPKS sąvoka iš esmės atspindi kairiosios Hiso pluošto kojų anatomiją (KHPK): stimuliuojant KHPK kamieną atliekama selektyvi KHPK stimuliacija (9 %). Kai stimuliuojami priekiniai, užpakaliniai arba pertvariniai fascikulai, tai vadinama fascikuline stimuliacija (69,5 %). Tuo tarpu, kairės pusės tarpiskilvelinės pertvaros užvaldymas tiesiogiai neveikiant kairės pusės laidžiosios sistemos bus vadinamas KSPS (21,5 %) (50) (4 pav.). Šis naujas širdies LSS metodas, skirtingai nei HPS, leidžia koreguoti distaliau esančias blokadas, išlaiko stabilų stimuliacijos slenkstį ir pasižymi aukštesniu implantacijos sėkmės rodikliu (50; 51). Zhuo ir bendraautorių atlikta metaanalizė nustatė, kad palyginti su HPS, KHPKS yra siejama su žemesniu stimuliacijos slenksčiu tiek implantacijos (MD=0,63, 95% PI [0,35-0,90], $p < 0,0001$), tiek stebėjimo metu (MD=0,76, 95% PI [0,34-1,18], $p = 0,0004$), kas siejama su didesniu laidų stabilumu (52). Dėl visų šių priežasčių KHPKS buvo greitai pradėta naudoti kaip perspektyvi alternatyva HPS.



4 pav. Kairiosios Hiso pluošto kojtės srities stimuliacijos vietos

Nepaisant visų privalumų, LSS turi ir tam tikrų trūkumų. Strocchi ir bendraautorių atliktas tyrimas parodė, kad ryškus KS His-Purkinjės sistemos laidumo sutrikimas mažina LSS efektyvumą, o randiniai pokyčiai skilvelių pertvaroje dar labiau apsunkina šios stimuliacijos veiksmingumą, kai kuriais atvejais ją visiškai paversdami neveiksminga (53). Didelis skilvelių pertvaros randas (pvz.: po persirgto septalinio miokardo infarkto) gali pažeisti His-Purkinjės sistemą ir sukelti distalinę blokadą, kurios visiškai nepavyks koreguoti LSS. Tokiais atvejais ŠRT bus efektyvesnė nei LSS, nes jos efektyvumas mažiau nei LSS priklauso nuo randinių pakitimų pertvaroje.

Pradžioje, besivystant LSS metodams, be HPS ir KHPKSS metodų buvo siūloma bandyti stimuliuoti dešiniąją Hiso pluošto kojtę, tikintis, jog tai taip pat galėtų pagerinti skilvelių sinchronizaciją aktyvuojant natūralią širdies laidžiąją sistemą (46). Manyta, kad ši strategija ypač tiktų pacientams, turintiems nespecifinius intraventrikulinio laidumo sutrikimus arba KHPKB, ir galėtų būti veiksmingesnė už BiV stimuliaciją. Tačiau neseniai Friedmano ir bendraautorių atlikta metaanalizė aiškiai parodė, kad DHPKS nėra veiksminga siekiant širdies sinchronizacijos (54). Paaiškėjo, kad ši stimuliacijos forma nesugeba tinkamai atkurti elektromechaninio sinchroniškumo ir kai kuriais atvejais net gali pabloginti širdies funkciją. Dėl šios priežasties DHPKS nebuvo pripažinta efektyvia ŠRT strategija ir šiuo metu dėmesys sutelktas į KHPKSS.

8.3.2. Jungtiniai širdies resinchronizuojančios terapijos ir laidžiosios sistemos stimuliacijos metodai

Pastaraisiais metais atsirado jungtiniai širdies resinchronizuojantys metodai, tokie kaip HPO-ŠRT (Hiso pluošto optimizuota ŠRT) ir KHPKO-ŠRT (kairiosios Hiso pluošto kojtės optimizuota ŠRT), kurie kombinuoja fiziologinę stimuliaciją su tradicinės ŠRT principais. HPO-ŠRT metu implantuojami du elektrodai: vienas, skirtas Hiso pluošto stimuliacijai, ir kitas, įvestas per koronarinį sinusą - KS stimuliacijai (55). Analogiška situacija yra ir su KHPKO-ŠRT, kurios metu kairiosios Hiso pluošto kojtės stimuliacija derinama su transvenine KS stimuliacija (50). Jungtinių ŠRT ir LSS metodų veikimas grindžiamas tuo, kad KS stimuliacijos impulsas derinamas su Hiso pluošto arba kairiosios jo kojtės srities stimuliacija, sukuriant sinchronizuotą (*fusion*) sužadirimą (45, 56). Tai pasiekama nustatant stimuliacijos uždelsimą (AV intervalą) tarp Hiso pluošto ir KS stimuliacijos taip, kad jis imituotų fiziologiškai sveikos širdies intraventrikulinio laidumo trukmę, užtikrinant geresnę skilvelių sinchronizaciją ir hemodinamikos pagerėjimą. Dėl šios priežasties jungtiniai ŠRT ir LSS metodai gali pagerinti atsaką į gydymą pacientams, kuriems vien tik BiV stimuliacija nėra pakankamai veiksminga.

Tradicinės ŠRT ir HPS arba KHPKSS derinimas gali būti atliekamas kaip *de novo* procedūra, tačiau dažniausiai taikomas kaip „gelbėjimo priemonė“, kai ankstesnė terapija nesuteikia norimo efekto arba kai klinikinis atsakas yra nepakankamas tolimesnio stebėjimo metu (pvz.: dėl skilvelinio laido dislokacijos). Tiek HPO-ŠRT, tiek KHPKSS-ŠRT suteikia galimybę tos pačios operacijos metu pereiti prie ŠRT, jei nepavyko sėkmingai atlikti laidžiosios sistemos stimuliacijos, arba atvirkščiai – pereiti prie LSS nepavykus ŠRT. Atitinkamai jungtinį ŠRT ir LSS metodą galima naudoti kaip atsarginį („planas B“) variantą tais atvejais, kai pradinė procedūra nepavyksta arba nepasiekia optimalaus klinikinio efekto.

HPO-ŠRT ir KHPKO-ŠRT metodai leidžia individualizuoti stimuliacijos strategiją, pritaikant ją pagal kiekvieno paciento specifinius anatominius ir elektrofiziologinius ypatumus. Vienas pagrindinių šių metodikų privalumų yra jų gebėjimas užtikrinti elektrinio impulso sklaidimą tiek per širdies laidžiąją sistemą (LSS), tiek per vidinį miokardo laidumą (ŠRT). Sveikoje širdyje elektrinis impulsas per His-Purkinjė sistemą plinta 3,00–4,00 m/s greičiu (53). Palyginimui, elektrinio impulso plitimo per vidinį miokardo laidumą greitis siekia tik 0,6-1,00 m/s. Atitinkamai jei vidinio miokardo laidumo greitis dar labiau sumažėja, mažėja ir ŠRT efektyvumas, nes sužadinimas vyksta pernelyg lėtai. Iš kitos pusės jei sumažėja His-Purkinjė laidumo greitis iki 1,05 m/s, LSS gali būti neefektyvi, nes Hiso sistema impulsas sklinda panašiu greičiu kaip ir per vidinį miokardo laidumą. Pažeidimai, tokie kaip difuzinė His-Purkinjė sistemos degeneracija, fibrozė ar infarkto sukelti randai, gali paveikti Hiso-Purkinjė sistemą, sulėtindami arba visiškai blokuodami impulsų sklaidimą (5 pav.).

HPO-ŠRT ir KHPKO-ŠRT metodai gali būti veiksmingi tiek pacientams, kuriems yra sutrikęs vidinis miokardo laidumas, tiek tiems, kuriems yra sumažėjęs laidžiosios sistemos laidumo greitis. Strocchi ir bendraautorijų atlikto tyrimo rezultatai rodo, kad pacientams, kurių KS Hiso-Purkinjė sistemos laidumo greitis sumažėja iki 35% sveiko laidumo greičio, tiek HPO-ŠRT, tiek KHPKO-ŠRT lemia trumpesnę KS aktyvacijos laiką ir geresnę sinchroniškumą, palyginti su vien tik BiV stimuliacija (53). Pavyzdžiui, esant sunkiam laidumo sulėtėjimui, kairiojo skilvelio aktyvacijos laikas (LVAT-95) buvo trumpiausias KHPKO-ŠRT (89.8 ± 8.4 ms) ir HPO-ŠRT (95.2 ± 7.6 ms) grupėse, ilgesnis prie BiV stimuliacijos (108.5 ± 9.2 ms) ir pats ilgiausias prie KHPKSS ($108,7 \pm 10,2$ ms) ir HPS ($113,4 \pm 8,7$ ms) grupių pacientų.

Jungtiniai ŠRT ir LSS metodai taip pat gali būti veiksmingesni tam tikrai ŠN sergančių pacientų grupei, kuriai tradicinė BiV stimuliacija nesuteikia pakankamo terapinio efekto. Įprastai tradicinė ŠRT pasižymi ribotu veiksmingumu pacientams, sergantiems PV ir turintiems nespecifinį intraventrikulinį laidumo sutrikimą arba DHPKB morfologiją. 2021 m. Europos kardiologų draugijos gairėse nurodoma, kad nesant klasikinės KHPKB morfologijos, ŠRT taikymo

rekomendacijos klasė sumažėja – nuo I klasės su A lygio įrodymais iki IIa klasės su B lygio įrodymais (1). PV dar labiau sumažina ŠRT efektyvumą, blogindamas atrioventrikulinį sinchroniškumą. Tokiais atvejais HPO-ŠRT gali tapti perspektyvia alternatyva, nes ji leidžia fiziologiškiau aktyvuoti skilvelius ir geriau atkurti elektrinį sinchroniškumą (57). Jastrzębski ir bendraautorių atlikta klinikinių atvejų serija parodė, kad taikant HPO-ŠRT buvo pasiektas reikšmingas hemodinaminės ir klinikinės būklės pagerėjimas pacientams, sergantiems lėtiniu PV, kuriems ankstesni gydymo metodai buvo neveiksmingi (59). Nors šie tyrimai yra ribotos apimties, jų rezultatai leidžia teigti, kad HPO-ŠRT galėtų būti gera alternatyva pacientams, sergantiems PV ir neturintiems klasikinės KHPKB morfologijos. Šiai pacientų grupei KHPKO-ŠRT užtikrina dar didesnę elektromechaninį sinchroniškumą nei HPO-ŠRT, tačiau pasižymi žemesniais ir stabilesniais stimuliacijos slenksčiais, todėl galėtų būti geriausiu pasirinkimu (58).

LAIDUMAS		
Normalus laidumas	Lėtas vidinis miokardo laidumas (<0,6m/s)	Lėtas His-Purkinjė sistemos laidumas (<1,05m/s)
		
Nėra stimuliacijos poreikio	HPO-ŠRT/KPO-ŠRT > LSS > ŠRT	HPO-ŠRT/KPO-ŠRT ≈ ŠRT > LSS
PAAIŠKINIMAI	RANDAI	
	Šoninės sienos randas	Pertvaros randas
 Randinis audinys  Sulėtėjęs vidinis miokardo laidumas  Normalus Hiso laidumo greitis  Sulėtėjęs laidumas per Hisą		
	HPO-ŠRT/KPO-ŠRT ≈ LSS > ŠRT	HPO-ŠRT/KPO-ŠRT ≈ ŠRT > LSS

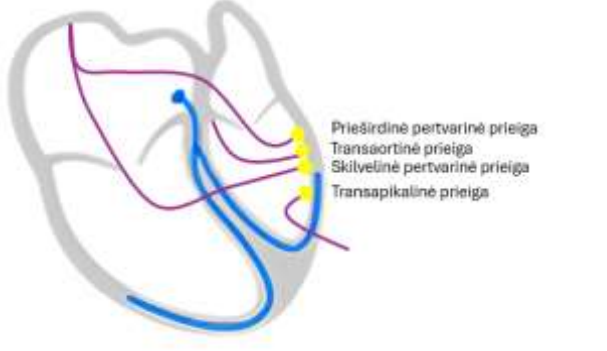
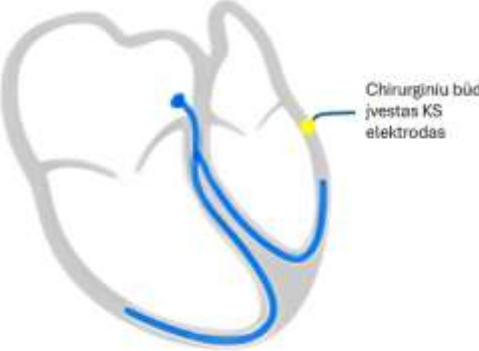
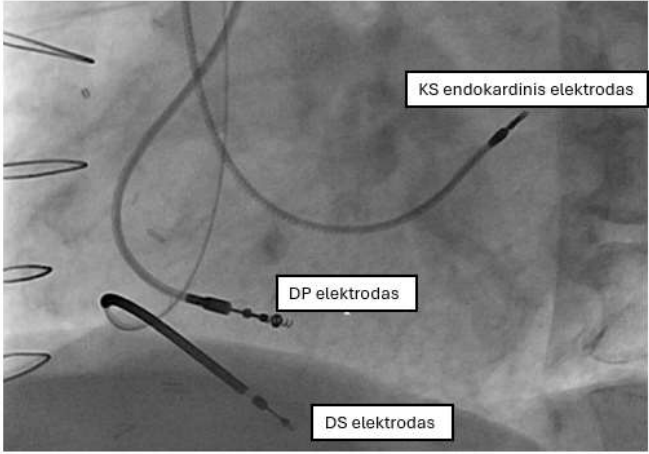
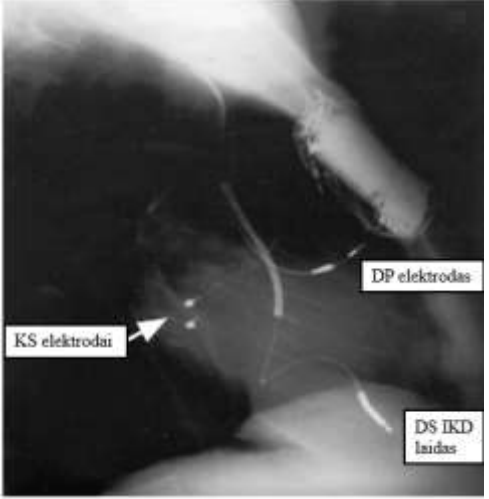
5 pav. Miokardo laidumo greičio, KS His-Purkinjė laidumo greičio ir randų įtaka širdies resinchronizuojantiems metodams

Abu metodai yra sparčiai besivystančios technologijos, kurios leidžia individualizuoti stimuliacijos strategiją pagal paciento anatominius ir elektrofiziologinius ypatumus bei sumažina elektromechaninio asinchroniškumo riziką. Ateityje, tobulėjant implantavimo metodams ir plečiantis klinikiniam tyrimams, HPO-ŠRT ir KHPKO-ŠRT gali tapti standartinėmis terapijos formomis, užtikrinančiomis veiksmingesnę širdies resinchronizaciją. Tačiau šiuo metu, dėl nepakankamo mokslinių įrodymų kiekio, nei Europos, nei Amerikos kardiologų draugijos dar nėra pateikusių oficialių rekomendacijų jų taikymui. Reikalingi papildomi tyrimai, kad būtų galima įvertinti, kada ŠRT, HPS, KHPKSS, HPO-ŠRT ir KHPKO-ŠRT yra įmanomi ir veiksmingi skirtingose pacientų grupėse. Nors jungtiniai metodai yra veiksmingi tam tikrose pacientų grupėse, kitose jų efektyvumas gali būti panašus į tradicinės BiV stimuliacijos poveikį. Be to, jungtinių ŠRT ir LSS metodų taikymas yra sudėtingas, ypač sinusinio ritmo pacientams, nes dažnai kyla sunkumai su papildomo laido į EKS įvedimu (65).

8.3.3. Epikardinio arba endokardinio kairiojo skilvelio elektrodo implantacija

Viena iš dažniausiai pasitaikančių ŠRT periprocedūrinių komplikacijų – nesėkminga KS elektrodo implantacija į koronarinį sinusą (60). Tokia situacija nėra reta ir gali kilti dėl įvairių priežasčių, įskaitant koronarinio sinuso kanuliacijos nesėkmę; tinkamų šakų, į kurias būtų galima implantuoti elektrodą, nebuvimą; aukštą stimuliacijos slenkstį fibrozinėse srityse ar skausmingą diafragminio nervo stimuliaciją. Šiais atvejais būtina ieškoti alternatyvių sprendimų. Pagrindinės alternatyvos – epikardinė arba endokardinė KS elektrodo implantacija, kuri leidžia efektyviai tęsti gydymą pacientams, kai transveninė KS elektrodo implantacija nėra įmanoma ar neveiksminga.

Chirurginiu būdu implantuotas epikardinis KS elektrodas istoriškai buvo laikomas atsarginiu sprendimu, kai transveninė elektrodo implantacija nepavykdavo. Tokiais atvejais, atliekant atvirą arba minimaliai invazinę operaciją, elektrodas tiesiogiai pritvirtinamas prie KS epikardo paviršiaus (6 pav.). Kadangi chirurginiu būdu KS elektrodą galima įtvirtinti bet kurioje širdies anatominėje srityje, tai padidina tikimybę, jog stimuliacija vyks pačioje optimaliausioje vietoje. Optimalus elektrodo padėties pasirinkimas gali pagerinti širdies stimuliacijos efektyvumą ir sumažinti galimų komplikacijų, susijusių su elektrodo dislokacija, ar neefektyvios stimuliacijos riziką. Burger ir bendraautoriai atliko tyrimą, kuriame vertino ilgalaikį ŠRT efektyvumą, palygindami pacientų grupes, kurioms KS elektrodas buvo implantuotas transveniškai arba epikardiniu būdu (61). Per 5 metų laikotarpį, įvertinus daugiau nei 1000 implantuotų elektrodų, buvo nustatytas puikus abiejų būdų elektrodų patvarumas ir veiksmingumas. Nepaisant to, transveninis KS laidų implantavimas neabejotinai išlieka pirmo pasirinkimo metodas dėl savo mažesnio invazyvumo.

KS endokardinės stimuliacijos variacijos	KS chirurginė stimuliacija
 Prieširdinė pertvarinė prieiga Transaortinė prieiga Skilvelinė pertvarinė prieiga Transapikalinė prieiga	 Chirurginiu būdu įvestas KS elektrodas
 KS endokardinis elektrodas DP elektrodas DS elektrodas Endokardiniu būdu per skilvelinę pertvarinę prieigą implantuoto KS vienpolio elektrodo rentgeno nuotrauka (88)	 DP elektrodas KS elektrodas DS IKD laidas Chirurginiu būdu implantuoto KS dvipolio elektrodo rentgeno nuotrauka (89)

6 pav. KS endokardinės ir KS epikardinės stimuliacijos iliustracijos

Rečiau pasirenkama alternatyva – endokardinė KS elektrodo implantacija (6 pav.). Šios procedūros metu KS elektrodas įvedamas į kairiojo skilvelio ertmę, dažniausiai naudojant specialius nukreipiamuosius kateterius ir atliekant perkateterinę pertvaros punkciją. Tyrimai su gyvūnais ir žmonėmis parodė, kad lyginant su transvenine stimuliacija, hemodinaminis atsakas atliekant endokardinę stimuliaciją buvo statistiškai geresnis (62). Teoriškai tai paaiškinama fiziologiškesniu elektrinio impulso sužadinimu – sveikoje širdyje elektrinis impulsas sklinda iš endokardo į epikardą, todėl laikoma, kad endokardinė stimuliacija yra pranašesnė už epikardinę. Be to, endokardinės stimuliacijos neriboja koronarinio sinuso anatomija. Tačiau pirmieji pranešimai apie tromboembolines komplikacijas, susijusias su endokardiniu KS laidu, sumažino entuziazmą ir pabrėžė būtinybę taikyti antikoaguliantus. Vidutiniškai kas 3,3-4,2 pacientui iš 100, kuriems buvo atliekama endokardinė KS stimuliacija, įvykdavo insultas (63). Siekiant sumažinti tromboembolinių įvykių riziką ir išvengti nuolatinės antikoaguliacijos, buvo sukurtas mažesnis nei 10 mm ilgio ir 2,7 mm skersmens vienkamerinis bevielis stimulatorius. Stimulatorius, dėl savo kompaktiško dizaino ir laidų nebuvimo, siejamas su mažesne tromboembolinių komplikacijų rizika, todėl pacientams, kuriems implantuotas šis prietaisas, nebūtina vartoti antikoaguliantų. Iš

pradžių bevieliai stimulatoriai (Nanostim™, Micra™) galėjo stimuliuoti tik vieną širdies kamerą, todėl dažniausiai buvo naudojami DS stimuliacijai. Nors technologijų pažanga leido šiuos prietaisus pritaikyti ir KS stimuliacijai, sudarant sąlygas atlikti be laidės ŠRT, jos praktinis pritaikymas vis dar ribotas dėl išliekančių klinikinių ir technologinių iššūkių.

8.4. ŠIRDIES RESINCHRONIZUOJANČIŲ METODŲ LYGINIMAS

Dabartiniai širdies resinchronizuojantys metodai apima ne tik BiV stimuliaciją, bet ir pažangesnes technologijas, tokias kaip HPS, KHPKSS bei jungtinius ŠRT ir LSS metodus. Be to, pati BiV stimuliacija taip pat gali būti modifikuojama – pavyzdžiui, KS elektrodą implantuojant ne į koronarinį sinusą, bet alternatyviai – chirurginiu būdu epikardiškai arba endokardiškai. Kiekviena iš šių ŠRT alternatyvų ar modifikacijų gali padidinti gydymo efektyvumą ir suteikti papildomų galimybių pacientams, kuriems tradicinė BiV stimuliacija yra neveiksminga arba techniškai neįmanoma.

Įvairūs širdies resinchronizuojantys metodai pasižymi skirtingais veikimo mechanizmais, todėl jų efektyvumas gali skirtis tarp atskirų pacientų grupių. Siekiant objektyviai įvertinti šių metodų veiksmingumą, būtina analizuoti jų poveikį elektrokardiografiniams, echokardiografiniams, funkciniais ir klinikiniams rodikliams. Taip pat svarbu įvertinti galimas komplikacijas ir technologinius aspektus, atsižvelgiant į implantacijos sudėtingumą, prietaisų ilgaamžiškumą bei su gydymu susijusias išlaidas.

Šio skyriaus tikslas - išnagrinėti įvairius širdies resinchronizuojančius metodus, remiantis minėtais kriterijais, siekiant nustatyti, kuris jų yra tinkamiausias skirtingose klinikinėse situacijose.

8.4.1. Elektrokardiografiniai kriterijai

Elektrokardiografinis atsakas atspindi elektrinio impulso plitimą širdyje po stimuliacijos ir yra dažniausiai vertinamas analizuojant QRS komplekso trukmę bei morfologiją (25). Tyrimai rodo, kad HPS ir KHPKSS gali užtikrinti reikšmingai didesnę QRS komplekso susiaurėjimą nei tradicinė BiV stimuliacija.

His-SYNC tyrimas parodė, kad pacientams, atitikusiems ŠRT indikacijas ir gydomiems HPS, QRS trukmė buvo reikšmingai trumpesnė, palyginti su pacientais, kuriems buvo taikyta BiV stimuliacija (124 ± 19 ms, palyginti su 162 ± 24 ms; $p < 0,001$) (64). Taip pat nustatyta, kad QRS trukmė, viršijanti 200 ms, gali būti blogo atsako į ŠRT prognostiniu veiksniumi. Nors BiV stimuliacija dažnai sumažina QRS trukmę, tačiau jei pradinė QRS trukmė yra labai ilga, tai gali rodyti ryškų intraventrikulinio laidumo sutrikimą, kurį BiV stimuliacija ne visada sugeba pilnai koreguoti. Tokiais atvejais gali likti rezidualinis elektromechaninis asinchroniškumas, todėl geresniu stimuliacijos pasirinkimu tampa LSS, užtikrinanti fiziologiškesnį impulso plitimą. Kita vertus, His-

SYNC tyrimas parodė, kad dauguma pacientų, turinčių nespecifinių intraventrikulinio laidumo sutrikimų ir atsitiktinai paskirtų į HPS grupę, turėjo pereiti į BiV stimuliacijos grupę, nes HPS nepakankamai koregavo jų QRS trukmę. Tikėtina, kad šiems pacientams laidumo sutrikimas galėjo būti distaliau stimuliacijos vietos, todėl HPS nebuvo pakankamai efektyvi (46).

HPO-ŠRT dar labiau pagerina elektromechaninį sinchroniškumą ir yra efektyvi didžiajai daliai pacientų, atitinkančių ŠRT indikacijas (65). Vijayaraman ir bendraautorių atliktame tyrime pacientams, kuriems po HPS QRS trukmė išliko >130 ms (HPS nepakankamai efektyvi), papildomai buvo implantuotas KS elektrodas, siekiant pereiti prie BiV stimuliacijos (55). Dėl to vidutinė QRS trukmė sumažėjo iki 116 ± 14 ms, priartėdama prie fiziologinės normos ribų, kurios paprastai siekia 90–110 ms ir atspindi normalų širdies susitraukimo pobūdį. Tai rodo, kad HPO-ŠRT gali atkurti beveik natūralią skilvelių depoliarizacijos seką ir būti efektyviai net ir pacientams su ryškiu elektromechaniniu asinchroniškumu (QRS >200 ms).

KHPKSS – tai dar vienas LSS metodas, pasižymintis reikšmingu elektrokardiografiniu atsaku (8, 66). Prospektyviniame daugiacentriniame tyrime buvo vertinama KHPKS įtaką QRS trukmei pacientams, sergantiems išeminės kilmės kardiomiopatija su KHPKB morfologija (67). Tyrimo metu nustatyta, kad taikant KHPKS QRS trukmė reikšmingai sutrumpėjo nuo 169 ± 16 iki 118 ± 12 ms ($p < 0,001$). Panašūs rezultatai buvo gauti ir kitame didelės apimties tyrime ($N = 325$), kuriame per vidutinį 6 ± 5 mėnesių stebėjimo laikotarpį KHPKSS taip pat reikšmingai sumažino QRS trukmę (nuo 162 ± 24 ms iki 133 ± 22 ms; $p < 0,01$) (68). Tačiau QRS komplekso susiaurėjimas buvo mažesnis pacientams, kurių EKG nebuvo KHPKB morfologijos (esant DHPKB arba nespecifiniams intraventrikulinio laidumo sutrikimams), palyginti su tais, kuriems buvo nustatyta KHPKB ($p < 0,01$). Nepaisant to, vėlesnė šio tyrimo analizė parodė, kad net ir nežymus QRS trukmės sumažėjimas taikant KHPKSS reikšmingai pagerino KSIF bei NYHA funkcinę klasę (69). Tai leidžia daryti prielaidą, kad KHPKSS gali būti naudinga ir pacientams su DHPKB ar nespecifiniais intraventrikulinio laidumo sutrikimais, priešingai nei HPS, kurios efektyvumas šioje pacientų grupėje yra ribotas.

KHPKO-ŠRT taip pat teikia daug žadančius rezultatus. Tarptautiniame daugiacentriniame tyrime, kuriame dalyvavo 112 pacientų, KHPKO-ŠRT leido pasiekti vidutinį QRS susiaurėjimą nuo 157 ± 18 ms iki 128 ± 14 ms ($p < 0,001$) ir tai buvo susiję su geresniu hemodinaminiu atsaku (59). KHPKO-ŠRT labiau sumažino QRS trukmę nei vien tik KHPKSS ar įprastinė BiV stimuliacija, o tai rodo, kad pacientams su plačiu QRS (QRS ≥ 170 ms) yra didesnė tikimybė, kad papildomai įvedus KS koronarinio sinuso laidą bus pasiektas didesnis efektyvumas (70).

Lyginant tarpusavyje HPS ir KHPKSS, elektrokardiografiniai rodikliai, tokie kaip QRS susiaurėjimas, statistiškai beveik nesiskiria ($116,15 \pm 11,6$ ms atliekant KHPKS prieš $114,84 \pm 18,67$ ms atliekant HPS) ir netgi buvo šiek tiek geresni HPS grupėje (71) (1 priedas). Tai gali būti siejama su tuo, kad simuliuojant kairiosios Hiso pluošto kojų sritį, kairysis skilvelis susitraukia anksčiau nei dešinysis, todėl EKG gali būti stebima pseudo DHPKB (72). Ilgalaikis šio DS vėlavimo poveikis širdies funkcijai ir paciento būklei nėra gerai ištirtas, tačiau nustatyta, kad DS vėlavimas neturi reikšmingos įtakos KSIF ir resinchronizacijos veiksmingumui. Nors KHPKSS yra kiek mažiau fiziologiška nei HPS, ji dažnai sukelia panašų ar net geresnį atsaką į stimuliaciją. Dėl šių savybių KHPKSS gali būti svarstoma kaip prioritetinga strategija pacientams, turintiems laidumo sutrikimų, tačiau šiai hipotezei patvirtinti yra reikalingi tolesni klinikiniai tyrimai.

8.4.2. Echokardiografiniai rodikliai

Echokardiografinis atsakas – tai širdies struktūrinių ir funkcinių pokyčių vertinimas, remiantis echokardiografijos duomenimis. Paprastai echokardiografinis atsakas apibrėžiamas kaip KSGST sumažėjimas ($\leq 10\text{--}15\%$) ir (arba) Δ KSIF padidėjimas ($\geq 5\%$) po atliktos ŠRT. Šie pokyčiai gali atspindėti mechaninę disinchroniją ir širdies remodeliaciją. Echokardiografinis atsakas apima tokius rodiklius kaip KSIF, širdies smūginis tūris, mitralinio vožtuvo nesandarumas bei kairiojo skilvelio sistolinis ir diastolinis tūris. Širdies ultragarsinis tyrimas yra viena iš pagrindinių diagnostinių priemonių, leidžiančių nustatyti hemodinamikos būklę, ir jau kelis dešimtmečius yra naudojamas ŠRT atsako vertinimui. Nors ŠRT poveikis hemodinamikai jau yra plačiai ištirtas ir įrodytas daugybėje klinikinių tyrimų, tačiau kalbant apie LSS, klinikinių tyrimų vis dar trūksta (33). Dar mažiau yra tyrimų, kurie tarpusavyje lygintų ŠRT ir LSS poveikį hemodinamikai.

Pirmąjį atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame buvo lyginama BiV stimuliacija ir Hiso pluošto stimuliacija kaip laidžiosios sistemos stimuliacijos variantas, atliko Vinther ir jo komanda (73). Šiame tyrime dalyvavo 50 pacientų, sergančių simptominiu ŠN su sumažėjusia KSIF ($\leq 35\%$) ir KHPKB morfologija. Pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti į dvi grupes: pirmajai atlikta HPS, o antrajai – tradicinė ŠRT. Po 6 mėnesių stebėjimo buvo nustatyta, kad abiejose grupėse pacientų klinikinė būklė pagerėjo panašiai, tačiau pirmojoje grupėje stebėtas didesnis KSIF padidėjimas ($48 \pm 8\%$, palyginti su $42 \pm 8\%$; $p = 0,014$) ir ryškesnis KSGST sumažėjimas (65 ± 23 ml, palyginti su 83 ± 27 ml; $p = 0,020$). Šiuos rezultatus patvirtina ir neseniai atliktas His-SYNC tyrimas, kurio tikslas buvo tarpusavyje palyginti HPS ir tradicinę ŠRT (64). Abiejose grupėse buvo stebėtas statistiškai reikšmingas KSIF padidėjimas (HPS – nuo $26,3\%$ iki $31,9\%$, o ŠRT – nuo $30,5\%$ iki 34% ; $p < 0,001$ abiem grupėm). Δ KSIF $\geq 5\%$ buvo pasiektas didesnei daliai pacientų HPS grupėje (76%) nei ŠRT grupėje (53%), tačiau šis skirtumas ($p = 0,13$) nebuvo pakankamai didelis, kad būtų laikomas statistiškai reikšmingu. Tai galėtų būti susiję su HPS apribojimais – HPS efektyvumas

mažėja esant distaliniams laidumo sutrikimams arba progresuojančiai laidžiosios sistemos degeneracijai (53). Šias problemas padeda išspręsti Hiso pluošto optimizuota ŠRT.

Keliuose tyrimuose buvo nagrinėjami ar HPO-ŠRT galėtų padidinti hemodinaminį atsaką pacientams, kuriems jau anksčiau buvo atlikta HPS. Vijayaraman ir bendraautorių atliktame tyrime 27 pacientams intraventrikulinio laidumo sutrikimai buvo iš dalies koreguoti vien tik HPS (55). Nustatyta, kad KS elektrodo įvedimas (perėjimas prie HPO-ŠRT) statistiškai reikšmingai pagerino KSIF (nuo 24 ± 7 % iki 38 ± 10 %, $p = 0,001$) po vidutiniškai 14 ± 10 mėnesių stebėjimo. Panašius, bet dar geresnius rezultatus parodė ir kitas tyrimas, kurio metu pacientams su HPS (QRS nesusiaurėjo <130 ms) buvo implantuotas KS elektrodas (65). HPO-ŠRT lėmė reikšmingą KSIF padidėjimą (nuo $27,6\% \pm 6,4\%$ iki $41,1\% \pm 12,5\%$, $p < 0,001$) vidutiniškai po 25 mėnesių stebėjimo.

Pastaruoju metu vis daugiau dėmesio skiriama KHPKSS, kuri tampa vis dažnesnė alternatyva HPS ir ŠRT, nors duomenų apie jos poveikį hemodinamikai dar trūksta (2 priedas). Chen ir bendraautorių atliktame tyrime buvo lyginami KHPKSS ir BiV stimuliacijos echokardiografiniai duomenys per 1 metų stebėjimo laikotarpį (8). KHPKSS grupėje po 6 mėnesių stebėjimo buvo nustatyta žymiai didesnė KSIF nei ŠRT grupėje ($47,58 \pm 12,02\%$, palyginti su $41,24 \pm 10,56\%$, $p = 0,008$). Taip pat KHPKSS grupėje pacientų, kuriems KSIF pagerėjo $\geq 20\%$, dažnis buvo žymiai didesnis lyginant su ŠRT grupe ($53,06\%$ palyginti su $36,59\%$) net po 1 metų ($61,22\%$, palyginti su $39,22\%$) (abiem atvejais $p < 0,001$). Šiuos duomenis patvirtino ir didesnės apimties retrospektyvinis I-CLAS tyrimas (66). Šiame tyrime echokardiografinio atsako rodikliai (Δ KSIF ≥ 5 %) buvo reikšmingai didesni KHPKSS grupėje nei BiV stimuliacijos grupėje ($81,7$ % palyginus su $68,2$ %; $p < 0,001$), kas tik dar kartą parodo, kad KHPKSS gali būti pranašesnė už BiV stimuliaciją. Taip pat nustatyta, kad KHPKSS reikšmingai sumažina kairiojo skilvelio galinį diastolinį dydį (nuo 56 ± 9 mm iki 54 ± 9 mm; $p < 0,01$), galinį diastolinį tūrį (nuo 169 ± 84 ml iki 142 ± 69 ml; $p < 0,01$) ir galinį sistolinį tūrį (nuo 114 ± 68 iki 83 ± 52 ml; $p < 0,01$) (68). Tokie pokyčiai siejami su atvirkštine remodeliacija, todėl KHPKSS gali būti gera alternatyva tradicinei ŠRT.

Tarptautiniame daugiacentriniame prospektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 112 pacientų, KHPKO-ŠRT buvo taikoma pacientams, kurie turėjo indikacijas ŠRT arba neatsakė į pradinį ŠRT gydymą (59). Po ≥ 3 mėnesių stebėjimo KHPKO-ŠRT grupėje KSIF pagerėjo nuo $28,5 \pm 9,9\%$ iki $37,2 \pm 12$ % ($p < 0,0001$), KSGDT sumažėjo nuo $62 \pm 8,9$ iki $59,1 \pm 9,1$ mm, ($p < 0,0442$) ir klinikinis pagerėjimas stebėtas 76% visų tiriamųjų. Šie rezultatai parodė, kad KHPKO-ŠRT užtikrina geresnį hemodinaminį atsaką ir siejama su geresne atvirkštine širdies remodeliacija nei tradicinė BiV stimuliacija arba KHPKSS. Be to, KHPKO-ŠRT leidžia greitai ir efektyviai pereiti prie KHPKSS, jei nėra atsako į ŠRT, ir atvirkščiai – KHPKSS nesėkmės atveju bus atsisakyta BiV stimuliacijos naudai. Tai gali būti svarus argumentas, kodėl KHPKSS turėtų būti svarstoma kaip

pirmos eilės terapija pacientams, turintiems klasikinės ŠRT indikacijas (nesėkmės atveju greitai ir lengvai galima pereiti į KHPKO-ŠRT), tačiau šiai išvadai patvirtinti reikalingi tolesni tyrimai.

8.4.3. Funkcinės būklės vertinimas

Istoriškai ŠN su elektromechaniniu asinchroniškumu sergančių pacientų gydymo būdas buvo BiV stimuliacija. Šis metodas priverčia abu širdies skilvelius susitraukti vienu metu, taip pagerindamas širdies kontraktinę funkciją. Dėl to sumažėja dusulys, didėja fizinis pajėgumas, mažėja nuovargis, o paciento gyvenimo kokybė ir funkcinė būklė pagerėja. Nors funkcinio atsako vertinimas gali būti subjektyvus dėl standartizuotos pacientų klasifikavimo sistemos trūkumo, klinikiniai tyrimai, vertinantys širdies resinchronizacijos efektyvumą, dažnai remiasi NYHA funkcinės klasės pagerėjimu. Daugumoje tyrimų funkcinis atsakas į širdies resinchronizuojantį gydymą apibrėžiamas kaip NYHA f. kl. pagerėjimas bent viena klase (34).

Kuo fiziologiškesnis širdies resinchronizuojantis metodas, tuo didesnė skilvelių sinchronija pasiekama, o tai lemia geresnį funkcinį atsaką. Dėl šios priežasties LSS, apimanti Hiso pluošto ir kairiojo Hiso pluošto kojų srities stimuliaciją, gali lemti geresnį funkcinį atsaką pacientams su ŠN. Tokią prielaidą patvirtino Tavolinejad ir bendraautorių atlikta metaanalizė, kurioje buvo lyginamas funkcinis atsakas taikant BiV stimuliaciją arba LSS (74). Metaanalizė nustatė, kad NYHA f. kl. BiV stimuliacijos grupėje pagerėjo nuo 2.7 iki 1,8 (95 % PI [1,5-2,1], $p < 0,01$), HPS grupėje stebėtas pagerėjimas iki 1,4 (95 % PI [0,9-2,2], $p < 0,01$), o atliekant KHPKSS - iki 1,5 (95 % PI [1,3-1,7], $p < 0,01$). Standartizuotas vidurkių skirtumas buvo -0,4 pacientams, kuriems buvo atlikta tiek HPS (95 % PI [-0,8-0,1]; $p < 0,023$), tiek KHPKSS (95 % PI [-0,7-0,2]; $p < 0,001$), palyginti su BiV stimuliacija. Hua ir bendraautorių atliktas tyrimas parodė, kad KHPKSS ne tik veiksmingiau pagerina NYHA f. kl. palyginus su ŠRT, bet ir reikšmingai sumažina BNP lygį ($449,66 \pm 412,55$ pg/ml, palyginti su $598,66 \pm 783,75$ pg/ml BiV stimuliacijos grupėje, $p = 0,007$), kuris yra svarbus ŠN progresavimo žymuo (75). Kitas tarptautinio daugiacentrinio tyrimo duomenimis, pacientams, kuriems buvo implantuota KHPKSS sistema, NT-proBNP koncentracija po vienerių metų reikšmingai sumažėjo, o šis pokytis buvo reikšmingai didesnis nei BiV stimuliacijos pacientų grupėje ($p < 0,001$) (59). Remiantis šiais rezultatais galima teigti, kad LSS gali būti veiksmingesnė nei BiV stimuliacija, siekiant pagerinti funkcinę paciento būklę (68).

Hiso pluošto optimizuota ŠRT ir kairiosios Hiso pluošto kojų optimizuota ŠRT metodai teoriškai turėtų užtikrinti dar geresnį funkcinį atsaką, nes apjungia tiek ŠRT, tiek LSS privalumus. Atlikus klinikinių atvejų serijų tyrimą, kuriame analizuoti 27 pacientai, atitinkantys I klasės ŠRT indikacijas ir kuriems nepavyko atlikti HPS (dėl dalinio arba nereikšmingo QRS susiaurėjimo) arba kuriems nebuvo gautas pakankamas atsakas į ŠRT, buvo atlikta HPO-ŠRT implantacija. Procedūra buvo sėkminga 93% pacientų (55). Šis tyrimas parodė, kad pacientams, kuriems buvo taikoma

HPO-ŠRT NYHA f. kl. pagerėjo nuo 3,3 iki 2,4. Kitas tyrimas pateikė panašius rezultatus – stebėta NYHA f. kl. pagerėjimas nuo $3,1 \pm 0,5$ iki $2,1 \pm 0,8$ vidutiniškai po 32 mėnesių stebėjimo (65). Šie rezultatai rodo, kad HPO-ŠRT gali reikšmingai pagerinti funkcinį atsaką, ypač tiems pacientams, kuriems BiV yra nepakankama. Nors tyrimų duomenys yra palankūs, tačiau reikalingi didesni ir ilgalaikiai randomizuoti tyrimai, kad būtų galima tiksliau įvertinti HPO-ŠRT ir KHPKO-ŠRT pranašumus bei ilgalaikį poveikį ŠN sergantiems pacientams.

8.4.4. Klinikiniai rezultatai

Klinikiniai rezultatai, tokie kaip mirtingumas ir hospitalizacijų dėl ŠN paūmėjimo dažnis, yra esminiai rodikliai, nes jie tiesiogiai atspindi gydymo poveikį pacientų išgyvenamumui (1). Dauguma tyrimų rodo, kad LSS gali sumažinti hospitalizacijų dėl ŠN paūmėjimo dažnį bei pagerinti ilgalaikį išgyvenamumą, lyginant su tradicine BiV stimuliacija.

His-SYNC tyrimas atskleidė, kad pacientams, kuriems taikyta HPS, per 12 mėnesių stebėjimo laikotarpį hospitalizacijų dėl ŠN dažnis buvo reikšmingai mažesnis nei BiV stimuliacijos grupėje (11,3 % prieš 17,6 %; $p = 0,03$) (64). Kitas tyrimas, kuriame dalyvavo 1609 pacientai su ŠN ir plačiu QRS kompleksu, nustatė, kad HPS buvo susijusi su 24% mažesniu mirtingumu ir 32% mažesniu hospitalizacijų dėl ŠN paūmėjimo dažniu, palyginti su BiV stimuliacija (56). Vijayaraman ir bendraautorių atliktame retrospektyviniame tyrime, ŠRT ($n = 219$) buvo lyginama ne tik su HPS ($n = 87$), bet ir su KHPKSS ($n = 171$). Pastebėta, kad pirminės išeitys (mirtis ar hospitalizacija dėl ŠN paūmėjimo) buvo retesnės LSS grupėje lyginant su BiV stimuliacijos grupe (28.3% prieš 38.4%, 95% PI [1.082–2.087]; $p = 0.013$) (76). Kitame prospektyviniame tyrime su 325 pacientais, sergančiais ŠN, KHPKSS buvo susijusi su 35 % mažesne hospitalizacijų dėl ŠN paūmėjimo rizika ir 28 % mažesniu mirtingumu per 2 metų stebėjimo laikotarpį, lyginant su BiV stimuliacija ($p < 0,01$) (68). Remiantis šaltiniu, per stebėjimo laikotarpį dėl ŠN paūmėjimo buvo hospitalizuota 5,4 %, o mirė 4 % pacientų.

Panašūs rezultatai neseniai buvo gauti ir didesniame retrospektyviniame tyrime, apėmusiame 1778 pacientus, kuriame KHPKSS buvo lyginama su BiV stimuliacija. KHPKSS grupėje buvo nustatytas reikšmingas mirtingumo ir hospitalizacijų dėl ŠN paūmėjimo dažnio sumažėjimas (20,8% prieš 28 %; 95% PI [1,213-1,842]; $p < 0,001$) (66). KHPKSS grupėje hospitalizacijų dėl ŠN paūmėjimo pasitaikė reikšmingai rečiau - 12%, palyginti su 19% BiV stimuliacijos grupėje (95% PI [1,159–1,927]; $p = 0,002$), tačiau mirtingumo rezultatus nėra taip lengva interpretuoti. Nepaisant to, kad KHPKSS grupėje mirtingumas buvo mažesnis nei BiV grupėje, tačiau šis skirtumas nėra statistiškai reikšmingas (12 % prieš 17 %, 95% PI [0,881-1,4851]; $p = 0,313$). Panašias išvadas pateikė Diazo ir bendraautorių atliktas daugiacentris tyrimas, kuriame nustatyta, kad taikant KHPKSS kaip pradinę ŠRT strategiją, pasiektas mažesnis hospitalizacijų dėl

ŠN paūmėjimo dažnis (22,6% prieš 39,5%, 95% PI [0,397–0,927]; $p = 0,021$). Tačiau mirtingumo rodikliai tarp grupių reikšmingai nesiskyrė - KHPKSS grupėje mirė 5,5 % pacientų, o BiV stimuliacijos 11,9% (95% PI [0,248–1,319], $p = 0,19$) (87). Šiuos rezultatus patvirtina ir kito daugiacentrinio tyrimo duomenys: nors pacientams, sergantiems ŠNsIF, LSS gali užtikrinti efektyvesnę skilvelių resinkronizaciją nei BiV stimuliacija, tačiau hospitalizacijų dėl ŠN paūmėjimo ir bendro išgyvenamumo dažnis tarp grupių išliko panašus (78). Tai, kad minėtuose tyrimuose nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingų mirtingumo skirtumų, gali būti siejama su šiuo metu vis dar esančiu ilgalaikių prospektyvinių duomenų trūkumu, kurie leistų objektyviai įvertinti realų mirtingumo pokytį ilgalaikėje perspektyvoje. Be to, didžioji dalis šiuo metu naudojamų duomenų yra gauti retrospektyviniuose tyrimuose, kuriems būdingas atrankos šališkumas ir ribotas rezultatų pritaikomumas platesnei pacientų populiacijai.

Be teigiamo poveikio pacientų klinikinėms išeitims, KHPKSS taip pat gali paveikti aritmijų dažnį ir prisidėti prie staigios širdinės mirties prevencijos (59). Retrospektyvinė analizė atskleidė, kad pacientams, kuriems buvo atlikta KHPKSS, PV dažnis buvo mažesnis, lyginant su BiV stimuliacija, galimai dėl geresnio elektromechaninio sinchroniškumo užtikrinimo ir sumažėjusios kairiojo prieširdžio perkrovos (69). Be to, KHPKSS buvo susijusi su mažesne skilvelinių tachiaritmijų rizika (70). Nustatyta, kad pacientams, kuriems anksčiau nebuvo fiksuota ST/SV ir niekad negavo antiaritminio gydymo, ST/SV dažnis KHPKSS grupėje buvo reikšmingai mažesnis nei ŠRT grupėje (3,2% prieš 7,3%, 95 % PI [0,26–0,81]; $p=0,007$). Taip pat, pacientams, kuriems anksčiau nebuvo nustatytas PV, KHPKSS buvo susijusi su žymiai mažesne naujai atsiradusio PV paroksizmo (>30 s trukmės) rizika, palyginti su ŠRT. PV >30 s pasireiškė 2,8% pacientų po KHPKSS, o po ŠRT – 6,6% (95% PI [0,16–0,73]; $p=0,008$). Be to, PV, trunkanti ilgiau nei 24 valandas, taip pat buvo reikšmingai retesnė KHPKSS grupėje (0,7%), palyginti su BV stimuliacijos grupe (2,9%; $p=0,015$). Kadangi pacientams, kuriems taikyta KHPKSS, skilvelinės tachikardijos ar skilvelių virpėjimo rizika buvo mažesnė, IKD šokai šioje grupėje įvykdavo rečiau (3,3 %) nei pacientams, kuriems buvo taikoma BiV stimuliacija (7,2%; $p<0,001$). Šie rezultatai leidžia manyti, kad KHPKSS yra pranašesnė už ŠRT mažinant tiek skilvelinių, tiek prieširdinių aritmijų riziką. Dėl šios priežasties yra prasminga svarstyti KHPKSS atlikimą kaip *de novo* terapija pacientams su ritmo sutrikimais. Deja, 2021 m. Europos kardiologų draugijos gairėse, atsižvelgiant į tuo metu ribotą mokslinių duomenų bazę, nebuvo įtrauktos konkrečios rekomendacijos dėl KHPKSS taikymo (1).

8.4.5. Komplikacijos

ŠRT iš esmės pakeitė ŠN, susijusio su elektromechaniniu asinchroniškumu, gydymą. Per pastarąjį dešimtmetį ŠRT taikymas gerokai išaugo, o implantacijų skaičius visame pasaulyje

reikšmingai padidėjo. Nors apskritai širdies stimuliatorių implantacija laikoma mažos rizikos procedūra, tačiau ji gali būti lydimama tam tikrų su prietaisu ar pačia implantacija susijusių komplikacijų. Įvairių tyrimų duomenimis ŠRT komplikacijų dažnis svyruoja nuo 5,6% iki 8,08% (1, 66, 79, 80). Pati dažniausiai su BiV stimuliacija susijusi komplikacija yra elektrodo dislokacija (6,5%), kuri gali lemti depoliarizacijos sekos pakitimus ar net visišką terapijos neveiksmingumą (79) (3 priedas). Laido pasislinkimas gali įvykti dėl netinkamos elektrodų fiksacijos, širdies anatominių ypatumų ar paciento judesių. Tai gali pareikalausiti pakartotinės intervencijos – KS elektrodo repozicionavimo. Be minėtų komplikacijų, ŠRT metu taip pat gali išsivystyti infekcijos (3,7%), EKS guolio hematoma (2,4%), pneumotoroksas (2%), širdies perforacija arba tamponada (1,4%) (80). Be to, apie 2% pacientų, kuriems į KS implantuojamas elektrodas transveniniu būdu įvyksta su koronarinio sinuso pažeidimu susijusios komplikacijos – epikardinės venos disekacija (1,3%) arba perforacija (1,3%). Siekiant išvengti šių komplikacijų kai kuriais atvejais gali būti svarstoma chirurginė KS epikardinio elektrodo arba endokardinio elektrodo implantacija, ypač jei transeveninis metodas yra techniškai sudėtingas ar neįmanomas (6 pav.).

Chirurginis metodas leidžia tiesiogiai pritvirtinti elektrodą prie KS epikardo nepriklausomai nuo koronarinio sinuso anatomijos, sumažinant laido dislokacijos ir revizijų riziką. Tyrimo duomenimis, per 5 metų laikotarpį chirurginiu būdu implantuotų elektrodų revizijos prireikė 1,9 % pacientų, tuo tarpu transveninių elektrodų grupėje šis poreikis buvo gerokai didesnis - 10,2 % (61). Nepaisant šio privalumo, chirurginis elektrodų implantacijos metodas siejamas su didesniu invazyvumu. Dėl to pacientams dažnai prireikia ilgesnio atsistatymo laikotarpio, jiems tenka taikyti intensyvesnę pooperacinio skausmo valdymą, taip pat padidėja infekcijų rizika. Vidutinė hospitalizacijos trukmė pacientams, kuriems KS elektrodas yra implantuojamas chirurgiškai siekia 7 dienas, tuo tarpu pacientams, kuriems elektrodas implantuojamas transveniniu būdu – vos 2 dienos. Tai gali turėti įtakos tiek paciento komfortui, tiek sveikatos priežiūros išteklių naudojimui (34). Be to, chirurgiškai implantuojami epikardiniai elektrodai neturi multipolinio stimuliacijos galimybių ir dažniausiai nėra suderinami su magnetinio rezonanso tomografija (61). Taip pat šis metodas gali būti apsunkintas pacientams, kuriems anksčiau atliktos širdies operacijos, nes dėl fibrozinių sąaugų susidarymo tampa sudėtingiau pasiekti reikiamą KS paviršiaus sritį.

Galima alternatyva KS chirurginei epikardinei elektrodo implantacijai yra endokardinis KS elektrodo implantavimas. Teoriškai, KS epikardinė stimuliacija yra fiziologiškesnė, nes širdies sužadinimas vyksta iš endokardo link epikardo, kaip tai vyksta sveikoje širdyje. Tačiau pirmieji pranešimai apie su endokardiniais KS laidais susijusias tromboembolines komplikacijas sumažino pirminį entuziazmą ir parodė būtinybę skirti antikoaguliacinį gydymą, palaikant INR tarp 2,5 ir 3,5 (81). Nustatyta, kad INR esant žemiau tikslinės ribos išlieka tromboembolinių įvykių rizika, o kai

INR didesnis už tikslinį – didėja kraujavimo rizika. ALSYNC daugiacentriniame prospektyviniame tyrime buvo vertinamas KS endokardinės stimuliacijos tinkamumas ir saugumas (82). Šiame tyrime dalyvavo 138 pacientai (implantavimo sėkmė 89 %). Nors visiems pacientams buvo taikyta varfarino antikoaguliacija, 14 pacientų patyrė praeinančius smegenų išemijos priepuolius (6,8%), o 5 įvyko insultas (3,8%). Šių komplikacijų ir antikoaguliacijos poreikio gali padėti išvengti naujai pasiūlytas belaidės ŠRT metodas, kurio metu ultragarsinis transiteris (WiSE-CRT™) sinchronizuojasi su belaidžiu DS stimulatoriumi Micra™ (83). Be to, toks stimuliacijos metodas sumažina su laidais susijusių komplikacijų – tokių kaip elektrodo dislokacija, laidų lūžiai ar izoliacijos pažeidimai – riziką. Vis dėlto, šiuo metu belaidė ŠRT yra eksperimentinis metodas, todėl jos taikymas praktikoje yra ribotas dėl klinikinių ir technologinių neaiškumų. Šis metodikas dar tik turi įrodyti savo efektyvumą ir patikimumą ilgalaikėje perspektyvoje.

Širdies laidžiosios sistemos stimuliacija, apimanti HPS ir KHPKSS, yra inovatyvus širdies stimuliacijos metodas, užtikrinantis bene fiziologiškiausią širdies veiklos atkūrimą. Tačiau, kaip ir bet kuri invazinė procedūra, LSS, ypač HPS, gali būti siejama su tam tikromis komplikacijomis. Kulesza ir bendraautorių atliktame tyrime, kuriame buvo analizuojamos HPS komplikacijos, nustatyta, kad per pirmuosius 6 mėnesius jos įvyko 8,4 % pacientų (84). Vėliau, tarp 6 ir 12 mėnesių, komplikacijos įvyko 5,8 %, po metų - 5,5 %, o po 2 metų – 6,9 % tiriamųjų. Dažniausiai ankstyvosios (įvykusios per pirmuosius 6 mėn.) komplikacijos buvo susijusios su neinfekciniais prietaiso guolio pažeidimais, tokiais kaip hematomos ar pragulos (2,4 %), bei tarpškilvelinio laido disfunkcija (2,8%). Pastaroji komplikacija pasireiškė dėl skilvelinio laido dislokacijos, prastų stimuliacijos parametrų ir kitų veiksnių, dėl kurių prireikė pakartotinės chirurginės intervencijos. Dažniausia vėlyvoji (įvykusios po 6 mėn.) komplikacija buvo skilvelinio laido disfunkcija, kurią 2,7% pacientų pavyko koreguoti perprogramavus prietaisą. 0,9% pacientų dėl šios priežasties buvo reikalinga pakartotinė operacija. Zanon ir bendraautorių atlikta metaanalizė taip pat patvirtino, kad HPS yra susijusi su stimuliacijos slenksčio padidėjimu, o tai gali sutrumpinti stimulatoriaus veikimo laiką (85). Taip pat gali kilti sunkumų atlikti HPS pacientams, kurių dešinysis prieširdis yra padidėjęs arba triburis žiedas yra pasislinkęs, nes esami įrankiai yra riboti ir kartais netinkami tokiems pacientams (84). Dėl šių priežasčių atliekant HPS implantaciją yra įmanoma pažeisti širdies laidžiąją sistemą ir taip sukelti pilną AV blokadą arba intraventrikulinio laidumo sutrikimą.

Priešingai nei HPS, KHPKSS palaiko žemą ir stabilų stimuliacijos slenkstį, todėl išvengia daugelio su HPS susijusių trūkumų (44, 86). Didžiausios iki šiol atliktos daugiacentrinės KHPKSS komplikacijas vertinančios MELOS studijos duomenimis kliniškai reikšmingas KHPKSS stimuliacijos slenksčio padidėjimas buvo pastebėtas tik 0,7 % pacientų (17/2533) po vidutiniškai $7,1 \pm 5$ mėn. stebėjimo (50). Palyginimui HPS stimuliacijos slenkstis per pirmuosius metus po

implantacijos padidėja 10–20% pacientų. Be to, nors HPS pagerina KS funkciją ir gyvenimo kokybę, tai pasiekama aukštesnio stimuliacijos slenksčio sąskaita (73). Nors KHPKSS pasižymi stabilesniu ir žemesniu stimuliacijos slenksčiu, šis metodas taip pat nėra apsaugotas nuo komplikacijų, kurių dažnis gali siekti 11,7% (87). Statistiškai reikšmingų komplikacijų dažnio skirtumų tarp skirtingų KHPKSS tipų nepastebima: KHPKS, fascikulinė stimuliacija ir KSPS atitinkamai 12,4%, 8,34% ir 6,4% ($p=0,08$). Dažniausiai pasitaikančios KHPKSS komplikacijos yra tarpšilvelinės pertvaros perforacija ir vainikinių arterijų pažeidimas/spazmas, kurios įvyko 8,3 % (209 iš 2533) pacientų (4 priedas). Šios komplikacijos įvyksta bandant transseptaliniu būdu įvesti elektrodą į KHPK sritį ir apima tokias problemas kaip vainikinė veninė fistulė, vainikinė arterinė fistulė, ūmus ST segmento pakilimas ir krūtinės skausmas, taip pat ūminė arba vėlyva elektrodų perforacija į KS ertmę. Iš viso 0,99 % (25/2533) pacientų patyrė periprocedūrinį krūtinės skausmą, ST segmento pakilimą arba reikšmingą troponino padidėjimą. Nors ūminis vainikinių arterijų sindromas pasireiškė tik 0,4 % (11/2533), klinikinė eiga buvo gerybinė, pacientams, kuriems buvo atlikta koronarinė angiografija, reikšmingų anomalijų nenustatyta. Taip pat nebuvo stebėta jokių mirčių, insultų ar kitų tromboembolinių komplikacijų laikotarpiu nuo implantacijos iki išrašymo iš ligoninės. Su vainikinių kraujagyslių pažeidimų susijusios komplikacijos nepablogino pacientų klinikinių išiečių. Tą patį galima pasakyti ir apie tarpšilvelinės pertvaros perforaciją. Nors ūminės tarpšilvelinės pertvaros perforacijos dažnis gana didelis - įvairių tyrimų duomenimis svyruoja nuo 0,3% iki 13,9%, tačiau ši komplikacija paprastai nesukelia neigiamų klinikinių pasekmių (44, 86). Kita KHPKSS galima komplikacija – šilvelinio elektrodo dislokacija, nustatoma apie 1,5% pacientų (50). Kito tyrimo duomenimis šis skaičius išauga iki 3,8%, tačiau vis viena lieka reikšmingai mažesnis nei atliekant BiV stimuliaciją (7,5%) arba HPS (6,3%) (66).

8.4.6. Technologiniai aspektai

ŠRT atliekama implantuojant specialų EKS, kuris koordinuoja šilvelių susitraukimus ir gerina širdies veiklą pacientams, sergantiems ŠN su išreikštu elektromechaniniu asinchroniškumu. Paprastai per kairiąją pažastinę arba poraktikaulinę veną įvedami trys elektrodai: vienas į dešinią prieširdį (jei reikalinga prieširdžių stimuliacija), vienas į dešiniojo šilvelio viršūnę ir trečiasis į koronarinį sinusą, siekiant užtikrinti KS stimuliaciją (1) (5 priedas). Ankstyvieji unipoliniai ir bipoliniai KS laidai dažnai būdavo projektuojami taip, kad siekiant išvengti jų išstūmimo, juos reikėdavo įtvirtinti neoptimalioje apikalinėje širdies pozicijoje (37). Ši problema buvo išspręsta atsiradus keturpoliams laidams, kurie leido atlikti multitaškinę stimuliaciją. Tokiu būdu buvo užtikrinama ne tik optimesnė stimuliacijos vieta, bet ir sumažinama elektrodo išstūmimo bei diafragminės stimuliacijos rizika. Nepaisant šių iššūkių, nuolatinė technologinė pažanga, geresnės

pravedėjų sistemos ir naujesni elektrodų dizainai padeda sumažinti komplikacijų riziką ir pagerinti ŠRT implantacijos sėkmę bei efektyvumą.

Širdies LSS techninis įgyvendinimas skiriasi nuo tradicinės ŠRT. Tiek HPS, tiek KHPKSS sistemų implantacija atliekama rentgeno kontrolėje transveniniu būdu, per kairiąją pažastinę arba poraktikaulinę veną (68). Specialaus nukreipėjo pagalba skilvelinis elektrodas dešiniajame skilvelyje nukreipiamas į Hiso pluoštą (jei atliekama HPS) arba maždaug 1–1,5 cm žemiau Hiso pluošto (jei atliekama KHPKSS) ir įsriegiamas giliai tarpkilvelinėje pertvaroje. Vadovavimasis specialiais elektrokardiografiniais parametrais padeda nustatyti elektrodų padėtį ir įsitikinti, kad stimuliacija pasiekia Hiso pluoštą arba jo kairiosios kojytės sritį bei užtikrina fiziologinę stimuliaciją.

Didžiausias LSS techninis iššūkis yra tinkamas skilvelinio elektrodo pozicionavimas ir fiksavimas. HPS procedūra reikalauja labai tikslaus elektrodo įvedimo į Hiso pluošto regioną, kuris yra sunkiai prieinamas (6 priedas). Kadangi Hiso pluoštas yra plona (~1-3mm), gyliai pertvaroje esanti struktūra, o penetruojanti Hiso pluošto dalis apsupta tankiu skaiduliniu audiniu, šią vietą pasiekti gali būti sudėtinga, todėl vidutinis HBP sėkmės rodiklis yra ~80 % (90) (3 lentelė). Paprastai tai lemia aukštą stimuliacijos slenkstį implantacijos metu, o nenusipėjamas slenkščio padidėjimas siejamas su ankstyvu baterijos išsekimu ir sistemos revizijos poreikiu (73). Dėl baimės, kad ateityje stimuliacijos slenkstis didės, DS viršūnėje dažnai implantuojamas antras „atsarginis laidas“ (72). Panašu, kad šis reiškinys nėra toks paplitęs KHPKSS atveju.

Žymiai paprasčiau elektrodą pozicionuoti KHPK srityje, kadangi kairioji Hiso pluošto kojytė yra stora į juostą panaši struktūra, kuri išsišakoja į platų Purkinjė tinklą (7 priedas). Dėl šios priežasties įvesti elektrodą į tokį platų tinklą KHPKSS yra žymiai paprasčiau ir užima mažiau laiko. Palyginti su HPS, dažnai atlikus KHPKSS stebima trumpesnė procedūros trukmė ir didesnis sėkmės rodiklis siekiantis 81-97% (67, 68). Vidutinė procedūros trukmė KHPKSS atveju buvo trumpesnė nei HPS atveju (87 min prieš 107 min., $p = 0,04$) (91). Mokymosi kreivė atliekant KHPKSS taip pat buvo trumpesnė nei HPS grupėje – nustatyta, kad jau po pirmųjų 10 atvejų KHPKSS implantacija sutrumpėja iki 80 min, kai tuo tarpu HPS grupėje mokymosi kreivė pradeda trumpėti tik po pirmųjų 30 atvejų. MELOS tyrime nustatyta, kad KHPKSS mokymosi kreivė buvo staigiausia per pirmuosius 110 atvejų ir stabilizavosi po 250 atvejų (50). Taip pat fluoroskopijos trukmė atspindėjo procedūros trukmę ir buvo trumpesnė KHPKSS grupėje nei HPS grupėje (8 min. prieš 16 min., $p < 0,01$). Zhuo ir bendraautorių atlikta metaanalizė nustatė, kad palyginti su HPS, KHPKSS yra siejama su didesniu procedūros sėkmės rodikliu (95% PI [1,05-1,18]; $p=0,0003$) ir žemesniu stimuliacijos slenkščiu tiek implantacijos (95% PI [0,35-0,90], $p < 0,0001$), tiek stebėjimo metu (95% PI [0,34-1,18], $p = 0,0004$), kas siejama su didesniu laidų stabilumu (52)

(8 priedas). KHPKSS turi perspektyvų pakeisti HPS ir tapti plačiai taikoma fiziologinės stimuliacijos strategija. Pacientams, sergantiems pertvaros fibroze, turintiems išsiplėtusias širdies kameras arba esant neįmanomai prieigai iš kairės pusės (pvz.: dėl *v.subclavia sinistra* okliuzijos), gali kilti papildomų iššūkių implantuojant KHPKSS elektrodą. Manoma, kad proksimalinės KHPKSS metu atliekant implantavimą vadovaujantis intrakardiografiniu echokardiografu būtų sutrumpintas procedūros laikas ir pagerėtų sėkmės rodikliai (92). Taip pat naujų specialiai pritaikytų pravedėjų sistemų kūrimas ir tobulinimas gali sumažinti KHPKSS komplikacijų dažnį ir palengvinti procedūros atlikimą.

9. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS IR TOLIMESNI TYRIMAI

9.1. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

Elektromechaninis asinchroniškumas, dažnai pasireiškiantis ŠN sergantiems pacientams, gali sukelti reikšmingus hemodinaminius pokyčius, kurie palaipsniui blogina organų ir audinių perfuziją, dėl ko atsiranda ŠN simptomai. Ši būklė gali išsivystyti dėl intraventrikulinio laidumo sutrikimų arba nustačius reikšmingą DS stimuliaciją ($\geq 40\%$). Istoriškai siekiant koreguoti elektromechaninį asinchroniškumą buvo taikoma ŠRT. Ji įrodė savo efektyvumą, ypač pacientams, sergantiems simptominiu ŠNsIF ($KSIF \leq 35\%$), esant prailgėjusiam QRS kompleksui ($\geq 150\text{ms}$) su KHPKB morfologija, arba pacientams, kuriems išsivystė stimulatoriaus sindromas. Deja, nepaisant aukšto įrodymais pagrįsto efektyvumo, maždaug kas trečiam pacientui ŠRT išlieka neveiksminga arba jos neįmanoma atlikti dėl pacientų anatominių ypatybių.

Alternatyvūs stimuliacijos metodai, tokie kaip laidžiosios sistemos stimuliacija, apimanti HPS ir KHPKSS, bei kombinuoti ŠRT ir LSS metodai, siūlo naujas gydymo galimybes pacientams, kuriems tradicinė ŠRT netinkama ar neefektyvi. Šie metodai gali veiksmingiau atkurti natūralų širdies laidumą ir impulsų sklidimą bei geriau pritaikyti gydymą pagal individualias pacientų anatomines ir elektrofiziologines savybes. Be to, epikardinio ar endokardinio kairiojo skilvelio elektrodo implantacija dar labiau praplečia gydymo galimybes pacientams, kuriems nepavyksta KS elektrodo implantuoti standartiniu transveniniu būdu.

Plečiantis širdies resinchronizacijos galimybėms, vis didesnę reikšmę įgauna gydymo individualizavimo klausimas, atsižvelgiant į kiekvieno paciento anatominius ir elektrofiziologinius ypatumus. Metodų įvairovė reikalauja nuoseklaus vertinimo, siekiant išsiaiškinti, kokiems pacientų pogrupiams konkretus metodas yra veiksmingiausias bei saugiausias. Atitinkamai pagrindinis literatūros apžvalgos tikslas - palyginti ŠRT su alternatyviais stimuliacijos metodais, įskaitant HPS, KHPKSS, HPO-ŠRT ir KHPKO-ŠRT, įvertinant jų efektyvumą, komplikacijas, techninius aspektus

ir taikymo perspektyvas. Efektyvumas buvo vertinamas elektrokardiografiniu, echokardiografiniu, funkciniu ir klinikiu aspektu.

Tyrimai parodė, kad tiek ŠRT, tiek alternatyvūs širdies stimuliacijos metodai teigiamai paveikia pacientų elektrokardiografinius, echokardiografinius, funkcinis ir klinikius rezultatus (1 lentelė). Ryškiausias QRS susiaurėjimas buvo stebimas atliekant LSS. Tiesiogiai stimuliuojant širdies laidžiąją sistemą yra atkuriamas fiziologiškiausias impulso sklidimas, todėl pasiekiamas geresnis echokardiografinis, funkcinis ir klinikinis atsakas, o dėl atvirkštinės remodeliacijos sumažėja ir aritmijų rizika. Pačiu fiziologiškiausiu stimuliacijos metodu yra laikoma HPS, kuri atkuria beveik sveikos širdies QRS morfologiją ir trukmę. Tuo tarpu KHPKSS dažniausiai sukelia nežymų DS sužadavimo vėlavimą, todėl QRS trukmė būna kiek ilgesnė. Įdomu tai, kad pats fiziologiškiausias LSS metodas (HPS) nėra laikomas pačiu efektyviausiu. Hiso pluoštą implantacijos metu yra sudėtingiau pasiekti nei kairiąją Hiso pluošto kojętę, todėl didėja stimuliacijos slenksčiai, dažniau pasitaiko skilvelinio laido dislokacijos, o pats stimuliacijos metodas yra ribotas esant distalesniems laidžiosios sistemos pažeidimams. Šių trūkumų išvengti padeda KHPKSS, kuri sukelia geriausią hemodinaminį, funkcinį ir klinikinį atsaką. Šiuo metu nepaisant to, kad Europos kardiologų draugijos gairės dar nėra pateikusios jokių rekomendacijų dėl KHPKSS, ši metodika gali tapti perspektyvia alternatyva ŠRT. Geresnius echokardiografinius, funkcinis ir klinikius rezultatus nei KHPKSS pasiekia tik KHPKO-ŠRT ir HPO-ŠRT, tačiau šios metodikos yra sudėtingos, brangios ir tinkamesnės esant neefektyviai ŠRT, o ne *de novo* terapijai.

Taip pat šioje literatūros apžvalgoje aptartų širdies resinchronizuojančių metodų efektyvumas priklausė ne tik nuo pasirinkto stimuliacijos strategijos, bet ir nuo specifinių pacientų charakteristikų ir lydinčios širdies patologijos. Pacientai, kurių KS His-Purkinjė laidumas buvo lėtas arba kurie turėjo platų pertvaros randą, pasiekė geriausią atsaką taikant ŠRT (5 pav). Pažymėtina, kad pertvaros randai yra stiprus KHPKSS blogo atsako prognozės rodiklis. Iš kitos pusės, pacientai, kuriems buvo nustatytas lėtas miokardo laidumas arba kurie turėjo platų KS sienelės randą, geresni rezultatai buvo stebimi atliekant LSS. Jei ŠRT arba LSS nesukelia pakankamo efekto, yra galimybė implantuoti papildomą elektrodą ir pereiti į HPO-ŠRT ar KHPKO-ŠRT. Toks gydymas gali žymiai pagerinti klinikinės baigtis, kai standartiniai gydymo metodai nėra pakankamai veiksmingi. Specifinėms grupėms pacientų, kuriems ŠRT buvo neveiksminga, pvz.: sergantiems PV ir neturintiems KHPKB morfologijos, jungtiniai ŠRT ir LSS metodai sugebėjo užtikrinti gerą echokardiografinį atsaką. Kadangi širdies resinchronizuojantys metodai skiriasi savo veikimo principu, todėl ir jų efektyvumas gali skirtis priklausomai nuo paciento specifinių savybių ar klinikinės būklės. Individualizuotas požiūris į gydymą ir metodų pritaikymas pagal pacientų poreikius padeda pasiekti geriausius rezultatus.

Literatūros apžvalgoje taip pat buvo lyginamos ŠRT ir alternatyvių stimuliacijos metodų komplikacijos ir jų dažnis (2 lentelė). Dažniausios ŠRT komplikacijos: elektrodų dislokacija, infekcija, EKG guolio hematoma, pneumotoroksas, širdies perforacija ar tamponada ir epikardinių venų pažeidimas. Palyginti su ŠRT, alternatyvūs metodai, tokie kaip HPS ir KHPKSS, paprastai yra mažiau invazyvūs, todėl siejama su mažesne tam tikrų komplikacijų, tokių kaip infekcijos, kraujavimas ar elektrodų dislokacija, rizika. Iš kitos pusės, kadangi LSS metu elektrodas yra įvedamas į tarpšilvelinę pertvarą, kyla pertvaros perforacijos, vainikinių arterijų pažeidimo rizika. Kiekvienas metodas turi savo komplikacijas, todėl pasirinkimas priklauso nuo individualių paciento aplinkybių, gydytojo patirties ir paciento anatomijos.

Taip pat ŠRT ir LSS susiduria su skirtingais technologiniais iššūkiais. ŠRT procedūros metu dažniausiai reikia implantuoti tris elektrodus, siekiant užtikrinti optimalią stimuliaciją, tačiau kiekvienas elektrodas siejamas su didesne komplikacijų ar nepageidautinų reiškinių, pavyzdžiui, diafragminės stimuliacijos, rizika. KHPKSS, palyginti su HPS, pasižymi paprastesniu elektrodų pozicionavimu ir mažesniais stimuliacijos slenksčiais, todėl procedūra dažnai yra trumpesnė, o sėkmės rodikliai aukštesni. KHPKSS taip pat siejama su trumpesne procedūros ir fluoroskopijos trukme. Tačiau KHPKSS gali kelti iššūkių pacientams su pertvaros fibroze ar esant neįmanomai prieigai iš kairės pusės. Nors technologinė pažanga padeda mažinti komplikacijų riziką, šių metodų pasirinkimas priklauso nuo individualių paciento ypatumų.

Apibendrinant šioje literatūros analizėje pastebėta, kad LSS tampa vis reikšmingesne alternatyva ŠRT, ypač pacientams, kuriems BiV stimuliacija yra neefektyvi arba techniškai sudėtinga. LSS atkuria fiziologiską elektrinio impulso sklidimą ir mažina elektromechaninį asinchroniškumą. Nors HPS teoriškai yra fiziologiškiausias metodas, praktikoje ji dažnai susiduria su didesniais stimuliacijos slenksčiais, mažesniu implantacijos sėkmės rodikliu ir laidų nestabilumu. KHPKSS, priešingai, leidžia efektyviau koreguoti distalesnes blokadą, pasižymi didesniu stabilumu ir yra lengviau įgyvendinama, todėl tikėtina artimoje ateityje ji taps vis dažnesniu pasirinkimu pacientams, sergantiems ŠN su širdies laidumo sutrikimais.

9.2. TOLIMESNI TYRIMAI

Šiuo metu trūksta ilgalaikių prognostinių duomenų, viršijančių 12 mėnesių laikotarpį, ypač iš randomizuotų didelės apimties klinikinių tyrimų, kurie yra būtini siekiant įvertinti alternatyvių skilvelio stimuliacijos metodų veiksmingumą ir saugumą. Dėl šios priežasties ateities tyrimai turėtų būti orientuoti į šių metodų ilgalaikio poveikio ir vėlyvųjų komplikacijų vertinimą. Taip pat būtų prasminga atlikti daugiau tyrimų, kurie įvertintų individualizuotos terapijos pritaikymą, atsižvelgiant į pacientų unikalius anatominius ir elektrofiziologinius ypatumus. Subgrupių analizė padėtų nustatyti, kuriems pacientams alternatyvūs skilvelių stimuliacijos

metodai yra efektyviausi. Pavyzdžiui, pacientams, kuriems yra padidėjusi aritmijų atsiradimo rizika, gali būti naudinga pasirinkti stimuliacijos metodus, kurie mažina aritmijų atsiradimo tikimybę, tokius kaip KHPKSS. Tokie tyrimai paskatintų individualizuotos terapijos plėtrą, kuri leistų pasirinkti efektyviausius ir saugiausius gydymo būdus, atsižvelgiant į paciento unikalios sveikatos aspektus, taip pagerinant gydymo rezultatus ir sumažinant komplikacijų riziką. Dideliam kiekiui duomenų analizuoti gali būti pritaikytas dirbtinis intelektas. Ateities studijos galėtų orientuotis į algoritmų, naudojančių dirbtinį intelektą, kūrimą, kurie padėtų analizuoti informaciją iš paciento EKG, echokardiografinių duomenų, klinikinių charakteristikų ir kitų šaltinių, siekiant prognozuoti širdies resinchronizacijos atsako tikimybę ir padėti pasirinkti geriausią širdį resinchronizuojantį metodą.

Šiuo metu viena perspektyviausių ŠRT alternatyvų yra laidžiosios sistemos stimuliacija, ypač KHPKSS. Deja, kol kas plačiam KHPKSS diegimui trūksta ne tik ilgalaikių tyrimų duomenų, tačiau neretai kyla ir techninių iššūkių. Dabartiniai naudojami įrankiai (pravedėjai, introduseriai) yra pritaikyti kairės pusės implantacijai – tai riboja KHPKSS taikymą sudėtingesniais atvejais, kai įmanoma tik dešinioji prieiga. Be to, KHPKSS atlikimas gali tapti sudėtingesnis, jei yra išsiplėtęs dešinysis prieširdis ar yra stora ir iškreipta tarpšilvelinė pertvara, nes tai apsunkina elektrodų įvedimą. Kitas iššūkis yra tai, kad esami elektrodai ir įvedimo sistemos nėra optimaliai pritaikyti laidžiosios sistemos stimuliacijai, todėl jų naudojimas gali būti techniškai sudėtingas ir reikalaus didesnės operatoriaus patirties. Ateityje būtų prasminga kurti specializuotas įvedimo sistemas, kurios padėtų tiksliau implantuoti elektrodus bei padidintų procedūros sėkmės tikimybę.

Šiuo metu pagrindinis KHPKSS taikymą ribojantis veiksnys yra tai, kad ši metodika dar nėra oficialiai pripažinta kaip standartinė ŠRT alternatyva daugumoje tarptautinių gairių. Pavyzdžiui, 2021 m. Europos kardiologų draugijos gairėse nėra atspindėti naujausi įrodymai apie KHPKSS efektyvumą, todėl jų atnaujinimas būtų pagrįstas ir būtinas, siekiant užtikrinti šiuolaikinių, įrodymais pagrįstų metodų taikymą klinikinėje praktikoje.

10. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

Literatūros apžvalgos išvados ir rekomendacijos:

1. Tiek širdies resinchronizuojanti terapija, tiek alternatyvūs skilvelių stimuliacijos metodai teigiamai veikia pacientų elektrokardiografinius, echoskopinius, funkcinis ir klinikinius rodiklius, tačiau jų efektyvumas priklauso nuo paciento širdies anatominių ir fiziologinių ypatumų. Tikėtina, kad kairiosios Hiso pluošto kojytės srities stimuliacija gali būti veiksmingesnė už tradicinę širdies resinchronizuojančią terapiją, tačiau trūksta didesnės apimties atsitiktinių imčių tyrimų, kurie padėtų suformuluoti galutines išvadas.

2. Nors alternatyvūs skilvelių stimuliacijos metodai yra techniškai sudėtingesni bei reikalauja specializuotos įrangos ir didesnės operatoriaus patirties, jų taikymas siejamas su mažesne komplikacijų, ypač elektrodų dislokacijos, rizika, palyginti su tradicine širdies resinkronizuojančia terapija.

3. Kairiosios Hiso pluošto kojų srities stimuliacija yra viena iš perspektyviausių alternatyvų tradicinei ŠRT, todėl jos tobulinimas turėtų tapti pagrindiniu ateities tyrimų prioritetu.

11. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, ir kt. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2021 m. rugsėjo;14;42(35):3427–520.
2. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, ir kt. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2023 m. spalio;29(10):1412–51.
3. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander K, ir kt. HF STATS 2024: Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics An Updated 2024 Report from the Heart Failure Society of America. *Journal of Cardiac Failure*. 2025 m. sausio;1;31(1):66–116.
4. Minhas AMK, Ijaz SH, Jamal S, ir kt. Trends in Characteristics and Outcomes in Primary Heart Failure Hospitalizations Among Older Population in the United States, 2004 to 2018. *Circ Heart Fail*. 2022 m. gegužės;15(5):e008943.
6. Gerra L, Bonini N, Mei DA, ir kt. Cardiac resynchronization therapy (CRT) nonresponders in the contemporary era: A state-of-the-art review. *Heart Rhythm*. 2025 m. sausio;22(1):159-169.
7. González-Matos CE, Rodríguez-Queralto O, Záráket F, ir kt. Conduction System Stimulation to Avoid Left Ventricle Dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2024 m. vasario;17(2):e012473.
8. Chen X, Ye Y, Wang Z, ir kt. Cardiac resynchronization therapy via left bundle branch pacing vs. optimized biventricular pacing with adaptive algorithm in heart failure with left bundle branch block: a prospective, multi-centre, observational study. *Europace*. 2021 m. spalio;27;24(5):807–16.
9. Chung MK, Patton KK, Lau CP, ir kt. 2023 HRS/APHRS/LAHS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *Heart Rhythm*. 2023 Lapkričio;20(9):e17-e91.
10. Sami A, Iftekhhar MF, Khan I, Jan R. Intraventricular Dyssynchrony among patients with left bundle branch block. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2018 m. balandžio;34(2):390.
11. Bank AJ, Brown CD, Burns KV, ir kt. Electrical dyssynchrony mapping and cardiac resynchronization therapy. *Journal of Electrocardiology*. 2022 m. rugsėjo;1;74:73–81.
12. Mullens W, Auricchio A, Martens P, ir kt. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: A joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020 m. gruodžio;22(12):2349–69.
13. Laksono S, Setianto B, Iqbal M, Prawara AS. Understanding Pacemaker-Induced Cardiomyopathy Incidence and Predictors in Patients with Right Ventricular Pacing: A Systematic Review. *Int J Angiol*. 2022 m. kovo;31(1):10–5.

14. Sapp JL, Sivakumaran S, Redpath CJ, ir kt. Long-Term Outcomes of Resynchronization-Defibrillation for Heart Failure. *N Engl J Med*. 2024 m. sausio;18;390(3):212–20.
15. Batchelor RJ, Tie EN, Romero L, ir kt. Meta-Analysis on Drug and Device Therapy of New York Heart Association Functional Class IV Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *American Journal of Cardiology*. 2023 m. vasario;1;188:52–60.
16. Yamada S, Yoshihisa A, Hijioka N, ir kt. Associations of the Prognostic Nutritional Index with the Cardiac Function and Survival after Cardiac Resynchronization Therapy. *Intern Med*. 2021 m. balandžio;1;60(7):985–91.
17. Leyva F, Zegard A, Okafor O, ir kt. Survival after cardiac resynchronization therapy: results from 50 084 implantations. *Europace*. 2019 m. gegužės;1;21(5):754-762.
18. Daubert JC, Leclercq C, Donal E, Mabo P. Cardiac resynchronisation therapy in heart failure: current status. *Heart Fail Rev*. 2006 m. birželio;11(2):147–54.
19. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, ir kt. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998 m. sausio;21(1 Pt 2):239–45.
20. Cleland JGF, Bristow MR, Freemantle N, ir kt. The effect of cardiac resynchronization without a defibrillator on morbidity and mortality: an individual patient data meta-analysis of COMPANION and CARE-HF. *European Journal of Heart Failure*. 2022 m.;24(6):1080–90.
21. Merkely B, Hatala R, Wranicz JK, ir kt. Upgrade of right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in heart failure: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2023 m. spalio;21;44(40):4259–69.
22. Dickstein K, Normand C, Auricchio A, ir kt. CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronisation therapy in 11 088 patients-who is doing what to whom and how? *Eur J Heart Fail*. 2018 m. liepos;20(6):1039-1051.
23. Cha YM, Lee HC, Mulpuru SK, Deshmukh AJ, ir kt. Cardiac resynchronization therapy for patients with mild to moderately reduced ejection fraction and left bundle branch block. *Heart Rhythm*. 2024 m. lapkričio;1;21(11):2250–9.
24. Saba S, Nair D, Ellis CR, ir kt. Usefulness of Multisite Ventricular Pacing in Nonresponders to Cardiac Resynchronization Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2022 m. vasario;1;164:86–92.
25. van Stipdonk AMW, Ter Horst I, Kloosterman M, Engels EB, ir kt. QRS Area Is a Strong Determinant of Outcome in Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018 gruodžio;11(12):e006497.
26. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, McVeigh ER. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999 m.; 33: 1735-1742
27. Bazoukis G, Naka KK, Alsheikh-Ali A, ir kt. Association of QRS narrowing with response to cardiac resynchronization therapy-a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart Fail Rev*. 2020 m. lapkričio;25(5):745-756.
28. Leclercq C, Burri H, Curnis A, ir kt. Cardiac resynchronization therapy non-responder to responder conversion rate in the more response to cardiac resynchronization therapy with MultiPoint Pacing (MORE-CRT MPP) study: results from Phase I. *Eur Heart J*. 2019 m. rugsėjo;14;40(35):2979–87.
29. Nakai T, Ikeya Y, Kogawa R, ir kt. What Are the Expectations for Cardiac Resynchronization Therapy? A Validation of Two Response Definitions. *J Clin Med*. 2021 m. vasario;1;10(3):514.

30. Task Force Chairs, Jean-Claude Daubert, Leslie Saxon, ir kt. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management: A registered branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society; and in collaboration with the Heart Failure Society of America (HFSA), the American Society of Echocardiography (ASE), the American Heart Association (AHA), the European Association of Echocardiography (EAE) of the ESC and the Heart Failure Association of the ESC (HFA), *EP Europace*, 2012 m. rugsėjis;9(9):1524–76.
31. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am J Cardiol*. 1993 m. gegužės;1;71(12):1106–7.
32. Linde C. Electrical therapies in heart failure: Evolving technologies and indications. *Presse Med*. 2024 m. kovo;53(1):104192.
33. Leclercq C, Burri H, Delnoy PP, ir kt. Cardiac resynchronization therapy non-responder to responder conversion rate in the MORE-CRT MPP trial. *Europace*. 2023 m. spalio;5;25(10):euad294.
34. Neves Pereira MT, Tinoco M, Castro M, ir kt. Assessing cardiac resynchronization therapy response in heart failure patients: a comparative analysis of efficacy and outcomes between transvenous and epicardial leads. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2024 m. vasario;7; doi: 10.4081/monaldi.2024.2845.
35. Behon A, Schwertner WR, Merkel ED, ir kt. Lateral left ventricular lead position is superior to posterior position in long-term outcome of patients who underwent cardiac resynchronization therapy. *ESC Heart Fail*. 2020 m. gruodžio;7(6):3374–82.
36. Sterliński M, Maciag A, Kowalik I, ir kt. Success rate of transvenous left ventricular lead implantation for cardiac resynchronisation therapy - recent experience of a single centre. *Kardiologia Pol*. 2010 m. rugpjūtis;68(8):903–9.
37. Butter C, Georgi C, Stockburger M. Optimal CRT Implantation-Where and How To Place the Left-Ventricular Lead? *Curr Heart Fail Rep*. 2021 m. spalio;18(5):329–44.
38. Feeny AK, Rickard J, Patel D, ir kt. Machine Learning Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy: Improvement Versus Current Guidelines. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019 m. liepos;12(7):e007316.
39. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, ir kt. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019 m. rugpjūtis;20;74(7):e51–156.
40. Wang X, Xu Y, Zeng L, ir kt. Long-term outcomes of left bundle branch area pacing compared with right ventricular pacing in TAVI patients. *Heart Rhythm*. 2024 m. rugsėjis;15;0(0).
41. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020 m. rugpjūtis;22(8):1342–56.
42. Mustafa U, Atkins J, Mina G, ir kt. Outcomes of cardiac resynchronisation therapy in patients with heart failure with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Open Heart*. 2019 m.;6(1):e000937.
43. Bressi E, Grieco D, Čurila K, ir kt. Pacing of the specialized His-Purkinje conduction system: „back to the future“. *Eur Heart J Suppl*. 2023 m. gegužės;25(Suppl C):C234–41.
44. Padala SK, Ellenbogen KA. Pacing of Specialized Conduction System. *Card Electrophysiol Clin*. 2021 m. gruodžio;13(4):755–84.

45. Padala SK, Cabrera JA, Ellenbogen KA. Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021 m. sausio;44(1):15–25.
46. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, ir kt. Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns. *Circulation*. 2019 m. balandžio;139(16):1876–88.
47. Huang W, Su L, Wu S, ir kt. Long-term outcomes of His bundle pacing in patients with heart failure with left bundle branch block. *Heart*. 2019 m. sausio;105(2):137–43.
48. Mafi-Rad M, Luermans JGLM, Blaauw Y, ir kt. Feasibility and Acute Hemodynamic Effect of Left Ventricular Septal Pacing by Transvenous Approach Through the Interventricular Septum. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 m. kovo;9(3):e003344.
49. Huang W, Chen X, Su L, Wu S, Xia X, Vijayaraman P. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. *Heart Rhythm*. 2019 m. gruodžio;16(12):1791–6.
50. Jastrzębski M, Kielbasa G, Cano O, ir kt. Left bundle branch area pacing outcomes: the multicentre European MELOS study. *Eur Heart J*. 2022 m. spalio;21;43(40):4161–73.
51. Su L, Wang S, Wu S, ir kt. Long-Term Safety and Feasibility of Left Bundle Branch Pacing in a Large Single-Center Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021 m. vasario;14(2):e009261.
52. Zhuo W, Zhong X, Liu H, ir kt. Pacing Characteristics of His Bundle Pacing vs. Left Bundle Branch Pacing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022 m. kovo 22 d.;9:849143.
53. Stocchi M, Gillette K, Neic A, ir kt. Effect of scar and His-Purkinje and myocardium conduction on response to conduction system pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023 m. balandžio;34(4):984–93.
54. Friedman DJ, Al-Khatib SM, Dalgaard F, ir kt. CRT improves outcomes in IVCD but not RBBB: a patientlevel meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2023. 2023 m. sausio;26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062124.
55. Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, Gajek J. His-Optimized Cardiac Resynchronization Therapy to Maximize Electrical Resynchronization: A Feasibility Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019 m. vasario;12(2):e006934.
56. Senes J, Mascia G, Bottoni N, ir kt. Is His-optimized superior to conventional cardiac resynchronization therapy in improving heart failure? Results from a propensity-matched study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021 m. rugsėjo;44(9):1532–9.
57. Wolff PS, Winnicka A, Ciesielski A, ir kt. HOT CRT—The Effective Combination of Conventional Cardiac Resynchronization and His Bundle Pacing. *Medicina (Kaunas)*. 2022 m. gruodžio;12;58(12):1828.
58. Boczar K, Sławuta A, Ząbek A, ir kt. Cardiac resynchronization therapy with His bundle pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019 m. kovo;42(3):374–80.
59. Jastrzębski M, Moskal P, Huybrechts W, ir kt. Left bundle branch-optimized cardiac resynchronization therapy (LOT-CRT): Results from an international LBBAP collaborative study group. *Heart Rhythm*. 2022 m. sausio;19(1):13–21.
60. Allison JD, Biton Y, Mela T. Determinants of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2022 m. gegužės;13(5):4994–5003.
61. Burger H, Pecha S, Hakmi S, ir kt. Five-year follow-up of transvenous and epicardial left ventricular leads: experience with more than 1000 leads. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020 m. sausio;1;30(1):74–80.

62. Gellér L, Salló Z, Molnár L, ir kt. Long-term single-centre large volume experience with transseptal endocardial left ventricular lead implantation. *Europace*. 2019 m. rugpjūčio;1;21(8):1237–45.
63. Graham AJ, Providencia R, Honarbakhsh S, ir kt. Systematic review and meta-analysis of left ventricular endocardial pacing in advanced heart failure: Clinically efficacious but at what cost? *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2018 m.;41(4):353–61.
64. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, ir kt. On-treatment comparison between corrective His bundle pacing and biventricular pacing for cardiac resynchronization: A secondary analysis of the His-SYNC Pilot Trial. *Heart Rhythm*. 2019 m. gruodžio;16(12):1797–807.
65. Deshmukh A, Sattur S, Bechtol T, ir kt. Sequential His bundle and left ventricular pacing for cardiac resynchronization. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020 m. rugsėjo;31(9):2448–54.
66. Vijayaraman P, Sharma PS, Cano Ó, ir kt. Comparison of Left Bundle Branch Area Pacing and Biventricular Pacing in Candidates for Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2023 m. liepos 18 d.;82(3):228–41.
67. Huang W, Wu S, Vijayaraman P, ir kt. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy Using Left Bundle Branch Pacing. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 m. liepos;6(7):849–58.
68. Vijayaraman P, Ponnusamy S, Cano Ó, ir kt. Left Bundle Branch Area Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy: Results From the International LBBAP Collaborative Study Group. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021 m. vasario;7(2):135–47.
69. Vijayaraman P, Cano O, Ponnusamy SS, ir kt. Left bundle branch area pacing in patients with heart failure and right bundle branch block: Results from International LBBAP Collaborative-Study Group. *Heart Rhythm*. 2022 m. gegužės;14;3(4):358–67.
70. Wang Y, Zhu H, Hou X, ir kt. Randomized Trial of Left Bundle Branch vs Biventricular Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022 m. rugsėjo;27;80(13):1205–16.
71. Chen X, Zhou X, Wang Y, ir kt. Evaluation of electrophysiological characteristics and ventricular synchrony: An inpatient-controlled study during His-Purkinje conduction system pacing versus right ventricular pacing. *Clinical Cardiology*. 2022 m.;45(7):723–32.
72. Ali N, Arnold AD, Miyazawa AA, ir kt. Comparison of methods for delivering cardiac resynchronization therapy: an acute electrical and haemodynamic within-patient comparison of left bundle branch area, His bundle, and biventricular pacing. *Europace*. 2023 m. vasario;3;25(3):1060–7.
73. Vinther M, Risum N, Svendsen JH, Møgelvang R, Philbert BT. A Randomized Trial of His Pacing Versus Biventricular Pacing in Symptomatic HF Patients With Left Bundle Branch Block (His-Alternative). *JACC Clin Electrophysiol*. 2021 m. lapkričio;7(11):1422–32.
74. Jastrzębski M, Kielbasa G, Moskal P, ir kt. Right bundle branch pacing: Criteria, characteristics, and outcomes. *Heart Rhythm*. 2023 m. balandžio;20(4):492–500.
75. Hua J, Chen Y, Yu J, ir kt. Long-term outcomes of left bundle branch area pacing versus biventricular pacing in patients with heart failure and complete left bundle branch block. *Heart Vessels*. 2022 m. liepos;37(7):1162–74.
76. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A, ir kt. Prospective evaluation of feasibility and electrophysiologic and echocardiographic characteristics of left bundle branch area pacing. *Heart Rhythm*. 2019 m. gruodžio;16(12):1774–82.

77. Diaz JC, Sauer WH, Duque M, ir kt. Left Bundle Branch Area Pacing Versus Biventricular Pacing as Initial Strategy for Cardiac Resynchronization. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023 m. rugpjūčio;9(8 Pt 2):1568–81.
78. Ezzeddine FM, Pistiolis SM, Pujol-Lopez M, ir kt. Outcomes of Conduction System Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure: A Multicenter Experience. *Heart Rhythm*. 2023 m. birželio;20(6):863–71.
79. Pothineni NVK, Gondi S, Cherian T, ir kt. Complications of Cardiac Resynchronization Therapy: Comparison of Safety Outcomes from Real-world Studies and Clinical Trials. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2022 m. rugpjūčio;13(8):5121–5.
80. Kaza N, Htun V, Miyazawa A, ir kt. Upgrading right ventricular pacemakers to biventricular pacing or conduction system pacing: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2023 gegužės;30;25(3):1077-1086.
81. Gamble JHP, Herring N, Ginks MR, ir kt. Endocardial left ventricular pacing across the interventricular septum for cardiac resynchronization therapy: Clinical results of a pilot study. *Heart Rhythm*. 2018 m. liepos 1 d.;15(7):1017–22.
82. Morgan JM, Biffi M, Gellér L, ir kt. ALternate Site Cardiac ResYNChronization (ALSYN): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2016 m. liepos 14 d.;37(27):2118–27.
84. Kulesza P, Gardas R, Gołba KS, ir kt. His Bundle Pacing: Predicting Mortality and Major Complications in Mid-Term Follow-Up. *J Clin Med*. 2024 m. kovo 21 d.;13(6):1802.
85. Zanon F, Ellenbogen KA, Dandamudi G, ir kt. Permanent His-bundle pacing: a systematic literature review and meta-analysis. *Europace*. 2018 m. lapkričio 1 d.;20(11):1819–26.
86. Ponnusamy SS, Arora V, Namboodiri N, ir kt. Left bundle branch pacing: A comprehensive review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 m. rugsėjo;31(9):2462–73.
87. Chen X, Jin Q, Qiu Z, ir kt. Outcomes of Upgrading to LBBP in CRT Nonresponders: A Prospective, Multicenter, Nonrandomized, Case-Control Study. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2024 m. sausio 1 d.;10(1):108–20.
88. van Gelder BM, Scheffer MG, Meijer A, Bracke FA. Transseptal endocardial left ventricular pacing: an alternative technique for coronary sinus lead placement in cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2007 Apr;4(4):454-60.
89. Mair H, Sachweh J, Meuris B, ir kt. Surgical epicardial left ventricular lead versus coronary sinus lead placement in biventricular pacing. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 m. vasario;27(2):235-42.
90. Qi J, Jia X, Wang Z. His bundle pacing for cardiac resynchronization therapy: a systematic literature review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020 m. lapkričio 1 d.;59(2):463–70.
91. O'Connor M, Shi R, Kramer DB, ir kt. Conduction system pacing learning curve: Left bundle pacing compared to His bundle pacing. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2023 m. vasario;44:101171.
92. Kuang X, Zhang X, Cui Y, ir kt. Intracardiac Echocardiography–Guided Implantation for Proximal Left Bundle Branch Pacing. *Arrhythmia and Electrophysiology*. 2023 m. balandžio;16(4):e011408.

12. PRIEDAI

1 lentelė. Skirtingų širdies resinchronizuojančių metodų atsako charakteristikų palyginimas.

Atsakas		ŠRT	KHPKSS	HPS
Elektrokardio- grafinis	<i>QRS trukmė</i>	Vidutiniškai sutrumpėja	Ženkliai sutrumpėja	Atkuriamą beveik sveikos širdies QRS trukmę
	<i>QRS morfologija</i>	Dažnai netipinė	Stebima pseudo DHPKB	Atkuriamą beveik sveikos širdies QRS morfologiją
Echokardio- grafinis	<i>KSIF</i>	Reikšmingai padidėja (ypač esant KHPKB)	Reikšmingai padidėja	Reikšmingai padidėja
	<i>Atvirkštinė remodeliacija</i>	Ryški	Ryškiausia, siejama su sumažėjusia aritmijų rizika	Ryškesnė nei prie ŠRT
Funkcinis		NYHA f.kl. pagerėjimas	Ženklus NYHA f.kl. pagerėjimas	Panašus atsakas į KHPKSS
Klinikinis	<i>Hospitalizacijų dėl ŠN paūmėjimo dažnis</i>	Sumažėja	Didesnis sumažėjimas nei prie ŠRT	Panašus atsakas į KHPKSS
	<i>Mirtingumas</i>	Sumažėja	Tikėtina didesnis sumažėjimas nei prie ŠRT	

2 lentelė. Skirtingų širdies resinchronizuojančių metodų komplikacijų palyginimas.

Komplikacija	ŠRT	HPS	KHPKSS
Elektrodo dislokacija	Dažniausia komplikacija (7.5%)	Gali pasitaikyti, bet rečiau nei prie ŠRT (6.3%)	Reta komplikacija (1.5-3.8%)
Stimuliacijos slenksčio didėjimas	Paprastai stabili, bet gali padidėti ateityje (10-15%)	Daliai pacientų (10-20%) padidėja ateityje	Dažniausiai žemas ir stabilus (padidėja 0.7% pacientų)
Koronarinio sinuso ar epikardinių venų pažeidimas	Reta komplikacija (2.6%)	Nestebima	Nestebima

Tarpskilvelinės pertvaros perforacija	Nestebima	Reta komplikacija (1-2%)	Dažnesnė nei prie HPS (1-3%)
Blokadų indukcija	Nestebima	Gali sukelti distalinę AV blokadą	Retai gali sukelti laidumo pokyčius
Infekcijos, kraujavimas, pneumotoroksas	Retai (1-4%)	Labai retai (0.5-2%)	Labai retai (0.5-3%)

3 lentelė. Skirtingų širdies resinchronizuojančių metodų techninių aspektų lyginimas.

	ŠRT	HPS	KHPKSS
Procedūros sėkmė	Vidutinė (~70%)	Vidutinė (~80%)	Aukšta (~90%)
Procedūros trukmė	Vidutinė	Kiek ilgesnė nei KHPKSS	Trumpiausia
Fluoroskopijos trukmė	Vidutinė	Kiek ilgesnis nei KHPKSS	Trumpiausia
Mokymosi kreivė	Vidutinė, priklauso nuo gydytojo ir klinikos praktikos	Kiek ilgesnė nei KHPKSS	Santykinai trumpa
Techninis sudėtingumas	Gerai įvaldytas metodas	Reikalauja didesnės patirties ir tikslumo	Vidutinio sudėtingumo, bet paprastesnis nei HPS

Priedas nr.1 DS stimuliacijos, ŠRT ir LSS elektrokardiogramų pavyzdžiai

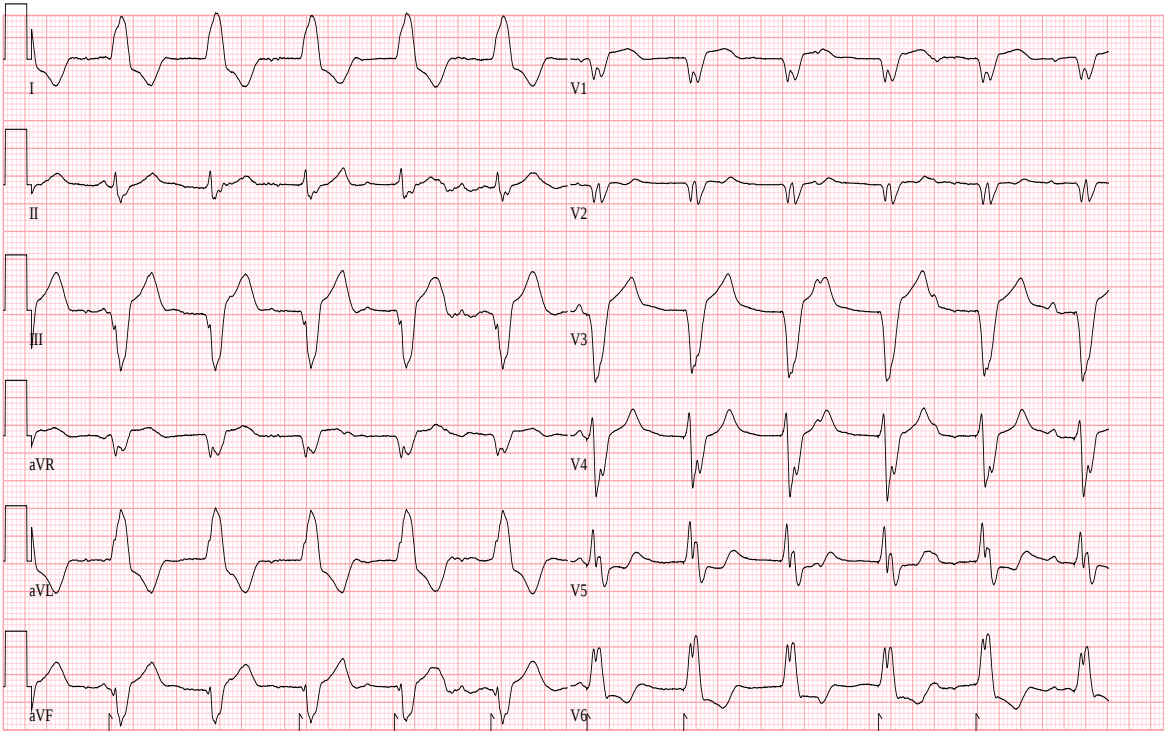
Dešiniojo skilvelio stimuliacija. QRS trukmė 206 ms

Unknown	Vent. rate	67	BPM	*** Poor data quality, interpretation may be adversely affected
	PR interval	*	ms	Ventricular-paced rhythm
	QRS duration	206	ms	Abnormal ECG
Room:	QT/QTcB	544/574	ms	
	P-R-T axes	* -32	131	

Technician:
Test ind:

Med:

Unconfirmed

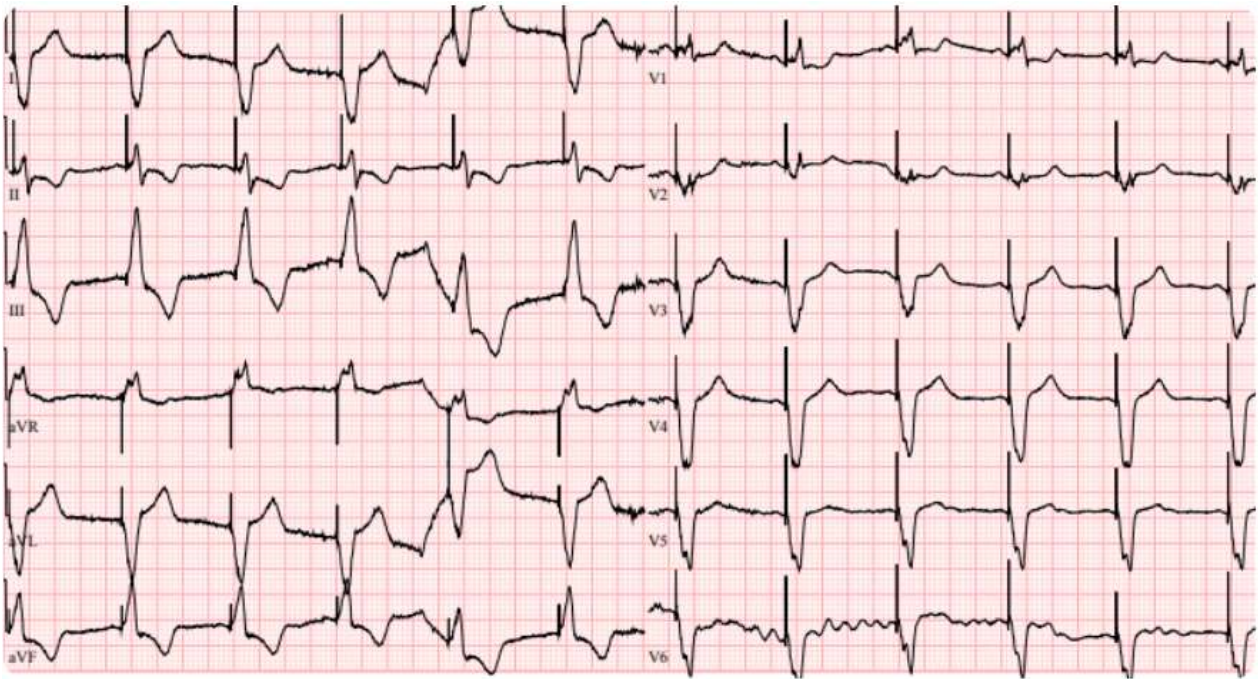


25mm/s 10mm/mV 20Hz 10.2.3 12SL 241 CID: 128

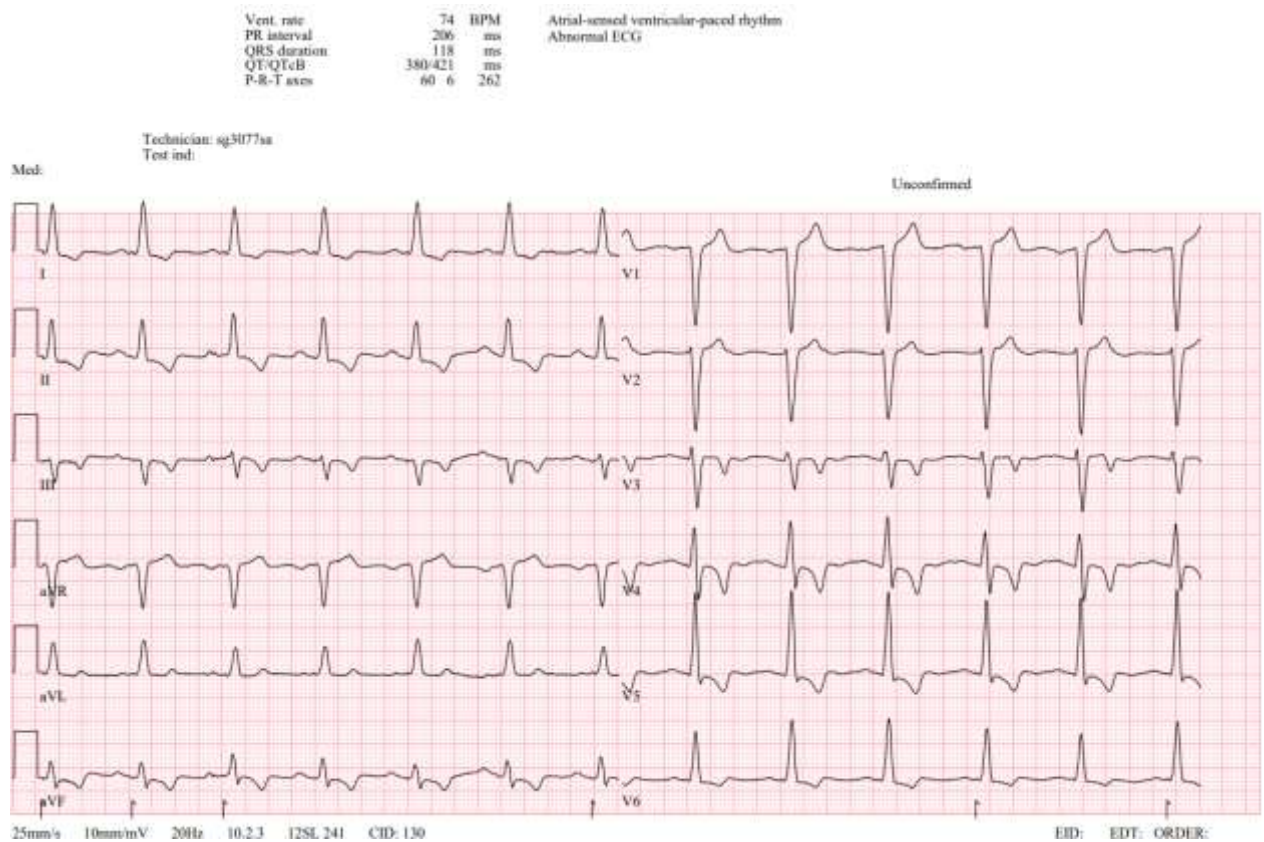
EID: EDT: ORDER:

Page 1 of 1

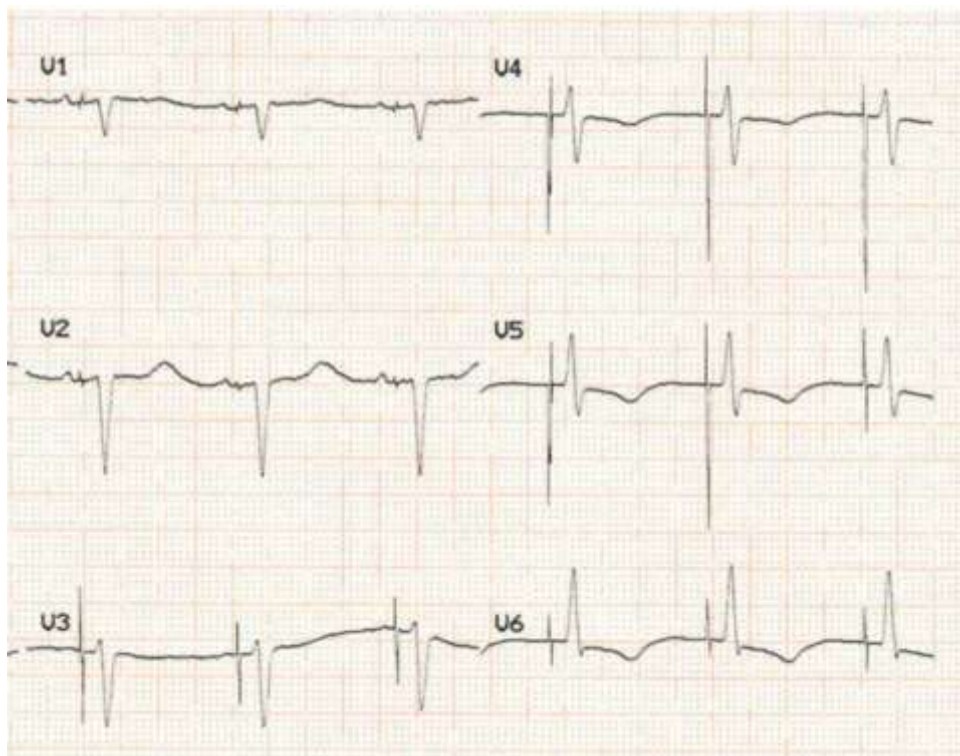
Biventrikulinė stimuliacija. QRS trukmė 160 ms



KHPKSS. QRS trukmé 118 ms



Hiso pluošto stimuliacija. QRS trukmė 100 ms



Keene D, Shun-Shin M, Arnold A, Whinnett Z. Pacing supplement: His-bundle pacing – UK experience and HOPE for the future. *Br J Cardiol*. 2018;25(Suppl 3):S25–S29. doi:10.5837/bjc.2018.s16. <https://bjcardio.co.uk/2018/10/his-bundle-pacing-uk-experience-and-hope-for-the-future/>

Priedas nr.2 DS stimuliacijos ir KHPKSS echokardioskopiniai vaizdai



DS stimuliacija



KHPKSS

Cano O, Vijayaraman P. LBB Area Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy. 2021 Jan 25. <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2021/01/25/14/28/LBB-Area-Pacing-for-Cardiac-Resynchronization-Therapy>

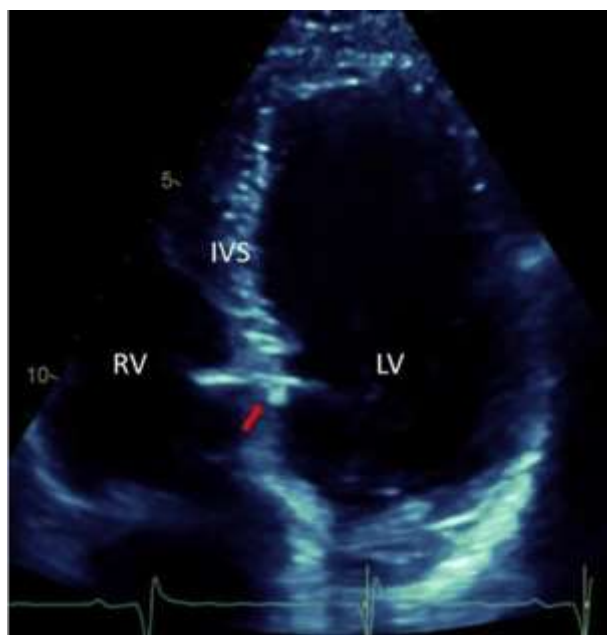
Priedas nr.3 Koronarinio sinuso elektrodo dislokacija



Percutaneous retrieval of an unanchored WiSE-CRT system left ventricular receiver electrode Okabe, Toshimasa et al. HeartRhythm Case Reports, Volume 6, Issue 9, 579 – 582 [https://www.heartrhythmcasereports.com/article/S2214-0271\(20\)30112-3/fulltext](https://www.heartrhythmcasereports.com/article/S2214-0271(20)30112-3/fulltext)

Priedas nr.4 Tarpskilvelinės pertvaros perforacija, įvykusi atliekant KHPKSS, echokardioskopiniai ir rentgenoskopiniai vaizdai.

Transtorakalinė echokardiografija. 4 kamerų vaizdas, kuriame matoma skilvelinės pertvaros perforacija (raudona rodyklė)

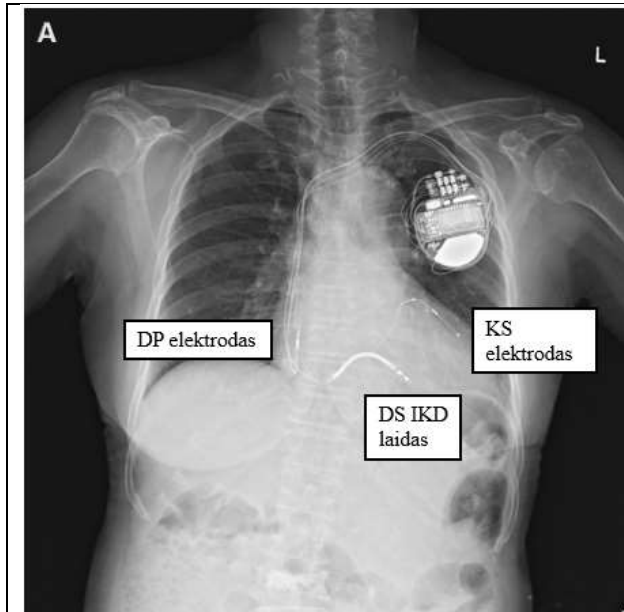


Periprocedūrinė kontrastinė fluoroskopija. Naujas KHPKSS elektrodas (juoda rodyklė), senas perforavęs elektrodas (raudona rodyklė)

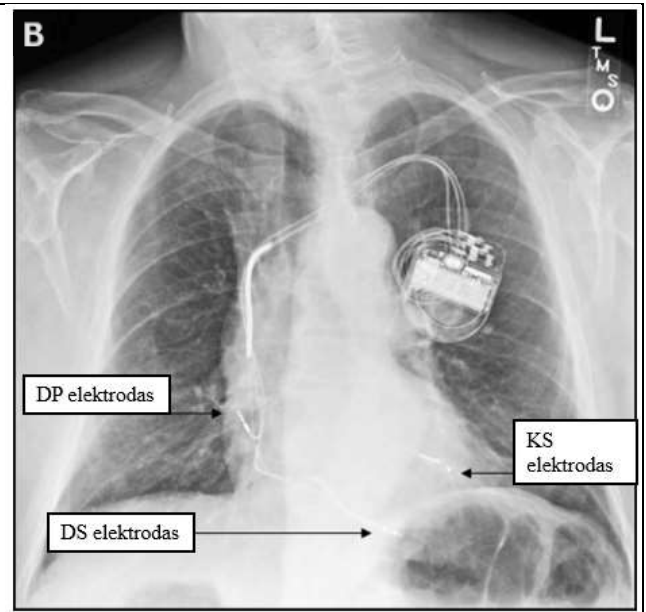


Ravi V, Larsen T, Ooms S, Trohman R, Sharma PS. Late-onset interventricular septal perforation from left bundle branch pacing. HeartRhythm Case Rep. 2020 Jun 17;6(9):627-631. doi: 10.1016/j.hrcr.2020.06.008. PMID: 32983881; PMCID: PMC7498514.

Priedas nr.5 ŠRT rentgenogramos.

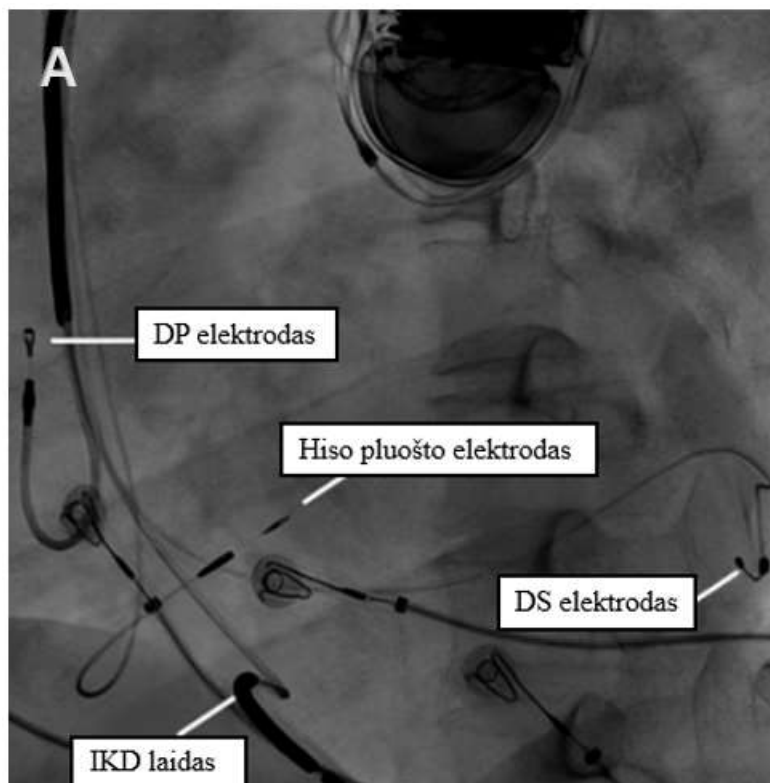


Al-Khatib SM, et al. Expert panel participating in a Duke Clinical Research Institute-sponsored conference. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction: randomized trial evidence through 2004. *Am Heart J.* 2005 Jun;149(6):1020-34.

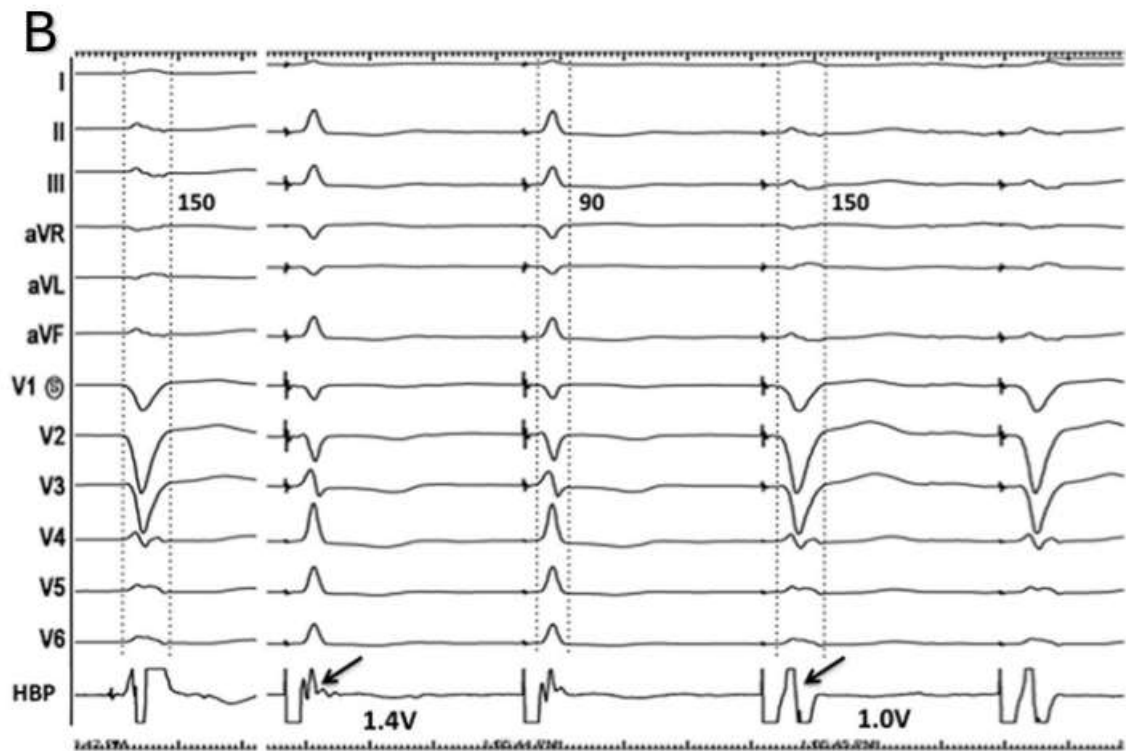


Owen JS, Khatib S, Morin DP. Cardiac resynchronization therapy. *Ochsner J.* 2009;9(4):248-256.

Priedas Nr.6 A. HPS rentgenograma ir B. elektrokardiografinis vaizdas implantacijos metu



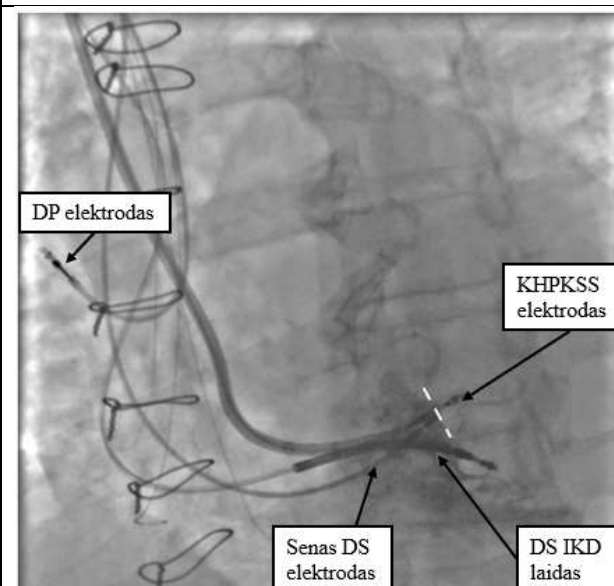
Shan P, Zhang Y, Dong B, Wu S, Chen X, Wu H, et al. Direct His-bundle pacing improved left ventricular function and remodelling in a biventricular pacing nonresponder. *Can J Cardiol.* 2016;32(12):1577.e11577.e4.



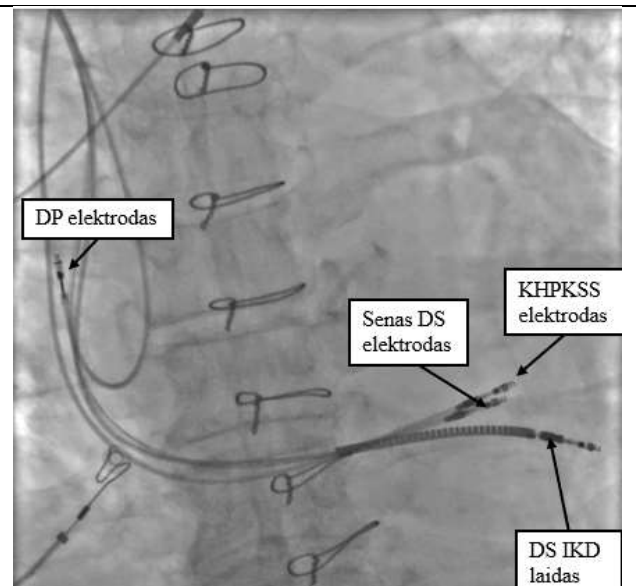
Vijayaraman P, Chung MK, Dandamudi G, Upadhyay GA, Krishnan K, Crossley G, Bova Campbell K, Lee BK, Refaat MM, Saksena S, Fisher JD, Lakkireddy D; ACC's Electrophysiology Council. His Bundle Pacing. J Am Coll Cardiol. 2018 Aug 21;72(8):927-947. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.017. PMID: 30115232. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115232/>

Priedas Nr.7 KHPKSS implantacijos vaizdai

Vaizdas pakontrastavus per introduseri, vertinant gylį į pertvarą (punktyrinė linija – tarpškilvelinė pertvara)



Galutinis KHPKSS implantacijos vaizdas



Priedas Nr.8 KHPKSS peroperacinis elektrokardiografinis vaizdas. Laiko intervalas nuo stimulo iki R bangos viršūnės V6 derivacijoje - 82 ms, V6-V1 intervalas tarp pikų - 35 ms. Patvirtinamas kairės Hiso kojytės stimulo užfiksavimas.

