



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ
ΕΠΑΝΑΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΟΥ ΠΛΗΡΟΥΝ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ STRAUSS**

ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΣΑΠΛΑΟΥΡΑΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΑΜ: 20150158

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2018

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

του μεταπτυχιακού φοιτητή Σαπλαούρα Αθανάσιου.

Εξεταστική Επιτροπή

- Κουσκούνη Ευαγγελία, Επιβλέπουσα
- Τσεκούρα Δωροθέα
- Ιακωβίδου Νικολέττα

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Συνεδρίαση της/...../..... για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κύριου Σαπλαούρα Αθανάσιου, συνεδρίασε σήμερα 25/06/2018.

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. Σαπλαούρα Αθανάσιου με τίτλο "Ανταπόκριση στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που πληρούν τα κριτήρια κατά Strauss", είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's). Στην ψηφοφορία για τη βαθμολογία, ο υποψήφιος έλαβε για το βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για το βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για το βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

- Κουσκούνη Ευαγγελία, Επιβλέπουσα (Υπογραφή)_____
- Τσεκούρα Δωροθέα, (Υπογραφή)_____
- Ιακωβίδου Νικολέττα, (Υπογραφή)_____

ΑΦΙΕΡΩΣΗ

Στις τρείς Σοφίες...

Στη Σουζάννα...

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ την επιβλέπουσα μου, κυρία Κουσκούνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και διευθύντρια του ΠΜΣ "Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση", για την ευγενική βοήθεια και καθοδήγησή της στη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Τον διευθυντή της β' καρδιολογικής κλινικής του "ΓΝΑ Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ" κύριο Σιδέρη Αντώνιο για τις πάντα σωστές και ουσιαστικές υποδείξεις του.

Τον κύριο Μανωλάτο Δημήτριο, επιμελητή της β' καρδιολογικής κλινικής του "ΓΝΑ Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ", για τις ουσιαστικές του παρατηρήσεις στην συγγραφή της διπλωματικής εργασίας.

Τον κύριο Λακουμέντα Ιωάννη, διευθυντή της β' καρδιολογικής κλινικής του "ΓΝΑ Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ", για τις διορθώσεις και επισημάνσεις του.

Τον κύριο Μπαζούκη Γεώργιο για την πολύτιμη βοήθειά του στη στατιστική ανάλυση.

Τον συνάδελφό μου κύριο Βλάχο Κωνσταντίνο για την βοήθειά του στο σχεδιασμό της μελέτης.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	8
II. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
III. ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ - ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	10
2. ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΔΥΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΣ	10
2.1 ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΣ ΔΥΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΣ.....	11
2.2 ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΔΥΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΣ.....	13
3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΕΠΑΝΑΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΥ	15
A.ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ ΑΜΦΙΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗ	15
3.1 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	17
3.1.1 MUSTIC	17
3.1.2 MIRACLE.....	18
3.1.3 MIRACLE-ICD.....	19
3.1.4 CONTAK-CD.....	20
3.1.5 COMPANION	20
3.1.6 CARE-HF.....	21
3.1.7 MADIT-CRT.....	23
3.1.8 REVERSE	23
3.1.9 RAFT	24
3.1.10 BLOCK-HF	25
3.2 ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ	27
3.3 ΜΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ CRT.....	28
3.4 ΒΕΛΤΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ CRT	31
3.4.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ	31
3.4.2 ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΤΟΥ LVlead	32
3.4.3 ΈΛΕΓΧΟΣ ΡΥΘΜΟΥ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ.....	33
IV. ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ - ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	34
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	34
2. ΣΚΟΠΟΣ.....	36
3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	36
4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	38
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	38

5.1 Περιγραφή πληθυσμού	38
5.2 Αποτελέσματα	39
5.3 Ανάλυση υποομάδων	41
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	46
6.1 Ορισμός LBVB	47
6.2 Ηχοκαρδιογραφική ανταπόκριση	48
6.3 Κλινική ανταπόκριση	50
6.4 Υποομάδες	51
7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	53
7.1 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ.....	53
V. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	54
VI. ABSTRACT.....	55
VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	57
VIII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	63
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	64

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Σύστημα αγωγής και διέγερσης. (Πηγή: <i>The Netter Collection: the heart</i>).	11
Εικόνα 2: Η διαφορά μεταξύ των φυσιολογικών στενών QRS και των ευρέων QRS, όπως φαίνονται στον αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB) και αποκλεισμό δεξιού σκέλους (RBBB). Επίσης, σημειώνεται η σχετική συμβολή της αριστερής κοιλίας (LV) και της δεξιάς κοιλίας (RV) στο σύμπλεγμα QRS. (Πηγή: University of San Francisco, http://www.usfca.edu/fac-staff/ritter/section.htm)	12
Εικόνα 3: Θέσεις ηλεκτροδίων σε εμφύτευση CRT-D όπως φαίνονται στην ακτινογραφία θώρακος.	15
Εικόνα 4: Βηματοδότηση της αριστερής κοιλίας με ηλεκτρόδιο διαμέσου του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και της μιτροειδούς βαλβίδας.	16
Εικόνα 5: Επίδραση της CRT στην κλινική ανταπόκριση στη μελέτη MIRACLE. (Modified from Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al, for the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation [MIRACLE] Investigators and Coordinators: Double-blind, randomized controlled trial of cardiac resynchronization in chronic heart failure. <i>N Engl J Med</i> 346:1845, 2002).	19
Εικόνα 6: Η επιβίωση των ασθενών κατά Kaplan-Meier που τυχαιοποιήθηκαν κατά CRT έναντι αυτών που έλαβαν συμβατική θεραπεία στη μελέτη CARE-HF. (Modified from Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al, for the Cardiac Resynchronization–Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. <i>N Engl J Med</i> 352:1539, 2005.).....	22
Εικόνα 7: Κλινικοί παράγοντες και πιθανότητα ανταπόκρισης στη CRT. (Adapted from Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). <i>Eur Heart J</i> 2013;34(29):2302; with permission).	29
Εικόνα 8: Ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρουσία αριστερού σκελικού αποκλεισμού (LBBB). 34	
Εικόνα 9: Strauss-LBBB. Άνδρας ασθενής. Εύρος QRS: 200 msec. Παρουσία slurring στο R στις απαγωγές V1,V2 και notching στις απαγωγές I,AVL,V5,V6.	36

I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) είναι μια σημαντική θεραπεία για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης και ενδοκοιλιακή καθυστέρηση αγωγιμότητας. Μεγάλες μελέτες έχουν καθιερώσει το ρόλο του καρδιακού επανασυγχρονισμού στη μείωση των νοσηλειών και στη βελτίωση των συμπτωμάτων, της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και της θνησιμότητας σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια. Οι κατευθυντήριες γραμμές από τις μεγάλες καρδιολογικές εταιρείες συμφωνούν στην ωφέλεια της CRT σε ασθενείς με NYHA (New York Heart Association Functional Classification, τρόπος ταξινόμησης της καρδιακής ανεπάρκειας) κατηγορίας II, III και περιπατητική κατηγορίας IV καρδιακή ανεπάρκεια, μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και παράταση του QRS, ιδιαίτερα σε αριστερό σκελικό αποκλεισμό (LBBB). Η σημερινή πρόκληση που αντιμετωπίζουν οι επαγγελματίες υγείας είναι να μεγιστοποιηθεί το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίνονται σε CRT και το μέγεθος της ανταπόκρισης. Τρέχοντες τομείς ενδιαφέροντος για την επίτευξη αυτών των στόχων περιλαμβάνουν την επιλογή των κατάλληλων ασθενών, την εξατομίκευση στην τοποθέτηση του ηλεκτροδίου εμφύτευσης στην αριστερή κοιλία και την εφαρμογή των νέων τεχνολογιών και τεχνικών στη διαδικασία της CRT.

II. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στη σύγχρονη αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Τα ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια (ECG) του ηλεκτρομηχανικού δυσσυγχρονισμού παραμένουν ο αποτελεσματικότερος τρόπος πρόβλεψης της ανταπόκρισης σε αυτή τη θεραπεία. Το πρότυπο του αριστερού σκελικού αποκλεισμού (LBBB) είναι σήμερα το πιο ισχυρό ηλεκτροκαρδιογραφικό κριτήριο για την πρόβλεψη της βελτίωσης των συμπτωμάτων και της μείωσης της θνησιμότητας.

Η ερευνητική εργασία χωρίζεται σε δύο μέρη:

1) Το γενικό μέρος στο οποίο γίνεται αναφορά στις έως τώρα γνωστές πτυχές της παθοφυσιολογίας του μηχανικού δυσσυγχρονισμού, στις πρόσφατες κλινικές μελέτες καθώς και στο τι γνωρίζουμε σχετικά με την ανταπόκριση ή μη των ασθενών στην θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού.

2) Το ειδικό μέρος στο οποίο γίνεται αναφορά στον σκοπό της ερευνητικής εργασίας, και παρουσιάζεται η στατιστική ανάλυση και τα συμπεράσματα των δεδομένων της.

III. ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ - ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ιστορία των καρδιακών βηματοδοτών ξεκινάει το 1932 με την εφεύρεση του Hyman, ο οποίος χρησιμοποίησε μία βελόνα ως ηλεκτρόδιο για να διεγείρει ηλεκτρικά την καρδιά εκτός σώματος [1]. Το 1958 ο Furman και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν ενδοκαρδιακή βηματοδότηση χρησιμοποιώντας μια εξωτερική συσκευή βηματοδότησης, ενώ το 1963 ο Lagergreen και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν το πρότυπο του VVI βηματοδότη [2,3]. Στην αρχή οι βηματοδότες είχαν κλινική χρησιμότητα στη θεραπεία της βραδυκαρδίας με αποτέλεσμα το ενδιαφέρον να επικεντρωθεί στην τεχνική βελτίωση των ηλεκτροδίων εμφύτευσης και στην αύξηση της διάρκειας ζωής της μπαταρίας του βηματοδότη [4]. Το 1996 η εφαρμογή των βηματοδοτών επεκτάθηκε στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με τη χρήση αμφικοιλιακής βηματοδότησης (θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, CRT) και στη συνέχεια στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού και στην πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου με έναν εμφυτεύσιμο απινιδιστή (CRT-D) [5].

2. ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΔΥΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΣ

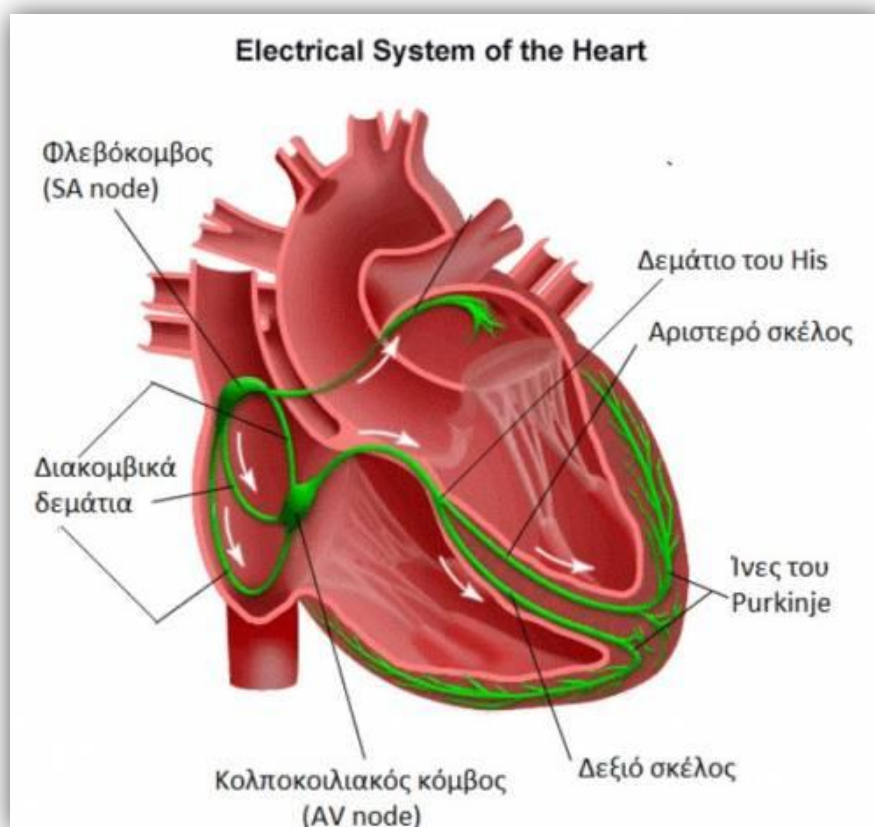
Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) είναι μία από τις πιο πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Η CRT επιχειρεί να δώσει στην πάσχουσα καρδιά ένα μηχανικό πλεονέκτημα στοχεύοντας στην αντιμετώπιση του κοιλιακού δυσυγχρονισμού, ο οποίος μαστίζει το ένα τρίτο των ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως, με σκοπό να βελτιώσει σημαντικά τη συμπτωματολογία και να μειώσει τη θνησιμότητα της καρδιακής ανεπάρκειας [6].

Συνέπεια του μακροχρόνιου καρδιακού δυσυγχρονισμού είναι η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (remodeling), η οποία συνιστάται στη διάταση της αριστερής κοιλίας με την περαιτέρω μείωση της συστολικής και διαστολικής καρδιακής λειτουργίας και στη προοδευτική επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας. Ο καρδιακός δυσυγχρονισμός είναι αποτέλεσμα του ηλεκτρικού δυσυγχρονισμού που προκαλεί συνήθως και μηχανικό δυσυγχρονισμό.

Προκειμένου να γίνει κατανοητή η παθοφυσιολογία του καρδιακού δυσσυγχρονισμού θα αναλυθεί στη συνέχεια ο ηλεκτρικός και μηχανικός δυσσυγχρονισμός.

2.1 ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΣ ΔΥΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΣ

Η ηλεκτρική διέγερση του μυοκαρδίου αποτελεί βασική προϋπόθεση προκειμένου να επιτευχθεί η συστολή του καρδιακού μυός. Η διέγερση πραγματοποιείται από το σύστημα παραγωγής και αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος (Εικόνα 1). Αυτό αποτελείται από τον φλεβόκομβο (SA node) που βρίσκεται στο δεξιό κόλπο κοντά στην εκβολή της άνω κοίλης φλέβας και θεωρείται πρωτεύον κέντρο παραγωγής ερεθίσματος και τα δευτερεύοντα κέντρα τα οποία είναι ο κολποκοιλιακός κόμβος (AV node), το δεμάτιο του His (His bundle), τα σκέλη του δεματίου (αριστερό-δεξιό) και οι ίνες του Purkinje.

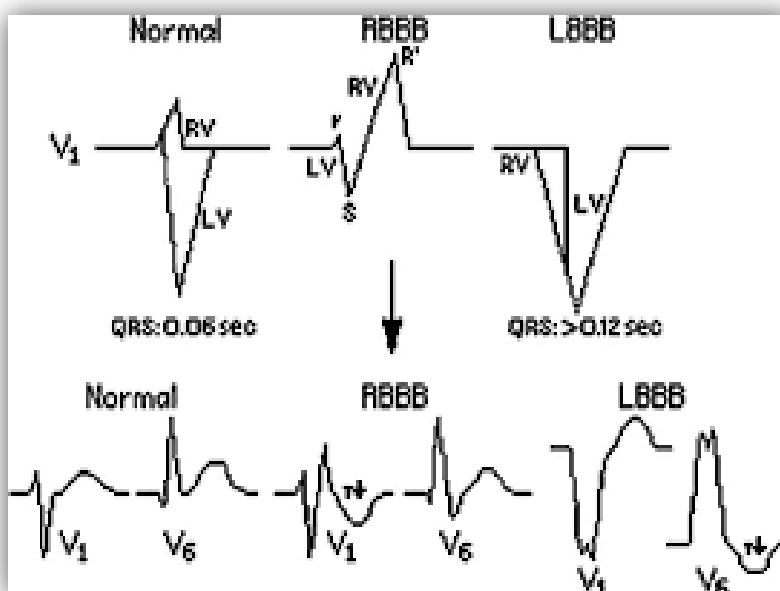


Εικόνα 1: Σύστημα αγωγής και διέγερσης. (Πηγή: The Netter Collection: the heart).

Τα κύτταρα που συγκροτούν το σύστημα παραγωγής του ερεθίσματος χαρακτηρίζονται από αυτοματισμό, έχουν δηλαδή την ικανότητα της αυτόματης

ηλεκτρικής διέγερσης, η οποία επιτυγχάνεται με την μετατροπή της βιοχημικής ενέργειας σε ηλεκτρική, από την ενεργητική μεταβολή των ενδοκυττάρων συγκεντρώσεων ιόντων νατρίου, καλίου και ασβεστίου. Η ηλεκτρική διέγερση μεταδίδεται από το φλεβόκομβο στο μυοκάρδιο των κόλπων και στη συνέχεια μέσω του συστήματος αγωγής φθάνει στο μυοκάρδιο των κοιλιών με αποτέλεσμα τη συγχρονισμένη συστολή ολόκληρου του κοιλιακού μυοκαρδίου.

Στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται διαταραχή στο σύστημα αγωγής της διέγερσης εξαιτίας αλλαγής του ηλεκτροχημικού υποστρώματος και μειωμένων ινών αγωγιμότητας με αποτέλεσμα την ενδοκοιλιακή καθυστέρηση του ερεθίσματος. Αυτό εκδηλώνεται ως επιμήκυνση της διάρκειας του QRS στο ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών (Εικόνα 2). Η αυξημένη διάρκεια του QRS αποτελεί την ηλεκτροκαρδιογραφική αποτύπωση του ηλεκτρικού δυσυγχρονισμού και σχετίζεται με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (LVEF) και με επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας. Αποτελεί ηλεκτροκαρδιογραφικό εύρημα στο 20% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και στο 35% των ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια [7,8].



Εικόνα 2: Η διαφορά μεταξύ των φυσιολογικών στενών QRS και των ευρέων QRS, όπως φαίνονται στον αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB) και αποκλεισμό δεξιού σκέλους (RBBB). Επίσης, σημειώνεται η σχετική συμβολή της αριστερής κοιλίας (LV) και της δεξιάς κοιλίας (RV) στο σύμπλεγμα QRS. (Πηγή: University of San Francisco, <http://www.usfca.edu/fac-staff/ritter/section.htm>)

2.2 ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΔΥΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΣ

Η ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς αποτελείται από την ηλεκτρική εκπόλωση και επαναπόλωση και προκαλείται από την ενεργητική μεταβολή των ενδοκυττάρων συγκεντρώσεων ιόντων νατρίου, καλίου και ασβεστίου. Η ηλεκτρική και η μηχανική δραστηριότητα της καρδιάς είναι άρρηκτα συνδεδεμένες μεταξύ τους μέσω της αιφνίδιας αύξησης και μείωσης της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ελεύθερων ιόντων ασβεστίου, οι οποίες προκαλούν την συστολή και διαστολή αντίστοιχα. Ο καρδιακός ρυθμός καθορίζεται από την ηλεκτρική λειτουργία και την μηχανική συστολή της καρδιάς, που εξασφαλίζει την αποδοτική εξώθηση του αίματος στην πνευμονική και στη συστηματική κυκλοφορία. Κατά συνέπεια, διαταραχές στην ηλεκτρική δραστηριότητα του μυοκαρδίου μεταφράζονται σε ποικίλες μεταβολές στην μηχανική λειτουργία τόσο των κόλπων όσο και των κοιλιών, οι οποίες περιλαμβάνουν την μικρή και παροδική μειωμένη απόδοση των κοιλιών έως την πλήρη αναστολή του μηχανικού έργου και το θάνατο. Συμπερασματικά, ο ηλεκτρικός δυσυγχρονισμός αποτελεί μία από τις βασικές αιτίες του μηχανικού δυσυγχρονισμού.

Υπάρχουν τρεις τύποι μηχανικού δυσυγχρονισμού:

1. Ο ενδοκοιλιακός δυσυγχρονισμός (intraventricular dyssynchrony) εντός της αριστερής κοιλίας, ο οποίος είναι εμφανής σε ασθενείς με αριστερό σκελικό αποκλεισμό (LBBB) και οφείλεται συνήθως στην καθυστέρηση της συστολής μεταξύ του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του οπισθοπλάγιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας.
2. Ο μεσοκοιλιακός δυσυγχρονισμός (interventricular dyssynchrony) μεταξύ της αριστερής και δεξιάς κοιλίας που είναι πιο συχνά το αποτέλεσμα της καθυστερημένης συστολής της αριστερής κοιλίας εξαιτίας του LBBB.
3. Ο κολποκοιλιακός δυσυγχρονισμός (Atrioventricular dyssynchrony), που οφείλεται σε απουσία ή παράταση της αγωγιμότητας μέσω του κολποκοιλιακού κόμβου, πιθανόν λόγω δυσλειτουργίας του συστήματος αγωγής της διέγερσης [9].

Ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις μηχανικού δυσυγχρονισμού που δεν οφείλονται σε ηλεκτρικό δυσυγχρονισμό με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται παράταση του QRS στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Τέτοια περίπτωση αποτελούν εμφράγματα του μυοκαρδίου περιορισμένης έκτασης που προκαλούν, λόγω διαταραχής της συσταλτικότητας στην πάσχουσα περιοχή, μηχανικό δυσυγχρονισμό χωρίς όμως καμία ανιχνεύσιμη διαταραχή της ηλεκτρικής αγωγιμότητας [10].

Ο μηχανικός δυσυγχρονισμός σχετίζεται με παράταση της ισο-ογκοτικής συστολής και της ισο-ογκοτικής χάλασης με αποτέλεσμα την μείωση της λειτουργικότητας της καρδιάς ως καρδιακής αντλίας. Σε περίπτωση διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας αυτό οδηγεί σε ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας λόγω δυσλειτουργίας των θηλοειδών μυών ή λόγω έλλειψης συναρμογής των γλωχίνων [11].

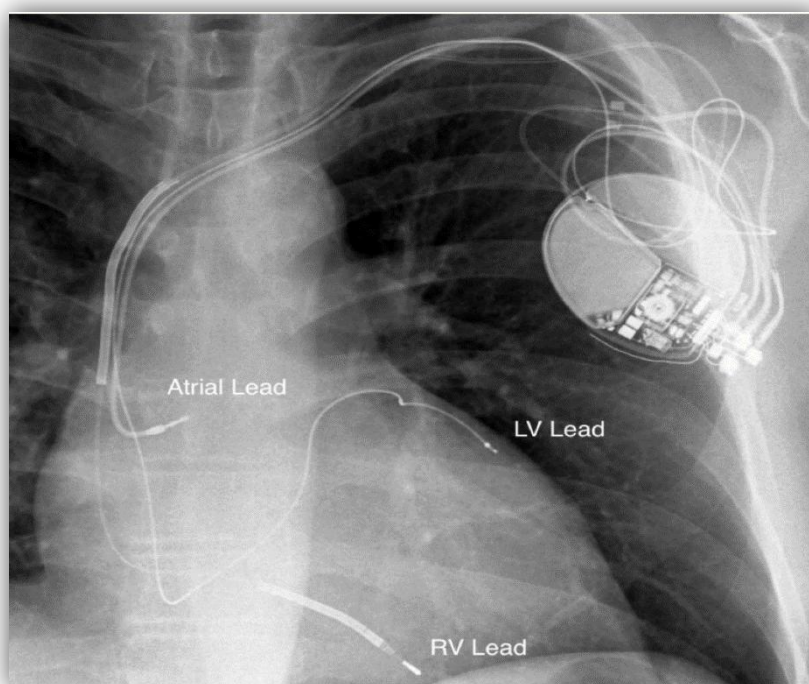
Συμπερασματικά, η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με πολλές διαταραχές αγωγιμότητας, μεταξύ αυτών ανωμαλίες στην κοιλιακή αγωγιμότητα όπως αριστερό σκελικό αποκλεισμό, που μεταβάλλουν το πρότυπο της κοιλιακής συστολής με αποτέλεσμα ένα περαιτέρω μηχανικό μειονέκτημα της ήδη επιβαρυσμένης καρδιάς. Επίσης οι ενδοκοιλιακές καθυστερήσεις αγωγιμότητας προκαλούν παθολογική κοιλιακή πλήρωση, μείωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας, παρατεταμένη διάρκεια ανεπάρκειας μιτροειδούς και παράδοξη κίνηση του διαφραγματικού τοιχώματος [12,13]. Συνολικά αυτές οι μηχανικές εκδηλώσεις της διαταραγμένης κοιλιακής αγωγιμότητας αποτελούν το κοιλιακό δυσυγχρονισμό, που έχει οριστεί ως η παρατεταμένη διάρκεια του QRS > 120 msec στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Ο κοιλιακός δυσυγχρονισμός όπως αναφέραμε και πιο πάνω σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα, ενώ εμφανίζεται περίπου στο 1/3 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [12,13].

3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΕΠΑΝΑΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΥ

Α.ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ ΑΜΦΙΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗ

Η CRT θεραπεία επιτυγχάνεται με την εμφύτευση ενός ηλεκτροδίου διαμέσου του στεφανιαίου κόλπου στο πλευρικό ή οπισθοπλάγιο τοίχωμα της αριστερή κοιλίας (LV lead), η οποία είναι η καθιερωμένη τεχνική, ενός ηλεκτροδίου συνήθως στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας (RV lead) και ενδεχομένως ενός κολπικού ηλεκτροδίου στον δεξιό κόλπο (RA lead), (Εικόνα 3) [14].

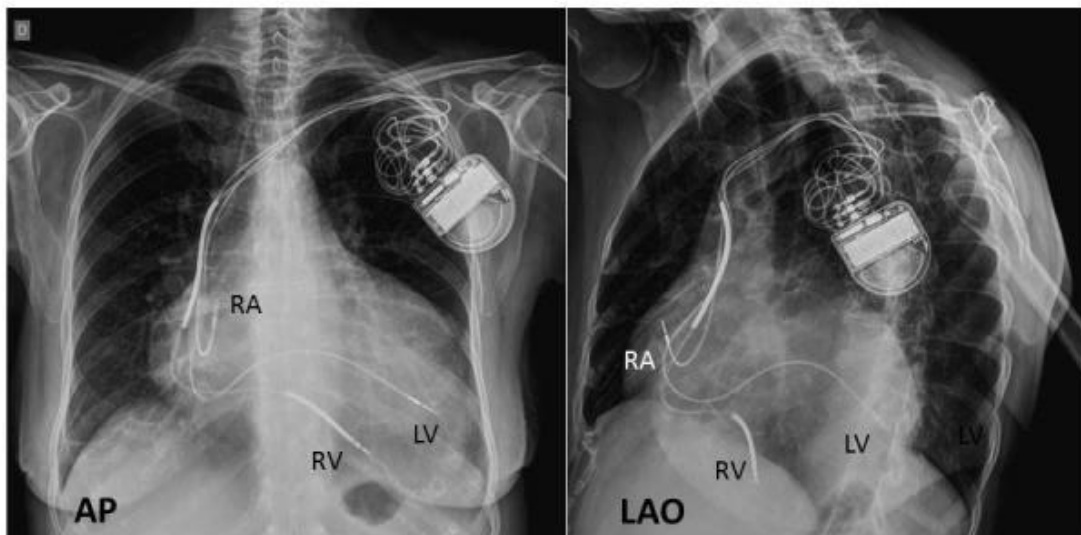
Πολυκεντρικές μελέτες έχουν δείξει ότι πρέπει να αποφεύγονται οι ακραίες θέσεις εμφύτευσης γιατί συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση [15,16]. Ωστόσο, αυτή η τεχνική έχει περιορισμούς λόγω παραλλαγών σε ορισμένους ασθενείς στην ανατομία του στεφανιαίου κόλπου και των στεφανιαίων φλεβών.



Εικόνα 3: Θέσεις ηλεκτροδίων σε εμφύτευση CRT-D όπως φαίνονται στην ακτινογραφία θώρακος.

Η μόνη εναλλακτική λύση εκτός του διαφλέβιου καθετηριασμού του στεφανιαίου κόλπου είναι η χειρουργική τοποθέτηση επικαρδιακών ηλεκτροδίων στην αριστερή κοιλία (LV leads), παρουσιάζει όμως αυξημένο κίνδυνο λόγω της

επεμβατικής φύσης της διαδικασίας. Πρόσφατα η μελέτη ALSYNC (ALternate Site Cardiac ResYNChronization) πρότεινε ως εναλλακτική οδό για βηματοδότηση της αριστερής κοιλίας (LVEP) τη δίοδο του ηλεκτροδίου βηματοδότησης διαμέσου του κοιλιακού διαφράγματος και της μιτροειδούς βαλβίδας [17] (Εικόνα 4). Ωστόσο, η LVEP είναι δύσκολο να επιτευχθεί με τη χρήση συμβατικών εργαλείων και τεχνικών και φαίνεται να σχετίζεται με σημαντικούς κινδύνους νοσηρότητας που συνδέονται με θρομβοεμβολικά επεισόδια στη συστηματική κυκλοφορία και λειτουργικές διαταραχές της μιτροειδούς βαλβίδας [18].



Εικόνα 4: Βηματοδότηση της αριστερής κοιλίας με ηλεκτρόδιο διαμέσου του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και της μιτροειδούς βαλβίδας.

3.1 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Περισσότεροι από 4000 ασθενείς έχουν αξιολογηθεί σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες των CRT για καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κατηγορίας III και IV κατά NYHA. Οι ακόλουθες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές θεωρούνται μελέτες ορόσημο της CRT σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, στα αποτελέσματα των οποίων έχουν προσδιοριστεί τα κλινικά οφέλη και έχουν βασιστεί οι κατευθυντήριες οδηγίες.

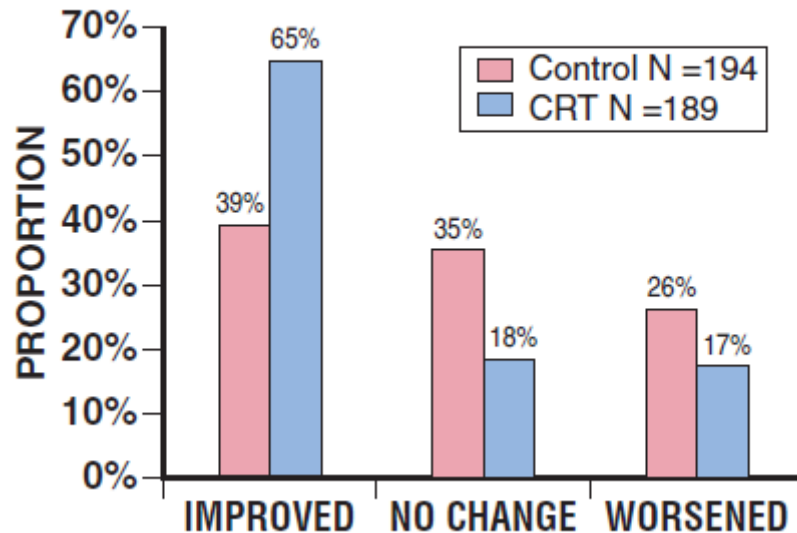
3.1.1 MUSTIC

Οι μελέτες MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Trials) σχεδιάστηκαν για να αξιολογήσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της CRT σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακό δυσυγχρονισμό, και φλεβοκομβικό ρυθμό ή κολπική μαρμαρυγή. Η πρώτη μελέτη η οποία δημοσιεύτηκε το 2001 εξέτασε 67 ασθενείς με κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) $\leq 35\%$, καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κλάσης κατά NYHA III, φλεβοκομβικό ρυθμό και QRS >150 msec στους οποίους είχαν εμφυτευτεί αμφικοιλιακοί βηματοδότες. Οι συσκευές είχαν αρχικά προγραμματιστεί για κοιλιακή back-up βηματοδότηση σε <40 παλμούς ανά λεπτό για μια περίοδο 3 μηνών, ενώ στη συνέχεια έγινε επαναπρογραμματισμός των συσκευών στους μισούς ασθενείς για αμφικοιλιακή βηματοδότηση [19]. Στη δεύτερη μελέτη η οποία δημοσιεύτηκε το 2002 συμμετείχαν λιγότεροι ασθενείς (μόνο 37 ολοκλήρωσαν) με κολπική μαρμαρυγή και χαμηλή κοιλιακή ανταπόκριση (είτε αυτόματη ή ως αποτέλεσμα κατάλυσης του κολποκοιλιακού κόμβου με ραδιοσυχνότητες). Έγινε η ίδια τυχαιοποίηση όπως περιγράφηκε παραπάνω ανάμεσα σε δύο ομάδες ασθενών με αμφικοιλιακή VVIR βηματοδότηση και VVIR βηματοδότηση [20]. Η CRT οδήγησε σε σημαντική βελτίωση όσον αφορά στην ανοχή στην άσκηση όπως αυτή αξιολογείται με τη μέτρηση της VO₂ peak, τη μέση απόσταση βάρδισης εντός 6 λεπτών (6-minute walk test, 6MWD) και την ποιότητα ζωής όπως αυτή αξιολογείται από το ερωτηματολόγιο της Μινεσότα (the Minnesota Living with Heart Failure, MLWHF). Επίσης οδήγησε και σε μειωμένο αριθμό νοσηλειών σε νοσοκομείο. Το 85% των ασθενών της μελέτης ανέφεραν ότι αισθάνονταν καλύτερα κατά τη διάρκεια της

περιόδου με αμφικοιλιακή βηματοδότηση. Η μελέτη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έδειξε παρόμοια αποτελέσματα, αν και το μέγεθος του οφέλους ήταν ελαφρώς λιγότερο.

3.1.2 MIRACLE

Η MIRACLE ήταν η πρώτη προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, παράλληλη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τα οφέλη της CRT [21-22]. Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελούσαν η κατηγοριοποίηση κατά NYHA, η ποιότητα ζωής (χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο MLWHF) και η 6MWD. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνονταν η αξιολόγηση της κλινικής ανταπόκρισης, η καρδιοαναπνευστική απόδοση στην άσκηση, η καρδιακή δομή και λειτουργία, καθώς και η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και ο συνδυασμός νοσηρότητας-θνησιμότητας. Η μελέτη διεξήχθη μεταξύ του 1998 και του 2000 και περιέλαβε 453 ασθενείς με συμπτώματα μέτριας έως σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) $\leq 35\%$ και διάρκεια του συμπλέγματος QRS ≥ 130 msec. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα CRT (n = 228) και στην ομάδα ελέγχου (n = 225) για 6 μήνες, ενώ η συμβατική θεραπεία για καρδιακή ανεπάρκεια διατηρήθηκε. Στους ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε CRT ανεδείχθη σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής όπως αυτή αξιολογήθηκε με τη χρήση του MLWHF, στην απόσταση βάδισης διάρκειας 6 λεπτών (6MWD), στη λειτουργική κατάσταση κατά NYHA, στο χρόνο άσκησης, στη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO₂ peak), στο κλάσμα εξωθήσεως (+ 4,6% έναντι -0,2%, P < 0,001) και στη μείωση του αριθμού και της διάρκειας των νοσηλειών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Εικόνα 5). Παράλληλα παρείχε σημαντικά στοιχεία που υποστήριξαν την αναστροφή της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς με CRT (μειωμένος τελοδιαστολικός όγκος, μειωμένος τελοσυστολικός όγκος, μειωμένη ανεπάρκεια μιτροειδούς, αυξημένο κλάσμα εξωθήσεως). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης οδήγησαν στην έγκριση της CRT τον Αύγουστο του 2001 στις Ηνωμένες Πολιτείες, επιτρέποντας έτσι την εισαγωγή των CRT στην κλινική πρακτική.



Εικόνα 5: Επίδραση της CRT στην κλινική ανταπόκριση στη μελέτη MIRACLE. (Modified from Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al, for the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation [MIRACLE] Investigators and Coordinators: Double-blind, randomized controlled trial of cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 346:1845, 2002).

3.1.3 MIRACLE-ICD

Η μελέτη MIRACLE-ICD, η οποία είχε σχεδιαστεί για να είναι σχεδόν ταυτόσημη με τη μελέτη MIRACLE, ήταν μια προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη που αποσκοπούσε στην αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του συνδυασμένου συστήματος CRT-ICD σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (LVEF $\leq 35\%$, τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVEDD) $\geq 55\text{mm}$), καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III ή IV κατά NYHA, κοιλιακό δυσσυγχρονισμό (QRS $\geq 130\text{msec}$) και ένδειξη για εμφύτευση απινιδιστή (ICD) [23]. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 369 ασθενείς από τους οποίους 182 είχαν ενεργοποιημένο τον ICD και ανενεργή τη CRT και 187 ενεργοποιημένο τον ICD και τη CRT. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το μέγεθος της βελτίωσης ήταν συγκρίσιμο με τη μελέτη MIRACLE, γεγονός που επιβεβαίωσε το όφελος του συστήματος του CRT-D. Τον Ιούνιο του 2002 δόθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες η έγκριση του συστήματος CRT-D για χρήση σε ασθενείς

σταδίου III και IV κατά NYHA, συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακό δυσσυγχρονισμό και μια ένδειξη για ICD.

3.1.4 CONTAK-CD

Στη μελέτη CONTAK CD συμμετείχαν 581 ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακό δυσσυγχρονισμό και κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι προς εμφύτευση απινιδιστή [24]. Η CONTAK CD μελέτη ανέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου και στην ποιότητα ζωής στην ομάδα επανασυγχρονισμού σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αν και η ποιότητα της ζωής βελτιώθηκε μόνο σε ασθενείς που ανήκαν στην κατηγορία III και IV κατά NYHA χωρίς RBBB. Επίσης παρατηρήθηκε μείωση των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας με αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως όπως αποδεικνύεται και σε άλλες μελέτες της CRT, χωρίς όμως βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας κατά NYHA. Η συσκευή CD CONTAK εγκρίθηκε από το FDA το Μάιο του 2002 για χρήση σε ασθενείς σταδίου III και IV κατά NYHA, συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακό δυσσυγχρονισμό και ένδειξη για εμφύτευση ICD.

3.1.5 COMPANION

Στις αρχές του 2000, η COMPANION ήταν μια πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που σχεδιάστηκε για να συγκρίνει τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία σε σχέση με τον συνδυασμό βέλτιστης φαρμακευτικής θεραπείας και θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού, σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, διαταραχές ενδοκοιλιακής αγωγής, καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά NYHA χωρίς ένδειξη για εμφύτευση συσκευής ICD [25,26].

Στη μελέτη COMPANION χωρίστηκαν τυχαία 1520 ασθενείς σε μία από τις τρεις ομάδες θεραπείας με κατανομή 1: 2: 2. Η πρώτη ομάδα (308 ασθενείς) έλαβε μόνο τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, η δεύτερη (617 ασθενείς) έλαβε τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή σε συνδυασμό με CONTAK-TR (αμφικοιλιακός βηματοδότης) και η ομάδα III (595 ασθενείς) έλαβε τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή με συσκευή CONTAK CD (ICD). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης COMPANION

περιλάμβανε το συνδυασμό των θανάτων και των νοσηλειών από οποιοδήποτε αίτιο. Η θνησιμότητα οφειλόμενη σε καρδιακά αίτια αποτελούσε το δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Συγκρινόμενη με τη λήψη βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής, η CRT με βηματοδότη (CRT-P) μείωσε το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο, όπως και η CRT με βηματοδότη-απινιδιστή (CRT-D). Το σύνθετο καταληκτικό σημείο θνησιμότητας από οποιοδήποτε αίτιο ή νοσηλείας για οποιοδήποτε αίτιο κατά 34% σε ασθενείς που έλαβαν CRT-P ($P < 0.002$) και κατά 40% σε ασθενείς που έλαβαν CRT-D ($P < 0,001$). Όσον αφορά το δευτερεύον καταληκτικό σημείο της θνησιμότητας από οποιοδήποτε αίτιο, οι ασθενείς με CRT-P παρουσίασαν μείωση κατά 24% του κινδύνου ($P = 0,060$) και οι ασθενείς με CRT-D παρουσίασαν μείωση κατά 36% του κινδύνου ($P < 0,003$) σε σύγκριση με τη λήψη βέλτιστης φαρμακευτικής θεραπείας.

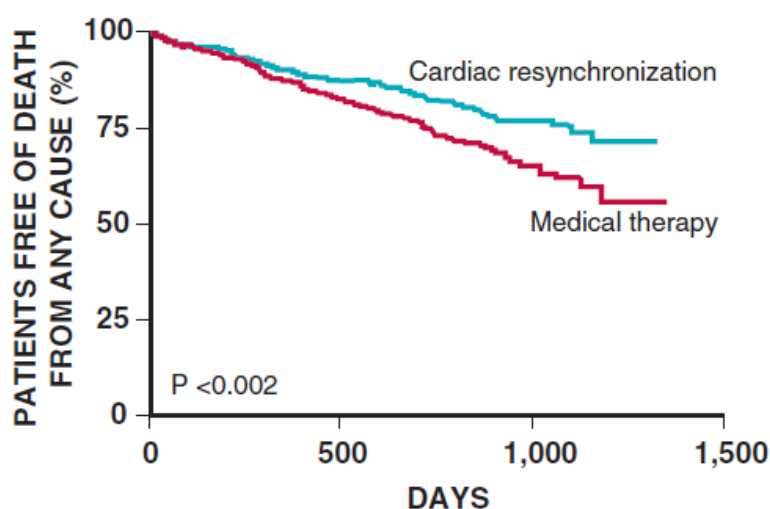
Η δοκιμή COMPANION επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα προηγούμενων δοκιμών θεραπείας επανασυγχρονισμού για τη βελτίωση των συμπτωμάτων, την ανοχή στην άσκηση και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Επιπλέον, έδειξε για πρώτη φορά την επίδραση του CRT-D στη μείωση της θνησιμότητας από οποιοδήποτε αίτιο και έδειξε αυξημένο όφελος από συνδυασμένες θεραπείες συσκευών. Αυτές οι δοκιμές σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κλάσης III και IV κατά NYHA καθιέρωσαν την αρχική σύσταση των κατευθυντηρίων οδηγιών για τη CRT το 2005: "Ασθενείς με LVEF μικρότερο ή ίσο με 35%, φλεβοκομβικό ρυθμό, με διάρκεια του QRS μεγαλύτερη ή ίση των 120 msec, θα πρέπει να λάβουν CRT, με ή χωρίς ICD. "

3.1.6 CARE-HF

Η μελέτη CARE-HF σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τα αποτελέσματα της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού χωρίς ICD στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με σταδίου III ή IV κατά NYHA καρδιακή ανεπάρκεια και κοιλιακό δυσσυγχρονισμό [27,28]. Στη μελέτη συμμετείχαν 819 ασθενείς με LVEF $\leq 35\%$ και κοιλιακό δυσσυγχρονισμό, που ορίζεται ως η διάρκεια του QRS >150 msec ή διάρκεια του QRS μεταξύ 120 και 150 msec με υπερηχογραφικές ενδείξεις δυσσυγχρονισμού. Από αυτούς, 404 ασθενείς έλαβαν μόνο τη βέλτιστη φαρμακευτική

θεραπεία και 409 ασθενείς τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία μαζί με θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού.

Ο κίνδυνος θανάτου από οποιοδήποτε αίτιο καθώς και η μη προγραμματισμένη νοσηλεία για μείζον καρδιακό επεισόδιο, μειώθηκαν σημαντικά κατά 37% στην ομάδα θεραπείας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα CRT, 82 ασθενείς (20%) πέθαναν κατά τη διάρκεια παρακολούθησης σε αντίθεση με 120 ασθενείς (30%) οι οποίοι παρουσίασαν σημαντική μείωση (36%) της συνολικής θνησιμότητας (Εικόνα 6). Επίσης η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για μη προγραμματισμένη νοσηλεία κατά 39%, τη θνησιμότητα σε συνδυασμό με τον αριθμό των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 46% και τον αριθμό νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά 52%. Η μελέτη CARE-HF ήταν η πρώτη που έδειξε ότι CRT-P είχε όφελος στη θνησιμότητα ακόμη και εν απουσία του απινιδιστή (ICD).



Εικόνα 6: Η επιβίωση των ασθενών κατά Kaplan-Meier που τυχαιοποιήθηκαν κατά CRT έναντι αυτών που έλαβαν συμβατική θεραπεία στη μελέτη CARE-HF. (Modified from Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al, for the Cardiac Resynchronization–Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352:1539, 2005.)

3.1.7 MADIT-CRT

Η MADIT-CRT ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που σχεδιάστηκε για να διερευνήσει το όφελος επιβίωσης και νοσηρότητας της CRT σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας I και II κατά NYHA [29]. Η CRT-D συγκρίθηκε σε σχέση με την εμφύτευση ICD σε 1820 ασθενείς με LVEF $\leq 30\%$, QRS >130 msec σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας (ασθενείς λειτουργικής κλάσης I κατά NYHA) είτε άλλης αιτιολογίας καρδιακής ανεπάρκειας (ασθενείς λειτουργικής κλάσης I κατά NYHA). Η μελέτη δεν ήταν τυφλή, καθώς οι θεράποντες ιατροί είχαν επίγνωση των αναθέσεων της ομάδας μελέτης.

Κατά τη διάρκεια της μέσης παρακολούθησης των 2,4 ετών, το κύριο καταληκτικό σημείο του θανάτου από οποιοδήποτε αίτιο εμφανίστηκε στο 17,2% της ομάδας CRT-ICD έναντι 25,2% της ομάδας ICD. Αυτό το σημαντικό όφελος προκλήθηκε από τη μείωση κατά 41% των συμβάντων καρδιακής ανεπάρκειας. Όσον αφορά τις προκαθορισμένες υποομάδες, τόσο οι ισχαιμικές όσο και οι μη ισχαιμικές ομάδες έδειξαν όφελος από τη CRT. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μεγαλύτερο όφελος στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες και σε ασθενείς με διάρκεια QRS >150 msec. Ένας άλλος παράγοντας που πρόβλεπε την ανταπόκριση CRT σε αυτή τη δοκιμή ήταν η μορφολογία του QRS, ενώ οι ασθενείς επωφελούνταν περισσότερο με την ύπαρξη LBBB [30]. Η MADIT-CRT οδήγησε τον FDA να επεκτείνει την ένδειξη CRT σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας λειτουργικής κλάσης I ή II κατά NYHA, LVEF $\leq 30\%$, διάρκεια QRS >130 msec και παρουσία LBBB στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

3.1.8 REVERSE

Στη μελέτη REVERSE οι ερευνητές εισήγαγαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής τάξης I ή II κατά NYHA, διάρκεια QRS ≥ 120 msec και LVEF $\leq 40\%$ σε βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία [31]. Οι ερευνητές συνέκριναν τα αποτελέσματα 2 ομάδων (177 ασθενείς με αρχικό LVEF $>30\%$ και 431 ασθενείς με LVEF $\leq 30\%$).

Στην υποομάδα LVEF >30%, υπήρξε μια τάση βελτίωσης της κλινικής σύνθετης απόκρισης με CRT ON έναντι CRT OFF ($P = 0,06$) και σημαντικές μειώσεις του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας (LV) ($-6,7 \pm 21,1$ έναντι $2,1 \pm 17,6$ mL / m², $P = 0,01$) και της μάζας της ($-20,6 \pm 50,5$ έναντι $5,0 \pm 42,4$ g, $P = 0,04$) μετά από 12 μήνες. Ο χρόνος μέχρι το θάνατο ή τη πρώτη νοσηλεία ήταν σημαντικά παρατεταμένος με CRT.

Στην υποομάδα LVEF <30%, παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στην κλινική σύνθετη ανταπόκριση ($P = 0,02$), στις παραμέτρους ανάστροφης αναδιαμόρφωσης και στο χρόνο μέχρι το θάνατο ή την πρώτη νοσηλεία. Η CRT ON παρέμεινε ανεξάρτητα συνδεδεμένη με τον βελτιωμένο χρόνο μέχρι το θάνατο ή την πρώτη νοσηλεία ενώ δεν υπήρξε σημαντική αλληλεπίδραση με το LVEF.

Μεταξύ των ασθενών με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (HF) , παράταση QRS και LVEF >30%, η CRT προκάλεσε ανάστροφη αναδιαμόρφωση και παρόμοιο κλινικό όφελος σε σύγκριση με άτομα με πιο σοβαρή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

3.1.9 RAFT

Η RAFT διαφέρει από τη μελέτη REVERSE και MADIT-CRT στο ότι αρχικά συμπεριλήφθηκαν ασθενείς κατηγορίας II και III κατά NYHA. Ωστόσο, μετά από τα στοιχεία της μελέτης CARE-HF η οποία έδειξε σαφή μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III κατά NYHA, το πρωτόκολλο αναθεωρήθηκε για να συμπεριλάβει μόνο ασθενείς με κατηγορία II κατά NYHA.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η RAFT ήταν η πρώτη που έδειξε μείωση της θνησιμότητας με την προσθήκη CRT σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II κατά NYHA [32]. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της συνολικής θνησιμότητας ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίστηκε στο 40% και στο 33% των ομάδων ICD και CRT-D αντίστοιχα, με σημαντική καθυστέρηση στο χρόνο εμφάνισης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου στην ομάδα CRT-D. Συνολικά, το 23,5% των ασθενών απεβίωσαν. Ο πενταετής αναλογιστικός αριθμός θανάτων ήταν χαμηλότερος (28,6% έναντι 34,6%) και ο χρόνος έως τον θάνατο ήταν

μεγαλύτερος στους ασθενείς με CRT-D σε σύγκριση με την ομάδα ICD. Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων 14 ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με CRT-D για 5 χρόνια για να αποτρέψουν έναν θάνατο σε σχέση με τη θεραπεία με ICD μόνο.

Τα αποτελέσματα από την RAFT και την REVERSE οδήγησαν τον FDA να επεκτείνει την ένδειξη για ορισμένες συσκευές CRT ώστε να συμπεριλάβει ασθενείς με ήπια συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (κλάση II κατά NYHA), LVEF $\leq 30\%$, παρουσία LBBB και διάρκεια QRS >130 msec.

3.1.10 BLOCK-HF

Η μελέτη BLOCK-HF τυχαιοποίησε συνολικά 691 ασθενείς από τον Δεκέμβριο του 2003 έως τον Νοέμβριο του 2011 σε 58 κέντρα στις Ηνωμένες Πολιτείες και 2 κέντρα στον Καναδά. Κατέληξε ότι σε ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό και συστολική δυσλειτουργία, η αμφικοιλιακή βηματοδότηση όχι μόνο μειώνει τον κίνδυνο θνησιμότητας και νοσηρότητας, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της βελτιωμένης ποιότητας ζωής (QOL) και της κλινικής εικόνας της καρδιακής ανεπάρκειας, σε σύγκριση με την βηματοδότηση της δεξιάς κοιλίας [33].

Συμπερασματικά, οι περισσότερες κλινικές μελέτες που προαναφέραμε έχουν καταλήξει στο ότι η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού βελτιώνει την ποιότητα ζωής και μειώνει την θνησιμότητα και τον αριθμό επανεισαγωγών στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησεως μικρότερο ή ίσο με 35% και παρουσία διάρκειας QRS >130 msec. Παρακάτω παραθέτουμε σε πίνακα τις πιο σημαντικές (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Οι σημαντικότερες κλινικές μελέτες για τη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού. AF: κολπική μαρμαρυγή. CRT D: θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με απινιδιστή. CRT-P: θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με βηματοδότη. HF: καρδιακή ανεπάρκεια. ICD: εμφυτεύσιμος απινιδιστής. LVEDD: τελοδιαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας. LVEF: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας. OMT: βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. RV: δεξιά κοιλία. VO2: κατανάλωση οξυγόνου.

	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΣΥΓΚΡΙΣΗ	ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
MUSTIC	131	• LVEF $\leq$ 35% • LVEDD $\geq$ 60 mm • NYHA κλάση III • 6MWD $<$ 450 μέτρα • QRS $\geq$ 150 msec - ή • Βηματοδοτικό QRS $\geq$ 200ms και Μόνιμη AF	• OMT vs OMT +CRT-D ή • Βηματοδότηση δεξιάς κοιλίας σε μόνιμη μαρμαρυγή vs OMT + CRT-D	Βελτίωση σε: • 6-min walk test. • Peak VO2. • Quality of life. • NYHA κλάση.
MIRACLE	453	• LVEF $\leq$ 35% • LVEDD $\geq$ 55 mm • NYHA κλάση III/IV • QRS $\geq$ 130 msec	• OMT vs OMT+CRT-D	• Μείωση αριθμού νοσηλειών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Βελτίωση σε: • 6-min walking test. • Κλάσμα εξωθήσεως. • Ανεπάρκεια μιτροειδούς. • Quality of life. • NYHA κλάση.
COMPANION	1,520	• LVEF $\leq$ 35% • NYHA κλάση III/IV • QRS $\geq$ 120 msec	• OMT vs OMT+ CRT-P vs OMT + CRT-D	• Μείωση αριθμού νοσηλειών και θανάτων σε CRT-P και CRT-D. • Μείωση θνησιμότητας σε CRT-D.
CARE-HF	813	• LVEF $\leq$ 35% • LVEDD $\geq$ 30mm • NYHA κλάση III/IV • QRS $\geq$ 150 msec - ή • QRS $\geq$ 120msec και υπερηχογραφικός δυσυγχρονισμός	• OMT vs OMT + CRT-P	• Μείωση συνδυασμένου καταληκτικού σημείου των νοσηλειών ή του θανάτου για τη CRT-P • Μείωση της θνησιμότητας για τη CRT-P
MADIT-CRT	1,820	• LVEF $\leq$ 30% • NYHA κλάση I/II • QRS $\geq$ 150 msec	• OMT + ICD vs OMT + CRT-D	• Μείωση του θανάτου ή των νοσηλειών σε ασθενείς με HF.
RAFT	1,798	• LVEF $\leq$ 30% • NYHA κλάση II/III • QRS $\geq$ 120 msec - ή • Βηματοδοτικό QRS $\geq$ 200 msec	• OMT + ICD vs OMT+ CRT-D	• Μείωση του θανάτου ή των νοσηλειών σε ασθενείς με HF.

3.2 ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η επιλογή των ασθενών για θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού βασίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας του 2016 και αποτελεί αποτέλεσμα των κυριότερων μελετών που προαναφέραμε [34] (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Κατευθυντήριες οδηγίες ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας 2016. LVEF: κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας. LBBB: αριστερός σκελικός αποκλεισμός.

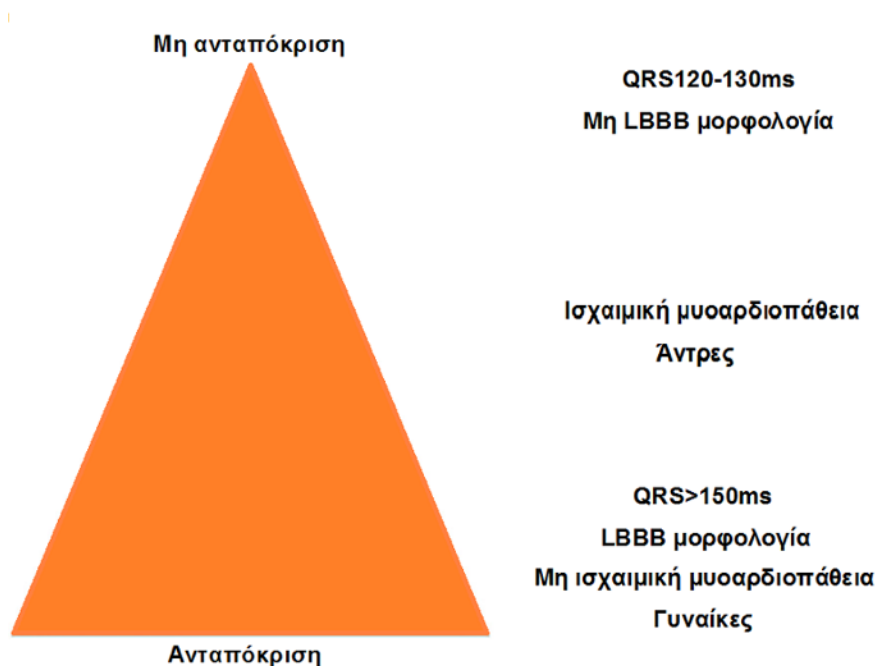
ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΕΠΑΝΑΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΥ ΣΕ ΑΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΙΚΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ 2016	ΚΛΑΣΗ	ΕΠΙΠΕΔΟ
Η CRT συνιστάται για συμπτωματικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε φλεβοκομβικό ρυθμό με διάρκεια QRS ≥ 150 msec και μορφολογία LBBB στο QRS και με LVEF $\leq 35\%$, παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία προκειμένου να βελτιωθούν τα συμπτώματα και να μειωθεί η νοσηρότητα και θνησιμότητα.	I	A
Η CRT και όχι η βηματοδότηση της δεξιάς κοιλίας συνιστάται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως ανεξάρτητα από τη κατά NYHA κατηγορία που έχουν ένδειξη για κοιλιακή βηματοδότηση και υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, προκειμένου να μειωθεί η νοσηρότητα. Αυτό περιλαμβάνει και ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή	I	A
Η CRT συστήνεται για συμπτωματικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε φλεβοκομβικό ρυθμό με διάρκεια του QRS μεταξύ 130-149 msec και μορφολογία LBBB στο QRS και με LVEF $\leq 35\%$, παρά την βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία προκειμένου να βελτιωθούν τα συμπτώματα και να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνησιμότητα	I	B
Η CRT θα πρέπει να εξετάζεται για τους συμπτωματικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε φλεβοκομβικό ρυθμό με QRS διάρκεια ≥ 150 msec και απουσία LBBB στη μορφολογία του QRS και με LVEF $\leq 35\%$, παρά την βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία προκειμένου να βελτιωθούν τα συμπτώματα και να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνησιμότητα.	IIa	B
Η CRT θα πρέπει να εξετάζεται για τους ασθενείς με LVEF $\leq 35\%$ στην NYHA κατηγορία III-IV, παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή προκειμένου να βελτιώσει τα συμπτώματα και να μειώσει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, αν είναι σε κολπική μαρμαρυγή και έχουν	IIa	B

διάρκεια QRS ≥ 130 msec παρέχεται μια στρατηγική για τη διασφάλιση αμφικολιακής σύλληψης ή ο ασθενής αναμένεται να επιστρέψει σε φλεβοκομβικό ρυθμό.		
Η CRT μπορεί να εξετάζεται για συμπτωματικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε φλεβοκομβικό ρυθμό με διάρκεια QRS των 130-149 msec και απουσία LBBB στη μορφολογία του QRS και με κλάσμα εξώθησεως της αριστερής κοιλίας $\leq 35\%$, παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία προκειμένου να βελτιωθούν τα συμπτώματα και να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνησιμότητα	IIb	B
Οι ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας που έχουν λάβει ένα συμβατικό βηματοδότη ή ICD και στη συνέχεια αναπτύσσουν επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και οι οποίοι έχουν ένα υψηλό ποσοστό βηματοδότησης της δεξιάς κοιλίας μπορεί να εξετάζονται για την αναβάθμιση σε CRT. Αυτό δεν ισχύει για ασθενείς με σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια.	IIb	B
Η CRT αντενδείκνυται σε ασθενείς με διάρκεια QRS < 130 msec.	III	A

3.3 ΜΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ CRT

Ως ανταπόκριση στη CRT θεραπεία συνήθως ορίζεται η μείωση του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας (LVESV) τουλάχιστον κατά 15% ή η βελτίωση στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) τουλάχιστον κατά 10% σε 6 μήνες παρακολούθησης με βάσει τις περισσότερες κλινικές μελέτες [35]. Επίσης στο παρελθόν έχουν χρησιμοποιηθεί για τον ορισμό της κλινικής ανταπόκρισης η βελτίωση της καρδιακής ανεπάρκειας με βάσει την κλίμακα κατά NYHA ή η βελτίωση $\geq 10\%$ στη 6MWD.

Καθώς η θεραπεία CRT εφαρμόστηκε ευρύτερα, έγινε σαφές ότι ακόμη και σε ασθενείς με παρατεταμένο QRS περίπου το 30% των ασθενών δεν επιτυγχάνουν τα αναμενόμενα κλινικά οφέλη [36]. Η έλλειψη ανταπόκρισης στη CRT εξαρτάται από πολλαπλούς παράγοντες, ξεκινώντας από την κατάλληλη επιλογή ασθενών και συνεχίζοντας με παράγοντες που σχετίζονται με τη διαδικασία εμφύτευσης και τη βελτιστοποίηση της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής και του προγραμματισμού, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών (Εικ.7).



Εικόνα 7: Κλινικοί παράγοντες και πιθανότητα ανταπόκρισης στη CRT. (Adapted from Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J 2013;34(29):2302; with permission).

Η αιτιολογία της αποτυχίας της CRT να βοηθήσει ορισμένους ασθενείς είναι αντικείμενο ενεργούς έρευνας. Οι ακόλουθες θεωρίες που προσπαθούν να εξηγήσουν τη μη ανταπόκριση στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού είναι οι εξής:

- **Ασυνεπής βηματοδότηση**

Η αμφικοιλιακή βηματοδότηση έχει τη μέγιστη ωφέλεια όταν η κοιλία βηματοδοτείται πολύ συχνά όσο πιο κοντά στο 100% [37]. Εάν ο ασθενής έχει καρδιακή συχνότητα πάνω από την προγραμματισμένη συχνότητα της συσκευής, η βηματοδότηση παρεμποδίζεται και τα πιθανά οφέλη του επανασυγχρονισμού λείπουν εντελώς. Έτσι, η απλούστερη εξήγηση για την έλλειψη βελτίωσης με CRT είναι η ασυνεπής βηματοδότηση.

- **Έλλειψη μηχανικού δυσσυγχρονισμού**

Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι ο κοιλιακός δυσσυγχρονισμός είναι η κύρια παθολογική διαταραχή που σχετίζεται με μηχανική αναποτελεσματικότητα και επιβλαβείς βιολογικές επιδράσεις που βελτιώνονται από τη CRT θεραπεία [38,39]. Έχει αποδειχθεί ότι η παρουσία του κοιλιακού δυσσυγχρονισμού, συσχετίζεται με την ανταπόκριση στη θεραπεία του καρδιακού επανασυγχρονισμού [40]. Ωστόσο, δεν υπάρχει δείκτης μηχανικού δυσσυγχρονισμού που να εκτιμά αξιόπιστα την ανταπόκριση.

- **Μυοκαρδιακή ουλή**

Η παρουσία μυοκαρδιακής ουλής σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας ανταπόκρισης στη CRT θεραπεία. Μεγάλη μυοκαρδιακή ουλή, η οποία απεικονίστηκε με αξονική τομογραφία εκπομπής ενός φωτονίου ή με μαγνητική τομογραφία, σχετίζεται με κακή ανταπόκριση στη CRT θεραπεία και με πτωχή πρόγνωση [41-43]. Η συσχέτιση μεταξύ μεγαλύτερης μυοκαρδιακής ουλής και κακής ανταπόκρισης στη CRT μπορεί εν μέρει να εξηγήσει γιατί οι ασθενείς με μη ισχαιμική καρδιομυοπάθεια τείνουν να ανταποκριθούν καλύτερα στη CRT σε σχέση με εκείνους που πάσχουν από ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.

Η θέση των ουλών σε σχέση με το ηλεκτρόδιο της αριστερής κοιλίας έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην επιτυχία της CRT [44]. Τοποθέτηση του άκρου του βηματοδοτικού ηλεκτροδίου σε ουλώδη περιοχή είναι απίθανο να βοηθήσει την αριστερή κοιλία αποτελεσματικά.

- **Θέση βηματοδοτικού ηλεκτροδίου αριστερής κοιλίας**

Στην ιδανική περίπτωση, το βηματοδοτικό ηλεκτρόδιο της αριστερής κοιλίας (LVlead) μιας συσκευής CRT θα έπρεπε να τοποθετείται στη θέση της τελευταίας ηλεκτρομηχανικής δραστηριοποίησης. Θεωρητικά, αυτή η τοποθέτηση θα οδηγούσε σε βέλτιστο επανασυγχρονισμό. Ωστόσο, στην πράξη, η τοποθέτηση του LVlead περιορίζεται από την προσβασιμότητα των επικαρδιακών στεφανιαίων φλεβών. Ο συνήθης στόχος τοποθέτησης του LVlead είναι η πλάγια ή οπισθοπλάγια περιοχή της αριστερής κοιλίας [45]. Όταν η τοποθέτηση του ηλεκτροδίου της αριστερής κοιλίας είναι δυσχερής λόγω της ανατομίας του στεφανιαίου κόλπου γίνεται

επικαρδιακή τοποθέτηση του LVlead με χειρουργική επέμβαση. Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι τόσο σε επεμβατική όσο και σε χειρουργική τοποθέτηση του LVlead η επικαρδιακή ενεργοποίηση της αριστερής κοιλίας είναι πιο φυσιολογική έναντι της ενδοκαρδιακής ενεργοποίησης.

3.4 ΒΕΛΤΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ CRT

Η ποικιλομορφία των μηχανισμών που μειώνουν την ανταπόκριση στη CRT καθιστά δύσκολη τη συσχέτιση της μη ανταπόκρισης με οποιαδήποτε κλινικό, δημογραφικό ή ηλεκτροκαρδιογραφικό εύρημα πριν από την εμφύτευση. Έτσι, απαιτείται μια πολύπλευρη προσέγγιση για τη βελτίωση του ποσοστού ανταπόκρισης στη CRT.

3.4.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Οι περισσότερες μελέτες καταδεικνύουν ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν μεγαλύτερη διάρκεια QRS στο ηλεκτροκαρδιογράφημα εμφανίζουν μεγαλύτερη ανταπόκριση στη CRT. Σε ορισμένες μελέτες, ασθενείς με QRS διάρκεια <150 ms δεν επωφελούνται καθόλου από τη CRT [37]. Είναι ενδιαφέρον, ότι η διάρκεια του QRS μετά την εμφύτευση της συσκευής συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με ανταπόκριση στη CRT [46].

Πρόσφατα, έχουν χρησιμοποιηθεί μη επεμβατικές μορφές απεικόνισης για να εκτιμήσουν με ακρίβεια το δυσσυγχρονισμό της LV και να προβλέψουν την ανταπόκριση στη CRT. Η μελέτη PROSPECT εξέτασε 12 ηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους του δυσυγχρονισμού και συσχέτισε τον βαθμό δυσυγχρονισμού με την ανταπόκριση στη CRT [47]. Η ικανότητα αυτών των παραμέτρων για την πρόβλεψη ανταπόκρισης στη CRT ποικίλουν ευρέως, με χαμηλή αναπαραγωγιμότητα και ελάχιστη συσχέτιση μεταξύ του μηχανικού δυσυγχρονισμού και της ανταπόκρισης στη CRT [48].

Η καρδιακή μαγνητική τομογραφία εμφανίζεται ως ελπιδοφόρα απεικόνιση για πιο τυποποιημένη ανίχνευση και ταξινόμηση του δυσυγχρονισμού της LV, ενώ παράλληλα εκτιμά και την ουλή σε ισχαιμική καρδιομυοπάθεια [45]. Μικρές μελέτες

έχουν δείξει συμφωνία μεταξύ της αξιολογούμενης από τη MRI ουλής, δεικτών δυσσυγχρονισμού και ανταπόκρισης στη CRT, ωστόσο λείπουν μεγάλες μελέτες που να το αποδεικνύουν επί του παρόντος [49,50].

Συμπερασματικά, δεν υπάρχει παράμετρος απεικόνισης ή συνδυασμός απεικόνισης-παραμέτρων που να έχει αποδειχθεί ότι προβλέπει την ανταπόκριση στη CRT.

3.4.2 ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΤΟΥ LVlead

Ένας παράγοντας που συμβάλει στη μείωση του ποσοστού των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στη CRT είναι η βέλτιστη τοποθέτηση του βηματοδοτικού ηλεκτροδίου της αριστερής κοιλίας. Τυπικά, το LVlead τοποθετείται στους πλάγιους ή στους οπισθοπλάγιους κλάδους του στεφανιαίου κόλπου [45]. Μία μελέτη έδειξε ότι όταν το LVlead τοποθετείται στην περιοχή της τελευταίας μηχανικής ενεργοποίησης (όπως αξιολογείται με δισδιάστατο ηχοκαρδιογράφημα με τη μέθοδο speckle tracking) οδήγησε σε καλύτερη ανταπόκριση στη CRT σε σύγκριση με την τοποθέτηση του σε περιοχές πρώιμης μηχανικής ενεργοποίησης [51].

Επιπλέον, μια μετανάλυση της τοποθέτησης του ηλεκτροδίου LV στην ομάδα MADIT-CRT αποκάλυψε ότι η κορυφαία τοποθέτηση, σε σύγκριση με τη βασική τοποθέτηση, του ακροδέκτη LV οδήγησε σε σημαντική αύξηση των συμβάντων HF και θανάτων [16]. Οι ερευνητές της MADIT-CRT ως εκ τούτου συνιστούν να αποφεύγεται η κορυφαία τοποθέτηση του καλωδίου LV.

Προκαταρκτικά δεδομένα δείχνουν επίσης ότι η ενδοκαρδιακή βηματοδότηση (δηλαδή, στην κοιλότητα της αριστερής κοιλίας) μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένα ποσοστά ανταπόκρισης στη CRT, (συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης της συστολικής λειτουργίας της LV) σε σύγκριση με την επικαρδιακή βηματοδότηση [52,53]. Η μελέτη ALSYNC απέδειξε δραματική κλινική βελτίωση με την τοποθέτηση ενός ηλεκτροδίου χαμηλής τάσης στο ενδοκάρδιο της αριστερής κοιλίας. Περισσότεροι από τους μισούς απ' αυτούς τους ασθενείς είχαν σημαντική βελτίωση στην κλινική συμπτωματολογία και στο LVEF [17]. Οι ενδοκαρδιακοί ασύρματοι

βηματοδότες (leadless) θα μπορούσαν να επιτρέψουν μια πιο στρατηγική βηματοδότηση ενδοκαρδίου και ίσως μια καλύτερη ανταπόκριση στη CRT [54,55].

3.4.3 ΈΛΕΓΧΟΣ ΡΥΘΜΟΥ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ.

Όπως αναλύθηκε παραπάνω, η ανταπόκριση στη CRT είναι πιο πιθανή όταν η κοιλία βηματοδοτείται όσο πιο κοντά γίνεται στο 100% του δυνατού χρόνου. Σε κανονική λειτουργία οι συσκευές CRT δεν βηματοδοτούν πέρα από το προγραμματισμένο ανώτατο όριο. Έτσι, ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε ταχυκαρδία, η βηματοδότηση μπορεί να ανασταλεί, με αποτέλεσμα να αναιρούνται τα πιθανά οφέλη της CRT. Για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (AF) με ανεξέλεγκτη κοιλιακή ανταπόκριση, ο έλεγχος ρυθμού ή συχνότητας μπορεί να είναι αποτελεσματικός. Σε περίπτωση αποτυχίας της φαρμακευτικής θεραπείας, η κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής ή του κολποκοιλιακού κόμβου μπορεί να είναι αποτελεσματική. Ο κολπικός πτερυγισμός ή η υπερκοιλιακή ταχυκαρδία μπορούν να αντιμετωπιστούν με παρόμοιο τρόπο.

IV. ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ - ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) παρέχει αποδεδειγμένο όφελος σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα η CRT, λόγω της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, προκαλεί βελτίωση της συμπτωματολογίας των ασθενών, της ικανότητας άσκησης και μείωση της θνησιμότητας και του αριθμού νοσηλειών [56]. Παρόλο που τα αποτελέσματα της CRT είναι ενθαρρυντικά σε μεγάλες κλινικές μελέτες, ωστόσο τα οφέλη για κάθε ασθενή είναι δύσκολο να προβλεφθούν. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο αριστερός σκελικός αποκλεισμός (LBBB) στο ηλεκτροκαρδιογράφημα αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την ανταπόκριση των ασθενών στη CRT (Εικόνα 8). Ωστόσο, το 30% αυτών των ασθενών δεν έχουν όφελος από την CRT, δηλαδή δεν παρουσιάζουν βελτίωση της κλινικής τους εικόνας [36].



Εικόνα 8: Ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρουσία αριστερού σκελικού αποκλεισμού (LBBB).

Ένας πιθανός λόγος για την ανεπιτυχή θεραπεία CRT είναι ότι οι ασθενείς έχουν διαγνωσθεί λανθασμένα με LBBB επειδή η βραδεία αγωγή που ευθύνεται για την εικόνα LBBB στο ηλεκτροκαρδιογράφημα προκαλείται από άλλη μυοκαρδιακή νόσο, όπως είναι για παράδειγμα η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVH) [57].

Μέχρι σήμερα πολλές διαφορετικές στρατηγικές έχουν προταθεί για την εύρεση ενός αξιόπιστου εργαλείου προκειμένου να προβλεφθεί η ανταπόκριση των ασθενών στην CRT, όπως υπερηχογραφικοί παράμετροι [48] και η μέτρηση του QRS με τρισδιάστατο vector ECG [58], αλλά μέχρι τώρα η διάρκεια του QRS είναι η πιο ευρέως αποδεκτή παράμετρος [30,31,59,60]. Κατά συνέπεια οι Αμερικανικές και οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες έχουν συμπεριλάβει ως ένδειξη ΙΑ για τη CRT την διάρκεια του QRS ≥ 150 msec με παρουσία LBBB σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και LVEF $\leq 35\%$ που παραμένουν σε λειτουργική κλάση II και III κατά NYHA καθώς και περιπατητικούς ασθενείς κλάσης IV κατά NYHA, παρά την λήψη βέλτιστης φαρμακευτικής θεραπείας [34,61]. Ωστόσο, ο ορισμός του LBBB με αυστηρά κριτήρια από το 12-απαγωγών ECG ποικίλλει και ο καταλληλότερος ορισμός είναι ακόμα υπό συζήτηση [62].

Ο Strauss και συνεργάτες του πρότειναν να περιλαμβάνεται και η παρουσία κόμβωσης (notching) ή κοίλανσης (slurring) μέσα στο QRS στον ορισμό του LBBB. Το εύρημα αυτό συνδέεται με μια καθυστέρηση στην συστολή μεταξύ του ενδοκαρδιακού μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του επικαρδιακού οπισθοπλάγιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας [63], (Εικόνα 9), (Παράρτημα). Σύμφωνα με τον Strauss, το LBBB θα πρέπει να έχει QS ή rS μορφολογία στις απαγωγές V1-V2, μια διάρκεια QRS ≥ 140 msec για τους άνδρες και ≥ 130 msec για τις γυναίκες, μαζί με κόμβωση ή κοίλανση στο μέσο του QRS σε ≥ 2 απαγωγές μεταξύ των I, aVL, V1, V2, V5 και V6 [63] (Εικόν9), (Παράρτημα)

παρουσία LBBB με QRS ≥ 130 msec στο ECG προ της εμφύτευσης. Οι υπό μελέτη ασθενείς υποβλήθηκαν σε εμφύτευση CRT-D στο κέντρο ηλεκτροφυσιολογίας στο ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» της Β' καρδιολογικής κλινικής από τον Ιανουάριο 2013 έως τον Δεκέμβριο 2017. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες ανάλογα με το εάν εμφάνιζαν LBBB κατά STRAUSS ή όχι.

Η ανάλυση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος 12 απαγωγών έγινε ύστερα από σάρωση του, προκειμένου να είναι δυνατή η μελέτη του σε ψηφιακή μορφή. Η ταχύτητα εγγραφής του ηλεκτροκαρδιογραφήματος ήταν 25 mm/sec ενώ η ευαισθησία 10 mm/mV. Η μέτρηση των διάφορων παραμέτρων έγινε από δύο ανεξάρτητους ειδικούς καρδιολόγους εξειδικευμένους στην αρρυθμιολογία-ηλεκτροφυσιολογία.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εμφύτευση συσκευής CRT-D με τοποθέτηση του LVlead στους πλάγιους ή στους οπισθοπλάγιους κλάδους του στεφανιαίου κόλπου. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη έχουν διαγνωστεί με κλινικό ιστορικό και δισδιάστατο διαθωρακικό υπερηχογράφημα, ενώ τα στοιχεία σχετικά με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, λειτουργική κατάσταση και τρέχουσα θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας έχουν συλλεχθεί πριν από την εμφύτευση CRT. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλινική και υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση 6 μήνες μετά την εμφύτευση.

Οι ασθενείς με ευρύ QRS χωρίς παρουσία LBBB και με χαμηλό ποσοστό αμφικοιλιακής βηματοδότησης (capture $<98\%$) εξαιρέθηκαν από την παρούσα μελέτη. Ως ανταπόκριση στη CRT ορίστηκε η μείωση του LVESV τουλάχιστον κατά 15% ή η βελτίωση στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) τουλάχιστον κατά 10% σε 6 μήνες παρακολούθησης [35]. Το LVEF αξιολογήθηκε με δισδιάστατη διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία σύμφωνα με τον τροποποιημένο κανόνα κατά Simpson. Οι νοσηλείες αξιολογήθηκαν με βάση τις εκθέσεις εξιτηρίων από μονάδες υγείας που έφερε ο ασθενής στην παρακολούθηση του, ενώ ως νοσηλεία ορίστηκε η εισαγωγή σε μία μονάδα φροντίδας υγείας για τουλάχιστον 24 ώρες με συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας που απαιτήσε φαρμακευτική θεραπεία. Οι θάνατοι και η αιτία θανάτου αξιολογήθηκαν με τηλεφωνικές συνεντεύξεις με συγγενή πρώτου βαθμού, ενώ τα επεισόδια εκφόρτισης του απινιδιστή διαπιστώθηκαν με τηλεμετρία. Η μελέτη έγινε σύμφωνα με τις αρχές που περιγράφονται στη Διακήρυξη

του Ελσίνκι και όλοι οι ασθενείς έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη [64].

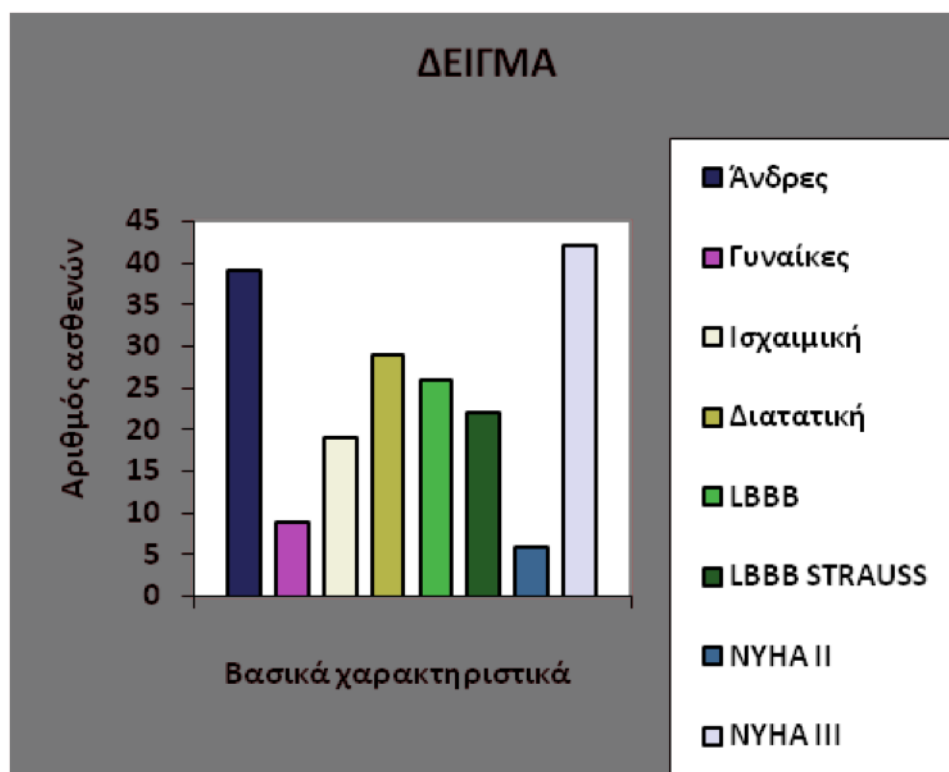
4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέσες τιμές $\pm$ τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές παρουσιάστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες (ποσοστά). Οι συνεχείς μεταβλητές δοκιμάστηκαν για κανονική κατανομή χρησιμοποιώντας το τεστ Kolmogorov-Smirnov. Οι συνεχείς μεταβλητές με και χωρίς φυσιολογική κατανομή συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία t Student ή τη δοκιμή Mann-Whitney U, αντίστοιχα. Το τεστ του Pearson's chi-square ή του Fisher χρησιμοποιήθηκε για να ελέγξει τυχόν συσχετισμούς μεταξύ δύο κατηγορικών μεταβλητών. Η ισχύς του δείγματος ήταν 85%. Οι αναλύσεις έγιναν με SPSS (έκδοση 23.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ΗΠΑ) και όλες οι αναφερόμενες p τιμές ήταν two tailed.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1 Περιγραφή πληθυσμού

Το δείγμα αποτελείτο από 48 ασθενείς εκ των οποίων 9 ήταν γυναίκες και 39 άνδρες. Οι 19 έπασχαν από ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και οι 29 από διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα εμφάνιζαν LBBB κατά Strauss 22 ασθενείς ενώ οι υπόλοιποι συμβατικό LBBB. Όλοι οι ασθενείς ανήκαν στην κατηγορία καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA II ή III και ελάμβαναν τη μέγιστη φαρμακευτική αγωγή (Γράφημα 1).



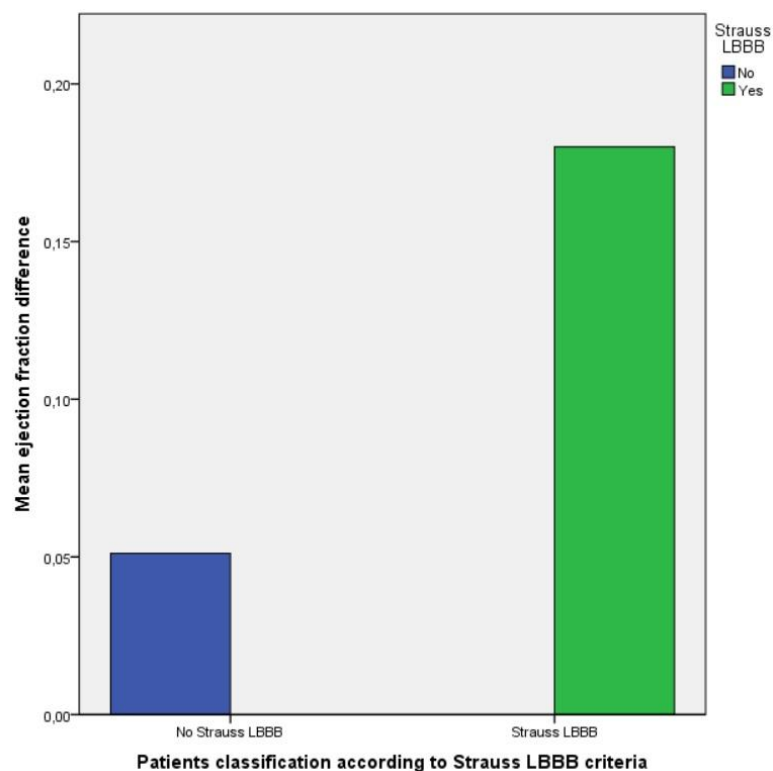
Γράφημα 1: Βασικά χαρακτηριστικά δείγματος.

5.2 Αποτελέσματα

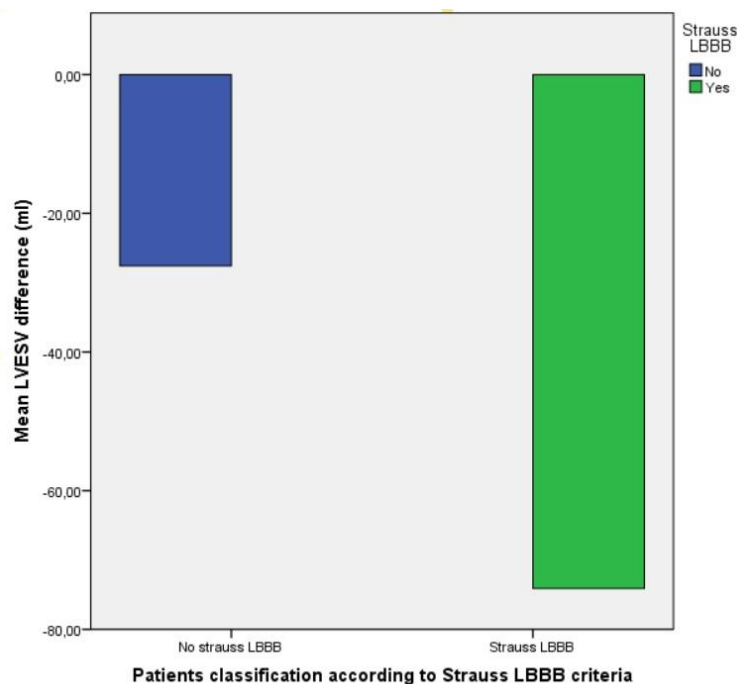
Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη CRT (26 άτομα, 54,2%) είχαν οι 20 Strauss-LBBB, ενώ οι υπόλοιποι 6 συμβατικό LBBB. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν εμφάνισαν LVEF: 45 ± 6 % ($p < 0,001$), δηλαδή βελτίωση στο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας κατά 18 ± 7 % ($p < 0,001$) και μείωση στον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας κατά $73,1 \pm 42,29$ ml ($p < 0,001$) σε σύγκριση με τις τιμές πριν την εμφύτευση. Η ομάδα που δεν ανταποκρίθηκε είχε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας ($p < 0,01$) και κοιλιακών αρρυθμιών ($p = 0,03$) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε σύγκριση με τους ανταποκρινόμενους, ενώ δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της λειτουργικής κατάστασης κατά NYHA. Είναι αξιοσημείωτο ότι, ενώ η επίπτωση θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν χαμηλή (0,04%), οι 2 ασθενείς που απεβίωσαν δεν είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία με CRT (Πίνακας 3).

Από τους 22 ασθενείς με Strauss-LBBB, 20 (90,9%) ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με συσκευή CRT ενώ οι υπόλοιποι 2 (9,1%) ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν

($p < 0,01$). Στο τέλος της παρακολούθησης παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στο κλάσμα εξώθησης (αύξηση κατά 18%) και σημαντική μείωση του LVESV (74,1ml) στους ασθενείς με Strauss LBBB ($p < 0,001$), ενώ μια σημαντική αλλά ηπιότερη αύξηση στο κλάσμα εξώθησης (κατά 5%) και μείωση στο LVESV (27,6ml) παρατηρήθηκε στην ομάδα με non Strauss LBBB ($p < 0,001$) (Πίνακας 4), (Γράφημα 2,3).



Γράφημα 2: Βελτίωση του LVEF σε ασθενείς με Strauss-LBBB και μη Strauss-LBBB μετά από 6 μήνες.

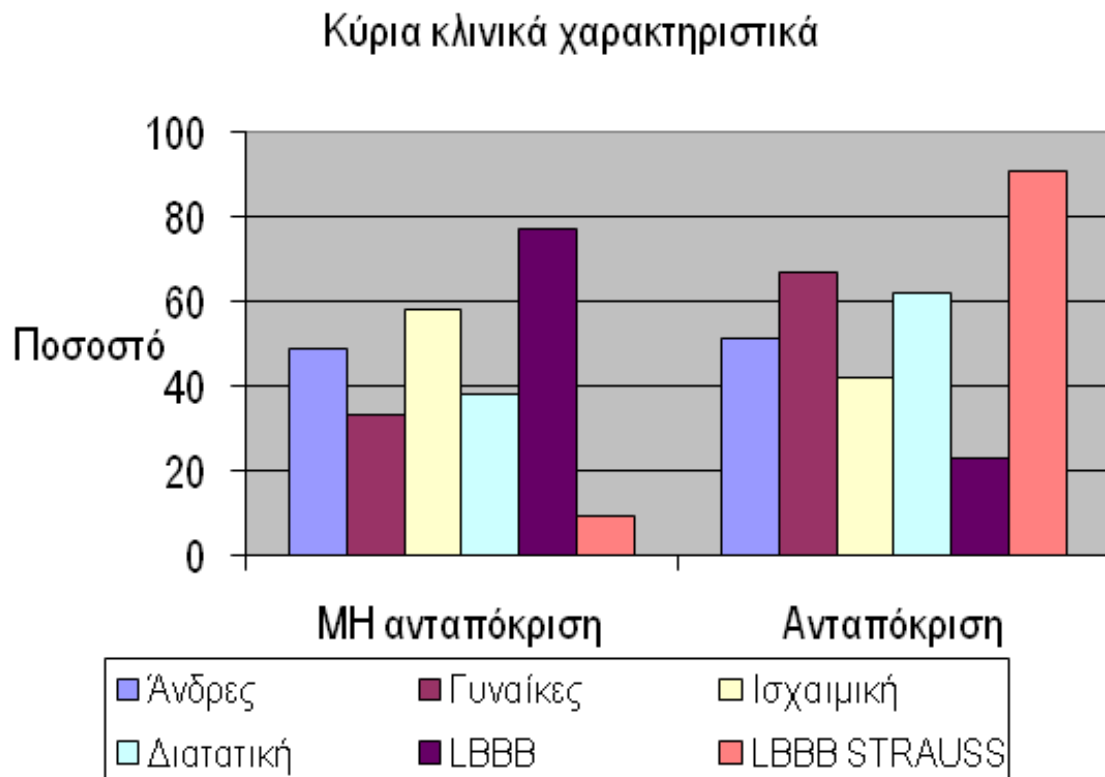


Γράφημα 3: Μείωση του LVESV σε ασθενείς με Strauss-LBBB και μη Strauss-LBBB μετά από 6 μήνες.

5.3 Ανάλυση υποομάδων

Από τους 19 ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, 9 ασθενείς είχαν Strauss LBBB. Από αυτούς, 7 ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία CRT ενώ μόνο 2 ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν. Από τους υπόλοιπους 10 ασθενείς χωρίς Strauss LBBB, μόνο 1 ανταποκρίθηκε, ενώ 9 ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία CRT ($p = 0,005$). Παρατηρήθηκε στους ασθενείς με Strauss LBBB στην παρακολούθηση μετά από 6 μήνες βελτίωση στο LVEF: $12 \pm 5 \%$ ($p < 0,001$) και μείωση στο LVESV: $41,67 \pm 18,23 \text{ ml}$ ($p = 0,0048$).

Από την άλλη πλευρά, η ομάδα με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια περιελάμβανε 29 ασθενείς. Από αυτούς, 13 ασθενείς είχαν Strauss LBBB και όλοι τους ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία CRT. Από τους υπόλοιπους 16 ασθενείς που δεν εμφάνιζαν Strauss LBBB, μόνο 5 ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία CRT ($p < 0,001$), (Γράφημα 4). Παρατηρήθηκε στους ασθενείς με Strauss LBBB στην παρακολούθηση μετά από 6 μήνες βελτίωση στο LVEF κατά $22 \pm 5 \%$ ($p < 0,001$) και μείωση στο LVESV κατά $96,54 \pm 42,79 \text{ ml}$ ($p < 0,001$). (Πίνακας 5).



Γράφημα 4: Ανταπόκριση ή μη με βάση τις υποομάδες.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα δείγματος με βάση την ανταπόκριση στη CRT.

Baseline characteristics		Responding to	CRT therapy	p-value
		NO (22, 45,8%)	YES (26, 54,2%)	
Clinical parameters				
Age (years)		64,27±9,67	67,85±9,26	0,198
Male gender (n)		19 (48,7)	20 (51,3)	0,48
Creatinine levels (mg/dl)		1,30±0,5	1,07±0,2	0,14
Diabetes mellitus (n)		2 (33,3)	4 (66,7)	0,67
Ischemic cardiomyopathy (n)		11 (57,9)	8 (42,1)	0,24
Dilated cardiomyopathy(n)		11 (37,9)	18 (62,1)	
NYHA class	1	0 (0)	0 (0)	1,00
	2	3 (50)	3 (50)	
	3	19 (45,2)	23 (54,8)	
	4	0 (0)	0 (0)	
Echocardiographic				

parameters				
F (%)		26±5	27±4	0,421
LVESV (mm)		170,68±44,72	158,42±42,56	0,33
LVEDD (mm)		58,23±7,53	54,65±6,40	0,08
LVEDV (ml)		240,9±49,1	224,5±54,4	0,27
IVS (mm)		9,25±1,85	9,65±1,47	0,40
Electrocardiographic parameters				
QRS (msec)		142,27±15,41	154,04±15,62	<0,008
LBBB strauss (n)		2 (9,1)	20 (90,9)	<0,001
Medications at enrollment				
ACEi/ARBs (n)		19 (44,2)	24 (55,8)	0,65
b-blockers (n)		22 (47,8)	24 (52,2)	0,49
Eplerenone (n)		21 (47,7)	23 (52,3)	0,614
Ivabradine (n)		1 (100)	0 (0)	0,46
Diuretics (n)		22 (46,8)	25 (53,2)	1,00
Nitroglycerine (n)		3 (75)	1 (25)	0,32
Digoxin (n)		3 (75)	1 (25)	0,32
Calcium channel blockers (n)		2 (100)	0 (0)	0,21
Anticoagulation (n)		10 (62,5)	6 (37,5)	0,13
Antiplatelets (n)		11 (52,4)	10 (47,6)	0,56
Anti-arrhythmics (n)		10 (43,5)	13 (56,5)	0,78
Statins (n)		14 (53,8)	12 (46,2)	0,26
Follow-up(months)		6	6	1,00
Ventricular arrhythmia during follow up (n)		8 (80)	2 (20)	0,03
NYHA class	1	4 (30,8)	9 (69,2)	0,38
	2	8 (66,7)	4 (33,3)	
	3	9 (42,9)	12 (57,1)	
	4	1 (50)	1 (50)	
Hospitalizations (n)		19 (79,2)	5 (20,8)	<0,001
Mortality (n)		2 (100)	0 (0)	0,21
LVEF (%)		29±7	45±6	<0,001
LVESV(ml)		150,41±47,01	85,31±15,44	<0,001
ΔNYHA class		-0.6±0.9	-0.7±1.1	0.65
ΔLVEF (%)		3±4	18±7	<0,001
ΔLVESV (ml)		-20,3±19,6	-73,1±42,2	<0,001

Πίνακας 4: Σύγκριση των ομάδων με LBBB Strauss και με συμβατικό LBBB.

Baseline characteristics		STRAUSS	LBBB	PATIENTS	p-value
			NO (26, 54,2%)	YES (22,45,8%)	
Clinical parameters					
Age (years)			65,1±8,31	67,6±10,8	0,25
Male gender (n)			20 (51,3)	19 (48,7)	0,48
Creatinine levels (mg/dl)			1,24±0,48	1,10±0,2	0,62
Diabetes mellitus (n)			2 (33,3)	4 (66,7)	0,67
Ischemic cardiomyopathy(n)			10 (52,6)	9 (47,4)	1,00
Dilated cardiomyopathy(n)			16 (55,2)	13 (44,8)	
NYHA class	1		0 (0)	0 (0)	0,39
	2		2 (33,3)	4 (66,7)	
	3		24 (57,1)	18 (42,9)	
	4		0 (0)	0 (0)	
Echocardiographic parameters					
LVEF (%)			27±5	26±5	0,91
LVESV (ml)			165,2±46,3	162,6±41,1	0,84
LVEDD (mm)			57,3±7,97	55,1±5,88	0,31
LVEDD (mm)			66,7±7,24	64,1±5,62	0,18
LVEDV (ml)			240,8±54,9	221,6±47,95	0,21
IVS (mm)			9,17±1,74	9,82±1,50	0,18
Electrocardiographic parameters					
QRS (msec)			141,73±14,90	156,82±14,60	<0,001
Medications at enrollment					
ACEi/ARBs (n)			23 (53,5)	20 (46,5)	1,00
b-blockers (n)			26 (56,5)	20 (43,5)	0,21
Eplerenone (n)			24 (54,5)	20 (45,5)	1,00
Ivabradine (n)			1 (100)	0 (0)	1,00
Diuretics (n)			26 (55,3)	21 (44,7)	0,46
Nitroglycerine (n)			4 (100)	0 (0)	0,11
Digoxin (n)			4 (100)	0 (0)	0,11
Calcium channel blockers (n)			2 (100)	0 (0)	0,49
Anticoagulation (n)			12 (75)	4 (25)	0,07
Antiplatelets (n)			12 (57,1)	9 (42,9)	0,78
Anti-arrhythmics (n)			12 (52,2)	11 (47,8)	1,00
Statins (n)			14 (53,8)	12 (46,2)	1,00
Follow-up					
Ventricular arrhythmia during			8 (80,0)	2 (20,0)	0,08

follow up (n)					
NYHA class	1		6 (46,2)	7 (53,8)	0,54
	2		7 (58,3)	5 (41,7)	
	3		11 (52,4)	10 (47,6)	
	4		2 (100)	0 (0)	
Hospitalizations (n)			20 (83,3)	4 (16,7)	<0,001
Mortality (n)			1 (50)	1 (50)	1,00
Response (n)			6 (23,1)	20 (76,9)	<0,001
LVEF (%)			32±8	44±8	<0,001
LVESV (ml)			137,7±51,34	88,6±19,83	<0,001
ΔNYHA class			-0,6±0,95	-0,7±0,99	0,74
ΔLVEF (%)			5±6	18±8	<0,001
ΔLVESV (ml)			-27,6±27,9	-74,1±43,99	<0,001

Πίνακας 5: Σύγκριση ασθενών που πάσχουν από διατακτική και ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.

	Responding to	CRT	p-value
	NO (22, 45,8%)	YES (26, 54,2%)	
Ischemic cardiomyopathy patients			
ΔLVEF (%)	3±3	13±3	<0.001
ΔLVESV (ml)	-22.27±18.54	-45.63±14.49	0.03
Dilated cardiomyopathy patients			
ΔLVEF (%)	4±5	20±7	<0.001
ΔLVESV (ml)	-18.27±21.27	-85.33±44.93	<0.001
	Strauss LBBB	Patients	p-value
	NO (26, 54,2%)	YES (22, 45,8%)	
Ischemic cardiomyopathy patients			
ΔLVEF (%)	3±3	12±5	0.001
ΔLVESV (ml)	-23.5±18.89	-41.67±18.23	0.048
Dilated cardiomyopathy patients			
ΔLVEF (%)	6±7	22±5	<0.001
ΔLVESV (ml)	-30.13±32.6	-96.54±42.79	<0.001

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με πολλές διαταραχές αγωγιμότητας, μεταξύ αυτών ανωμαλίες στην κοιλιακή αγωγιμότητα όπως αριστερό σκελικό αποκλεισμό, που μεταβάλλουν το πρότυπο της κοιλιακής συστολής με αποτέλεσμα ένα περαιτέρω μηχανικό μειονέκτημα της ήδη επιβαρυσμένης καρδιάς. Οι ενδοκοιλιακές καθυστερήσεις αγωγιμότητας προκαλούν παθολογική κοιλιακή πλήρωση, μείωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας, παρατεταμένη διάρκεια ανεπάρκειας μιτροειδούς και παράδοξη κίνηση του διαφραγματικού τοιχώματος [12,13]. Συνολικά αυτές οι μηχανικές εκδηλώσεις της διαταραγμένης κοιλιακής αγωγιμότητας αποτελούν τον κοιλιακό δυσσυγχρονισμό, που έχει οριστεί ως η παρατεταμένη διάρκεια του QRS >120 msec στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Ο κοιλιακός δυσσυγχρονισμός σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα, ενώ εμφανίζεται περίπου στο 1/3 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [12,13].

Ο καρδιακός επανασυγχρονισμός αποτελεί την θεραπεία εκλογής για ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία συνοδεύεται από ηλεκτρομηχανικό δυσσυγχρονισμό [13,34]. Τα επωφελή αποτελέσματα της CRT διακρίνονται σε οξέα και χρόνια. Τόσο σε πειραματικές όσο και σε κλινικές μελέτες η CRT άμεσα ενίσχυε τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Αυτό μεταφραζόταν σε μία αύξηση της πίεσης σφυγμού, αύξηση στον όγκο παλμού κατά 10-30%, μείωση στο τελοσυστολικό όγκο και επομένως στο τελοσυστολικό stress. Επιπρόσθετα υπήρχε βελτίωση στο καρδιακό έργο με παρόμοια ή και ελαττωμένη τη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου. Τα χρόνια αποτελέσματα της CRT αφορούν στην υποστροφή της διάτασης της αριστερής κοιλίας με μια μείωση κατά 10% του τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου με συνοδό αύξηση του κλάσματος εξώθησης που ορίζεται ως ανταπόκριση στη CRT [35].

Καθώς η θεραπεία CRT εφαρμόστηκε ευρύτερα, έγινε σαφές ότι ακόμη και σε ασθενείς με παρατεταμένο QRS περίπου το 30% των ασθενών δεν επιτυγχάνουν τα αναμενόμενα κλινικά οφέλη [36]. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας οι ασθενείς που εμφανίζουν καλύτερη ανταπόκριση στη CRT είναι οι γυναίκες, ασθενείς που εμφανίζουν LBBB, ασθενείς με QRS > 150 msec και ασθενείς με διατατική μυοκαρδιοπάθεια [34]. Η έλλειψη

ανταπόκρισης στη CRT οφείλεται σε πολλαπλούς γνωστούς παράγοντες και σε άγνωστες παραμέτρους που αποτελούν πεδίο ενεργούς έρευνας.

Από τα αποτελέσματά της μελέτης μας οι ασθενείς με Strauss-LBBB σε σχέση με τους ασθενείς με συμβατικό LBBB: 1) εμφάνισαν καλύτερη ανταπόκριση στη CRT (μεγαλύτερη μείωση του LVESV και μεγαλύτερη αύξηση του LVEF σε στατιστικά σημαντικό βαθμό) με σαφή υπεροχή στους ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, 2) παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά νοσηλείας, 3) δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη βελτίωση της λειτουργικής κλάσης κατά NYHA, στην εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας (VT) και τη θνησιμότητα. Έτσι προκύπτει η αναγκαιότητα καλύτερου ορισμού του LBBB που μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό ασθενών που πιθανόν να έχουν μεγαλύτερη ανταπόκριση και να επωφελούνται περισσότερο από τη CRT.

6.1 Ορισμός LBBB

Η CRT σύμφωνα με τις οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας του 2016 συστήνεται για συμπτωματικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, φλεβοκομβικό ρυθμό, διάρκεια του QRS μεταξύ 130-149 msec με μορφολογία LBBB και $LVEF \leq 35\%$, παρά την βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία, προκειμένου να βελτιωθούν τα συμπτώματα και να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνησιμότητα (ένδειξη IB) [34]. Σύμφωνα με την ανάλυση υποομάδων των κλινικών δοκιμών, το LBBB θα μπορούσε να αποτελεί πρόβλεψη θετικής ανταπόκρισης στη CRT [28,30,32,65]. Από την άλλη πλευρά υπάρχουν λίγα στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η μορφολογία του QRS επηρεάζει την επίδραση της CRT στη νοσηρότητα ή τη θνησιμότητα [66,67].

Αυτή η ασυμφωνία υπογραμμίζει την κλινική σημασία του ορισμού του πραγματικού LBBB στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού. Ίσως αυτός είναι ένας τρόπος που μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό ασθενών που ενδέχεται να έχουν μεγαλύτερη ανταπόκριση στη CRT.

Ο Auricchio και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι το 32% των ασθενών με διαγνωσμένο LBBB δεν εμφανίζει σημαντική καθυστέρηση στην έναρξη

ενεργοποίησης μεταξύ του ενδοκαρδίου της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας [68]. Ως εκ τούτου, πολλοί ασθενείς που ταξινομούνται ως έχοντες LBBB σε μεγάλες κλινικές δοκιμές δεν έχουν πραγματικό LBBB. Αυτός ίσως είναι ένας λόγος για τον οποίο στην έρευνα μας παρατηρήθηκε χαμηλό ποσοστό ανταπόκρισης στο συμβατικό LBBB, κάτι το οποίο έρχεται σε αντίθεση με τις μεγάλες κλινικές μελέτες.

Ο Padanilam και οι συνεργάτες του πρότειναν ότι το πραγματικό LBBB θεωρείται το παραδοσιακό LBBB με έλλειψη του r κύματος ≥ 1 mm στην απαγωγή V1 και χωρίς q-κύμα ≥ 1 mm στην απαγωγή aVL (παράγοντες που υποδεικνύουν ανέπαφη κοιλιακή ενεργοποίηση του διαφράγματος από αριστερά προς δεξιά) [69].

Στη συνέχεια, ο Perrin και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι οι ασθενείς με το λεγόμενο πραγματικό LBBB έχουν μεγαλύτερη βελτίωση στη λειτουργία της LV με CRT σε σύγκριση με άλλους ασθενείς [70].

Ο Strauss και οι συνεργάτες του πρότειναν να περιλαμβάνεται και η παρουσία κόμβωσης ή κοίλανσης μέσα στο QRS για τον ορισμό του LBBB, που συνδέεται με μια καθυστέρηση στην συστολή μεταξύ του ενδοκαρδιακού μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του επικαρδιακού οπισθοπλάγιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Σύμφωνα με τον Strauss, το LBBB θα πρέπει να έχει QS ή rS μορφολογία στις απαγωγές V1-V2, μια διάρκεια QRS ≥ 140 msec για τους άνδρες και ≥ 130 msec για τις γυναίκες, μαζί με κόμβωση ή κοίλανση στο μέσο του QRS σε ≥ 2 απαγωγές μεταξύ των I, aVL, V1, V2, V5 και V6 [63]. Αυτή η διαφορά στη διάρκεια του QRS στις γυναίκες επιβεβαιώθηκε από τον Zusterzeel και τους συνεργάτες του, οι οποίοι βρήκαν ότι οι γυναίκες με LBBB και QRS 130 έως 149 msec είχαν 76% μείωση σε συμβάντα HF και θνησιμότητα με CRT-D, ενώ δεν υπήρχε κανένα σημαντικό όφελος για τους άνδρες [71].

6.2 Ηχοκαρδιογραφική ανταπόκριση

Στόχος της CRT αποτελεί η διόρθωση του κοιλιακού δυσσυγχρονισμού. Μέχρι σήμερα, πολλές μελέτες προσπάθησαν να προσδιορίσουν μια υπερηχογραφική μέθοδο που θα προέβλεπε την θετική ανταπόκριση [72], αλλά μια δοκιμή που σχεδιάστηκε ειδικά για να διερευνήσει αυτό το ζήτημα – η δοκιμή PROSPECT11 –

απέτυχε να βρει μια παράμετρο που να προβλέπει θετική απάντηση στη CRT [48]. Εάν ο στόχος της CRT είναι να διορθώσει το ενδοκοιλιακό δυσσυγχρονισμό, δεν αποτελεί έκπληξη ότι οι ασθενείς με Strauss-LBBB έχουν ένα μεγαλύτερο όφελος από τη CRT, όπως καταδεικνύεται από τα δεδομένα μας.

Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης ο Tian και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι όλοι οι ασθενείς με Strauss-LBBB (αν και δεν εφαρμόστηκε το κριτήριο για την διάρκεια του QRS ανάλογα με το φύλο όπως προτείνεται από τον Strauss) είχαν μεγαλύτερη ανταπόκριση στη CRT σε σχέση με το συμβατικό LBBB. Όλοι ανταποκρίθηκαν (χρησιμοποιώντας έναν συνδυασμένο ορισμό της βελτίωσης στη λειτουργική κλάση ενός βαθμού και $> 5\%$ στο LVEF), ενώ το 80% ήταν super-responders, οι οποίοι όμως έπασχαν όλοι από καρδιακή ανεπάρκεια μη ισχαιμικής αιτιολογίας [73]. Τα ευρήματά μας είναι παρόμοια και συμφωνούν και με την μελέτη του Mascioli και των συνεργατών του [74], ωστόσο 2 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας και Strauss-LBBB δεν εμφάνισαν ανταπόκριση με βάση τα δεδομένα μας και αυτό πιθανόν οφείλεται στη μεγάλης έκτασης μυοκαρδιακή ουλή [41,42,43]. Όσοι ασθενείς με Strauss-LBBB και ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια ανταποκρίθηκαν, είχαν σαφώς χαμηλότερη βελτίωση στο κλάσμα και στην μείωση του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας σε σχέση με αυτούς που έπασχαν από διατατική, που σημαίνει ότι οι ασθενείς αυτής της ομάδας εμφανίζουν ήπια ανταπόκριση, κάτι το οποίο παρουσιάζεται για πρώτη φορά. Ο αριθμός των super-responders στη μελέτη μας ήταν χαμηλότερος ($n=7$) και όλοι οι ασθενείς που εμφάνισαν υπερανταπόκριση ανήκαν στην ομάδα της διατατικής μυοκαρδιοπάθειας.

Τα ευρήματά μας έρχονται σε αντίθεση με τη μελέτη του García-Seara και των συνεργατών του, ο οποίος έδειξε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό των ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν μείωση του LVESV κατά 10% ή περισσότερο και περισσότερο από το 5% αύξηση του LVEF, μεταξύ του αληθούς LBBB (77%) και του συμβατικού LBBB (61%). Ίσως αυτό οφείλεται στην ανομοιογένεια των χαρακτηριστικών του πληθυσμού και στην διάρκεια του QRS και στο ότι στη μελέτη του εισήγαγε ασθενείς για περίοδο 10 ετών κατά την οποία υπήρχε σαφής εξέλιξη στην τεχνολογία της CRT με την εισαγωγή και την εξέλιξη των τετραπολικών καλωδίων [75].

Συνολικά τα στοιχεία μας, σε αντίθεση με τον Bertaglia και τους συνεργάτες του που ανέφερε ότι τα αυστηρότερα κριτήρια LBBB δεν βελτίωσαν την ανταπόκριση CRT (όπου η ανταπόκριση καθορίστηκε ως $\geq 15\%$ μείωση του LVESV σε 12 μήνες) [76], δείχνουν μια σημαντική υπερηχογραφική ανταπόκριση στους ασθενείς με Strauss LBBB με βελτίωση στο κλάσμα εξωθήσεως κατά $18\% \pm 8$ και μείωση του LVESV κατά $74,1 \text{ ml} \pm 43,99$ ($p < 0,001$).

6.3 Κλινική ανταπόκριση

Στη MADIT CRT, οι ασθενείς με LBBB είχαν καλύτερα κλινικά αποτελέσματα (θάνατος και νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας) από ασθενείς με μη LBBB [29]. Αντίθετα, ο Kronborg και οι συνεργάτες του ανέφεραν αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με LBBB που υποβλήθηκαν σε CRT [77].

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς μας (42 άτομα) ανήκαν στην κατηγορία III κατά NYHA, η οποία πιθανώς αντικατοπτρίζει πιο προχωρημένη μυοκαρδιακή νόσο και οι υπόλοιποι (6 άτομα) στην κατηγορία II κατά NYHA. Είναι αξιοσημείωτο ότι, ενώ η επίπτωση θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν χαμηλή (0,04%), οι 2 ασθενείς που πέθαναν δεν είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία με CRT ενώ παράλληλα δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν Strauss LBBB και συμβατικού LBBB. Ίσως αυτό οφείλεται στην μικρή διάρκεια παρακολούθησης (6 μήνες). Αντίθετα οι ασθενείς με Strauss LBBB είχαν χαμηλότερο ποσοστό νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (16,7%) σε σχέση με τους ασθενείς με LBBB (83,3%) ($p < 0,001$), το οποίο σχετίζεται με την καλύτερη ανταπόκριση στη CRT. Παράλληλα δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ανταπόκριση όταν χρησιμοποιήθηκαν τα κλινικά κριτήρια βελτίωσης ενός σημείου στη λειτουργική κατηγορία κατά NYHA ($p = 0,54$). Μια παρόμοια διαφωνία μεταξύ της ανταπόκρισης σε CRT και σε κλινικές εκβάσεις (θανάτους και νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας) παρατηρήθηκε και στη δοκιμή MADIT CRT [30].

Σε μια προηγούμενη μελέτη, ο Dupont δεν βρήκε διαφορά στα αποτελέσματα ανταπόκρισης μεταξύ των ασθενών με LBBB και μη LBBB όταν το βασικό QRS ήταν $< 150 \text{ ms}$ [60]. Αυτή η δυνατότητα ενισχύει το ρόλο της διάρκειας QRS ως βασικού

παράγοντα για την επίτευξη καλύτερης ανταπόκρισης στη CRT και προτείνει ότι η διαμόρφωση LBBB είναι σημαντικός παράγοντας μόνο όταν το QRS είναι μεγαλύτερο από 140 ms. Στη μελέτη μας, οι ασθενείς με Strauss LBBB είχαν μέση διάρκεια QRS: $156,82 \pm 14,60$ msec με ποσοστό ανταπόκρισης στο 90,9 % ενώ οι ασθενείς με συμβατικό LBBB διάρκεια QRS: $141,73 \pm 14,90$ msec, εμφάνισαν ποσοστό ανταπόκρισης 23,1%, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι η διάρκεια του QRS αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την πρόβλεψη ανταπόκρισης.

Τέλος, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη CRT ανεξαρτήτως από την ομάδα που ανήκαν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικό χαμηλότερο αριθμό κοιλιακών ταχυκαρδιών ($p = 0,03$) με κανένα επεισόδιο εκφόρτισης του απινιδιστή. Αξίζει να σημειώσουμε ότι ανάμεσα στις ομάδες με Strauss LBBB και LBBB μπορεί να μην υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας αλλά οι ασθενείς με Strauss LBBB εμφάνισαν μόνο 2 επεισόδια στα οποία έγινε ανάταξη με αντιταχυκαρδιακή βηματοδότηση. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν ανταπόκριση στη CRT. Αντίθετα οι υπόλοιποι ασθενείς που εμφάνισαν κοιλιακή ταχυκαρδία δεν ανταποκρίθηκαν στη CRT, είχαν όλοι συμβατικό LBBB, εμφάνισαν 6 επεισόδια εκφόρτισης του απινιδιστή και έπασχαν από ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια. Αυτό οφείλεται στο ότι η κοιλιακή ταχυκαρδία ή πολλαπλά επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας σχετίζονται με μείωση του LVEF ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας [78].

6.4 Υποομάδες

Οι ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και Strauss LBBB παρουσίασαν:

- 1) Βελτίωση στο κλάσμα εξωθήσεως κατά 22% έναντι βελτίωσης 6% στους ασθενείς με συμβατικό LBBB ($p < 0,001$)
- 2) Μείωση του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας κατά 96,54 ml έναντι μείωσης 30,13 ml στους ασθενείς με συμβατικό LBBB ($p < 0,001$).

Βλέπουμε λοιπόν ότι οι ασθενείς με Strauss-LBBB εμφανίζουν εντυπωσιακότερη ανταπόκριση σε σχέση με το συμβατικό LBBB γεγονός που αποδεικνύει ότι το Strauss-LBBB μπορεί να αποτελέσει ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την ανταπόκριση στη CRT σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.

Οι ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και Strauss LBBB παρουσίασαν: 1) Βελτίωση στο κλάσμα εξωθήσεως κατά 12% έναντι βελτίωσης 3% στους ασθενείς με συμβατικό LBBB ($p < 0,001$) 2) Μείωση του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας κατά 41,67 ml έναντι μείωσης 23,5 ml στους ασθενείς με συμβατικό LBBB ($p < 0,048$). Βλέπουμε λοιπόν ότι οι ασθενείς με Strauss LBBB εμφανίζουν καλύτερη υπερηχογραφική ανταπόκριση ακόμα και σε ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια σε σχέση με το συμβατικό LBBB. Ωστόσο η ανταπόκριση αυτή είναι σαφώς πιο ήπια σε σχέση με τους ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και ο κυριότερος λόγος είναι ότι η παρουσία μυοκαρδιακής ουλής σχετίζεται με μειωμένη ανταπόκριση στη CRT λόγω μηχανικού δυσυγχρονισμού ή πιθανής τοποθέτησης του LVlead σε περιοχή μυοκαρδιακής ουλής [45].

Οι γυναίκες του δείγματος αν και ήταν μικρός αριθμός ($n=9$) παρουσίασαν μεγαλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης στη CRT σε σχέση με τους άνδρες αν και δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (66,6% έναντι 51,3%). Διάφορες μελέτες έχουν εντοπίσει το γυναικείο φύλο ως θετικό προγνωστικό χαρακτηριστικό της ανταπόκρισης στη CRT. Ο Leyva και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν μια μεγαλύτερη αύξηση στο LVEF και μια μεγαλύτερη μείωση του LSEV στη CRT σε σύγκριση με τους άνδρες [79].

Από τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μη ισχαιμικής αιτιολογίας με Strauss LBBB στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και οι γυναίκες με καρδιακή ανεπάρκεια και Strauss LBBB, οι οποίοι έχουν ένδειξη για CRT εμφανίζουν αυξημένες πιθανότητες ανταπόκρισης στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Οι ασθενείς με Strauss LBBB έχουν καλύτερη κλινική και ηχοκαρδιογραφική ανταπόκριση σε σχέση με τους ασθενείς με LBBB.

Από τα αποτελέσματά της μελέτης μας οι ασθενείς με Strauss LBBB σε σχέση με τους ασθενείς με συμβατικό LBBB:

1. Εμφάνισαν μεγαλύτερη μείωση του LVESV και μεγαλύτερη αύξηση του LVEF σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με εντυπωσιακότερα αποτελέσματα στη διατατική μυοκαρδιοπάθεια.
2. Παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά νοσηλείας.
3. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη βελτίωση της λειτουργικής κατηγορίας κατά NYHA, στην εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας και τη θνησιμότητα.

Από αυτά τα αποτελέσματα προκύπτει η αναγκαιότητα καλύτερου ορισμού του LBBB, που μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό ασθενών που μπορούν να έχουν καλύτερη ανταπόκριση και να επωφελούνται περισσότερο από τη CRT. Το εύρημα αυτό θα πρέπει να επιβεβαιωθεί σε μια μελέτη με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

7.1 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Η μελέτη αυτή έχει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, το μέγεθος του δείγματος είναι σχετικά μικρό και προήλθε από ένα μόνο κέντρο. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματά μας πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μελλοντικές μεγάλες πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες. Επιπλέον, είναι σημαντικό να γίνει διάκριση QRS από τα κατακερματισμένα κύματα QRS (fragmented QRS) στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ειδικά στους ασθενείς με LBBB και ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια που μπορεί να οδηγήσουν άμεσα στην αντίστροφη ανταπόκριση μετά από CRT, κάτι το οποίο έγινε αλλά πάντα υπάρχει το στοιχείο της υποκειμενικότητας που προσπαθήσαμε να εξαλείψουμε με τη συμμετοχή δύο εξειδικευμένων καρδιολόγων στην αρρυθμιολογία στη μέτρηση των ηλεκτροκαρδιογραφικών παραμέτρων [80,81,82]. Τέλος, η

διάρκεια της παρακολούθησης (6 μήνες) είναι σχετικά σύντομη και υπάρχει επακόλουθη έλλειψη μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων. Ωστόσο, θα συνεχίσουμε τη παρακολούθηση αυτών των ασθενών για να εξάγουμε ασφαλέστερα αποτελέσματα.

V. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) αποδείχθηκε πολύ αποτελεσματική στη βελτίωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Η αποτελεσματικότητά της έχει αποδειχθεί ότι είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB). Στόχος της μελέτης μας ήταν να διερευνήσουμε εάν τα προτεινόμενα κριτήρια για το LBBB από τον Strauss εντοπίζουν ασθενείς με καλύτερη κλινική και υπερηχογραφική ανταπόκριση στη CRT.

Μέθοδος: Αξιολογήσαμε μια ομάδα 48 ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (ισχαιμικής ή μη ισχαιμικής αιτιολογίας), παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία. Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν LVEF $\leq 35\%$ και η παρουσία LBBB με QRS ≥ 130 msec στο ΗΚΓ πριν από την εμφύτευση. Οι υπό μελέτη ασθενείς υποβλήθηκαν σε εμφύτευση CRT-D στο ηλεκτροφυσιολογικό μας κέντρο από τον Ιανουάριο του 2013 έως τον Δεκέμβριο του 2017. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες ανάλογα με το εάν εμφάνιζαν LBBB κατά Strauss ή όχι.

Αποτελέσματα: Από τους 22 ασθενείς με Strauss LBBB, 20 (90,9%) ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με συσκευές CRT ενώ οι υπόλοιποι 2 (9,1%) ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν ($p < 0,01$). Η ομάδα που δεν ανταποκρίθηκε είχε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας ($p < 0,01$) και κοιλιακών αρρυθμιών ($p = 0,03$) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε σύγκριση με τους ανταποκρινόμενους. Είναι αξιοσημείωτο ότι, ενώ η επίπτωση θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν χαμηλή (0,04%), οι 2 ασθενείς που απεβίωσαν δεν είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία με CRT. Στο τέλος της παρακολούθησης, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στο κλάσμα εξώθησης (αύξηση κατά 18%) και σημαντική μείωση του LVESV (74,1mm) στους ασθενείς με Strauss LBBB ($p < 0,001$), ενώ μια σημαντική, αλλά ηπιότερη, αύξηση στο κλάσμα εξώθησης (κατά 5%) και η μείωση στο LVESV (27,6mm) παρατηρήθηκε στην ομάδα με non Strauss

LBBB ($p < 0,001$). Τέλος, στους ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και Strauss LBBB παρατηρήθηκε βελτίωση στο κλάσμα εξωθήσεως κατά 22% έναντι βελτίωσης 6% στους ασθενείς με συμβατικό LBBB ($p < 0,001$).

Συμπέρασμα: Οι ασθενείς με Strauss LBBB έχουν καλύτερη κλινική και ηχοκαρδιογραφική ανταπόκριση σε σχέση με τους ασθενείς με LBBB με τη CRT και ιδίως αυτοί που πάσχουν από διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.

Λέξεις-κλειδιά: αριστερός σκελικός αποκλεισμός, αριστερός σκελικός αποκλεισμός κατά Strauss, CRT, ανταπόκριση.

VI. ABSTRACT

Background: Cardiac resynchronization therapy (CRT) has proved to be effective in improving morbidity and mortality in patients suffering from severe congestive heart failure. Its efficacy has been shown to be greater in patients with left bundle branch block (LBBB). The aim of our study was to investigate whether the proposed LBBB criteria by Strauss identify patients with a better response to CRT.

Methods: We evaluated a group of 48 patients with symptomatic heart failure (ischemic or non-ischemic etiology), despite optimal drug therapy. The study inclusion criteria were LVEF $\leq 35\%$ and the presence of LBBB with QRS ≥ 130 msec in the ECG prior to implantation. The patients under study were subjected to CRT-D implantation in our electrophysiology center from January 2013 until December 2017. Patients were divided into 2 groups depending on whether they presented Strauss LBBB or not.

Results: Of the 22 Strauss LBBB patients, 20 (90.9%) responded to CRT device therapy while the remaining 2 (9.1%) patients were non-responders ($p < 0.01$). The non-responding group had a significantly higher risk of hospitalizations ($p < 0.01$) and ventricular arrhythmias ($p = 0.03$) during follow-up compared to responders. Interestingly, while the incidence of mortality during follow-up was low (0.04%), the 2 patients who died were non-responders to CRT therapy. At the end of follow-up, a significant increase in ejection fraction (18% increase) and a significant decrease in LVESV (74.1) were noticed in Strauss LBBB patients ($p < 0.001$) while a significant

but quiet lower increase in ejection fraction (5%) and decrease in LVESV (27,6) were noticed in non strauss group ($p < 0.001$). Finally, in patients with dilated cardiomyopathy and Strauss LBBB, an improvement of the ejection fraction by 22% versus 6% in patients with conventional LBBB was observed ($p < 0.001$).

Conclusion: The Strauss LBBB patients have better clinical and echocardiographic response than LBBB patients, particularly in those with dilated cardiomyopathy.

Key words: LBBB, Strauss LBBB, CRT, CRT response

VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Hyman AS: Resuscitation of the stopped heart by intracardial therapy. Experimental use of an artificial pacemaker. Arch Intern Med 1932 50: 283-305.
- 2) Furman S, Robinson G: The use of an intracardiac pacemaker in the correction of total heart block. Surg Forum 1958; 9: 245–248.
- 3) Lagergreen H, Johannson L. Intracardiac stimulation for complete heart block. Acta Chir Scand 1963 125: 562–566.
- 4) Aubert AE, Ector H. New lead technology for the 21st century. Pacemaker Leads. 1997.
- 5) Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al: Multisite pacing for end-stage heart failure-early experiences. PACE 1996 19: 1748–1757.
- 6) McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. JAMA. 2007 297:2502–2514.
- 7) Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. Chest. 2002 122:528–534.
- 8) Silvet H, Amin J, Padmanabhan S, et al. Prognostic implications of increased QRS duration in patients with moderate and severe left ventricular systolic dysfunction. Am J Cardiol. 2001 88:182–185.
- 9) Leeor M. Jaffe, Daniel P. Morin. Cardiac Resynchronization Therapy: History, Present Status, and Future Directions. Ochsner J. 2014 14: 596–607.
- 10) Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, et al. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: Electrical or mechanical dyssynchrony. Eur Heart J. 2006 27:1270–1281.
- 11) Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, et al. Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J. 2008 29 :757–765.
- 12) Cheng A, Helm RH, Abraham TP: Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. Europace 2009 5: 10-14.
- 13) Abraham WT: Cardiac resynchronization therapy is important for all patients with congestive heart failure and ventricular dyssynchrony. Circulation 2006 114:2692.
- 14) Owen JS, Khatib S, Morin DP. Cardiac resynchronization therapy. The Ochsner journal. 2009 9:248–256.
- 15) Thébault C, Donal E, Meunier C. et al. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. Eur Heart J. 2012 33:2662–71.
- 16) Singh J P, Klein HU, Huang D T. et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. Circulation. 2011 123:1159–66.

- 17) John M. Morgan, Mauro Biffi, László Gellér, et al: ALternate Site Cardiac ResYNChronization (ALSYNCR): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*, 2016 37: 2118–2127.
- 18) Bordachar P, Derval N, Ploux S, et al. Left ventricular endocardial stimulation for severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010 56:747–753.
- 19) Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001 344:873-80.
- 20) Leclercq C, Walker S, Linde C, et al: Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002 23:1780.
- 21) Abraham WT: Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: The Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *J Card Fail*. 2000 6:369-80.
- 22) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al: For the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Investigators and Coordinators. Double-blind, randomized control-led trial of cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002 346:1845.
- 23) Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al: Safety and efficacy of combined cardiac resynchronization therapy and implantable cardioversion defibrillation in patients with advanced chronic heart failure. The Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) trial. *JAMA* 2003 289:2685.
- 24) Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al: Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003 42:1454.
- 25) Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail*. 2000 6 :276-85.
- 26) Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004 350:2140.
- 27) Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al, on behalf of the CARE-HF study Steering Committee and Investigators: The CARE-HF study (CArdiac RESynchronisation in Heart Failure study): Rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail* 2001 3:481.
- 28) Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al: for the Cardiac Resynchronization–Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005 352:1539.
- 29) Moss AJ, Brown MW, Cannom DS, et al.: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial–Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT): Design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrophysiol*. 2005 10:34.
- 30) Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al.: Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial–Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011 123:1061.

- 31) Linde C1, Daubert C, Abraham WT, et al. Impact of ejection fraction on the clinical response to cardiac resynchronization therapy in mild heart failure. REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) Study Group. *Circ Heart Fail*. 2013 6:1180-9.
- 32) Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al.: Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010 363:2385.
- 33) St John Sutton M, Plappert T, Adamson PB, et al. Left Ventricular Reverse Remodeling with Biventricular Versus Right Ventricular Pacing in Patients with Atrioventricular Block and Heart Failure in the BLOCK HF Trial. *Circ. Heart Fail*. 2015 8:510-8.
- 34) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. ESC website <http://www.escardio.org/guidelines>. Online publish-ahead-of-print 20 May 2016
- 35) Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M, et al. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace* 2004 6:438–443.
- 36) Birnie DH, Tang AS. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Curr. Opin. Cardiol*. 2006 21:20-26.
- 37) Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, et al. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2011 171:1454-1462.
- 38) Gorcsan J 3rd, Abraham T, Agler DA, et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting—a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 21:191-213.
- 39) Kass DA. Pathobiology of cardiac dyssynchrony and resynchronization. *Heart Rhythm*. 2009 6:1660-1665
- 40) Bleeker GB, Mollema SA, Holman ER, et al. Left ventricular resynchronization is mandatory for response to cardiac resynchronization therapy: analysis in patients with echocardiographic evidence of left ventricular dyssynchrony at baseline. *Circulation*. 2007 116:1440-1448.
- 41) Adelstein EC, Tanaka H, Soman P, et al. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging on patient outcomes following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2011 32:93-103.
- 42) Adelstein EC, Saba S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. *Am HeartJ*. 2007 153:105-112.
- 43) Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2007 99:657-660.
- 44) Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006 113:969-976.
- 45) Gorcsan J 3rd. Is the magnet a better crystal ball for predicting response to cardiac resynchronization therapy? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008 1:569-571.

- 46) Lecoq G, Leclercq C, Leray E, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2005 26:1094-1100.
- 47) Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008 117:2608-2616.
- 48) Bax JJ, Gorcsan J 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009 53:1933-1943.
- 49) Bilchick KC, Dimaano V, Wu KC, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of dyssynchrony and myocardial scar predicts function class improvement following cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008 1:561-568.
- 50) White JA, Yee R, Yuan X, et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2006 48:1953-1960.
- 51) Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, et al. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2011 123:70-78.
- 52) Spragg DD, Dong J, Fetics BJ, et al. Optimal left ventricular endocardial pacing sites for cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 56:774-781.
- 53) Ginks MR, Lambiase PD, Duckett SG, et al. A simultaneous X-Ray/MRI and noncontact mapping study of the acute hemodynamic effect of left ventricular endocardial and epicardial cardiac resynchronization therapy in humans. *Circ Heart Fail*. 2011 4:170-179.
- 54) Wieneke H, Konorza T, Erbel R, et al. Leadless pacing of the heart using induction technology: a feasibility study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 32 :177-183.
- 55) Benditt DG, Goldstein M, Belalcazar A, et al. The leadless ultrasonic pacemaker: a sound idea? *Heart Rhythm*. 2009 6:749-751.
- 56) Prinzen FW, Vernooy K, Auricchio A, et al. Cardiac resynchronization therapy: State of the art of current applications, guidelines, ongoing trials, and areas of controversy. *Circulation* 2013 128:2407–18.
- 57) Bacharova L, Szathmary V, Mateasik A, et al. Electrocardiographic patterns of left bundle branch block caused by intraventricular conduction impairment in working myocardium: a model study. *J Electrocardiol* 2011 44:768–78.
- 58) Van Deursen CJ, Vernooy K, Dudink E, et al. Vectorcardiographic QRS area as a novel predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol* 2015 48:45-52.
- 59) Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999 99:1567–73.
- 60) Dupont M, Rickard J, Baranowski B, et al. Differential response to cardiac resynchronization therapy and clinical outcomes according to QRS morphology and QRS duration. *J Am Coll Cardiol* 2012 60:592–8.

- 61) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013 62:147–239.
- 62) Van Deursen CJ, Blaauw Y, Witjens MI, et al. The value of the 12 lead ECG for evaluation and optimization of cardiac resynchronization therapy in daily clinical practice. *J Electrocardiol* 2014 47:202–11.
- 63) Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS, et al. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2011 107: 927–934.
- 64) Anonymous. A fifth amendment for the Declaration of Helsinki. *Lancet* 2000, 356:1123
- 65) Bilchick KC, Kamath S, DiMarco JP, et al. Bundle branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients. *Circulation*.2010 122:2022–30.
- 66) Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013 34:3547–56.
- 67) Woods B, Hawkins N, Mealing S, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart*. 2015 101:1800-6 .
- 68) Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation*.2004 109:1133–9.
- 69) Padanilam BJ, Morris KE, Olson JA, et al. The surface electrocardiogram predicts risk of heart block during right heart catheterization in patients with preexisting left bundle branch block: implications for the definition of complete left bundle branch block. *J Cardiovasc Electrophysiol*.2010 21:781–5.
- 70) Perrin MJ, Green MS, Redpath CJ, et al. Greater response to cardiac resynchronization therapy in patients with true complete left bundle block: a PREDICT substudy. *Europace*. 2012 14:690–5.
- 71) Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med*. 2014 174:1340–8.
- 72) Yu CM, Bax JJ, Gorcsan J. Critical appraisal of methods to assess mechanical dyssynchrony. *Curr Opin Cardiol* 2009 24:18–28.
- 73) Tian Y, Zhang P, Li X, et al. True complete left bundle branch block morphology strongly predicts good response to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2013 15:1499–506.
- 74) Mascioli G, Padeletti L, Sassone B, et al. Electrocardiographic criteria of true left bundle branch block: a simple sign to predict a better clinical and instrumental response to CRT. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012 35:927–34.
- 75) Javier García-Seara, Diego Iglesias Alvarez, Belen Alvarez Alvarez, et al. Cardiac resynchronization therapy response in heart failure patients with different subtypes of true left bundle branch block. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2018 52:91–101.
- 76) Bertaglia E, Migliore F, Baritussio A, et al. Stricter criteria for left bundle branch block diagnosis do not improve response to CRT. *Pacing and clinical electrophysiology*. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017 40: 850–6.

- 77) Kronborg M, Nielsen J, Mortensen P. Electrocardiographic patterns and long-term clinical outcome in cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2010 12:216–22.
- 78) Chugh SS, Shen WK, Luria DM, et al. First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000 11:328–329
- 79) Leyva F, Foley PW, Chalil S et al. Female gender is associated with a better outcome after cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 34:82–8.
- 80) Das MK, Zipes DP. Fragmented QRS: a predictor of mortality and sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2009 6: S8–14.
- 81) Das MK, Suradi H, Maskoun W, et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008 1:258–68.
- 82) Celikyurt U, Agacdiken A, Sahin T, et al. Number of Leads with Fragmented QRS Predicts Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Clin Cardiol* 2013 36:36–9.

VIII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΚΡΙΤΗΡΙΑ LBBB κατά STRAUSS [16]

1) i. Διάρκεια QRS ≥ 140 ms (άντρες)

ή

ii. Διάρκεια QRS ≥ 130 ms (γυναίκες)

και

2) QS or rS σε V1 και V2

και

3) Κόμβωση ή κοίλανση (notching or slurring) στο μέσο του QRS ≥ 2 απαγωγές V1, V2, V5, V6, I και aVL.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AF: κοιλιακή μαρμαρυγή.

CRT: θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού.

CRT-D,CRT-ICD: θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με απινιδιστή.

CRT-P: θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με βηματοδότη.

FDA: Υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής.

HF: καρδιακή ανεπάρκεια.

LBBB: αριστερός σκελικός αποκλεισμός.

LEADLESS: ενδοκαρδιακός ασύρματος βηματοδότης.

LVEDD: τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας.

LVEF: κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.

LVEP: ενδοκαρδιακή βηματοδότηση της αριστερής κοιλίας

LVESV: τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας.

LV: αριστερή κοιλία.

LVlead: βηματοδοτικό ηλεκτρόδιο της αριστερής κοιλίας.

MLWHF: Minnesota Living with Heart Failure.(ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής).

MRI: μαγνητική τομογραφία.

NSVT: μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία.

NYHA: New York Heart Association Functional Classification, τρόπος ταξινόμησης της καρδιακής ανεπάρκειας.

OMT: βέλτιστη ιατρική θεραπεία.

RBBB: αποκλεισμός δεξιού σκέλους.

RV: δεξιά κοιλία.

VO2PEAK: μέγιστος ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου, όπως γίνεται μέτρηση κατά τη διάρκεια της στοιχειώδους άσκησης.

VT: κοιλιακή ταχυκαρδία.

VVIR: Ονομασία-κοιλιακή βηματοδότηση, κοιλιακή αίσθηση, απόκριση αναστολής και προσαρμοστική ταχύτητα, που χρησιμοποιείται για κοιλιακούς βηματοδότες.

6MWD: (6 min walk-distance) μέση απόσταση έξι λεπτών με τα πόδια.

