

Značaj standardne dvodimenzionalne i jednodimenzionalne ehokardiografije u proceni dobrog odgovora na resinhronizacionu terapiju miokarda kod bolesnika sa teškom dilatativnom kardiomiopatijom i srčanom insuficijencijom – jednogodišnje praćenje

Milan Ž. Petrović^{1,3}, Marija T. Petrović¹, Goran Milašinović^{2,3}, Bosiljka Vujisić Tešić^{1,3}, Danijela Trifunović Zamaklar^{1,3}, Ivana Nedeljković^{1,3}, Marija Boričić¹, Ivana Petrović¹, Marko Banović¹

¹Klinika za kardiologiju KCS Beograd, ²Pacemaker centar KCS Beograd, ³Medicinski fakultet Beograd

Sažetak

Uvod: Resinhronizaciona terapija srca (cardiac resynchronization therapy, CRT) predstavlja značajan korak napred u lečenju bolesnika sa srčanom slabošću. Cilj istraživanja je bio da se proceni sposobnost ehokardiografskih parametara, uključujući i parametre mehaničke disinhronije, da previde ehokardiografski dobar odgovor na CRT.

Metode: Sprovedeno je 12-mesečno praćenje 70 bolesnika (53 muškarca, 17 žena), kojima je CRT ugrađen po standardnim kriterijumima: srčana slabost NYHA klase III ili IV, frakcija istiskivanja leve komore (LVEF) $\leq 35\%$, trajanje QRS kompleksa ≥ 120 ms i optimalna terapija lekovima. Svi ehokardiografski parametri, uključujući i mehaničku disinhroniju (interventrikularna disinhronija ≥ 40 ms, intraventrikularna disinhronija odn. septal to lateral wall delay ≥ 65 ms), dobijeni su primenom konvencionalnog i tkivnog doplera. Kriterijum dobrog odgovora na CRT je bio porast LVEF $> 20\%$ (responderi).

Rezultati: Kod 60 % (42/70) naših bolesnika registrovan je dobar odgovor. Uočena je statistički značajna razlika u početnim vrednostima dvanaest ehokardiografskih parametara, između grupe respondera i nonrespondera. Od tih dvanaest, šest parametara (udarni volumen, indeks udarnog volumena, frakcija skraćenja leve komore, dimenzija desne komore, maksimalna brzina mitralne regurgitacije i Pisa area MR) imalo je umereno dobru sposobnost da predvide skok LVEF sa senzitivnošću od 62,2 % do 82,4 %, i specifičnošću od 56,5 % do 81,2 %. Površina ispod ROC krive je bila ≤ 0.76 . Multivarijantnom regresionom analizom izdvojena su dva parametra funkcije leve komore kao mogući nezavisni prediktori dobrog ehokardiografskog odgovora na CRT: indeks udarnog volumena LV sa graničnom vrednošću od 38.7 ml/m² ($p=0.045$, RR=0.896, 95 % CI for RR= 0.805-0.998) i frakcija skraćenja LV sa graničnom vrednosti od 13 % ($p=0.032$, RR=0.707, 95 % CI for RR= 0.515-0.970).

Zaključak: Čak i sa umereno dobrom senzitivnošću i specifičnošću, nijedan od ovih 12 parametara nije se pokazao dovoljno dobrim u predikciji odgovora na CRT. Prednost indeksa udarnog volumena i frakcije skraćenja leve komore u odnosu na druge ehokardiografske parametre je u jednostavnosti njihovog određivanja primenom jednodimenzionalne M-mod ehokardiografije, što ostaje da se potvrdi u daljim istraživanjima.

Ključne reči

ehokardiografija, dilatativna miokardiopatija, resinhronizacija

Uvod

Resinhronizaciona terapija miokarda (CRT) postala je prihvaćen način lečenja bolesnika sa sistolnom srčanom slabošću, rezistentnom na optimalnu medikamentnu terapiju, naročito kod

umerenih i teških oblika dilatativne kardiomiopatije sa blokom leve grane, EF $<35\%$ i širokim QRS >120 ms. To potvrđuju i zvanične preporuke za primenu CRT od strane Amerčkog (AHA/ACC/HRS preporuke)¹ i Evropskog udruženja kardiologa (ESC preporuke). Brojne kliničke studije pokazale su prednosti CRT u lečenju ovih bolesnika koje

se odnose na poboljšanje simptoma, tolerancije napora, kvalitet života i dugoročnu prognozu, uključujući mortalitet i dužinu trajanja hospitalizacija kod ovih bolesnika^{2,3,4}. Međutim, još uvek oko 30 % bolesnika tretiranih sa CRT nemaju adekvatan pozitivan klinički odgovor poboljšanja posle CRT (non responders). Brojna istraživanja su pokušavala da definišu kriterijume za selekciju bolesnika koji će dobro odgovoriti na CRT (tzv. responders) kako bi njihovo lečenje bilo isplativo i efikasno.

Širina QRS kompleksa u EKG-u koja je bila u početku vodeći kriterijum za selekciju bolesnika za CRT, pokazala se kao nedovoljno precizna metoda⁵. Kasnija istraživanja su sugerisala specifičnija merenja, odnosno određivanje mehaničke disinhronije srca drugim metodama: ehokardiografski, magnetnom rezonancijom i radionukleidnim metodama.

Po raznovrsnosti i broju primenjenih metoda izdvojila se ehokardiografija. Za procenu asinhronije miokarda korišćene su različite ehokardiografske tehnike: jednodimenziona M-mod ehokardiografija, dvodimenziona 2D ehokardiografija, color doppler eho, trodimenziona ehokardiografija (3D-eho), strain i strain rate, speckle-tracking eho, pulsni tkivni doppler (PWTDI), razni modaliteti tkivnog doplera (TDI). Ehokardiografija se pokazala korisnom u otkrivanju asinhronije i kvantitativnoj proceni težine asinhronije⁶.

Međutim, PROSPECT⁷ studija je pokazala da nijedan ehokardiografski parametar za procenu mehaničke disinhronije srca, zbog skromne specifičnosti i senzitivnosti, nije dovoljno dobar da predvidi dobar ehokardiografski i klinički odgovor na CRT, tako da parametri za procenu mehaničke disinhronije nisu uvršteni u zvanične preporuke i kriterijume za selekciju bolesnika za CRT⁸.

Cilj našeg istraživanja je bio da se proceni značaj ehokardiografskih parametara, uključujući i parametre mehaničke disinhronije, da predvide dobar ehokardiografski odgovor na CRT, odnosno što preciznija selekcija bolesnika sa srčanom insuficijencijom koji će imati dobar odgovor na CRT.

Metodi

Istraživanje je sprovedeno od decembra 2006. godine do decembra 2009. godine u Ehokardiografskom kabinetu Klinike za kardiologiju na Institutu za kardiovaskularne bolesti Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Istraživanje je bilo prospektivnog karaktera sa praćenjem bolesnika 12 meseci od trenutka ugradnje-primene resinhronizacione terapije srca. Učestvovalo je 70 bolesnika (53 muškarca, 17 žena), prosečne starosti 59.2 ± 9.1 godina.

Svi bolesnici su ispunjavali standardne kriterijume za ugradnju CRT: srčana slabost NYHA klase III ili IV, frakcija istiskivanja leve komore $EF \leq 35\%$, blok leve grane LBBB, trajanje QRS kompleksa ≥ 120 ms, optimalna terapija lekovima.

Bolesnicima je ehokardiografski pregled urađen pre ugradnje CRT-a (*baseline* podaci), a nakon toga bolesnici su praćeni periodično posle 1, 3, 6 i 12 meseci. U našem radu korišćeni su *baseline* podaci i podaci nakon 12 meseci od CRT-a.

Ehokardiografski parametri dobijeni su merenjem u 2D-modu i M-modu, konvencionalnim doplerom (pulsnim i kontinuiranim) i tkivnim doplerom (PW TDI). Ko-

rišćen je ehokardiografski aparat Siemens ACUSON Sequoia C256 sa multifrekventnom sondom 3V2c (2–4 MHz). Podaci su dokumentovani na termo crno-belom papiru pomoću *mitsubishi* (ili *sony*) video printera. Ehokardiografski su praćeni parametri sistolne i dijasolne funkcije leve komore, parametri mitralne regurgitacije, dimenzije desne komore, procena pritiska u plućnoj arteriji. Ukupno su posmatrana 43 različita ehokardiografska parametra.

Primenom 2D i M mod ehokardiografije merene su dimenzije (LVEDD, LVESD) i volumeni leve komore (EDV, ESV, SV), debljina zida miokarda i septuma u dijasoli, minutni volumen (CO) i indeks minutnog volumena (CI), udarni volumen (SV) i indeks udarnog volumena (SI), ejekciona frakcija (EF) i frakcija skraćenja (FS). Brzina promene pritiska u levoj komori tokom vremena (dP/dT) merena je kontinuiranim (CW) doplerom iz mlaza mitralne regurgitacije. Primenom pulsog (PW) doplera određeni su velocity time integral (VTILV), preejekcioni period (LVPEP) i vreme trajanja ejekcije (LVET). Pulsni tkivni dopler (PWTDI) je upotrebljen za procenu maksimalne sistolne brzine septuma (S-Vmax) i lateralnog zida LV (LW-Vmax), kao i vremena delta-T (ΔT) potrebnog za postizanje maksimalne sistolne brzine ventrikularnog septuma (ΔTS) i lateralnog zida LV (ΔTLW). Vreme izovolumetrijske relaksacije (IVRT), kao i vreme izovolumetrijske kontrakcije (IVCT), takođe su određeni sa PWTDI, a myocardial performance index (MPI) dobijen je kalkulacijom (IVRT+IVCT)/LVET. Parametri dijastolne funkcije leve komore (E-talas, A-talas, E/A odnos, vreme deceleracije E talasa (DTE), vreme dijasolnog punjenja (DFT), i procenat trajanja DFT u odnosu na ukupno trajanje RR intervala (DFT/RR odnos u %) određeni su sa PWTDI.

Veličina mitralne regurgitacija je procenjena određivanjem dimenzija leve pretkomore u dijasoli (LA-dim), površine LA (LA-area), maksimalne brzine mitralne regurgitacije (VPMR), PISA-area, PISA-radius, velocity time integral (VTIMR) i semikvantitativnom procenom veličine mlaza MR (MR+) skalom od 1+ do 4+. Kod desne komore (RV) merene su dimenzije RV u dijasoli (RVdim), preejekcioni period (RVPEP), vreme ejekcije (RVET), velocity time integral plućne arterije (VTIAP), vreme akceleracije plućne arterije (ACTAP). Visina pritiska u desnoj komori u sistoli (PGRV) dobijena je kalkulacijom preko maksimalne brzine trikuspidne regurgitacije (VPTR) registrovane CW doplerom.

Kriterijum za mehaničku disinhroniju miokarda bili su postojanje interventrikularne disinhronije (InterVD) i intraventrikularne LV disinhronije (IntraVD). Kriterijum za interventrikularnu disinhroniju između leve i desne komore bila je razlika u trajanju preejekcionih vremena leve i desne komore veća od 40 msec (LVPEP-RVPEP ≥ 40 ms). Kriterijum za intraventrikularnu disinhroniju unutar leve komore bio je kašnjenje kontrakcije lateralnog zida LV u odnosu na kontrakciju ventrikularnog septuma za više od 65 msec ($\Delta TLZ - \Delta TS \geq 65$ ms).

Pokazatelj dobrog ehokardiografskog odgovora na CRT bilo je povećanje ejekcione frakcije leve komore za $> 20\%$. Ti pacijenti su označeni kao „responderi.“ Bolesnici koji su posle ugradnje CRT imali porast ejekcione frakcije leve komore manji od 20 %, označeni su kao „nonresponderi“.

Statistička analiza

Podaci dobijeni ovim istraživanjem analizirani su metodom deskriptivne statistike, Studentovim t-testom, Wilcoxon-ovim testom, univarijantnom i multivarijantnom regresionom analizom i ROC (*receiver operating characteristic*) krivom.

Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćeno 70 bolesnika (53 muškarca, 17 žena) prosečne starosti 59.2±9.1 godina. U našoj grupi bolesnika, njih 60 % (42/70), bili su responderi, dok 40 % (28/70) bolesnika nije imalo dobar odgovor na CRT. Prosečna starost u grupi respondera je bila 60.2±8.7 godina, a u grupi nonrespondera 57.8±9.6 godina (p=ns).

Tabela 1. Ehokardiografski parametri respondera pre CRT i 12 meseci posle primene CRT-a (p<0.05)

| Tabela 1. | Ehokardiogr. parametri u grupi respondera | | Bazalne vrednosti | | Posle 12 meseci | | p< 0.05 |
|------------|---|-------|-------------------|-------|-----------------|--|---------|
| | variable | χ | SD | χ | SD | | |
| LVEDD | 7.56 | 0.94 | 6.99 | 1.23 | 0 | | |
| LVESD | 6.68 | 0.97 | 5.79 | 1.38 | 0 | | |
| LVESV | 234.7 | 74.6 | 189.1 | 110.8 | 0.008 | | |
| LVSV | 71.5 | 23.6 | 88 | 29 | 0.01 | | |
| LVSI | 36.2 | 11.9 | 44.7 | 12.3 | 0.002 | | |
| LVFS | 12.1 | 4.1 | 18.7 | 7.2 | 0 | | |
| dP/dtLV | 472.9 | 126.9 | 607.4 | 127.4 | 0.01 | | |
| LVET | 226.1 | 29.6 | 243.4 | 34.4 | 0.009 | | |
| RVPEP | 118.5 | 28.6 | 149.6 | 36.4 | 0 | | |
| RVET | 233.7 | 36.6 | 257.6 | 39.9 | 0.013 | | |
| VPTR | 2.46 | 0.8 | 2.61 | 0.42 | 0.039 | | |
| InterVd | 61.6 | 25.4 | 37.4 | 28.3 | 0.015 | | |
| S-ΔT-VSmax | 149.2 | 75.4 | 202.1 | 70.8 | 0.002 | | |
| IVCT | 175.1 | 77.2 | 131.4 | 43.6 | 0.023 | | |
| MPI | 1.42 | 0.41 | 1.17 | 0.33 | 0.036 | | |
| DTE | 98.8 | 55.6 | 143.2 | 51 | 0.002 | | |
| DFT | 277.2 | 119.4 | 368.6 | 5 | 0 | | |
| RRinterval | 754.9 | 128.5 | 822.5 | 124.1 | 0.006 | | |
| %RR | 30.9 | 8.7 | 43.24 | 4.64 | 0.002 | | |
| MR(+) | 2.3 | 0.8 | 1.7 | 0.8 | 0.001 | | |
| LAdim | 4.7 | 0.6 | 4.34 | 0.88 | 0.005 | | |
| PISAradius | 0.64 | 0.15 | 0.49 | 0.25 | 0.019 | | |
| VTIMR | 1.29 | 0.45 | 1.07 | 0.5 | 0.046 | | |

X – srednja vrednost, SD – standardna devijacija

Vrednosti ehokardiografskih parametara u grupi respondera, pre CRT i 12 meseci posle primene CRT, dati su u tabeli 1. Vreme disinhronije između leve i desne komore je smanjeno sa 65 ms na 37 ms. Zapaža se značajno smanjenje dimenzija LV(EDD, ESD) i poboljšanje sistolne funkcije leve komore: smanjenje ESV, porast udarnog volumena (SV) i indeksa udarnog volumena (SI), povećanje vrednosti cirkumferentnog skraćenja LV, porast dP/dT leve komore, produženo trajanje PEP i ET LV, smanjenje MPI LV. Poboljšanje dijastolne funkcije LV ogleđa se u produženom trajanju punjenja LV(DFT), kao

i produženom vremenu deceleracije E talasa (DTE). Takođe je došlo do nestanka atrioventrikularne disinhronije, jer se značajno povećala dužina punjenja LV u odnosu na trajanje RR intervala (% RR). Parametri redukcije mitralne insuficijencije su takođe ubedljivi: smanjene vrednosti LA-dim, PISA radius, PISA area i VTIMR.

Poređenjem bazalnih vrednosti 43 ehokardiografska parametara kod respondera i nonrespondera uočena je statistički značajna razlika za sledeće parametre: LVCO, LVCI, LVSV, LVSI, LVFS, RVdim, InterVd, IVCT, VPMR, PISAradius, PISAarea i VTIMR (Tabela 2).

Tabela 2. Ehokardiografski parametri bazalnih vrednosti kod respondera i nonrespondera, pre primene CRT-a (p<0.05)

| Tabela 2 | Ehokardiografski parametri pre CRT | | | | |
|-------------|------------------------------------|------|------------|------|--------|
| | Nonresponderi | | Responderi | | P<0.05 |
| variable | χ | SD | χ | SD | |
| LVCO | 8.21 | 5.53 | 5.9 | 3.4 | 0.006 |
| LVCI | 3.94 | 2.91 | 3 | 1.75 | 0.023 |
| LVSV | 86.2 | 22.6 | 71.5 | 23.6 | 0.022 |
| LVSI | 42.8 | 10.1 | 36.2 | 11.9 | 0.035 |
| LVFS | 14.8 | 4.4 | 12.1 | 4.1 | 0.022 |
| RVdim | 2.8 | 0.6 | 2.5 | 0.66 | 0.021 |
| InterVd | 48.8 | 26.7 | 61.6 | 25.4 | 0.05 |
| IVCT | 140.2 | 53.7 | 175.1 | 77.2 | 0.028 |
| VPMR | 3.69 | 0.88 | 4.24 | 0.74 | 0.025 |
| PISA radius | 0.59 | 0.58 | 0.64 | 0.15 | 0.009 |
| PISA area | 1.54 | 1.37 | 2.35 | 0.94 | 0.027 |
| VTIMR | 1 | 0.5 | 1.29 | 0.45 | 0.049 |

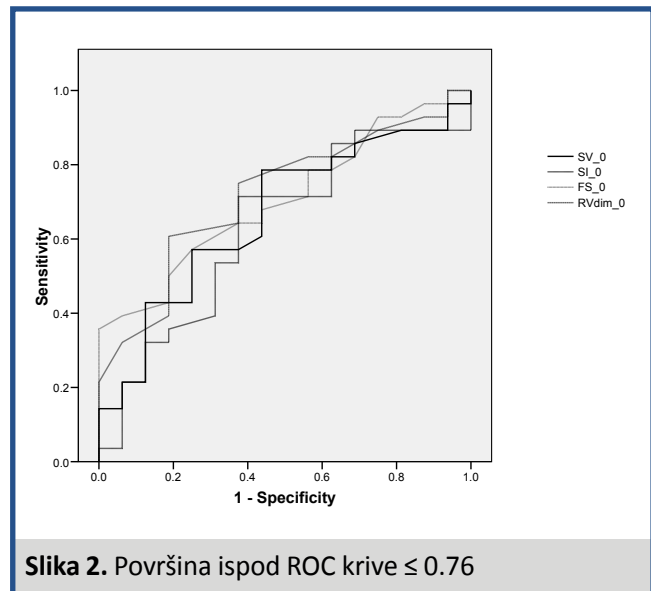
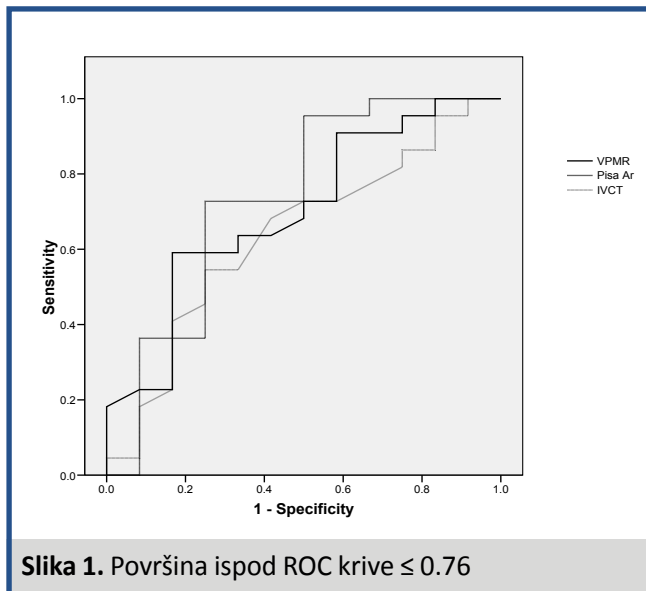
X – srednja vrednost, SD – standardna devijacija

U predikciji povećanja LVEF za više od 20 %, univarijantnom regresionom analizom ovih 12 parametara pojedinačno, izdvojeni su LVSV, LVSI, LVFS, RVdim, VPMR i PISAarea, kao potencijalni nezavisni prediktori dobrog odgovora (Tabela 3). Za parametre LVSV, LVSI, LVFS i RVdim što je RR < 1 (relativni rizik < 1), to je skok ejectionne frakcije leve komore veći, a za parametre VPMR i PISAarea što je RR > 1 (relativni rizik > 1), to je skok ejectionne frakcije leve komore veći, odnosno, veća je bila verovatnoća dobrog odgovora na CRT.

Tabela 3. Prediktori dobrog odgovora na CRT (porast LVEF>20 %)

| varijable | Prediktori dobrog odgovora na CRT (LVEF>20%) (Univarijantna regresiona analiza) | | |
|-----------|---|-------|----------------|
| | p | RR | 95 % CI for RR |
| LVSV | 0.028 | 0.973 | 0.950–0.997 |
| LVSI | 0.044 | 0.95 | 0.903–0.999 |
| LVFS | 0.031 | 0.863 | 0.755–0.987 |
| RVdim | 0.028 | 0.356 | 0.142–0.894 |
| VPMR | 0.033 | 2.347 | 1.073–5.135 |
| PISA area | 0.038 | 2.133 | 1.044–4.358 |

RR – relativni rizik



ROC Curve analizom određene su cutoff vrednosti za ove parametre, tako da za parametre LSV, LVSI, LVFS i RVdim što je njihova bazalna vrednost manja od cutoff vrednosti, povećava se verovatnoća skoka eejekcione frakcije leve komore za više od 20 % i očekuje se dobar odgovor na resinhronizacionu terapiju (Tabela 4). Za parametre VPMR i PISA-area što je njihova vrednost pre CRT-a veća od cutoff vrednosti, povećava se verovatnoća dobrog odgovora na CRT (npr. za PISA-area parametar je 2.13 x veća šansa dobrog odgovora i oporavka LVEF, jer je njen RR 2.133).

Tabela 4. ROC krive i granične vrednosti za različite ehokardiografske parametre

| variable | Receiver operating characteristic curve (ROC Curve) i cutoff vrednosti | | | | |
|----------|--|-------|--------|------|------|
| | area | P | Cutoff | Sn | Sp |
| LVS | 0.689 | 0.015 | 86 | 82.4 | 58.3 |
| LVSI | 0.698 | 0.012 | 38.7 | 75 | 63.6 |
| LVFS | 0.687 | 0.014 | 13 | 62.2 | 66.7 |
| RVdim | 0.681 | 0.02 | 2.7 | 72.2 | 56.5 |
| VPMR | 0.689 | 0.029 | 4.05 | 67.9 | 63.2 |
| PISAarea | 0.760 | 0.005 | 2.08 | 69.2 | 81.2 |

Sn – senzitivnost, Sp – specifičnost

Površina ispod ROC krive je ≤ 0.76 za sve ove parametre, a senzitivnost se nalazi u rangu 62,2% do 82,4%, dok je njihova specifičnost 56,5 % do 81,2 % (umereno dobra). (Slika 1 i Slika 2)

Ako se poredi zajedno LVSI, LVFS, RVdim, VPMR i PISAarea, multivarijantnom regresionom analizom izdvojen je **LVSI** kao najbolji prediktor dobrog ehokardiografskog odgovora na CRT ($p=0.045$, $RR=0.896$, 95% CI for $RR= 0.805-0.998$).

Ako se poredi zajedno LVS, LVSI, LVFS, VPMR i PISAarea, kao najbolji nezavisni prediktor dobrog odgovora na CRT, izdvaja se **LVFS** ($p=0.032$, $RR=0.707$, 95 % CI for $RR= 0.515-0.970$).

Diskusija

Izuzet PROSPECT⁸ studije, u literaturi ima malo podataka o studijama koje su procenjivale značaj ehokardiografskih parametara u predikciji ehokardiografskog odgovora na resinhronizacionu terapiju srca. PROSPECT studija je procenjivala značaj i sposobnost dvanaest parametara mehaničke disinhronije da predvide dobar odgovor na resinhronizacionu terapiju srca.

Mi smo u našem istraživanju koristili 43 različita ehokardiografska parametra, u predikciji dobrog ehokardiografskog odgovora na CRT. Procenjan je značaj

kako ehokardiografskih parametara mehaničke disinhronije ($IntraVd \geq 65$ ms, $InterVd \geq 40$ ms, $LVPEP \geq 140$ ms, $DFT/RR \leq 40$ %) tako i ehokardiografskih parametara za procenu sistolne i dijasolne funkcije leve komore, mitralne regurgitacije, sistolne funkcije desne komore i parametri za procenu pritiska u plućnoj arteriji.

Pratećenjem svih varijabli tokom 12 meseci kod respondera uočen je trend poboljšanja sistolne i dijasolne funkcije leve komore sa smanjenjem dimenzija leve komore, što govori u prilog reverznog remodelovanja leve komore, a uočeno je i smanjenje stepena mitralne insuficijencije (Tabela 1). Ovakav trend poboljšanja funkcije i remodelovanja srca primenom resinhronizacione terapije, prethodno je uočen kroz MUSTIC⁹ i MIRACLE¹⁰ studije.

U našoj studiji 60 % bolesnika je imalo dobar odgovor na CRT. To je nešto manje nego u drugim studijama gde se broj respondera kreće oko 70 %. Razlog za niži procenat respondera u našj studiji mogao bi da bude veliki broj teških bolesnika sa veoma izraženom dilatativnom kardiomiopatijom, što potvrđuju visoke bazalne vrednosti EDD i ESD leve komore.

Bolji odgovor na resinhronizacionu terapiju u našoj grupi bolesnika imali su bolesnici sa manjim vrednostima LVS, LVSI i LVFS leve komore, većim vrednostima VPMR i PISA-aree i manjim bazalnim dijametrom desne komore. Ovakvi rezultati nagoveštavaju da pored standardnih kriterijuma za CRT (trajanje QRS-a ≥ 120 ms, $EF \leq 35$ %, NYHA klase III i IV i optimalna terapija lekovima), prediktori odgovora na resinhronizacionu terapiju mogu biti i ehokardiografski parametri-markeri funkcije

leve komore i bazalna dimenzija desne komore.

Multivarijantnom regresionom analizom ovih šest parametra zajedno (LVSV, LVSI, LVFS, RVdim, VPMR, PI-SA-area) kao dva najbolja nezavisna prediktora dobrog odgovora na resinhronizacionu terapiju izdvajaju se **LVSI** sa cutoff-om od 38.7 ml/m², odnosno, **LVFS** sa cutoff-om od 13 %. Bolji odgovor na resinhronizacionu terapiju u našoj grupi bolesnika imali su bolesnici sa bazalnim vrednostima manjim od ovih cutoff vrednosti.

Smatramo da je osnovna prednost LVSI i LVFS, kao nezavisnih prediktora dobrog odgovora na CRT, u odnosu na druge visokosofisticirane ehokardiografske metode (kao što su strain, 3D-EHO, TSI) u jednostavnosti njihovog određivanja. Za razliku od drugih složenih, komplikovanih metoda, oni se mogu dobiti primenom jednodimenzionalne M-mod ehokardiografije, pri čemu imaju umerene vrednosti senzitivnosti i specifičnosti.

U našem istraživanju nijedan od četiri parametra mehaničke disinhronije (IntraVd, InterVd, LVPEP, DFT/RR), kao ni u PROSPECT studiji, nije pokazao statističku značajnost u predikciji dobrog ehokardiografskog odgovora na CRT.

Na kraju treba imati u vidu i zaključna zapažanja PROSPECT studije da se i drugi faktori, osim smanjenja mehaničke disinhronije, mogu kriti iza (ne)uspeha resinhronizacione terapije. Ti faktori su: prisustvo ožilnog tkiva miokarda (pacijenti sa ishemijskom), varijacije u anatomiji venskog sistema koronarnog sinusa srca, neodgovarajući položaj elektroda pacemakera, posmatračka varijabilnost (interobserver variabiliti), veličina posmatranog uzorka i dr.

Zaključak

Resinhronizaciona terapija srca se pokazala uspešnom u lečenju naših bolesnika sa umerenom do teškom sistolnom srčanom slabošću koja se prethodno nije poboljšala uprkos optimalnoj terapiji lekovima. Efekti resinhronizacione terapije ogledali su se u poboljšanju funkcije leve komore i smanjenju stepena mitralne insuficijencije (reverzno remodelovanje).

Nijedan od bazičnih ehokardiografskih parametara pojedinačno nije se pokazao dovoljno dobrim u predik-

ciji odgovora na CRT, tako da još uvek ne postoji univerzalni parametar koji bi mogao da predvidi dobar odgovor na CRT.

U našem istraživanju kao najvažniji nezavisni ehokardiografski prediktori dobrog odgovora na CRT izdvajaju se LVSI i LVFS, a njihova prednost u odnosu na druge ehokardiografske parametre je u jednostavnosti njihovog određivanja. Uočava se potreba za tehnološkim inovacijama koje bi omogućile nove dijagnostičke metode i bolju selekciju bolesnika u budućim istraživanjima.

Literatura

1. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes MNA, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1-6.
2. 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.
3. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
4. Gras D, Leclercq C, Tang AS, et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure – the multicenter InSync clinical study. *Eur Heart Fail* 2002;4:311-20.
5. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relation between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:544-9.
6. Yz CM, Bax JJ, Monaghan M, Nihoyanopoulos P. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony for predicting a favourable response to cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2004; 90(suppl VI):vi17-vi22.
7. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-16.
8. Claland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The CARE-HF study (cardiac resynchronization in heart failure study): rationale, design and end-points. *Eur Heart Fail* 2001; 3:481-9.
9. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-8.
10. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.

Abstract

The role of standard 2D and M-mode echocardiography in assessment of good response to cardiac resynchronization therapy in patients with severe dilatated cardiomyopathy and heart failure-one year follow-up

Milan Ž. Petrović^{1,3}, Marija T. Petrović¹, Goran Milašinić^{2,3}, Bosiljka Vujisić Tešić^{1,3}, Danijela Trifunović Zamaklar^{1,3}, Ivana Nedeljković^{1,3}, Marija Boričić¹, Ivana Petrović¹, Marko Banović¹

¹Clinic for cardiology, Clinical center of Serbia, ²Pacemaker center Clinical center of Serbia, ³School of medicine University of Belgrade, Serbia

Background: Cardiac resynchronization therapy (CRT) is considered to be a significant step forward in the treatment of patients with heart failure; it reduces morbidity and mortality due to proper selection of candidates for CRT. The aim of study was to assess the performance of echocardiographic parameters, including parameters of mechanical dyssynchrony, to predict CRT response.

Methods: The 12-month trial was performed on 70 patients (53 men, 17 women) with standard inclusion criteria: New York Heart Association class III or IV heart failure, left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$, QRS ≥ 120 ms and optimal medical therapy. All echocardiographic parameters, using conventional and tissue Doppler-based methods, were evaluated. Indicator of positive CRT response was more than 20% in improvement of LVEF.

Results: LVEF increased $>20\%$ in 60% (42/70) pts. Out of twelve baseline echocardiographic parameters, six (left ventricular stroke volume, SV; left ventricular stroke index, SI; left ventricular fraction shortening, FS; right ventricular dimension, RVdim; peak velocity of mitral regurgitation, PVMR, proximal isovelocity surface area, PISA) had modest to good ability to predict LVEF response with sensitivity ranging from 62,2% to 82,4%, and specificity ranging from 56,5% to 81,2%. For those parameters, the area under the receiver operating characteristic curve for positive response to CRT was ≤ 0.76 . Multivariate logistic regression analysis resulted in selection of left ventricular SI and FS as possible predictive independent echocardiographic parameters for a good CRT response. The cutoff value for left ventricular stroke index was 38.7 ml/m² ($p=0.045$, RR=0.896, 95% CI for RR=0.805-0.998) and for left ventricular fraction shortening 13% ($p=0.032$, RR=0.707, 95% CI for RR= 0.515-0.970).

Conclusions: The advantage of LVSI and LVFS, as independent predictors of good response to CRT, lies in simplicity of their assessing by conventional M-mode and 2D echocardiography. This could be an argument for adding them to the inclusion criteria for CRT.

Key Words: echocardiography, dilatative myocardopathy, resynchronization