

**Univerzitet u Beogradu  
Medicinski fakultet**

**Aleksandra R. Grbović**

**Učestalost i struktura atrijalne fibrilacije  
kod bolesnika sa reverznim  
remodelovanjem lijeve komore posle  
resinhronizacione terapije**

**Doktorska disertacija**

**Beograd, 2024.**

**University of Belgrade  
Faculty of Medicine**

**Aleksandra R. Grbovic**

**Frequency and structure of atrial  
fibrillation in patients with reverse  
remodeling of the left ventricle after  
resynchronization therapy**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2024.**

**Mentor doktorske disertacije:**

**Prof.dr Siniša Pavlović**, Interna medicina, kardiologija Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Članovi komisije:**

**Prof. dr Petar Otašević**, Interna medicina, kardiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Doc. dr Marija Polovina**, Interna medicina, kardiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Doc. dr Vladimir Ignjatović**, Interna medicina, kardiologija, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

**Zahvaljujem se:**

Svom mentoru **Prof dr Siniši Pavloviću**, na neizmjerne podršci i pomoći tokom izrade ove teze, čovjeku velikog srca, koji me je bodrio sve ove godine da istrajem u pisanju doktorata i ni u jednom momentu nije odustao od te ideje.

Članovima komisije:

**Prof dr Petru Otaševiću**  
**Doc dr Mariji Polovini**  
**Doc dr Vladimiru Ignjatoviću,**

na pomoći u realizaciji disertacije.

**Doc dr Zoranu Bukumiriću**, na pomoći u obradi i tumačenju rezultata, bez njegove ekspertske pomoći ovaj rad ne bi ono što jeste.

Hvala svim zaposlenima na **Institutu za KVB Dedinje**, na pomoći prikom izrade disertacije i tokom zajedničkog rada.

**Hvala mojoj prodici**, mojim dječacima, **Andriji i Nikši**, na neizmjerne ljubavi, podršci i razumijevanju.

*Ovaj rad posvećujem svom pokojnom ocu....*

# Učestalost i struktura atrijalne fibrilacije kod bolesnika sa reverznim remodelovanjem lijeve komore posle resinhronizacione terapije

## Rezime

**Uvod:** Fibrilacija atrija nastaje kao rezultat strukturnog i električnog remodelovanja lijeve pretkomore, usled povećanja transmitalnog gradijenta i stepena MR. U ovom doktoratu ispituje se da li adekvatnom resinhronizacionom terapijom, koja rezultira povećanjem EF i reverznim remodelovanjem lijeve komore sa smanjivanjem njenih dijametara (ESD i EDD), uz smanjenje stepena MR, konsekutivno dolazi do remodelovanja LP. Dakle, da li resinhronizaciona terapija na indirektan način utiče na glavnu determinantu u nastanku i održavanju atrijalne fibrilacije.

**Metodologija:** Studija je obuhvatila 200 pacijenata, i to 130 sa biventrikularnom stimulacijom, tj. implantiranim CRT-P pejsmejkerom i kontrolnu grupu od 70 bolesnika sa antibradikardnim dvokomorskim pejsingom (DDDR). Svim pacijentima sa srčanom insuficijencijom, funkcionalnom klasom NYHA II ili III, koji su bili na optimalnoj medikamentoznoj terapiji minimum 6 mjeseci, sa jasnim indikacijama za resinhronizacionu terapiju ( $EF \leq 35\%$ ,  $QRS \geq 130\text{msec}$ ) implantiran je CRT-P. Na početku studije, tj. neposredno prije ugradnje CRT-P-a određeni su i upoređeni klinički parametri (NYHA klasa, vrsta i količina diuretske terapije), elektrokardiografski (širina QRS kompleksa), ehokardiografski (EF, ESD, EDD, LP i stepen MR) kao i nakon 6, odnosno 24 mjeseca praćenja između različitih grupa. Ispitan je i rentgenski položaj elektrode za CS, kao i procenat ventrikularnog pejsinga.

Adekvatnim odgovorom na CRT-P smatrani su tzv. responderi, tj. pacijenti koji su tokom praćenja od 24 mjeseca ispunili sve navedene kriterijume: kliničko poboljšanje za barem jednu NYHA klasu, ehokardiografsko poboljšanje  $EF \geq 10\%$  i suženje QRS kompleksa na EKG za  $\geq 20\text{msec.}$ , kao i odsustvo hospitalizacije tokom perioda praćenja. Unutar ove grupe, posebno su izdvojeni super-responderi, tj. high responderi koji su pored svih navedenih karakteristika imali povećanje  $EF \geq 20\%$  nakon 24 mjeseca.

**Rezultati:** Tokom praćenja, CRT-P je bio povezan sa značajnim povećanjem LVEF ( $20.6 \pm 6.9\%$  prije implantacije, na  $32.9 \pm 9.3\%$ , 24 mjeseca nakon implantacije;  $p < 0,001$ ), smanjenjem LV end-dijastolnog ( $66,1 \pm 7,1$  na  $62,2 \pm 7,4$ ;  $p < 0,001$ ) i end-sistolnog dijametara ( $51,2 \pm 8,0$  na  $47,7 \pm 7,6$ ;  $p < 0,001$ ), kao i smanjenjem trajanja QRS-a ( $167,6 \pm 14,3$  ms prije implantacije na  $131,7 \pm 11,7$  msec;  $p < 0,001$ ) 24 mjeseca nakon implantacije. Dijametar lijeve pretkomore (LP) se blago povećao tokom perioda praćenja ( $p = 0,070$ ). Učestalost pojave AF se povećala nakon dvije godine ( $52,4\%$  do  $56,9\%$ ,  $p < 0,001$ ) u grupi pacijenata sa CRT-P. Generalizovanom linearnom analizom utvrđeno je da su značajni prediktori AF bili: odgovor na CRT, položaj CS elektrode i veličina LP. Studija je pokazala da je AF bila češća kod non-respondera ( $B = 8,134$ ;  $p < 0,001$ ), zatim kod pacijenata sa posterolateralnim položajem elektrode za CS u poređenju sa pacijentima kod kojih je

elektroda bila plasirana u lateralnu granu koronarnog sinusa ( $B = 5,159$ ;  $p = 0,005$ ) i na kraju, AF je bila učestalija kod pacijenata sa većim dijametrom LA ( $B = 0,813$ ;  $p < 0,001$ ). U grupi bolesnika sa DDDR pejsmejkerom takodje je nakon 24 mjeseca došlo do značajno veće učestalosti atrijske fibrilacije ( $B=14,991$ ;  $p<0,001$ ). Ali značajno više nego u grupi pacijenata sa CRT-P pejsmejkerom ( $p < 0,001$ ).

**Zaključci:** Rezultati naše studije daju nove podatke o prediktorima za učestalost AF kod pacijenta sa srčanom insuficijencijom koji su podvrgnuti resinhronizacionoj terapiji. To su: responderi, veličina LP i laterni položaj electrode za CS. Naravno, ostaje stalna potreba za identifikacijom novih prediktora, koji bi blagovremeno ukazali na adekvatnu selekciju pacijenata za resinhronizacionu terapiju.

Obzirom da je učestalost atrijske fibrilacije bila značajno veća u kontrolnoj grupi pacijenata sa DDDR pejsmejkerom, može se zaključiti da uspješna resinhronizaciona terapija, poboljšavanjem EFLK, tj remodelovanjem lijeve komore i njenih dijametara, smanjivanjem transmitalnog gradijenta i konsekutivno LP, na indirektan način smanjuje učestalost AF.

**Ključne riječi:** srčana resinhronizaciona terapija, atrijska fibrilacija, remodelovanje lijeve komore

**Naučna oblast :** medicina

**Uža oblast :** kardiologija

**UDK broj :** 7520/18-AΓ

## Frequency and structure of atrial fibrillation in patients with reverse remodeling of the left ventricle after resynchronization therapy

### Abstract

**Background and Objectives:** Cardiac resynchronization therapy (CRT-P) is one of the effective therapeutic options in the treatment of systolic heart failure (HF) with persistent symptoms. This prospective study was designed to determine whether CRT with biventricular pacing would reduce the risk of development of atrial fibrillation (AF) and to identify predictors for AF occurrence.

**Materials and Methods:** The study population consisted of 130 patients, with a mean age of 63.8 ± 9.1 years, who were eligible for CRT with biventricular pacing. Inclusion criteria were left ventricular ejection fraction (LVEF) ≥ 35%, QRS duration ≤ 130 msec, and persistent HF symptoms of New York Heart Association (NYHA) II or III, despite optimal drug therapy. Patients were followed for a period of 24 months and were evaluated through clinical, electrocardiographic, and echocardiographic examination at baseline (prior to CRT implantation), as well as at 6 and 24 months post-implantation.

At the end of follow-up, patients were divided into clinical responders and non-responders based on the following criteria: decrease in NYHA class ≥ 1, increase in LVEF ≥ 10%, and reduction in QRS duration ≥ 20 msec.

**Results:** At follow-up, CRT was associated with a significant increase in LVEF (20.6 ± 6.9% pre-implantation, 32.9 ± 9.3% 24 months after implantation;  $p < 0.001$ ), reduction in left ventricular end-diastolic and end-systolic diameters, and decrease in QRS duration (167.6 ± 14.3 msec, pre-implantation, 131.7 ± 11.7 msec 24 months after implantation;  $p < 0.001$ ), while left atrial (LA) diameter was slightly increased ( $p = 0.070$ ). The frequency of AF occurrence increased after two years of follow-up (52.4% to 56.9%,  $p < 0.001$ ). Significant predictors of AF occurrence in our study population were response to CRT—AF more frequent in non-responders ( $B = 8.134$ ;  $p < 0.001$ ), coronary sinus (CS) lead position—AF more frequent with posterolateral in comparison with lateral CS lead position ( $B = 5.159$ ;  $p = 0.005$ ) and LA diameter—AF more frequent with larger LA diameter ( $B = 0.813$ ;  $p < 0.001$ ). In the group patients with the DDDR pacemakers, there was also a significantly higher frequency of atrial fibrillation after 24 months ( $B = 14.991$ ;  $p < 0.001$ ), but significantly higher than in group patients with CRT-P pacemakers ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** The results of our study provide new data on AF predictors in patients with HF subjected to CRT, they are: responders, LA diameter, and lateral CS lead position. There remains a permanent need for new predictors, which might help in patient selection and improvement in response rate.

The frequency of atrial fibrillation was significantly higher in the control group of patients with a DDDR pacemakers, so it can be concluded that resynchronization therapy indirectly reduced the frequency of atrial fibrillation.

**Key words:** cardiac resynchronization therapy, atrial fibrillation, resynchronization therapy of the left ventricle

**Scientific field:** medicine

**Subscientific field:** cardiology

**UDK number:** 7520/18-AF

## Sadržaj:

I UVOD.....	1
II CILJ RADA.....	5
III METODOLOGIJA .....	6
1. Kriterijumi za uključivanje u studiju .....	6
2. Kriterijumi za isključivanje iz studije.....	7
3. Klinički parametri .....	7
4. Ehokardiografija .....	7
5. Implantacija pejsmejкера sa resinhronizacionm funkcijom (CRT-P) i antibradikardnog pejsmejкера (DDDR) .....	8
6. Praćenje bolesnika .....	10
7. Definicija ishoda .....	11
IV Statistička obrada podataka .....	12
V REZULTATI.....	13
1. Opšti podaci prije implantacije pejsmejкера.....	13
1.1. Opšti podaci bolesnika sa CRT-P pejsmejkerom.....	13
2. Ehokardiografski podaci pacijenata sa CRT pejsmejkerom.....	14
3. Implantacija CRT-P pejsmejкера.....	15
4. Efekti resinhronizacione terapije.....	16
5. Poređenje različitih parametara u grupi sa i bez reverznog remodelovanja .....	21
6. Učestalost pojave atrijalne fibrilacije kod pacijenata sa CRT-P pejsmejkerom.....	26
7. Učestalost atrijalne fibrilacije kod respondera i nonrespondera.....	27
VI KONTROLNA GRUPA.....	28
1. Opšti podaci kontrolne grupe.....	28
2. Ehokardiografske karakteristike kontrolne grupe.....	28
3. Učestalost atrijalne fibrilacije u kontrolnoj grupi tokom perioda praćenja od 24 mjeseca.....	29
VII Poređenje parametra pacijenata sa CRT-P pejsmejkerom i kontrolne grupe sa DDDR pejsmejkerom.....	30
1. Poređenje ehokardiografskih parametara pacijenta sa CRT-om i kontrolne grupe....	30
2. Poređenje učestalosti atrijalne fibrilacije u grupi pacijenta sa CRT-P-om (responderi i non-responderi) sa kontrolnom grupom (DDDR pejsmejker).....	32
3. Model generalizovane linerane analize različitih efekata na atrijalnu fibrilaciju kao zavisnu varijablu .....	34
VIII DISKUSIJA .....	36



ZAKLJUČCI.....	60
LITERATURA.....	61

## I UVOD

Atrijana fibrilacija je najčešća neprekidna aritmija odraslih i udružena je sa povećanim mortalitetom i morbiditetom. U opštoj populaciji prevalencije ove aritmije iznosi oko 1,5-2% (1), i učestalost se povećava sa godinama starosti (naročito nakon 55-te godine) (1). Tako da je kod osoba starijih od 69 godina, zastupljena sa više od 5% (2). Pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom imaju 4x veću učestalost cerebro-vaskularnog infarkta, 3x veću incidenciju srčane slabosti i povećanu smrtnost (3).

Atrijalna fibrilacija je aritmija koju karakteriše dezorganizovana atrijalna depolarizacija, bez efektivne kontrakcije predkomora, sa komorskim odgovorom između 100 i 160/min. Usled ovakve neadekvatne aktivnosti, izostaje atrijalni doprinos punjenju ventrikula, te slabi EFLK, smanjuje se dijastolno punjenje LK, a povećava stepen MR. Atrijalna fibrilacija kao poseban i vrlo kompleksan entitet, čest je problem upravo pacijenata sa srčanom insuficijencijom i prisutna je u čak 40% pacijenata koji dobijaju CRT (4). Sama srčana insuficijencija je jedan od glavnih razloga morbiditeta i mortaliteta u razvijenim zemljama i zahvata 1-2% adultne populacije (1). Prevalencija atrijane fibrilacije raste sa NYHA klasom, tako da u NYHA II klasi 10% pacijenata ima atrijalnu fibrilaciju, dok u NYHA IV klasi njih čak 50% imaju atrijalnu fibrilaciju (3). Naime, hronično povećan pritisak u LP, usled srčane insuficijencije i povećane MR, uzrokuje strukturno i električno remodelovanje LP, stvarajući tako idealan supstrat za nastanak atrijalne fibrilacije. Srčana insuficijencija i atrijalna fibrilacija su u sinergičkom odnosu, tj. intrakciji, jedna utiče na progresiju one druge i nastaje začarani krug. U prilog ovoj tvrdnji govori i podatak o linearnom povećanju prevalencije HF sa povećanjem učestalosti AF. Prevalencija HF kod paroksizmalne AF je 33%, kod perzistentne AF je 44%, a kod permanentne 56% (5)

Patofiziologija AF je kao što je poznato multifaktorijalna. Različiti riziko faktori u početku izazivaju električno, biohemijsko i inflamatorno remodelovanje LP, koje je reverzibilno. Medjutim u daljoj alteraciji atrija, uključujući fibrozu koja nastaje usled rastezanja zidova predkomore, nastaje njena hipokontraktilnost i smanjuje se atrijalni doprinos punjenju LK. Vremenom dolazi do infiltracije masnih ćelija u zid predkomore i inflamacije, zatim do vaskularnog remodelovanja, što sve zajedno vodi ka ishemiji, disfunkciji jonskih kanala i kalcijumskoj nestabilnosti. Ovako fibrozno izmijenjena predkomora, sa opsežnim ožiljcima,

dilatirana, ireverzibilno je remodelovana i predstavlja idealan supstrat za nastanak AF. U početku paroksizmalne, a vremenom i progresijom iz paroksizmalne u perzistentnu, potom i u permanentnu AF. U ovakvim uslovima hipokontraktilnosti, krv se duže zadržava u predkomori, kreće turbulentno, povećana je i koaguabilnost krvi, a usled povećanja oksidativnog stresa i inflamacije povećana je endotelna adhezija. Dakle, ispunjeni su svi uslovi Virhovljevog trijasa za nastanak tromboze u AF, i zato je u potpunosti jasno zašto se CVI javlja 4x češće kod pacijenata sa AF i zašto je 3x veća učestalost SI, što opet vodi većem broju hospitalizacija, ali i smrtnosti kod pacijenata sa AF (2). Na kraju, kvalitet života svih pacijenata sa AF je bitno narušen, vremenom dolazi do njihovog kognitivnog urušavanja, koje vodi ka depresiji i demenciji.

Sve dosadašnje studije su pokazale da pacijenti sa AF imaju lošiji kvalitet života, veći broj hospitalizacija i veću smrtnost (6,7,8), što je ogroman ne samo zdravstveni, nego i ekonomski problem. Komorbiditeti dodatno povećavaju smrtnost svih uzroka, pacijenata sa AF, ovo se posebno odnosi na srčanu slabost koja se kao što je navedeno, javlja 3x češće u populaciji sa AF (3).

Glavna terapijska metoda za zbrinjavanje pacijenata sa znacima i simptomima srčane insuficijencije, sistolnom disfunkcijom LK i asinhronijom ventrikula, jeste upravo CRT (srčana resinhronizaciona terapija). Prema aktuelnim vodičima za liječenje srčane slabosti, CRT kao nefarmakološki modalitet ima I klasu preporuka, nivo dokaza A za liječenje pacijenta sa srčanom slabošću, koji su na optimalnoj medikamentoznoj terapiji, funkcionalno pripadaju NYHA III/IV klasi, imaju  $EF < 35\%$  i  $QRS > 130\text{msec}$  (9).

Obezbjedivanjem adekvatne resinhronizacione terapije, što podrazumijeva i stručno programiranje samog aparata, tj. optimizaciju parametara, može se uspješno riješiti asinhronija miokarda na sva 4 nivoa: interatrijalnom, atrio-ventrikularnom, interventrikularnom i transmuralnom. Implantacijom atrijalne elektrode u desnu predkomoru, ventrikularne u apeks desne komore, kao i jedne elektrode u odgovarajuću granu koronarnog sinusa (CS-a) koja se nalazi iznad lateralnog zida LK, postiže se sinhrona kontrakcija predkomora i komora. Adekvatnim programiranjem uspostavlja se atrio-ventrikularna, ali i ventrikulo-ventrikularna sinhronija, tj. kontrakcija-depolarizacija lijevog ventrikula za 4-30msec. prije desnog. Ovakvom terapijom vraća se atrijalni doprinos punjenju lijevog ventrikla (20%), a uspostavljanjem sinhronog biventrikularnog pejsinga sprečava se dalje remodelovanje LK, povećava se njena kontraktilnost i cardiac output.

Benefit nakon implantacije CRT pejsmejкера ogleda se, ne samo u poboljšanja kvaliteta života, povećanju tolerancije napora, boljoj hemodinamici, smanjenju simptoma srčane slabosti, tj. poboljšanju NYHA klase, već kako su pokazale velike studije i u smanjenju broja hospitalizacija zbog srčane slabosti 37% (7,8), ali i hospitalizacija svih uzroka (9,10), i manje smrtnosti za čak 22% (6,7,8).

Prema postojećim studijama prilikom implantacije CRT-a, oko 40% pacijenta već ima atrijalnu fibrilaciju, dok je procenat novonastale AF, veoma različit. Prema nekim autorima 20-24% pacijenata dobije novo-nastalu atrijalnu fibrilaciju tokom perioda praćenja nakon jedne godine od implantacije CRT-a (10), prema drugim autorima 10-30% (8), dok prema MADIT-CRT studiji samo 8% (11) bolesnika. Tako da je stopa morbiditeta i mortaliteta daleko veća u grupi pacijenata sa CRT-om koji imaju atrijalnu fibrilaciju (14). Atrijalna fibrilacija narušava A-V sinhroniju i smanjuje procenat ventrikularnog pejsinga. A suboptimalan pejsing je u jasnoj korelaciji sa povećanom smrtnošću (10). Wilton je na studiji od 749 bolesnika pokazao da su pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom lošiji responderi za CRT i da imaju veći procenat smrtnosti svih uzroka, nego pacijenti u sinusnom ritmu (12). Efekti CRT-a kod pacijenata koji imaju atrijalnu fibrilaciju ispitani su u više studija: RAFT (Resynchronisation/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure), MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronisation Therapy), COMPANION (Comparasion of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure), CARE-HF (Cardiac Resynchronisation-Heart Failure) (7,8,11,15).

Studija koja je prva i vrlo implicitno pokazala veći procenat preživljanja, kao i manji broj hospitalizacija svih uzroka nakon implantacije CRT, bila je COMPANION. Ova studija je obuhvatila 1600 bolesnika sa dilatativnom CMP, uznapredovalim znacima srčane slabosti, (NYHA klasom III i IV) i proširenim QRS kompleksima (većim od 120 msec). Pacijenti su randomizovani u grupe kojima je implantiran samo CRT, odnosno CRT sa defibrilatorom. Studija je prekinuta prije vremena jer je vrlo jasno ukazala na značajno smanjenje svih uzroka smrtnosti kao i manji procenat hospitalizacija iz bilo kog razloga, za čak 20% kod pacijenta sa CRT-om, sa ili bez defibrilatora. Pokazano je da CRT u kombinaciji sa ICD smanjuje mortalitet za 40%, dok sam CRT bez defibrilatora za 15%. (7). CARE-HF studija je dugoročno pratila (6 godina) efikasnost CRT kod bolesnika sa srčanom slabošću, EF  $\leq$ 35% i

dokazanom asinhronijom LK, koji su pripadali NYHA III/IV klasi i bili u sinusnom ritmu i upoređivala ih tokom vremena sa grupom pacijenata na optimalnoj medikamentoznoj terapiji. Rezultati ove randomizovane studije su već nakon 2 godine praćenja ove dvije grupe bolesnika jasno ukazali, a nakon 4 godine još jednom i potvrdili superiornost CRT nad optimalnom medikamentoznom terapijom, po pitanju manjeg mortaliteta ali i učestalosti hospitalizacija zbog velikih KVS događaja (95% interval povjerenja 0.63-0.93; P = 0.007) (7). Međutim, uprkos postojanju veoma jasnih indikacija-smjernica za resinhronizacionu terapiju, kod 1/3 pacijenata izostaje terapijski efekat CRT-a(8). Razlozi za neefikasnost resinhronizacione terapije su mnogobrojini, ali i dalje nejasni u potpunosti. Za sada, slaba efikasnost resinhronizacione terapije može se objasniti ekstenzivnim fibrozama miokarda, naročito nakon infarkta (ishemijske CMP), nakon kardiohirurških intervencija, miokardita etc. koji onemogućavaju dobijanje dobrih parametara za senzing i pejsing elektrode na željenom segmentu endokarda. Izražena insuficijencija desne komore, refrakturna MR ili pak loše pozicionirana elektroda za CS (anteriorni zid), usled nepovoljne anatomije samog venskog sistema srca samo su neka od objašnjenja za loš odgovor na CRT(15,16). Iz ovih razloga, i dalje se ulažu veliki naponi eksperata kako bi se blagovremeno utvrdili bilo klinički, elektrokardiografski i ehokardiografski parametri, koji bi ukazali na eventualni izostanak odgovora na CRT i tako povećao procenat pozitivnih odgovora na CRT.

## **II CILJEVI RADA**

Primarni cilj doktorske teze je ispitati i uporediti kliničke i funkcionalne parametre kod bolesnika sa CRT-P-om (grupa sa adekvatnim i neadekvatnim odgovorom), u komparaciji sa pacijentima sa implantiranim antibradikardnim DDDR pejsingom (kontrolna grupa).

Sekundarni cilj studije je analiza parametara na osnovu kojih se može predvidjeti povećana učestalost atrijalne fibrilacije, kao i utvrđivanje da li uspješna (adekvatna) resinhronizaciona terapija dovodi do manje učestalosti atrijalne fibrilacije.

### **III METODOLOGIJA**

#### **1. Kriterijumi za uključivanje u studiju**

Svi bolesnici prije uključivanja u studiju potpisuju dokument informativnog pristanka za uključivanje u studiju. Bolesnici koji odbijaju da potpišu ovaj dokument ne uključuju se u studiju.

Ova studija je prospektivna, sprovedeće se na Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd u periodu od januara 2016. do decembra 2022.godine. Odobrena je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (br.29/VI-15).

U studiju su uključivani pacijenti starosti između 32 i 83 godine, koji ispunjavaju sledeće kriterijume:

- Postojanje simptoma i znakova srčane slabosti, na osnovu kojih se bolesnik po funkcionalnom statusu svrstava u II, III ili IV grupu po NYHA klasifikaciji, u trajanju najmanje 6 meseci prije uključivanja u studiju
- Postojanje sistolne disfunkcije leve komore, definisano kao smanjena ejična frakcija leve komore od 35% i manje.
- Postojanje bloka leve grane Hissovog snopa na EKG-u, tj. postojanje proširenog QRS kompleksa od 130msec i više usled kompromitovanog intraventrikularnog sprovođenja.
- Optimalna farmakološka terapija srčane slabosti, koja uključuje inhibitore angiotenzin kovertujućeg enzima (ACE), ili blokatore angiotenzinskog receptora (AT1), zatim blokatore beta-adrenergičkog receptora, kao i aldosteronske antagoniste. Optimalna farmakološka terapija srčane slabosti mora biti uključena kod svakog pacijenta najmanje 6 meseci prije uključivanja u studiju, osim u slučajevima gdje postoje kontraindikacije ili neželjena dejstva-intolerancija za primjenu jednog ili više ovih lijekova

## **2. Kriterijumi za isključivanje iz studije**

U studiju se ne mogu uključiti bolesnici koji imaju:

- Akutni infarkt miokarda
- Akutni miokarditis
- Dekompenzovanu srčanu insuficijenciju
- Tokom studije biće isključeni svi pacijenti kod kojih bude neophodna nadogradnja CRT-P na CRT-D zbog novonastalih malignih poremećaja ritma, kao i onih kod kojih bude učinjena kardioverzija ili izolacija plućnih vena.

## **3. Klinički parametri**

Kod svih bolesnika se nakon uključivanja u studiju uzimaju anamnestički podaci (godište, pol), dosadašnja farmakološka terapija, određuje NYHA funkcionalna klasa, radi klinički pregled, snima standardni 12-kanalni EKG. Vrsta i količina diuretika, NYHA klasa, kao i širina QRS kompleksa određuju se dan prije implantacije CRT-a, kao i nakon 6 mjeseci, tj. 24 mjeseca.

## **4. Ehokardiografija**

Svi ehokardiografski pregledi, vršeni su od strane iskusnih ehokardiografista prije implantacije CRT, nakon 6 mjeseci od implantacije pejsmejkera i na kraju perioda praćenja, tj. nakon 24. mjeseca. Pregledi su obavljani pomoću aparata Vivid E 95, Siemens kompanije, korišćenjem transdjusera od 3.5 MHz.

Pacijenti su posmatrani u lijevom bočnom položaju, korišćeni su parasternalni i apikalni presjek (long axis, dvije i četiri šupljine) i standardni dvodimenzionalni i kolor Doppler.

U uzdužnom parasternalnom presjeku korišćenjem M-mod ehokardiografije, određivan je dijametar lijeve komore i lijeve pretkomore, dok je stepen mitralne regurgitacije određivan semikvantitativnom metodom na osnovu color Dopplera.

Pomoću modifikovane Simpsonove biplanarne metode dobijeni su volumeni lijeve komore i njena ejskciona frakcija. U apikalnim presjecima četiri, odnosno dvije šupljine, vršena su



mjerenja dijametara lijeve komore (ESD, EDD), prema vodičima Američkog društva za ehokardiografiju. (14)

## **5. Implantacija pejsmejкера sa resinhronizacionm funkcijom (CRT-P) i antibradikardnog pejsmejкера (DDDR)**

U Sali za EF, pod kontrolom RTG-a, nakon uobičajene prijeoperativne pripreme, pacijentima je implantiran CRT-P, tj. DDDR pacemaker, uz primjenu lokalne anestezije i analgosedaciju fentanilom i midazolamom. Preparacijom v.cephalice, odnosno punkcijom v. subclaviae plasirane su aktivna atrijalna (u desnu predkomoru) i aktivna ventrikularna elektroda (u apex desne komore) u slučaju implantacije DDDR pacemakera, tj. i treća elektroda, u slučaju implantacije CRT-P, u odgovarajuću granu koronarnog sinusa. Kada god je to anatomija venskog sistema srca dozvoljavala, elektroda za elektrostimulaciju lijeve komore je plasirana u lateralnu, odnosno posterolateralnu vensku granu koronarnog sinusa odnosno u rijetkim situacijama u anteriornu granu CS-a, ukoliko je anatomija istog bila nepovoljna. Pomoću specijalnih uvodnika preko žice, plasirana je bipolarna/quadripolarna elektroda opet u zavisnosti od anatomije u odgovarajuću granu koronarnog sinusa. Ukoliko nije bilo moguće pronaći adekvatnu lateralnu/posterolateralnu venu, elektroda za CS je plasirana u anteriornu ili anterolateralnu granu. Tokom implantacije, kao i na kraju procedure radjena je kontrola parametara za sve tri elektrode: senzinga signala, praga i impedance stimulacije.

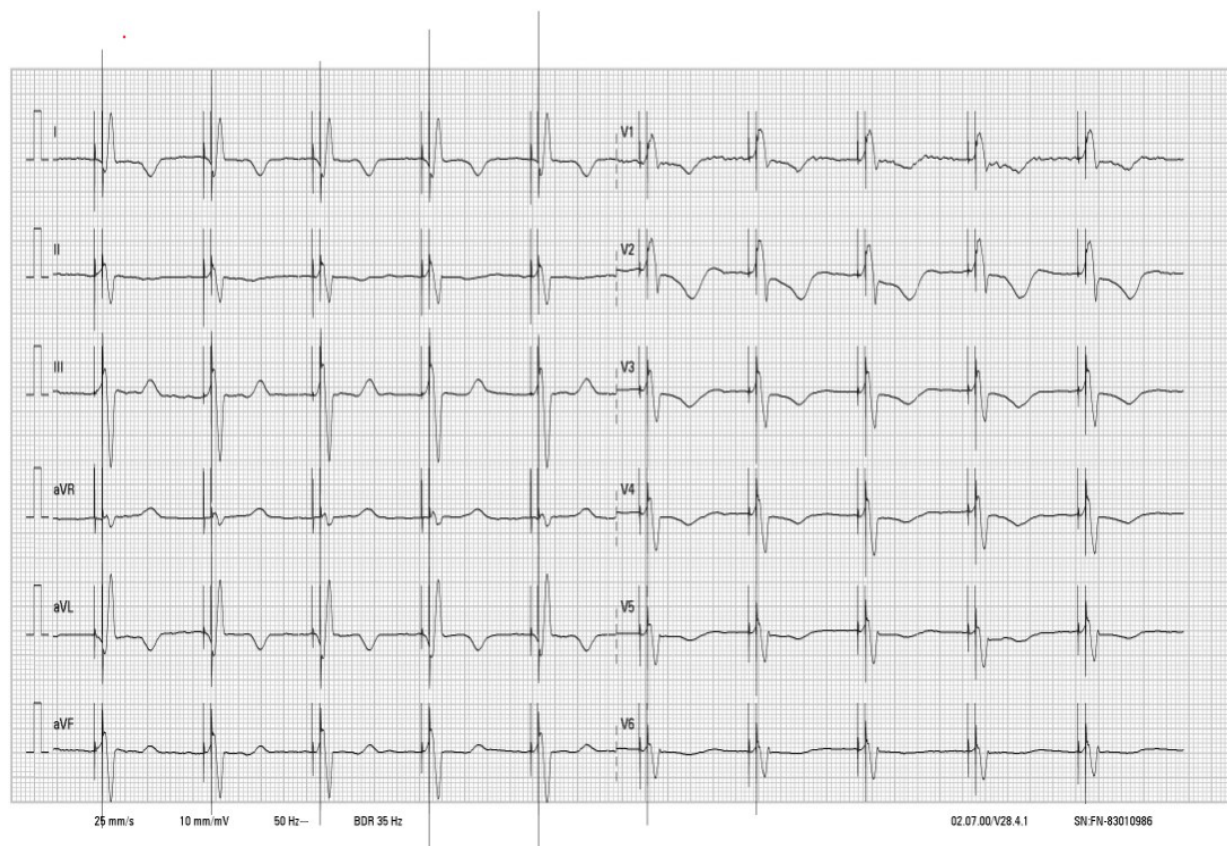
ID:  
Name:  
Age:  
Gender: Female

03-12-2018 08:13:12

Vent. Rate 62 bpm  
PR Interval --- ms  
QRS Duration 162 ms  
QT/QTc Interval 486/490 ms  
P/QRS/T Axes ---/32/156 deg  
QTc-Hodges

Ventricular pacing  
Pacemaker rhythm - no further analysis  
Abnormal ECG

Unconfirmed Diagnosis



Slika 1.- Izgled EKG zapisa nakon implantacije i dobre optimizacije CRT-P pejsmejкера (električna sinhronija)

## 6. Praćenje bolesnika

Bolesnici su pozivani na prvu kontrolu pejsmekera nakon mjesec dana, zatim nakon 3 mjeseca od implantacije. Na svakoj kontroli se provjeravan je prag stimulacije, senzing i impedanca za svaku od implantiranih elektroda, kao i procenat biventrikularnog pejsinga. Prilikom kontrole aparata, u memoriji pejsmejкера se provjerava da li je bilo značajnih ventrikularnih i atrijalnih poremećaja ritma. U slučaju malignih poremećaja ritma, non sustained i sustained VT, pacijentima se uvodi Amiodaron u terapiju i vrši nadogradnja na CRT-D, čime se automatski bolesnik isključuje iz studije.

Nakon 6 mjeseci od implantacije pejsmejкера, odnosno nakon 24 mjeseca, osim kontrole aparata (kontrola parametara elektroda, procenat VP), procjenjuje se i odgovor na resinhronizacionu terapiju. Nakon 6, tj. 24 mjeseca radi se i kontrolni EKG i mjeri širina QRS kompleksa, kao i ehokardiografska kontrola (ponovna procjena EFLK, prečnici LK EDD/ESD, kao i LP, stepen MR), vrši se korekcija terapije za HF, kao i diuretske terapije, procjenjuje NYHA klasa. Ukoliko je između dvije kontrole bolesnik hospitalno liječen u nekoj ustanovi, smatra se non-responderom. Uvidom u medicinsku dokumentaciju, anamnestički/heteroanamnestički utvrđuje se da li se radi o pogoršanju srčane slabosti kao razlogu hospitalnog liječenja. Telefonskim kontaktom sa članovima porodice bolesnika ili uvidom u njegovu medicinsku dokumentaciju, utvrđuje se smrtni ishod.

## 7. Definicija ishoda

Pozitivan ukupni odgovor na resinhronizacionu terapiju definiše se kao istovremeno postojanje reverznog remodelovanja LK i kliničkog odgovora na CRT.

Reverzno remodelovanje, tj. adekvatan odgovor na CRT pokazali su tzv. responderi, tj. pacijenti koji su tokom praćenja od 24 mjeseca popravili NYHA klasu za barem jedan stepen, poboljšali EFLK  $> 10\%$  i suzili QRS kompleksa na EKG za  $> 20\text{msec.}$ , bez hospitalizacije usled pogoršanja srčane slabosti tokom perioda praćenja.

Unutar grupe respondera, posebno su izdvojeni super-responderi, tj. high-responderi koji su pored svih navedenih karakteristika imali povećanje EF  $> 20\%$  nakon 24 mjeseca.

Bolesnici kod kojih u toku praćenja nastupi smrtni ishod bilo koje etiologije, nemaju pozitivan klinički odgovor na CRT, te se smatraju non-responderima. I kao što je već rečeno, bolesnici koji su u toku 24 mjeseca bili hospitalizovani zbog pogoršanja srčane slabosti, smatraju se, po definiciji, kliničkim non-responderima na resinhronizacionu terapiju.

Svi pacijenti kod kojih bude neophodna nadogradnja CRT-P na CRT-D zbog novonastalih malignih poremećaja ritma, kao i onih kod kojih bude učinjena kardioverzija ili izolacija plućnih vena, biće isključeni iz studije.

## IV Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka je rađena uz pomoć specijalizovanog softvera IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) and R-4.0.0. software (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Podaci su opisani sledećim metodama deskriptivne statistike:

- za kontinuirane varijable: aritmetička sredina i standardna devijacija
- za kategoričke varijable: apsolutne i relativne frekvencije

Parametri kliničkog odgovora na CRT (NYHA, LVEDD, LVESD, LVEF) su mjereni posle 6 i 24 mjeseca. Odgovor na CRT je analiziran pomoću ANOVA za ponovljena mjerenja za parametarska (LVEDD, LVESD, LVEF), odnosno Friedman-ovom ANOVOM (sa post-hoc Wilcoxon-ovim testom ekvivalentnih parova) za neparametarska obilježja.

Demografske, kliničke, elektrokardiografske i ehokardiografske karakteristike, kao i učestalost atrijalne fibrilacije upoređivane su između grupa bolesnika sa i bez reverznog remodelovanja nakon 6 mjeseci i nakon 24 od implantacije CRT. Poredili su se I klinički I funkcionalni parametric pacijenata sa CRT u odnosu na bolesnike sa antibradikardnim pejsmejkerom. Pri čemu, za parametarska obilježja primjenjivan je studentovov T test, dok je za neparametarska obilježja korišćen Hi- kvadrat test.

Za poredjenje NYHA klasa, kao i ehokardiografskih parametra (sistolna funkcija lijeve komore, dimenzije LK, dijametar lijeve predkomore stepen mitralne regurgitacije), korišćen je Hi-kvadrat test za obilježja koja nisu parametarska, odnosno studentov T test za parametarska obilježja. Pearson-ova linearna korelacija je korišćena za procjenu povezanosti parametarskih obilježja (koeficijent korelacije  $r$ ), a Spearmanova korelacija ranga (koeficijent korelacije ranga  $\rho$ , rho) za procjenu neparametarskih obeležja (NYHA).

Nezavisne varijable koje bile značajne u univarijantnim modelima, korištene su kao nezavisne varijable u multivarijantnom modelu. Sa intervalom povjerenja od 95% izražen je standardizovani logistički regresioni koeficijent. Statistički signifikantnim, smatrane su sve p- vrijednosti manje od 0,05.

## V REZULTATI

### 1. Opšti podaci prije implantacije pejsmejкера

U studiju je uključeno 200 bolesnika, 130 kojima je implantiran CRT-P pacemaker i 70 pacijenata kojima je implantiran dvokomrski pacemaker DDDR.

#### 1.1. Opšti podaci bolesnika sa CRT-P pejsmejkerom

Tokom perioda praćenja pacijenata sa implantiranim CRT-P pacemakerom, njih 130, iz studije su isključena 4 pacijenta (dva pacijenta zbog persistentne atrijalne fibrilacije, refrakterne na medikamentoznu terapiju i potrebe za kardioverzijom i dva pacijenta zbog malignih poremećaja ritma tipa ns VT i potrebe za nadogradnju na CRT-D sistem). U nastavku je obrađivano 126 bolesnika.

U grupi pacijenata sa implantiranim CRT-P pejsmejkerom, njih 126, prosječne starosti  $63,8 \pm 9,1$  godina, više od tri četvrtine činili su muškarci 98 (77,8%). Neishemijsku etiologiju srčane slabosti je imalo 64 pacijenta (50,8%), ishemijsku 49 (38,9%) i valvularnu najmanje, samo njih 13 (10,3%). Bazične karakteristike populacije sa CRT-P pejsmejkerom (n=126) prikazane su na Tabeli br. 1.

Svi pacijenti kojima je implantiran CRT-P pejsmejker bili su minimum 6 mjeseci prije ugradnje na optimalnoj medikamentoznoj terapiji za srčanu slabost. Na prijemu 86,5% (109) bolesnika je bilo na terapiji beta blokatorima, 90,5% (114) na ACEI/ATI, 77% (97) na antagonistima mineralokortikoidnih receptora (Spirinolacton, Eplerenon). Na samom početku studije na Amiodaronu je bilo 29,4% (37) pacijenata, na antikoagulantnoj terapiji OAC/NOAC njih 58,7% (74) bolesnika, što je takodje prikazano na Tabeli br.1.

**Tabela br. 1 Bazične karakteristike populacije pacijenata sa CRT-P (n=126)**

<b>Varijabla</b>	<b>n=126</b>
Starost, as $\pm$ sd	63,8 $\pm$ 9,1
Pol, n (%)	
muški	98 (77,8%)
ženski	28 (22,2%)
CMP vrsta, n (%)	
neishemijska	64 (50,8%)
ishemijska	49 (38,9%)
valvularna	13 (10,3%)
Farmakoterapija N (%)	
<b>HF</b>	
beta-adrenergički blokatori	109 (86.5%)
ACE-I/ARB	114 (90.5%)
MRA	97 (77.0%)
<b>AF</b>	
Amiodaron	37 (29.4%)
OAC/NOAC	74 (58.7%)

## **2. Ehokardiografski podaci pacijenata sa CRT pejsmejkerom**

Prosječna vrijednost LVEDD kod bolesnika za CRT, koji su uključeni u studiju, iznosila je 66,1 $\pm$ 7,1mm, LVESD 51,2  $\pm$  8,0mm, dok je za ejectionu frakciju iznosila 20,6  $\pm$  6,9%. Srednja vrijednost dimenzije lijeve pretkomora mjerene iz uzdužnog parasternalnog presjeka je iznosila 44,8  $\pm$  4,7 mm. Mitralna regurgitacija semikvantitativno procijenjena na 3+, nadjena je kod 21 (16,7%) bolesnika, na 2+ kod 55 (47,7%) i kod njih 50 (39,7%) 1+.

Kliničke, elektrokardiografske i ehokardiografske karakteristike pacijenata na početku, nakon 6 i 24 mjeseca prikazane su u Tabeli br.3.

### 3. Implantacija CRT-P pejsmejker

Na početku studije, kod 130 bolesnika implantiran je CRT-P pejsmejker, dok je 70 pacijenta koji su činili kontrolnu grupu, dobilo antibradikardni pejsmejker mod DDDR. Prosječna dužina intervencije prilikom implantacije CRT-P sistema, bila je  $73,6 \pm 31,4$  minuta, dok je  $16,3 \pm 8,9$  min iznosila prosječna dužina izolženosti RTG zracima. Za atrijalnu elektrodu prosječni parametri su iznosili : prag stimulacije  $0,6 \pm 0,3$  V, senzing  $3,9 \pm 2,6$ mV i impedanca  $647,5 \pm 165,6$  oma. Za RV elektrodu: prag  $0,73 \pm 0,412$  V, sensing  $18,4 \pm 78,3$ mV i impenadca  $947,3 \pm 219,9$  oma i za LV elektrodu: prag  $1,35 \pm 0,74$  V, sensing  $20,8 \pm 7,8$  mV i otpor  $1226,1 \pm 241,0$  oma. Elektroda za lijevu komoru (bipolarna/quodripolarna) plasirana je pomoću posebnog uvodnika za koronarni sinus. Kod 26 (47,3%) bolesnika elektroda za LV je plasirana u posterolateralnu granu CS-a, u 22 (40,0%) bolesnika u lateralnu, a kod 3 (5,5%) bolesnika u anteriornu granu, zbog anatomske izmijenjenosti ili nemogućnosti kanulacije lateralne/posterolateralne grane CS-a. Pozicija elektrode za CS prikazana je na Tabeli br. 2. Tokom perioda praćenja procenat ventrikularnog pejsinga je morao biti veći od 85%, što je ujedno bio minimalan procenat pejsinga, dok je maksimalan iznosio 99%. Prosječan procenat VP nakon 24 mjeseca je iznosio  $96,4 \pm 3,5\%$ .

**Tabela br.2** Pozicija electrode za CS

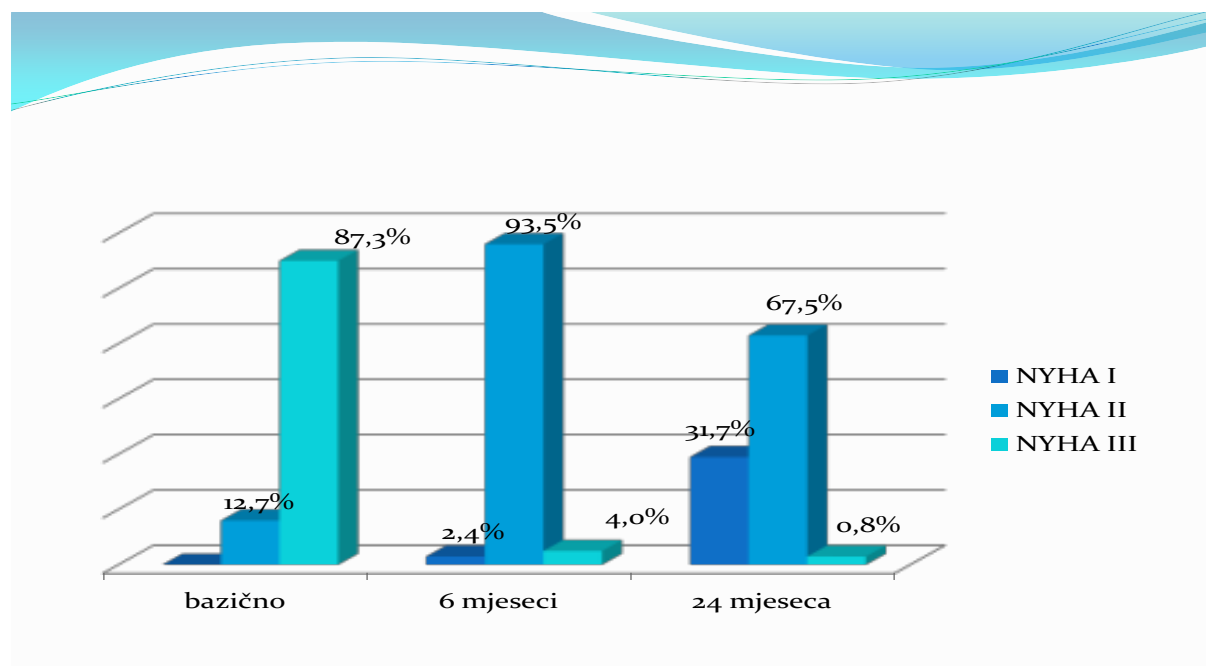
RTG položaj CS, n (%)	
lateralni	61 (48,4%)
anteriorni	8 (6,3%)
posterolateralni	57 (45,2%)
Ventrikularni pejsing, as $\pm$ sd	96,4 $\pm$ 3,5



#### 4. Efekti resinhronizacione terapije

Tokom perioda praćenja od 24 mjeseca, od ukupno 130 bolesnika kojima je implantiran CRT-P pejsmejker njih 3(4,5%) je umrlo, i to u 3. i 5. mjesecu nakon implantacije CRT-P pejsmejker, dva pacijenta sa ischemijskom CMP i jedan bolesnik u 8. mjesecu sa valvularnom CMP. Sva tri pacijenta su označena kao non-responderi. Tokom perioda praćenja njih 11(8,7%) je hospitalizovano i to 7(5,5%) zbog pogoršanja srčane slabosti, te su oglašeni non-responderima, dok je kod 2(1,6%) pacijenta morala biti uradjena kardioverzija zbog nemogućnosti adekvatne kontrole komorskog odgovora usled perzistentne atrijalne fibrilacije i ti pacijenti su isključeni iz daljeg praćenja, kao i 2(1,6%) pacijenta kod kojih je morala biti uradjena nadogradnja na CRT-D sistem, zbog vidjenih malignih poremećaja ritmma, po tipu nsVT na kontrolama aparata.

Tokom studije, prosječna vrijednost NYHA klase se značajno smanjila ( $p < 0,001$ ). Na početku ispitivanja 110(87,3%) bolesnika je pripadalo NYHA III klasi, nakon 6 mjeseci njih samo 5(4,0%). Dok je na kraju ispitivanja samo jedan pacijent(0,8%) pripadao NYHA III klasi. Promjena prosječne vrijednost NYHA klase nakon 6 i 24 mjeseca nakon implantacije CRT pejsmejker je prikazana na Grafikonu br.1

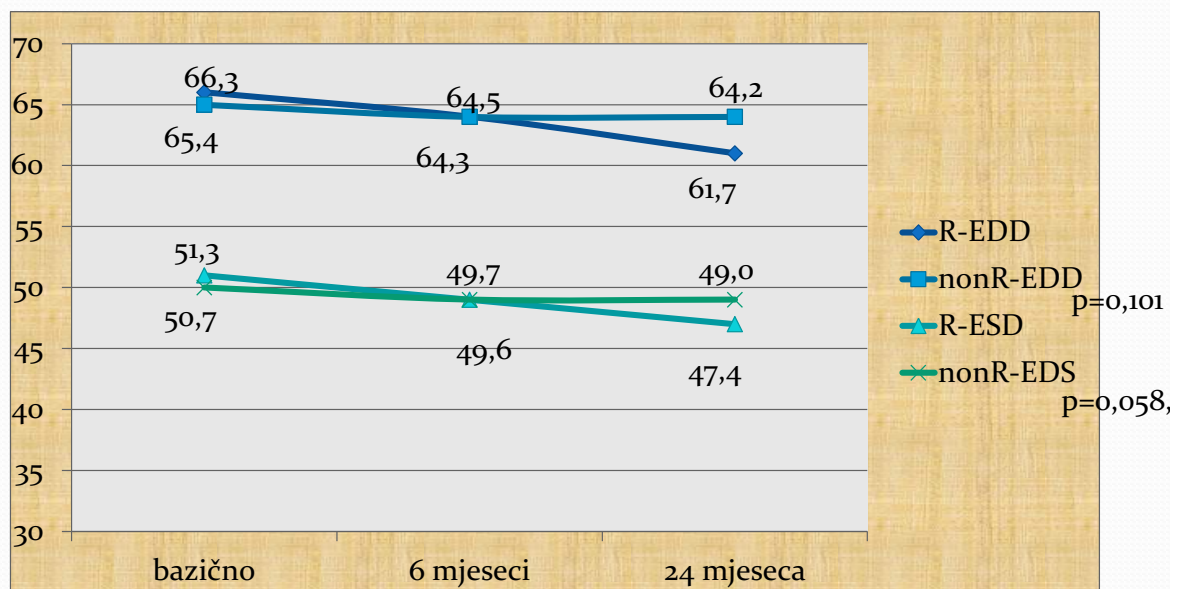


**Grafikon br.1 NYHA klasa kod pacijenata sa CRT-P tokom perioda praćenja**

Tokom perioda praćenja, kod svih pacijenata sa implantiranim CRT-P pejsmejerom došlo je i do veoma značajne redukcije diuretske terapije furosemidom ( $p < 0,001$ ) i prelaska sa furosemida na tiazidne diuretike. Na početku ispitivanja 3(2,4%) pacijenta su bila na 500mg furosemida, već nakon 6 mjeseci nije bio nijedan pacijent. Na dozi od 250mg furosemida bio je 21(16,7%) bolesnik, nakon 6 mjeseci samo 2(1,6%) pacijenta su ostala na toj dozi, a nakon 24 mjeseca samo 1(0,8%) bolesnik. Na 80mg furosemida na početku studije bila su 23(18,3%) pacijenta, nakon 6 mjeseci 20(16,1%) i nakon 24mjeseca samo 7(5,7%) bolesnika. Na dozi od 40mg bilo je najviše pacijenata na početku studije, njih 79(62,7%), da bi taj broj porastao nakon 6 mjeseci na 99(79,8%) zbog prelaska pacijenata sa više doze od 80 mg na niže doze furosemida 40mg. Na kraju studije 57(46,3%) pacijenta je ostalo na ovoj zadovoljavajućoj dozi od 40mg furosemida. Na početku ispitivanja nije bilo pacijenata na tzv. "slabijim" tiazidnim diureticima, nakon 6 mjeseci prevedena su 3(2,4%) bolesnika sa furosemida 40mg na tiazidne diuretike, dok je na kraju ispitivanja čak 57(46,3%) pacijenta bilo na slabijim tiazidnim diureticima. Značajna redukcija u dozi i vrstama diuretika za sve pacijente sa implantiranim CRT-P pejs mejerom ( $n=126$ ) tokom studije, prikazana je u Tabeli br.3

Tokom studije, dužina trajanja QRS kompleksa se sa  $167,6 \pm 14,3$  msec prije implantacije CRT pejsmejkera, smanjila na  $135,5 \pm 10,4$  msec nakon 6 meseci ( $p < 0,001$ ), odnosno na  $131,7 \pm 11,7$  msec nakon 24 mjeseca ( $p < 0,001$ ). Što je takodje prikazano u Tabeli br.3.

Efekat resinhronizacione terapije se ogledao i u promjeni ehokardiografskih parametara. LVEDD se sa vrijednosti prije implantacije od  $66,1 \pm 7,1$  mm, smanjila na  $64,3 \pm 6,7$  mm nakon 6 mjeseci, odnosno na  $62,2 \pm 7,4$  mm nakon 24 mjeseca praćenja. Vrijednost LVESD se sa  $51,2 \pm 8,0$  mm, prije implantacije smanjila na  $49,6 \pm 7,8$  mm nakon 6 mjeseci, odnosno na  $47,7 \pm 7,6$  mm nakon 24 mjeseca (Grafikon br.2), dok se ejectiona frakcija lijeve komore povećala sa  $20,6 \pm 6,9\%$  na  $24,9 \pm 7,8\%$  nakon 6 mjeseci, tj. na  $32,9 \pm 9,3\%$  nakon 24 mjeseca (Tabela 5). U Tabeli 3 prikazane su i značajne promjene u smanjenju stepena MR, kao i nesignifikantno ( $p=0,07$ ) uvećanje dimenzija LP sa  $44,8 \pm 4,7$  mm, na  $45,0 \pm 4,7$  mm nakon 6 mjeseci, odnosno  $45,3 \pm 5,0$  mm na kraju ispitivanja.



**Grafikon br 2. Promjena ehokardiografskih parametara ( EDD, ESD) tokom 24 mjeseca u grupi pacijenata sa CRT (responderi I nonresponderi)**

**Tabela br.3 Kliničke, elektrokardiografske i ehokardiografske karakteristike kohorte za CRT (n = 126) – bazično, nakon 6 mjeseci i nakon 24 mjeseca**

Varijabla	Prijem	Nakon 6 mjeseci	Nakon 24 mjeseca	p sveukupno	p prijem-6m	P prijem-24m	P 6m-24m
NYHA, n (%)							
0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,4%)	39 (31,7%)				
1	16 (12,7%)	116 (93,5%)	83 (67,5%)	<0,001	<0,001	<0,001	0,014
2	110 (87,3%)	5 (4,0%)	1 (0,8%)				
3							
Diuretik, n (%)							
tiazidni	0 (0,0%)	3 (2,4%)	58 (47,2%)				
furosemid 40mg	79 (62,7%)	99 (79,8%)	57 (46,3%)				
furosemid 80mg	23 (18,3%)	20 (16,1%)	7 (5,7%)	<0,001	0,005	<0,001	<0,001
furosemid 250mg	21 (16,7%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)				
furosemid 500 mg	3 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)				
QRS, as±sd	167,6±14,3	135,5±10,4	131,7±11,7	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
EDD, as±sd	66,1±7,1	64,3±6,7	62,2±7,4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ESD, as±sd	51,2±8,0	49,6±7,8	47,7±7,6	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
EF, as±sd	20,6±6,9	24,9±7,8	32,9±9,3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
LP, as±sd	44,8±4,7	45,0±4,7	45,3±5,0	0,070			
MR, n (%)							
1	50 (39,7%)	94 (75,8%)	103 (83,7%)				
2	55 (43,7%)	29 (23,4%)	19 (15,4%)	<0,001	<0,001	1,000	<0,001
3	21 (16,7%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)				

Rezimirano, tokom perioda praćenja od 24 mjeseca, kao rezultat resinhronizacione terapije došlo je do statistički značajnog sniženja stepena NYHA ( $p < 0,001$ ), stepena primjene diuretika ( $p < 0,001$ ), tj. do **kliničkog poboljšanja**.

Došlo je do značajnog sužavanja QRS ( $p<0,001$ )- tj. do **električnog remodelovanja miokarda**.

Tokom ispitivanog vremena došlo je do statistički značajnog, povećanja EF ( $p<0,001$ ), sniženja vrijednosti ESD ( $p<0,001$ ) i EDD ( $p<0,001$ )-**strukturnog remodelovanja LK**.

Značajno se smanjio i stepena MR ( $p<0,001$ ), što se indirektno odrazilo i na **neznačajno uvećanje vrijednosti LP** ( $p=0,070$ ).

Na osnovu ovih rezultata parametra, kao pokazatelja reverznog remodelovanja LK , a prema kriterijumima koji u navedeni u metodologiji istraživanja, od 126 pacijenata, 100 bolesnika je imalo pozitivan odgovor na resinhronizacionu terapiju, tj. može se smatrati responderima na CRT, što čini 79,4 % ukupnog broja bolesnika (Tabeli br. 4).

**Tabela br. 4** Odgovor na resinhronizacionu terapiju

Odgovor CRT, n (%)	
responder	100 (79,4%)
nonresponder	26 (20,6%)

Kod 28 bolesnika (22,2%), došlo je do povećanja EFLK za 20% i više, pa su okarakterisani kao super-responderi na CRT. Svih 28 bolesnika je imalo i pozitivan klinički odgovor na CRT. Tokom daljeg praćenja super-respondera do kraja 2023. godine, njih 26(92,9%) su ostali super-responderi, tj. održali EFLK uvećanu za 20% i više, dok je kod 2(7,1%) super-respondera registrovan pad EFLK nakon 24 mjeseca (za 10, odnosno 20%).

Responderi su u komparaciji sa nonresponderima imali manji broj hospitalizacija usled srčane slabosti (log rank 28,323,  $p<0,01$ ).

## **5. Poredjenje različitih parametara u grupi sa i bez reverznog remodelovanja**

U našoj studiji, bilo je 100(79,4%) pacijenta koji su pokazali adekvatan odgovor na CRT-P, tzv. respondera. Responderi su tokom praćenja od 24 mjeseca uspjeli da remodeluju lijevu komoru, njene dijemetre i smanje stepen MR, tj. ispune sve navedene kriterijume: kliničko poboljšanje za barem jednu NYHA klasu, ehokardiografsko poboljšanje EF > 10% i suženje QRS kompleksa na EKG za > 20msec., kao i odsustvo hospitalizacije tokom perioda praćenja. Za razliku od njih 26 pacijenata (20,6%) nije uspjelo da remodeluje LK i ispuni kriterijume za pozitivan odgovor na resinhronizacionu terapiju.

Uporedili smo učestalosti pojedinih kliničkih, elektrokardiografskih i ehokardiografskih karakteristika, kao i srednje vrijednosti pojedinih kontinuiranih varijabli u grupama bolesnika sa i bez reverznog remodelovanja, što je i prikazano u Tabeli br.5.

**Tabela br.5** Kliničla, elektrokardiografska i ehokardiografska evaluacija responera i non-respondera tokom perioda praćenja od 24 mjeseca

Varijabla	Grupe	Prijem	nakon 6mj	Nakon 24mj	p-value sveukupno	
NYHA, N (%)	R	0 (0,0%)	3 (3,0%)	37 (37,0%)	<0,001	
		1	10 (10,0%)	63 (63,0%)		
		2	90 (90,0%)	0 (0,0%)		
3	nonR	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (8,7%)	<0,001	
		6 (23,1%)	22 (91,7%)	20 (87,0%)		
		20 (76,9%)	2 (8,3%)	1 (4,3%)		
	p-value*	0,076	0,150	0,004		
Diuretik, N (%) tiazidni furosemid 40mg furosemid 80mg furosemid 250mg furosemid 500 mg	R	0 (0,0%)	1 (1,0%)	53 (53,0%)	<0,001	
		67 (67,0%)	84 (84,0%)	43 (43,0%)		
		18 (18,0%)	14 (14,0%)	3 (3,0%)		
	nonR	13 (13,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	<0,001	
		2 (2,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
		0 (0,0%)	2 (8,3%)	5 (21,7%)		
		12 (46,2%)	15 (62,5%)	14 (60,9%)		
		5 (19,2%)	6 (25,0%)	4 (17,4%)		
		8 (30,8%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)		
		1 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
	p-value*	0,029	0,377	0,003		
QRS msec (as±sd)	R	167,2±14,1	135,4±10,3	131,3±11,7	<0,001	
	nonR	169,1±15,3	136,1±11,2	133,5±11,9	<0,001	
	p-value*	0,562	0,777	0,424		
EDD mm (as±sd)	R	66,3±7,2	64,3±6,8	61,7±7,3	<0,001	
	nonR	65,4±6,8	64,5±6,8	64,2±7,4	0,101	
	p-value*	0,557	0,887	0,072		
ESDmm (as±sd)	R	51,3±8,0	49,6±7,7	47,4±7,3	<0,001	
	nonR	50,7±8,3	49,7±8,1	49,0±8,7	0,058	
	p-value*	0,762	0,995	0,372		
EF% (as±sd)	R	20,7±6,6	25,8±7,4	35,0±8,2	<0,001	
	nonR	20,4±8,5	21,3±8,7	23,7±8,4	<0,001	
	p-value*	0,910	0,013	<0,001		
LPmm (as±sd)	R	44,5±4,8	44,6±4,8	44,8±5,0	0,346	
	nonR	45,9±3,8	46,3±4,0	47,3±4,7	0,022	
	p-value*	0,197	0,123	0,035		
MR, N (%)	R	39 (39,0%)	79 (79,0%)	86 (86,0%)	<0,001	
		1	43 (43,0%)	21 (21,0%)		14 (14,0%)
		2	18 (18,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)
	3	nonR	11 (42,3%)	15 (62,5%)	17 (73,9%)	<0,001
			12 (46,2%)	8 (33,3%)	5 (21,7%)	
		3 (11,5%)	1 (4,2%)	1 (4,3%)		
	p-value*	0,572	0,076	0,139		

R-reponder, nonR-non responder, \*p-value međugrupnih razlika

Skraćenice: EDD-end-diastolic diameter; ESD-end-systolic diameter dijametar; LA-left atrium; LVEF-left ventricular ejection fraction; MR-mitral regurgitation; NYHA New York Heart Association.

Bolesnici u grupi sa reverznim remodelovanjem, tj. **responderi** su pokazali signifikantno kliničko poboljšanje, značajnije smanjenje doze diuretika, ubjedljivije skraćenje QRS kompleksa nakon implantacije CRT-P pejsmejкера, značajnu redukciju vrijednosti dijametara lijeve komore, manji stepen MR, kao i više vrijednosti ejection frakcije, nakon 24 mjeseca praćenja. Dok je grupa **non-respondera** pokazala značajno uvećanje LP ( $p=0,022$ ), što se pokazalo i kao jedan od prediktora za veću učestalost atrijalne fibrilacije. Značajno uvećanje LP kod non-respondera se može objasniti i neznačajnim smanjenjem EDD ( $p=0,101$ ) i ESD ( $p=0,058$ ), tj. odsustvom remodelovanja LK na kraju perioda ispitivanja.

Značajno kliničko poboljšanje je potvrđeno i kod respondera sa početka studije, nakon 6 mjeseci i nakon 24 mjeseca. Od ukupno 100 respondera na početku studije čak 90(90,0%) bolesnika je pripadalo NYHA III klasi, a nakon 6 mjeseci bila su samo 3(3,0%) pacijenta, da bi nakon 24 mjeseca i oni prešli u NYHA II klasu. Tako da je NYHA II klasi u grupi respondera na početku ispitivanja pripadalo 10(10%) pacijenata, nakon 6 mjeseci taj broj se povećao na 94(94%), zbog prelaska pacijenata iz lošije NYHA III klase u funkcionalno bolju NYHA II klasu. Da bi nakon 24 mjeseca broj pacijenata u NYHA II klasi u grupi respondera iznosio 63(63,0%) bolesnika. U prvoj NYHA klasi na početku studije nije bilo pacijenata, nakon 6 mjeseci bila su 3 (3,0%), a nakon 24 mjeseca čak 37(37%) pacijenata smanjila ( $p<0,001$ ).

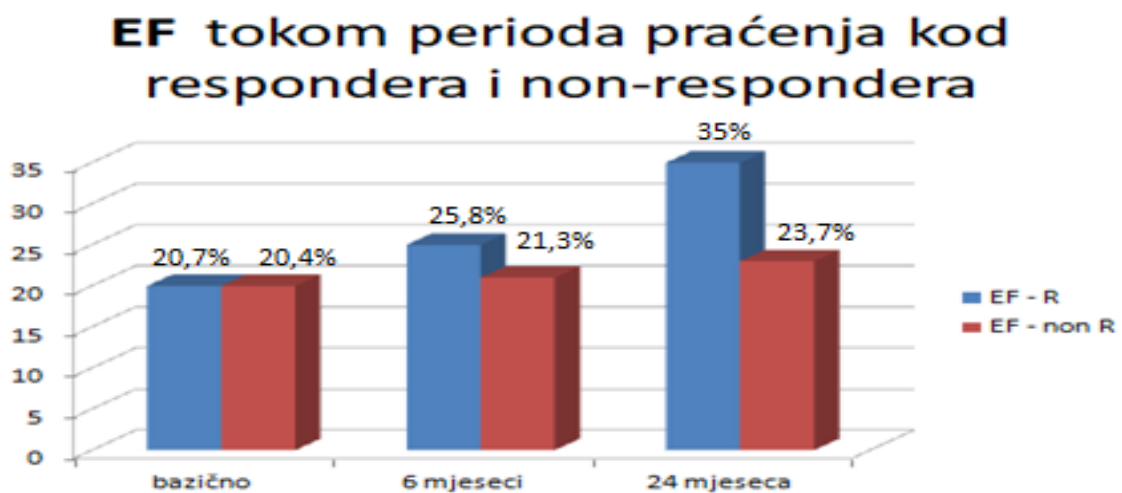
I u grupi non-respondera registrovano je veoma značajno kliničko poboljšanje u NYHA klasi. Od 26 non-respondera, njih čak 20(76,9%) je pripadalo NYHA III klasi na početku studije, nakon 6 mjeseci taj broj se značajno smanjio na 2(8,3%),  $p<0,001$ . NYHA II klasi je pripadalo 6(23,1%) bolesnika na početku studije, da bi se taj broj značajno povećao na 22(91,7%) čak i u grupi non-respondera i na kraju studije bio 20(87,0%).

Značajno kliničko poboljšanje je dokazano u obje grupe pacijenata ( $p<0,001$ ), tako da nije bilo statistički značajne razike između respondera i non-respondera nakon 6 mjeseci ( $p=0,15$ ), ali je došlo do značajnijeg poboljšanja u NYHA klasi u grupi respondera nakon 24 mjeseca ( $p=0,004$ ).



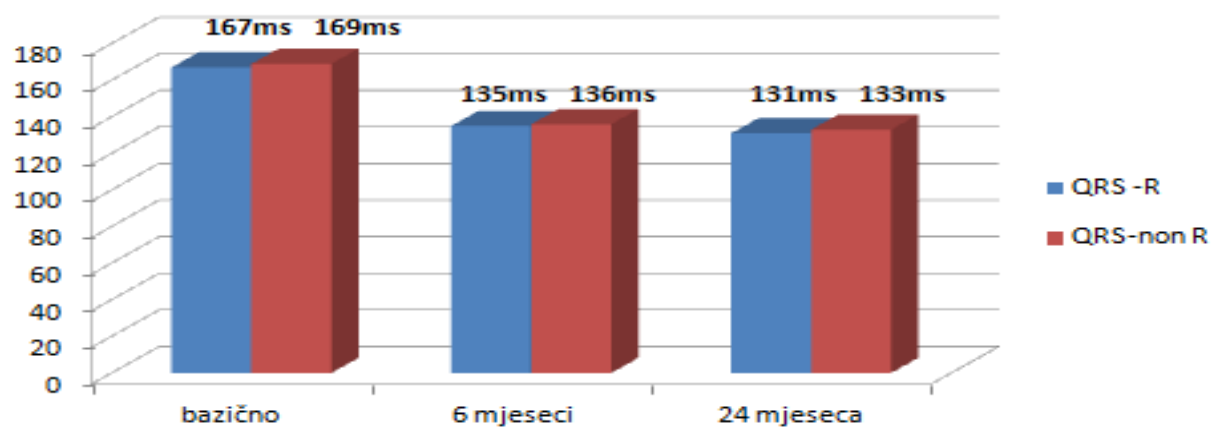
Veoma značajno poboljšanje u smislu smanjenja doze i vrste diuretika bilo je i u grupi respondera(100) i u grupi non-respondera(26), nakon 6 prvih mjeseci ( $p=0,377$ ). Ali nakon 24 mjeseca praćenja responderi su pokazali značajnije smanjenje diuretika od non-respondera ( $p=0,003$ ), što je prikazano takodje u Tabeli br.5.

Ako posmatramo po grupama, značajno elektrokardiografsko poboljšanje imale su obje grupe pacijenata. Kod respondera je dužina trajanja QRS kompleksa na početku bila  $167\pm 14,1$ , nakon 6 mjeseci se smanjila na  $135\pm 10,3$ , nakon 24 mjeseca je iznosila  $131,3\pm 11,7$ , ( $p<0,001$ ).Slično se dogodilo i u grupi non-respondera. Na početku ispitivanja u grupi non-respondera QRS kompleks je bio nešto veći nego u grupi respondera  $169,1\pm 15,3$ , ali ne statistički značajno  $p=0,56$ . Nakon 6 mjeseci značajno je redukovana je dužina QRS-a na  $136,1\pm 11,2$ , a nakon 24 mjeseca na  $133,5\pm 11,9$ msec( $p<0,001$ ). Dakle u obje grupe pacijenata sa CRT-P pejsmejkerom značajno su redukovale dužine trajanja QRS kompleksa, i u tome nije bilo značajne razlike među njima ni nakon 6 mjeseci ( $p=0,562$ ), niti na kraju studije ( $p=0,424$ ), što je prikazano u Grafikonu br.3



**Grafikon br.2 EFLK kod responera i nonrespondera tokom 24 mjeseca**

## Skraćenje QRS-kompleksa kod respondera i nonrespondera

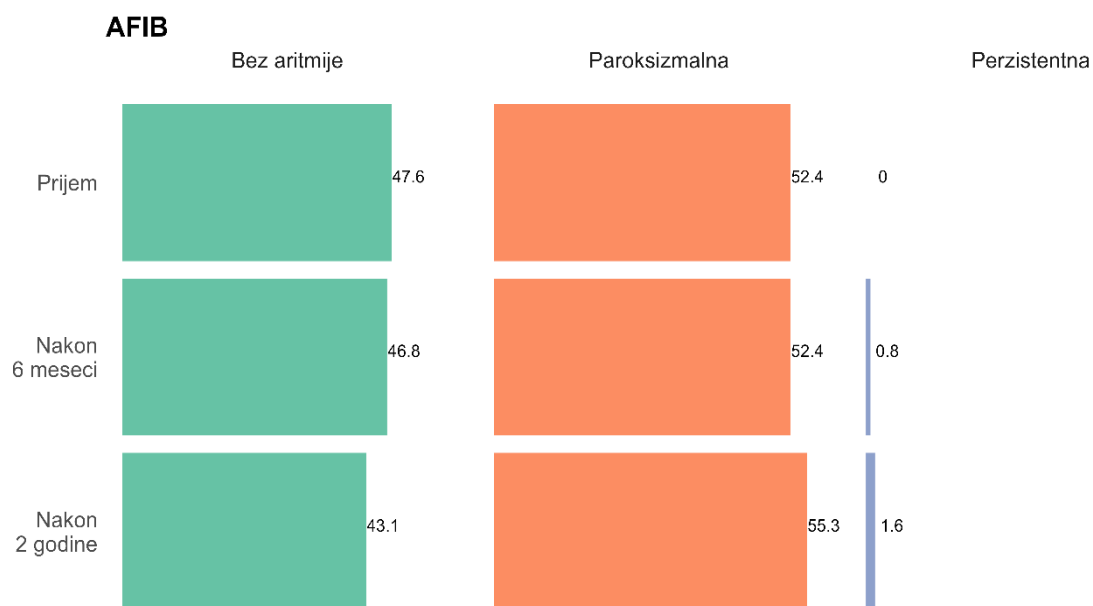


Grafikon br.3 Skraćenje dužine QRS kompleksa kod respondera i nonrespondera tokom 24 mjeseca

## 6. Učestalost pojave atrijalne fibrilacije kod pacijenata sa CRT-P pejsmejkerom

Učestalost AF u grupi pacijenata sa CRT-P pejsmejkerom, na prijemu iznosila je 52,4%, nakon 6 mjeseci bila je 53,2%, dok je nakon 24 mjeseca od prijema iznosila 56,9%.

Tokom ispitivanog perioda došlo je do statistički značajnog porasta učestalosti AF ( $B=2,058$ ;  $p<0,001$ ), što je prikazano na Dijagramu br.1.



**Dijagram br.1** Učestalost atrijalne fibrilacije u grupi pacijenata sa CRT-P pejsmejkerom bazično, nakon 6 mjeseci i nakon 24 mjeseca

## 7. Učestalost atrijalne fibrilacije kod respondera i nonrespondera

	Group	Pre-Implantation	6 Months	24 Months	<i>p</i> -Value Overall
Atrial fibrillation N (%)	R	45 (45.0%)	46 (46.0%)	50 (50.0%)	<0.001
	nonR	21 (80.8%)	20 (83.3%)	20 (87.0%)	<0.001
	<i>p</i> -value *	0.001	0.001	0.001	

Abbreviations: NonR = non-responder; R = responder. \* *p*-value of intergroup differences.

**Tabela br.6** Učestalost AF kod R-respondera i nonResondera

Kada se analizira učestalost AF odvojeno po grupama onih koji su odgovorili i onih koji nisu odgovorili na CRT terapiju, uočava se porast učestalosti pojave AF (tabela br.6). Iako se čini da je apsolutni broj pacijenata sa AF u grupi non-respondera opadajući u tabeli 6, učestalost AF je zapravo rasla zbog osipanja u ovoj grupi (tri pacijenta tokom perioda istraživanja su preminula). Učestalost AF je bila značajno niža u grupi respondera tokom čitavog perioda praćenja ( $p < 0,001$ ).

## VI KONTROLNA GRUPA

### 1. Opšti podaci kontrolne grupe

U kontrolnoj grupi bilo je 70 pacijenta sa implantiranim antibradikardnim pejsmejkerom mod DDDR. Jedan pacijent je preminuo nakon 7 mjeseci od implantacije.

Prosječna starost u kontrolnoj grupi iznosila je 63,8±9,1god. Najmladji pacijent imao je 28 godina, najstariji 85 godina. Ispitanici su bili domanantno muškog pola, njih 53 (75,7%). Bazične karakteristike kontrolne grupe prikazane su u Tabeli br. 7.

Varijabla	n=70
Starost, as±sd	63,8±9,1
Pol, n (%)	
muški	53 (75,7%)
ženski	17 (24,3%)

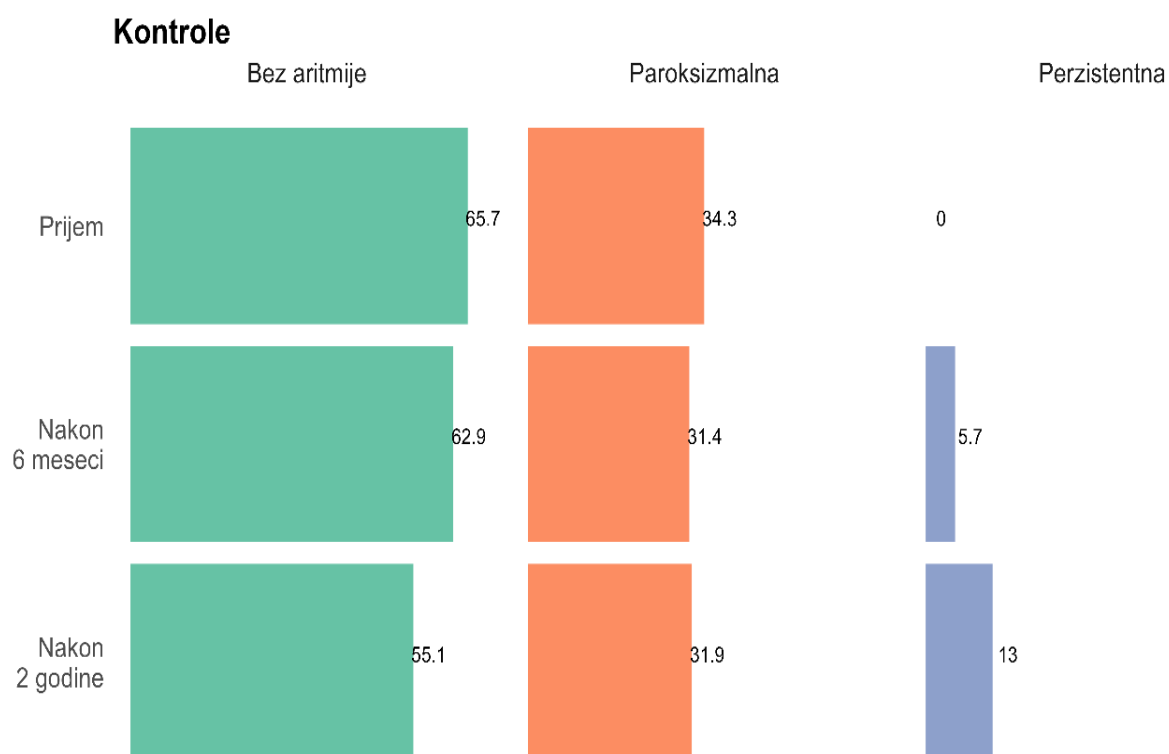
**Tabela br. 7** Deskriptivne sociodemografske karakteristike kontrolne grupe

### 2. Ehokardiografske karakteristike kontrolne grupe

Tokom perioda praćenja, u kontrolnoj grupi pacijenata, nije došlo do značajnog uvećanja LP (sa39,4±3,3mm na 40,4±3,7mm), kao ni do značajnog smanjenja EFLK (sa 50,2±7,4 % na 47,4±9,7%), nakon 24 mjeseca.

### 3. Učestalost atrijalne fibrilacije u kontrolnoj grupi tokom perioda praćenja od 24 mjeseca

Zato je u kontrolnoj grupi, tokom ispitivanog perioda došlo je do statistički značajnog porasta učestalosti atrijalne fibrilacije ( $B=14,991$ ;  $p<0.001$ ). Paroksizmalnu atrijalnu fibrilaciju, imalo je 35(34,3%) pacijenta, nakon 6 mjeseci 31(31,4%). Persistentnu atrijalnu fibrilaciju nakon 6 mjeseci imala su 4(5,7%) pacijenata. Nakon 24 mjeseca paroksizmalna AF je bila zastupljena kod 32(31,9%) bolesnika, dok je persistentnu AF imalo čak 9(13%), što je prikazano dijagramom br.2



**Dijagram br.2** Učestalost AF kod kontrolne grupe na prijemu i tokom perioda praćenja nakon 6 i 24 mjeseca

## VII Poređenje parametra pacijenata sa CRT-P pejsmejkerom i kontrolne grupe sa DDDR pejsmejkerom

### 1. Poređenje ehokardiografskih parametara pacijenta sa CRT-om i kontrolne grupe

Uporedili smo ehokardiografske parametre LP i EFLK pacijenata kojima je implantiran CRT-P pejsmejker sa kontrolnom grupom bolesnika, sa antibradikardnim DDDR pejsmejkerom, na početku ispitivanja, nakon 6, odnosno 24 mjeseca. Rezultati komparacije ove dvije grupe bolesnika prikazani su na Tabelama .br. 8. 9. i 10.

#### LP PRIJEM

**Tabela br.8** – Vrijednosti LP- (lijeve predkomore) na prijemu svih ispitanika u istraživanju

LP prijem	As	Sd	med	Min	max	p-vrijednost
CRT-P	44,8	4,6	44,0	32,0	57,0	<0,001
Kontrole	39,4	3,3	40,0	32,0	46,0	

Srednja vrijednost i varijabilitet LP na prijemu kod ispitanika sa CRT-P-om iznosila je  $44,8 \pm 4,6$ , dok je kod kontrolnih ispitanika iznosila  $39,4 \pm 3,3$ , što je statistički značajna razlika ( $t=9,532$ ;  $p<0,001$ ). Ispitanici sa CRT-P-om imali su značajno veće vrijednosti LP na prijemu.

#### LP NAKON 6 MJESECI

**Tabela br.9** – Vrijednosti LP-(lijeve predkomore) svih ispitanika u istraživanju nakon 6 mjeseci

LP nakon 6 mjeseci	As	Sd	med	Min	max	p-vrijednost
CRT-P	45,0	4,6	44,5	32,0	55,0	<0,001
Kontrole	39,7	3,4	40,0	32,0	46,0	

Srednja vrijednost i varijabilitet LP nakon 6 mjeseci kod ispitanika sa CRT-P-om iznosila je  $44,8 \pm 4,6$ , dok je kod kontrolnih ispitanika iznosila  $39,4 \pm 3,3$ , što je statistički značajna razlika ( $t=9,089$ ;  $p<0,001$ ). Ispitanici sa CRT-P imali su značajno više vrijednosti LP nakon 6 mjeseci.

#### LP NAKON 24 MJESECA

**Tabela br.10**– Vrijednosti LP-(lijeve predkomore) svih ispitanika u istraživanju nakon 24 mjeseca

LP nakon 24 mjeseca	As	Sd	med	Min	max	p-vrijednost
CRT-P	45,3	5,0	45,0	32,0	57,0	<0,001
Kontrole	40,4	3,7	41,0	33,0	48,0	

Ispitanici sa CRT-P su imali značajno više vrijednosti LP nakon 2 godine, ( $t=7,724$ ;  $p<0,001$ ).

## EF PRIJEM

**Tabela br.11** – Vrijednosti EF na prijemu svih ispitanika u istraživanju

EF prijem	As	Sd	med	Min	max	p-vrijednost
CRT-P	20,4	7,1	20,0	5,0	35,0	<0,001
Kontrole	50,2	7,4	50,0	35,0	60,0	

Srednja vrijednost i varijabilitet EF na prijemu kod ispitanika sa CRT-P iznosila je  $44,8 \pm 4,6$ , dok je kod kontrolnih ispitanika iznosila  $39,4 \pm 3,3$ , što je statistički značajna razlika ( $t=27,785$ ;  $p<0,001$ ). Ispitanici sa CRT-P-om imali su značajno niže vrijednosti EF na prijemu.

## EF NAKON 6 MJESECI

**Tabela br.12** – Vrijednosti EF nakon 6 meseci svih ispitanika u istraživanju

EF nakon 6 mjeseci	As	Sd	med	Min	max	p-vrijednost
CRT-P	24,8	8,0	25,0	5,0	45,0	<0,001
Kontrole	49,5	8,1	50,0	30,0	60,0	

Srednja vrijednost i varijabilitet EF nakon 6 meseci kod ispitanika sa CRT-P-om iznosila je  $44,8 \pm 4,6$ , dok je kod kontrolnih ispitanika iznosila  $39,4 \pm 3,3$ , što je statistički značajna razlika ( $t=20,593$ ;  $p<0,001$ ). Ispitanici sa CRT-P-om imali su značajno niže vrijednosti EF nakon 6 mjeseci.

## EF NAKON 24 MJESECA

**Tabela br.13** – Vrijednosti EF nakon 24 mjeseca svih ispitanika u istraživanju

EF nakon 24 mjeseca	As	Sd	med	Min	max	p-vrijednost
CRT-P	32,9	9,3	30,0	10,0	50,0	<0,001
Kontrole	47,4	9,7	50,0	25,0	60,0	

Srednja vrijednost i varijabilitet EF nakon 6 mjeseci kod ispitanika sa CRT-P-om iznosila je  $44,8 \pm 4,6$ , dok je kod kontrolnih ispitanika iznosila  $39,4 \pm 3,3$ , što je statistički značajna razlika ( $t=10,201$ ;  $p<0,001$ ). Ispitanici sa CRT-P-om imali su značajno niže vrijednosti EF nakon 24 mjeseca.

Tokom perioda praćenja od 24 mjeseca, u grupi **pacijenata sa CRT-P-om**, došlo je do značajnog povećanja EF sa  $20,6 \pm 6,9\%$  na  $32,9 \pm 9,3$  ( $p<0,001$ ), ali se prečnik LP nije značajno uvećao ( $p=0,070$ );  $44,8 \pm 4,7$  na  $45,0 \pm 5,0$ . U **kontrolnoj grupi** nije došlo do značajnih promjena ehokardiografskih parametara (EFLK i LP). LP se nije značajno uvećala od početka ispitivanja sa  $39,4 \pm 3,3$ mm, na  $40,4 \pm 3,7$ mm nakon 24 mjeseca. Za razliku od grupe pacijenata



sa CRT-P-om, u kontrolnoj grupi je doslo do neznačajnog pada EFLK tokom perioda praćenja sa 50,2±7,4 % na 47,4±9,7%; (p=0,060).

## 2. Poredjenje učestalosti atrijalne fibrilacije u grupi pacijenta sa CRT-P-om (responderi i non-responderi) sa kontrolnom grupom (DDDR pejsmejker)

Prijem	CRT-P		Kontrole		p-vrijednost
	N	%	N	%	
Nema	60	47,6	46	65,7	0,017
Paroksizmalna	66	52,4	24	34,3	
Perzistentna	0	0,0	0	0,0	
Ukupno	126	100,0	70	100,0	

Nakon 6 mjeseci	CRT-P		Kontrole		p-vrijednost
	N	%	N	%	
Nema	58	46,8	44	62,9	0,003
Paroksizmalna	65	52,4	22	31,4	
Perzistentna	1	0,8	4	5,7	
Ukupno	126	100,0	70	100,0	

Nakon 24 mjeseca	CRT-P		Kontrole		p-vrijednost
	N	%	N	%	
Nema	53	43,1	38	55,1	<0,001
Paroksizmalna	68	55,3	22	31,9	
Perzistentna	2	1,6	9	13,0	
Ukupno	126	100,0	70	100,0	

**Tabela br. 14** Poredjenje učestalosti atrijalne fibrilacije u grupi pacijenta sa CRT-P-om sa kontrolnom grupom (DDDR pejsmejker)

Na prijemu, postoji statistički značajna razlika u učestalosti atrijalne fibrilacije između ispitivanih grupa CRT-P i kontrolne grupe sa DDDR pejsmejkerom (Fisherov test tačne

vjerovatnoće;  $p=0,017$ ), kao i nakon 6 mjeseci ( $p=0,003$ ) i nakon 24 mjeseca ( $p<0,001$ ). Na prijemu u grupi sa CRT-P-om 52,6% pacijenata imalo je paroxizmalnu AF, isti procenat je bio i nakon 6 mjeseci, ali je i 0,4% imalo perzistentnu AF. Nakon 24 mjeseca taj procenat je značajno porasto na 55,3% bolesnika sa paroxizmalnom AF, tj. 1,6% sa perzistentnom AF. Tokom perioda praćenja učestalost AF se značajno povećala sa 52,4% na početku na 53,2% nakon 6 mjeseci, odnosno 56,9% nakon 24 mjeseca. ( $B=2,058$ ,  $p<0,001$ ).

Međutim u kontrolnoj grupi je došlo ipak do značajnijeg povećanja incidence AF i to na račun perzistentne AF. Na početku ispitivanja nijedan pacijent nije imao perzistentnu AF, dok su 34,3% bolesnika imala paroxizmalnu AF. Nakon 6 mjeseci, 31,4% bolesnika je imalo paroxizmalnu, a čak 5,7%-perzistentnu, da bi na kraju ispitivanja, 13% pacijenata imalo perzistentnu, a 31,9% paroxizmalnu AF. I u kontrolnoj grupi je došlo do značajno veće učestalosti AF, sa 34,3% na početku, na 37,3%- nakon 6 mjeseci, odnosno 44,9% na kraju perioda praćenja ( $p<0,001$ ), upravo zbog povećanja broja pacijenta sa perzistentnom AF.

### 3. Model generalizovane linearne analize različitih efekata na atrijalnu fibrilaciju kao zavisnu varijablu

**Tabela br.15.** Generalizovana linearna analiza različitih efekata sa postojanjem atrijalne fibrilacije kao zavisnom varijablom

Varijable	Univariable		Multivariable	
	B	P	B	P
Starost	0,099	0,401		
Pol (muškarci vs žene)	24,390	<0,001	2,263	0,258
Odgovorna CRT (nonresponder/responder)	25,683	<0,001	8,134	<0,001
Ventrikularni pejsing	-1,674	<0,001	-0,366	0,277
CMP vrsta				
neishemijska	ref			
ishemijska	23,979	<0,001	2,194	0,194
valvularna	24,472	<0,001	2,633	0,425
RTG položaj				
lateralni	ref			
anteriorni	24,261	<0,001	1,650	0,566
posterolateralni	25,143	<0,001	5,159	0,005
NYHA	2,481	<0,001		
Diuretik	1,581	0,154		
QRS	0,050	0,248		
EDD	0,167	<0,001	0,069	0,497
ESD	0,082	0,385		
LP	3,001	0,005	0,813	<0,001
MR	1,175	<0,001	0,887	0,313
EF	-0,030	0,703		

Skraćenice:

CMP = cardiomyopathy; CRT = cardiac resynchronization therapy; CS = coronary sinus; EDD = end-diastolic diameter; ESD = end-systolic diameter; LA = left atrium; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR = mitral regurgitation; NYHA = New York Heart Association

Da bi se identifikovali značajni prediktori AF kod pacijenata sa implantiranim CRT-P pejsmejkerom, urađena je multivarijantna regresiona analiza sa mješovitim efektom, sa AF kao zavisnom varijablom (tabela 6). Sve nezavisne varijable koje su bile značajno povezane ( $p < 0,001$ ) sa AF su uključeni u multivarijantni model s mješovitim efektom, osim NYHA klase zbog multikolinearnosti sa varijablama EDD i CS položajem elektrode.

Ovakvom generalizovanom linearnom analizom utvrđeno je da su značajni prediktori

AF bili: odgovor na CRT, položaj CS electrode i veličina LP. Studija je pokazala da je AF bila češća kod non-respondera ( $B = 8,134$ ;  $p < 0,001$ ), zatim kod pacijenata sa posterolateralnim položajem elektrode za CS u poređenju sa pacijentima kod kojih je elektroda bila plasirana u lateralnu granu koronarnog sinusa ( $B = 5,159$ ;  $p = 0,005$ ) i na kraju, AF je bila učestalija kod pacijenata sa većim dijametrom LA ( $B = 0,813$ ;  $p < 0,001$ ).

## VIII DISKUSIJA

### 1. Efekti resinhronizacione terapije

Između 15-30% pacijenata sa srčanom slabošću ima redukovanu ejectionu frakciju (HFrEF) i mehaničku asinhroniju (9). Ova asinhronija može biti na atrio-ventrikularnom nivou, što se na EKG reprezentuje prolargacijom PR interavala (u više od 52% slučajeva), može biti na inter- i intraventrikularnom nivou što se na EKG-u manifestuje u vidu proširenih QRS kompleksa (IVCD), i to kao blok lijeve grane Hissovog snopa u 15-27% slučajeva (9).

Nekoliko velikih studija dokazalo je da CRT poboljšava kvalitet života, funkcionalni status, kapacitet vježbanja, omogućava reverzno remodelovanje LK, smanjuje stepen funkcionalne MR, ali i redukuje hospitalizacije usled srčane slabosti, kao i svih uzroka i smrtnost svih uzroka (MIRACLE, MIRACLE ICD, VENTAKCHF/CONTAK CD) (6,16,18).

MIRACLE studija (Multisite Insync Randomized CLinical Evaluation) je bila prva prospektivna, randomizovana, dvostruko slijepa studija koja je ispitivala efekte resinhronizacione terapije (6). U ovu studiju su bila uključena 453 bolesnika sa srčanom slabošću, NYHA klasom III-IV, QRS-om preko 130 msec EFLK manjom od 35%. Pacijenti su nakon implantacije pejsmejke randomizovani u dvije grupe: sa i bez CRT-a i praćeni narednih 6 mjeseci. U komparaciji sa kontrolnom grupom, pacijenti kojima je implantiran CRT imali su značajno poboljšanje ne samo kvaliteta života ( $p=0.001$ ) i poboljšanje funkcionalnog kapaciteta ( $p<0.001$ ), već i bolje rezultate 6-minutnog testa hoda ( $p=0.005$ ), sa većom potrošnjom kisjeonika ( $p<0.01$ ), duži period vježbanja na tredmilu ( $p=0.001$ ), i na kraju bolju LVEF za 4,6% ( $p<0.001$ ) i čak 50% manje hospitalizacija zbog srčane slabosti.

Ova studija osim što je dokazala značajno poboljšanje kvaliteta života, ali i kliničko i ehokardiografsko poboljšanje već nakon 6 mjeseci od implantacije CRT-a(6). Prvi put je dokazano statistički značajno smanjenje broja hospitalizacija zbog pogoršanja srčane slabosti i signifikantno smanjenje mortaliteta svih etiologija nakon implantacije CRT (95% confidence interval (CI) 0.56-0.97) (6).

Značajno smanjenje mortaliteta nakon implantacije CRT-a kod bolesnika sa srčanom slabošću NYHA klase III/IV, i širokim QRS kompleksima, pokazana je u dvije velike studije, COMPANION i CARE-HF (7,8).

U COMPANION studiji (Comparision of medical therapy, pacing and defirbilator in patients with heart failure), koja je sprovedena u Amareci u 128 centara, tokom dvije godine na bolesnicima sa hroničnom srčanom slabošću, lošom funkcionalnom klasom, HFrEF i QRS većim od 120msec, ali bez atrijalnih tahiaritmija. Ova studija je bila dizajnira da eveluira i dokaže prednost biventrikularnog, odnosno CRT-D pejsmejkera u kombinaciji sa optimalnom medikamentoznom terapijom u komparaciji sa samom optimalnom medikamentoznom terapijom za HF. Primarni endpoint studije bilo je vrijeme do hospitalizacije iz bilo kojeg razloga (ACH) ili vrijeme do smrtnog ishoda bilo koje etiologije (ACM). Populacija od 1520 bolesnika, evaluirana je bazično, randomizovana i praćena skoro 2 godine. Ispitivanje je pokazalo da se rizik od hospitalizacija svih uzroka, kao i smrtnost svih uzroka značajno smanjuje u obje grupe pacijenata sa resinhronizacionom terapijom, za CRT (HR 0.81, p= 0.014) i za CRT-D (HR 0.80 p=0.01). Studija je prekinuta prije vremena, jer je vrlo decidno ukazala na benefit od resinhronizacione terapije, same ili u kombinaciji sa ICD-om, u smislu značajnog smanjenja broj hospitalizacija zbog srčane slabosti, kao i incidence mortaliteta, ali i kombinovanog endpointa, hospitalizacija i mortaliteta iz bilo kog KVS razloga. Pokazano je da CRT-D redukuje mortalitet za 40% (sa 19% na 11%), dok sam biventrikularni pejsing smanjuje ukupni mortalitet za samo 14,5% (11).

Druga velika studija koja je definitivno potvrdila značaj resinhronizacione terapije na mortalitet i morbiditet selektovanih bolesnika sa srčanom slabošću, bila je CARE-HF studija (Cardiac REsynchronisation in Heart Failure study) (8). Ova studija je dugoročno pratila (minimum 18 mjeseci) 813 prvobitno evaluiranih i uključenih bolesnika prema sledećim kriterijumima: uznapredovala srčana slabost, uprkos OMT minimum 6 mjeseci, sa lošijom funkcionalnom klasom, HFrEF < 35% i QRS >120 msec, ali bez indikacija za revaskularizaciju miokarda ili hirurgiju valavula. Tokom dugoročnog praćenja, nakon dvije, odnosno šest godina, pokazano je bolje preživljavanje u grupi pacijenata koji su liječeni resinhronizacionom terapijom u komparaciji sa kohortom koja je je bila na OMT, značajno je smanjenja incidenca smrtnog ishoda kod bolesnika sa CRT-om (HR=0.64; 95% CI=0.48-0.85; P<0.002).

I ako nešto dugačije dizajnirana od COMPANION studije, sa različitim vremenom praćenja pacijenata i CARE HF studija je pokazala značajno manju učestalost hospitalizacija iz bilo kog razloga (HR=0.61 95% CI 0.49 - 0.77, p<0.001), kao i smanjenje broja hospitalizacija i ukupnog mortaliteta iz bilo kog razloga (HR=0.63 95% CI 0.51 - 0.77, p <0.001) (8).

Zajedničko za obje studije bilo je poboljšanje subjektivnog stanja bolesnika i objektivnih parametara tolerancije fizičkog napora nakon resinhronizacije terapije (7,8).

Sto se pak tiče povezanosti resinhronizacije terapije sa incidencom atrijalne fibrilacije, ona je obradjena u nekoliko studija, među kojima su: RAFT, MADIT-CRT, COMPANION (7,11,16). Jedna od najvećih studija koja je pokazala povezanost veličine LA sa incidencom atrijalnih aritmija, svakako je MADIT-CRT studija (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronisation Therapy) (11). Radjena je u periodu od 2004-2009., na 1820 pacijenta sa  $EF < 30\%$  i  $QRS > 130ms$ . Pacijenti su bili randomizovani u 2 grupe, sa CRT-D i samo ICD. Primarni endpoint je bio prvi atak atrijalne tahikardije, a sekundarni endpoint je bio pokazati da li responedri na CRT-D smanjuju incidencu AT i samim tim sve uzroke smrtnosti. Nakon jedne godine od implantacije aparata, posebno je posmatrano remodelovanje LP, tj. njenog volumena-LAV nezvisno od remodelovanja volumana LK-LVESD. U odnosu na procenat remodelovanja volumena LP i LK, pacijenti su dalje randomizovani na LAV responere (povećali su EFLA za 20% i više), high LVESV respodere (povećali su ESV za 25% i više), low LVESV respondere (povećanje ESV je bilo manje od 25%), i non LVESV respondere (nisu povećali ESV za više od 15%). U toku daljeg praćenja upoređivan je LAV i LVESV unutar 3 grupe pacijenata: CRT-D low respondera, CRT-D high respondera i grupe bolesnika sa ICD-om. Studija je pokazala da je LAV bio najznačajnije snižen ( $p < 0,001$ ) u grupi high respondera na CRT-D. Incidenca AT kod high LAV respondera je bila niža(3%) u komparaciji sa grupom sa ICD-om(9%),  $p = 0,03$ .(11). Ovim je pokazano da je incidence AT direktno zavisila od LAV. LAV responderi, dakle oni pacijenti koji su povećali EF lijevog atrija za 20% i više su signifikantno redukovali rizik od pojave AT, čak 53% ( $p = 0,01$ ). Terapija CRT-D sama po sebi nije bila udružena sa signifikatnom redukcijom pojave AT, odnosno high LVESV respoderi koji su popravili EFLK za 25% i više nisu imali nižu incidence AT, ukoliko nisu postigli i poboljšanje LAV, tj. ukoliko istovremeno nisu bili i LAV respoderi. LAV je bolji prediktor pojave atrijalnih aritmija, ali isto tako se može posmatrati i dijametar LA. Postoji direktna povezanost između dijametra LA (LA responderi na CRT-D) jer njegova redukcija, smanjuje rizik od pojave AT odnosno AF. Smanjenje LAV i istovremeno smanjenje LVESV na istom modelu predstavljaju nezavisne prediktore smanjenja incidence AT/AF, ali LAV sam po sebi, nezavisno od smanjenja LVESV se pokazao kao suveren prediktor manje smrtnosti. Na kraju se može zaključiti da je CRT-D udružen sa poboljšanjem reverznog remodelovanja LA i da su svi pacijenti koji su pokazali značajno reverzno remodelovanje lijeve predkomore redukovali rizik od pojave AT i AF za 50%. (11)

Već pomenuta, CARE-HF (Cardiac Resynchronisation in HF) studija pokazala da je tretman CRT-om udružen sa signifikantnom redukcijom AF u komparaciji sa medikamentoznim tretmanom kod pacijenata sa NYHA III/NYHA IV stepenom srčane slabosti. Ova studija je pokazala da se paroksizmi AF redukuju već u prva 3 mjeseca nakon implantacije CRT i da se episode ukupnog trajanja AF za 6 mjeseci redukuju nakon implantacije CRT kod respondera, naročito kod LAV respondera (8).

Da AF direktno utiče na remodelovanjem LA i njegovu funkciju pokazao je i Leclecq sa saradnicima. On je studirao konsektivne kohorte 173 pacijenta sa NYHA III i NYHA IV klasom i zaključio da pacijenti koji nisu imali AF, imaju manji LAV na početku ispitivanja, i tokom praćenja nije bilo statistički značajne razlike u veličini iste (20)

Fung sa saradnicima je u svojoj maloj nerandomizovanoj studiji, od 97 pacijenta, pokazao da bolesnici koji nisu imali AF prije implantacije CRT, remodeluju LV i oporavljeju funkciju LA (21). Dakle, ukoliko ne postoji AF, moguć je oporavak i remodelovanje LA. AF je glavni faktor deterioracije LP, a strukturno narušena (jonski remodelovana) LP je glavna determinant u održavanju AF.

Sa druge strane Kies i Leclercq su proučavali uticaj resinhronizacione terapije kod pacijenata sa hroničnom AF (22). Naime oni su evaluirali dugoročni uticaj CRT na reverzno remodelovanje LA i LV, nakon uspostavljanja sinusnog ritma, kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji su bili u hroničnoj AF. Studija je obuhvatila 74 konsektivna pacijenta, od čega je 20 bilo sa perzistentnom AF i 54 bolesnika sa permanentnom AF, koji su opservirani narednih 6 mjeseci. Studija je pokazala da je CRT kod ovakvih pacijenata dovela do signifikantnog poboljšanja NYHA klase, 6MWT, kvaliteta života, da se značajno smanjio dijametar LA (sa 59mm na 55mm), ESD(sa 72mm na 67mm), kao i EDD( sa 61mm na 56mm),  $p < 0,01$ , međutim samo 5 pacijenta se konvertovalo u sinusni ritam. Odnosno, uprkos signifikantnom reverznom remodelovanju LV i LA, samo 7% pacijenta kod hronične AF dostiže sinusni ritam. Kod ovakvih pacijenta sa hroničnom AF, kod kojih je primijenjena resinhronizaciona terapija dokazano dolazi do poboljšanja kvaliteta života, kao i kliničkih parametara, do signifikantnog remodelovanja LK i LA, smanjenja stepena MR, ali uprkos tome nema benefita u smislu vraćanja u sinusni ritam i kod ovakvih pacijenata se preporučuje ablacija AV čvora, jer se time dokazano smanjuje smrtnost u ovoj populaciji pacijenata, ekvivalentno pacijentima u sinusnom ritmu (22).



## 2. Glavni rezultati studije

### 2.1. Opšti podaci

Kao što je poznato, srčana insuficijencija predstavlja globalni javno-zdravstveni problem (1,2), čija se prevalenca HF, kao i prevalence AF povećava se sa godinama starosti. U populaciji ljudi starosti između 45-55 godina iznosi 1%, dok se u dobi iznad 85 godina učestalost povećava na preko 20%. U posljednjoj dekadi srčana slabost pokazuje tendenciju rasta za preko 23% (23,24).

Srčana slabost ima 3 fenotipa u zavisnosti od vrijednosti EF lijeve komore:

- HF p EF > 50%, sa očuvanom EFLK
- HF mr EF 40-49% sa srednje redukovanom EFLK
- HF r EF < 40%, sa redukovanom EF

Srčana insuficijencija sa očuvanom frakcijom (HFpLK) češća je kod žena, što se može dokazati i mjerenjem nivoa natriuretskog peptide u krvi, dok srčana insuficijencija sa smanjenom ejectionom frakcijom HFmrEF češća kod muškarca (25). Slične karakteristike su nadjene i kod učesnika u našem istraživanju. Prosječna starost pacijenata u našoj studiji bila je 63,8+ 9,1 godina i skoro 80% su bili muškarci. Njihova prosječna LVEF bila je 20,6+ 6,9%. Kod približno polovine učesnika studije HF bila je ishemijske etiologije, dok je ~40% imalo ishemijsku bolest srca. Ovi podaci su u skladu sa podacima iz drugih studija, u kojima je ishemijska bolest srca identifikovana kao jedna od najčešćih pojedinačnih uzroka HF (1,26).

Nakon početne kliničke, elektrokardiografske i ehokardiografske evaluacije, CRT-P pejsmejkeri su implantirani učesnicima studije. U našoj studiji, kod većine pacijenata pozicija elektrode za CS bila je lateralna (48,4%) ili posterolateralna (45,2%), što je povezano sa efikasnijim učinkom CRT-P u poređenju sa anteriornim položajem elektrode za CS, što se poklapa sa rezultatima drugih autora (27-29).

Nakon implantacije, efekti CRT-a su procijenjeni nakon 6 i 24 mjeseca. Stopa pozitivnog odgovora na CRT, 24 mjeseca nakon implantacije, bila je skoro 80%. Ovaj procenat je nešto veći od stope uočene u drugim opservacijskim studijama, u kojima se navodi da je uspješnost resinhronizacione terapije oko 70% (30-33).

Tokom perioda praćenja, uočeno je značajno poboljšanje kod svih evaluiranih kliničkih, elektrokardiografskih i ehokardiografskih parametara osim prečnika LA koji se nije značajno promijenio tokom perioda od 24 mjeseca.

## 2.2. NYHA klasa

Dok je 110 pacijenata bilo klasifikovano u NYHA III na samom početku studije, nakon 24 mjeseca, samo jedan pacijent je klasifikovan u NYHA III. Istovremeno, broj pacijenata se povećao sa 16 na 83 u NYHA klasi II i sa 0 na 39 u NYHA klasi I. Ovo poboljšanje je bilo sasvim očekivano, već dokazano u mnogim predjašnjim studijama, uključujući i ona prva klinička ispitivanja, koja su već su dokazala efikasnost CRT u kliničkom poboljšanju (30,34).

## 2.3. Dužina QRS kompleksa

Jednostavno i lako određivanje dužine trajanja QRS-a, automatski ili ručno, učinilo je ovaj parametar jednim od najčešće korišćenih u predikciji odgovora na resinhronizacionu terapiju. Normalna dužina trajanja QRS kompleksa iznosi od 0,08 do 0,10sec., tj. od 80 do 100msec. Svako njegovo produžavanje preko 100msec, ukazuje na poremećaj intraventrikularne sprovodljivosti. Širina QRS od 100 do 120msec obično ukazuje na hemiblokove Hisovog snopa ili inkompletne blokove grana, lijeve ili desne. Međutim, QRS širi od 120msec, sugerise na postojanje električne asinhronije unutar komora i dugoročne implikacije na samu funkciju lijeve komore i rezultira smanjenjem njene EF (35,36).

Trajanja QRS kompleksa više od 120msec predstavlja elektrokardiografski znak za postojanje asinhronne kontrakcije srca. Ako govorimo o zdravom srcu, uzak QRS kompleks nastaje kao rezultat fiziološke propagacije talasa depolarizacije kroz komore, što traje između 60-80 msec. U komorama počinje od AV čvora, preko Hisovog snopa kroz prednji i zadnji fascikul njegove lijeve grane, desnom granom i na kraju His-Purkinijeovim sistemom. Lijeva komora se uvijek aktivira 4-30msec ranije nego desna, prvo njen središnji septum, a potom i anteriorni zid. Dok kod desne komore aktivacija počinje pri bazi anteriornog papilarnog mišića, u samom apeksu. I dalje, talas depolarizacije se širi zrakasto kroz obje komore, do svih miocita, zahvaljujući veoma razgranatoj, specifičnoj His-Purkinijeovoj konduktivnoj mreži, na koju otpada oko 20msec vremena propagacije impulsa.

Ovaj fenomen propagacije impulsa ispitivan je pomoću 3-D mapping sistema (39). Analizom intrakardijalnih signala, utvrđeno je da bolesnici sa blokom lijeve grane Hissovog snopa imaju izmijenjenu električnu aktivaciju obje komore, posebno lijeve. Kod pacijenata sa blokom lijeve grane Hissovog snopa, obzirom da je blokirana propagacija srčanog impulsa kroz lijevi fascikul, prvo će se aktivirati desna komora, a tek potom lijeva komora sa zakašnjenjem od 40-70msec, od baze ka septumu. S tim što će se kod LBBB, poslenji aktivirati lateralni zid LK. Ovakva patološka propagacija impulsa kroz miokard imaće elektrokardiografske implikacije i hemodinamske konsekvence. Na EKG-u, bolk lijeve grane Hissovom snopa će se manifestovati širokim QRS kompleksima (preko 120msec) sa notchingom i skretanjem kompletne osovine srca u lijevo.

Hemodinamske konsekvence nastaju najviše zbog zaostajanje lateralnog zida lijeve komore, paradoksinh pokreta septuma i samim tim neujednačene kontrakcije svih segmenata LK. Paradokсно ugibanje interventrikularnog septuma ka lumenu LK, smanjuje EDV i otežava dijastolu LK. Kašnjenje kontrakcije lateralnog zida, dodatno pogoršava efikasnost kontrakcije LK, što ima za direktnu posledicu pogoršanje stepena MR i smanjenje perfuzije samog miokarda. Asinhrona kontrakcija segmenata LK tokom sistole, ima dalje implikacije na hemodinamiku LK i slabljenje njene funkcije. Organizam pokušavajući da kompenzuje smanjenu EF srca, po Frank-Starlingovom zakonu aktivira kompenzatorne neuroendokrine mehanizme, prvo adrenergičke sistem RAA (rennin-angiotenzin II-aldosteron), koji izazivaju konstrikciju krvnih sudova i zadržava vodu i soli. Nešto kasnije i natriuretske peptide A (atrijalni), B (brain; BNP i NT-proBNP) i C-peptid, koji dodatno izazivaju retenciju soli i vode, ali dovode do vazodilatacije i dodatno pogoršavaju remodelovanje lijeve komore.

Iz svega navedenog slijedi, da što više pojedini segmenti komora kasne, biće veća i asinhronija, odnosno manja EF. Upravo dužina QRS kompleksa je najbolji pokazatelj mehaničkog kašnjenja kontrakcije unutar same lijeve komore, ali i između lijeve i desne komore. U skladu sa tim, za očekivati je da bolesnici sa dužim trajanjem QRS kompleksa, imaju veću potrebu za resinhronizacionom terapijom, odnosno, da će imati bolji odgovor nakon implantacije CRT-a.

Jedna od studija koja je ovo dokazala, bila je PATH/CHF II studija (The Pacing Therapy in Congestive Heart Failure) (40). Ova randomizovana, prospektivna, cross-over studija, radjena je u 9 Evropskih centara. Ispitala je hemodinamske implikacije resinhronizacione terapije kod bolesnika sa uznapredovalom srčanom slabošću i QRS dužim od 150msec., odnosno kraćim od 150msec. Ispitivan je uticaj pejsinga iz LK sa različitih mjesta, univentrikularno ili u kombinaciji sa biventrikularnim pejsingom. Nakon tri mjeseca praćenja, postignut je

primarni endpoint studije tj. dokazano je poboljšanje funkcionalnog kapaciteta vježbanja, tj. 6MWT testa kod pacijenata sa QRS kompleksom većim od 150msec, ali i sekundarni endpoint studije koji se ogledao u poboljšanju kvaliteta života (Minnesota scor), NYHA klase i boljim hemodinamskim parametrima nakon resinhronizacione terapije, što kod bolesnika sa QRS manjim od 150 msec nije bio slučaj.

Prediktivna moć dužine QRS kompleksa, kao pokazatelja električne asinhronije ispitivalana je u mnogim studijama, između ostalih ovim problemom su se bavili Lecoq i saradnici. Prema njihovom istraživanju, pacijenti sa dužim trajanjem QRS kompleksa ( $199\pm 27$  msec.), imaju pozitivan odgovor na CRT, dok bolesnici sa kraćim QRS kompleksima ( $180\pm 29$ msec.), nisu responderi ( $p=0,018$ ). Međutim, u multivarijantnoj analizi dužina QRS nije imala statističku značajnost i nije mogla biti upotrijebljena kao prediktor pozitivnog odgovora na CRT, ali zato se promjena dužine trajanje QRS prije i nakon implantacije CRT pokazala kao veoma značajan faktor i izvanredan pokazatelj pozitivnog odgovora na resinhronizacionu terapiju (41).

ReTHinQ studija (REsynchronization Therapy in Heart failure with narrow QRS complexes) je otišla korak dalje i pozabavila pacijentima sa uskim QRS kompleksima koji imaju znakove i simptome teške srčane insuficijencije (42). Ova studija je analizirala pacijente sa srčanom slabošću (NYHA III klasa) čiji su QRS kompleksi bili uži od 120msec., i ako su ehokardiografski imali dokazanu intraventrikularnu asinhroniju i EF manju od 30%, i uporedila ih sa grupom pacijenata čija je dužina QRS kompleksom bila veća od 130msec. Nakon 6-mjesečnog praćenja, ova studija je vrlo jasno pokazala, da uprkos postojanju ehokardiografske asinhronije, kod pacijenata sa QRS manjim od 120msec., nema nikakvog benefita od implantacije biventrikularnog pejsmejкера (42).

Međutim, mora se imati u vidu da električna asinhronija, tj. širina QRS, ne korelira uvijek sa asinhronijom komora, tj. sa strukturnom, što su i pokazali neki autori (43). Primećeno je da postoji jedan broj bolesnika kod kojih se uprkos postojanju širokog QRS kompleksa ne uočava ubjedljiva asinhronija kontrakcije, između komora, kao ni unutar same lijeve komore. Naime, kod oko 30% bolesnika kod kojih je QRS bio veći od 150 msec, nije nadjena mehanička asinhronija, tj. nije bilo značajnog kašnjenja lateralnog zida u odnosu na septum prilikom kontrakcije LK. Široki QRS kompleksi u ovim slučajevima se objašnjavaju produženim širenjem depolarizacionog impulsa od endokarda ka epikardu.

U našoj studiji, već nakon 6 mjeseci od implantacije CRT-a registrovano je značajno skraćenje QRS-kompleksa ( $167,6\pm 14,3$  msec, prije implantacije na  $135,5\pm 10,4$  msec, nakon

6 mjeseci;  $p < 0,001$ ), što konsekutivno dovelo do strukturnog remodelovanja i povećanja EFLV za 12,3% nakon 24 mjeseca. Ovaj rezultat bio je i očekivan, obzirom na rezultate ranijih studija da skraćivanje trajanja QRS-a, tj. električno remodelovanje, pozitivno korelira sa reverznim remodeliranjem LV, tj. sa strukturnim remodelovanjem (44). Mnoge studije su pokazale da upravo RER (reverzno električno remodelovanje) usko korelira ne samo sa strukturnim-tj. mehaničkim remodelovanjem, odnosno sa poboljšanjem ehokardiografskih parametara, već i sa kliničkim poboljšanjem (45). Pilecky sa saradnicima je pokazao da responderi nakon 6 mjeseci, imaju veće skraćenje QRS kompleksa (za 7,7mm), tj. bolje RER-reverzno električno remodelovanje, od non-respondera (5,2mm) i samim tim bolje mehaničko remodelovanje i kliničko poboljšanje (45).

Grupa autora sa Cambridge University Hospitals je u svojoj studiji iz 2023, polazeći od pretpostavke da spoljašnji EKG na odličan način reprezentuje elektroanatomske abnormalnosti u LP, može biti izvanredan pokazatelj eventualnih budućih paroksizama AF, koja takodje nastaje u identičnim izmijenjenim uslovima (86). Obzirom da je EKG neinvazivan i lako pristupačan metod, izvršena je za detaljna analiza svih njegovih segmenata, dužine trajanja kao i morfologije, sa ciljem predikcije atrijalne fibrilacije, čiji izvor leži u elektroanatomski remodelovanoj predkomori. Analizom dužine trajanja QRS kompleksa i njegove morfologije kao pokazateljima strukturnih i električnih promjena lijeve predkomore, koje se vidjaju i kod AF, pokazano je da veću prediktivnu moć za učestalost AF imaju: produženo trajanje QRS kompleksa, LBBB, fragmentacija QRS kompleksa (RSR', sa ili bez q talasa), slaba progresija R zubca (86).

### 3. Ehokardiografski parametri

Poznato je da vremenom usled srčane slabosti, slabi EFLK, pa se lijeva komora remodeluje, što se klinički manifestuje kao dilatacija LV. Medjutim nakon implantacije CRT, može doći do obrnutog remodelovanja. Najčešće se reverzno remodelovanje procjenjuje smanjenjem veličine LV i poboljšanjem LVEF-a (30,46,47). U našoj studiji i EDD (preimplantacijski 66,1+ 7,1 mm; nakon 24 mjeseca 62,2+ 7,4 mm) i ESD (prije implantacije 51,2 +8,0 mm; nakon 24 mjeseca 47,7 +7,6 mm) značajno se smanjio ( $p < 0,001$ ) za 24 mjeseca. Tokom praćenja smanjio se broj pacijenata sa teškom mitralnom insuficijencijom 3+, njih 21 na početku na 1 bolesnika, već nakon 6 mjeseci od implantacije CRT, dok su se pacijenti sa MR stepenom 2 smanjili sa 55 na 19. Ovako brz i dobar oporavak nakon resinhronizacione terapije može se objasniti najvećim udjelom dilatativnih kardiomiopatija u etiologiji srčane slabosti i činjenicom da upravo kod DCM dolazi do zatezanja samog mitralnog prstena i smanjenja funkcionalne MR. Dosadašnje studije su pokazale da preko 40% pacijenata za CRT ima značajnu MR. Dugoročnim praćenjem ipak, smanjenje stepena MR se postigne u 23-49% pacijenata sa CRT-om (9). Ovo je od posebne važnosti jer, osim što je MR povezana sa asinhronijom LK i njenom dilatacijom, mitralna regurgitacija u posebnoj korelaciji i sa AF, i može čak i nakon RFA PVI, naročito kod pacijenata sa long standing AF, stepen MR se pokazao kao nezavistan predictor recidiva AF(48).

Bitno je napomenuti da CRT, osim što redukuje stepen MR, remodeluje LK, samnjuje autonomnu simpatičku nervnu aktivnost i na taj način pomaže održavanju sinusnog ritma kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom. Značaj modifikacije ganglionskih pleksusa, tj. intrinzičkog autonomnog sistema miokarda (ICANS), prilikom izolacije plućnih vena i dalje ostaje predmet izučavanja mnogih eksperata, naročito ukoliko se radi o long standing persistentoj AF( 87,88).

U svakodnevnoj kliničkoj praksi kao brzi i okvirni pokazatelj sistolne funkcije miokarda, najčešće se koristi EFLK. Medjutim očuvana EFLK, zbog dobrih kompenzatornih mehanizama, ne znači uvijek odsustvo srčane slabosti. Otuda i najnovija klasifikacija na HFpEF.

U našoj studiji dominirala je neishemijska etiologija kardiomiopatija (50,8%) dok je njih 40% (38,9%) imalo ishemijsku bolest miokarda, što se poklapa sa rezultatima drugih studija (26). Najveća zastupljenost neishemijske etiologije CMP u našoj studiji, može objasniti i

visok procenat pozitivnog odgovora na resinhronizacionu terapiju (79,4%). Prema dosadašnjim studijama, bolesnici sa neishemijskom etiologijom srčane slabosti imaju najbolji odgovor na ovakav vid liječenja (72, 73).

#### **4. Lijeva predkomora kao nezavistan prediktor učestalosti AF**

Mnoge studije su do sada pokazale da je LA potpuno nezavistan prediktor pojave AF, tj. da je funkcionalno poboljšanje LA, nakon implantacije CRT, prediktor manje učestalosti AF, nezavisno od EF lijeve komore respondera (8,11). Uvećana LA prije implantacije je loš prediktor pojave AF, bez obzira na remodelovanje LK, reverzno remodelovanje LP je najbitniji mehanizam u redukciji nastanka AF (11).

Remodelovanje LA je u početku električno, biohemijsko i inflamatorno i u ovim početnim fazama je reverzibilno (49,50) Ovo je pokazao i Raitt sa saradnicima u svojoj studiji, 7 dana nakon EK, povećao se ERP atrija i skratio SNRT-a. (49). Međutim ukoliko atrijalna fibrilacija traje duže nastaje fibroza, koja biva sve opsežnija, formiraju se ožiljci i predkomora se dilatira, odnosno nepovratno remodeluje, i ova faza je ireverzibilna, vodi nepovratno ka deterioraciji atrijuma.

Sade je u svojoj studiji pokazala da je upravo funkcija LA ključna u prevenciji AF, nakon implantacije CRT-a i prediktor je pojave AF nezavisno od volumena lijeve komore (50). Ona je pokazala i da su LAVI-left Atrium Volume Index, LAss-Left Atrium systolic strain, kao i LAsa (LA diastolic strain), prediktori reverznog remodelovanja LA nezavisno od volumena lijeve komore. Između ostalog u ovoj studiji je implicirano da i manji stepen MR, kao i manji dijametri EDD-LV i ESD- LV, pozitivno koreliraju sa remodelovanjem LP, jer sami za sebe smanjuju pritisak na zid LP (50). Dakle, funkcionalno poboljšanje LP (EFLA) je esencijalno za prevenciju AF kod pacijenta sa CRT-om i veličina LP je nezavistan prediktor pojave AF, u odnosu na EFLV i njen volumen. U ovoj studiji petogodišnje praćenje pojave novonastale AF kod pacijenata sa CRT-om je pokazalo poboljšanje samo kod pacijenata koji ranije nikada nisu imali AF. Međutim, ukoliko su bolesnici imali uvećan LA dijametar, to je predstavljalo loš prediktor za pojavu AF, bez obzira na remodelovanje LK (50).

Sa smanjenjem veličine LV, tj. smanjenjem njenih dijametara, poboljšanjem LVEF-a i smanjenjem stepena MR-a, bilo je očekivano smanjenje veličine-dijametara LA, što je ranije objavljeno u drugim sličnim studijama (51,52).

Smanjenje veličine LA za oko 5% kod respondera na CRT, već nakon 3 mjeseca od implantacije CRT-a, objavljuje u svojoj studiji Badran sa saradnicima. (53). Međutim, u našoj ukupnoj studijskoj populaciji nije uočena značajno smanjenje dijametara ni nakon 24mjeseca (prije implantacije iznosio je  $44,8 \pm 4,7$  mm, a nakon 24 mjeseca  $45,3 \pm 5,0$  mm;



p=0,07). Posmatrano po grupama, u grupi respondera prije implantacije, dijametar LP je iznosio  $44,5 \pm 4,8$  mm, a nakon 24 mjeseca  $44,8 \pm 5,0$  mm; p=0,346, dok je kod nonrespondera prije implantacije bio  $45,9 \pm 3,8$  mm, a nakon 24 mjeseca  $47,3 \pm 4,7$  mm; p= 0,022. Umjesto smanjenja, došlo je do blagog povećanje prečnika LA (i to značajnije kod onih koji nisu odgovorili na CRT-P terapiju, p = 0,022). Značajno uvećanje LP kod non-respondera se može objasniti i izostankom strukturnog remodelovanja LK nakon 24 mjeseca, tj. neznačajnim smanjenjem EDD (p=0,101) i ESD (p=0,058).

Ovakav rezultat, može se objasniti i upravo gore navedenom činjenicom da se strukturno remodelovanje LA ne može očekivati kod opsežnih fibroza, što je svakako postojalo kod većine pacijenata, jer je prosječan dijametar LA iznosio  $44,8 \pm 4,7$  mm, što je daleko iznad maksimalne vrijednosti referentnog opsega (40mm).

U kotronoj grupi pacijenata sa antibradikardnim pejsmejkerom, dijametar LP na početku ispitivanja bio je 39,4mm, dakle nešto ispod referentne vrijednosti i nije se značajno uvećao nakon 24 mjeseca. Na kraju ispitivanja bio je nešto malo iznad normalne vrijednosti 40,7mm, ali je zato incidence AF bila značajno veća. Na početku ispitivanja značajno manje pacijenata sa DDDR, 34,3% je imalo paroksizmalnu AF, u poredjenju sa pacijentima sa CRT-om, gdje je više od polovine imalo paroksizme AF (52,4%). Nakon 6 mjeseci u grupi sa DDDR pejsmejkerom, broj pacijenata sa paroksizmalnom AF se smanjio na 31,4%, ali zato je bilo 5,7% pacijenata sa perzistentnom AF, dok je u grupi sa CRT-ijem broj pacijenata sa paroksizmalnom AF ostao identičan nakon 6 mjeseci praćenja, a procenat bolesnika sa perzistentnom AF uvećao neznačajno na 0,8% (1 pacijent). Na kraju perioda praćenja, u grupi sa DDDR pejsmejkerom povećao se značajno broj pacijenata sa AF, na račun perzistentne AF, njih čak 13%, jer je broj bolesnika sa paroksizmalnom AF ostao gotovo nepromijenjen 31,9%. U grupi bolesnika sa CRT broj pacijenata sa AF se uvećao na račun onih sa paroksizmalnom AF na 55,3%, dok se procenat pacijenata sa perzistentnom AF uvećao na samo 1,6%. Tokom ispitivanog perioda u grupi sa CRT-om, došlo je do statistički značajnog porasta učestalosti AF (B=2,058; p<0,001), više na račun paroksizmalne AF, dok je u grupi sa DDDR pejsmejkerom značajnije porasla incidence AF sa 34,3% na 44,9%, p< 0,001; na račun perzistentne AF.

Stimulacija iz desne komore nije fiziološka, tako da visok procenat RV pejsinga (preko 20%), može dovesti do asinhronije lijeve komore i nastanka pejsingom indukovane kardiomiopatije. Kod SND (bolesti sinusnog čvora) tachy-brady forme, česte su degenerativne promjene samog SA čvora, ali i atriya, pa se nerijetko vide epizode AF (56). Kao i kod CRT, i kod DDDR pejsmejкера, naročito je bitno programiranje AV vremena (ne duže od 250msec), kao

i drugih algoritama za minimiziranje RV pejsinga, kako bi se smanjila incidence perzistentne AF (56) i eventualni nastanak srčane insuficijencije. Visok procenat atrijalnog pejsnga takodje ima veću incidence AF, što je dokazano u DANPACE, nakon koje se umjesto AAIR pejsmejkera, počeli da se koriste rutinski DDDR pejsmejkeri u terapiji disfunkcije sinusnog čvora (57). Različiti algoritmi za prevenciju atrijalnih aritmija, pa samim tim i AF predmet su kontraverze, medju njima i ATP (atrial antitachycardia pacing), koji može dovesti do progresije permanentne AF (58).

Nekoliko studija je pokazalo da su najbitniji prediktori novo-nastale AF: LAVI, LAsa, LAss- tj. atrijalna mehanička rezerva (komplijansa i kontraktilnost atrija), zatim endsistolni volumem LK, stepen MR ali i procenat atrijalnog pejsinga (11,50). Pokazano je, da su LAss i LAas nezavisni prediktori pojave AF, nezavisno od remodelovanja LV i vrlo su važni za dugoročni ishod. Reverzno remodelovanje LA, tj. poboljšanje komplijanse i kontraktilnosti LA su neophodni u prevenciji AF kod pacijenata sa CRT-om. Atrijalni sensing je udružen sa boljom hemo-dinamikom i kontraktilnošću atrijuma, samim tim daje i manji procenat atrijalne fibroze (11,50,59).

## **5. Učestalost AF**

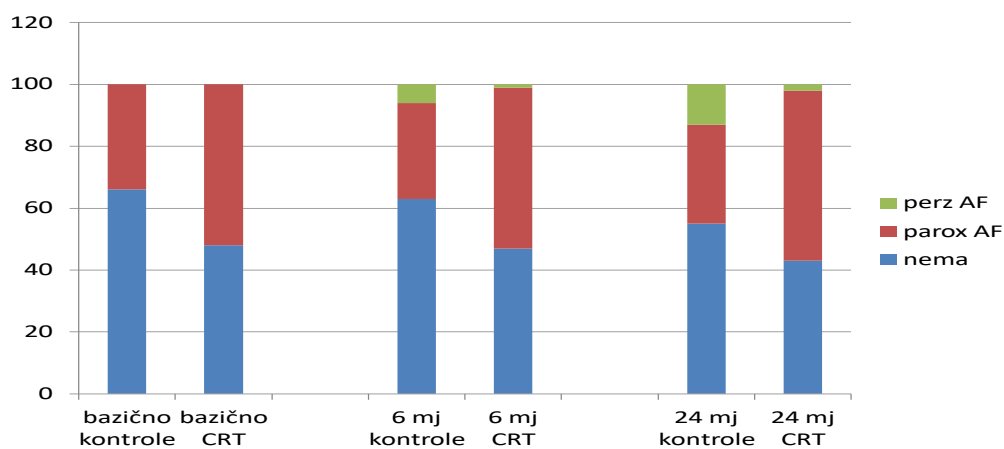
Incidenca novonastale AF u prvih 6 mjeseci nakon implantacije CRT pejsmejkera je vrlo različita u publikacijama. U studiji Gasparinija (60) bila je 29,0% u slučaju optimizacije CRT ehokardiografski, odnosno 12,3% u slučaju adaptivne optimizacije CRT-P. Prema Elliotu u momentu imlantacije CRT-a, već 40% pacijenata ima AF, a 20-24% dobije novo-nastalu AF nakon implantacije (60).

Da atrijalna fibrilacije u mnogome pogoršava ishod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, pa čak i nakon resinhronizacione terapije, pokazale su tri velike studije koje su već pomenute u uvodnom dijelu rada, to su: RAFT, MADIT-CRT i COMPANION (19,11,7). RAFT (Resynchronisation/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure) studija koja je dugoročno pratila (5 godina) 1798 pacijenata sa permanentnom AF i srčanom insuficijencijom sa NYHA funkcionalnom klasom II/III klasom, EF < 30%, koji su imali QRS veći od 120msec., nije uspjela da dokaže bolje preživljavanje u ovoj grupi pacijenata, nakon resinhronizacione terapije. Dugoročni procenat mortaliteta bio je bez značaja u grupi sa ICD pejsmejkerom (76,4%) i u grupi pacijenata sa CRT-D om (71,2%) tokom perioda praćenja(19). Ovo je potvrdila i MADIT-CRT(Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac

Resynchronisation Therapy) studija, dolazi do sličnih rezultata, također poredeći bolesnike sa CRT-D-om i ICD-om (11). I na kraju COMPANION (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronisation Therapy) studija koja je radjena na 887 pacijenata sa uznapredovalom srčanom slabošću, HFrEF, NYHA klasom III/IV, nije pokazala benefit od resinhronizacione terapije kod pacijenata sa AF ili atrijalnim flaterom, uz optimalnu medikamentoznu terapiju. CRT sa optimalnom medikamentoznom terapijom u komparaciji sa samom OMT nije rezultirao smanjenom srtnošću HR 1.16 [95% CI: 0.83 to 1.63]; P = .38, ali ni smanjenjem broja hospitalizacija zbog srčane insuficijencije HR 0.97 [95% CI: 0.64 to 1.46]; P = .88. (19,11,7). Wilton je na 7495 pacijenata pokazao da su bolesnici sa AF lošiji responderi za CRT i da imaju veći procenat svih uzroka smrtnosti, nego pacijenti u sinusnom ritmu (12). I druge studije su pokazale veći mortalitet nakon implantacije CRT kod pacijenata sa AF, nego u sinusnom ritmu (10). Atrijalna fibrilacija je najčešći uzrok suboptimalnog biventrikularnog pejsinga, te se često kod perzistentne AF mora pribjegavati RFA AV čvora, kao metodi rate control (kontrole frekvence), odnosno RFA PVI (izolaciji plućnih vena) kao metodi kontrole sinusnog ritma (62).

U našoj studiji tri pacijenta su imala smrtni ishod u 3., 5. i 8. mjesecu nakon imlantacije CRT-a, oni su pored srčane insuficijencije i imali i paroksizmalnu AF. A podjetimo se i da su 2 pacijenta isključena iz studije zbog pezistentne AF, loše kontrole komorske frekvencije i potrebe za kardioverzijom. U kasnijem toku jednom od njih zbog ponovne perzistentne AF, morala je biti uradjena RFA AV čvora.

Hayes je u svojoj studiji pokazao da je sa opadanjem procenta biventrikularnog pejsinga i preživljavanje pacijenata dekrementno (62).



**Grafikon br.4** Učestalost i struktura AF tokom 24 mj. u CRT i kontrolnoj grupi

U našoj studijskoj populaciji, tokom perioda praćenja došlo je do statistički značajnog uvećanja incidence AF ( $B=2,058; p<0,001$ ), što je bilo i očekivano, obzirom na blago uvećanja dijametra LA, tokom perioda praćenja, na šta su već sugerisale dosadašnje studije (63). Prije implantacije CRT 47,6% pacijenata nije imalo AF, a kod preostalih 52,4% je dijagnostifikovana paroksizmalna AF. 24 mjeseca nakon implantacije, 43,1% učesnika nije imalo AF, dok je 55,3% imalo paroksizme AF, a 1,6% pacijenata perzistentnu AF. Učestalost pojave AF bila je značajno veća u grupi onih koji nisu odgovorili na terapiju CRT-P-om, u poređenju sa onima koji su odgovorili ( $p < 0,001$ ) tokom perioda praćenja.

Kao što je ranije spomenuto, AF može smanjiti odgovor na CRT kod pacijenata sa srčanom slabošću. Oslabljeni odgovor na CRT uglavnom je uzrokovan gubitkom atrioventrikularne sinhronije, što može rezultirati neadekvatnim biventrikularnim pejsingom (12,40,64,65). U cilju poboljšanja kvaliteta života pacijenata koji se podvrgavaju resinhronizacionoj terapiji, a mogu razviti AF, naše intencije su bile usmjerene ka identifikaciji prediktora AF koji bi mogli pomoći u optimizaciji terapijskih efekata CRT. Ako govorimo o novonastaloj AF, kod pacijenata sa CRT-om, Sade sa saradnicima sugerise funkcionalno poboljšanje LA kao nezavistan prediktor preživljavanja bez AF, pacijenata na resinhronizacionoj terapiji (50). Stoga, poboljšanje funkcije LA je neophodno za održavanje povoljnih dugoročnih ishoda kod ovih pacijenata (50). U istoj studiji, autori takođe priznaju da je novonastala AF povezana sa smanjenjem efekata CRT, uključujući efekte na zapremine LV, EFLK i MR. Što se poklapa sa rezultatima u našoj studiji. Što se pak tiče već postojeće perzistentne atrijalne fibrilacije, ona će veoma lako preći u permanentu kod starijih pacijenata sa proširenom LP, navodi Nedics u svojoj studiji (66).

Sekundarni cilj studije, analiza parametara na osnovu kojih se može predvidjeti povećana učestalost atrijalne fibrilacije postignuta je metodom multivarijantne mješovite efektne regresione analize kohorte koja je dobila CRT. Kao prediktori veće učestalosti AF, identifikovani su sledeći parametri: **nonresponderi**, tj. pacijenti koji su imali negativan odgovor na resinhronizacionu terapiju—kod ove grupe bolesnika registrovana je značajno veća učestalost AF, u komparaciji sa responderima na CRT ( $B = 8,134; p < 0,001$ ). Kao značajan prediktor veće učestalosti AF pokazao se i **dijametar lijeve predkomore** — pacijenati sa većim prečnikom LA, imali su veću incidencu AF ( $B = 0,813; p < 0,001$ ). I treći značajan prediktor bio je položaj **CS elektrode** prilikom implantacije CRT— kod pacijenata koji su imali posterolateralni položaj CS elektrode, AF je bila učestalija u komparaciji sa

bolesnicima čiji je LV elektroda bila implantirana u lateralnu granu CS-a ( $B = 5,159$ ;  $p = 0,005$ ).

Kao što je gore pomenuto, postoji veza između povećane veličine LA i AF, ali na osnovu rezultata nekoliko dosadšnjih studija, nije u potpunosti jasno da li je povećanje prečnika lijeve predkomore uzrok ili posljedica AF (67,68). AF je glavni faktor deterioracije LP, a strukturno narušena (jonski remodelovana) LP je glavna determinanta u održavanju AF. Povećan dijametar LA kao prediktor veće učestalosti AF, nije identifikovan samo u našoj studiji. Inciardi-a i Rossi-a, dolaze do sličnih rezultata u svojoj publikaciji, gdje navode da povećanje volumena LA za 30%, predstavlja nezavistan prediktor rizika za nastabnak AF za 43% (63).

## 6. Nonresponderi, responderi i superresponderi

Medju pacijentima koji imaju jasne indikacije za resinhronizacionu terapiju, oko 30% njih nakon implantacije CRT nema poboljšanje simptoma, tolerancije fizičkog napora, niti znake reverznog remodelovanja lijeve komore. Ovakve pacijente nazivamo non-responderima.

Izostanak odgovora na resinhronizacionu terapiju bio je takodje jedan od prediktora veće učestalosti AF, koji je identifikovan u regresionoj analizi.

Ovakav rezultat se može objasniti izostankom reverznog remodelovanja LK i njenih dijametara, kao i težine stepena MR, što je imalo direktne implikacije na strukturu, funkciju i električnu aktivnost LP. Usled značajnog uvećanja dijametara LP kod nonrespondera tokom perioda praćenja (sa 45,9 +3,8 na 47,3 +4,7;p=0,22) javlja se i veća incidence AF. Da su LK njeni dijametri, kao i sposobnost remodelovanja kod respondera na CRT u linerarnoj korelaciji sa remodelovanjem i funkcijom LP, objavljuje i Bytyči sa saradnicima(69).

Zanimljivo je da Zhao-a sa saradnicima stepen MR identifikuju kao jedan od veoma bitnih pokazatelja veće incidence AF, pa čak i recidiva AF nakon izolacije plućnih vena(70). Medjutim, u našoj studiji to nije bio slučaj, značajno poboljšanje stepena MR pokazali su čak i nonresponderi ( $p < 0,001$ ).

I na kraju, ne treba zaboraviti na mali procenat pacijenata sa diskrepancom u subjektivnom stanju i objektivnim pokazateljima reverznog remodelovanja. Jedna manja studija pokazala je da 6 mjeseci nakon implantacije CRT, njih oko 5 % nije imalo bolji subjektivni osjećaj, iako je došlo do strukturnog remodelovanja miokarda, tj. do smanjenja dijametara LK i poboljšanja EFLK, dok je nasuprot njima 19% bolesnika, prijavilo je bolji subjektivni osjećaj, bez verifikovanog poboljšanja parametara LK (71).

U našoj studiji, adekvatan odgovor na CRT-P pokazali su tzv. **responderi**, tj.pacijenti koji su tokom praćenja od 24 mjeseca ispunili sve navedene kriterijume: kliničko poboljšanje za barem jednu NYHA klasu, ehokardiografsko poboljšanje EF >10% i suženje QRS kompleksa na EKG za > 20msec., kao i odsustvo hospitalizacije tokom perioda praćenja.

Tokom perioda praćenja od 24 mjeseca, kao rezultat resinhronizacione terapije došlo je do statistički značajnog sniženja stepena NYHA ( $p < 0,001$ ), stepena primjene diuretika ( $p < 0,001$ ), tj. do **kliničkog poboljšanja**. Došlo je do značajnog sužavanja QRS ( $p < 0,001$ )- tj. do **električnog remodelovanja miokarda**. Tokom ispitivanog vremena došlo je do statistički značajnog, povećanja EF ( $p < 0,001$ ), sniženja vrijednosti ESD ( $p < 0,001$ ) i EDD ( $p < 0,001$ )- tj.**strukturnog remodelovanja LK**.

Značajno se smanjio i stepena MR ( $p < 0,001$ ), što se indirektno odrazilo i na **neznačajno uvećanje vrijednosti LP** ( $p = 0,070$ ).

Na osnovu ovih rezultata parametra, kao pokazatelja reverznog remodelovanja LK, a prema kriterijumima koji su navedeni u metodologiji istraživanja, od 126 pacijenata, 100 bolesnika je imalo pozitivan odgovor na resinhronizacionu terapiju, tj. može se smatrati responderima na CRT, što čini 79,4 % ukupnog broja bolesnika. Unutar ove grupe, kod 28 bolesnika (22,2%), došlo je do povećanja EFLK za 20% i više, pa su okarakterisani kao super-responderi na CRT. Svih 28 bolesnika je imalo i pozitivan klinički odgovor na CRT. Tokom daljeg praćenja super-respondera do kraja 2023. godine, njih 26 su ostali super-responderi, tj. održali EFLK uvećanu za 20% i više, dok je kod 2 super-respondera registrovan pad EFLK nakon 24 mjeseca (za 10, odnosno 20%).

Dosadašnje studije (72,73) su pokazale da bolji odgovor na CRT pokazuju pacijenti sa neishemijskim CMP (zbog manje ekstenzije ožiljnog tkiva), sa slikom bloka lijeve grane na EKG (jer plasiranjem elektrode na lateralni zid LK direktno se rešava njihov krucijalni problem), sa QRS-om dužin od 150msec (jer je veća asinhronija) i na kraju, žene su se pokazale kao bolji responderi nego muškarci (74,75). Ova polna razliku u boljem odgovoru na resinhronizacionu terapiju objašnjava se manjim dimenzijama LK kod žena i užim QRS-om (za 9-13msec.).

Uprkos napredovanju farmaceutske industrije, maksimalnoj optimizaciji medikamentozne terapije za HF i uvođenju najsavremenijih potentnih lijekova iz grupe ARNI (Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) i SGLT2i (Sodium-glucosae cotransporter-2 inhibitor), čak i pacijenti iz NYHA II klase i dalje imaju najveći benefit od rane implantacije CRT i ona ostaje i dalje neprikosnovena metoda u liječenju pacijenata sa srčanom slabošću i redukovanom EFLK (35, 36).

I kako god bili definisani super-responderi u različitim studijama, od krucijalne važnosti je blagovremena implantacija CRT-a, bez odlaganja. Veću šansu za izlječenjem srčane slabosti imaju pacijenti sa neishemijskom etiologijom, zatim oni kod kojih je bolest trajala kraće i samim tim, manje narušila funkciju i strukturu lijeve komore. Svako prolongiranje implantacije CRT atenuira šanse za izlječenje. Patološki proces remodelovanja i slabljenja miokarda je reverzibilan samo do jedne faze. Kada iscrpi sve svoje kompenzatorne mehanizme, oslabljen, remodelovan miokard ulazi u ireverzibilnu fazu i svaki dalji napor (osim transplantacije srca) pa i sama resinhronizaciona terapija uz OMT, mogu samo zaustaviti dalje propadanje srčane funkcije, uz eventualno subjektivno poboljšanje.

## 7. Položaj electrode za CS

Treći prediktor incidence AF identifikovan u našoj studijskoj populaciji bio je položaj elektrode za CS.

Nakon početne kliničke, elektrokardiografske i ehokardiografske procjene, CRT-P pejsmejkeri su implantirani učesnicima studije. Kod većine pacijenata u našoj studiji, pozicija CS elektrode bila je lateralna (48,4%) ili posterolateralna (45,2%), što je povezano sa efikasnijim učinkom CRT-P u poređenju sa anteriornim položajem elektrode za CS, što je pokazano i u nekoliko drugih studija (27-29). U našoj studiji je utvrđeno je da je AF češća kod pacijenata sa posterolateralnim u poređenju sa lateralnim CS položajem elektrode.

Medjutim, postizanje ovog optimalnog položaja CS elektrode tokom implantacije CRT, svakako je najizazovniji segment, a nije uvijek ni moguće. Individualna i veoma varijabilna anatomija koronarnog venskog sistema, preveliki tortuozitet njegovih grana, kanulacija samog ostijuma, često uslovljava i ograničava tendencije implantacije. Dalji limitirajući faktori u dobijanju dobrih parametara za senzing i pejsing CS elektrode, mogu biti u supstratu, tj. samom miokardu: opsežne fibroze i ožiljci od ranijih infarkta, inflamacija ili kardiohirurških zahvata (76). Upravo ovaj problem je u velikoj mjeri riješen sa pojavom kvadripolarnih elektroda za CS. Mogućnost izbora većeg broja mjesta stimulacije (četiri), izbjegavaju se ožiljna područja, kao i stimulacija n. phrenicusa, a dobija optimalan vektor stimulacije komora, što ima dugoročne pozitivne hemodinamske implikacije, a odmah se verifikuje na bazičnom EKG-u kao sužavanje QRS kompleksa. U krajnjoj liniji ostaje i mogućnost hirurškog plasiranja elektrode kao opcija.

Kao najbliži fiziološkom depolarizacionom talasu, u svakodnevnoj praksi se preferira lateralni položaj CS elektrode, kao vodeći, jer je u korelaciji sa boljim električnim i strukturnim remodelovanjem, tj. sa boljim kliničkim ishodima (31–33). Međutim, nije mnogo studija objavljeno na temu komparacije lateralne sa posterolateralnom pozicijom elektrode za CS. U svojoj studiji iz 2006.god, Nagele sa saradnicima je pokazao superiornost oba ova položaja CS elektrode (lateralnog i posterolateralnog) u odnosu na anteriornu poziciju, koju treba izbjegavati. On je našao da nakon 6-mjesečnog praćenja, pacijenti sa lateralnim, odnosno posterolateralnim položajem elektrode za CS imaju značajn niži nivo BNP-a, bolje ehokardiografske parametre i niže pritiske u desnom srcu u poredjenju sa pacijentima kod kojih je LV-elektroda morala biti plasirana u anteriornu granu CS-a (77).



I Behon je u svojoj velikoj studiji, na 2100 bolesnika, pokazao superiornost lateralnog položaja CS elektrode u odnosu na posterolateralni u smislu ne samo boljih ehokardiografskih parametara, već i manje smrtnosti(78)

I korak dalje, u jednoj manjoj studiji pokazano je da, ne samo grana CS-a, već i pozicija elektrode bliža apeksu LK predstavlja nezavisni prediktor izostanka odgovora na CRT, tj. bolji efekat resinhronizacione terapije verifikovan je kod plasiranja CS elektrode u bazalni, odnosno središnji dio lateralnog zida lijeve komore (79).

## 8. Procenat ventrikularnog pejsinga

Po podacima Elliota i saradnika iz 2021.godine, čak 40% pacijenata koji dobijaju CRT ima atrijalnu fibrilaciju, koja narušava A-V sinhroniju i smanjuje procenat biventrikularnog pejsinga. Stoga je programiranje CRT aparata kod pacijenata sa AF pravi izazov, jer iziskuje aktivaciju različitih algoritama sa ciljem redukcije paroksizama AF. Jedan od bitnijih algoritama, kako bi se postigao optimalan ventrikularni pejsing jeste postizanje A-V sinhronije (AV-sync) (80,81,85).

Gasprini je sa saradnicima (15), u svojoj studiji 2019. godine pokazao da CRT prevenira atrijalnu fibrilaciju kod pacijenata sa produženim AV sprovodjenjem, kontinuiranim prilagodjavanjem AV intervala tokom vremena (AV sync). Ova adaptivna optimizacija pomoću AV –algoritma rezultirala je manjom incidencom atrijalne fibrilacije tokom dvogodišnjeg praćenja (12,3%) u komparaciji sa ehokardiografskom optimizacijom AV vremena, gdje je incidence AF bila 29,0%. Ova studija je potvrdila da kontinuirano prilagodjavanje AV intervala redukuje AF kod pacijenata sa produženim PR intervalom, zbog AV sinhronije. Postojanje kontinuirane adaptivne AV sinhronije je bitno u prevenciji AF, a samim tim i u poboljšanju biventrikularnog pejsinga, jer episode AF redukuju procenat ventrikularnog pejsinga. Upravo AF je najčešći razlog niskog biventrikularnog pejsinga. Kod 60% pacijenata sa sa permanentnom AF postoji suboptimalan VP, tj. niži od 95%. Suboptimalan pejsing je udružen sa većom stopom mortaliteta, što je Hayes i pokazao u svojoj studiji (62). Atrijalna fibrilacija je najčeći razlog neefikasnog biventrikularnog pejsinga. Non-responderi često imaju veliki procenat neefektivnog pejsinga uprkos VP većem od 90%. Upravo prisustvo paroksizmalne AF 52,4% na početku naše studije i povećanje učestalosti iste na 56,9% na kraju perioda praćenja može objasniti nešto niži prosječan procenat ventrikularnog pejsinga ( $96,4 \pm 3,5\%$ ) od optimalnog 99% .

U slučaju perzistentne AF kod pacijenata sa CRT, mora se postići optimalan VP ili kontrolom ritma (RFA PVI) ili kontrolom frekvence (ablacija AV čvora). Rate ili rhytm control zavisi od godina, komorbiditeta, veličine LP, trajanja AF etc.

Tokom naše studije dva pacijenta su morala biti isključena upravo zbog nemogućnosti komorskog odgovora i niskog procenta VP. Kod oba pacijenta učinjena je uspješna kardioverzija. U daljem toku jedan pacijent je ponovo dobio perzistentnu AF i učinjena je RFA AV čvora.

U svojoj studiji Hayes sa saradnicima je pokazao da sa opadanjem procenta biventrikularnog pejsinga i preživljavanje pacijenata biva dekrementno (62). Zanimljiv je i podatak, da su pacijenti sa AF i VP 98,5% imali veću smrtnost nego pacijenti u sinusnom ritmu, što znači da i drugi faktori osim suboptimalnog pejsinga utiču na slabljenje odgovora na CRT usled AF. (62)

Savremeni CRT aparati takodje imaju algoritme za razlikovanje neefektivnih od efektivnih udara, što se opet najbolje može detektovati i na 24h Holter monitoring EKG-a. Razni efektivni algoritmi kod CRT se aktiviraju kako bi se postigao optimalan biventrikularni pejsing, trigeruje se LV pejsing kao intrinzički. Upravo iz ovih razloga jako je bitno maksimalno optimizovati CRT i aktivirati razne algoritme u prevenciji AF, kako AF ne bi atenuirala učinak CRT.

## **9. Kliničke implikacije**

Srčana slabost i AF su u vrlo složenom sinergičkom odnosu, jedna pospješuje drugu i povećava im se incidence sa godinama starosti. Prema pojedinim autorima čak 50% pacijenata koji dobijaju CRT ima AF (21), samim tim AF predstavlja veoma važnu prepreku za efikasnost CRT. Kako bi se povećao procenat uspijeha resinhronizacione terapije, neophodno je tražiti što pristupačnije i manje invazivne prediktore koji bi identifikovali pacijente sklonije AF. I kada se takvi pacijenti skloni AF identifikuju, mogu biti podvrgnuti nekim dodatnim terapijskim mjerama, kao što je RFA, CRYO ili PFA izolacija plućnih vena, za postizanje većeg procenta uspješnosti u resinhronizacionoj terapiji (10,64,82).

U našoj studiji uspjeli smo identifikovati tri značajna prediktora AF kod pacijenata sa srčanom slabošću kojima je implantiran CRT-jem, to su: nonresponderi, veličinu LP i položaj electrode za CS. Međutim, mora se imati u vidu unicentričan dizajn naše studije i ograničena veličina uzorka (126), kao i činjenica da se jedan prediktivni faktor saznaje tek nakon implantacije CRT (nonresponderi). Sugestija većine autora je u potrebi za reevaluacijom kriterijuma za implantaciju CRT-a, kao i za procjenu terapijskog odgovora kako bi se dobila što jasnija definicija respondera (83-85)

Tokom ove prospektivne studije, bilo je omogućeno praćenje tokom cijelog perioda od 24mjeseca, zbog zanemarljivo male stope napuštanja (tri pacijenta sa smrtnim ishodom-nonresponderi).

Rezultati našeg istraživanja daju nove podatke o prediktorima veće učestalosti AF kod pacijenata sa HF, koji su podvrgnuti resinhronizacionoj terapiji. Važnost ovog rada leži u činjenici da postoji veoma mali broj slično koncipiranih studija, koje obuhvataju ogromnu i veoma kompleksnu populaciju bolesnika sa srčanom slabošću i AF. Zato postoji stalna potražnja za novim studijama sa većim kohortama, kako bi se identifikovali novi prediktori AF. U budućnosti, studije koje bi obuhvatile analize gena i genetskih mutacija usled kojih pacijenti sa HF i CRT-ijem imaju veću incidencu AF.

## ZAKLJUČCI

- Rezultati naše studije daju nove podatke o prediktorima za veću učestalost AF kod pacijenta sa srčanom insuficijencijom koji su podvrgnuti resinhronizacionoj terapiji. To su: responderi na resinhronizacionu terapiju, dijametar LP i laterni položaj electrode za CS. Naravno, ostaje stalna potreba za novim prediktorima, koji bi mogli pomoći u što adekvatnijem odabiru pacijenata za resinhronizacionu terapiju.
- Obzirom da je učestalost atrijalne fibrilacije bila značajno veća u kontrolnoj grupi pacijenata sa DDDR pejsmejkerom (u korist perzistentne AF), može se zaključiti da uspješna resinhronizaciona terapija, poboljšavanjem EFLK, tj remodelovanjem lijeve komore i redukovanjem njenih dijametara, smanjivanjem transmitalnog gradijenta, konsekutivno usporava remodelovanje LP, te tako na indirektan način smanjuje učestalost AF, a samim tim mijenja i njenu strukturu (veća učestalost paroksizmalne AF u grupi sa CRT-om).
- Veća incidence AF registrovana u kontrolnoj grupi, bila je različita i po strukturi u poredjenju sa pacijentima sa CRT-om. Predominacija perzistentne AF u grupi sa DDDR pejsmejkerom, u komparaciji sa dominantno paroksizmalnom AF u grupi sa CRT može se objasniti narušavanjem sinhronije LV, razvojem pejsingom indukovane kardiomiopatije, a samim tim i AF, kod povećanog RV pejsinga

## LITERATURA

1. Savarese, G.; Becher, P.M.; Lund, L.H.; Seferovic, P.; Rosano, G.M.C.; Coats, A.J.S. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc. Res.* 2023, 118, 3272–3287.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018, 392, 1789–1858.
3. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344-350.
4. McAlister, F.A.; Ezekowitz, J.; Hooton, N.; Vandermeer, B.; Spooner, C.; Dryden, D.M.; Page, R.L.; Hlatky, M.A.; Rwe, B.H. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: A systematic review. *JAMA* 2007, 297, 2502–2514.
5. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of cardiology/ American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007;115:1563-1570.
6. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. For the MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2002;346(24):1845-53.
7. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. For the Comparison of medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac- resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:140-150.
8. Cleland JGF, Dauber 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;352:1539-49.
9. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European

Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA); *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 35, 2021, Pages 3427–3520.

10. Elliott, M.K.; Mehta, V.S.; Martic, D.; Sidhu, B.S.; Niederer, S.; Rinaldi, C.A. Atrial fibrillation in cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2021, 2, 784–795.

11. Valentina Kutuyifa<sup>1</sup>, Axel Kloppe, Wojciech Zareba, Scott D Solomon, Scott McNitt, Slava Polonsky, Alon Barsheshet, Bela Merkely, Bernd Lemke, Vivien Klaudia Nagy, Arthur J Moss, Ilan Goldenberg The influence of left ventricular ejection fraction on the effectiveness of cardiac resynchronization therapy: MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy). *JACC*. 2012.11.051.

12. Stephen B Wilton<sup>1</sup>, Alexander A Leung, William A Ghali, Peter Faris, Derek V Exner Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011 :1088-94.

13. Tolosana, J.M.; Hernandez Madrid, A.; Brugada, J.; Sitges, M.; Garcia Bolao, I.; Fernandez Lozano, I.; Martinez Ferrer, J.; Quesada, A.; Macias, A.; Marin, W.; et al. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am.J. Cardiol*. 2008, 102, 444–449.

14. Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1944–1952

15. Jeff S Healey<sup>1</sup>, Stefan H Hohnloser, Derek V Exner, David H Birnie, Ratika Parkash, Stuart J Connolly, Andrew D Krahn, Chris S Simpson, Bernard Thibault, Magdy Basta, Francois Philippon, Paul Dorian, Girish M Nair, Soori Sivakumaran, Elizabeth Yetisir, George A Wells, Anthony S L Tang; RAFT Investigators Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail* 2012;5(5):566-70.

16. Castellant P, Fatemi M, Bertault-Valls V, Etienne Y, Blanc JJ. Cardiac resynchronization therapy: “Nonresponders” and “hyperresponders”. *Heart Rhythm* 2008; 5:193–197.
17. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003; 289(20):2685-94.
18. Lozano I, Bocchiardo M, Achtelik M, Gaita F, Trappe HJ, Daoud E, Hummel J, Duby C, Yong P; VENTAKCHF/CONTAK CD Investigators Study Group. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(11 Pt 2):1711-2
19. Vidal Essebag, Jacqueline Joza, David H Birnie, John L Sapp, Laurence D Sterns, Francois Philippon, Raymond Yee, Eugene Crystal, Teresa Kus, Claus Rinne, Jeffrey S Healey, Magdi Sami, Bernard Thibault, Derek V Exner, Benoit Coutu, Chris S Simpson, Zaeve Wulffhart, Elizabeth Yetisir, George Wells, Anthony S L Tang. Incidence, predictors, and procedural results of upgrade to resynchronization therapy: the RAFT upgrade substudy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(1):152-8.
20. Christophe Leclercq, Jagmeet P Singh. Cardiac resynchronization therapy: from treatment to prevention. *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(13):1580-2.
21. Jeffrey W H Fung 1, Gabriel W K Yip, Qing Zhang, Fang Fang, Joseph Y S Chan, Chun Mei Li, Li Wen Wu, Gary C P Chan, Hamish C K Chan, Cheuk-Man Yu, . Improvement of left atrial function is associated with lower incidence of atrial fibrillation and mortality after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2008;5(6):780-6
22. P Kiès 1, C Leclercq, G B Bleeker, C Crocq, S G Molhoek, C Poulain, L van Erven, M Bootsma, K Zeppenfeld, E E van der Wall, J-C Daubert, M J Schalij, J J Bax Cardiac resynchronisation therapy in chronic atrial fibrillation: impact on left atrial size and reversal to sinus rhythm. *Heart*. 2006;92(4):490-4.
23. Mosterd, A.; Hoes, A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007, 93, 1137–1146.



24. Bosch, L.; Assmann, P.; de Grauw, W.J.C.; Schalk, B.W.M.; Biermans, M.C.J. Heart failure in primary care: Prevalence related to age and comorbidity. *Prim. Health Care Res. Dev.* 2019, 20, e79.
25. Pandey, A.; Omar, W.; Ayers, C.; LaMonte, M.; Klein, L.; Allen, N.B.; Kuller, L.H.; Greenland, P.; Eaton, C.B.; Gottdiener, J.S.; et al. Sex and Race Differences in Lifetime Risk of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2018, 137, 1814–1823.
26. Chaudhry, M.A. Heart Failure. *Curr. Hypertens. Rev.* 2019, 15, 7.
27. Kutuyifa, V.; Kosztin, A.; Klein, H.U.; Biton, Y.; Nagy, V.K.; Solomon, S.D.; McNitt, S.; Zareba, W.; Goldenberg, I.; Roka, A.; et al. Left Ventricular Lead Location and Long-Term Outcomes in Cardiac Resynchronization Therapy Patients. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2018, 4, 1410–1420.
28. Katbeh, A.; Van Camp, G.; Barbato, E.; Galderisi, M.; Trimarco, B.; Bartunek, J.; Vanderheyden, M.; Penicka, M. Cardiac Resynchronization Therapy Optimization: A Comprehensive Approach. *Cardiology* 2019, 142, 116–128.
29. Kronborg, M.B.; Johansen, J.B.; Riahi, S.; Petersen, H.H.; Haarbo, J.; Jørgensen, O.D.; Nielsen, J.C. An anterior left ventricular lead position is associated with increased mortality and non-response in cardiac resynchronization therapy. *Int. J. Cardiol.* 2016, 222.
30. Bristow, M.R.; Saxon, L.A.; Boehmer, J.; Krueger, S.; Kass, D.A.; De Marco, T.; Carson, P.; DiCarlo, L.; DeMets, D.; White, B.G.; et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 2140–2150.
31. Ypenburg, C.; van Bommel, R.J.; Borleffs, C.J.; Bleeker, G.B.; Boersma, E.; Schalij, M.J.; Bax, J.J. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, 53, 483–490.
32. Daubert, C.; Behar, N.; Martins, R.P.; Mabo, P.; Leclercq, C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: A practical guide. *Eur. Heart J.* 2017, 38, 1463–1472.

33. Blendea, D.; Singh, J.P. Lead positioning strategies to enhance response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Fail. Rev.* 2011,16, 291–303.
34. Cazeau, S.; Leclercq, C.; Lavergne, T.; Walker, S.; Varma, C.; Linde, C.; Garrigue, S.; Kappenberger, L.; Haywood, G.A.; Santini, M.; et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N. Engl. J. Med.* 2001, 344, 873–880.
35. Linde, C.; Abraham, W.T.; Gold, M.R.; St John Sutton, M.; Ghio, S.; Daubert, C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008, 52, 1834–1843.
36. Moss, A.J.; Hall, W.J.; Cannom, D.S.; Klein, H.; Brown, M.W.; Daubert, J.P.; Estes, N.A., III; Foster, E.; Greenberg, H.; Higgins, S.L.; et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 1329–1338.
37. Jaffe, L.M.; Morin, D.P. Cardiac resynchronization therapy: History, present status, and future directions. *Ochsner J.* 2014, 14,596–607.38. Shenkman, H.J.; Pampati, V.; Khandelwal, A.K.; McKinnon, J.; Nori, D.; Kaatz, S.; Sandberg, K.R.; McCullough, P.A. Congestive heart failure and QRS duration: Establishing prognosis study. *Chest* 2002, 122, 528–534.
38. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J. Am. Coll. Cardiol* 2003;42(12):2109–2116
39. M D Rodefeld 1 , B H Branham, R B Schuessler, D E Hand, C M Gamache, J W Platt, S P Labarbera, J L Cox, J P Boineau Global electrophysiological mapping of the atrium: computerized three-dimensional mapping system, *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20(9Pt 1):2227-36
40. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schöndube F, Wolfhard U Böcker D, Krahnfeld O, Kirkels H; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jun 19;39(12):2026-33

41. Lecoq G, Leclercq C, Leray E, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *European Heart J* 2005;25:1094-1100.
42. Nikhil P Joshi<sup>1</sup>, Matthew M Stopper, Jianqing Li, John F Beshai, Behzad B Pavri. Impact of baseline PR interval on cardiac resynchronization therapy outcomes in patients with narrow QRS complexes: an analysis of the ReThinQ Trial *J Interv Card Electrophysiol*. 2015; 43(2):145.
43. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(1 Pt 2):137-43
44. Zhang, J.; Zhang, Y.; Zhou, X.; Li, J.; Li, Y.; Zhang, Y.; Xu, G.; Xing, Q.; Lin, S.; Tang, B. QRS duration shortening predicts left ventricular reverse remodelling in patients with dilated cardiomyopathy after cardiac resynchronization therapy. *Acta Cardiol*. 2015, 70, 307–313.
45. Association between electrical and mechanical remodeling after cardiac resynchronization therapy: systematic review and meta-analysis of observational studies David Pilecky, Gabor Z Duray, Dietmar Elsner, Carsten W Israel, Julia W Erath-Honold, Mate Vamos. *Heart Fail Rev*. 2022;27(6):2165-2176.
48. E O Udo, R J Hassink. Pulmonary vein isolation as a treatment for severe atrial functional mitral regurgitation in a patient with atrial fibrillation *Int J Cardiol*. 2014;175(3):578-9
49. Merritt H Raitt<sup>1</sup>, Walter Kusumoto, George Giraud, John H McAnulty. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(5):507-12.
50. Leyla Elif Sade, Ilyas Atar, Bulent Ozin, Deniz Yuce, haldun Muderrisoglu Determinants of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients Receiving CRT: Mechanistic Insights From Speckle Tracking Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging* Volume 9, Issue 2, 2016, Pages 99-111

51. T Jared Bunch<sup>1</sup>, John D Day<sup>1</sup> Adverse Remodeling of the Left Atrium in Patients with Atrial Fibrillation: When Is the Tipping Point in Which Structural Changes Become Permanent? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(6):606-7.
52. Yu, C.M.; Fang, F.; Zhang, Q.; Yip, G.W.; Li, C.M.; Chan, J.Y.; Wu, L.; Fung, J.W. Improvement of atrial function and atrial reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 50, 778–785.
53. Valzania, C.; Gadler, F.; Boriani, G.; Rapezzi, C.; Eriksson, M.J. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Left Atrial Size and Function as Expressed by Speckle Tracking 2-Dimensional Strain. *Am. J. Cardiol.* 2016, 118, 237–243.
54. Badran, H.A.; Abdelhamid, M.A.; Ibrahim, M.T.; Abdelmoteleb, A.M.; Zarif, J.K. Left atrium in cardiac resynchronization therapy: Active participant or innocent bystander. *J. Saudi Heart Assoc.* 2017, 29, 259–269.
55. Short DS. The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia. *Heart J.* 1954;16:208–21
56. Sweeney MO, Bank AJ, Nsa E Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, Sheldon T, Lamas GA, Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction Trial. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1000–1008
57. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, Moller M, Vesterlund T, Dalsgaard D, Mortensen LS, Nielsen T, Asklund M, Friis EV, Christensen PD, Simonsen EH, Eriksen UH, Jensen GV, Svendsen JH, Toff WD, Healey JS, Andersen HR, DANPACE Investigators. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:686–696
58. Pujol-Lopez M, San Antonio R, Tolosana JM, Mont L. Programming pacemakers to reduce and terminate atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:127.
59. Fung JW, Yip GW, Zhang Q, Fang F, Chan JY, Li CM, Wu LW, Chan GC, Chan HC, Yu CM, Improvement of left atrial function is associated with lower incidence of atrial fibrillation and mortality after cardiac resynchronization therapy, *Heart Rhythm.* 2008 Jun;5(6):780-6.

60. Maurizio Gasparini , Christophe Leclercq, Maurizio Lunati, Maurizio Landolina, Angelo Auricchio, Massimo Santini , Giuseppe Boriani, Barbara Lamp, Alessandro Proclemer, Antonio Curnis, Catherine Klersy, Francisco Leyva. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *ACC Heart Fail* . 2013 Dec;1(6):500-7.
61. Maurizio Gasparini. Atrioventricular Node Ablation *Heart Fail Clin*. 2017 Jan;13(1):193.
62. David L Hayes 1 , John P Boehmer, John D Day, F R Gilliam 3rd, Paul A Heidenreich, Milan Seth, Paul W Jones, Leslie A Saxon, Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival *Heart Rhythm* . 2011 Sep;8(9):1469-75.
63. Inciardi, R.M.; Rossi, A. Left atrium: A forgotten biomarker and a potential target in cardiovascular medicine. *J. Cardiovasc. Med.(Hagerstown)* 2019, 20, 797–808.
64. Mustafa, U.; Atkins, J.; Mina, G.; Dawson, D.; Vanchiere, C.; Duddiyala, N.; Jones, R.; Reddy, P.; Dominic, P. Outcomes of cardiac resynchronisation therapy in patients with heart failure with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Open Heart*. 2019, 6, e000937.
65. Dickstein, K.; Bogale, N.; Priori, S.; Auricchio, A.; Cleland, J.G.; Gitt, A.; Limbourg, T.; Linde, C.; van Veldhuisen, D.J.; Brugada, J. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur. Heart J*. 2009, 30, 2450–2460.
66. Nedios, S.; Doering, M.; Darma, A.; Lucas, J.; Dinov, B.; Arya, A.; Dagres, N.; Hindricks, G.; Bollmann, A.; Richter, S.; et al. Predictors of rhythm outcomes after cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients: When should we use an atrial lead? *Clin. Cardiol*. 2021, 44, 210–217.
67. Thamilarasan, M.; Klein, A.L. Factors relating to left atrial enlargement in atrial fibrillation: "chicken or the egg" hypothesis. *Am.Heart J*. 1999, 137, 381–383.
68. Villecco, A.S.; Pilati, G.; Bianchi, G.; Zanardi, L. Left atrial size in paroxysmal atrial fibrillation: Echocardiographic evaluation and follow-up. *Cardiology* 1992, 80, 89–93.

69. Bytyçi, I.; Bajraktari, G.; Lindqvist, P.; Henein, M.Y. Improved Left Atrial Function in CRT Responders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 298.
70. Zhao, L.; Jiang, W.; Zhou, L.; Gu, J.; Wang, Y.; Liu, Y.; Zhang, X.; Wu, S.; Liu, X. The role of valvular regurgitation in catheter ablation outcomes of patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Europace* 2014, 16, 848–854.
71. Bleeker GB, Bax J, Fung JW et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006;97:260-263
72. Christopher J McLeod 1 , Win-Kuang Shen, Robert F Rea, Paul A Friedman, David L Hayes, Anita Wokhlu, Tracy L Webster, Heather J Wiste, David O Hodge, David J Bradley, Stephen C Hammill, Douglas L Packer, Yong-Mei Cha, Differential outcome of cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy, *Heart Rhythm* . 2011 Mar;8(3):377-82.
73. Jean-Jacques Blanc 1 , Marjaneh Fatemi, Valérie Bertault, Feriel Baraket, Yves Etienne, . Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy, *Europace* 2005;7(6):604-10
74. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2011;107:927–934
75. Butter, C.; Georgi, C.; Stockburger, M. Optimal CRT Implantation-Where and How To Place the Left-Ventricular Lead? *Curr. Heart Fail. Rep.* 2021, 18, 329–344.
76. Herbert Nägele 1 , Maria Angeles Castel Implementing cardiac resynchronization therapy in routine clinical practice: preoperative considerations and implantation techniques, *Rev Cardiovasc Med* 2009 ;10(1):29-37
77. Behon, A.; Schwertner, W.R.; Merkel, E.D.; Kovács, A.; Lakatos, B.K.; Zima, E.; Gellér, L.; Kutyifa, V.; Kosztin, A.; Merkely, B. Lateral left ventricular lead position is superior to posterior position in long-term outcome of patients who underwent cardiac resynchronization therapy. *ESC Heart Fail.* 2020, 7, 3374–3382.

78. Blanc JJ, Fatemi M, Bertaul-Valls V, et al. Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left ventricular dyssynchrony induced cardiomyopathy. *Europace* 2005; 7:604-61
79. Zhibing Lu<sup>1</sup>, Benjamin J Scherlag, Jiaxiong Lin, Guodong Niu, Kar-Ming Fung, Lichao Zhao, Muhammad Ghias, Warren M Jackman, Ralph Lazzara, Hong Jiang, Sunny S Po, Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: autonomic mechanism for atrial electrical remodeling induced by short-term rapid atrial pacing *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008 Aug;1(3):184-92
80. Niraj Varma, David O'Donnell, Mohammed Bassiouny, Philippe Ritter, Carlo Pappone, M Jan Mangual, Daniel Cantillon, Nima Badie, Bernard Thibault, and Brian Wisnoskey, Programming Cardiac Resynchronization Therapy for Electrical Synchrony: Reaching Beyond Left Bundle Branch Block and Left Ventricular Activation Delay, *J Am Heart Assoc.* 2018 ;7(3): e007489
81. Barold, S.S.; Herweg, B. Cardiac Resynchronization in Patients with Atrial Fibrillation. *J. Atr. Fibrillation* 2015, 8, 1383.
82. Nakai, T.; Ikeya, Y.; Kogawa, R.; Okumura, Y. Cardiac resynchronization therapy: Current status and near-future prospects. *J.Cardiol.* 2022, 79, 352–357.
83. Mullens, W.; Auricchio, A.; Martens, P.; Witte, K.; Cowie, M.R.; Delgado, V.; Dickstein, K.; Linde, C.; Vernooy, K.; Leyva, F.; et al. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: A call for action for referral and optimization of care: A joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2020, 22, 2349–2369.
84. Nakai, T.; Ikeya, Y.; Kogawa, R.; Otsuka, N.; Wakamatsu, Y.; Kurokawa, S.; Ohkubo, K.; Nagashima, K.; Okumura, Y. What Are the Expectations for Cardiac Resynchronization Therapy? A Validation of Two Response Definitions. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 514.
85. Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail.* 2002 ;4(3):311-20

86. Panagiota Anna Chousou , Rahul Chattopadhyay , Vasiliki Tsampasian , Vassilios S Vassiliou , Peter John Pugh. Electrocardiographic Predictors of Atrial Fibrillation. Med Sci (Basel). 2023;11(2):30

87. Benjamin J Scherlag, Hiroshi Nakagawa, Eugene Patterson, Warren M Jackman, Ralph Lazzara , Sunny S Po. The Autonomic Nervous System and Atrial Fibrillation:The Roles of Pulmonary Vein Isolation and Ganglionated Plexi Ablation. J Atr Fibrillation 2009 Aug 1;2(2):177.

88. Musikantow DR, Neuzil P, Petru J, Koruth JS, Kralovec S, Miller MA, Funasako M, Chovanec M, Turagam MK, Whang W, Sediva L, Dukkipati SR, Reddy VY. Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation: Autonomic Nervous System Effects JACC Clin Electrophysiol . 2023 Apr;9(4):481-493



**Publikovani rad iz teze:**

*Aleksandra Grbović*, Siniša Pavlović, Vasko Žugić. **Predictors of Higher Frequency of Atrial Fibrillation in Patients with Cardiac Resynchronization Therapy.** *Medicina* (2023) Volume 59, Issue 12, 2178. <https://doi.org/10.3390/medicina59122178>

## **Lista skraćenica korišćenih u tekstu:**

LBBB – blok lijeve grane Hisovog snopa (engl. left bundle branch block)

IVCD – kompromitovana intrakomorska sprovoljivost (engl.intraventricular conduction delays)

CRT - resinhronizaciona terapija srca (engl. cardiac resynchronization therapy)

AF – atrijalna fibrilacija (engl. atrial fibrillation)

EFLK- ejekciona frakcija lijeve komore (engl. left ventricular ejection fraction)

NYHA- New York Heart Association klasifikacija simptoma srčane slabosti

LVEDD – enddiastolni dijametar lijeve komore (engl. left ventricular enddiastolic diameter)

LVESD- endsistolni dijametar lijeve komore (engl. left ventricular endsystolic diameter)

RV- desna srčana komora (engl. righ ventricle)

LV- lijeva srčana komora (engl.left ventricle)

RVA- apex desne komore (engl. right ventricle apex)

RVOT- izlazni trakt desne komore (engl.: right ventricular outflowtract)

LA –LP - lijeva predkomora (engl.left atrium)

RA – desna predkomora (engl. right atrium)

MR – mitralna regurgitacija (engl. mitral regurgitation)

SI –HF - srčana insuficijencija (engl. heart failure)

DCM – dilatativna kardiomiopatija (engl. dilatative cardiomyopathy)

EKG- elektrokardiogram (engl. electrocardiogram)

CS – koronarni sinus (engl. coronary sinus)

ACEI – angiotensin converting enzyme inhibitors

ATI – angiotensin inhibitors

ARNI – angiotensin receptor neprilysin inhibitor

ESC – Evropsko udruženje kardiologa (engl. European Society of Cardiology)

EF – elektrofiziologija (engl. electrophysiology)

RTG – rendgen (roentgen)

CVI – cerebrovaskularni inzult (engl. cerebrovascular insult)

6MWT – 6 minutni test hoda (engl. 6 minute walk test)

MIRACLE - Multisite Insync Randomized CLinical Evaluation

MADIT-CRT - Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronisation Therapy

CARE-HF - Cardiac REsynchronisation in Heart Failure study

RAFT - Resynchronisation/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure

PATH-CHF - Pacing Therapies in Congestive Heart Failure

ReTHinQ studija - REsynchronization Therapy in Heart failure with narrow QRS complexes

LAVI – index zapremine lijeve predkomore (engl. left atrial volume index)

LAss – sistolno naprezanje lijeve predkomore (engl. left atrial systolic strain)

LAsa – dijastolno istezanje lijeve predkomore (engl. left atrial diastolic strain)

HFpEF – srčana insuficijencija sa očuvanom istisnom frakcijom ( engl. heart failure with preserved ejection fraction)

HFmrEF – srčana insuficijencija sa srednje redukovanom istisnom frakcijom( engl. heart failure with mildly reduced ejection fraction)

HFrEF – srčana insuficijencija sa sniženom istisnom frakcijom ( engl. heart failure with reduced ejection fraction)

ICD- implantabilni kardioverter defibrillator (engl. implantable cardioverter defibrillator)

DDDR – dvokomorski pejsmejker (engl. dual-chamber rate modulator; D-dual response, D-dual chamber sensing, D-dual chamber stimulation, R-ate response)

IVCD – kompromitovana intrakomorska sprovoljivost (engl.intraventricular conduction delays)

SND – disfunkcija sinusnog čvora (engl. sinus node dysfunction)

PVI – izolacija plućnih vena ( engl. pulmonary vein isolation)

RFA – radiofrekventna ablacija (engl. radiofrequency ablation)

CRYO PVI – kriobalon izolacija plućnih vena (engl. cryoballoon pulmonary vein isolation)

PFE – energija pulsni talasa (engl. pulsed-field energy)

## Biografija autora

Aleksandra Grbović je rođena na Žabljaku - Crna Gora, 23.02. 1972., gdje je završila i Osnovnu školu.

Završila je V Beogradsku gimnaziju.

Na Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala se 1990.godine, a diplomirala je 1996. godine sa prosječnom ocjenom 8,47.

Ljekarski staž obavila u Kliničkom centru u Podgorici u periodu 1996-1997. Od 1997. do 1999. godine je radila kao ljekar u Hitnoj medicinskoj pomoći u Podgorici. Tokom 1999. volontirala kao klinički ljekar na Odeljenju kardiologije, Univerzitetske klinike u Göttingenu. Zbog ratnih uslova u svojoj zemlji, vratila se u Podgoricu i nastavila rad u Hitnoj pomoći. Od 2001.do 2010. Radila je u Klinickom centru Crne Gore na Odeljenju kardiologije kao klinički ljekar, a potom ljekar na specijalizaciji iz Interne medicine. Zaposlena je na Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje u Beogradu od 2010., na odeljenju interventne elektrofiziologije sa elektrostimulacijom. Prva i jedina je žena interventni elektrofiziolog u Srbiji koja radi i implantacije CRT pejsmejкера i ablacije PV. Godine 2006. je položila specijalstički ispit iz Interne medicine sa odličnom ocjenom 10. 2010.godine je završila užu specijalizaciju i odbranila rad iz uže specijalizacije pod nazivom »Radiofrekventna ablacija lijevih akcesornih puteva« čime je stekla zvanje subspecijaliste iz kardiologije.

Magistarski rad pod nazivom »Uporedni prikaz bolesnika upućenih na hitnu i elektivnu koronografiju: kliničke karakteristike, način liječenja i krajnji ishod « je odbranila 2009. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Doktorska disertacija »Učestalost i struktura atrijalne fibrilacije kod bolesnika sa reverznim remodelovanjrm lijeve komore, posle resinhronizacione terapije« odobren od strane Naučnog veća, kao i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu, u izradi od 2014.godine. Istraživač saradnik od septembra 2020.

Usavršavala se iz oblasti Interventne EF u KBC Dubrava Zagreb, kao i kod Prof Hindrixa u Herzzentrumu-Leipzig.

Član je Srpskog lekarskog društva, Radne grupe za elektrofiziologiju i Radne grupe za pejsmejkere.

Autor i koautor nekoliko stručno- naučnih radova.

Govori njemački i engleski jezik.

Majka dva studenta, Andrije i Nikše.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Александра Грбовић

Број уписа: 7520/18-AG

Студијски програм: Истраживања у кардиоваскуларној медицини (кардиологија)

Наслов рада: "Учесталост и структура атријалне фибрилације код болесника са реверзним ремоделовањем лијеве коморе после ресинхронизационе терапије"

Ментор: Проф др Синиша Павловић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предала ради похрањивања у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду,  
19. јул 2024. година

Потпис аутора

A. GRBOVIĆ

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: Александра Грбовић  
Број уписа: 7520/18-AT

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом:

“Учесталост и структура атријалне фибрилације код болесника са реверзним ремоделовањем лијеве коморе после ресинхронизационе терапије “

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршила ауторска права и користила интелектуалну својину других лица.

У Београду,  
19. јул 2024. година

Потпис аутора

A. Grbović

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку "Светозар Марковић" да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

“Учесталост и структура атријалне фибрилације код болесника са реверзним ремоделовањем лијеве коморе после ресинхронизационе терапије“  
која је моје ауторско дјело.

Дисертацију са свим прилозима предала сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступне у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучила.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Београду,  
19. јул 2024. година

Потпис аутора

A. Брвојић