



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Maija Vikmane

SIRDS RESINHRONIZĀCIJAS IEKĀRTU
IMPLANTĀCIJAS EFEKTIVITĀTES
KRITĒRIJU IZVĒRTĒJUMS
PACIENTIEM AR SIRDS MAZSPĒJU
LATVIJAS POPULĀCIJĀ

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – internā medicīna, kardioloģija

Darba zinātniskie vadītāji:
Dr. med. profesors **Oskars Kalējs**
Dr. med. profesors **Aivars Lejnieks**



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



Promocijas darbs veikts ar ESF projekta “Atbalsts doktorantiem
studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei
Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu

Rīga, 2019

ANOTĀCIJA

Ievads. Sirds mazspēja (SM) ir viens no galvenajiem mirstības, hospitalizācijas un invaliditātes cēloņiem pasaulē un arī Latvijā. Farmakoloģiskā terapija nereti nav efektīva, jo tā nespēj novērst izveidojušos sirds kambaru nekoordinēto saraušanos. Pielietojot sirds resinhronizācijas terapiju (CRT), tiek nodrošināta saskaņota abu sirds kambaru saraušanās, tādējādi uzlabojot SM prognozi, taču līdz šim nav skaidrs, kādi sākotnējie faktori varētu ietekmēt CRT efektivitāti.

Mērķis. Analizēt ārstēšanas norisi un tās efektivitāti ietekmējošos faktorus SM pacientiem ar vidēji smagu un smagu klīnisko gaitu, pielietojot implantējamās sirds resinhronizācijas iekārtas.

Metodes. Prospektīvā viena centra pētījumā tika iekļauti 50 pacienti ar SM, kuriem veikta plānveida CRT iekārtas implantācija. CRT efektivitāte noteikta ehokardiogrāfiski (EhoKG), izvērtējot kreisā kambara izsviedes frakcijas (EF) uzlabošanos pēc 12 un 24 mēnešiem. Pacienti tika dalīti divās pamatgrupās, vadoties pēc EhoKG, prospektīvi izvērtētām kreisā kambara izsviedes frakcijas izmaiņām (ΔEF):

- ΔEF uzlabošanās $\geq 10\%$ – CRT “atbildētāji”,
- ΔEF uzlabošanās $< 10\%$ – CRT “neatbildētāji”.

Pētījumā analizēti sākotnējie klīniskie, laboratoriskie faktori, elektrokardiogrāfiskie, EhoKG, CRT ierīces programmēto parametru dati un to izmaiņas 12 un 24 mēnešu laikā.

Rezultāti. ΔEF uzlabošanās $\geq 10\%$ pēc 24 mēnešiem bija 27 (60,0%) pacientiem. Pēc CRT implantācijas statistiski nozīmīgi samazinājās pacientu hospitalizācija SM dekompensācijas dēļ, uzlabojās SM funkcionālā klase un 6 minūšu iešanas tests, samazinājās nātrijurētisko faktoru vērtība, uzlabojās EhoKG parametri. Pacientiem ($n = 27$) ar $\Delta EF \geq 10\%$ statistiski nozīmīgi novērots augstāks vidējais sistoliskais asinsspiediens (SAS), platāks QRS un lielāka interventrikulāra mehāniskā dissinhronija (IVMD), salīdzinot ar pacientiem ($n = 18$), kuriem bija $\Delta EF < 10\%$, attiecīgi, $131,89 \pm 14,73$ vs. $117,78 \pm 14,37$ mm Hg; $p = 0,003$, $175,15 \pm 20,29$ vs. $161,22 \pm 25,40$ ms; $p = 0,048$, $51,37 \pm 9,45$ vs. $27,65 \pm 13,5$ ms; $p < 0,001$. Pacienti ar Hisa kūlīša kreisā zara pilnu blokādi (HK KZPB) ($n = 35$) statistiski nozīmīgi biežāk nonāca CRT efektivitātes grupā salīdzinot ar pacientiem, kuriem nebija HK KZPB ($n = 10$), attiecīgi 26 (96,3%) vs. 1 (3,7%; $p < 0,001$). Pacienti ($n = 21$) ar rētu kreisā kambara sienā statistiski nozīmīgi retāk nonāca CRT efektivitātes grupā salīdzinot ar pacientiem ($n = 24$) bez rētas 7 (25,9%) vs. 20 (74,1%; $p = 0,001$). Pacienti ar CRT ieprogrammētu kreisā kambara stimulāciju pirms labā kambara ($n = 22$) statistiski nozīmīgi biežāk nonāca CRT efektivitātes grupā, salīdzinot ar pacientiem ($n = 23$), kuriem bija ieprogrammēta labā kambara stimulācija pirms

kreisās vai sinhrona abu kambaru stimulācija, attiecīgi 17 (63,0%) vs. 10 (37,0%; $p = 0,021$). Daudzmainīgo analīze norāda, ka nozīmīgākie CRT efektivitāti ietekmējošie faktori bija sākotnēji HK KZPB, nozīmīga IVMD, augstāks SAS.

Secinājumi. Vairāk nekā pusei pētījumā iekļauto pacientu tika sasniegta CRT efektivitāte. CRT implantācija ir droša un efektīva SM ārstēšanas metode. Dominējošie prognostiskie CRT efektivitātes parametri sākotnēji ir HK KZPB, $IVMD > 50$ ms, SAS virs 130 mm Hg.

ABSTRACT

Introduction. Heart failure (HF) is one of the main causes of hospitalisation, disabilities and death worldwide and in Latvia as well. Pharmacological therapy often has proven to be ineffective since it fails to prevent uncoordinated ventricular contraction. Application of cardiac resynchronisation therapy (CRT) helps restore proper coordination between both ventricles, thus improving the HF prognosis. Nevertheless, it remains unclear what initial factors may affect the CRT efficiency.

Aim. The aim of the study is to analyse progression of treatment and the factors affecting the efficiency in HF patients with moderate and severe clinical course with implanted cardiac resynchronisation devices.

Methods. The prospective single-centre study analysed patients with HF who had undergone scheduled implantation of CRT. Efficiency of CRT was detected by echocardiography, studying the improvement in ejection fraction (EF) of the left ventricular after 12 and 24 months, respectively. ΔEF improvement $\geq 10\%$ – CRT responders and ΔEF improvement $< 10\%$ – CRT non-responders. The study focused on the analysis of the initial clinical, laboratory factors, electrocardiographic, echocardiographic, programmed parameters of CRT devices and their changes within 12 and 24 months.

Results. ΔEF improvement $\geq 10\%$ within 24 months was observed in 27 (60.0%) patients. After CRT implantation, patient hospitalisation due to HF decompensation decreased statistically significant, functional class (FC) of HF and 6-minute walking test improved, value of natriuretic factors decreased and EchoCG parameters improved. Patients ($n = 27$) with $\Delta EF \geq 10\%$ showed statistically significant higher average systolic blood pressure (SBP), wider QRS and more prominent interventricular mechanical dyssynchrony (IVMD) compared to patients ($n = 18$) with $\Delta EF < 10\%$: -131.89 ± 14.73 versus (vs.) 117.78 ± 14.37 mm Hg; $p = 0.003$, 175.15 ± 20.29 vs. 161.22 ± 25.40 ms; $p = 0.048$, 51.37 ± 9.45 vs. 27.65 ± 13.5 ms; $p < 0.001$, respectively. Patients with left His bundle branch block (LBBB) ($n = 35$) statistically significant more often were in the CRT efficiency group in comparison to patients without LBBB ($n = 10$) – 26 (96.3%) vs. 1 (3.7%; $p < 0.001$), respectively. Patients ($n = 21$) with a scar in the left ventricle wall statistically significant less frequent were in the CRT efficiency group compared to the patients without a scar ($n = 24$) – 7 (25.9%) vs. 20 (74.1%; $p = 0.001$), respectively. Patients with left ventricle before right ventricle ($n = 22$) statistically significantly / significant more frequent were in the CRT efficiency group compared to the patients with a different stimulation sequence ($n = 23$) – 17 (63.0%) vs. 10 (37.0%; $p = 0.021$), respectively. Multivariate

analysis indicates that the most significant CRT efficiency affecting factors initially were LBBB, significant – IVMD, higher SBP.

Conclusions. More than a half of the study population reached CRT efficiency. CRT implantation is a safe and effective HF treatment method. Predominant prognostic CRT efficacy factors are baseline LBBB, IVMD > 50 ms, SBP above 130 mm Hg.

SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	7
IEVADS	11
Darba aktualitāte	11
Darba mērķis un uzdevumi	15
Darba hipotēze	15
1. LITERATŪRAS APSKATS	16
1.1. Sirds mazspēja	16
1.1.1. Sirds mazspējas epidemioloģija	16
1.1.2. Sirds mazspējas attīstība un klasifikācija	18
1.1.3. Sirds mazspējas diagnostika	21
1.1.4. Sirds mazspējas ārstēšana	30
1.2. Sirds resinhronizācijas terapija	33
1.2.1. Sirds resinhronizācijas iekārtu attīstības vēsture, klīniskie pētījumi un indikācijas ierīču lietošanai	34
1.2.2. Sirds resinhronizācijas iekārtu implantācija	41
1.2.3. Sirds resinhronizācijas iekārtu programmēšana un pacientu kontrole	46
1.2.4. Sirds resinhronizācijas iekārtu neefektivitāte	56
2. MATERIĀLS UN METODES	65
2.1. Pacientu atlase	65
2.2. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji	65
2.3. Sirds resinhronizācijas iekārtas implantācija	66
2.4. Sirds resinhronizācijas iekārtas programmēšana	67
2.5. Pacientu novērošana un terapijas korekcija	68
2.6. Pētījuma grupu sadalījums pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas	69
2.7. Pētījuma datu statistiskā analīze	70
3. REZULTĀTI UN TO ANALĪZE	71
3.1. Pacientu vispārīgais raksturojums	71
3.2. Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte un drošība	73
3.2.1. Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes novērtējums atkarībā no kreisā kambara izsviedes frakcijas uzlabošanās	73
3.2.2. Sirds resinhronizācijas terapijas drošība	75
3.2.3. Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte pēc subjektīviem un objektīviem parametriem	76
3.2.4. Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte pēc ehokardiogrāfiskajiem parametriem	79
3.3. Klīnisko faktoru ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti	81
3.4. EKG faktoru ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti	92
3.5. EhoKG faktoru ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti	95
3.6. Laboratorisko faktoru ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti	99
3.7. Sirds resinhronizācijas ierīces faktoru ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti	101
3.8. Prognostiskie efektīvas sirds resinhronizācijas terapijas parametri	104
4. DISKUSIJA	105
5. SECINĀJUMI	118
6. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	119
PUBLIKĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU	120
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	122
PATEICĪBA	129
PIELIKUMS	130

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

ABLH	augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns
ACC	Amerikas Kardioloģijas kolēģija (<i>American College of Cardiology</i>)
AHA	Amerikas Sirds asociācija (<i>American Heart Association</i>)
ACEI	angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitors/-i
AlAT	alanīnaminotransferāze
AoV	aortas vārstulis
ARB	angiotensīna receptoru blokators/-i
AsAT	aspartāminotransferāze
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
AV	atrioventrikulārs
ĀF	ātriju fibrilācija jeb priekškambaru mirgošana
BAB	beta adrenoblokators/-i
BiVV	biventrikulārs
BNP	B tipa nātrijurētiskais peptīds (<i>brain natriuretic peptide</i>)
CaKB	kalcija kanālu blokators
CI	konfidences intervāls (<i>confidence interval</i>)
cm	centimetrs/-i
CRO	C reaktīvais olbaltums
CRT	sirds resinhronizācijas terapija / iekārta (<i>cardiac resynchronisation therapy</i>)
CRT-D	implantējamā iekārta, kurā apvienota gan resinhronizācijas terapija, gan implantējamā kardiovertera defibrilatora funkcijas
CRT-P	implantējamā iekārta, kurā apvienota gan resinhronizācijas terapija, gan kardiovertera funkcijas
CS	koronārais sinuss (<i>coronary sinus</i>)
CT	datortomogrāfija
DAS	diastoliskais asinsspiediens
EDD	kreisā kambara beigu diastoliskais diametrs (<i>end diastolic diameter</i>)
EDV	kreisā kambara beigu diastoliskais tilpums (<i>end diastolic volume</i>)
EF	izsviedes frakcija (<i>ejection fraction</i> – no starptautiskajā citējamajā medicīniskajā literatūrā lietotā)
EhoKG	ehokardiogramma
EKG	elektrokardiogramma
ESD	kreisā kambara beigu sistoliskais diametrs (<i>end systolic diameter</i>)

ESV	kreisā kambara beigu sistoliskais tilpums (<i>end systolic volume</i>)
FK	funkcionālā klase
g/l	grami litrā
GFĀ	glomerulu filtrācijas ātrums
Hb	hemoglobīns
HK KZPB	Hisa kūlīša kreisā zara pilna blokāde
HK LZPB	Hisa kūlīša labā zara pilna blokāde
HSM	hroniska sirds mazspēja
Ht	hematokrīts
ICD	implantējamais kardioverters defibrilators (<i>Implantable Cardioverter-Defibrillator</i>)
INR	protrombīna laiks, kas izteikts ar speciālas formulas palīdzību (<i>international normalised ratio</i>)
IQR	starpkvartīļu intervāls
IVMD	starpība starp AoV un PW plūsmu (PW doplerogrāfija) (<i>interventricular mechanical delay</i>)
KAŠ	koronāro artēriju šuntēšana
kg/m ²	kilogrami kvadrātmetrā
KH	kopējais holesterīns
KKH	kreisā kambara hipertrofija
KMP	kardiomiopātija
KSS	koronārā sirds slimība
KV	kardiovaskulārs
KVS	kardiovaskulāra slimība
ĶMI	ķermeņa masas indekss
LAO	kreisā priekšējā slīpā Rtg pozīcija (<i>LAO – left anterior oblique</i>)
LAVI	kreisā priekškambara tilpuma indekss (<i>left atrial volume index</i>)
LV→RV	kreisais kambaris pirms labā kambara
LVOT PET	laiks no Q zoba EKG līdz izviedes laikam kreisā kambara izejas traktā (<i>left ventricle outflow tract pre-ejection time</i>)
m	metrs/-i
Me	mediāna
mēn.	mēnesis
MI	miokarda infarkts
ml	mililitrs/-i

mm	milimetrs/-i
mm Hg	milimetri dzīvsudraba staba
mmol/l	milimoli litrā
MR	mitrālā vārstuļa regurgitācija jeb mitrālā regurgitācija
MRA	minerālkortikoīdu receptoru antagonists/-i
ms	milisekundes
NASPE	Ziemeļamerikas stimulācijas un elektrofizioloģijas sabiedrība (<i>North American Society of Pacing and Electrophysiology</i>)
n	skaits
NT-proBNP	N termināla pro-B tipa nātrijurētiskais peptīds (<i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>)
NYHA	Ņujorkas Sirds asociācija (<i>New York Heart Association</i>)
OMT	optimāla medikamentoza terapija
p	5% statistiskās kļūdas varbūtība
PCI	perkutāna koronāra intervence
pg/ml	pikogrami mililitrā
PV	plaušu vēnas
PW	pulsa vilnis (<i>pulse wave</i>)
QRS	QRS komplekss elektrokardiogrammā
r	korelācijas koeficients
RAO	labā priekšējā slīpā Rtg pozīcija (<i>RAO – right anterior oblique</i>)
Rtg	rentgenogramma / rentgena izmeklējums
RV→LV	labais kambaris pirms kreisā
SAS	sistoliskais asinsspiediens
SD	standartnovirze
SDI	sistoliskās dissinhronijas indekss (<i>systolic dyssynchrony index</i>)
SE	standartklūda
SF	sirdsdarbības frekvence
SM	sirds mazspēja
SPWMD	starpība starp kambaru starpsienas un mugurējās sienas kontrakcijām M režīmā (<i>septal to posterior wall motion delay</i>)
TDI	audu doplerogrāfija (<i>tissue doppler imaging</i>)
TG	triglicerīdi
VAD	mākslīgie sirds kambari (<i>ventricular assist devices</i>)
vs.	pret (no latīņu <i>versus</i>)

VV	interventrikulārs
ZBLH	zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns
%	procenti
%p	procentpunkti
Δ	izmaiņas vai skaitliskā starpība
ΔEF	izsviedes frakcijas izmaiņas
×/min	reizes minūtē
I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6 – novadījumu apzīmējumi elektrokardiogrammā	
P, P-R, Q, q, QRS, R-R – zobu un intervālu apzīmējumi elektrokardiogrāfijā	

IEVADS

Sirds mazspēja (SM) ir patofizioloģisks stāvoklis, kurā funkcijas traucējumu dēļ sirds nespēj sūknēt un izsviest asinis atbilstoši audu metabolisma vajadzībām (*McMurray et. al.*, 2012). SM ir progresējoša sirds slimība, ko rada ilgstoša, nekoriģēta arteriāla hipertensija, koronārā sirds slimība, kas ietver pārciestu miokarda infarktu, sirds vārstuļu slimības, sirds aritmijas un dažāda veida kardiomiopātijas. Slimība saistīta ar samazinātu sirds spēju nodrošināt adekvātu asins apgādi visā organismā. Līdz ar to progresē nespēks, vājums, pieaug elpas trūkums mazas vai nelielas slodzes laikā un/vai miera stāvoklī, veidojas sastrēguma pazīmes plaušās, attīstās hepatomegālija, rodas perifēras tūskas. Uzskaitītais būtiski iespaido pacienta dzīves kvalitāti. Šiem pacientiem ir ievērojami palielināts dzīvību apdraudošu aritmiju risks, nāves iemesls parasti ir progresējoša sirds mazspēja un/vai sirds kambaru aritmijas (kambaru tahikardija un kambaru fibrilācija) (*McMurray et. al.*, 2012).

Daļai pacientu sirds mazspējas attīstības pamatā ir elektriska dissinhronija starp labā un kreisā kambara kontrakcijām (nekoordinēta abu kambaru saraušanās). Tas elektrokardiogrāfiski izpaužas kā intraventrikulāri vadīšanas traucējumi pa Hisa kūlīša galvenajiem zariem, veidojoties Hisa kūlīša kreisā zara pilnai blokādei (KH KZPB) vai Hisa kūlīša labā zara pilnai blokādei (HK LZPB). Elektriskās un mehāniskās dissinhronijas rezultējas ar sirds kontraktīlās funkcijas traucējumiem, kambaru dobumu dilatāciju un sirds saraušanās funkcijas samazināšanos (*Mann*, 2011; *McMurray et al.*, 2012).

Šiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu SM nereti farmakoloģiskā terapija nav efektīva, jo tā nespēj novērst izveidojušos sirds kambaru nekoordinēto saraušanos. Taču jau vairāk nekā desmit gadus pasaulē medikamentozo ārstēšanu papildina ar sirds resinhronizācijas ierīcēm. Sirds resinhronizācijas terapija (CRT) atjauno pienācīgu koordināciju gan starp sirds priekškambariem un kambariem, gan nodrošina saskaņotu abu sirds kambaru saraušanos, pasargājot pacientu no kambaru elektriskās dissinhronijas, kas ir viens no SM nelabvēlīgas prognozes rādītājiem (*Dickstein et.al.*, 2008).

Darba aktualitāte

Simptomātiska sirds mazspēja (SM) Eiropas populācijā ir no 0,4% līdz 2% no visiem pieaugušajiem un vairāk nekā 10% no vecāka gadagājuma iedzīvotājiem. Puse hroniskas sirds mazspējas (HSM) slimnieku mirst četru gadu laikā. Sirds mazspējas III–IV pakāpes (pēc NYHA – *New York Heart Association*) gada letalitāte ir 50–60%, un tikai 20% šādu slimnieku nodzīvo ilgāk par diviem gadiem (*McMurray et.al.*, 2012; *Dickstein et.al.*, 2008; *Bui, Horwich*

and Fonarow, 2011). Galvenie šo slimnieku nāves cēloņi ir sirds ritma traucējumi un SM gaitas progresēšana. Pat vieglas SM formas ir prognostiski nopietnas un SM progresēšanas dēļ var izraisīt dzīvībai bīstamus ritma traucējumus vai pat nāvi. SM ir nākamais nozīmīgākais kardiālās nāves cēlonis aiz koronārās sirds slimības un tās komplikācijām. SM ir biežs hospitalizācijas iemesls slimniekiem, kas vecāki par 65 gadiem. Šo slimnieku aprūpe ir ļoti dārga un viņu ārstēšana stacionārā īslaicīgi novērš klīniskos simptomus, bet maz iespaido prognozi (Stewart et al., 2002).

Tradicionāli SM pacientu ārstēšanā izmanto medikamentus, sākot no angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoriem un beta blokatoriem līdz diurētiķiem. Taču pēdējo padesmit gadu laikā šī ārstēšana tiek papildināta ar sirds resinhronizācijas iekārtām, kas uzlabo un atvieglo SM simptomus: elpas trūkumu, nespēku, tūskas, galvas reiboņus, aritmijas un atjauno pienācīgu koordināciju starp sirds priekškambariem un kambariem, kā arī nodrošina saskaņotu abu sirds kambaru saraušanos, pasargājot pacientu no kambaru dissinhronijas, kas ir viens no SM izteikti nelabvēlīgas prognozes iemesliem (Dickstein et al., 2008).

2010. un 2012. gadā publicēti Eiropas Kardiologu biedrības Sirds mazspējas terapijas vadlīniju grozījumi, pamatojoties uz 2008. gada Eiropas Kardiologu biedrības Akūtas un hroniskas sirds mazspējas diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijām (McMurray et al., 2012; Dickstein et al., 2008; Dickstein et al., 2010), kā arī 2007. gada Sirds resinhronizācijas terapijas vadlīnijām, kur CRT ierīču pielietošana ir iekļauta vadlīnijās. Neraugoties uz to, paliek daudz neskaidrību par mērķtiecīgu un pamatotu pacientu atlasīšanu sirds resinhronizācijas terapijas uzsākšanai un tālākās efektivitātes nodrošināšanai. Arī 2012. gada vadlīniju papildinājumos pacientu atlase balstās uz trīs atlases kritērijiem – sirds mazspējas klasi pēc NYHA, QRS kompleksa platumu ($QRS \geq 120$ ms pēc elektrokardiogrāfiskiem mērījumiem) un ehokardiogrāfiskajiem (EhoKG) parametriem – sirds kreisā kambara izsviedes frakcijas ($EF \leq 35\%$) un kreisā kambara beigu diastoliskā izmēra (*end diastolic diameter*, EDD > 55 mm) mērījumiem. Neraugoties uz to, apmēram 25–30% pacientu sirds resinhronizācijas iekārtas nedod gaidīto efektu sirds mazspējas mazināšanā un progresijas aizkavēšanā, t.i., nemazinās EDD un nepieaug EF, kā arī neuzlabojas pacienta subjektīvais stāvoklis (McMurray et al., 2012). Joprojām nav izvērtēti dati šo nosacīti neefektīvo resinhronizācijas pacientu neefektivitātes predisponējošo faktoru noteikšanā. Tā kā SM pacienti sastāda ļoti heterogēnu pacientu grupu, CRT efekta sasniegšanā jāņem vērā gan SM etioloģija, gan pacienta sirds mazspējas funkcionālā klase (NYHA klase), pacienta ikdienas fiziskās aktivitātes, lietotā medikamentozā terapija, laboratoriskie marķieri un elektrofizioloģiskie parametri (sirds darbības frekvence, QRS kompleksa platums, atrioventrikulāru un interventrikulāru vadīšanas traucējumu klātbūtne). CRT gaidītās efektivitātes trūkums randomizētos pētījumos

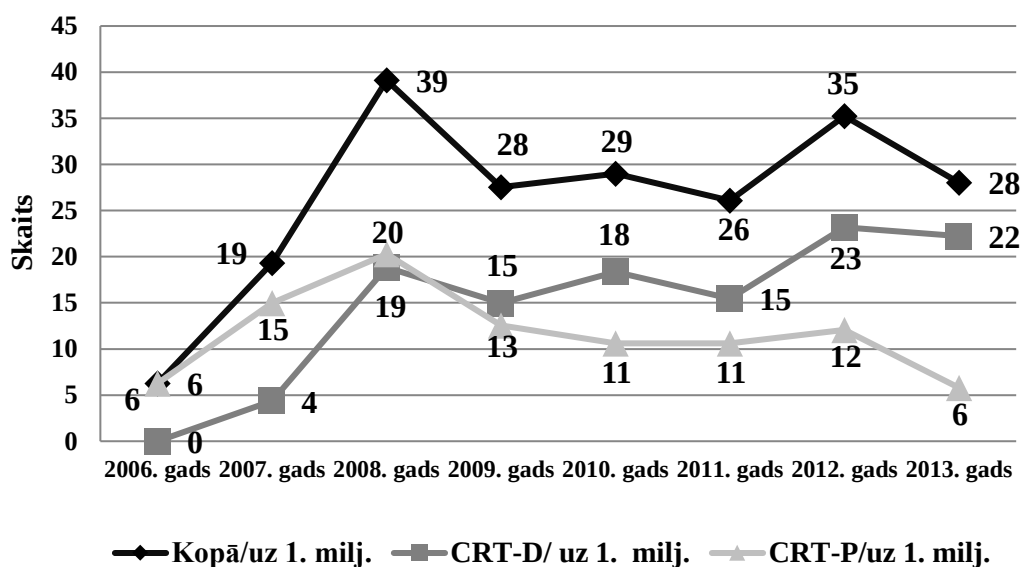
tiek saistīts ar nepareizu pacientu atlasī, suboptimālu kreisā kambara elektroda novietojumu, neadekvātu medikamentu izvēli, kā arī ar nepamatotu CRT ierīces programmēšanu. Savukārt, CRT programmēšana prasa rūpīgu pacienta hemodinamikas izvērtēšanu, detalizētas CRT ierīču tehnoloģijas un elektrokardiogrāfiski normālu un patoloģisku izpausmju zināšanas (McMurray et. al., 2012).

CRT ir jauna metode SM pacientu ārstēšanā. 2002. gadā Amerikas Kardioloģijas kolēģijas (*American College of Cardiology*) un Amerikas Sirds asociācijas (*American Heart Association*) – ACC/AHA vadlīnijas pirmo reizi pasaulē atzina CRT kā SM ārstēšanas metodi, pacientiem ar sinusa ritmu, platu QRS intervālu (≥ 120 ms), nopietnu kreisā kambara sistolisko disfunkciju ($EF \leq 35\%$) un kreisā kambara dilatāciju, kuriem ar optimālu medikamentozu terapiju nav iespējams mazināt SM izteiktību (ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline, 2002).

Latvijā pirmā CRT ierīce tika implantēta 2006. gadā (J. Ansabergs, N. Nesterovičs, M. Blumbergs). Pēdējo gadu laikā Latvijā pacientu skaits ar CRT implantētām ierīcēm pieaug (līdz 2012. gadam to veica tikai P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā), bet tas joprojām nav pietiekams. 2011. gadā Latvijā kopumā ir implantētas 55 CRT ierīces, no kurām tikai pusei pacientu joprojām ir saglabāts sinusa ritms, 2012. gadā 73 CRT ierīces un 2013. gadā 63 CRT ierīces (skat. 1. attēlu). Salīdzinot Latvijas un citu Eiropas valstu datus, mēs nebūsim neesam līderu vidū. Vidēji Austrumeiropā implantē 50–100 CRT uz 1 miljonu iedzīvotāju gadā, bet Rietumeiropā 150–300 CRT uz 1 miljonu iedzīvotāju gadā (Vardas et. al., 2011; Auricchio et. al., 2013; Arribas et. al., 2014) (skat. 2. attēlu).

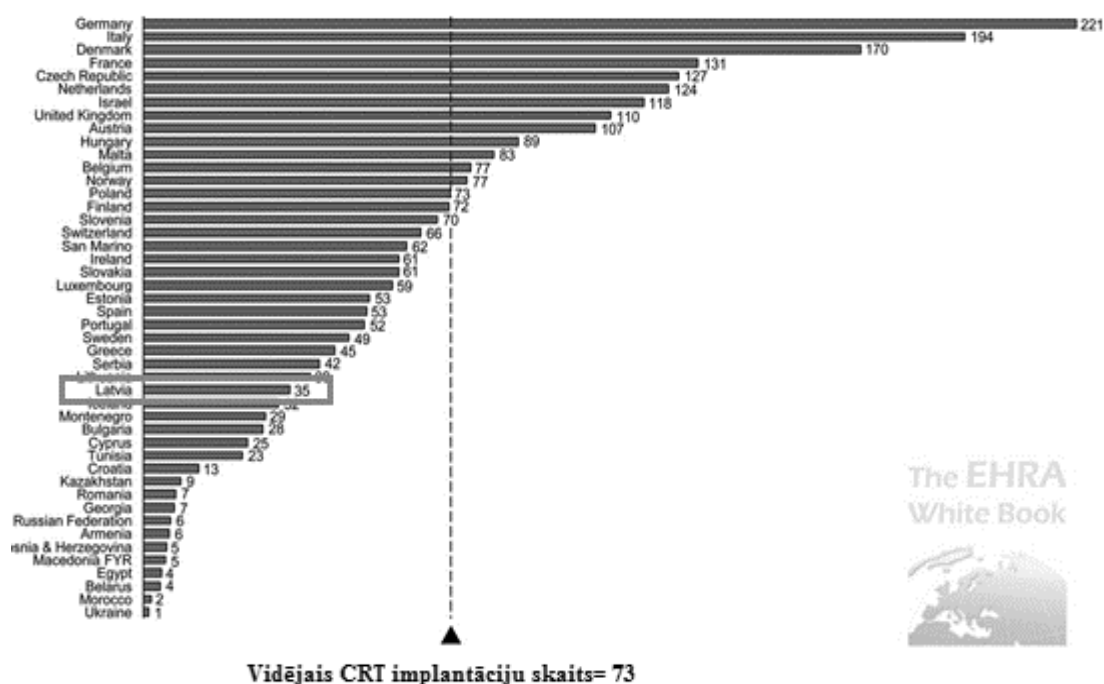
Līdz šim Latvijā nav veikta ne prospektīva, ne retrospektīva CRT ierīču efektivitātes analīze, izvērtējot CRT radīto uzlabojumu SM pacientu ārstēšanā, kā arī nav izvērtēti neefektivitātes kritēriji. Latvijā joprojām ir daudz pacientu, kuriem CRT implantācija varētu mazināt SM klīniskās izpausmes, uzlabot dzīves kvalitāti un mazināt mirstību. Tas mazinātu Neatliekamās palīdzības dienesta noslodzi, hospitalizācijas ilgumu un gultu dienu izmaksas, kā arī dārgās akūtas sirds mazspējas ārstēšanas izmaksas valstij.

CRT implantācija Latvijā uz 1 miljonu iedzīvotāju



1. att. Sirds resinhronizācijas iekārtu implantācija Latvijā no 2006. līdz 2013. gadam uz 1 miljonu iedzīvotāju

CRT-D – sirds resinhronizācijas iekārtas ar defibrilācijas funkciju;
 CRT-P – sirds resinhronizācijas iekārtas bez defibrilācijas funkcijas.



2. att. Sirds resinhronizācijas iekārtu (CRT) implantācijas Eiropā uz 1 miljonu iedzīvotāju 2012. gadā (Auriccho et. al., 2013)

Darba mērķis un uzdevumi

Darba mērķis: analizēt ārstēšanas norisi un tās efektivitāti ietekmējošos faktorus SM pacientiem ar vidēji smagu un smagu klīnisko gaitu, pielietojot implantējamās sirds resinhronizācijas iekārtas.

Darba uzdevumi:

- 1) divu gadu laikā izvērtēt, cik efektīva pacientiem ar mērenu un smagu SM norisi ir CRT iekārtas implantācija;
- 2) novērtēt, kā mainās pacientu SM subjektīvie un objektīvie efektivitātes kritēriji un CRT iekārtas drošība ilgtermiņā;
- 3) analizēt atšķirības CRT “atbildētāju” un “neatbildētāju” grupās atkarībā no pacientu sākotnējiem klīniskajiem parametriem;
- 4) noskaidrot, vai atšķirās sākotnējie elektrokardiogrāfiskie parametri augstas un zemas CRT efektivitātes grupās;
- 5) izvērtēt atšķirības sākotnējos ehokardiogrāfiskajos parametros un laboratoriskajos rādītājos CRT “atbildētāju” un “neatbildētāju” grupās;
- 6) analizēt CRT implantācijas tehnikas un ieprogrammēto parametru ietekmi uz CRT efektivitāti;
- 7) identificēt dominējošos ilgtermiņa CRT efektivitāti ietekmējošos faktorus, balstoties uz izmeklējumu datiem pirms iekārtas implantācijas.

Darba hipotēze

Sirds resinhronizācijas iekārtu ārstnieciskajā pielietojumā pacientiem ar mērenu un smagu sirds mazspēju atlases kritēriju noteikšanā un kompleksas terapijas novērtēšanā būtiska loma ir attēldiagnostikas, objektivizējamo laboratorisko izmeklējumu, kambaru elektrodu lokalizācijas un sirds resinhronizācijas iekārtu programmēšanas korelācijai.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Sirds mazspēja

Daudzu gadu gaitā ir izmantotas vairākas sirds mazspējas (SM) definīcijas, lai raksturotu hemodinamiskās, metabolās un slodzes tolerances izmaiņas šajā pacientu populācijā. SM nav patstāvīga diagnoze, bet komplekss klīniskais sindroms, kad sirds strukturālu vai funkcionālu bojājumu dēļ ir traucēta kambaru spēja uzpildīties ar asinīm vai tās sūknēt atbilstoši audu metabolisma vajadzībām (Ērglis u. c., 2013). Līdz ar iedzīvotāju vidējā dzīves ilguma un sirds slimību ārstēšanas uzlabošanos visā pasaulē pieaug SM pacientu skaits. Eiropā ik gadu SM tiek diagnosticēta 3,6 miljoniem cilvēku (*Dickstein et. al.*, 2008), taču, neraugoties uz sasniegumiem SM ārstēšanā, pacientu mirstība joprojām ir augsta. Pacienti ar SM III–IV funkcionālo klasi (FK) pēc Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA) klasifikācijas tā sasniedz 50% gadā. SM raksturo arī biežas atkārtotas hospitalizācijas, izteikti pazemināta dzīves kvalitāte un prognoze. SM ārstēšana ir saistīta arī ar lielām izmaksām, sevišķi SM beigu stadijā. Daudzās Eiropas valstīs SM pacientu aprūpei tiek izlietoti > 2% no veselības aprūpes budžeta. Aptuveni 70% no šiem līdzekļiem tiek tērēti atkārtotām pacientu hospitalizācijām. Savukārt laikus veikta sirds slimību diagnostika un ārstēšana var pasargāt no SM attīstības (*McMurray et. al.*, 2012).

Mūsdienās SM ārstēšana ir komplekša, orientēta uz SM progresēšanas aizkavēšanu un mirstības mazināšanu. Tā ietver ne tikai dzīvesveida izmaiņas, nemedikamentozu un medikamentozu ārstēšanu, bet arī dažādu modernu tehnoloģiju (sirds resinhronizācijas iekārtu (CRT), implantējamu kardioverteru defibrilatoru (ICD), mehānisku palīgācirkulācijas iekārtu) izmantošanu, kā arī sirds transplantāciju. Efektīvas SM ārstēšanas stratēģija ir balstīta uz multidisciplināru pieeju un ciešu sadarbību starp dažādu nozaru speciālistiem (Ērglis u. c., 2013).

1.1.1. Sirds mazspējas epidemioloģija

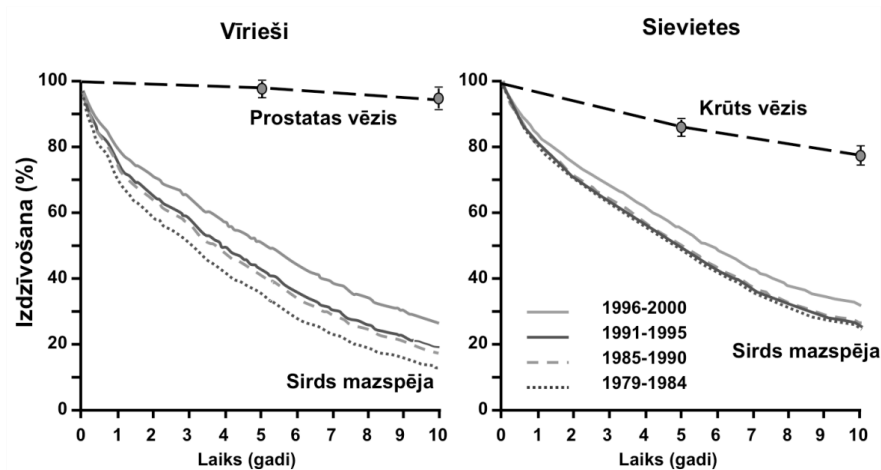
SM ir viens no nelabvēlīgākajiem sindromiem sirds un asinsvadu slimību grupā. Tā saistīta ar augstu saslimstību un mirstību, pazeminātu dzīves kvalitāti un ievērojamām veselības aprūpes izmaksām. Galvenokārt SM attīstību nosaka populācijas novecošanās un atsevišķu riska faktoru, piemēram, arteriālas hipertensijas, cukura diabēta, kā arī aptaukošanās un metabolā sindroma plašā izplatība. Fiksēta un pierādīta koronārā sirds slimība (KSS) ir biežākais tiešais iemesls sistoliskas SM attīstībā, un tas sastāda divas trešdaļas no sistoliskas SM gadījumiem pasaulē (*McMurray et. al.*, 2012). Diemžēl SM sastopamība populācijā kopumā ir liela, taču līdz ar jaunajām tehnoloģijām, invazīvu kardioloģisku slimību ārstēšanas

iespējamību, jaunu, efektīvu medikamentu radīšanu, iespējams pagarināt dzīvildzi un samazina pēkšņas nāves risku.

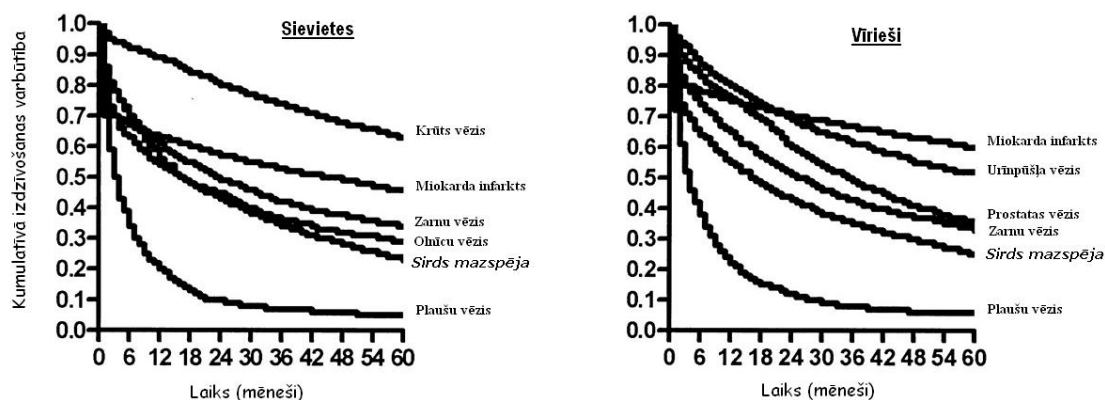
SM sastopamībai joprojām ir tendence pieaugt. Pasaulē ir apmēram 23 miljoni SM slimnieku, Eiropā un Vidusjūras reģionā (Eiropas Kardiologu biedrības valstīs) – 15 miljoni, ASV – 5,8 miljoni (*McMurray et.al.*, 2012; *Dickstein et.al.*, 2008; *Bui, Horwich and Fonarow*, 2011). SM sastopamība pieaugušo populācijā ir apmēram 2–3%, pēc 65 gadu vecuma 6–10%, bet pēc 70 gadu vecuma – pat 10–20%. Jaunākā vecumā SM biežāk sastop vīriešiem, bet pēc 80 gadu vecumato biežāk novēro sievietēm (*Rosamond et. al.*, 2007). Pieaugot cilvēku dzīves ilgumam, SM pacientu skaits attiecīgi palielināsies.

SM problēmas risinājums ir saistīts arī ar ievērojamiem veselības aprūpes izdevumiem. SM ir akūtas hospitalizācijas iemesls 5% gadījumu. Tā ir visbiežākais hospitalizācijas iemesls cilvēkiem vecumā pēc 65 gadiem (*McMurray and Pfeffer*, 2005). Visbiežāk tieši hospitālo izmaksu dēļ SM pacientu aprūpe veido apmēram 2% no veselības budžeta. SM izmaksu struktūrā 69% izmaksu ir saistītas ar hospitalizāciju, bet 18% izmaksu – ar medikamentu izrakstīšanu (*Stewart et. al.*, 2002).

Piecu gadu izdzīvošana ECHOES pētījumā kopējā populācijā bija 93% pacientu, taču pacientiem ar kreisā kambara sistolisku disfunkciju bez SM simptomātikas tā bija 69%, ar SM simptomātiku bez sistoliskas disfunkcijas – 62%, ar SM un sistolisku disfunkciju – 53% (*Hobbs et. al.*, 2007). Par spīti panākumiem sirds slimību ārstēšanā, SM prognoze pēdējo divdesmit gadu laikā ir uzlabojusies tikai nedaudz un joprojām ir sliktāka nekā lielākajai daļai onkoloģisko slimību (skat. 1.1. un 1.2. attēlu).



1.1. att. Desmit gadu dzīvildze pacientiem ar sirds mazspēju un onkoloģisko slimību formām – krūts vēzi sievietēm un prostatas vēzi vīriešiem (*Roger at. al.*, 2004; Ērglis u. c., 2013)



1.2. att. Piecu gadu dzīvildze pacientiem ar miokarda infarktu, sirds mazspēju un izplatītākajām onkoloģisko slimību formām sievietēm un vīriešiem (Roger et. al., 2004; Stewart et. al., 2001)

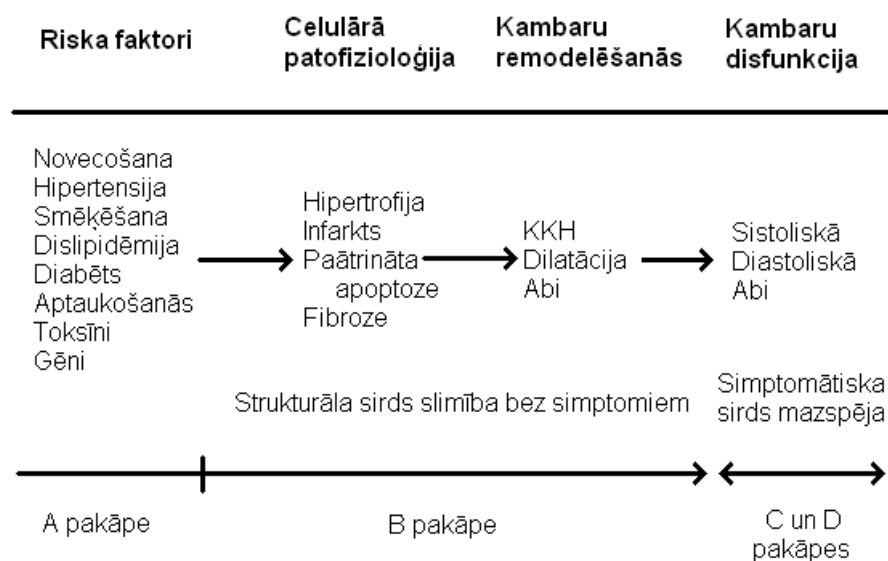
SM ir saistīta ar augstu saslimstību un mirstību, sliktu dzīves kvalitāti un ievērojamām veselības aprūpes izmaksām. Par spīti panākumiem SM ārstēšanā, piecu gadu dzīvildze pacientiem ar kreisā kambara sistolisku disfunkciju un SM simptomiem joprojām ir tikai nedaudz vairāk par 50% pacientu (Bui et.al., 2011).

1.1.2. Sirds mazspējas attīstība un klasifikācija

SM ir komplekss klīniskais sindroms, kas attīstās strukturālu vai funkcionālu sirds bojājumu ietekmē, kuru dēļ pasliktinās sirds kambaru funkcija un mazinās sirds spēja nodrošināt organismam adekvātu asinsriti un audu metabolismam nepieciešamo asins apgādi (McMurray et.al., 2012).

Sirds mazspējas attīstību galvenokārt nosaka vispārējie kardiovaskulārā riska faktori, un, tiem progresējot, veidojas šūnu izmaiņas un notiek kambaru remodelācija, kas tālāk secīgi izraisa sirds kambaru disfunkciju (skat. 1.3. attēlu). Galvenie riska faktori ir arteriāla hipertensija ar mērķa orgānu bojājumu un pārciests miokarda infarkts, kas SM attīstības iespēju palielina 2–3 reizes, kā arī cukura diabēts, kas, sevišķi sievietēm, ir saistīts ar 2–5 reizes lielāku SM attīstības risku (Rosamond et. al., 2007).

Sirds mazspējas attīstība



1.3. att. Sirds mazspējas attīstība (Schocken et. al., 2008)

KKH – kreisā kambara hipertrofija.

A, B, C, D pakāpes – sirds mazspējas izteiktības klasifikācija.

Daudzu gadu gaitā ir izmantotas vairākas SM definīcijas, lai raksturotu hemodinamiskās, metabolās un slodzes tolerances izmaiņas šajā pacientu populācijā.

Saskaņā ar Eiropas Kardiologu biedrības rekomendāciju SM ir klīniskais sindroms, kam raksturīgas šādas pazīmes:

- SM tipiskie simptomi – elpas trūkums miera stāvoklī vai slodzes laikā, nogurums, vājums, potīšu tūskas
un
- SM tipiskās pazīmes – tahikardija, elpas trūkums, trokšņi plaušās, šķidrums pleirā, palielināts jūga vēnu spiediens, perifērā tūska, hepatomegālija
un
- objektīvi pierādījumi par sirds strukturāliem vai funkcionāliem traucējumiem miera stāvoklī: kardiomegālija, S₃ tonis, sirds trokšņi, izmaiņas ehokardiogrāfijā, paaugstināta nātrijurētiskā peptīda koncentrācija (Dickstein et. al., 2008).

SM var klasificēt dažādi:

- 1) pēc klīniskās izpausmes (pazīmju parādīšanās, klīniskā stāvokļa izmaiņas un simptomu esamība), skat. 1.1. tabulā (Ērglis u. c., 2013);
- 2) pēc strukturāliem bojājumiem un to attīstības pakāpes (ABCD klasifikācija – ACC/AHA), skat. 1.2. tabulā (Dickstein et. al., 2008);

- 3) pēc funkcionālā stāvokļa (Ņujorkas Sirds asociācijas funkcionālo klašu klasifikācija – *New York Heart Association* – NYHA klasifikācija), skat. 1.3. tabulā (*Dickstein et. al.*, 2008);
- 4) sistoliska un diastoliska SM;
- 5) kreisās un labās puses SM.

1.1. tabula

Sirds mazspējas klasifikācija pēc klīniskajām izpausmēm

Sirds mazspēja	Klīniskās izpausmes
Jauna, pirmreizēja	Pirmoreiz konstatēta Akūts vai lēns sākums
Pārejoša	Atgriezeniska vai epizodiska
Hroniska	Pastāvīga Stabila, progresējoša vai dekompensēta

1.2. tabula

**Sirds mazspējas klasifikācija pēc strukturāliem bojājumiem
(ACC/AHA SM stadijas*)**

Stadija	Raksturojums
A stadija	Augsts SM attīstības risks. Nav strukturālu vai funkcionālu bojājumu, nav simptomu vai pazīmju
B stadija	Radušies strukturāli bojājumi, kas ir saistīti ar SM attīstību, nav simptomu vai pazīmju
C stadija	Simptomātiska SM, kuru izraisījusi strukturāla sirds slimība
D stadija	Smaga strukturāla sirds slimība un izteikti SM simptomi miera stāvoklī, lai gan pacients saņem maksimālu medikamentozu terapiju

* ACC/AHA stadijas iedala, balstoties uz miokarda bojājumu un struktūru.

1.3. tabula

Sirds mazspējas klasifikācija pēc funkcionālā stāvokļa (funkcionālās klases pēc Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA)) klasifikācijas

Klase (NYHA*)	Raksturojums
I klase	Nav fiziskās aktivitātes ierobežojumu. Ikdienas fiziskā aktivitāte neizraisa nogurumu, sirdsklauves vai elpas trūkumu
II klase	Viegls fiziskās aktivitātes ierobežojums. Miera stāvoklī pacients jūtas labi, bet ikdienas fiziskā aktivitāte izraisa nogurumu, sirdsklauves vai elpas trūkumu
III klase	Ievērojams fiziskās aktivitātes ierobežojums. Miera stāvoklī pacients jūtas labi, bet mazāka nekā ikdienas fiziskā aktivitāte izraisa nogurumu, sirdsklauves vai elpas trūkumu
IV klase	Jebkura fiziska aktivitāte izraisa diskomfortu. Simptomi ir miera stāvoklī. Fiziskas slodzes laikā diskomforts pieaug

* NYHA funkcionālās klases iedala, balstoties uz simptomiem un fizisko aktivitāti.

Eiropas Kardiologu biedrības pārstrādātajās Hroniskas sirds mazspējas vadlīnijās 2016. gadā iekļauts šāds SM dalījums:

- 1) ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju (EF) ($< 40\%$);
- 2) ar vidēju EF ($40\text{--}49\%$);
- 3) ar saglabātu EF ($\geq 50\%$) (Ponikowski et.al., 2016).

Taču laikā, kad tika veikts pētījums, šāda dalījuma nebija, un pētījumā tika iekļauti pacienti tikai ar samazinātu kreisā kambara EF.

SM sākuma stadijas bieži ir asimptomātiskas, bet pat vieglas SM formas ir prognostiski nopietnas un šiem pacientiem ir augsts pēkšņas kardiālās nāves risks. Slimniekiem ar vieglu SM nav būtisku ierobežojumu fiziskajām aktivitātēm, taču, slimībai progresējot, attīstās strukturāli vai funkcionāli sirds bojājumi: palielinās sirds dobumi, veidojas kreisā kambara hipertrofija, rodas izmaiņas sirds impulsu vadīšanas sistēmā (t.i., atrioventrikulāri, intraventrikulāri un interventrikulāri vadīšanas traucējumi), attīstās Hisa kūlīša kreisā zara pilna blokāde (HK KZPB). Radusies kambaru mehāniskā disfunkcija un kambaru asimetriska saraušanās vēl vairāk pasliktina sirds funkcionālās spējas. Netiek nodrošināta adekvāta asins cirkulācija organismā un audu metabolisms. Sākas SM klīniskās izpausmes un pacienta dzīves kvalitāte ievērojami pasliktinās, dzīves ilgums dramatiski samazinās. Vispārējās dzīvildzes mediāna SM pacientiem četru gadu laikā ir 50%. Pacientiem, kas hospitalizēti sirds mazspējas dekompensācijas dēļ, 40% gadījumu ir letāls iznākums vai viņi viena gada laikā tiek atkārtoti stacionēti (Dickstein et. al., 2008).

1.1.3. Sirds mazspējas diagnostika

SM diagnozes noteikšanā nozīmīga loma ir klīniskajai ainai un izmeklējumu rezultātiem. SM nozīmīgākie **klīniskie simptomi un fizikālā atradne** apkopota 1.4. tabulā (Ērglis u. c., 2013).

SM nozīmīgākie klīniskie simptomi un fizikālā atradne

Dominējošā klīniskā izpausme	Simptomi	Pazīmes
Perifērā tūska / sastrēgums	Aizdusa Nogurums, nespēks Anoreksija	Perifērā tūska Paaugstināts jūga vēnu spiediens Plaušu tūska Hepatomegālija, ascīts Šķidruma aizture (sastrēgums) Svara pieaugums Kaheksija
Plaušu tūska	Izteikts elpas trūkums miera stāvoklī	Mitri trokšņi virs plaušām Šķidrums pleirā Tahikardija, tahipnoja
Kardiogēnais šoks (zemas izsviedes sindroms)	Apjukums Nespēks Aukstas ekstremitātes	Samazināta perifērā perfūzija SAS < 90 mm Hg Anūrija vai oligūrija
Augsts AS (hipertensīvā SM)	Elpas trūkums	Paaugstināts asinsspiediens Kreisā kambara hipertrofija Saglabāta kreisā kambara izsviedes frakcija
Labās puses SM	Elpas trūkums Nogurums	Labā kambara disfunkcija Paaugstināts jūga vēnu spiediens Perifērā tūska, hepatomegālija, Kuņģa un zarnu darbības traucējumi

Saīsinājumi: AS – asinsspiediens, SAS – sistoliskais asinsspiediens, SM – sirds mazspēja.

Klīniskie simptomi, īpaši elpas trūkums, saistībā ar fizisko slodzi ir subjektīvs jēdziens, ko katrs pacients var vērtēt atšķirīgi. Lai objektīvi novērtētu sirds funkcionālās slodzes toleranci, NYHA klasifikācija nav vienīgā izmantojamā metode SM pakāpes novērtēšanā. Iztaujājot pacientu, var jautāt, cik kāpņu posmus iespējams uzkāpt bez apstājas, taču arī šī metode nav absolūta, jo kāpņu posmi un pakāpieni ir atšķirīgi. Tāpēc precīzāks šķiet **6 minūšu iešanas tests** metros (m), ko 1963. gadā izstrādāja B. Balke un ko nereti lieto, objektivizējot sirds funkcionālās slodzes toleranci. Pacientu lūdz 6 minūtes iet pa līdzenu virsmu paša izraudzītā tempā, kurā pēc pacienta domām un spējām iespējams noiet 6 minūtes.

Noieto attālumu izsaka slodzes tolerances pakāpēs, izdalot no pirmās līdz ceturtai pakāpei:

- I klase noiet vairāk par 550 m;
- II klase noiet no 426 līdz 550 m;
- III klase noiet no 150 līdz 425 m;
- IV klase noiet mazāk nekā 150 m (*Pina et. al.*, 1995; *Wasserman et. al.*, 1999).

Metodi lieto ne tikai SM, bet arī hronisku plaušu slimību, kāju išēmiskās slimības un reimatoloģisku slimību funkcionālās slodzes tolerances diagnostikā (*Pina et. al.*, 1995; *Wasserman et. al.*, 1999).

Pacientiem ar SM vai ar aizdomām par to veic standarta analīzes – **laboratoriskos izmeklējumus:**

- pilnu asins ainu (eritrocītu skaits, hemoglobīns (HB), hematokrīts (HT), leikocītu un trombocītu skaits);
- nosaka elektrolītu līmeni serumā (kalcijs, nātrijs, kālijs);
- kreatinīna līmeni serumā, obligāti rekomendējams aprēķināt glomerulu filtrācijas ātrumu (GFĀ), lai precizētu, vai ir hroniska nieru mazspēja un kāda ir tās pakāpe;
- glikozes līmeni;
- C reaktīvo olbaltumu (CRO);
- aknu funkciju (AlAT, AsAT, bilirubīns);
- vairogdziedzera funkciju – tireoīdu stimulējošo hormonu;
- feritīnu, dzelzs saistīšanas spēju;
- koagulogrammu (INR, protrombīna laiks);
- urīna analīzes (daudzums, sediments);
- īpaši izceļami laboratoriskie SM biomarkēri ir **nātrijurētiskie peptīdi** – B tipa nātrijurētiskais peptīds un N termināla pro-B tipa nātrijurētiskais peptīds (*Masson et. al.*, 2006).

Nātrijurētiskie peptīdi ir peptīdu saimes olbaltumi, kurus veido 17 aminoskābju gredzens, kas kopā saistīts ar disulfīdu saitēm, bet tie ir ģenētiski atšķirīgi, tāpēc arī to darbība ir dažāda kardiovaskulārā sistēmā, nierēs un endokrīnā sistēmā (*Omland et. al.*, 2007).

SM diagnostikā izmanto divus no šiem peptīdiem – B tipa nātrijurētisko peptīdu (BNP) un N termināla pro-B tipa nātrijurētisko peptīdu (NT-proBNP) (*Masson et. al.*, 2006; *Omland et. al.*, 2007).

Pro-BNP, kurš izdalās miocītu iestiepuma rezultātā, cirkulējošās endoproteāzes sašķel divos polipeptīdos – neaktīvā NT-proBNP un bioaktīvā BNP.

BNP:

- izraisa arteriālu vazodilatāciju;
- izraisa diurēzes stimulāciju;
- izraisa nātrijurēzi;
- samazina renīna angiotensīna aldosterona sistēmas (RAAS) aktivitāti;
- samazina simpātiskās nervu sistēmas aktivitāti (*Omland et. al.*, 2007).

SM diagnostikā un prognozes noteikšanā ir izmantojami abi šie marķieri. Ir veikti pētījumi, lai salīdzinātu laboratoriski nosakāmo BNP un NT-proBNP atšķirības savā starpā, un

ir atrastas nelielas NT-proBNP priekšrocības pār BNP, prognozējot nāves un atkārtotas hospitalizācijas biežumu SM dēļ (*Masson et. al.*, 2006; *Omland et. al.*, 2007).

BNP un NT-proBNP līmeņa palielināšanās SM gadījumā ir kā atbildes reakcija uz kambaru sienas iestiepuma palielināšanos. Pacienti ar saglabātu kreisā kambara funkciju BNP/NT-proBNP līmenis parasti ir nedaudz paaugstināts. BNP/NT-proBNP līmenis ir tieši proporcionāls kreisā kambara disfunkcijas pakāpei – jo izteiktāka ir SM, jo augstāks to līmenis (*Omland et. al.*, 2007).

BNP/NT-proBNP būtiskākā nozīme ir tieši diferenciāldiagnostikā pacientiem, kas stacionēti ar sūdzībām par elpas trūkumu. Ja BNP līmenis ir mazāks nekā 100 pg/ml – SM ir maz ticama, ja virs 400 pg/ml – SM diagnoze ir ticama (*Maisel et. al.*, 2002). Analogi izmantojams arī NT-proBNP – ja NT-proBNP līmenis ir mazāks nekā 300 pg/ml – SM ir maz ticama, ja virs 1800 pg/ml – SM diagnoze ir ticama (*Januzzi et. al.*, 2005).

BNP/NT-proBNP ir nozīmīgi gan HSM diagnostikas marķieri, gan SM pacientu riska noteikšanas rādītāji (jo augstāks līmenis, jo sliktāka prognoze) (*Sugiura et. al.*, 2005; *Vickery et. al.*, 2005).

Jāņem vērā, ka paaugstinātu BNP/NT-proBNP var novērot arī citu patoloģiju gadījumā (kreisā kambara hipertrofija, tahikardija, miokarda išēmija, hipoksija, nieru disfunkcija, vecums, aknu ciroze, sepse, infekcijas). Savukārt aptaukošanās un medikamentu lietošana samazina BNP līmeni (*Januzzi et. al.*, 2005).

Lai apstiprinātu SM diagnozi, tiek lietoti dažādi diagnostiskie testi: elektrokardiogramma (EKG), Holtera monitorēšana, krūškurvja rentgenogramma (Rtg), EhoKG, fiziskās slodzes tests, miokarda perfūzijas scintigrāfija, datortomogrāfija (CT), koronārā angiogrāfija, magnētiskās rezonanses izmeklēšana. Instrumentālas izmeklēšanas metodes ir jutīgākas SM pacientiem ar samazinātu kreisā kambara EF. Pārsvārā instrumentālo izmeklēšanas metožu pierādījumiem ir ekspertu viedokļa līmenis, jo konkrēti pamatotu pētījumu šajā jautājumā nav (*McMurray et. al.*, 2012).

Divpadsmit novadījumu EKG veic visiem pacientiem ar SM vai aizdomām par to, lai noteiktu sirdsdarbības frekvenci, ritmu, QRS morfoloģiju, platumu vai konstatētu kādas novirzes no normas.

Slikts SM prognozes rādītājs ir QRS kompleksa paplašināšanās EKG ($QRS \geq 120$ ms). QRS atspoguļo kambaru depolarizāciju un normas gadījumā nepārsniedz 120 ms. Bloķējoties elektriskā impulsu pārvadei sirds kambaros, attīstās Hisa kūlīša galveno zaru (abu kreiso vai labā) blokāde ($QRS > 120$ ms) un veidojas interventrikulāri vadīšanas traucējumi, t.i., sirds kambaru dissinhronija (nekoordinēta abu kambaru saraušanās), kas ir lielas daļas SM gaitas progresēšanas raksturlielums (*McMurray et. al.*, 2005).

Transtorakālā ehokardiogrāfija (EhoKG) ir plaši pielietota, neinvazīva un droša metode SM diagnostikā. Šis izmeklējums sniedz plašu informāciju par sirds anatomiju (tilpumi, ģeometrija, masa), sieniņu saraušanās spēju jeb kontraktilitāti, kā arī vārstuļu funkciju. Nereti EhoKG ļauj spriest arī par SM etioloģiju. Normas standartos esošie transtorakālās ehokardiogrāfijas protokola mērījumu rezultāti praktiski izslēdz SM diagnozi (*McMurray et. al.*, 2012).

Atbilstoši Eiropas Kardiologu vadlīnijām, SM un/vai kreisā kambara disfunkcijas diagnoze vai fakta patoloģijas konstatācija visos gadījumos apstiprināma ar EhoKG (*McMurray et. al.*, 2012; *Dickstein et. al.*, 2008).

Indikācijas EhoKG veikšanai pacientiem ar esošu vai iespējamu SM:

- 1) SM raksturīgi klīniski simptomi (arī pacienti ar neskaidru elpas trūkumu);
- 2) simptomu pasliktināšanās pacientiem ar zināmu SM – stāvokļa novērtēšanai dinamikā;
- 3) sirds un vārstuļu funkcijas novērtēšana dinamikā pacientiem ar zināmu vārstuļu patoloģiju;
- 4) pacientu atlase sirds resinhronizācijas terapijai (CRT);
- 5) sirds resinhronizācijas iekārtu optimizācija EhoKG kontrolē;
- 6) SM ārstēšanas efektivitātes izvērtēšana (*Dickstein et. al.*, 2008).

Kreisā kambara sistoliskā funkcija atspoguļo sirds muskuļa kontraktīlo jeb saraušanās spēju. Biežākie kreisā kambara sistoliskās disfunkcijas cēloņi ir KSS (īpaši pārciests MI), dilatācijas KMP un vārstuļu patoloģija (*Dickstein et. al.*, 2008).

Biežāk izmantotais EhoKG parametrs kreisā kambara sistoliskās funkcijas raksturošanai ir kreisā kambara izsviedes frakcija (EF). Tas ir procentuāls asiņu tilpuma mērījums, kas paliek sirds kambarī pēc katras sirds kontrakcijas (skat. 1.4. attēlu). Ja kreisā kambara ģeometrija ir normāla, EF var aprēķināt ar dažādām metodēm (*Teicholz, Simpson*), taču pacientiem ar sirds kreisā kambara dilatāciju un izmainītu kreisā kambara ģeometriju tā būtu nosakāma, izmantojot Simpsona metodi vai trīsdimensiju EhoKG. Normāla kreisā kambara EF ir 55–70%.

Kreisā kambara EF atspoguļo kreisā kambara tilpuma izmaiņas viena sirds cikla laikā, respektīvi, asiņu daudzumu, kas paliek sirds kreisajā kambarī pēc kambaru sistoles:

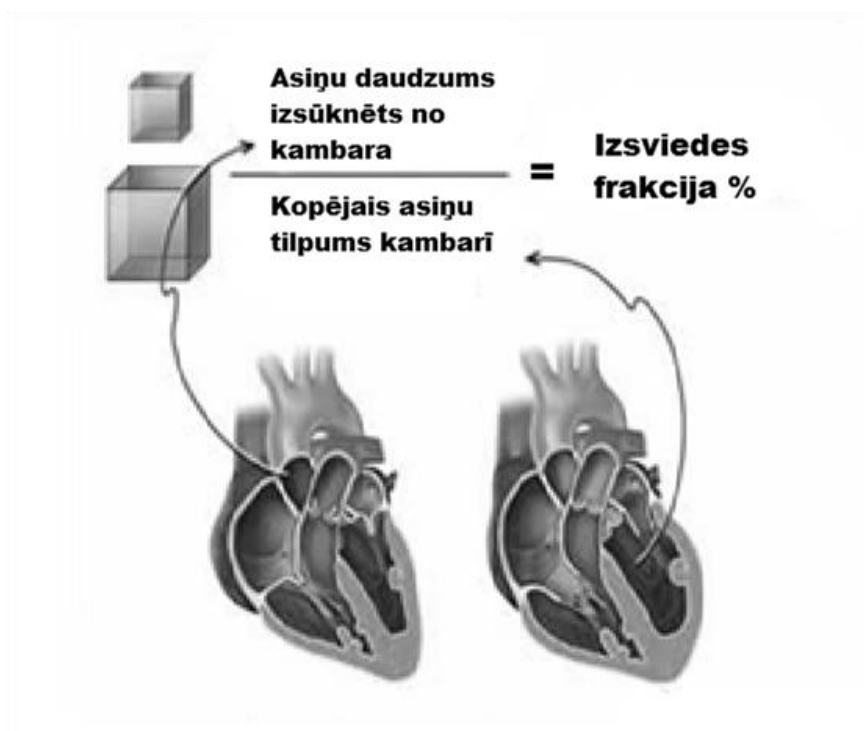
$$EF = (EDV - ESV) / EDV \times 100\%, \text{ kur} \quad (1)$$

EF – izsviedes frakcija (*ejection fraction*);

EDV – kreisā kambara beigu diastoliskais tilpums (*end diastolic volume*);

ESV – kreisā kambara beigu sistoliskais tilpums (*end systolic volume*).

Normāls kreisā kambara tilpums diastolē nepārsniedz 104 ml sievietēm un 155 ml vīriešiem (vai 75 ml/m² abiem dzimumiem, indeksējot uz ķermeņa virsmas laukumu) (*Lang et. al.*, 2005).



1.4. att. Izsviedes frakcijas aprēķināšana (*medmovie.com*)

Kreisā kambara sistoliskās funkcijas raksturojums pēc EF ir šāds:

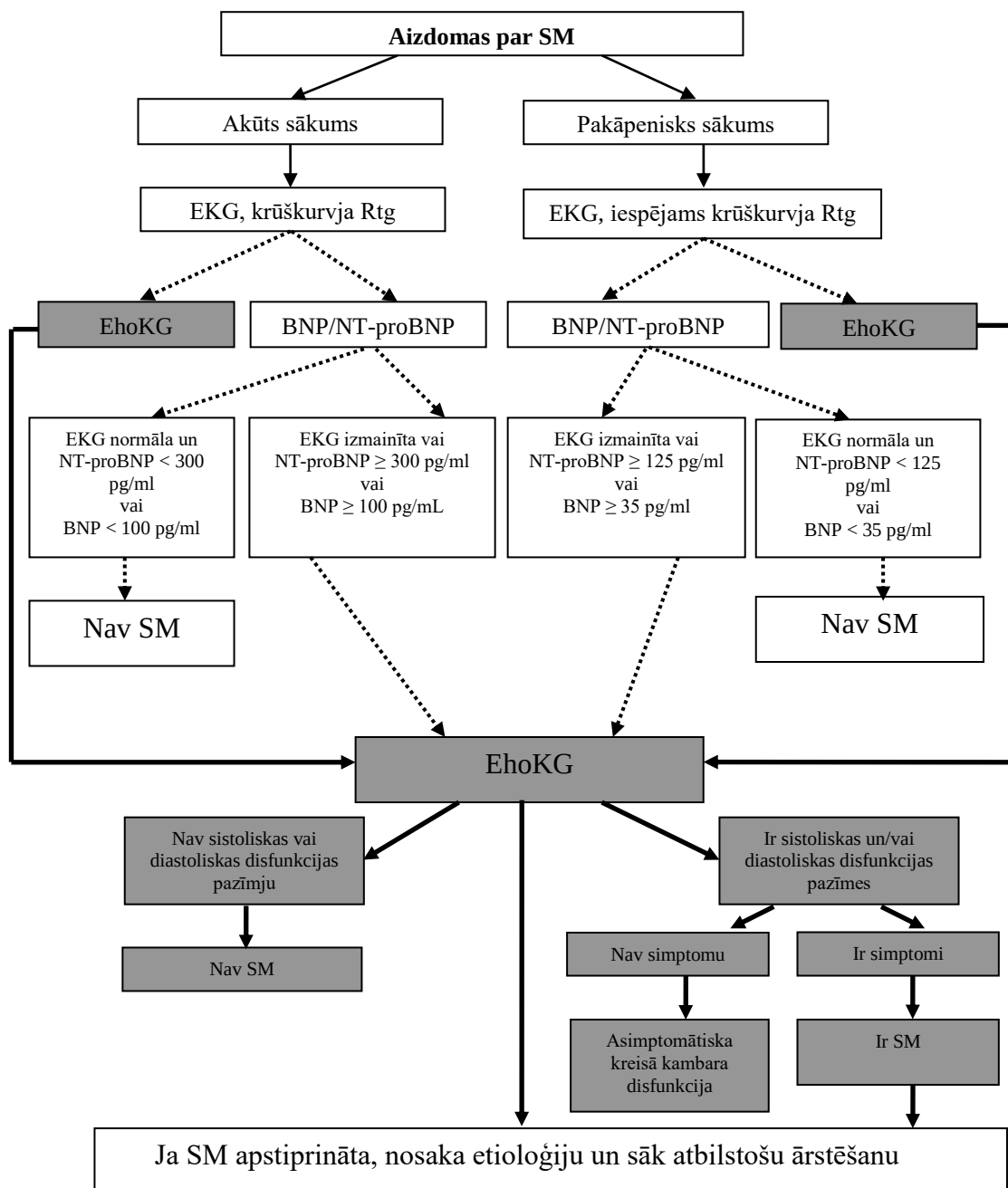
- normāla kreisā kambara EF ir $\geq 55\%$
- viegli samazināta kreisā kambara EF ir 45–54%
- mēreni samazināta kreisā kambara EF ir 30–44%
- izteikti samazināta kreisā kambara EF ir $< 30\%$ (Ērglis u. c., 2013).

Diagnostikas soļi, kas veicami, ja ir aizdomas, ka pacientam ir SM, norādīti 1.5. attēlā.

EhoKG ir nozīmīga ne tikai sirds anatomijas, kontraktilitātes un vārstuļu funkcijas izvērtēšanā, bet tai ir neaizvietoājama loma sirds kambaru dissinchronijas noteikšanā. Kreisā kambara dilatācijas un sirds elektrisko impulsu vadīšanas traucējumu dēļ ir atšķirīga kreisā kambara segmentu aktivācija, kā arī rētas pēc MI izraisa kreisā kambara elektrisku un

mehānisku dissinhroniju, kas nelabvēlīgi ietekmē kreisā kambara sistolisko funkciju un veicina kreisā kambara remodelāciju (Ērglis u. c., 2013).

Sirds sistolisko funkciju nodrošina divi secīgi procesi – elektriskā sistole un tai sekojošā mehāniskā sistole, kas rodas miokarda kontrakcijas rezultātā. Sirds vadīšanas sistēmas darbību atspoguļo EKG, toties mehāniskās funkcijas izvērtēšanai viena no metodēm ir EhoKG (Dickstein et. al., 2008).



1.5. att. Diagnostikas algoritms neārstētiem pacientiem ar aizdomām par sirds mazspēju (sākotnēji vadoties pēc ehokardiogrāfijas (tumšā krāsā) vai nātrijurētiskiem peptīdiem (gaišā krāsā)) (Dickstein et. al., 2008)

Veselā sirdī impulsa pārvadei seko secīga sirds dobumu saraušanās. Gadījumā, kad radies bojājums sirds vadīšanas sistēmā, rodas elektriskā impulsa pārvades traucējumi, kas rezultējas ar mehāniskās funkcijas traucējumiem, jo rodas asinhrona sirds daļu kontrakcija. Nekoordinēto sirds daļu saraušanos sauc par dissinhroniju (*Dickstein et. al.*, 2008).

Dissinhronijas iedalījums:

- 1) atrioventrikulārā dissinhronija – kavēta impulsa pārvade no priekškambariem uz kambariem;
- 2) interventrikulārā dissinhronija – kavēta impulsa pārvade starp kambariem (fizioloģiska kreisā kambara aizkavēšanās ir līdz 40 ms);
- 3) intraventrikulārā dissinhronija – impulsa pārvades traucējumi Purkinje šķiedru līmenī.

Atrioventrikulāras dissinhronijas ārstēšanā tiek izmantoti divkameru elektrokardiostimulatori, kuri, nodrošinot impulsu pārvadi no labā priekškambara uz labo kambari, novērš kambaru sistoles aizkavēšanos. Savukārt CRT pielietojums ir apsverams gadījumos, kad impulsa pārvades traucējumi ir interventrikulārā vai intraventrikulārā līmenī. Pie Hisa kūlīša kreisā zara blokādes ($QRS > 120$ ms) raksturīga agrīna starpsienas aktivācija un aizkavēta kreisā kambara apakšējās un sānu sienas aktivācija (*Grines et. al.*, 1989). Agrīnā starpsienas kontrakcija notiek priekšlaicīgi, kamēr spiediens kreisajā kambarī ir zems, tādēļ tā nesekmē izsviedi. Šis process rada nevienmērīgu sieniņu deformāciju kreisajā kambarī, kad, vienai sienai saraujoties, rodas citas, šajā brīdī nekontrahētas sienas iestiepumu. Agrīna starpsienas kontrakcija rada iestiepumu apakšējā un sānu sienā, kam seko vēlīna apakšējās un sānu sienas kontrakcija, kuras laikā tiek iestiepta starpsiena (*Dickstein et. al.*, 2008).

Dissinhronijas dēļ samazinās kreisā kambara sistoliskā funkcija, palielinās beigu sistoliskais tilpums, kas rada papildu iestiepumu kreisā kambara sieniņām, kā arī tiek traucēta kreisā kambara relaksācija. Par kreisā kambara dissinhronijas mazināšanos liecina kreisā kambara sistoliskās funkcijas uzlabošanās un mitrālās regurgitācijas mazināšanās (*Bax and Gorcsan*, 2009; *Marsan et. al.*, 2008).

Mehāniskās dissinhronijas biežākās EhoKG izpausmes:

- paradoksālas kambaru starpsienas kustības;
- samazināta kreisā kambara EF un sirds minūtes tilpums;
- suboptimāla kreisā kambara pildīšanās;
- postsistoliska reģionāla kontrakcija;
- presistoliska mitrālā regurgitācija (MR), pagarināts MR laiks.

Biežāk lietotie mehāniskās dissinhronijas EhoKG parametri apkopoti 1.5. tabulā (*Ērglis u. c.*, 2013).

Mehāniskās dissinhronijas ehokardiogrāfiskie parametri

Parametri	Vērtības, kas liecina par dissinhroniju
Atrioventrikulāra dissinhronija RR intervāls/ Kreisā kambara diastoliskās pildīšanās attiecība	$\leq 40\%$
Interventrikulāra dissinhronija (IVMD) Starpība starp AoV un PW plūsmu (PW doplerogrāfija) Laiks no Q zoba EKG līdz izsviedes laikam kreisā kambara izejas traktā (PW doplerogrāfija) (LVOT PET)	≥ 40 ms ≥ 140 ms
Intraventrikulāra dissinhronija Starpība starp kambaru starpsienas un mugurējās sienas kontrakcijām M režīmā (SPWMD) Starpība starp kambaru starpsienu un sānu sienu (PW audu doplerogrāfija) PW TDI (<i>lateral-septal delay</i>) Baksa indekss (12 segmentu TDI kvantifikācija) Sistoliskās dissinhronijas indekss SDI (trīsdimensiju ehokardiogrāfija)	≥ 130 ms ≥ 65 ms > 60 ms $> 7\%$

Saīsinājumi: AoV – aortas vārstulis, EKG – elektrokardiogramma, IVMD – starpība starp AoV un PV plūsmu PW doplerogrāfijā (*interventricular mechanical delay*), LVOT PET – laiks no Q zoba EKG līdz izsviedes laikam kreisā kambara izejas traktā (*left ventricle outflow tract pre-ejection time*), PW – pulsa vilnis (*pulse wave*), SDI – sistoliskās dissinhronijas indekss (*systolic dyssynchrony index*), SPWMD – starpība starp kambaru starpsienas un mugurējās sienas kontrakcijām M režīmā (*septal to posterior wall motion delay*), TDI – audu doplerogrāfija (*tissue doppler imaging*).

Lai gan par indikācijām CRT, atbilstoši Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijām, spriež pēc kreisā kambara EF un QRS platuma, pacientiem ar kreisā kambara sistolisku disfunkciju ($EF \leq 35\%$) un vadīšanas traucējumiem elektrokardiogrammā, EhoKG ir papildu loma:

- mehāniskās dissinhronijas identificēšanā un novērtēšanā;
- optimālas elektrodu lokalizācijas izvēlē;
- CRT iekārtu darbības optimizācijā;
- CRT efektivitātes izvērtēšanā (*Dickstein et. al., 2008*).

EhoKG varētu būt nozīmīga loma pacientu atlasē resinhronizācijas terapijai arī tāpēc, ka aptuveni 27% pacientu ar SM un šauru QRS kompleksu ($QRS < 120$ ms) ir mehāniskā dissinhronija. Taču ne visiem pacientiem ar Hisa kūlīša kreisā zara blokādi EhoKG ir norādījumi par mehānisku dissinhroniju. Lai novērtētu mehāniskās dissinhronijas esamību, papildus standartprotokolam veicami mērījumi, kas palīdz to identificēt (*Gorcsan et. al., 2008; Galderisi 2007*).

1.1.4. Sirds mazspējas ārstēšana

SM ārstēšana ir kompleksa, diferencēta un ietver ļoti plašas iespējas.

SM terapijas virzieni un iespējas:

- 1) vispārējie pasākumi jeb nefarmakoloģiska ārstēšana (pacientu izglītošana, šķidruma balansa uzturēšana, svara kontrole, sāls patēriņa ierobežošana, alkohola ierobežošana, fiziski treniņi u.c.);
- 2) SM farmakoterapija (skatīt tālāk tekstā);
- 3) komplikāciju un pavadošo patoloģiju korekcija un novērtēšana (ritma traucējumi, trombembolijas u.c.);
- 4) HSM akūtas dekompensācijas (akūtas SM) ārstēšana;
- 5) blakusslimību ārstēšana;
- 6) etioloģisko faktoru invazīva ārstēšana (revaskularizācija un sirds vārstuļu patoloģijas korekcija, ritma traucējumu korekcija);
- 7) sirds funkcijas un ritma korekcija ar elektriskām ierīcēm. Tam izmanto elektrokardiostimulāciju (EKS), kardioverteri – defibrilatoru (ICD) vai sirds resinhronizāciju (implantējamu iekārtu, kurā apvienotas gan resinhronizācijas terapija, gan implantējamā kardiovertera defibrilatora funkcijas (CRT-D) vai implantējamu iekārtu, kurā apvienotas gan resinhronizācijas terapija, gan kardiostimulatora funkcijas (CRT-P);
- 8) ultrafiltrācija dekompensētiem SM pacientiem, kuriem diurētisko līdzekļu terapija nav efektīva;
- 9) sirds transplantācija un mākslīgie sirds kambari (VAD);
- 10) SM pacientu aprūpe un fiziskā rehabilitācija (Ērglis u. c., 2013).

HSM ārstēšanas galvenie mērķi neatšķiras no citu patoloģiju ārstēšanas mērķiem, tas ir, dzīves kvalitātes uzlabošana/uzturēšana un mirstības mazināšana. Dzīves kvalitātes uzlabošanās galvenokārt saistāma ar tādu simptomu un pazīmju kā nogurums, elpas trūkums, slodzes tolerance, šķidruma aizture un tūskas mazināšanu. Tā kā mirstība SM gadījumā ir augsta, nozīmīgi ir pareizi un adekvāti izmantot preparātus, kuriem ir pierādīta spēja mazināt mirstību (*McMurray et. al.*, 2012; *Dickstein et. al.*, 2008; *Opie and Gersh*, 2009; *Gilespe*, 2008).

Tā kā HSM ir sekundārs sindroms, ļoti svarīga ir HSM etioloģiskā faktora un/vai veicinošo faktoru novēršana un/vai farmakoterapija, piem., adekvāta arteriālās hipertensijas, KSS un cukura diabēta ārstēšana. Ne mazāk svarīga ir profilaktiskā farmakoterapija, kas

aizkavē miokarda bojājuma un negatīvas remodelācijas tālāku attīstību (*McMurray et. al.*, 2012).

Iespējamie patoģenētiskie ārstēšanas virzieni ietver neurohormonālo (RAAS, adrenergiskās) sistēmu aktivācijas mazināšanu. Šo sistēmu it kā kompensējošā aktivācija nelabvēlīgi ietekmē HSM gaitu, un tās mazināšana ir HSM ārstēšanas stūrakmens. Arī palielinātas sirdsdarbības frekvences mazināšana *per se* ir būtisks terapijas mērķis. Palielināta sirdsdarbības frekvence ir riska faktors SM pacientiem, kas ievērojami palielina KV notikumu risku. Tāpēc, ārstējot SM, jāseko sirdsdarbības frekvences līmenim. Sirdsdarbības frekvence, kas ir 70 reizes minūtē vai lielāka, jāsamazina, tiecoties uz līmeni, kas ir zemāks par 60 reizēm minūtē (*Bohm et. al.*, 2010).

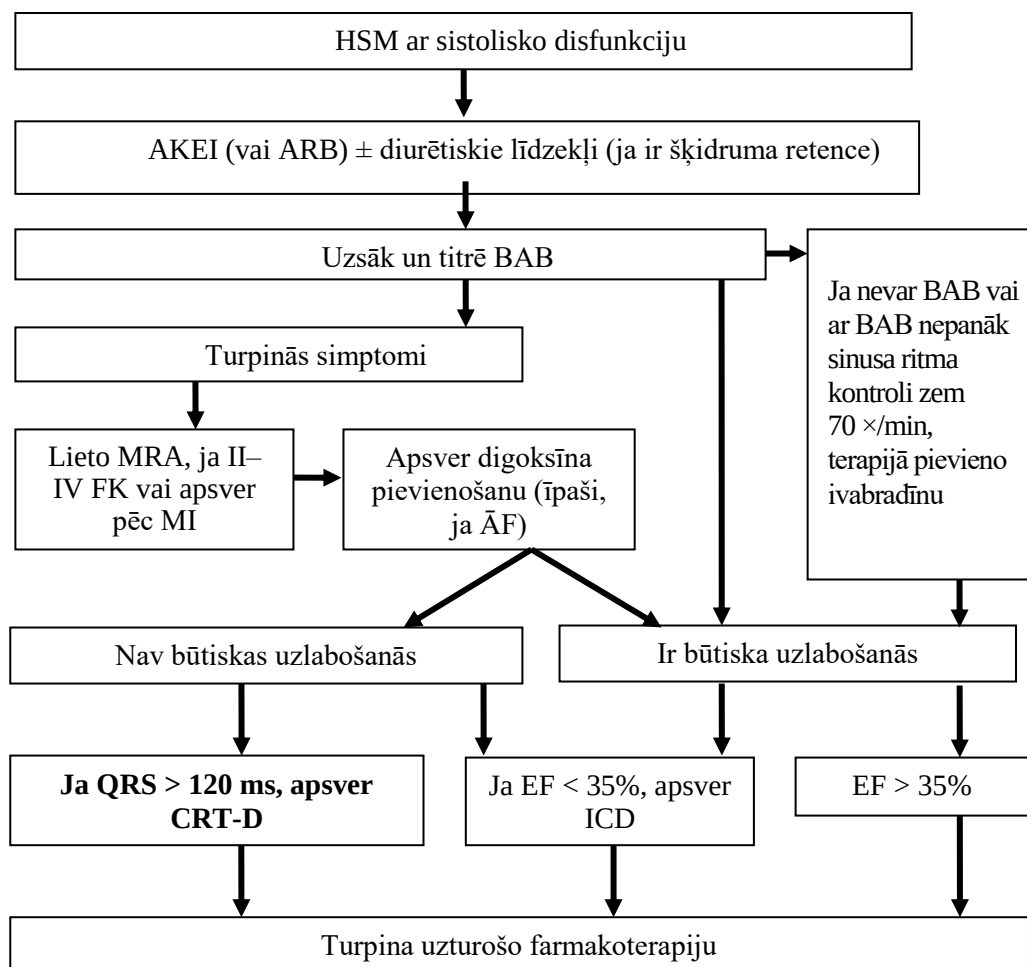
Mūsdienās medikamentozās ārstēšanas pamats ir trīs preparātu kombinācija (*McMurray et. al.*, 2012; *Dickstein et. al.*, 2008; *Opie and Gersh*, 2009; *Krum and Abraham*, 2009):

- 1) angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori (AKEI) vai angiotensīna receptoru blokatori (ARB);
- 2) beta adrenoblokatori (BAB);
- 3) minerālkortikoīdu receptoru antagonisti (MRA).

Pacientiem, kuriem ir šķidruma aizture, pievieno cīlpas diurētiskos līdzekļus. Pamatojoties uz pēdējo gadu vairāku valstu SM ārstēšanas vadlīnijām, sirdsdarbības frekvences mazināšanai ir būtiska pozitīva loma HSM farmakoterapijā, tādēļ ārstēšanā pievieno sinusa mezgla blokatoru – ivabradīnu, kā arī, ņemot vērā jaunākos pētījumus ar MRA (eplerenonu), ir paplašinātas indikācijas MRA lietošanai (*McMurray et. al.*, 2012; *Dickstein et. al.*, 2008).

Orientējošs farmakoloģiskās terapijas algoritms pacientiem ar HSM un sistolisko disfunkciju dots 1.6. attēlā.

Farmakoterapija nenoliedzami ir efektīva ārstēšanas metode, taču aptuveni 25–30% no SM pacientiem ir sirds elektriskās sistēmas vadīšanas traucējumi, kas izraisa sirds aritmijas. Dzīvībai bīstamas kambaru aritmijas (kambaru tahikardija un fibrilācija) var izraisīt pēkšņu kardiālu nāvi, tādēļ to ārstēšanā jau no 1980. gada izmanto implantējamus kardioverterus – defibrilatorus (ICD – *Implantable Cardiverter-Defibrillator*) (*Mirowski et. al.*, 1980).



1.6. att. Orientējošs algoritms hroniskas sirds mazspējas ārstēšanai pacientiem ar samazinātu izsviedes frakciju (sistolisko disfunkciju) (Ērglis u. c., 2013)

Saīsinājumi: MRA – minerālkortikoidu receptoru antagonisti,

AKEI – angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori,

ARB – angiotensīna receptoru blokatori,

ĀF – ātriju jeb priekškambaru fibrilācija,

BAB – beta adrenoblokatori,

CRT-D – implantējamā iekārta, kurā apvienotas gan sirds kambaru resinhronizācijas terapija, gan implantējama kardiovertera defibrilatora funkcijas,

EF – izsviedes frakcija (*ejection fraction*),

FK – funkcionālā klase,

HSM – hroniska sirds mazspēja,

ICD – implantējams kardioverters defibrilators,

MI – miokarda infarkts.

ICD lieto SM pacientiem ar izteikti samazinātu kreisā kambara EF, lai pasargātu pacientus no pēkšņas kardiālās nāves. ICD paredzēts primārai un sekundārai pēkšņas kardiālās nāves prevencijai pacientiem ar potenciāli augstu dzīvību apdraudošu sirds ritma traucējumu risku vai jau ar fiksētu kambaru tahikardiju vai kambaru fibrilāciju. Darbības principi – pārtraukt kambaru aritmijas ar ātrās (*overdrive*) stimulācijas palīdzību jeb ar intrakardiālas defibrilācijas izlādi (*ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline*, 2002).

Vēl viena nozīmīga sirds elektriskās sistēmas patoloģija SM pacientiem ir koordinācijas traucējumi starp priekškambariem un kambariem, kā arī abu kambaru saskaņotas kontrakcijas spēju zudums. To apzīmēšanai medicīnas literatūrā lieto terminu “kambaru dissinhronija”. Tā noved pie SM gaitas progresēšanas un palielina pēkšņas kardiālās nāves risku. Dissinhronijas diagnostikā izmanto EhoKG, pierādot asinhronu kambaru kontraktilitāti, kā rezultātā ir izteikti samazināta kreisā kambara EF un EKG, kur apstiprināti intraventrikulāri vadīšanas traucējumi. Lai novērstu kambaru dissinhroniju, jau kopš 2002. gada pasaulē SM pacientu ārstēšanā izmanto sirds resinhronizācijas terapiju (CRT) (*ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline*, 2002). Tas ir specifisks elektrokardiostimulators, kurš stimulē abus sirds kambarus (tāpēc nereti literatūrā izmanto arī apzīmējumu – biventrikulāra stimulācija). CRT paredzēts sirds kambaru (arī priekškambaru – kambaru) sinhronizācijas traucējumu (dissinhronijas) novēršanai pacientiem ar SM. CRT tiek īstenota ar sirds labā kambara (elektroda ievade venozā ceļā caur labo priekškambari un trikuspidālo vārstuli) stimulācijas un sirds kreisā kambara stimulācijas (elektroda ievade caur koronāro sinusu) palīdzību, panākot maksimāli vienlaicīgu (sinhronu) abu kambaru saraušanos. CRT vienmēr pilda arī kardiostimulatora funkciju (*ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline*, 2002).

Šobrīd izmantojamas ir divu viedu CRT ierīces:

- 1) implantējamā iekārta, kurā apvienotas gan resinhronizācijas terapija, gan implantējamā kardiovertera defibrilatora funkcijas (CRT-D);
- 2) implantējamā iekārta, kurā apvienotas gan resinhronizācijas terapija, gan kardiostimulatora funkcijas (CRT-P) (*ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline*, 2002).

Būtiski, ICD galvenā funkcija ir pārtraukt dzīvību apdraudošos sirds ritma traucējumus, CRT galvenā funkcija ir stabilizēt (sinhronizēt) sirds kambaru darbību, taču CRT-D apvieno abas funkcijas. (*Braunvald*, 2011).

Smagas SM ārstēšanā, kad sirds kontraktīlās funkcijas ir tik ierobežotas un pozitīvs farmakoterapijas efekts nav sasniedzams, ir apsveramas arī asistējošo kreisā kambara iekārtu implantācijas, ultrafiltrācijas, kā arī sirds transplantācijas iespējas.

1.2. Sirds resinhronizācijas terapija

Sirds resinhronizācijas terapija (CRT), ko literatūrā bieži dēvē arī par biventrikulāru stimulāciju, ir kļuvusi par nozīmīgu sirds mazspējas ārstēšanas sastāvdaļu gadījumos, kad slimība nepadodas medikamentozai terapijai. Sirds resinhronizācijas ierīces ir indicētas pacientiem neatkarīgi no sirds mazspējas rašanās iemesla, t.i., gan pacientiem ar išēmiskas, gan neišēmiskas ģenēzes kardiomiopātiju (*Dickstein et. al.*, 2008).

Normālā sirdī ar šauru QRS kompleksu labā un kreisā kambara depolarizācija ir sinhronizēta, kad sinusa mezgla radītais elektriskais impulss no priekškambariem tiek izvadīts cauri atrioventrikulāram mezglam un vadīts uz leju cauri Hisa kūlītim pa labo un kreiso tā zaru un ar to saistītām struktūrām. Elektriskā dissinhronija raksturojas ar patoloģisku depolarizāciju kambaros, kas EKG raksturojas ar QRS kompleksa paplašināšanos, pārsniedzot 120 ms. Tas asociējas ar lielāku mirstību pacientiem ar simptomātisku SM. Hisa kūlīša kreisā zara pilna blokāde (HK KZPB), piemēram, liecina par aizkavētu kreisā kambara sānu sienas elektrisku aktivāciju, kas pasliktina kreisā kambara diastolisko pildīšanos, palielina mitrālās regurgitācijas izteiktību un samazina sirds saraušanās spēku. Mehāniskā dissinhronija raksturojas ar EhoKG pierādāmu labā un kreisā kambara nekoordinētu saraušanos (dissinhroniju). Izšķir atrioventrikulāru dissinhroniju – kavētu impulsa pārvadi no priekškambariem uz kambariem, interventrikulāru dissinhroniju – kavētu impulsa pārvadi starp kambariem (fizioloģiska kreisā kambara aizkavēšanās ir līdz 40 ms) un intraventrikulāru dissinhroniju – impulsa pārvades traucējumi Purkinje šķiedru līmenī (*Braunvald et.al.*, 2011).

CRT lieto, lai novērstu sirds kambaru elektrisku un mehānisku dissinhroniju pacientiem ar kreisā kambara dobuma dilatāciju, nozīmīgu sistolisku disfunkciju (samazinātu EF) un intraventrikulāras un/vai interventrikulāras vadīšanas traucējumiem (EKG tas atspoguļojas ar $QRS > 120$ ms). Biventrikulāra stimulācija uzlabo kreisā kambara pildījumu, aizkavē kambaru dobumu palielināšanos, uzlabo kreisā kambara izsviedes frakciju (EF), samazina mitrālo regurgitāciju un kreisā priekškambara tilpuma indeksu (LAVI) (*Braunvald et.al.*, 2011).

1.2.1. Sirds resinhronizācijas iekārtu attīstības vēsture, klīniskie pētījumi un indikācijas ierīču lietošanai

DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) un *MOST (The Mode Selection Trial)* pētījumi apliecināja sirds labā kambara galotnes stimulāciju kā SM veicinošu faktoru. Tam ir vairāki iemesli:

- kambaru stimulācija izjauc atrioventrikulāro sinhronitāti;
- labā kambara galotnes stimulācija rada asinhronu sirds kambaru elektrisku aktivāciju;
- elektriskās aktivācijas pārmaiņas rada traucētu, asinhronu sirds kambaru mehānisko aktivāciju.

Tas rosināja P. F. Bakeri (*Bakker*) 1993. gadā pirmo reizi definēt abu kambaru elektrokardiostimulāciju kā līdzekli SM ārstēšanā, tāpēc šo gadu uzskata par CRT sākumu. Pirmos provizoriskos ziņojumus par panākumiem CRT jomā P. F. Bakere sniedza 1993. gadā

ikgadējā Ziemeļamerikas elektrokardiostimulācijas un elektrofizioloģijas biedrības konferencē, prezentējot datus par akūtu hemodinamikas uzlabošanas kreisā kambara stimulācijas laikā sirds operācijas pacientiem ar HK KZPB (*Bakker et. al.*, 1994). 1994. gadā *Cazeau* (1994) ziņoja par panāktu klīnisku uzlabošanu 54 gadus vecam vīrietim ar smagu SM, kurš tika ārstēts ar CRT bez intrakardiālas defibrilācijas funkcijas. Gandrīz desmit gadus vēlāk *Leclercq* pierādīja, ka CRT samazina plaušu kapilāru ķīlēšanās spiedienu. Visā tā rezultātā kļuva skaidrs, ka sirds dissinhronija ir patoloģija, kas izraisa SM progresēšanu, un tā var tikt koriģēta ar interventrikulāru stimulācijas tehniku.

MUSTIC (The Multisite Stimulation in Cardiomyopathies Study) 2001. gadā bija pirmais randomizētais šķērsgrīzuma pētījums, kas pierādīja hospitalizācijas mazināšanos, slodzes tolerances un dzīves kvalitātes uzlabošanu, kā arī NYHA SM funkcionālās klases pieaugumu CRT grupā (*Cazeau et. al.*, 2001).

MUSTIC (The Multisite Stimulation in Cardiomyopathies Study) un turpmāko gadu laikā veiktais pētījums *MIRACLE (The Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation Study)* tika veikti, lai novērtētu fiziskās slodzes toleranci (6 minūšu iešanas tests) un dzīves kvalitāti (SM klases izmaiņas un dzīves kvalitātes novērtēšanas skalas) pacientiem ar implantētu CRT. Pētījumi apliecināja statistiski nozīmīgu slodzes tolerances un dzīves kvalitātes uzlabošanu CRT grupā (*Cazeau et. al.*, 2001; *Abraham and Fisher*, 2002). Savukārt *MIRACLE* pierādīja arī kopējās mirstības 36% relatīvā riska mazināšanos CRT–P grupā, salīdzinot ar optimālu medicīnisko terapiju (OMT) (*Abraham and Fisher*, 2002).

Pamatojoties uz šo pētījumu datiem, 2001. gada septembrī ASV Pārtikas un zāļu pārvalde (*The Food and Drug Administration – FDA*) reģistrēja CRT ierīces kā drošas un efektīvas sirds mazspējas ārstēšanā. Tika radīta transvenoza pieeja kreisā kambara stimulācijai, izmantojot koronāro sinusu.

2002. gadā ACC/AHA vadlīnijas atzina CRT kā ārstēšanas metodi SM pacientiem ar sinusa ritmu, platu QRS intervālu (≥ 120 ms), nopietnu kreisā kambara sistolisko disfunkciju ($EF \leq 35\%$) un kreisā kambara dilatāciju $> 5,5$ cm, kuriem ir hroniska, smaga SM (III klase pēc NYHA klasifikācijas), lai gan tie saņem OMT (pierādījumu līmenis A). Ļoti smagas pakāpes SM pacientiem (ambulatori HMS IV klase pēc NYHA klasifikācijas) var izmantot CRT (pierādījumu līmenis B) (*ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline*, 2002).

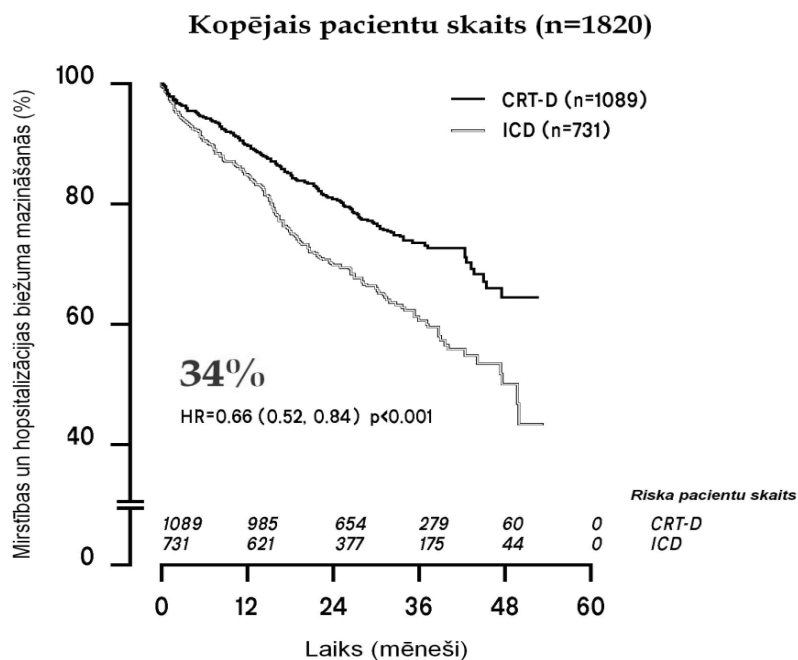
Gadu pēc *MIRACLE* datu publicēšanas tika veidots dizains *COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Chronic Heart Failure Study)* pētījumam, kur pirmo reizi salīdzināja OMT, CRT-P un CRT-D pacientiem ar III–IV NYHA funkcionālo klasi un kā pētījuma primārais galamērķis tika izvirzīta mirstība un hospitalizācija SM pasliktināšanās dēļ (*Bristow et. al.*, 2004). *COMPANION* pētījums 2004. gadā (iekļauti

1520 pacienti ar III un IV klases SM pēc NYHA klasifikācijas, $QRS > 120$ ms, $EF < 35\%$) bija pirmais, kas pierādīja CRT lomu nāves un hospitalizācijas biežuma mazināšanā arī bez ICD klātbūtnes, līdz tam šādi primārie galamērķi galvenokārt tika saistīti ar ICD (*Bristow et. al.*, 2004).

Cits klīniskais pētījums *CARE-HF (The Cardiac Resynchronization in Heart Failure)* 2005. gadā Eiropā (tajā bija iekļauti 813 pacienti ar III un IV klases sirds mazspēju pēc NYHA, $QRS > 120$ ms, $EF < 35\%$) apliecināja mirstības un pirmreizējās pacientu ar sirds mazspēju hospitalizācijas biežuma samazināšanos par 37% salīdzinājumā ar optimālu farmakoterapiju (*Cleland et. al.*, 2005). Līdz ar to līdz 2006. gadam bija nostiprinājusies pārliecība, ka pacientiem ar smagu sirds mazspēju (III klase pēc NYHA un ambulatori IV klase pēc NYHA), ar OMT, $QRS > 120$ ms un $EF < 35\%$ resinhronizācijas terapija ne tikai uzlabo dzīves kvalitāti, bet arī aizkavē mirstību.

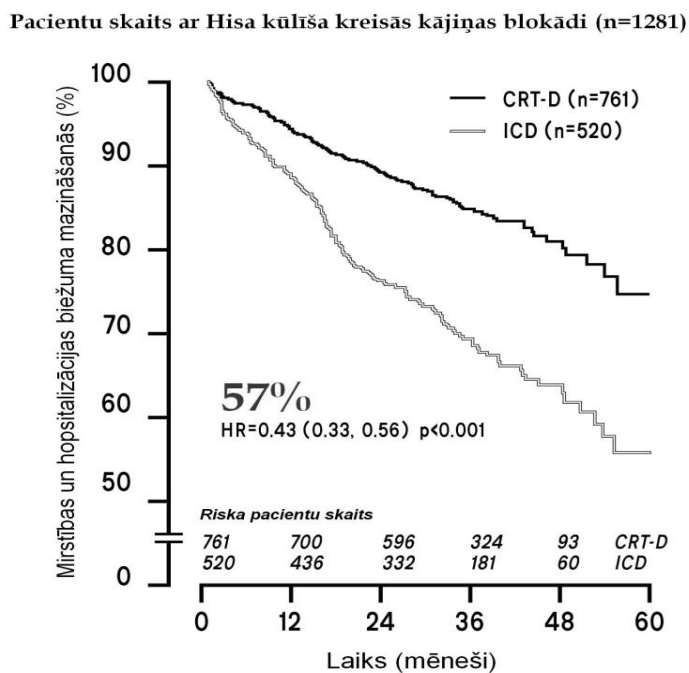
Loģiski radās jautājums, vai CRT spēj palīdzēt arī pacientiem ar vieglu un vidēji smagu sirds mazspēju. Līdz tam bija zināms, ka primārai un sekundārai aizsardzībai no dzīvībai bīstamiem ritma traucējumiem pacientiem ar nozīmīgu sirds bojājumu implantē ICD. Atbilde ir "Jā!", to apliecināja virkne pētījumu: *REVERSE (Daubert et. al.*, 2009), *MADIT-CRT (Zareba et. al.*, 2011), *RAFT (Tang et. al.*, 2010). *REVERSE* pētījums (*Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction trial*) 2008. gadā, kurā tika iekļauti 610 SM pacienti ar I un II NYHA klasi, $EF < 40\%$, $QRS > 120$ ms, 24 mēnešu laikā pierādīja mazāku SM norises pasliktināšanos CRT grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu (19% CRT grupā, 34% kontroles grupā, $p = 0,01$) (*Daubert et. al.*, 2009).

Lielas izmaiņas izpratnē par CRT lomu vieglas un vidēji smagas SM ārstēšanā ieviesa *MADIT-CRT* pētījums (*The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy*) 2009. gadā. Tika novēroti 1820 pacienti Eiropā un Ziemeļamerikā. Pētījumā iekļāva pacientus ar I un II klases sirds mazspēju pēc NYHA, $EF \leq 30\%$, $QRS \geq 130$ ms, novērojuma laiks bija 2,4 gadi. Kā primārie gala mērķi tika izvirzīta mirstība un hospitalizācija saistībā ar SM. Pētījumā salīdzināja divas pacientu grupas – vienai tika implantēts CRT-D un otrai – ICD bez resinhronizācijas funkcijas. Tika panākta statistiski nozīmīga mirstības un hospitalizācijas mazināšanās CRT-D pacientu grupā salīdzinājumā ar ICD pacientu grupu (relatīvā riska samazināšanās – 34% (skat. 1.7. attēlu) (*Zareba et. al.*, 2011; *Moss et. al.*, 2009).



1.7. att. **MADIT-CRT** pētījums. Mirstības un hospitalizācijas mazināšanās CRT-D grupā salīdzinājumā ar ICD grupu. Relatīvā riska redukcija 34% (Zareba et. al., 2011; Moss et. al., 2009)

Atsevišķi tika analizēti pacienti ar Hisa kūlīša kreisā un labā zara blokādi. Šis pētījums apstiprināja tieši HK KZPB kā vienu no noteicošajiem faktoriem CRT efektivitātes sasniegšanā (relatīvā riska redukcija HK KZPB grupā bija 57%) (skat. 1.8. attēlu).



1.8. att. **MADIT-CRT** pētījums. Mirstības un hospitalizācijas mazināšanās CRT-D grupā salīdzinājumā ar ICD grupu pacientiem ar Hisa kūlīša kreisā zara pilnu blokādi. Relatīvā riska redukcija 57% (Zareba et. al., 2011; Moss et. al., 2009)

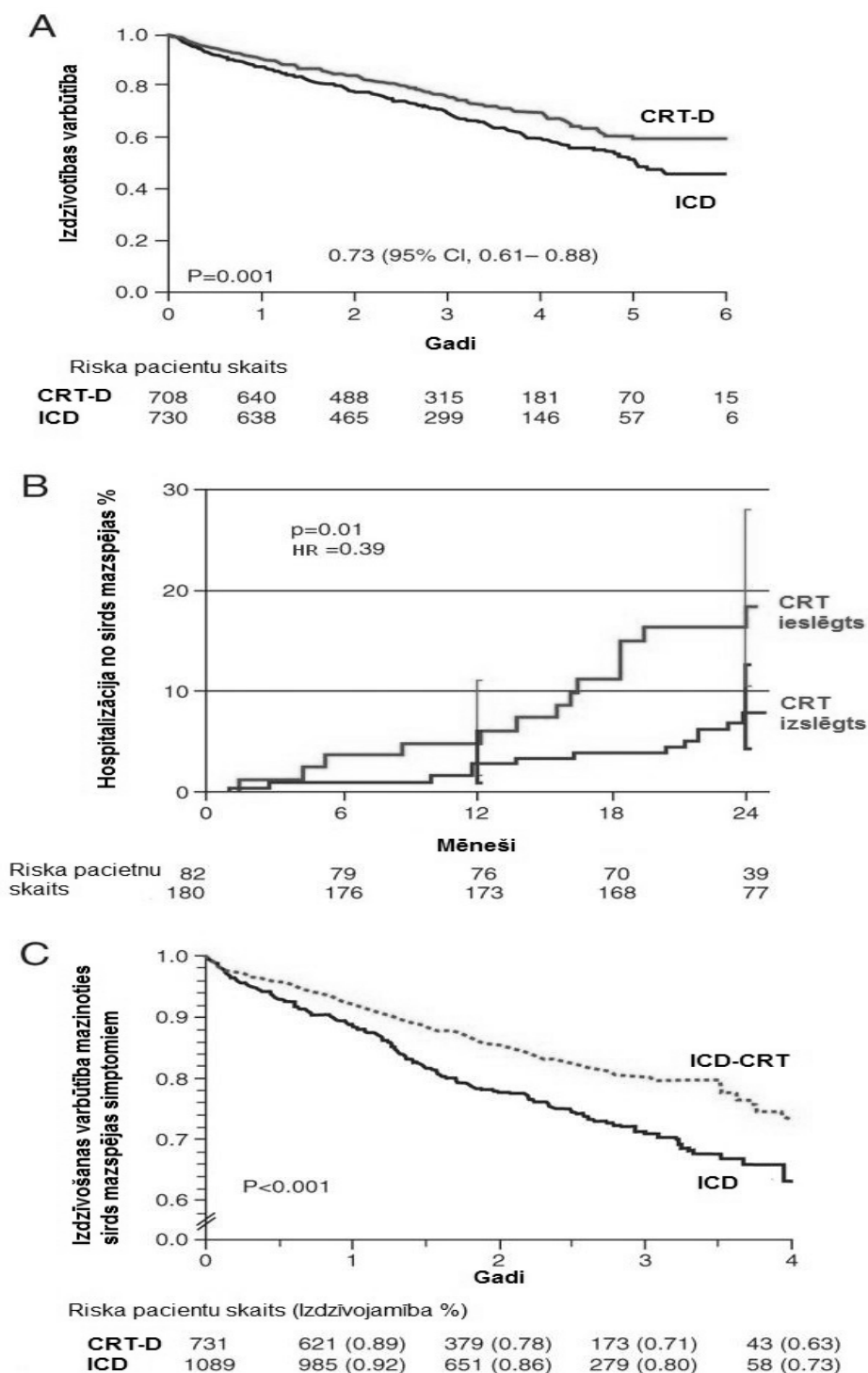
Jo platāks QRS, jo pacientam lielāks ieguvums no CRT. Turklāt, atsevišķi analizējot sieviešu populāciju *MADIT-CRT* pētījumā, tika konstatēts, ka sievietēm ar pilnu Hisa kūlīša kreisā zara blokādi izdodas panākt izteiktāku klīnisko uzlabošanos, salīdzinot ar vīriešiem (Zareba et. al., 2011; Moss et. al., 2009)].

RAFT (The Resynchronization – Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial) 2009. gadā randomizēja 1798 SM pacientus ar I–II NYHA klasi, $EF \leq 30\%$, QRS platumu ≥ 120 ms vai labā kambara stimulētu QRS ≥ 200 ms, iekļaujot pacientus CRT-D un ICD grupās. Pētījuma ilgums bija 6 gadi. Primārais galamērķis bija visa veida mirstība vai hospitalizācija SM pasliktināšanās dēļ. Lielākā daļa pacientu (80%) bija ar II NYHA klases SM, vidējais QRS platums bija 158 ms, HK KZPB bija 72%, un divas trešdaļas pacientu bija ar išēmiskas ģenēzes SM. *RAFT* secināja, ka laiks līdz nāvei bija ievērojami ilgāks CRT grupā ar relatīvo riska redukciju 25% (riska attiecība 0,75, 95% TI 0,62–0,91, $p = 0,003$), kas nozīmē, ka 14 pacienti būtu jāārstē 5 gadus, lai CRT-D novērstu viena pacienta nāvi (Tang et. al., 2010).

CRT-D terapijas efektivitāte pacientiem ar vieglas un vidēji smagas pakāpes sirds mazspēju *REVERSE* (Daubert et. al., 2009), *MADIT-CRT* (Zareba et. al., 2011), *RAFT* (Tang et. al., 2010) pētījumos atspoguļota 1.9. attēlā (Singh and Gras, 2012).

Analizējot šos pētījumus, 2010. gadā tika pārstrādātas vadlīnijas implantējamo ierīču terapijā pacientiem ar sirds mazspēju. Eiropas Kardiologu biedrības 2010. gada vadlīnijās ierīču terapijā SM pacientiem un 2013. gada Eiropas sirds stimulācijas un sirds resinhronizācijas terapijas vadlīnijās par IA klases indikāciju sirds resinhronizācijas terapijai tika atzīta SM II klase pēc NYHA, ja pacientam, saņemot OMT, ir sinusa ritms, $EF \leq 35\%$ un $QRS \geq 150$ ms (Tang et. al., 2010; Brignole et. al., 2013).

Nāve vai hospitalizācija, sirds mazspējas II NYHA klase



1.9. att. CRT-D terapijas efektivitāte pacientiem ar vieglas un vidēji smagas pakāpes SM
(A) Dati no *RAFT* pētījuma, kas ataino CRT-D efektivitāti mirstības un hospitalizācijas mazināšanā pacientiem ar II NYHA funkcionālas klases sirds mazspēju; **(B)** CRT efektivitāte hospitalizācijas mazināšanā *REVERSE* pētījumā un **(C)** izdīvījamības uzlabošanās pacientiem ar sirds mazspēju *MADIT-CRT* populācijā (Singh and Gras, 2012).

(CRT – sirds resinhronizācijas terapija; CRT-D – sirds resinhronizācijas terapija ar defibrilatora funkciju; ICD – implantējams kardioverters defibrilators)

2013. gadā Latvijas Kardiologu biedrība, pamatojies uz Eiropas Kardiologu biedrības AHA un ACC rekomendācijām, pieņēma hroniskas sirds mazspējas klīniskās vadlīnijas. Tajā CRT kā ārstēšanas metode apstiprināta pacientiem ar sinusa ritmu SM pacientiem ar III un IV (ambulatori) NYHA klasi, gan SM pacientiem ar II NYHA klasi, attiecīgi izvērtējot QRS kompleksa platumu, morfoloģijas un EF izteiktību (skat. 1.6. un 1.7. tabulas) (Ērglis u. c., 2013).

1.6. tabula

Rekomendācijas sirds resinhronizācijas iekārtu lietošanā pacientiem ar III vai ambulatorās IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA, sinusa ritmu un samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju, neraugoties uz optimālu farmakoterapiju

Rekomendācijas	Rekomendāciju klase	Starptautiski pieņemtais pierādījumu līmenis
QRS morfoloģija, kas atbilst HK KZPB – nolūkā samazināt ar SM saistītās hospitalizācijas un mirstību CRT/CRT-D tiek rekomendēti pacientiem, kuriem: • SM simptomi atbilst III–IV (NYHA)*, lai gan saņem optimālu SM medikamentozu terapiju • Kreisā kambara EF $\leq 35\%$ • EKG – sinusa ritms, QRS ≥ 120 ms • EKG – QRS kompleksam raksturīga HK KZPB morfoloģija • Paredzamā dzīvildze ar apmierinošu funkcionālo stāvokli ilgāka par 1 gadu	I A	A
QRS morfoloģija, kas neatbilst HK KZPB – nolūkā samazināt ar SM saistītās hospitalizācijas un mirstību CRT/CRT-D tiek rekomendēti pacientiem, kuriem: • SM simptomi atbilst III–IV (NYHA)*, lai gan saņem optimālu SM medikamentozu terapiju • Kreisā kambara EF $\leq 35\%$ • EKG – sinusa ritms, QRS ≥ 150 ms • EKG – neatkarīgi no QRS morfoloģijas • Paredzamā dzīvildze ar apmierinošu funkcionālo stāvokli ilgāka par 1 gadu	Ila	A

* IV FK (NYHA) ambulatorās klases pacienti, ja pēdējā mēneša laikā nav tikuši stacionēti sirds mazspējas dēļ un paredzamā dzīvildze pārsniedz 6 mēnešus.

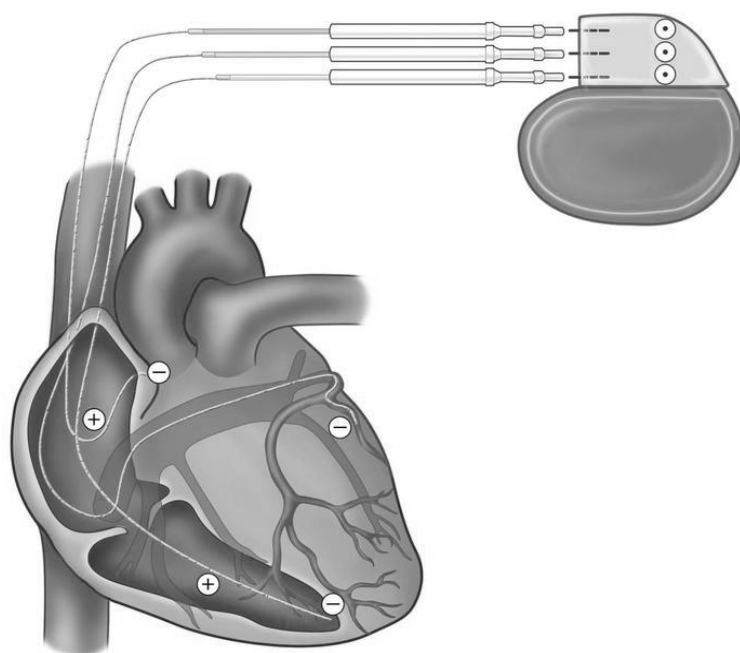
Rekomendācijas sirds resinhronizācijas iekārtu lietošanā pacientiem ar II funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA, sinusa ritmu un samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju (EF), neraugoties uz optimālu farmakoterapiju

Rekomendācijas	Rekomendāciju klase	Starptautiski pieņemtais pierādījumu līmenis
QRS morfoloģija, kas atbilst HK KZPB – nolūkā samazināt ar SM saistītās hospitalizācijas un mirstību CRT/CRT-D tiek rekomendēti pacientiem, kuriem: - Kreisā kambara EF $\leq 30\%$ - EKG – sinusa ritms, QRS ≥ 130 ms - EKG – QRS kompleksam raksturīga HK KZPB morfoloģija - Paredzamā dzīvildze ar apmierinošu funkcionālo stāvokli ilgāka par 1 gadu	I A	A
QRS morfoloģija, kas neatbilst HK KZPB – nolūkā samazināt ar SM saistītās hospitalizācijas un mirstību CRT/CRT-D tiek rekomendēti pacientiem, kuriem: - Kreisā kambara EF $\leq 30\%$ - EKG – sinusa ritms, QRS ≥ 150 ms - EKG – neatkarīgi no QRS morfoloģijas - Paredzamā dzīvildze ar apmierinošu funkcionālo stāvokli ilgāka par 1 gadu	IIa	A

1.2.2. Sirds resinhronizācijas iekārtu implantācija

Sirds resinhronizācijas terapija ir nozīmīga ārstēšanas metode pacientiem ar medikamentozu refraktāru sirds mazspēju, ievērojami samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju ($EF \leq 35\%$) un platu QRS kompleksu (≥ 120 ms). Ierīces pamata uzdevums ir koordinēt sirds miokarda labā priekškambara, labā kambara un kreisā kambara kontrakcijas ar šo biventrikulāro ierīci (*Merkely et. al.*, 2011).

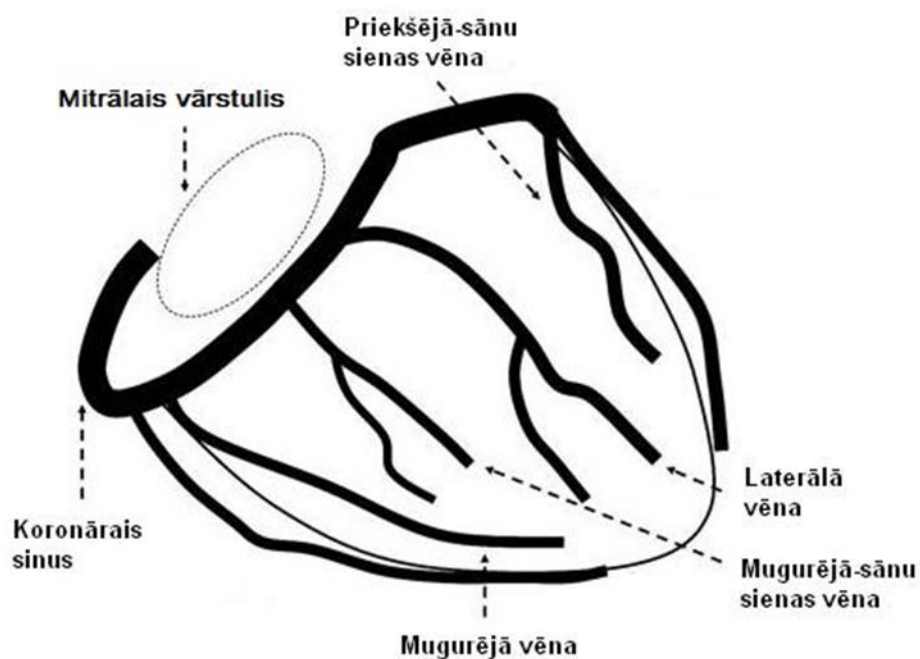
CRT implantācijas tehnika kopumā neatšķiras no elektrokardiostimulatora implantācijas. Parasti CRT izmanto pacientiem ar sinusa ritmu. Tad, punktējot v. *subclavia*, vienu elektrodu lokalizē sirds labajā priekškambarī, otru implantē labajā kambarī, savukārt trešo pa koronāro sinusu (CS) aizvada līdz kreisajam kambarim (skat. 1.10. attēlu) (*Hobbs*, 2014).



1.10. att. CRT implantācijas tehnika – elektrodi novietoti labajā priekškambarī, labajā kambarī un kreisajā kambarī (Hobbs, 2014)

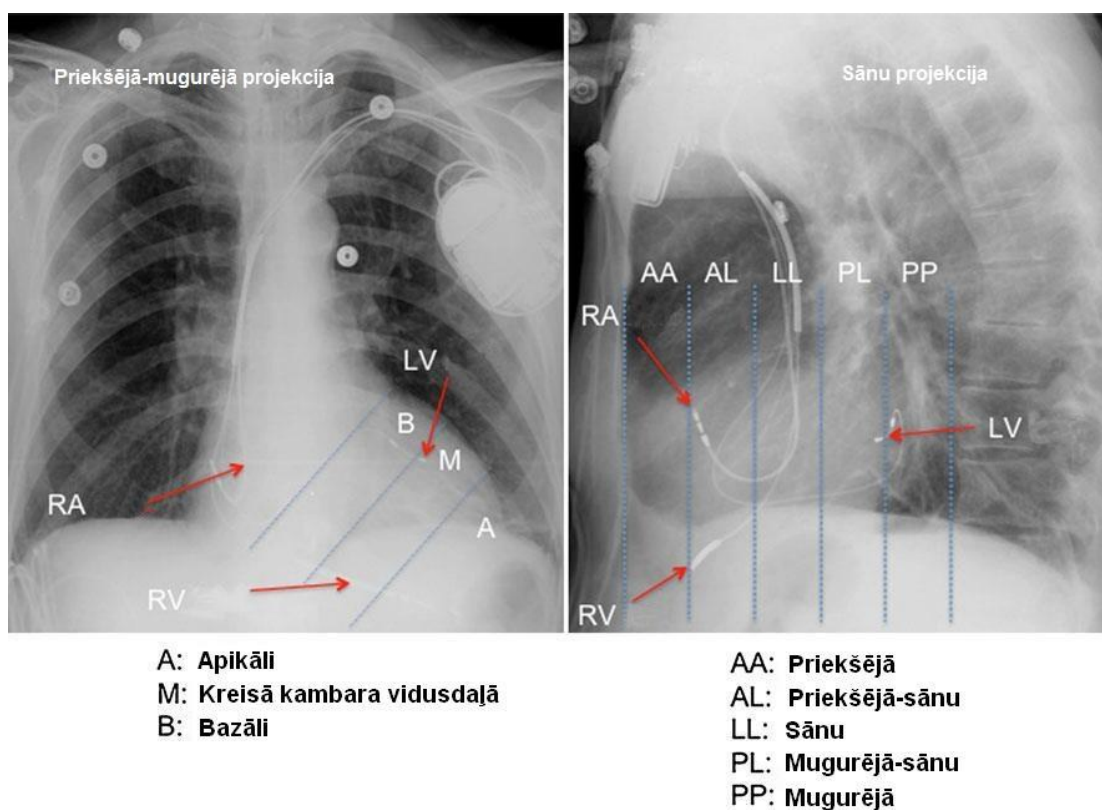
Labā priekškambara un labā kambara elektrodu implantācija parasti problēmas nerada. Grūtības rada kreisā kambara elektroda implantācija. Standarta pieeja kreisā kambara elektroda implantācijai ir transvenoza, epikardiāla, elektrodu novietojot CS sānu vai mugurējā-sānu vēnā. Parasti asinsvadus vizualizē ar koronārās angiogrāfijas palīdzību vēlīnājā kontrastvielas izplatības fāzē, kontrastējot CS vai tieši ievadot kontrastvielu CS. Taču ne vienmēr iespējams kontrastēt CS un elektrodu lokalizēt vēlamajā CS vēnā. Tam galvenie iemesli ir nespēja kontrastēt CS sakarā ar izteikti dilatētu labo priekškambari, atipiski orientētu CS, ļoti mazu CS vai izteiktu vēnu tīkla samezglošanos. Taču, pat kontrastējot vajadzīgo asinsvadu, ne vienmēr elektrodu ir iespējams lokalizēt vēlamajā vietā, jo konkrētā elektroda lokalizācijas vietā ir augsts stimulācijas sliekšnis vai paralēli kreisā kambara stimulācijai tiek panākta diafragmas nerva stimulācija, kas izsauc diafragmas “raustīšanu” (Merkely *et. al.*, 2011).

Pēdējo gadu laikā ir veikti vairāki invazīvi un neinvazīvi pētījumi, lai pierādītu optimālāko CS atzaru kreisā kambara elektroda implantācijai. Taču joprojām nav vienota uzskata par labāko tā lokalizāciju. Šobrīd par optimālāko lokalizāciju tiek uzskatīta sānu (*lateral*) un mugurējā-sānu (*postero-lateral*) CS vēna, savukārt priekšējās (*anterior*) un apikālās CS vēnas stimulācija pierāda sliktākus rezultātus. Savukārt priekšējās-sānu (*anteror-lateral*) sienas vēna tiek uzskatīta kā galējā pieļaujamā CS elektroda lokalizācija, ja nav iespējams elektrodu novietot sānu un mugurējā-sānu vēnā (Auricchio *et. al.*, 1999; Merkely *et. al.*, 2011). Koronārā sinusa vēnu anatomijas shematisks zīmējums attēlots 1.11. attēlā (Khan *et. al.*, 2009).



1.11. att. Koronārā sinusa vēnu anatomijas shematisks attēls labā priekšējā slīpā (RAO – *right anterior oblique*) pozīcijā (Khan et. al., 2009)

Lai optimizētu CS elektroda lokalizāciju, izmantojot koronāro vēnu angiogrāfiju, šobrīd plaši izmanto krūškurvja rentgenoskopijas metodi. Ir dažādas Rtg pozīcijas CS lokalizācijai, no kurām biežāk lietotās ir labā priekšējā slīpā Rtg pozīcija (RAO 30°), sānu pozīcija (*lateral-lateral*) un priekšējā-mugurējā (*anterior-posterior*) pozīcija. Kreisā kambara elektroda rentgenoloģiska lokalizācija attēlota 1.12. attēlā (Bleadea et. al., 2010).



1.12. att. Tipiska kreisā kambara elektroda lokalizācija krūškurvja Rtg priekšēji mugurējā (1) un sānu (2) projekcijā (Bleadea et. al., 2010)

AA – priekšējā (anterior), AL – priekšējā-sānu (anterior-lateral), mugurējā-sānu (posterior-lateral) vai PP – mugurējā (posterior)) un priekšēji mugurējā pozīcijā (kreisā kambara elektroda lokalizācija: A – apikāli, M – kreisā kambara vidusdaļā, B – bazāli)
 RV – labais kambaris, LV – kreisais kambaris, RA – labais priekškambaris

Ne vienmēr CS elektroda implantācija transvenozi ir iespējama asinsvadu anatomisko īpatnību dēļ. Tādos gadījumos, ja CS kontrastēšana un elektroda ievadīšana nav iespējama, mūsdienās otrajā operācijas etapā vispārējā anestēzijā veic mini invazīvu kreisās puses sānu torakotomiju ar 3–5 centimetrus garu incīziju 4. vai 5. ribstarpā un epikardiāli piešuj kreisā kambara elektrodu. Šajā operācijas posmā var tikt pielietota arī video torakoskopija vai modernas robota vadītas tehnoloģijas. Novatīva metode CS implantācijai problemātiskās situācijās ir arī transapikāla endokardiāla elektroda implantācija, veicot kreisās puses sānu torakotomiju, kreisā kambara punkciju un elektrodu ievietojot kreisā kambara dobumā (Alonso, 2009).

CRT/CRT-D ierīču implantācija ir sarežģītāka un komplikāciju risks lielāks kā parasta divkambaru elektrokardiostimulatora implantācijas gadījumā. Augsti attīstītos elektro-fizioloģijas centros vidējais CRT ierīču implantācijas laiks ir vidēji 120 minūtes. Mūsdienās sekmīgas implantācijas procentuāli svārstās no 87% līdz 96% (Khan et. al., 2009). Agrīnas komplikācijas tiek novērotas 10% un par vēlīnām komplikācijām tiek ziņots vēl 5,5% gadījumu (Kassai et. al., 2008).

Turpmāk uzskaitītas biežākās iespējamās CRT implantācijas komplikācijas (*Serge Barold et. al.*, 2010):

- 1) kreisā kambara elektroda dislokācija: CS elektroda dislokācija ir biežāk sastopama (2–5%) nekā labā priekškambara vai kambara elektroda dislokācija, tā parasti mēdz parādīties pirmajās dienās vai nedēļās pēc implantācijas. Mikrodislokācija savukārt ir iemesls augsta stimulācijas sliekšņa noteikšanai, kas savukārt samazina CRT/CRT-D baterijas kapacitāti;
- 2) CS elektroda lokalizācijas radītās komplikācijas: tās saistāmas ar augstu stimulācijas sliekšni (līdz 5%), kuru dēļ nākas veikt elektroda korekciju. Tomēr pēdējos gados ir izstrādāti uzlaboti CS kvadripolāri elektrodi, kas ļauj precīzāk piemeklēt optimālāko stimulācijas vietu, izvairīties no minētajām komplikācijām un nepieciešamības gadījumā veikt atkārtotu procedūru;
- 3) infekcijas: primārās CRT/CRT-D implantācijas infekcijas risks ir 0,5–1%, taču, ja procedūras laiks tehnisku sarežģījumu dēļ pagarinās, tas pieaug. Lai nepieļautu infekcijas izraisītas komplikācijas, pirms procedūras tiek injicēti antibakteriālie līdzekļi;
- 4) CS disekcija un perforācija: CS disekciju var radīt pārāk spēcīga elektroda virzīšana vai ātra kontrastvielas injicēšana, radot pārāk lielu spiedienu asinsvada sienīgai. CS disekcijas incidence ir 2–5%. Radušās disekcijas parasti sadzīst labi un CS perforācijas ir reti sastopamas. Ja radušās aizdomas par CS disekciju, obligāti jāveic EhoKG, lai izslēgtu izsvīdumu perikarda dobumā;
- 5) diafragmas nerva stimulācija un diafragmas „raustīšana”: diafragmas nerva stimulācija ir bieža komplikācija, un to ir grūti diagnosticēt implantācijas laikā, pacientam guļot horizontāli. Tas parādās pacientam kļūstot aktīvākam, kustoties, mainot ķermeņa pozu. Diafragmas “raustīšana” ir saistīta ar diafragmas nerva anatomisku atrašanos tuvu CS elektroda lokalizācijas vietai, īpaši, ja tas ir implantēts mugurējā vai mugurējā-sānu pozīcijā. Diafragmas nerva stimulācija var būt arī pirmais vēstnesis, kas norāda uz CS elektroda dislokāciju. Lai novērstu diafragmas „raustīšanu”, jau operācijas laikā jāveic stimulācija no CS elektroda ar maksimāli iespējamo strāvas stiprumu un jāpārlicinās, ka iespējams panākt kreisā kambara saraušanos ar apmierinošu stimulācijas amplitūdu, bez diafragmas nerva stimulācijas. Taču, ja tomēr novēro diafragmas „raustīšanu” pēc CRT/CRT-D implantācijas, pārsvarā problēmu ir iespējams novērst mainot elektrodu stimulācijas polu izvietojumu (anodu un katodu), veicot ierīces programmēšanu neinvazīvā veidā;

- 6) CRT / CRT-D implantācijas laikā jāseko hemodinamiskiem rādītājiem, nieru funkcijai, iespējamam sirds ritma traucējumiem, kas var radīt komplikācijas, kas saistītas ar šo orgānu sistēmām.

1.2.3. Sirds resinhronizācijas iekārtu programmēšana un pacientu kontrole

CRT gaidītās efektivitātes trūkums randomizētos pētījumos tiek saistīts ar nepareizu pacientu atlasi, suboptimālu kreisā kambara elektroda novietojumu, neadekvātu medikamentu izvēli, kā arī ar nepamatotu CRT ierīces programmēšanu.

Vispārīgie apsvērumi

Pirms uzsākta CRT programmēšana, jāveic rūpīga 12 novadījumu EKG izvērtēšana. CRT ierīču programmēšanas „zelta standarts” ir 100% abu kambaru stimulācijas (biventrikulāras stimulācijas) nodrošināšana, optimizējot atrioventrikulāru (AV) un interventrikulāru (VV) vadīšanu. Tā kā pacienti ar sirds mazspēju sastāda ļoti heterogēnu pacientu grupu, CRT ierīču sekmīga programmēšana ir iespējama vienīgi ar individuāli izstrādātu programmēšanas plānu (skat. 1.8. tabulu). Ir svarīgi izvērtēt kā pacientu, tā arī ierīci un tās iespējas, jo dažādu CRT ierīču veidiem ir pieejamas dažādas programmēšanas opcijas. Jāizvērtē pacienta sirds mazspējas funkcionālā klase (NYHA klase), pacienta ikdienas fiziskā aktivitāte, lietotā medikamentozā terapija, sirds ritma histogrammas, procentuāla priekškambaru un kambaru stimulācija un speciālas problēmas, tādas kā diafragmas nerva stimulācija un priekškambaru un kambaru ritma traucējumi. Programmēšana ietver arī intratorokālās impedances datus, kas atspoguļo plaušu šķidruma stāvokli (šī opcija pieejama pacientiem ar CRT-D ierīcēm), un pacientu testēšanu slodzes apstākļos, lai izslēgtu ātriju stimulācijas problēmas un stimulācijas sliekšņu pieaugumu, ko selektētai pacientu daļai, nav iespējams izvērtēt miera stāvoklī. CRT programmēšana prasa rūpīgu pacienta hemodinamikas izvērtēšanu, detalizētas CRT ierīču tehnoloģijas un elektrokardiogrāfiski normālu un patoloģisku izpausmju pārzināšanu (*Serge Barold et. al., 2010*).

1.8. tabula

Biventrikulāra stimulatora optimālas programmēšanas ieteikumi

Opcija	Programmēšanas ieteikumi
Atrioventrikulāra (AV) aizture	1. Programmē īsu AV aiztures laiku. 2. Optimizē spontānu priekškambaru un biventrikulāri stimulētu kambaru aiztures laiku un izvairās no saplūstošas kambaru stimulācijas ar spontāniem QRS kompleksiem, lai mazinātu priekškambaru stimulācijas iespēju (tas pasliktina hemodinamiku). 3. Slodzes adaptīva AV aiztures uzstādīšana ir apšaubāma.

Opcija	Programmēšanas ieteikumi
Interventrikulāra vadīšana	Izvērtē pacientiem ar suboptimālu atbildi uz CRT (koriģē pēc EhoKG vai izvērtē pēc elektrofizioloģiskiem mērījumiem ierīces programmēšanas datus).
Ātriju jutība un priekškambaru refraktārais periods pēc kambaru stimulācijas	1. Programmē īsu priekškambaru refraktāro periodu pēc kambaru stimulācijas (mērķis zem 250 ms) 2. Programmē aizliedzoši pārslēgšanās (<i>mode switching</i>) režīmu situācijās, kad priekškambaru refraktārais periods pēc kambaru stimulācijas ir relatīvi garš. 3. Programmē <i>postventricular atrial blanking period</i> (PVAB), lai likvidētu <i>far-field</i> R zobu detektēšanu priekškambaru elektroprogrammā.
Augšējā pieļaujamā sirdsdarbības frekvence	Programmē relatīvi augstu augšējo pieļaujamo sirdsdarbības robežu, lai pacientam nebūtu pēkšņas sirdsdarbības frekvences bloķēšanas un pēkšņas spontānas kambaru aktivitātes slodzes laikā. Rekomendē programmēt 140 reizes minūtē vai ātrāk.
Atrioventrikulāra (AV) vadīšana	1. Lieto medikamentus, kas mazina AV vadīšanu. 2. Apsver AV savienojuma ablāciju pacientiem ar intra - vai interatriāliem vadīšanas traucējumiem, situācijās, kad grūtības saprogramēt ierīci.

Adaptēts no *Serge Barold et. al.*, 2010.

Divpadsmit novadījumu elektrokardiogramma

Vispārējā elektrokardiogrāfija. 12 novadījumu EKG ir ļoti būtiska CRT efektivitātes nodrošināšanā. Ar vienu EKG novadījuma pierakstu no programmēšanas ekrāna nav iespējams izvērtēt CRT darbību. 12 novadījumu EKG parāda katras sirds kameras stimulāciju, atspoguļo informāciju par stimulētu kompleksu iztrūkumu vai saplūstošiem spontāniem un stimulētiem kompleksiem, kā arī balansu starp labā un kreisā kambara aktivāciju. Izvērtējot QRS kompleksu morfoloģiju EKG, tiek izvērtētas atsevišķi spontānas kambaru kontrakcijas, atsevišķi labā kambara, kreisā kambara, kā arī biventrikulāru QRS kompleksu morfoloģija (*Serge Barold et. al.*, 2010).

QRS morfoloģija labā kambara galotnes un izejas trakta stimulācijas laikā. Stimulējot no labā kambara, neatkarīgi no stimulācijas vietas, vienmēr krūškurvja novadījumi virtuāli atgādina HK KZPB. Labā kambara galotnes stimulācija uzrāda negatīvus stimulētus QRS kompleksus apakšējos novadījumos (II, III, aVF). Tas tāpēc, ka sirds depolarizācija sākas sirds apakšējā daļā un ir vērsta uz augšu. Taču, ja labā kambara stimulācija tiek veikta no labā kambara izejas trakta vai starpsienas, apakšējos novadījumos stimulēts QRS komplekss kļūst pozitīvs (*Serge Barold et. al.*, 2010).

QRS kompleksa morfoloģija kreisā kambara stimulācijas laikā, stimulējot no koronāro vēnu sistēmas. Atsevišķa kreisā kambara stimulācija no mugurējās vai mugurējās – sānu CS vēnas (tradicionāla CS stimulācijas vieta), QRS komplekss EKG atspoguļojas kā virtuāla HK LZPB ar dominējošu R vilni V1, V2 un V3 novadījumos.

Ja CS elektrods novietots apikāli, QRS komplekss EKG V4 – V6 novadījumos parasti ir negatīvs. Savukārt, stimulējot no priekšējās (*great cardiac*) vai vidējās (*middle*) CS vēnas (kas pēc pēdējo gadu pētījumu datiem nav labākā CS lokalizācijas vieta), QRS atspoguļojas ar HK KZPB depolarizāciju.

Situācijās, kad kreisā kambara stimulācija rada negatīvu QRS kompleksu V1 novadījumā, jādomā par nepareizu EKG elektrodu novietojumu, kreisā kambara elektroda lokalizāciju priekšējā vai vidējā CS vēnā, vai retāk – neidentificētu mehānisku stimulācijas defektu saistībā ar rētas lokalizāciju kreisā kambara stimulācijas vietā (*Serge Barold et. al.*, 2010).

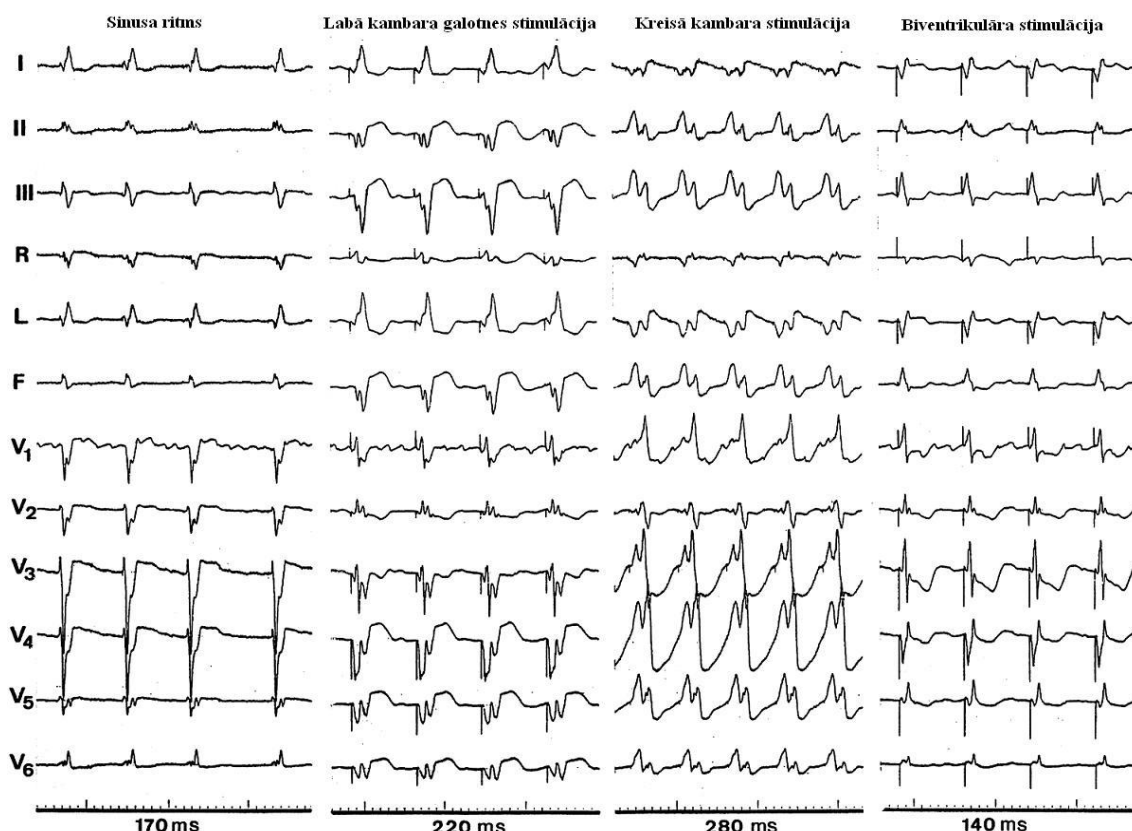
QRS kompleksa morfoloģija biventrikulāras stimulācijas laikā. Ja biventrikulāras stimulācijas laikā, labā kambara stimulācija ir no galotnes, V1 novadījumā EKG QRS komplekss bieži ir pozitīvi vērsts. Negatīvs QRS V1 novadījumā sastopams sekojošās situācijās: nepareizs V1 elektroda novietojums, kreisā kambara stimulācijas iztrūkums, CS elektroda dislokācija, miokarda rēta kreisā kambara stimulācijas vietā, saplūstoši kreisā kambara stimulācijas kompleksi ar spontāniem QRS, CS stimulācija no priekšējās vai vidus CS vēnas, CRT ierīcei otrādi pieslēgta labā un kreisā kambara elektrodu sistēma, kā arī saistībā ar abu kambaru elektrodu atrašanos labajā kambarī (CS elektroda dislokācija).

Ja biventrikulāras stimulācijas laikā labā kambara stimulācija ir no labā kambara elektrodu izejas trakta, QRS komplekss V1 novadījumā parasti ir negatīvs (*Serge Barold et. al.*, 2010).

QRS kompleksa platums. QRS kompleksa platuma noteikšana pacienta izmeklēšanas laikā sniedz tikai aptuvenu priekšstatu par biventrikulāru stimulāciju vai saplūstošiem, stimulētiem un spontāni pārvadītiem kompleksiem. Gadu gaitā veiktie pētījumi apstiprina, ka QRS kompleksa sašaurināšanās biventrikulāras stimulācijas laikā ir vājš pierādījums, lai spriestu ar CRT mehāniskās funkcijas uzlabošanos. Kādreiz izolēta kreisā kambara stimulācija ar salīdzinoši platāku QRS ir izrādījusies vienlīdz efektīva kā biventrikulāra stimulācija ar šaurāku QRS. Stimulācijas zudums kādā no kambariem atspoguļojas ne tikai QRS morfoloģijā, bet arī QRS platuma izmaiņās, kam iespējams izsekot, dinamikā izvērtējot EKG (*Serge Barold et. al.*, 2010).

Biventrikulāri stimulēts QRS, parasti ir šaurāks, kā atsevišķi labā vai kreisā kambara stimulēti kompleksi. Ja ierīces programmēšanas vai EKG pieraksta laikā biventrikulāri stimulēta QRS kompleksa platums neatšķiras no atsevišķas kambaru stimulācijas platuma, ar lielāko varbūtību jādomā par stimulācijas zudumu (*Serge Barold et. al.*, 2010).

EKG piemērs ar QRS kompleksa platuma un morfoloģiskām izmaiņām atspoguļots 1.13. attēlā (*McMurray et. al.*, 2012).



1.13. att. **Elektrokardiogrammu piemērs**

Izmaiņas QRS kompleksa morfoloģijā un QRS platumā dažādās situācijās: spontāna sirdsdarbība ar Hisa kūlīša kreisā zara pilnu blokādi (170 ms), labā kambara galotnes stimulācija (220 ms), kreisā kambara sānu sienas stimulācija (280 ms), biventrikulāra stimulācija (140 ms) (*McMurray et. al.*, 2012)

EKG izmaiņas ilgstošā laika posmā. Daudzu pētījumu dati liecina, ka biventrikulāri stimulēts QRS platums laika gaitā nemainās, ja CS elektrods stabili fiksēts kādā no CS zariem. Taču ķermeņa virsmas EKG jāatkārto vairāku vizīšu laikā, lai izslēgtu elektrodu dislokāciju un stimulācijas zudumu kādā no kambariem. Periodiski, atslēdzot CRT ierīci, jāpārlicinās arī par spontānu intraventrikulāru vadīšanu kambaros, lai izvērtētu HK KZPB esamību vai jaunu vadīšanas traucējumu parādīšanos. Ja QRS komplekss ir šaurs un HK KZPB ir izzudusi, neapšaubāmi spontāns, šaurs QRS ir fizioloģiskāks nekā biventrikulāra stimulācija (*McMurray et. al.*, 2012).

Q, q un QS konfigurācija EKG I novadījumā. Vienkāršs veids kā pārlicināties par miokarda atbildēm uz kreisā kambara stimulāciju, ir izvērtēt q zobu EKG I novadījumā.

EKG I novadījumā q zobs biventrikulāras stimulācijas gadījumā praktiski ir vienmēr. Savukārt, ja kambaru stimulācija notiek tikai no labā kambara galotnes, q zobu praktiski nav iespējams redzēt. Ja biventrikulāras stimulācijas laikā izzūd q I novadījumā, gandrīz ar 100% ticamību tas liecina par kreisā kambara stimulācijas zudumu (*McMurray et. al.*, 2012).

CRT ierīces programmēšana

Kambaru stimulācijas kompleksu saplūšana ar spontāni pārvadītiem kompleksiem. Šī situācija var izsaukt CRT terapijas efekta mazināšanos, jo netiek sasniegta 100% abu kambaru stimulācija, taču ir gadījumi, kad pacientiem ar īsu PR intervālu saplūstošie kompleksi var dot uzlabojumu. Parasti šādi saplūstoši QRS kompleksi izskatās šaurāki nekā biventrikulāri stimulēti. Lai izvērtētu saplūstošu kambaru kompleksu esamību, rūpīgi jāpārbauda abu kambaru atbildes, programmēšanu veicot saķērē gan ar spontānu, gan stimulētu priekškambari (2012 EHRA/HRS, 2012).

Sirdsdarbības augšējā pieļaujamā robeža. CRT pacientiem sirdsdarbības augšējā pieļaujamā robeža atšķiras no konvencionāliem elektrokardiostimulatora pacientiem, jo šajos gadījumos parasti ir saglabāta normāla sinusa mezgla un AV mezgla funkcija. Kad priekškambaru ritma frekvence sasniedz augšējo ieprogrammēto robežu, biventrikulārs stimulators vai nu sāk bloķēt priekškambaru impulsus pēc *Wenchebaha* pārvades tipa, vai, uzskatot izteikti paātrinātos priekškambaru kompleksus par ekstrasistolēm (situācijās, kad P–P intervāls biventrikulāras stimulācijas laikā kļūst īsāks par atriālo refraktāro periodu), spontāns P iekrīt priekškambaru refraktārā periodā pēc kambaru stimulācijas zonas un netiek pārvadīts uz kambariem (2012 EHRA/HRS, 2012).

Pacientiem ar sirds mazspējas bieži ir tendence uz sinusa tahikardiju palielināta simpātiskā uzbudinājuma dēļ, tādēļ ir svarīgi ieprogrammēt pietiekami augstu augšējo sirdsdarbības frekvenci, lai izvairītos no spontānas kambaru darbības sinusa tahikardijas laikā. Pacientiem ar normālu sinusa mezgla un AV mezgla funkciju tiek rekomendēta augšējās sirdsdarbības frekvence 140 reizes minūtē un vairāk. Taču jāņem vērā, ka kambaru tahikardijas detekcijas zona var sākties tikai pēc šīs sirdsdarbības augšējās pieļaujamās robežas zonas beigām un pacientiem ar fiksētām lēnām kambaru tahikardijas epizodēm, tas var radīt problēmas kambaru tahikardiju atpazīšanā un ārstēšanā (2012 EHRA/HRS, 2012).

Kambaru resinhronizācijas zudums zem augšējās pieļaujamās sirdsdarbības frekvences robežas. Kā zināms biventrikulāras stimulācijas procentuāla samazināšanās izraisa resinhronizācijas terapijas pozitīvā efekta mazināšanos. Šādu situāciju var radīt ventrikulāras ekstrasistolē ar retrogrādi pārvadītu P, kas tālāk var tikt spontāni novadīts uz kambariem. Šādās situācijās tiek rekomendēts programmēt īsu priekškambaru refraktārā perioda zonu (250 ms vai mazāk). Lielākai daļai CRT ierīču ir iespējams reģistrēt spontānas kambaru darbības epizodes un to izvērtēšana var būt vērtīga, lai turpmāk izvairītos no spontānas kambaru darbības. Šādā veidā iespējams detektēt priekškambaru mirgošanas epizodes un lēnas kambaru tahikardijas,

kas arī samazina biventrikulāras stimulācijas īpatsvaru. Detektējot šos ritma traucējumus, iespējams izvērtēt medikamentozās terapijas vai invazīvās ārstēšanas stratēģijas maiņu, tādā veidā panākot labāku efektu no resinhronizācijas ierīces (2012 EHRA/HRS, 2012).

Sirdsdarbības apakšējā pieļaujamā robeža. Optimāla apakšējā programmējamā sirdsdarbības robeža CRT pacientiem nav noteikta. To pārsvarā izvēlas atkarībā no SM izteiktības pakāpes. Vienmēr jācenšas nodrošināt spontānu priekškambaru aktivitāti, jo tā ir hemodinamiski labvēlīgāka salīdzinājumā ar priekškambaru stimulāciju. Ir arī ziņojumi, kas apliecina priekškambaru stimulāciju kā riska faktoru priekškambaru mirgošanas attīstībā.

Taču nedrīkst pieļaut arī izteiktu bradikardijas attīstību, kas atkal nelabvēlīgi var ietekmēt pacienta hemodinamiku un pašsajūtu (2012 EHRA/HRS, 2012).

Far-field R zoba hiperstimulācija. *Far-field* R zoba pastiprināta jušana priekškambaru elektroda zonā pasliktina priekškambaru un kambaru tahikardiju atpazīšanas algoritmu, bet tas neizraisa nepamatotu kambaru tahikardiju detekciju situācijās, kad kambaru darbības frekvence joprojām ir sinusa ritma zonā (CRT-D ierīcēm). Tas var radīt nepamatotas stimulācijas režīma maiņas (*mode switching*) epizodes un traucēt kambaru resinhronizāciju, kad ierīce strādā *mode switching* režīmā (režīms, kas nepieļauj ātru priekškambaru kompleksu pārvadi uz kambariem, izteikti ātras priekškambaru darbības laikā, piemēram, saistībā ar priekškambaru mirgošanu) (2012 EHRA/HRS, 2012).

Far-field R zoba hiperstimulācijas kontrolēšanai var tikt veiktas sekojošas izmaiņas programmēšanā:

- 1) pagarināt priekškambaru nejūtīgās zonas periodu pēc kambaru kompleksa sarašanās (*postventrikular atrial blanking*), kas palielina priekškambaru mazāku jutību;
- 2) palielināt priekškambaru jutības stiprumu;
- 3) izmantot specifiskus CRT ierīču piedāvātos algoritmus *far-field* R zoba hiperstimulācijas novēršanai (*Medtronic PR Logic*);
- 4) izmantot automātisku opciju ātriju jutības samazināšanai pēc spontānām kambaru detektētām epizodēm.

Programmējamais kambaru stimulācijas strāvas stiprums. Tradicionāli drošības apsvērumu dēļ vienmēr rekomendē nodrošināt kambaru stimulāciju ar strāvas stiprumu, kas divas vai vairāk reizes pārsniedz kambaru stimulācijas zemākās strāvas stipruma sliekšni. Baterijas mūža ilgums ir ļoti svarīga CRT ilgstoša darbības laika nodrošināšanā, kad paredzama abu kambaru stimulācija tuvu 100% visu tā darbības laiku. Jāatceras arī, ka kreisā kambara stimulācijai bieži ir augstāks stimulācijas strāvas stiprums nekā labā kambara stimulācijai, un kreisajā pusē arī biežāk notiek elektroda mikrodisklokācija. Tāpēc, lai izvairītos no kreisā

kambara stimulācijas zuduma vai pat asistolijas epizodēm, CS elektrodu ieteicams ieprogrammēt ar 1,5 reizes lielāku voltāžu kā zemākās strāvas stipruma rādījums. Baterijas mūža ilgumu var uzlabot arī ar automātiskiem kreisā un labā kambara stimulācijas strāvas stipruma mērījumiem, kas nodrošina drošu zemāko pieļaujamo stimulācijas strāvas stipruma rādītāju (2012 EHRA/HRS, 2012).

Kambaru automātiska zemākā strāvas stipruma pārbaude. Kreisā kambara stimulācijas zudums un diafragmas nerva stimulācija ir vienas no biežākajām ar CRT saistītām komplikācijām. Lai nodrošinātu adekvātas miokarda atbildes un kambaru (īpaši kreisā kambara) stimulāciju un minimalizētu kreisā kambara stimulācijas zudumu, lielākajai daļai mūsdienu CRT ierīcēs ir automātisks algoritms abu kambaru stimulācijas strāvas stipruma mērīšanai. Tas atsevišķi izmēra zemāko strāvas stiprumu, kas dod atbildes uz labā un kreisā kambara stimulāciju, un ieprogrammē stimulācijas strāvas stiprumu ar drošības rezervi $< 2:1$ (2012 EHRA/HRS, 2012).

Programmēšanas pārbaude slodzes tolerances noteikšanai. Mūsdienās slodzes tolerances pārbaude ir kļuvusi daudz tehniski vienkāršāka, pateicoties dažādām bezvadu CRT datu pārraižu ierīcēm. Šī pārbaude ir noderīga visiem CRT pacientiem, jo īpaši CRT pacientiem, kam netiek sasniegts uzlabojums pēc CRT implantācijas un skaidrs cēlonis tam netiek atrasts. Slodzes tests var atklāt stimulācijas un detekcijas traucējumus, dažādas aritmijas un spontānu atrioventrikulāru vadīšanu ar spontānu kambaru darbību sakarā ar PR intervāla saīsināšanos. Slodzes tests ir svarīgs pacientiem ar hronisku priekškambaru mirgošanu, lai nozīmētu AV savienojuma ablāciju un izvairītos no pārlietu ātras kambaru darbības (2012 EHRA/HRS, 2012).

Slodzes tolerances pārbaude nepieciešama arī hronotropas inkompetences pacientiem. To definē kā nespēju sasniegt 85% no vecuma noteiktās sirdsdarbības frekvences slodzes laikā un aprēķina no 220 atņemot pacienta vecumu gados. Hronotropas inkompetences pacientiem rekomendē stimulāciju ar slodzes adaptējošu funkciju, kas nodrošina fizioloģiskāku sirdsdarbības frekvencei atbilstošu slodzi (2012 EHRA/HRS, 2012).

Atrioventrikulāra (AV) aiztures laika programmēšana. AV aiztures laika uzstādīšana ir ļoti variabla un šobrīd nav vienotas rekomendācijas AV vadīšanas programmēšanā. Optimāli nodrošinātas CRT terapijas laikā kambaros tiek nodrošināta stimulācija $> 95\%$ no laika un to panāk ar salīdzinoši īsas AV aiztures programmēšanu. Parasti AV vadīšanu programmē empīriski robežās no 80–120 ms spontānas priekškambaru kontrakcijas laikā un papildus 30 līdz 50 ms priekškambaru stimulācijas laikā (Auricchio et. al., 1999; Leclercq, 2009). Taču klīniskā praksē lieto gan invazīvas tehnikas (kreisā kambara vai

aortas $dP/dt \max$), gan neinvazīvas AV aiztures intervāla mērījumus (doplera EhoKG vai elektrofizioloģiski neinvazīvi pusautomātiski mērījumi ar CRT ierīci).

Par optimāli iestādītu AV intervālu, analizējot EhoKG, var runāt, ja tiek nodrošināta priekškambaru pilnvērtīga piedalīšanās kambaru diastoliskajā pildīšanās periodā. Ja AV intervāls ieprogrammēts izteikti saīsināts, kambaru kontrakcija sākas agrīni, pārtraucot priekškambaru sistoli. Ehokardiogrāfiski tas izpaužas kā A zoba iztrūkums vai deformācija pulsa viļņa doplera pierakstā. Pārāk garas AV vadīšanas gadījumā palielinās risks diastoliskai mitrālajai regurgitācijai vai pat spontānai AV vadīšanai. AV vadīšanas optimizācijai var izmantot *Rittera* (Remme and Swedberg, 2001) vai precizējošo (*Iterative*) metodi (Waggoner et. al., 2005).

Arī ar mūsdienu CRT ierīču palīdzību iespējams veikt optimālas AV aiztures elektrofizioloģiskus mērījumus un, vadoties no šiem ieteikumiem, individuāli programmēt AV aiztures laiku katram pacientam.

Interventrikulāra (VV) aiztures laika programmēšana. Mūsdienu CRT ierīces pieļauj ļoti variabli programmēt labā un kreisā kambara saraušanās laikus, apzīmējot to kā VV intervālu. Šo aiztures laiku CRT ierīcē iespējams ieprogrammēt no 0 ms līdz 80 ms. Kā pirmo iespējams ieprogrammēt kā labā, tā kreisā kambara saraušanos. Pacientiem ar HK KZPB parasti vērojama kreisā kambara spontānas kontrakcijas aizkavēšanās, tādēļ, programmējot VV intervālu, parasti jāizvēlas kreisā kambara stimulācija pirms labā kambara. Progresīvi attālinot labā kambara saraušanās laiku no kreisā, EKG V1 novadījumā iespējams izsekot QRS morfoloģiskām izmaiņām. Jācenšas panākt maksimāli šaurākais QRS un lielākais R zobs V1 novadījumā (2012 EHRA/HRS, 2012).

Arī EhoKG var tikt pielietota, lai izvērtētu VV aiztures laiku. Lai mērītu interventrikulāru mehānisku aiztures laiku (IVMD), t.i., starpību starp elektriskās sistoles sākumu (QRS komplekss EKG) un plūsmas sākumu (mehāniskā sistole) labajā un kreisajā kambara izejas traktā, izmanto PW Doplera metodi (*pulse wave Doppler*). Tiek pierakstīta plūsma labā un kreisā kambara izejas traktā. dissinhronija ir starpība starp elektriskās sistoles sākumu (Q zoba sākumu elektrokardiogrammā) un plūsmas sākumu labajā un kreisajā izejas traktā (2012 EHRA/HRS, 2012).

Par nozīmīgu interventrikulāru aizturi uzskata $IVMD > 40$ ms. Šādās situācijās EhoKG kontrolē jākorrigē VV vadīšana, mainot labā un kreisā kambara stimulācijas laikus (attiecīgi, ja kreisais kambaris saraujas par 40 ms vēlāk nekā labais, programmējot CRT ierīci, būtu nepieciešams kreiso kambari programmēt 40 ms pirms labā kambara).

Līdzīgi kā AV aiztures laika programmēšanā, arī VV intervāla programmēšanā EhoKG iegūto IVMD datu mērīšana nav viennozīmīgi interpretējama. Pretrunīgu informāciju ziņo

PROSPECT pētījums, kas apstrīd M–režīma mērījumu pietiekamu precizitāti IVMD izvērtēšanā (dažāda, subjektīva interpretācija dažādiem speciālistiem) (*Chung et. al.*, 2008). Taču, neskatoties uz to, EhoKG ir plaši lietota metode VV aiztures laika izvērtēšanā, īpaši pacientiem ar sirds mazspēju, kuriem CRT nedod gaidīto efektu.

Pusautomātiska AV un VV intervālu optimizēšana. AV aizturi, līdzīgi kā VV intervālu, var mērīt arī elektrofizioloģiski ar CRT ierīcēm. *QuickOpt Timing Cycle Optimization* (*St. Jude*) ar ekskluzīva algoritma palīdzību veic intrakardiālu elektrogrammu mērījumus un eksponē uz programmēšanas ekrāna optimālus AV un VV intervālus. Vadoties no šiem ieteikumiem, manuāli iespējams ieprogrammēt AV un VV aiztures laikus CRT ierīcē. Cita sistēma *Smart AV delay*, *Boston Scientific (Guidant)* ar programmētāja ieteiktā algoritma palīdzību nosaka optimālo AV aiztures laiku. Ierīce arī aprēķina VV vadīšanas intervālus starp labā un kreisā kambara elektrogrammām, piedāvājot optimālu ieprogrammējamo VV aiztures laiku.

Lielākai daļai CRT pacientu netiek veikta AV un VV optimizācija ar EhoKG metodi, jo tā ne vienmēr sniedz ticamu informāciju par šiem intervāliem, tā ir laikietilpīga un dārga metode. Šīs jaunās sistēmas, kas balstītas uz intrakardiālās elektrogrammas izvērtēšanu, ļauj efektīvi un regulāri veikt AV un VV optimizāciju katrā CRT ierīces programmēšanas reizē. Taču jāņem vērā, ka jaunās intrakardiālo elektrogrammu mērījumu programmas prasa turpmāku efektivitātes analizēšanu pētījumos, kas šobrīd tiek veikti (*2012 EHRA/HRS*, 2012).

Pacientu kontroles pēc CRT ierīces implantācijas

Elektrofiziologu vidū nav vienots viedoklis par pacientu konsultāciju un ierīces kontroles biežumu pēc CRT implantācijas, taču vairums ekspertu vidū valda uzskats, ka pacientu kontroles pirmā gada laikā pēc CRT implantācijas nepieciešamas pēc 3, 6 un 12 mēnešiem, savukārt turpmāk ik pēc 6 vai 12 mēnešiem, vadoties pēc pacienta subjektīvās pašsajūtas un objektīvo izmeklējumu datiem. Pacienta subjektīvam stāvoklim pasliktinoties vai plānojot ķirurģisku operāciju, ieplāno ārpus kārtas vizītes (*2012 EHRA/HRS*, 2012).

Lai izvērtētu sirds funkcionālo uzlabojumu, ir pieņemts veikt EhoKG kontroli 3 un 6 mēnešus pēc CRT implantācijas, kas atspoguļo strukturālu sirds remodelāciju un kreisā kambara funkcijas (EF) uzlabošanos, kas savukārt ir viens no galvenajiem CRT efektivitātes un nāves riska redukcijas rādītājiem (*Jeroen et.al.*, 2009).

Katras vizītes laikā tiek veikta pacientu subjektīvās pašsajūtas analīze un subjektīvo simptomu kontrole. Tiek ieteikta arī dzīves kvalitātes skalas izvērtēšana un funkcionālo spēju pārbaude 6 minūšu iešanas testa laikā un kardiopulmonālos slodzes testos. Svarīgi veikt

fizikālos sirds un plaušu izmeklējumus vizītes laikā, jo bieži pēc CRT implantācijas ir uzlabojies (normalizējies) asinsspiediens un vairs nav bradikardija, kas ļauj mainīt medikamentozo terapiju, piemēram, palielinot AKEI devu vai pievienojot BAB vai ivabradīnu, ko pacients netolerēja pirms CRT implantācijas. Svarīgi ir izvērtēt šķidruma balansu organismā, lai piemeklētu atbilstošu cīlpas diurētiku devu (pēc CRT implantācijas nepieciešamība pēc cīlpas diurētiķiem mazinās).

Katras vizītes stūrakmens ir CRT ierīces programmēšana. Tā ietver baterijas kapacitātes pārbaudi, elektrodu impedances, stimulācijas signāla amplitūdas un spontāna sirds signāla rādītājus labajā priekškambarī, labajā un kreisajā kambarī. Kreisā vai labā kambara elektroda stimulāciju laika gaitā var just līdz 12% pacientu, un to viegli var novērst, izmainot stimulācijas strāvas stiprumu (*Knigh et. al.*, 2004). Ierīces programmēšana kolekcijā datus no iepriekšējās kontroles, tādējādi ir iegūstama informācija par spontānu un stimulētu sirds ritma esamību, nosakot kambaru biventrikulāras stimulācijas procentuālu attiecību (tai jābūt tuvu 100% (2012 EHRA/HRS, 2012)), ir iespējams izvērtēt kambaru ekstrasistolu skaitu un priekškambaru aritmiju esamību, kas bieži ir iemesls procentuāli mazākai biventrikulārai stimulācijai. Analizējot CRT datus, ir iespējams iegūt informāciju ar priekškambaru un kambaru elektrogrammu pierakstiem, kas ļauj izvērtēt priekškambaru aritmiju sastopamību, kas savukārt norāda uz adekvātas medikamentozas terapijas nozīmēšanu vai invazīvas priekškambaru aritmijas ārstēšanas nepieciešamību. Konstatējot kambaru tahikardiju un kambaru fibrilāciju pacientam, kuram implantēta CRT ierīce ar defibrilatora funkciju, iespējams izvērtēt kambaru aritmijas ārstēšanas algoritma pareizību un nepieciešamības gadījumā veikt izmaiņas CRT programmatūrā, lai uzlabotu dzīvībai bīstamo kambaru ritma traucējumu CRT darbības algoritmā. CRT programmēšanā jāpārbauda maksimālā sinusa ritma frekvence katram pacientam, lai izvērtētu optimālu augšējo pieļaujamo biventrikulāras stimulācijas robežu, jāizslēdz spontānas atrioventrikulāras pārvades iespējamība un kreisā kambara stimulācijas esamība pie spontānas labā kambara kontrakcijas, kas varētu būt iemesls adekvātas biventrikulāras stimulācijas zudumam un klīniskam sirds mazspējas gaitas pasliktinājumam.

Katrā vizītē ar pacientu tiek pārrunāta slimības norises gaita, sniedzot ieteikumus dzīvesveida uzlabošanai, tiek pārskatīta medikamentozā terapija, to koriģējot atbilstoši pacietā pašsajūtai un cenšoties nodrošināt optimālu medikamentozu terapiju. Katras vizītes noslēgumā, pacientam, viņa radniekiem un ģimenes ārstam tiek doti norādījumi ar tālākām terapijas rekomendācijām un turpmāko vizīšu un izmeklējumu grafiku.

1.2.4. Sirds resinhronizācijas iekārtu neefektivitāte

Šobrīd veiktie pētījumi pierāda, ka entuziasms par CRT efektivitāti SM pacientiem ar traucētu impulsa vadīšanu kambaros nav absolūts, jo daļa pacientu neiegūst gaidīto uzlabojumu no šīs ierīces. Šo pacientu grupu bez gaidītā klīniskā un elektrofizioloģiskā uzlabojuma starptautiskā literatūrā apzīmē kā “neatbildētājus” (*non-responders*). Visbiežāk literatūras aprakstos minēto “neatbildētāju” procentuālā attiecība ir 30% (*McMurray et. al.*, 2012; *Dickstein et. al.*, 2008; 2012 *EHRA/HRS*, 2012; *Blendea, Nandigam and Morre*, 2010), kas varētu likties maz salīdzinājumā ar medikamentu toleranci pētījumos (t.i., pacienti netolerē nozīmēto medikamentu devu, zāļu blakus parādības, kontrindikācijas u.c.). Taču no CRT ierīces un elektrodiem, kas implantēti visam turpmākajam pacienta mūžam un ir salīdzinoši dārgi, vajadzētu sagaidīt gandrīz perfektu (100%) efektivitāti.

Šī “neatbildētāju” problēma kļūst arvien aktuālāka pēdējo gadu laikā, kad pētījumu dati pierādīja CRT efektivitāti ne tikai SM III un IV NYHA klases pacientiem, bet mirstības mazināšanās un klīniska uzlabošanās pierādīta arī SM I un II NYHA klases pacientiem. To, ka pacientu īpatsvars CRT ierīces implantācijai tikai pieaug, pierāda gan veiktie pētījumi (*McMurray et. al.*, 2012), gan reģistru dati.

SM pacientu grupa ar zemu kreisā kambara izsviedes frakciju un interventrikulāriem vadīšanas traucējumiem ir ļoti heterogēna. Arī CRT ierīces efektivitātes prognozēšana ne vienmēr ir paredzama. Pozitīva atbilde CRT ierīces efektam varētu nozīmēt, ka SM pacientam kļūst labāk ar šo ārstēšanas metodi, salīdzinot ar identisku pacientu grupu bez CRT. Tomēr literatūrā nav precīzi definēts, ko nozīmē pozitīva atbildes reakcija CRT efektam. Bieži vien pacienti ar II NYHA klases sirds mazspēju, kā pozitīvu CRT efektu uztver prognozējamo dzīvildzes pagarinājumu, kamēr pacienti ar SM III un jo vairāk IV NYHA klasi ar savu ārstu pārrunā apgrūtināso sirds mazspējas simptomu mazinājumu un dzīves kvalitātes, kaut nelielu, uzlabojumu, pielietojot CRT ierīces. Nereti rodas paradoksālas situācijas, kad pacienti, kas turpina būt simptomātiski, arī turpina dzīvot, pateicoties CRT efektam, un tie, kuriem klīniskie simptomi mazinās un izzūd – nomirst.

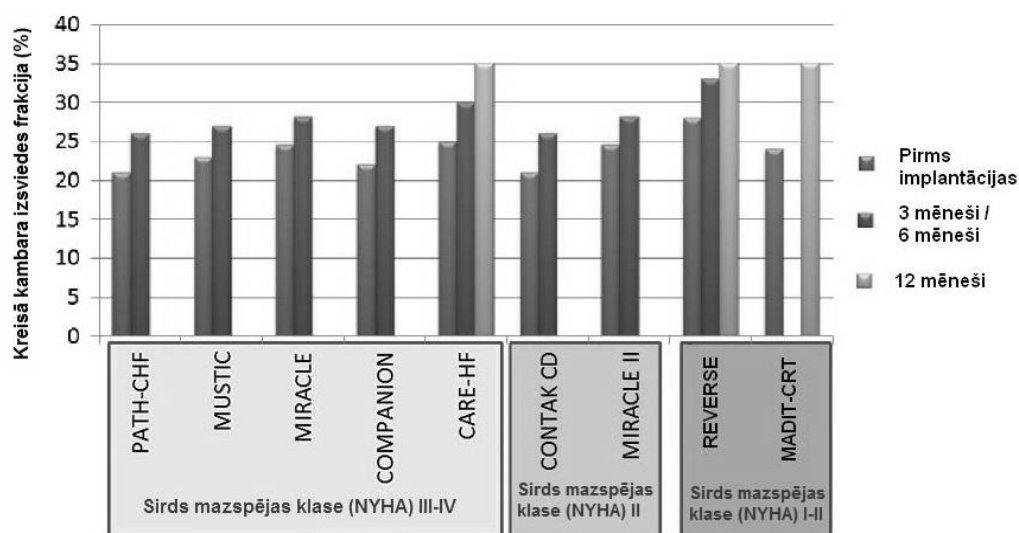
Parametri CRT efektivitātes novērtēšanai

Mirstība ir neizbēgams cilvēka dzīves gala rezultāts. Tāpēc viens no svarīgākajiem ārstēšanas rezultātiem ir iespējamais dzīves ilguma pagarinājums. Jo izteiktāka SM funkcionālā klase, jo agrāk tiek prognozēta mirstība, tāpēc pat neliela dzīves ilguma pagarināšana, pielietojot CRT, var tikt uzskatīta par būtisku uzlabojumu. Sākotnēji – CRT ēras sākumā, kā pētījumu primārais gala mērķis tika izvirzīta mirstība un hospitalizācija SM gaitas pasliktināšanās dēļ. Ievērojamu mirstības samazinājumu pierādīja *COMPANION* (*Bristow et.*

al., 2004) un *CARE-HF* (Cleland et. al., 2005) pētījumi, kur tika iekļauti pacienti ar III un IV NYHA klases sirds mazspēju. Izvērtējot salīdzinoši jaunāko *MADIT-CRT* (Zareba et. al., 2011) un *REVERSE* (Daubert et. al., 2009) pētījumu datus, kur tika iekļauti pacienti ar vidēju vai vieglu sirds mazspēju un CRT ierīces efekts ar kardiovertera defibrilatora (ICD) funkciju, tika salīdzināts ar ICD pacientu grupu bez CRT, visu veidu mirstība bija ļoti zema abās grupās. Līdz ar to mirstība kā terapijas efektivitātes kritērijs CRT uzlabojumam nav adekvāti pielietojams visiem SM pacientiem, jo nav salīdzināma pacientu grupa ar vieglu un vidēji smagu SM ar klīniski smagu SM pacientu grupu.

Pacientu ar sirds mazspēju galvenais klīniskais simptoms ir elpas trūkums fizisku aktivitāšu laikā. Līdz ar to pacients, lai spriestu par CRT ierīces efektivitāti, var izvērtēt aizdusas mazināšanos slodzes laikā un pašsajūtas uzlabošanos. Izvērtējot pētījumu datus, CRT reducē simptomus tikai smagas sirds mazspējas funkcionālās klases pacientiem, vēl vairāk *REVERSE* (Daubert et. al., 2009) pētījums apliecināja, ka SM I un II NYHA funkcionālās klases pacientiem klīniskie simptomi nemainījās. Tātad var teikt, ka no III un IV NYHA klases SM pacientiem “neatbildētāji” ir apmēram 20–30%, taču I un II NYHA SM klases pacientiem, pēc šī dalījuma, “neatbildētāji” būtu tuvu 100% pacientu.

Pilnīgi atšķirīgs priekšstats, izvērtējot CRT efektivitāti, rodas analizējot kambaru remodelāciju. Daudzos pētījumos, tieši objektivizējamās kreisā kambara izsviedes frakcijas (EF) izmaiņas tiek uzskatītas par nozīmīgāko CRT efektivitātes kritēriju (Groenning et. al., 2000). Pētījumi apliecināja kreisā kambara tilpuma mazināšanās un EF uzlabošanās korelāciju ar klīnisko simptomu un mirstības mazināšanos CRT pacientu grupās. Pacienti, kuriem tika panākta kreisā kambara beigu sistoliskā tilpuma samazināšanās par 10% pēc CRT implantācijas, pierādīja 90% 3 gadu izdzīvojamību, salīdzinot ar 50% izdzīvojušiem grupā, kur netika panākta 10% kreisā kambara beigu sistoliskā tilpuma samazināšanās (Yu et. al., 2005). Kreisā kambara EF uzlabojums CRT grupā vērojams neatkarīgi no SM funkcionālās klases un jo izteiktāka SM funkcionālā klase, jo izteiktāks EF pieaugums. Kreisā kambara remodelācija dažādos CRT prospektīvos pētījumos atspoguļota 1.14. attēlā (Auricchio et. al., 2011).



1.14. att. Kreisā kambara izsviedes frakcijas (EF) izmaiņas pēc sirds resinhronizācijas terapijas (CRT) pacientiem ar atšķirīgu funkcionālo klasi (NYHA) (Auricchio et. al., 2011)

EF izmaiņu salīdzinājums pirms CRT, statistiski nozīmīgs EF pieaugums dažādos CRT pētījumos 3, 6 un 12 mēnešus pēc CRT terapijas uzsākšanas

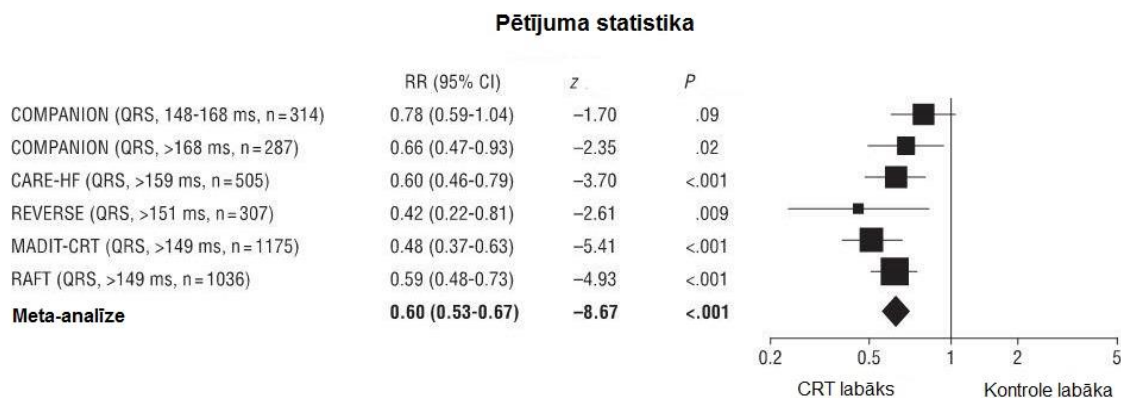
Daudzcentru pētījumu dati apliecināja CRT efektivitāti un nu vairs nav šaubu par klīnisku uzlabošanos, kreisā kambara pozitīvu remodelāciju un mirstības mazināšanos šajā grupā, bet joprojām aktuāls ir jautājums par uzlabošanās mehānismu un predisponējošiem faktoriem CRT efektivitātes nodrošināšanā. Iespējams uzlabošanās CRT grupā ietekmē šūnu, bioloģiskie, ģenētiskie un neirohumorālie mehānismi, taču izpratne par tiem joprojām ir ierobežota, bet iespējams šo faktoru loma tiks izpētīta tuvākajā nākotnē (Auricchio et. al., 2011).

Analizējot šobrīd pieejamos literatūras datus, vadlīniju rekomendācijas un metanalīžu analīžu rezultātus, kas atspoguļo CRT pētījumu rezultātus, izkristalizējas vairāki kritēriji CRT efektivitātes nodrošināšanai.

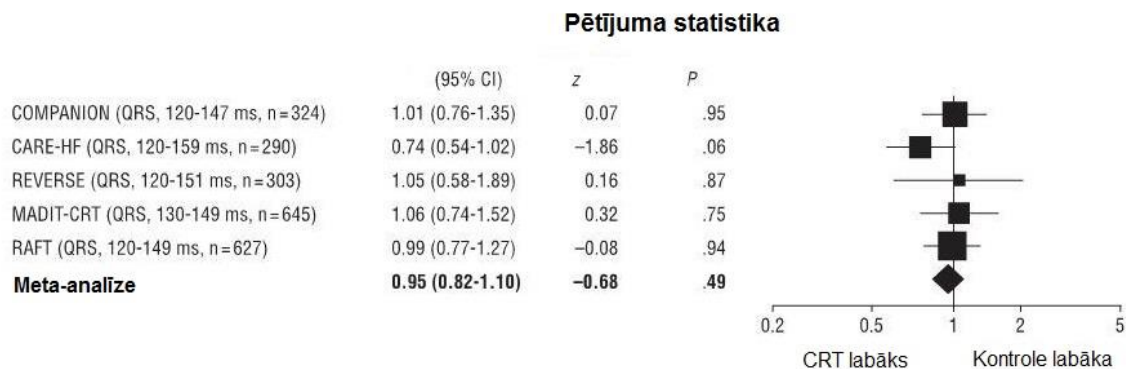
QRS kompleksa platums

CRT ir efektīva metode SM klīnisko simptomu mazināšanā pacientiem ar sirds mazspēju un paplašinātu QRS intervālu. Pētījumi un to metaanalīzes parāda, ka tieši pacienti ar nozīmīgi paplašinātu QRS intervālu gūst lielāko ieguvumu no CRT (Cazeau et. al., 2001; Stavrakis, Lazzara and Thadani, 2012; Cleland et. al., 2013). Metaanalīzes parasti atspoguļo pacientu grupu ar QRS intervālu > 150 ms un grupu ar QRS intervālu 120–149 ms. Analizējot piecu lielu randomizētu, kontrolētu CRT pētījumu rezultātus pēc šādi sadalīta QRS intervāla (kopējais pacientu skaits 5813), pacientu grupā ar QRS > 150 ms klīnisko simptomu

mazināšanās tika panākta izteiktāk (RR 0,60; 95% konfidences intervāls (CI), 0,53–0,67) ($p < 0,001$), salīdzinot ar kontroles grupu, kur QRS = 120–149 ms (RR, 0,95; 95% CI, 0,82–1,10) ($p = 0,049$). Metaanalīze parādīja nozīmīgu saistību starp QRS platumu un riska attiecību ($p < 0,001$) ieguvumam no CRT un QRS intervālam > 150 ms (Sipahi *et. al.*, 2011). CRT efekts pētījumu metaanalīzē pacientiem ar nozīmīgi paplašinātu un mēreni paplašinātu QRS intervālu atspoguļots 1.15. un 1.16. attēlos.



1.15. att. Sirds resinhronizācijas terapijas (CRT) efekts pētījumu metaanalīzē salīdzinājumā ar kontroles grupu pacientiem ar nozīmīgi paplašinātu QRS intervālu (QRS > 150 ms; $n = 3624$), RR – *risk ratio* (Sipahi *et. al.*, 2011)

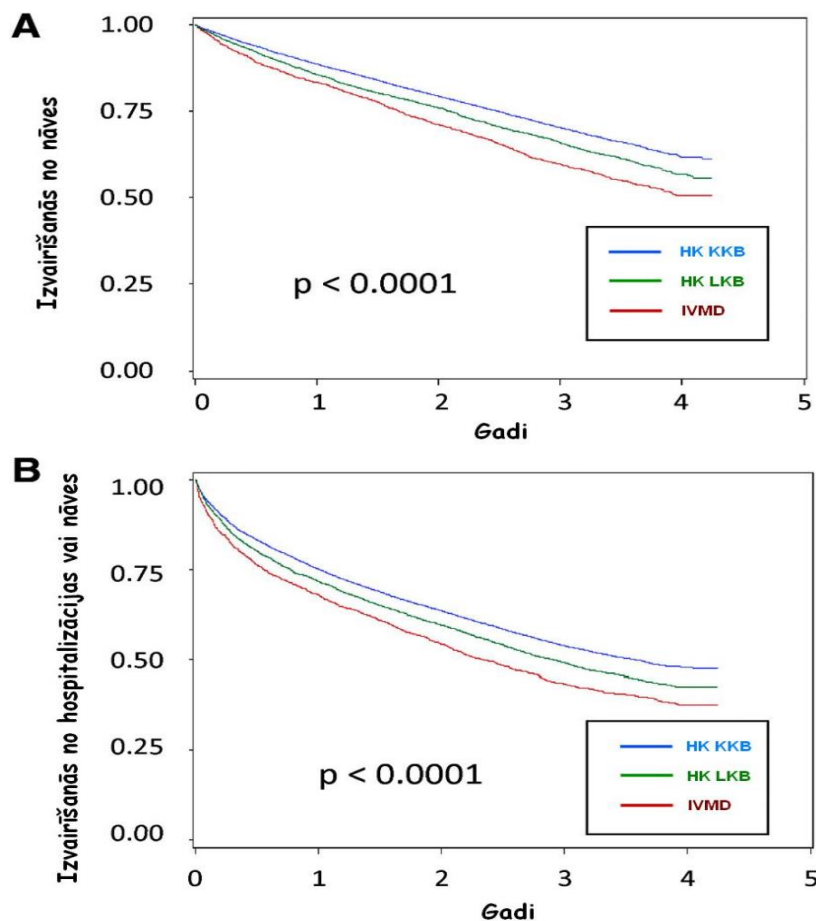


1.16. att. Sirds resinhronizācijas terapijas (CRT) efekts pētījumu metaanalīzē salīdzinājumā ar kontroles grupu pacientiem ar vidēji paplašinātu QRS intervālu (QRS 120–149 ms; $n = 2189$), RR – *risk ratio* (Sipahi *et. al.*, 2011)

QRS kompleksa morfoloģija

QRS kompleksa morfoloģija pētījumu metaanalīzēs izkristalizējas kā vēl viens prediktors CRT efektivitātei. Izvērtējot CRT pacientu grupu no MEDICARE – implantējamo kardioverteru defibrilatoru reģistra ($n = 948$), un kā primāros gala mērķus izvirzot mirstību un hospitalizāciju sirds mazspējas gaitas pasliktināšanās dēļ. Pacienti ar Hisa kūlīša labā zara pilnu

blokādi (HK LZPB) un interventrikulāru mehānisku dissinhroniju (IVMD) pēc EhoKG datiem, bez paplašināta QRS kompleksa atklājās kā “neatbildētāji” CRT terapijas efektam (*Bilchick et al.*, 2010). Kaplana–Meiera līknes QRS kompleksa morfoloģijai saistībā ar mirstības mazināšanos un kopējo hospitalizācijas un mirstības mazināšanos parādītas 1.17. attēlā.

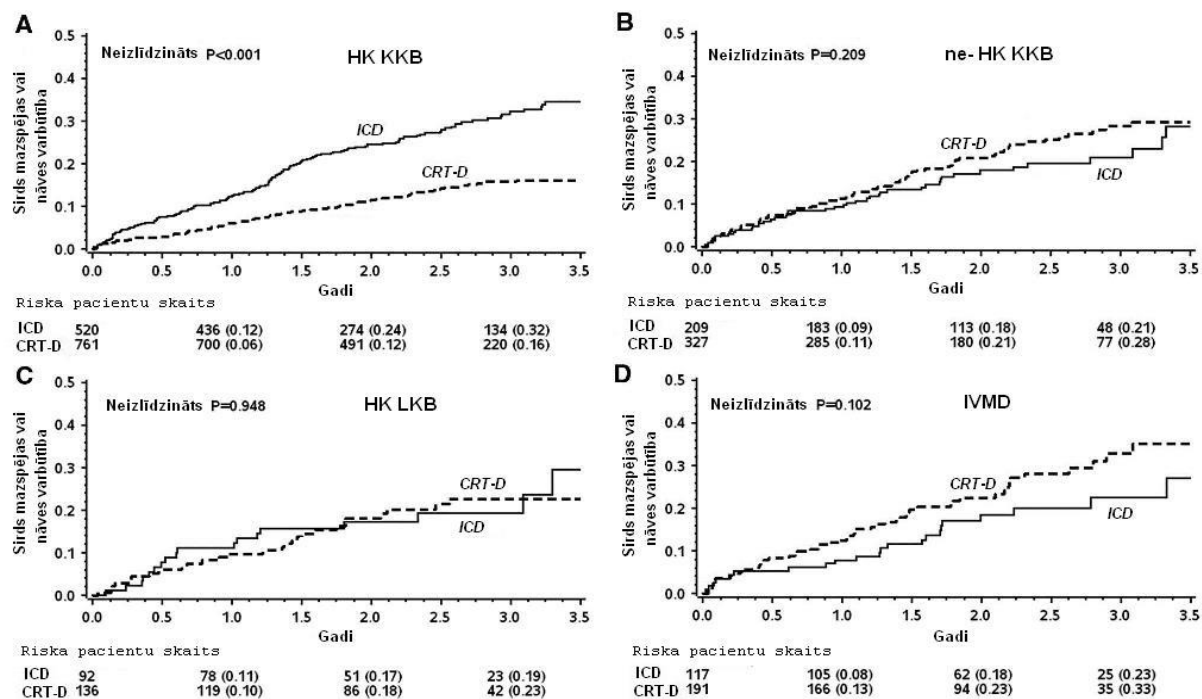


1.17. att. **Kaplana–Meijera līknes QRS kompleksa morfoloģijai** (*Bilchick et al.*, 2010)

Kaplana–Meijera līknes rāda mirstības mazināšanos (A) un kopējo hospitalizācijas vai mirstības mazināšanos (B) pacientiem ar CRT. Pacientiem ar Hisa kūlīša labā zara pilnu blokādi (HK LZPB) un interventrikulāru dissinhroniju (IVMD) ir augstākās likmes abos gala rezultātos salīdzinājumā ar Hisa kūlīša kreisā zara pilnu blokādi (HK KZPB)

Līdzīgus rezultātus parādīja apakšgrupu analīze *MADIT-CRT* pētījumā. No 1817 analizētiem pacientiem 1281 (70%) bija ar HK KZPB, 228 (13%) ar HK LZPB un 308 (17%) ar nespecifisku IVMD. Abas pēdējās grupas tika apvienotas vienā un definētas kā ne – HK KZPB, kas sastādīja 536 pacientus (30%) (*Zareba et. al.*, 2011).

Izvērtējot primāros gala mērķus – mirstības mazināšanos un klīnisku uzlabošanos HK KZPB pacientu grupa ievērojami atšķīrās no pacientu grupas, kurā bija iekļauti pacienti ar ne-HK KZPB. Pirmajā grupā ar HK KZPB atšķirībā no pārējām tika panākta pārliecinoši labāka efektivitāte primāro gala mērķu sasniegšanā (*Zareba et. al.*, 2011) (skat. 1.18. attēlā).

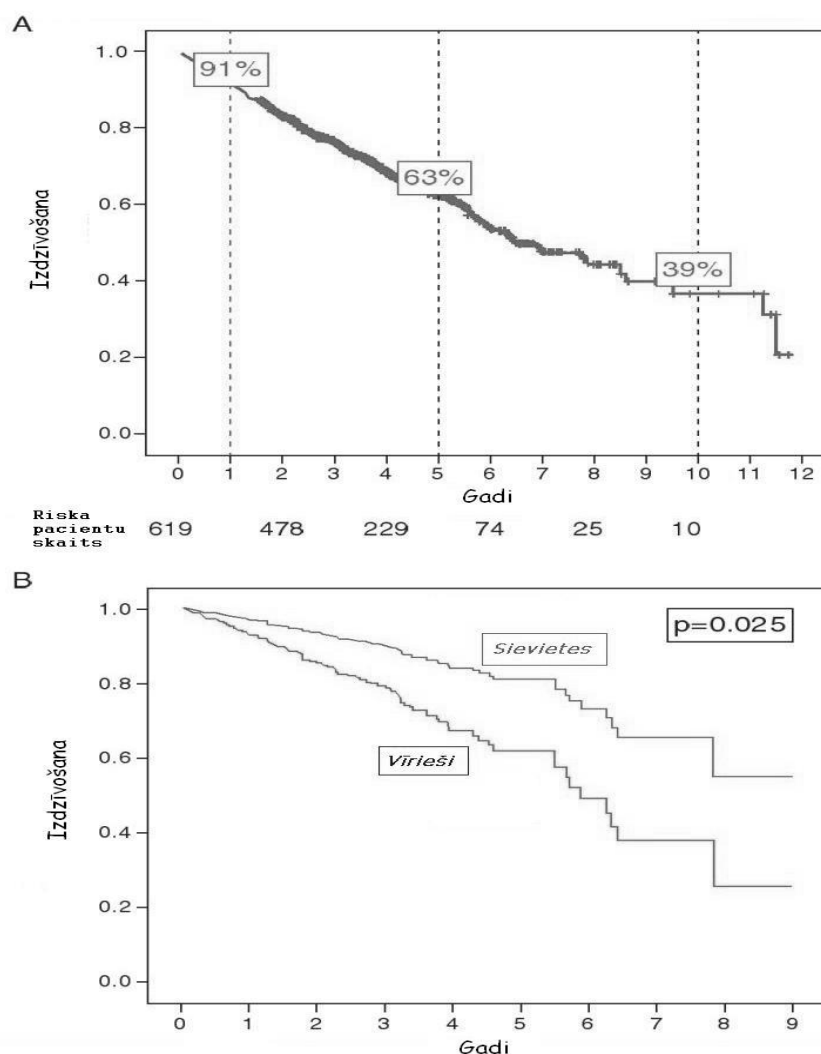


1.18. att. Sirds mazspējas gaitas pasliktināšanās vai mirstība pacientiem ar Hisa kūlīša dažādu zaru blokādēm, pielietojot sirds resinhronizācijas ierīci ar kardioverteri (CRT-D) pret kardioverteri defibrilatoru (ICD)

A – pacienti ar Hisa kūlīša kreisā zara pilnu blokādi (HK KZPB), B – pacienti bez Hisa kūlīša kreisā zara pilnas blokādes (ne-HK KZPB), C – pacienti ar Hisa kūlīša labā zara pilnu blokādi (HK LZPB) un D – pacienti ar interventrikulāru mehānisku dissinhroniju (IVMD). Multicentru automātiskā defibrilatora implantācijas pētījums ar sirds resinhronizācijas terapiju (MADIT-CRT) (Zareba et. al., 2011)

Dzimums

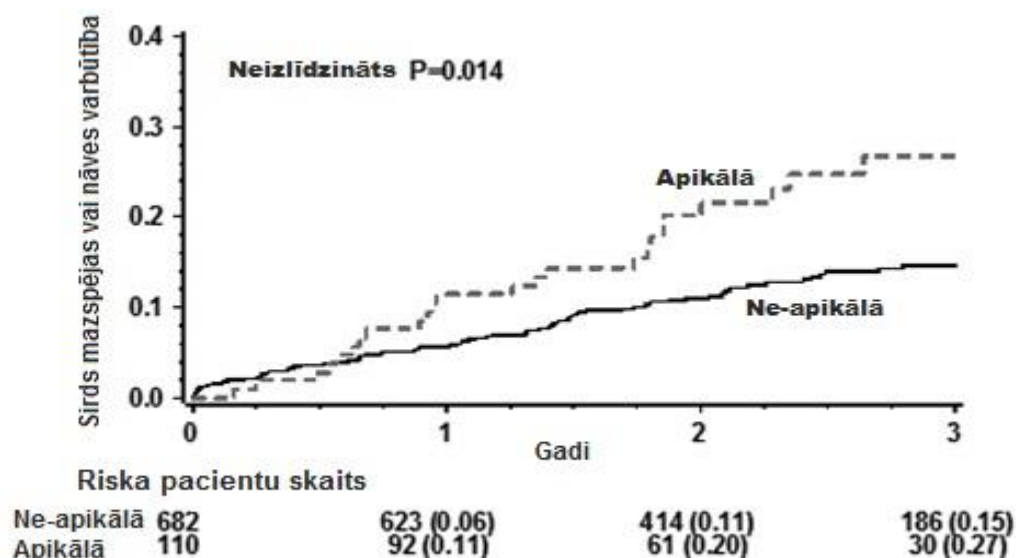
Izvērtējot CRT pētījumu datus pacientiem ar vidēji smagu un smagu SM, samazinātu EF un platu QRS kompleksu, vīrieši apliecināja mazāku pozitīvu ieguvumu no CRT, izvērtējot mirstību un hospitalizāciju ilgtermiņa pētījumā. Analīzē no 619 pacientiem pēc CRT implantācijas, kur 81% bija vīrieši un 19% sievietes, izvērtēja 1, 5 un 10 gadu izdzīvotību, kas kopējā pacientu grupā bija 91, 63, un 39%. Taču sieviešu dzimums bija vienīgais neatkarīgais prediktors visa veida mirstības mazinājumam (*hazard ratio* – 0,44 (95% CI 0,21–0,90; $p = 0,025$) (Zabarovskaja et. al., 2012). Kaplana – Meiera līkni visas populācijas primārajam gala mērķim – visa veida mirstībai un Koha regresijas grafiku visa veida mirstībai pēc pacienta dzimuma, izvērtējot 11 variables, skatīt 1.19. attēlā.



1.19. att. Visa veida mirstība visā pētījuma populācija – (A) Kaplana–Meijera līkne un izvērtējot pēc pacienta dzimuma – (B) Koha regresijas grafiks (izvērtēti 11 mainīgie (vecums, etioloģija, arteriālais asinsspiediens, sirds mazspējas funkcionālā klase, izsviedes frakcija, cukura diabēts, sirdskaite, hemoglobīns, glomerulu filtrācijas ātrums)) (Zabarovskaja et. al., 2012)

CS elektroda lokalizācija

Elektroda lokalizācija kreisā kambara stimulācijai koronārajā sinusā ir nozīmīga CRT efektivitātes nodrošināšanā. Šobrīd par optimālāko lokalizāciju tiek uzskatīta sānu (*lateral*) un mugurējā-sānu (*postero-lateral*) CS vēna, savukārt priekšējās (*anterior*) un apikālās CS vēnas stimulācija pierāda sliktākus rezultātus (Aranda et. al., 2005; Dong et. al., 2012). MADIT-CRT pētījuma analizē salīdzināja CS apikālo stimulācijas pozīciju ar pārējām kreisā kambara stimulācijas pozīcijām. Apikālā kreisā kambara stimulācija asociējas ar sliktāku rezultātu CRT efektivitātes nodrošināšanā (Singh et. al., 2011). Apikālās un pārējās lokalizācijas CS elektroda novietojuma efektivitāti mirstības mazināšanā, salīdzinot visu CRT pacientu populāciju, skatīt 1.20. attēlā.



1.20. att. **Kapšana–Meijera izdzīvošanas varbūtības līkne sirds mazspējai (SM) un mirstībai, kas atspoguļo statistiski nozīmīgu atšķirību ($p = 0,01$) kreisā kambara koronārā sinusa (CS) elektroda lokalizācijai apikālā pozīcijā no neapikālās CS lokalizācijas pozīcijas: 3 gadu pētījums** (Singh *et. al.*, 2011)

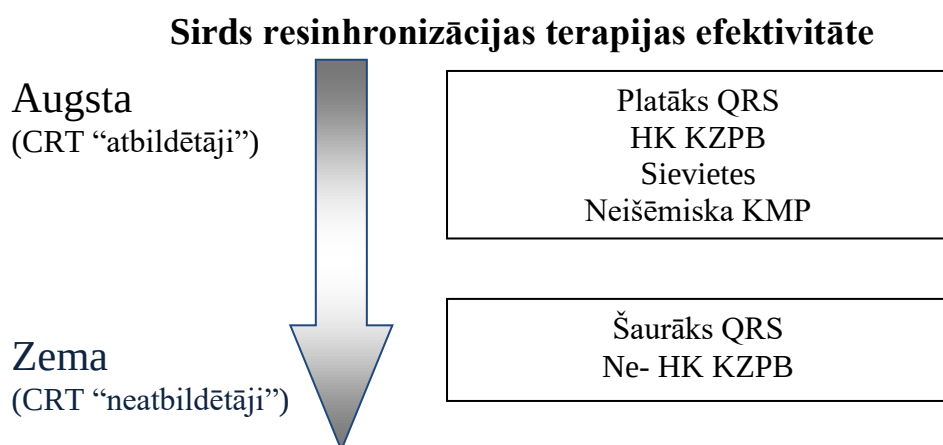
Sirds mazspējas etioloģija

Pētot sirds mazspējas etioloģiskos faktorus, parasti pētījumos pacientus nosacīti dala divās lielās grupās – išēmiskas ģenēzes SM pacientos, kur sirds mazspējas izraisošais faktors ir koronārā sirds slimība (KSS) un kas pārcietuši miokarda infarktu/-us, un neišēmiskas ģenēzes SM pacientos, kur dilatācijas kardiomiopātijas (KMP) iemesls nav saistāms ar KSS.

MADIT-CRT pētījuma apakšanalīzē tika analizēta CRT klīniskā efektivitāte abās grupās (Zareba *et. al.*, 2011; Barsheshet *et. al.*, 2011). Pētījumā bija iekļauti 1046 išēmiskas KMP pacienti un 774 neišēmiskas KMP pacienti, pacientu novērošanas laiks – 2,4 gadi. Pacientu grupā ar išēmisku KMP tika panākta 34% ($p < 0,001$) mirstības vai sirds mazspējas pasliktināšanās redukcija CRT-D grupā, salīdzinot ar ICD grupu, bet neišēmiskas KMP grupā 44% ($p = 0,002$) nāves vai sirds mazspējas pasliktināšanās redukcija CRT-D grupā, salīdzinot ar ICD grupu.

CRT efektivitāte vidēji simptomātiskiem išēmiskas un neišēmiskas KMP pacientiem *MADIT-CRT* pētījumā parādīja arī nozīmīgas atšķirības Eho kardiogrāfiski konstatējamās kreisā kambara remodelācijas mērījumos. Neišēmiskas KMP grupā CRT-D asociējas ar nozīmīgi lielāku kreisā kambara tilpuma redukciju, salīdzinot ar išēmiskas KMP grupu (37 + 16% kreisā kambara beigu sistoles tilpuma un 24 + 12% kreisā kambara beigu sistoles tilpuma samazinājums ($p = 0,001$)).

Analizējot visu iepriekš minēto par parametriem CRT efektivitātes novērtēšanai, summējot literatūras aprakstus un izvērtējot 2012. gada Eiropas sirds ritma asociācijas ekspertu paziņojumu (2012 EHRA/HRS, 2012), izvērtējot potenciālos “neatbildētājus” CRT ierīces efektivitātei, šobrīd var teikt, ka potenciāls **kandidāts CRT pozitīvam rezultātam varētu būt pacients ar neišēmiskas ģenēzes SM, ar QRS kompleksa platumu virs 150 ms, ar Hisa kūlīša kreisā zara pilnas blokādes tipa QRS kompleksa morfoloģiju, pacients ir sieviete, kurai kreisā kambara elektrods nav implantēts priekšējā vai apikālā CS vēnā** (skat. 1.21. attēlā).



1.21. att. **Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes izvērtējums** (adaptēts pēc 2013. gada Eiropas Kardiologu biedrības sirds stimulācijas un sirds resinhronizācijas terapijas vadlīnijām) (Brignole et. al., 2013)

Pētījumos un metaanalīzēs analizētie un šeit uzskaitītie CRT efektivitātes parametri nebūt ir visi iespējamie, lai spriestu par sirds resinhronizācijas efektivitāti pacientiem ar implantētu CRT ierīci. Tāpēc promocijas darbā tiek analizēti arī virkne citu parametru potenciālas CRT efektivitātes izvērtēšanā.

2. MATERIĀLS UN METODES

2.1. Pacientu atlase

Pētījumā analizēti 50 pacienti ar sirds mazspēju, kuriem veikta sirds resinhronizācijas iekārtas implantācija P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā laika posmā no 2009. gada jūnija līdz 2012. gada martam.

Pētījumā analizēta ārstēšanas norise HSM pacientiem ar vidēji smagu un smagu klīnisko gaitu, rezistenci pret farmakoterapiju, pētot predisponējošos faktorus sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes nodrošināšanā.

Šis klīniskais, garengriezuma, prospektīvais, divu grupu pētījums saņēmis apstiprinājumu no Latvijas Universitātes Kardioloģijas zinātniskā institūta klīniski – fizioloģisko pētījumu, zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes Ētikas komitejas (skat. 1. pielikumu).

2.2. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

CRT implantācija veikta pacientiem, pamatojoties uz 2008. un 2010. gadā publicētajām Eiropas Kardiologu biedrības sirds mazspējas terapijas vadlīnijām un to grozījumiem, t.i., pacientiem ar smagu sirds mazspēju (III klase pēc NYHA un ambulatori IV klase pēc NYHA), ar optimālu medikamentozu terapiju (OMT), $QRS \geq 120$ ms un $EF \leq 35\%$ un vidēji smagu sirds mazspēju (II klase pēc NYHA), ja pacientam, saņemot OMT, ir sinusa ritms, $EF \leq 35\%$ un $QRS \geq 150$ ms (*Dickstein et. al.*, 2008; *Dickseim et. al.*, 2010).

Visi pacienti tika iepazīstināti ar CRT implantācijas taktiku, iespējamām sarežģījumiem un turpmāku CRT ierīces programmēšanas, veselības stāvokļa izvērtēšanas un turpmākās terapijas rekomendāciju izstrādāšanas plānu.

Pieķiršanas gadījumā pacienti parakstīja speciālu CRT implantācijas pieķiršanas formu, kas akceptēta lietošanai P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā.

Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem bija saglabāts sinusa ritms un visiem tika implantēta CRT ierīce ar trim elektrodiem – vienu labajā priekškambarī, vienu labajā kambarī un viens elektrods pa koronāro sinusu (CS) tika aizvadīts līdz kreisajam kambarim. Visiem pacientiem tika nodrošināta gan priekškambaru, gan kambaru stimulācija.

Izvērtējot medikamentu blaknes, visi pacienti saņēma OMT sirds mazspējas ārstēšanai, ietverot stabilu angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru (AKEI) vai angiotensīna receptoru blokatoru (ARB), beta adrenoblokatoru (BAB) un minerālkortikoīdu receptoru antagonistu (MRA) devu.

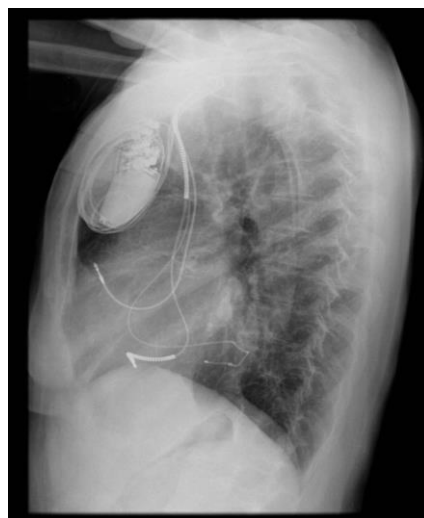
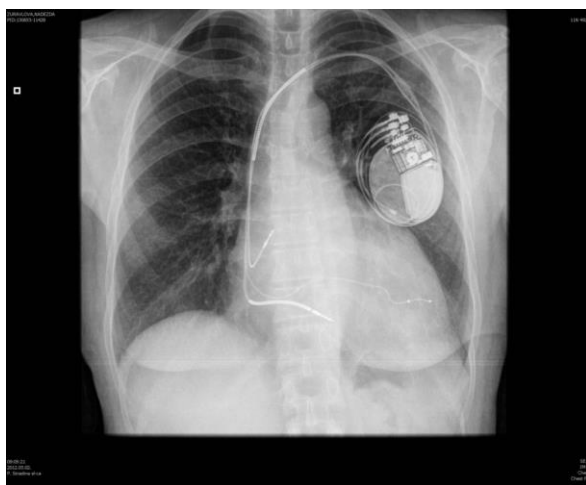
Pētījumā netika iekļauti CRT pacienti ar permanentu priekškambaru mirgošanu, kuriem sinusa ritma atjaunošana un saglabāšana bija neiespējama vai nedeva stabilu rezultātu. No pētījuma tālākas analīzes tika izslēgti tie pacienti, kuriem tika veikta atrioventrikulāra savienojuma radiofrekvences katetra ablācija, sākoties paroksizmai vai persistējošai priekškambaru mirgošanai. Par izslēgšanas kritērijiem no pētījuma tika uzskatīta arī sirds transplantācija un implantēts mākslīgais sirds kambaris (VAD).

2.3. Sirds resinhronizācijas iekārtas implantācija

Metodes būtība ir pastāvīgas CRT sistēmas implantācija, punktējot v. *subclavia*, vienu elektrodu lokalizē sirds labajā priekškambarī, otru implantē labajā kambarī, savukārt trešo caur koronāro sinusu (CS) aizvada līdz kreisajam kambarim.

Procedūras secība: CRT implantācijas vieta tiek 3 reizes apstrādāta ar aseptisko šķīdumu *sol. Cutasept*. Operācijas vieta apklāta ar vienreizējo sterilo veļu. Lokālā anestēzija tika veikta ar *sol. Bupivacaini* 0,5%–20,0 ml šķīdumu, izdarīts 4–5 cm grieziens ādā zem kreisā atslēgas kaula un izveidota loža zemādā CRT ierīces implantācijai. Tiek punktēta v. *subclavia sin*. Vēnā tiek ievadītas trīs vadītājstīgas. Caur 6. frenču (*Tear-Away*) hemostātisku transdjūseri ievadīti fiksējošie endokardiālie elektrodi (*SELOX BPBIOTRONIC*, *TENDRILS. JUDE*, *5076 MEDTRONIC*), kas Rtg kontrolē tiek lokalizēti labajā priekškambarī un labajā kambarī. Izmērīti elektrodu parametri: priekškambara un labā kambara stimulācijas sliekšnis noteikts intervālā 0,5–1,5 volts, elektroda impedance 350–1300 Omi, zoba jutība labajā priekškambarī no 1,5 līdz 5 milivolti un no 3 līdz > 20 milivolti labajā kambarī. Caur 9. fr. (*Tear-Away*) ievadsistēmu Rtg kontrolē koronārā sinusa (CS) atverē tika ievadīts koronārā sinusa vadāmais katēters *ATTAIN PREVEAL 6228*. Caur to ievadīts CS transdjūseris *ATTAIN PREVEAL (6218 vai 6216)*. Caur transdjūseri koronārā sinusā ievadīts balonkatetrs *ATTAIN 6215*. Caur balonkatetru ievada kontrastvielu (*sol. Visipaque*) CS un vēnu anatomiskās lokalizācijas noteikšanai. Tālāk tiek izvēlēta optimāla koronārā sinusa vēna, caur kuru Rtg kontrolē veikta CS elektroda lokalizācija, cenšoties to lokalizēt kreisā kambara sānu vai mugurējā-sānu sienā. Pēc elektroda ievadīšanas un lokalizācijas koronārā sinusa vēnā, tiek izmērīti stimulācijas un detekcijas parametri – stimulācijas sliekšnis (noteikts robežās no 0,4 līdz 3,0 volti), elektroda impedance (no 400 līdz 1600 Omiem), R-zoba amplitūda (no 3,0 līdz > 20 milivoltiem). Elektrodi tiek fiksēti ar trim ligatūrām pie *m. pectoralis*. Elektrodi savienoti ar CRT ierīci un izveidotā sistēma implantēta iepriekš izveidotajā ložā, zemādā zem kreisā atslēgas kaula. Tiek implantēta kāda no CRT iekārtām (*Lumax 340 HF*, *Lumax 540 HF*, *BIOTRONIK*; *Promote+*, *Atlass*, *Frontier* – *ST. JUDE MEDICAL*; *Punctua*, *Contak Renewal*, *BOSTON SCIENTIFIC*;

Concerto-MEDTRONIC). Brūce slēgta ar adaptācijas zemādas un ādas šuvēm. Krūškurvja rentgenogrammu pēc CRT iekārtas implantācijas skatīt 2.1. attēlā.



2.1. att. Krūškurvja rentgenogramma pēc CRT iekārtas implantācijas priekšēji mugurējā un sānu projekcijā

Attēli no P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas datubāzes, implantāciju veicis medicīnas doktors Nikolajs Ņesterovičs

2.4. Sirds resinhronizācijas iekārtas programmēšana

CRT iekārtas programmēšana sākotnēji tika veikta jau tās implantācijas laikā pēc ādas un zemādas brūces slēgšanas. Pēc EKG un EhoKG iepriekš veiktajiem izmeklējumu datiem, tika ieprogrammēts optimālais atrioventrikulārais (AV) un interventrikulārais (VV) intervāls, sirdsdarbības frekvence, informācija par pacientu, implantētiem elektrodiem, tika izvēlēts stimulācijas strāvas stiprums, lai nodrošinātu 100% CRT jutības un stimulācijas atbildes reakciju katrai konkrētai situācijai. CRT ierīcēs ar defibrilācijas iespēju, ieprogrammēti kambaru tahikardijas un kambaru fibrilācijas atpazīstamības un terapijas taktikas algoritmi.

Tā kā pacienti ar sirds mazspēju sastāda ļoti heterogēnu pacientu grupu, CRT ierīču sekmīga programmēšana bija iespējama vienīgi ar individuāli izstrādātu programmēšanas plānu. CRT programmēšana ietver sevī arī virkni priekšrocības datu turpmākā analīzē, jo CRT ne tikai jūt spontānu sirdsdarbību un stimulē priekškambarus un kambarus pēc iestatītā algoritma, bet arī apkopo informāciju ar spontānas sirdsdarbības un stimulēta sirds ritma procentuālo attiecību, uzrāda priekškambaru un kambaru darbības frekvenci laika posmā no iepriekšējās CRT kontroles. Ierīce fiksē kambaru un priekškambaru aritmiju esamību gan absolūtu skaitļu, gan diagrammu veidā, kā arī uzrāda aritmiju intrakardiālas elektrokardiogrammas, ļaujot izvērtēt CRT ārstēto kambaru aritmiju atbilstību ierīcē ieprogrammētam algoritmam. Tādējādi programmējot CRT, jāizvēlas katram pacientam

optimāls darbības režīms, ņemot vērā pacienta vecumu, NYHA klasi, pacienta ikdienas fiziskās aktivitātes, lietoto medikamentozo terapiju, spontānas sirdsdarbības sinusa ritma frekvenci, iepriekšējo aritmiju esamības anamnēzi, taču CRT ierīču programmēšanas “zelta standarts” ir 100% abu kambaru stimulācijas (biventrikulāras stimulācijas) nodrošināšana, optimizējot AV un VV vadīšanu. Biventrikulāra stimulatora optimālos programmēšanas ieteikumus skatīt 1.8. tabulā.

Katra CRT programmēšana ietvēra sevī arī elektrodu impedances, stimulācijas strāvas stipruma un spontānas priekškambaru un kambaru jutības mērījumus, līdzīgi kā CRT implantācijas laikā, lai izvairītos no pārlietu lielas vai pārlietu mazas stimulācijas un jutības parametru uzstādīšanā. Tas nepieciešams, lai nodrošinātu adekvātu CRT darbību, bet tajā pašā laikā arī taupītu CRT baterijas kapacitāti. Programmēšana nozīmē arī intratorakālās impedances datu pārbaudi, kas atspoguļo plaušu šķidruma stāvokli, lai izvērtētu potenciālu plaušu tūskas iespējamības risku un diafragmas nerva stimulācijas pārbaudi ar lielu elektroda stimulācijas voltāžu, lai izvairītos no diafragmas stimulācijas, kas pacientam rada subjektīvu diskomfortu.

Atkārtota CRT iekārtas programmēšana tika veikta pirms pacienta izrakstīšanas no stacionāra, kad CRT darbības novērtējums tika veikts paralēli ar EKG, CRT un elektrodu rentgenogrammu analīzi, pacienta subjektīvā stāvokļa izvērtēšanu un CRT uzkrātās informācijas analīzi. Pēc CRT implantācijas tika atkārtots EhoKG izmeklējums, lai pārbaudītu atrioventrikulārās un interventrikulārās dissinhronijas rādījumus un nepieciešamības gadījumā ieprogrammētu CRT darbību pēc iespējas fizioloģiski optimālāk un novērtu interventrikulāru dissinhronijas esamību.

2.5. Pacientu novērošana un terapijas korekcija

Pacients tika izrakstīts no stacionāra 24–72 stundas pēc CRT implantācijas ar nemedikamentozas un medikamentozas terapijas rekomendācijām. Vismaz 24 stundu novērošana nepieciešama, jo veikta pacienta viegla sedācija vai anestēzija CRT implantācijas laikā. Stacionārā tika sekots pacienta hemodinamiskajam stāvoklim, nodrošināta atsāpinoša terapija pēc implantācijas, kā arī tika sekots šķidrumu balansam, jo CRT implantācija un papildus ievadītie medikamenti var pasliktināt nieru funkciju un veicināt šķidruma aizturi organismā. Atrašanās stacionārā vismaz diennakti pēc CRT implantācijas, deva iespēju izvērtēt infekcijas attīstības iespējamību ierīces implantācijas ložā (izvērtē ķermeņa temperatūru, lokālu apsārtumu, pietūkumu un palpatoru sāpīgumu). Tas ļāva sekot līdz pacienta vitāliem sirds un respiratoriem rādītājiem, veikt atkārtotas CRT ierīces kontroles un pārliecināties par elektrodu stabilitāti, kā arī koriģēt CRT ierīci, ja tas nepieciešams. Krūškurvja rentgenogramma ļāva

izvērtēt iespējamās implantācijas komplikācijas, tādas kā pneimotorakss, hemotorakss, šķidrums perikardā un sirds mazspējas gaitas pasliktināšanās. EKG kontrole tiek veikta, lai dokumentētu QRS kompleksa morfoloģiju ar biventrikulāru stimulāciju pēc CRT implantācijas.

Pirms pacienta izrakstīšanas no stacionāra tika noteikts tālākās diagnostikas un kontroles plāns. Katrā vizītē ar pacientu tika pārrunāta slimības norises gaita, sniedzot ieteikumus dzīvesveida uzlabošanai, tika pārskatīta medikamentozā terapija, to koriģējot atbilstoši pacienta pašsajūtai un cenšoties nodrošināt optimālu medikamentozu terapiju. Katras vizītes noslēgumā, pacientam, viņa radniekiem un ģimenes ārstam tika doti norādījumi ar tālākās terapijas rekomendācijām un turpmāko vizīšu un izmeklējumu grafiku.

2.6. Pētījuma grupu sadalījums pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas

Visiem pacientiem tika implantēta sirds resinhronizācijas iekārta un pacientu subjektīvās un objektīvās pašsajūtas rādījumi tika veikti pirms implantācijas, kā arī 12 un 24 mēnešus pēc implantācijas. Pacienti tika dalīti divās pamatgrupās (A un B grupa), vadoties pēc EhoKG, prospektīvi izvērtētas kreisā kambara izsviedes frakcijas $\geq 10\%$ uzlabošanās:

- **A grupā (“atbildētāji”)** iekļauti pacienti, kuriem 12 un 24 mēnešus pēc CRT ierīces implantācijas tika panākta kreisā kambara izsviedes frakcijas (EF) $\geq 10\%$ uzlabošanās;
- **B grupā (“neatbildētāji”)** iekļauti pacienti, kuriem 12 un 24 mēnešus pēc CRT ierīces implantācijas netika panākta kreisā kambara EF $\geq 10\%$ uzlabošanās.

Abās pacientu grupās tika izvērtēti 53 dažādi ārstēšanu, iespējams, ietekmējošie faktori 12 un 24 mēnešus pēc CRT implantācijas. Parametru atšķirību analīzē A un B grupās izvērtēts pacienta vecums, dzimums, SM ģenēze un NYHA klase, 6 minūšu iešanas tests, arteriālais asinsspiediens, smēķēšanas anamnēze dzīves laikā, kas ilgāka par 10 gadiem, vismaz 20 cigaretes diennaktī, cukura diabēta anamnēze, nieru filtrācijas spēja, hemoglobīns, CRO, dislipidēmijas rādītāji, KMI, BNP, sirdsdarbības frekvence, EKG parametri (QRS kompleksa platums un morfoloģija), EhoKG parametri (VV dissinhronija, EDD, ESD, EF, LAVI, MR pakāpe). Apkopotas grupu atšķirības lietoto kardioloģisko medikamentu grupās.

Pirms CRT ierīces implantācijas, kā arī 12 un 24 mēnešu kontroles vizītēs tika veikta pacientu subjektīvās pašsajūtas anketēšana, kurā tika izmantota pārveidota starptautiski atzīta dzīves kvalitātes novērtēšanas skalas anketa latviešu vai krievu valodā (Ware, Sherbourne, 1992).

Pacienti atbildēja uz sekojošiem jautājumiem:

- kopumā Jūs teiktu, ka Jūsu veselība ir...
- cik bieži pēdējo 4 nedēļu laikā Jūs darbojaties ar pilnu sparū?

- cik bieži pēdējo 4 nedēļu laikā Jūs esat bijis nomākts, nekas/neviens nav varējis uz uzmundrināt?
- cik bieži pēdējo 4 nedēļu laikā Jūs jutāties noguris?
- cik daudz Jūsu fiziskā veselība vai emocionāla rakstura problēmas traucē sociālām aktivitātēm ar draugiem, radiem, u.t.t. pēdējo 4 nedēļu laikā?

Uz katru jautājumu tika sniegta viena atbilde skalā no 1 līdz 6 (no pilnīga apgalvojuma līdz pilnīgam noliegumam).

Analizējot CRT iekārtas programmēšanas datus, salīdzinātas A un B grupu atšķirības atrioventrikulāru vadīšanas traucējumu esamībā pirms CRT, izvērtēta paroksizmaļu priekškambaru un kambaru aritmiju sastopamība, kambaru dissinhronijas esamība un procentuālās kambaru stimulācijas attiecība pēc CRT implantācijas.

2.7. Pētījuma datu statistiskā analīze

Datu statistiskā apstrāde tika veikta ar SPSS programmu (IBM SPSS Statistics Version 23, SPSS inc., ASV). Par statistiski nozīmīgiem rezultātiem tika uzskatīti dati ar p vērtību $< 0,05$. Kvantitatīvie mainīgie tika aprakstīti ar aritmētisko vidējo un standarta deviāciju. Gadījumos, kas sadalījums krasi atšķīrās no normālā, tika aprēķināta mediānā vērtība un starpkvartiļu intervāls (IQR). Kategoriskie jeb kvalitatīvie mainīgie tika raksturoti ar procentuālo proporciju. Mainīgo salīdzinājumi, kuru dispersija krasi atšķīrās no normālās, tika veikti ar *Mann Whitney U* testu starp divām grupām un atšķirības starp diviem kvantitatīviem mainīgajiem ar *Wilcoxon signed ranks* testu. Normāli sadalīto kvantitatīvo mainīgo salīdzinājumi tika veikti ar *Independent samples t-tests* starp divām grupām un atšķirības starp diviem kvantitatīviem mainīgajiem ar *Paired samples t-tests*. Kvalitatīvo mainīgo savstarpējā korelācija tika veikta ar *Pearson* un *Spearman* korelācijas testu, atbilstoši testu lietošanas nosacījumiem. Saistība starp diviem kvalitatīvajiem mainīgajiem tika analizēta ar loģistiskās regresijas metodi. Kategoriskie mainīgie tika salīdzināti ar Pīrsona (Pearson) χ^2 testu vai Fišera (Fisher) eksakto testu atbilstoši testu lietošanas nosacījumiem.

3. REZULTĀTI UN TO ANALĪZE

3.1. Pacientu vispārīgais raksturojums

Pētījumā tika iekļauti 50 pacienti atbilstoši iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem, no kuriem pēc pētījuma protokola atbilst 48 pacienti, kuru dati izmantoti tālākai pētījuma rezultātu analīzei. No tālākas pētījuma datu apstrādes tika izslēgti 2 pacienti, no kuriem vienam tika veikta atrioventrikulāra savienojuma radiofrekvences katetra ablācija sakarā ar biežiem ātriju fibrilācijas paroksismiem 3 mēnešus pēc iekļaušanas pētījumā un otram pacientam implantēts mākslīgais sirds kambaris (VAD) vairāk nekā gadu vēlāk pēc iekļaušanas.

Pētījuma personu kopas ($n = 48$) demogrāfiskais raksturojums, riska faktori, kardiovaskulārā anamnēze, hemodinamikas, objektīvie parametri un prehospitālā terapija apkopota 3.1. tabulā. Pētījumā iekļauto pacienšu vecums bija no 47 līdz 83 gadiem ar ķermeņa masas indeksu (KMI) no 20,0 līdz 41,5 kg/m². Pacientiem ar hronisku nieru slimību vidējais glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ) bija 47,30 ± 8,11 ml/min/1,73m², minimāli no 28,30 ml/min/1,73m² līdz maksimāli 59,00 ml/min/1,73m², attiecīgi no tiem hroniska nieru slimība (HNS) 3. stadija bija 22 (97,7%) pacientiem un HNS 4. stadija bija 1 (4,3%) pacientam. Revaskularizācija nebija indicēta 20 (41,7%) pacientiem.

Iekļaušanas laikā pacientu sistoliskais arteriālais asinsspiediens (SAS) bija no 90 līdz 155 mm Hg, diastoliskais arteriālais asinsspiediens (DAS) – no 60 līdz 90 mm Hg. Sirdsdarbības frekvence virs 70 reizēm/min bija 26 (54,2%) pacientiem, robežās no 72 līdz 94 reizēm/min. Iekļaušanas laikā pacientu 6 minūšu iešanas tests boja robežās no 120 līdz 680 m.

Pirms CRT implantācijas ACEI/ARB nelietoja 5 (10,4%) pacienti zema arteriālā asinsspiediena dēļ, BAB nelietoja 2 (4,2%) pacienti zemas sirdsdarbības frekvences dēļ, aldosterona receptora antagonistus nelietoja 7 (14,6%) pacienti zema arteriālā asinsspiediena un zema GFĀ dēļ. Cilpas diurētiku vidējā mediāna nedēļā bija 100 [40; 150] mg. Kombinētas antitrombotiskas terapijas ietvaros pacienti lietoja aspirīnu un K vitamīna antagonistu.

3.1. tabula

Pacientu kopas fenotipiskais raksturojums

Parametrs	Vidējie rādītāji
Vecums (gadi), vidējais ± SD	64,85 ± 9,49
Dzimums – vīrieši, n (%)	33 (68,8)
KMI (kg /m ²), vidējais ± SD	29,52 ± 4,92
Adipozitāte (KMI ≥ 30kg m ²), n (%)	21 (43,8)

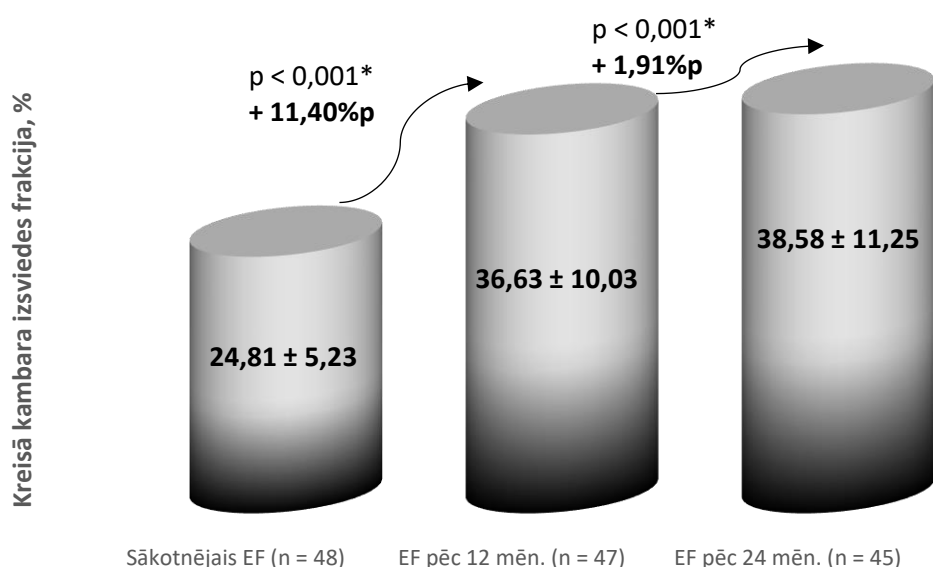
Parametrs	Vidējie rādītāji
norma, n (%)	8 (16,7)
virssvars, n (%)	18 (37,5)
I pak, n (%)	15 (31,3)
II pak, n (%)	4 (8,3)
III pak, n (%)	2 (4,2)
Smēķēšana anamnēzē, n (%)	34 (70,8)
Cukura diabēts, n (%)	9 (18,8)
Arteriāla hipertensija, n (%)	18 (37,5)
SAS (mm Hg), vidējais ± DS	125,96 ± 15,77
DAS(mm Hg), vidējais ± DS	75,52 ± 8,33
SAS > 140 (mm Hg), n (%)	15 (31,3)
Hroniska sirds mazspēja, n (%)	
II NYHA	7 (14,6)
III NYHA	34 (70,8)
IV NYHA	7 (14,6)
Hroniska nieru slimība, n (%)	23 (47,9)
Išēmiskas ģenēzes KMP, n (%)	28 (58,3)
Revaskularizācija, n (%)	
KAŠ	5 (10,4)
PCI	21 (43,8)
KAŠ + PCI	1 (2,1)
SV aritmijas, n (%)	14 (97,9)
Paātrināta AV vadīšana, n (%)	34 (70,8)
VT/VF anamnēze, n (%)	34 (70,8)
SF (reizes/min), vidējais ± DS	71,44 ± 10,07
6 min iešanas tests (m), vidējais ± DS	349,23 ± 118,55
Prehospitālā terapija, n (%)	
Cilpas diurētiķi	45 (93,8)
ARA	41 (85,4)
BAB	46 (95,8)
AKEI/A2RB	43 (89,6)
KKB	7 (14,6)
Sirds glikozīdi	1 (2,1)
IKB	10 (20,8)
Kālija kanālu blokators	10 (20,8)
Statīni	36 (75,0)
Antiagreganti, n (%)	
ASA	26 (54,2)
ASA + P2Y12	8 (16,7)
Antikoagulanti, n (%)	10 (20,8)
Kombinēta antitrombotiska terapija	4 (8,3)

SD – standartdeviācija, KMI – ķermeņa masas indekss, SAS – sistoliskais arteriālais asinsspiediens, DAS – diastoliskais arteriālais asinsspiediens, NYHA – Ņujorkas sirds asociācija, KMP – kardiomiopātija, PCI – percutāna koronāra intervence, KAŠ – koronāro artēriju šuntēšana, SV – supraventrikulārs, AV – atrioventrikulārs, VT/VF – ventrikulāra tahikardija / fibrilācija, SF – sirdsdarbības frekvence, ARA – aldosterona receptora antagonisti; BAB – beta blokatori; AKEI – angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitori; ARB – angiotensīna receptoru blokatori; KKB – kalcija kanālu blokatori; IKB – If kanālu blokatori; ASA – acetilsalicilskābe; OAK – orālie antikoagulanti.

3.2. Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte un drošība

3.2.1. Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes novērtējums atkarībā no kreisā kambara izsviedes frakcijas uzlabošanās

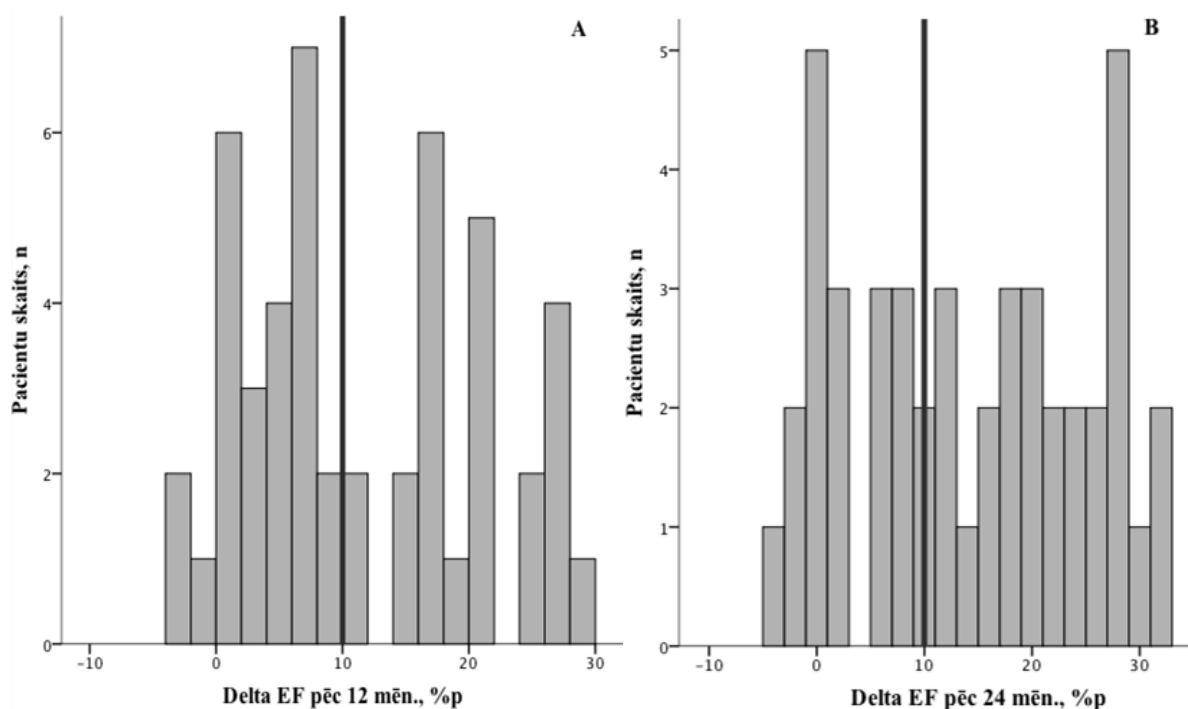
Pētījumā iekļauto pacientu sākotnējā kreisā kambara izsviedes frakcija (EF) pēc ehokardiogrāfijas (EhoKG) datiem bija vidēji $24,81 \pm 5,23\%$, robežās no 14 līdz 34%, pēc resinhronizācijas ierīces implantācijas EF statistiski nozīmīgi pieauga salīdzinot ar sākotnējo EF, attiecīgi par $11,40\%$ pēc 12 mēnešiem; $p < 0,001$ un $13,67\%$ pēc 24 mēnešiem; $p < 0,001$ (skat. 3.1. attēlu). Nelielas, bet statistiski nozīmīgas EF izmaiņas (ΔEF) tika novērotas starp pirmo un otro apsekošanas gadu pēc CRT implantācijas $1,91\%$, $p < 0,001$. Pēc CRT implantācijas 3 (6,3%) pacientiem kreisā kambara (KK) EF samazinājās un 4 (2,1%) tā nemainījās gan pēc 12, gan pēc 24 mēnešiem (skat. 3.2. attēlu).



3.1. att. Kreisā kambara izsviedes frakcija pirms un pēc CRT implantācijas

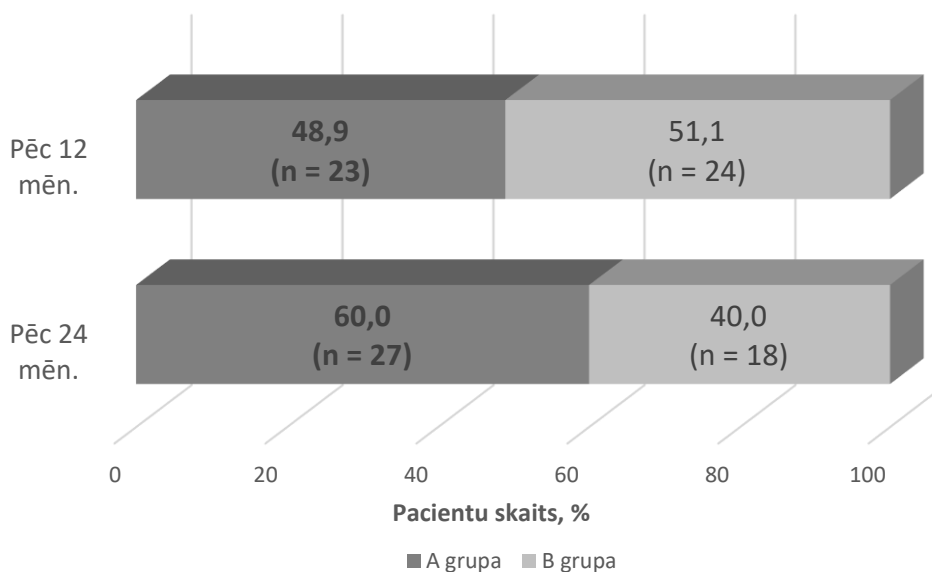
* Aprēķinots izmatots *Paired samples t-tests*.

EF – izsviedes frakcija. CRT – sirds resinhronizācijas terapija.



3.2. att. Kreisā kambara izsviedes frakcijas izmaiņas (delta) 12 mēnešu (A) un 24 mēnešu (B) laikā

Augsta sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte (ΔEF uzlabošanās $\geq 10\%$) pēc 12 mēnešiem tika novērota 23 (48,9%) pacientiem un pēc 24 mēnešiem – 27 (60,0%) pacientiem, kuri definēti kā A grupa jeb CRT “atbildētāji” (skat. 3.3. attēlu). Pacienti, kuri terapijas efektu nesasniedza (ΔEF uzlabošanās $< 10\%$) definēti kā B grupa jeb CRT “neatbildētāji”.



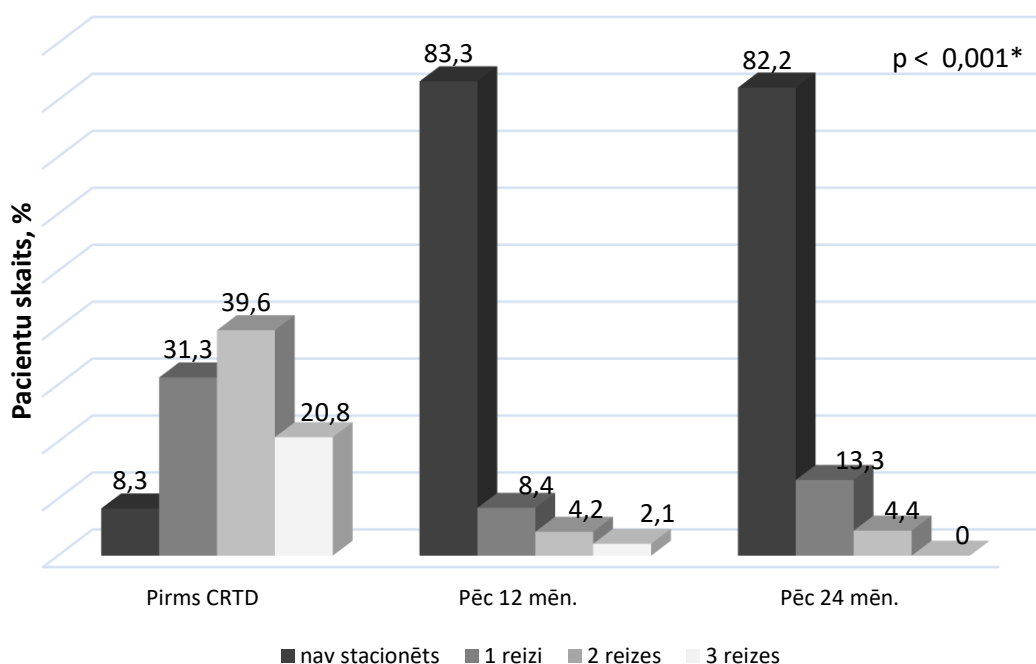
3.3. att. Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes (ΔEF uzlabošanās $\geq 10\%$) novērtējums pacientu apsekošanas laikā
 ΔEF – izsviedes frakcijas izmaiņas.

3.2.2. Sirds resinhronizācijas terapijas drošība

Kardiovaskulāra nāve HSM dekompensācijas dēļ bija 3 pacientiem, 1 (2,1%) pacientam pēc 3 mēnešiem, 2 (4,2%) pacientiem 24 mēnešu laikā, līdz ar to rezultātos analizēto pacientu skaits 12 mēnešu vizītē bija 47 pacienti un 24 mēnešu vizītē – 45 pacienti. Ar ierīci saistītas komplikācijas, asiņošanas netika novērotas.

Supraventrikulāra tahikardija bija 12 (25,5%) pacientiem 12 mēnešu laikā un 14 (31,1%) pacientiem 24 mēnešos pēc CRT implantācijas. Kambaru tahikardija bija 8 (17,0%) pacientiem 12 mēnešu laikā un 10 (20,8%) pacientiem 24 mēnešos pēc CRT implantācijas.

Pirms resinhronizācijas ierīces implantācijas pacienti bija bieži atkārtoti hospitalizēti HSM dekompensācijas dēļ no vienas līdz par trim reizēm viena gada laikā, attiecīgi, vienu reizi stacionēti 15, divas reizes – 19 un trīs reizes – 10 pacienti, savukārt pēc CRT ierīces implantācijas pacienti retāk tika hospitalizēti, attiecīgi, pēc 12 mēnešiem vienu reizi stacionēti 4 divas reizes – 2 un trīs reizes – 1 pacients ($p < 0,001$) un pēc 24 mēnešiem vienu reizi stacionēti 6, divas reizes – 2 pacienti ($p < 0,001$; skat. 3.4. attēlu).



3.4. att. Hospitalizācijas biežums pirms un pēc CRT implantācijas

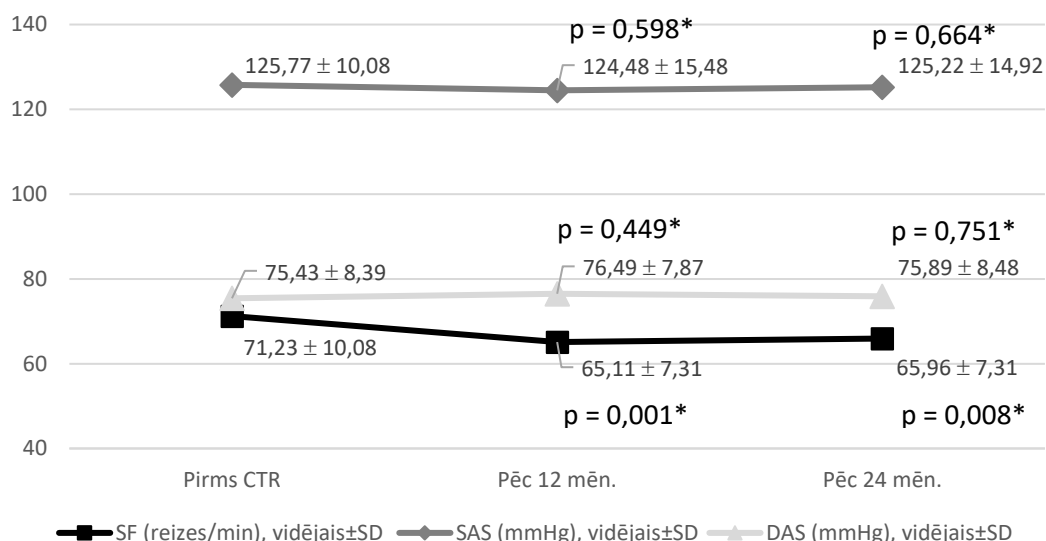
* Aprēķinos izmantots Wilcoxon signed ranks tests.

CRT – sirds resinhronizācijas terapija.

Atkārtota hospitalizācija aritmijas dēļ bija 6 (12,5%) pacientiem 12 mēnešu laikā un 7 (14,6%) pacientiem 24 mēnešos.

3.2.3. Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte pēc subjektīviem un objektīviem parametriem

Gadu pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas ($n = 47$) sirds darbības frekvence statistiski nozīmīgi samazinājās par $-6,13$ reizēm / min; $p = 0,001$, savukārt pēc 24 mēnešiem ($n = 45$) samazinājās par $-5,36$ reizēm / min; $p = 0,008$, arteriālais asinsspiediens nozīmīgi neatšķīrās pirms un pēc CRT implantācijas (skat. 3.5. attēlu).



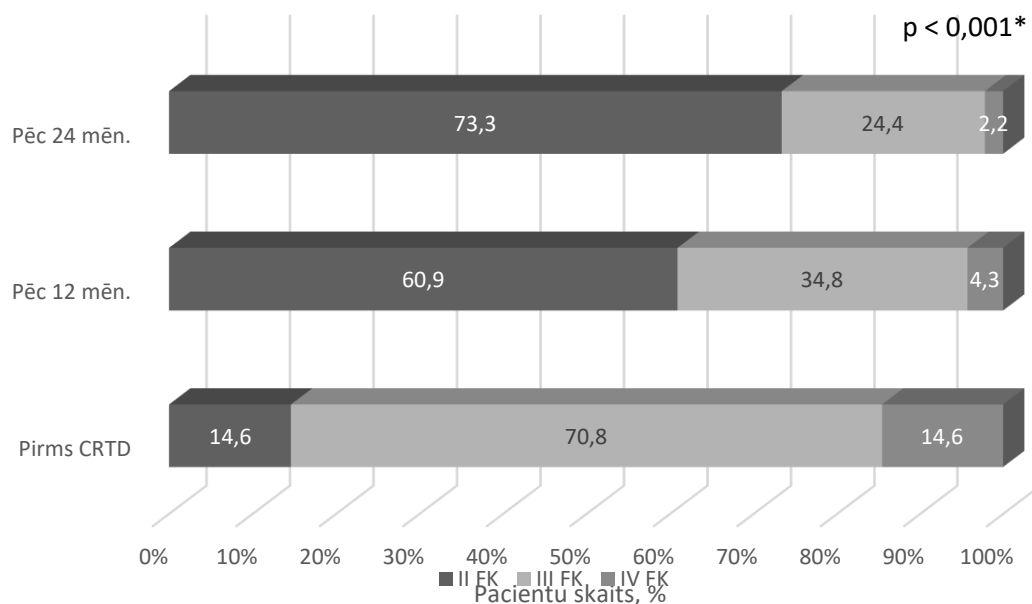
3.5. att. Asinsspiediena un sirds darbības frekvences izmaiņas pirms un pēc CRT implantācijas

* Aprēķinos izmantots *Paired samples t-tests*.

SF – sirds darbības frekvence, SAS – sistoliskais arteriālais asinsspiediens, DAS diastoliskais arteriālais asinsspiediens, SD – standartdeviācija.

Pēc CRT implantācijas statistiski nozīmīgi uzlabojās pacientu funkcionālā klase (FK) pēc NYHA klasifikācijas, attiecīgi, iestājoties IV FK bija 7 (14,6%), pēc 12 mēnešiem – 2 (4,3%), 24 mēnešus vēlāk – 1 (2,2%) pacientam; $p < 0,001$ (skat. 3.6. attēlu).

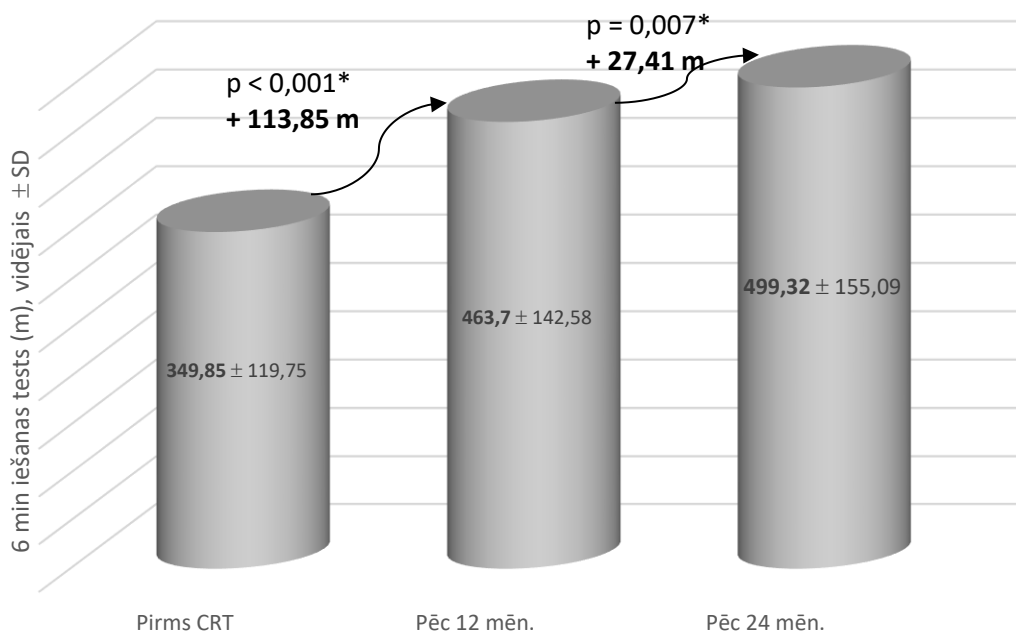
Gadu pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas ($n = 47$) 6 minūšu iešanas tests statistiski nozīmīgi uzlabojās par 113,85 metriem; $p < 0,001$, savukārt pēc 24 mēnešiem ($n = 44$) uzlabojās par 147,25 metriem; $p < 0,001$ (skat. 3.7. attēlu). Nelielas, bet statistiski nozīmīgas iešanas testa izmaiņas tika novērotas starp pirmo un otro apsekošanas gadu pēc CRT implantācijas 27,41 metrs; $p = 0,007$.



3.6. att. NYHA funkcionālā klase pirms un pēc CRT implantācijas

* Aprēķinos izmantots *Wilcoxon signed ranks tests*.

NYHA – Ņujorkas sirds asociācija, CRT – sirds resinhronizācijas terapija.

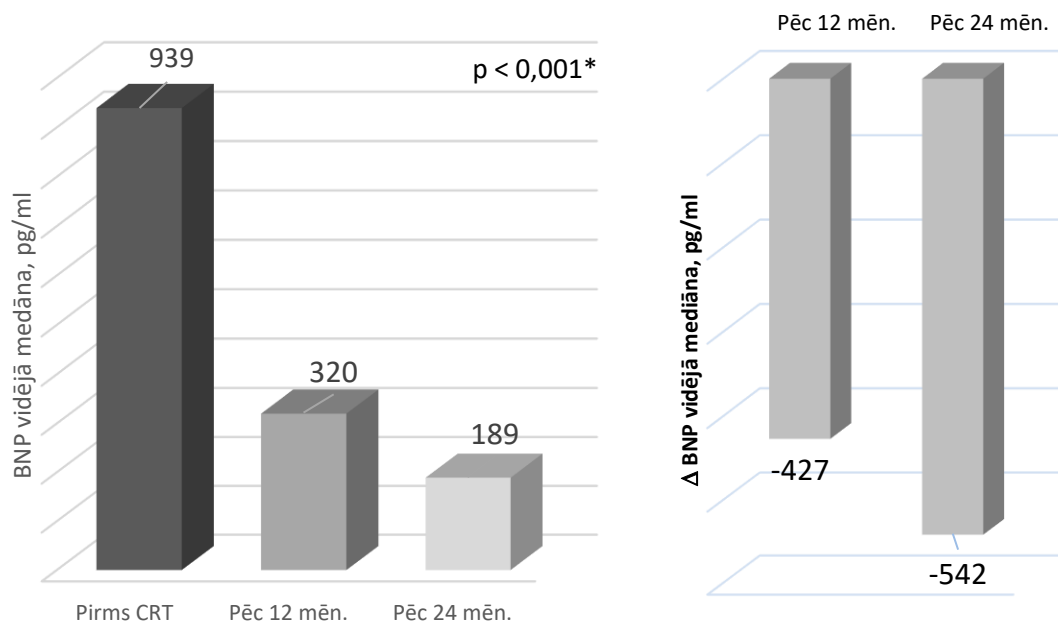


3.7. att. 6 minūšu iēšanas testa izmaiņas pirms un pēc CRT implantācijas

* Aprēķinos izmantots *Paired samples t-tests*.

CRT – sirds resinhronizācijas terapija, SD – standartdeviācija.

Pēc CRT implantācijas vidējā BNP mediāna statistiski nozīmīgi samazinājās no 939,00 pg/ml [517,50; 1769,25] līdz 320,00 pg/ml [148,00; 653,00] pēc 12 mēnešiem ($p < 0,001$) un 189,00 pg/ml [100,50; 518,50] pēc 24 mēnešiem ($p < 0,001$, skat. 3.8. attēlu).



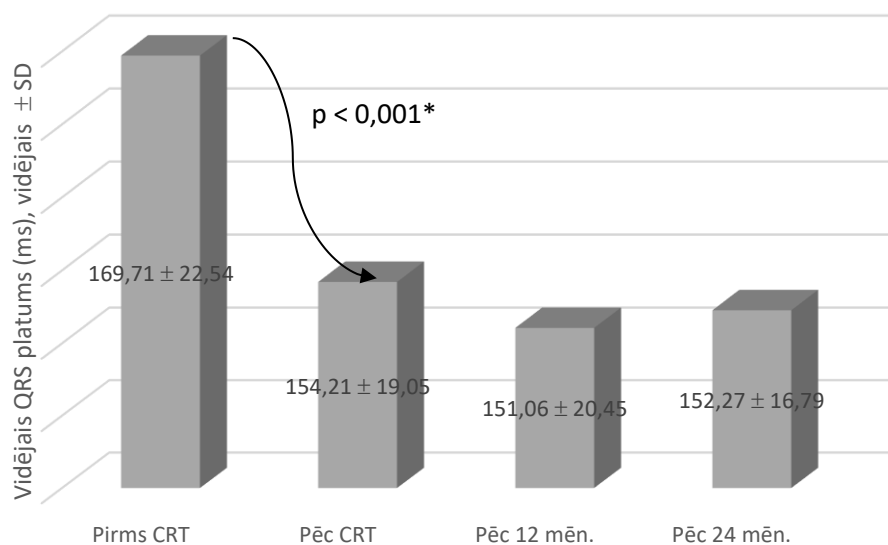
3.8. att. BNP un tā izmaiņas pirms un pēc CRT implantācijas

* Aprēķinos izmantots *Wilcoxon signed ranks tests*.

BNP – B tipa nātrijurētiskais peptīds, CRT – sirds resinhronizācijas terapija, – izmaiņas.

Uzreiz pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas vidējais QRS platums nozīmīgi samazinājās par $-15,50$ ms; $p < 0,001$, pēc 12 mēnešiem vidējais QRS platums ievērojami samazinājās par $-18,75$ ms; $p < 0,001$, savukārt pēc 24 mēnešiem – par $-17,31$ ms; $p < 0,001$ (skat. 3.9. attēlu).

Statistiski nozīmīgas atšķirības starp vidējo QRS platumu pēc CRT implantācijas viena un divu gadu laikā netika novērotas.



3.9. att. QRS platums pirms un pēc CRT implantācijas

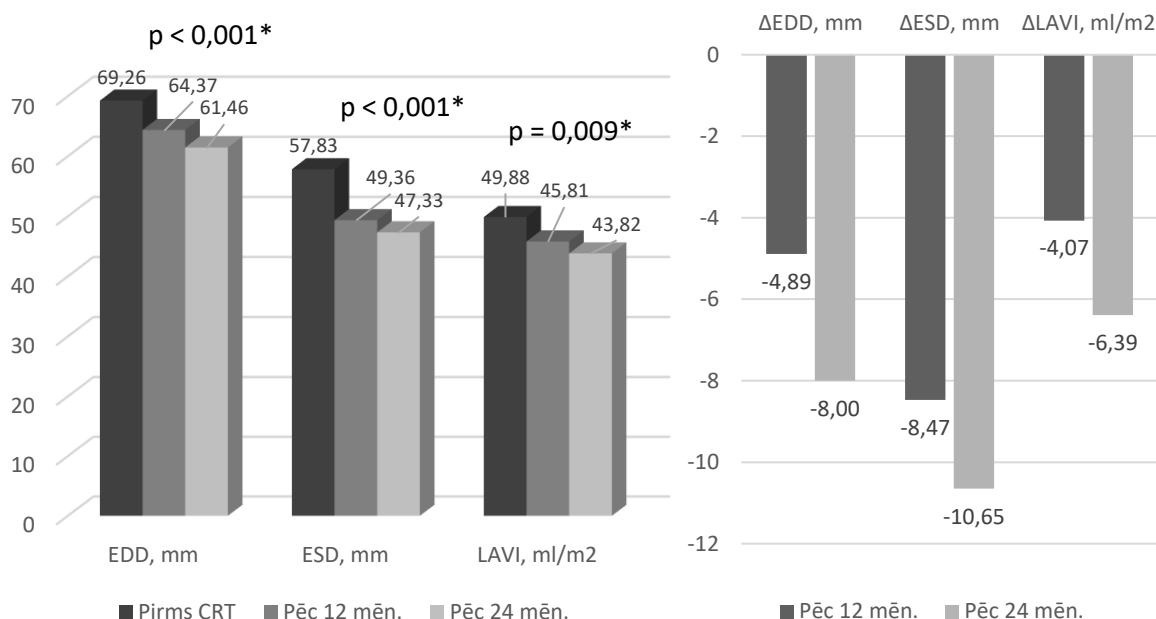
* Aprēķinos izmantots *Paired samples t-tests*.

CRT – sirds resinhronizācijas terapija, SD – standartdeviācija.

3.2.4. Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte pēc ehokardiogrāfiskajiem parametriem

Statistiski nozīmīgi 12 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas samazinājās beigu diastoliskais diametrs (EDD) – par 4,89 mm ($p = 0,006$), pēc 24 mēnešiem – par 8,00 mm ($p < 0,001$), attiecīgi beigu sistoliskais diametrs (ESD) – par 8,47 mm ($p < 0,001$) un 10,65 mm ($p < 0,001$), kreisā priekškambara tilpuma indekss (LAVI) samazinājās par 4,07 ml/m² ($p = 0,138$) un 6,39 ml/m² ($p = 0,009$, skat. 3.10. attēlu).

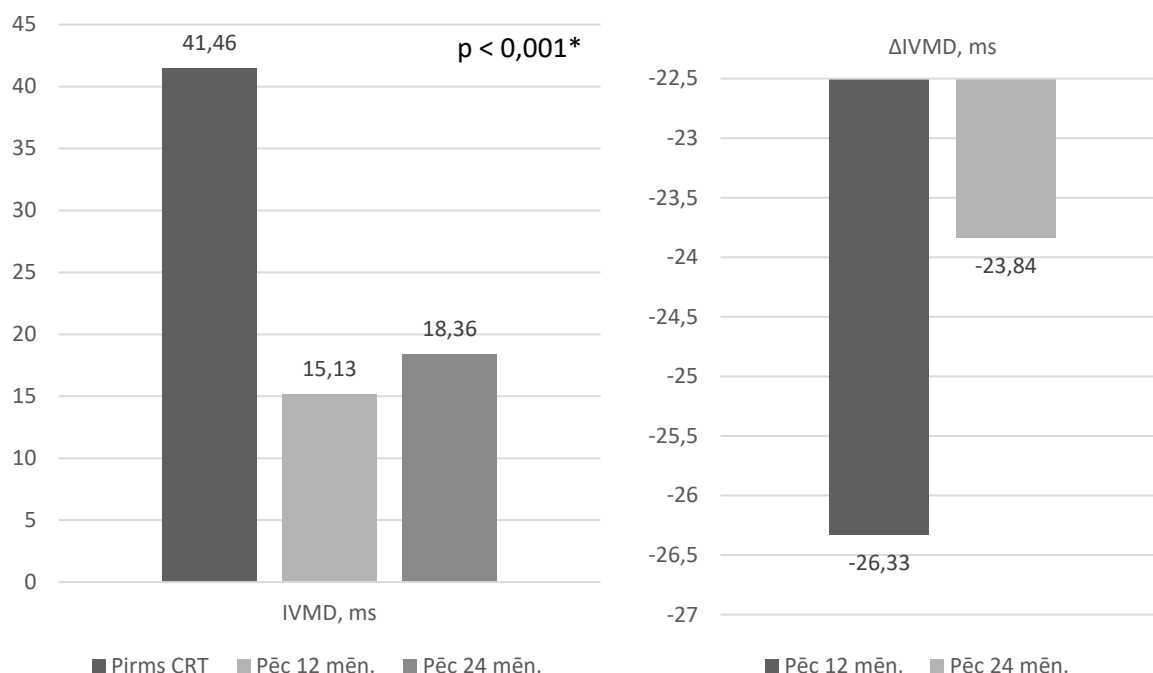
Statistiski nozīmīgi samazinājās intraventrikulāra mehāniskā dissinhronija (IVMD) pēc 12 mēnešiem par 26,33ms ($p < 0,001$) un par 23,84ms ($p < 0,001$) pēc 24 mēnešiem (skat. 3.11. attēlu).



3.10. att. EhoKG parametri un to izmaiņas pirms un pēc CRT implantācijas

* Aprēķinos izmantots *Paired samples t-tests*.

EhoKG – ehokardiogrāfija, CRT – sirds resinhronizācijas terapija, EDD – beigu diastoliskais diametrs, ESD – beigu sistoliskais diametrs, LAVI – kreisā priekškambara tilpuma indekss, Δ – izmaiņas.

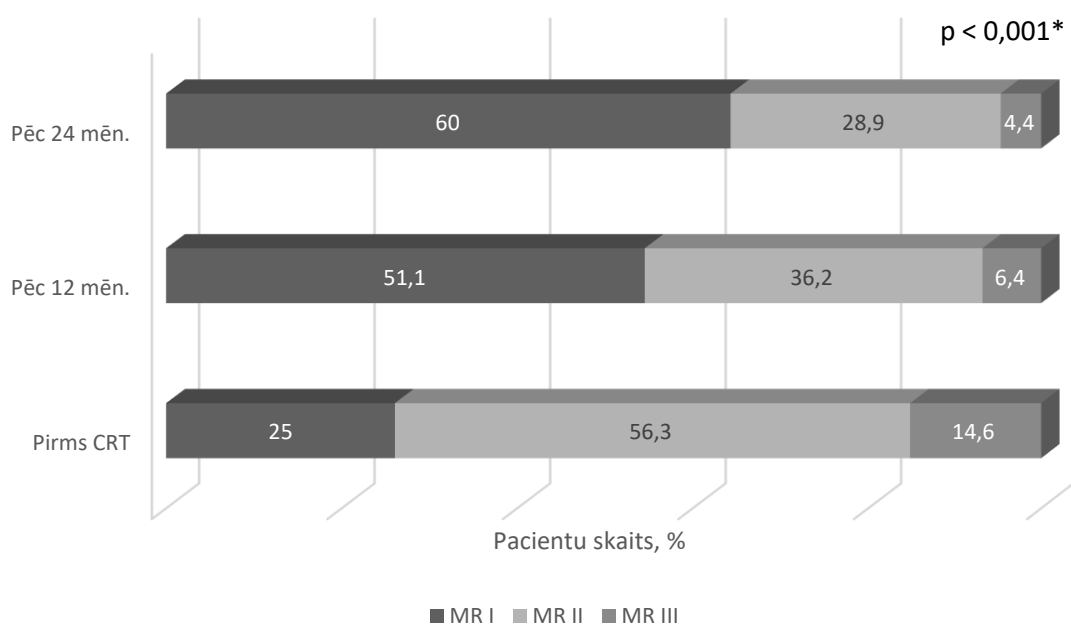


3.11. att. Interventrikulāra dissinhronija un tās izmaiņas pirms un pēc CRT implantācijas

* Aprēķinos izmantots *Paired samples t-tests*.

CRT – sirds resinhronizācijas terapija, IVMD – intraventrikulāra mehāniskā dissinhronija, Δ – izmaiņas.

Pēc CRT implantācijas statistiski nozīmīgi uzlabojās pacientu mitrālās regurgitācijas pakāpe, attiecīgi, iestājoties III pakāpe bija 7 (14,6%), pēc 12 mēnešiem – 3 (6,4%), 24 mēnešus vēlāk – 2 (4,4%) pacientam; $p < 0,001$ (skat.3.12. attēlu).



3.12. att. Mitrālās regurgitācijas pakāpe pirms un pēc CRT implantācijas

* Aprēķinos izmantots *Wilcoxon signed ranks tests*.

CRT – sirds resinhronizācijas terapija, MR – mitrāla regurgitācija.

3.3. Klīnisko faktoru ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti

Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte pēc diviem gadiem atkarībā no pacientu kopas fenotipiskā raksturojuma attēlota 3.2. tabulā. Šie analizētie fenotipiskie faktori nozīmīgi neatšķirās pēc viena gada sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes grupās.

Hroniska nieru slimība (HNS) 3 bija 20 pacientiem, no kuriem 11 (55%) nokļuva “atbildētāju” grupā pēc 24 mēnešiem, HNS 4 bija 1 pacientam, kurš nokļuva “neatbildētāju” grupā.

3.2. tabula

Anamnēzes un demogrāfiskie dati ar $\Delta EF \geq 10\%$ un $\Delta EF < 10\%$ pēc 24 mēnešiem

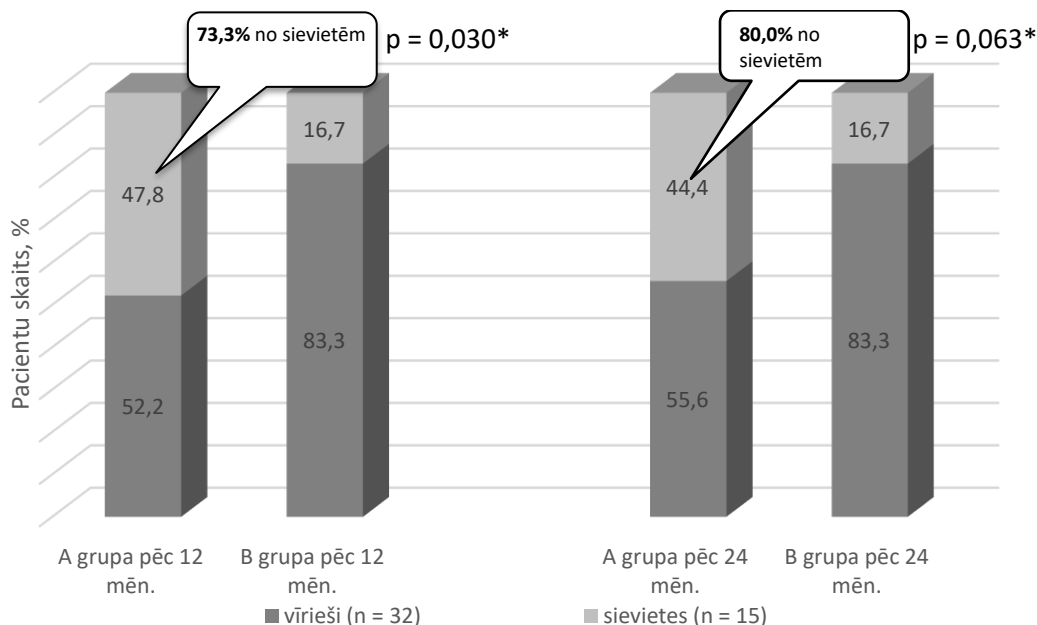
Parametrs	A grupa (n = 27)	B grupa (n = 18)	p vērtība*
Vecums (gadi), vidējais $\pm$ SD	63,41 $\pm$ 9,85	65,00 $\pm$ 8,22	0,560**
ĶMI (kg / m ²), vidējais $\pm$ SD	29,72 $\pm$ 5,12	29,47 $\pm$ 4,69	0,866**
Adipozitāte (ĶMI ≥ 30 kg/m ²), n (%)	13 (48,1)	7 (38,9)	0,540
Adipozitātes pakāpes, n (%)			
I pak.	8 (29,6)	6 (33,3)	0,563
II pak.	4 (14,8)	0	
III pak.	1 (3,7)	1 (5,6)	
Cukura diabēts, n (%)	6 (22,2)	1 (5,6)	0,215
Arteriāla hipertensija, n (%)	18 (66,7)	9 (50,0)	0,264
HSM, n (%)			
NYHA II	3 (11,1)	4 (22,2)	0,466
NYHA III	21 (77,8)	11 (61,1)	
NYHA IV	3 (11,1)	3 (16,7)	
Hroniska nieru slimība, n (%)	11 (40,7)	10 (55,6)	0,329
Revaskularizācija, n (%)			
KAŠ	2 (7,4)	1 (5,9)	
PCI	9 (33,3)	11 (64,7)	0,078
KAŠ + PCI	0	1 (5,9)	
SV aritmijas, n (%)	19 (70,4)	12 (66,7)	0,793
Paātrināta AV vadīšana, n (%)	9 (33,3)	5 (27,8)	0,693
VT/VF anamnēze, n (%)	23 (85,2)	15 (83,3)	0,867

*Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests un ***Independent samples t-tests*.

ΔEF – izsviedes frakcijas izmaiņas, A grupa – ΔEF uzlabošanās $\geq 10\%$, B grupa – ΔEF uzlabošanās $< 10\%$, ĶMI – ķermeņa masas indekss, HSM – hroniska sirds mazspēja, NYHA – Ņujorkas sirds asociācija, PCI – perkutāna koronāra intervence, KAŠ – koronāro artēriju šuntēšana, SV – supraventrikulārs, AV – atrievventrikulārs, VT – ventrikulāra tahikardija, VF – ventrikulāra fibrilācija, SD – standartdeviācija.

Atsevišķu demogrāfisko un anamnēzes faktoru ziņā vērojamas nozīmīgas atšķirīgas tendences CRT “atbildētāju” un “neatbildētāju” grupās. Pēc 12 mēnešiem sievietēm (n = 15) statistiski nozīmīgi biežāk novērota sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte salīdzinot ar vīriešiem (n = 32), attiecīgi 11 (73,3%) vs. 12 (37,5%; p = 0,030), arī pēc 24 mēnešiem saglabājas līdzīga tendence, attiecīgi 12 (80,0%) vs. 15 (50,0%), kas bija tuvu statistiskai

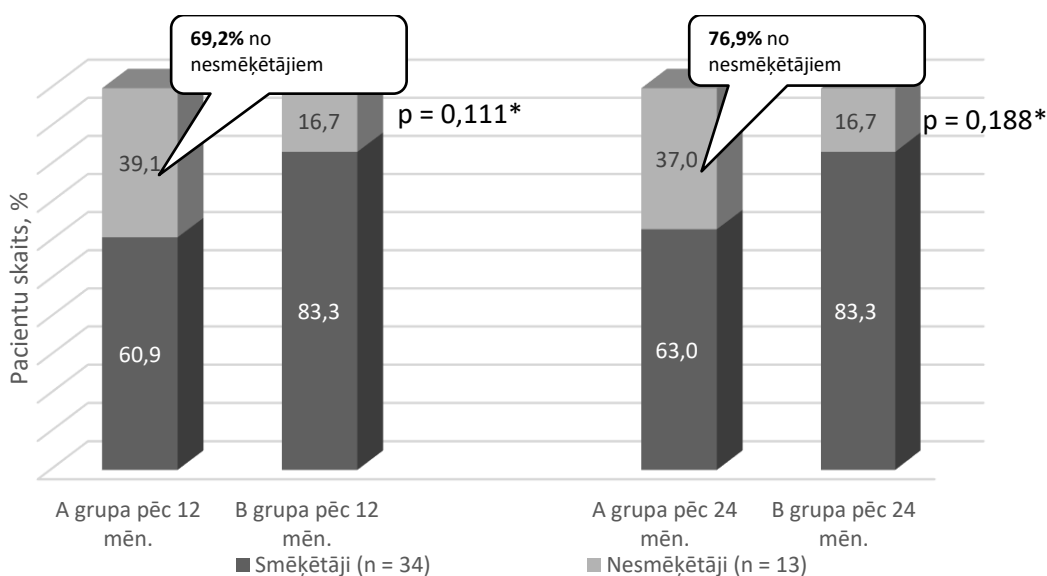
ticamībai ($p = 0,063$; skat. 3.13. attēlu). Pēc 12 mēnešiem pacientiem, kas ilgstoši smēķējuši ($n = 34$) novērota tendence retāk nonākt CRT “atbildētāju” grupā salīdzinot ar nesmēķētājiem ($n = 13$), attiecīgi 14 (41,2%) vs. 9 (69,2%; $p = 0,111$), arī pēc 24 mēnešiem saglabājas līdzīga tendence, attiecīgi 17 (53,1%) vs. 10 (76,9%), lai gan statistiskā ticamība netika sasniegta ($p = 0,188$, skat. 3.14. attēlu).



3.13. att. Dzimuma ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti pēc 12 un 24 mēnešiem

* Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests.

A grupa – ΔEF uzlabošanās $\geq 10\%$, B grupa – ΔEF uzlabošanās $< 10\%$.

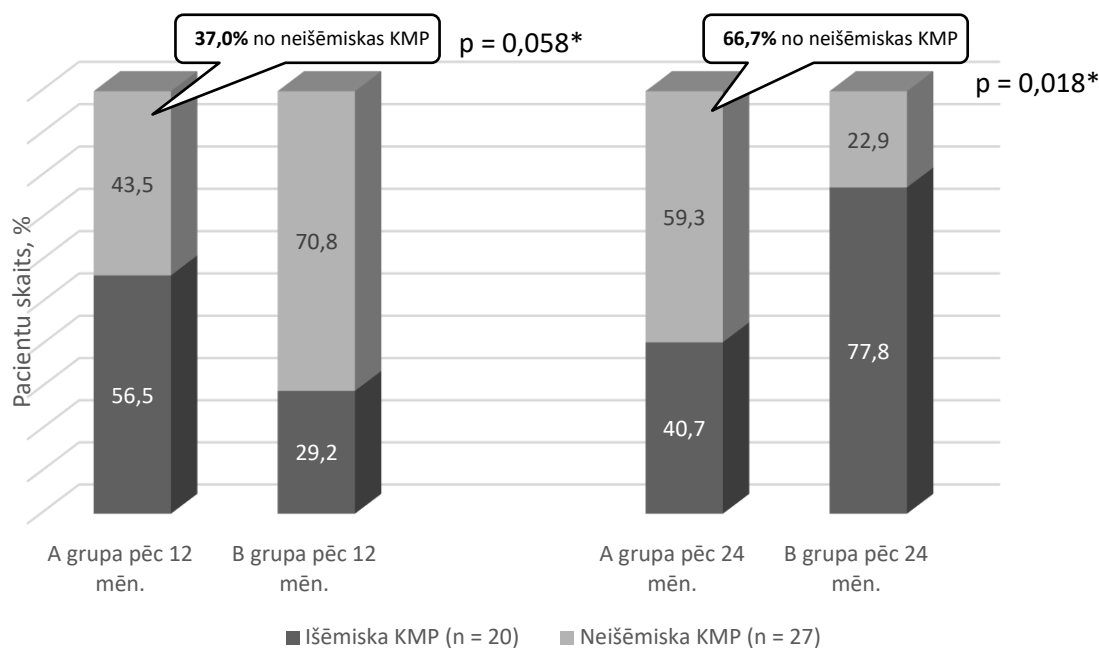


3.14. att. Smēķēšanas ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti pēc 12 un 24 mēnešiem

* Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests.

A grupa – ΔEF uzlabošanās $\geq 10\%$, B grupa – ΔEF uzlabošanās $< 10\%$.

Pacientiem ar sekundāru išēmiskas ģenēzes KMP (n = 20) pēc 12 mēnešiem bija tendence biežāk nonākt CRT “atbildētāju” grupā 13 (65,0%) nekā pacientiem (n = 27) ar citas ģenēzes KMP 10 (37,0%); p = 0,058. Savukārt pēc ilgtermiņa (24 mēnešu) iegūtajiem datiem statistiski nozīmīgi biežāk novērota sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte pacientiem (n = 20) ar neišēmiskas ģenēzes KMP 16 (66,7%) salīdzinot ar išēmiskas KMP (n = 25) pacientiem 11 (44,0%; p = 0,018, skat. 3.15. attēlu).



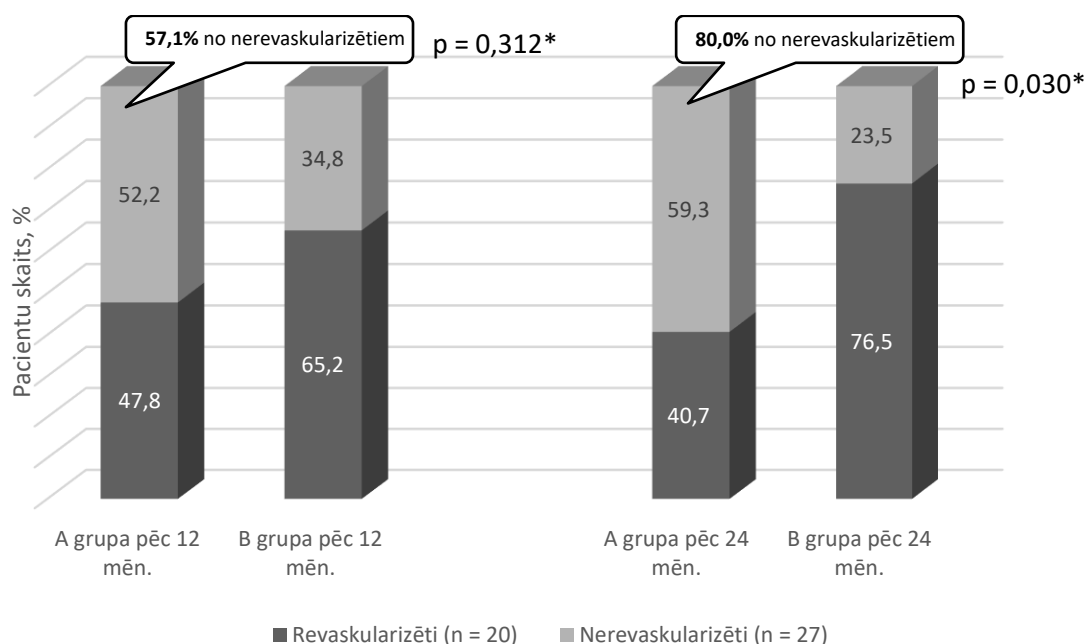
3.15. att. **Kardiomiopātijas ģenēzes ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti pēc 12 un 24 mēnešiem**

*Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests.

A grupa – ΔEF uzlabošanās ≥ 10%, B grupa – ΔEF uzlabošanās < 10%, KMP – kardiomiopātija.

Pacientiem (n = 20), kuriem nebija indicēta revaskularizācija, pēc 24 mēnešiem uzrāda līdzīgu rezultātu – statistiski nozīmīgi biežāk nokļuva CRT “atbildētāju” grupā salīdzinot ar pacientiem, kuriem iepriekš veikta revaskularizācija, attiecīgi 16 (80,0%) vs. 11 (42,3%; p = 0,030, skat. 3.16. attēlu).

Statistiski nozīmīga ietekme starp revaskularizācijas veidiem un sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti netika novērota.



3.16. att. Revaskularizācijas ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti pēc 12 un 24 mēnešiem

*Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests.

A grupa – ΔEF uzlabošanās $\geq 10\%$, B grupa – ΔEF uzlabošanās $< 10\%$.

Fenotipisko un objektīvo datu korelācija ar sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti un EF skaitlisko starpību (Δ) apkopota 3.3. un 3.4 tabulā

3.3. tabula

Subjektīvo un objektīvo parametru saistība ar $\Delta EF \geq 10\%$ un $\Delta EF < 10\%$

Parametrs	r koeficients		r koeficients	
	pēc 12 mēnešiem (n = 47)	p vērtība*	pēc 24 mēnešiem (n = 45)	p vērtība*
SF (reizes/min), vidējais $\pm$ DS	0,131	0,381	0,183	0,230
SAS (mm Hg), vidējais $\pm$ DS	0,307	0,036	0,436	0,003
DAS (mm Hg), vidējais $\pm$ DS	0,129	0,387	0,016	0,916
6 min iešanas tests (m), vidējais $\pm$ DS	0,058	0,700	0,029	0,849
HSM, NYHA FK, n (%)	-0,078	0,602**	0,053	0,731**
ĶMI (kg/m^2), vidējais $\pm$ SD	0,166	0,263	0,112	0,463
Atkārtotas hospitalizācijas, n (%)	-0,259	0,078**	-0,294	0,050**

*Aprēķinos izmatots *Pearson* un ***Spearman* korelācijas tests.

ΔEF – izsviedes frakcijas izmaiņas, SF – sirdsdarbības frekvence, SAS – sistoliskais arteriālais asinsspiediens, DAS – diastoliskais arteriālais asinsspiediens, ĶMI – ķermeņa masas indekss, HSM – hroniska sirds mazspēja, NYHA – Ņujorkas sirds asociācija, FK – funkcionālā klase.

Subjektīvo un objektīvo parametru saistība ar ΔEF

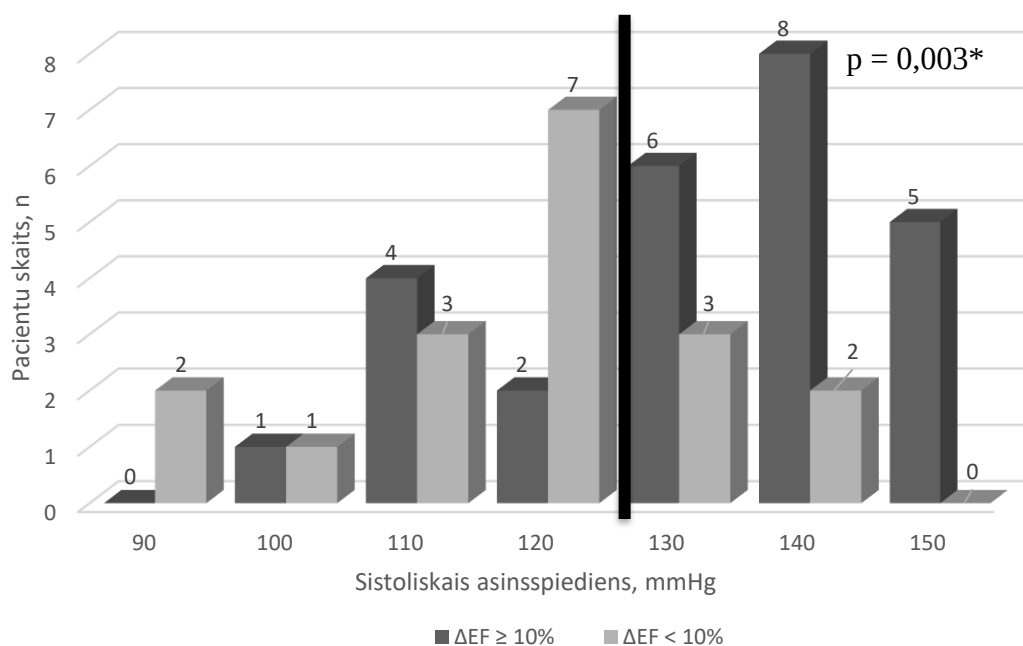
Parametrs	r koeficients		r koeficients	
	pēc 12 mēnešiem (n = 47)	p vērtība*	pēc 24 mēnešiem (n = 45)	p vērtība*
SF (reizes/min), vidējais $\pm$ DS	0,053	0,721	0,159	0,298
SAS (mm Hg), vidējais $\pm$ DS	0,398	0,005	0,398	0,007
DAS (mm Hg), vidējais $\pm$ DS	0,184	0,212	0,072	0,639
6 min iešanas tests (m), vidējais $\pm$ DS	0,023	0,876	-0,025	0,872
HSM, NYHA FK, n (%)	-0,104	0,480**	-0,049	0,747**
ĶMI (kg/m ²), vidējais $\pm$ SD	0,199	0,175**	0,215	0,156**
Atkārtotas hospitalizācijas, n (%)	-0,209	0,155**	-0,309	0,039**

*Aprēķinots izmatots *Pearson* un ***Spearman* korelācijas tests.

ΔEF – izsviedes frakcijas izmaiņas, SF – sirds darbības frekvence, SAS – sistoliskais arteriālais asinsspiediens, DAS – diastoliskais arteriālais asinsspiediens, ĶMI – ķermeņa masas indekss, HSM – hroniska sirds mazspēja, NYHA – Ņujorkas sirds asociācija, FK – funkcionālā klase.

Analizējot sistoliskā asinsspiediena ietekmi uz CRT efektivitāti, novēroja statistiski nozīmīgu vidēji stipru pozitīvu korelāciju ($r = 0,436$; $p = 0,003$) pēc 24 mēnešiem, kas liecina par labāku atbildi CRT terapijai pacientiem ar augstāku sistolisko asinsspiedienu. Statistiski nozīmīgu mērenu negatīvu korelāciju novēro starp atkārtotām stacionēšanām HSM dekompensācijas dēļ un CRT efektivitāti ($\rho = -0,294$; $p = 0,050$), kas liecina par labāku atbildi terapijai pacientiem, kuri mazāk hospitalizēti pirms CRT implantācijas.

Pacientiem ($n = 23$), kuriem uzlabojās $\Delta EF \geq 10\%$, pēc 12 mēnešiem statistiski nozīmīgi tika novērots augstāks vidējais sistoliskais asinsspiediens $130,70 \pm 14,14$ mm Hg salīdzinot ar pacientiem ($n = 24$), kuriem bija $\Delta EF < 10\%$, $121,06 \pm 16,28$ mm Hg; $p = 0,036$, statistiski ticamas atšķirības saglabājas arī pēc 24 mēnešiem, attiecīgi $131,89 \pm 14,73$ vs. $117,78 \pm 14,37$ mm Hg; $p = 0,003$ (skat. 3.17. att.)



3.17. att. **Sistoliskais asinsspiediens atkarībā no sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes pēc 24 mēnešiem**

*Aprēķinos izmantots *Independent samples t-* tests.

ΔEF – izsviedes frakcijas izmaiņas.

Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte pēc diviem gadiem atkarībā no citu pacientu kopas subjektīvo un objektīvo datu raksturojuma attēlota 3.5. tabulā. Šie analizētie fenotipiskie faktori nozīmīgi neatšķīrās pēc viena gada sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes grupās.

3.5. tabula

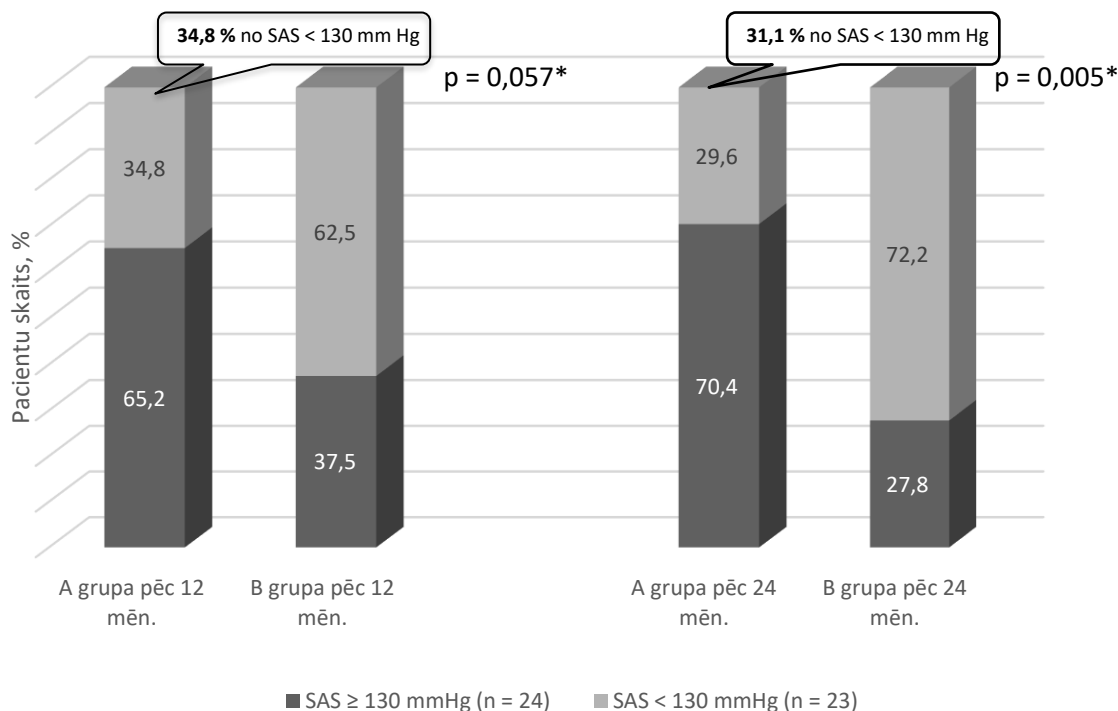
Objektīvo parametru atšķirība ΔEF ≥ 10% un ΔEF < 10% grupās pēc 24 mēnešiem

Parametrs	A grupa (n = 27)	B grupa (n = 18)	p vērtība
SF (reizes/min), vidējais ± SD	72,81 ± 11,27	69,06 ± 8,13	0,201*
SAS (mm Hg), vidējais ± SD	131,89 ± 14,73	117,78 ± 14,37	0,003*
DAS (mm Hg), vidējais ± SD	75,56 ± 8,47	75,28 ± 8,82	0,917*
SF > 70 x/min, n (%)	15 (55,6)	9 (50,0)	0,714**
6 min iešanas tests (m), vidējais ± SD	354,04 ± 112,10	346 ± 137,91	0,856*
Hospitalizācija pirms CRT implantācijas, n (%)	24 (88,9)	17 (94,4)	0,640**

*Aprēķinos izmantots *Independent samplest*-tests, ***Chi-square* tests.

ΔEF – izsviedes frakcijas izmaiņas, A grupa – ΔEF uzlabošanās ≥ 10%, B grupa – ΔEF uzlabošanās < 10%, SF – sirds darbības frekvence, SAS – sistoliskais arteriālais asinsspiediens, DAS – diastoliskais arteriālais asinsspiediens, CRT - sirds resinhronizācijas terapija, SD – standartdeviācija.

Pacienti (n = 23), kuriem iekļaušanas laikā bija tendence uz zemāku sistolisko asinsspiedienu (SAS < 130 mm Hg), statistiski nozīmīgi retāk nonāca CRT “atbildētāju” grupā nekā pacienti (n = 24) ar SAS ≥ 130 mm Hg, attiecīgi 8 (34,8%) vs. 15 (62,5%; p = 0,057) pēc 12 mēnešiem un 8 (31,1%) vs. 19 (79,2%; p = 0,005) pēc 24 mēnešiem (skat. 3.18. attēlu).



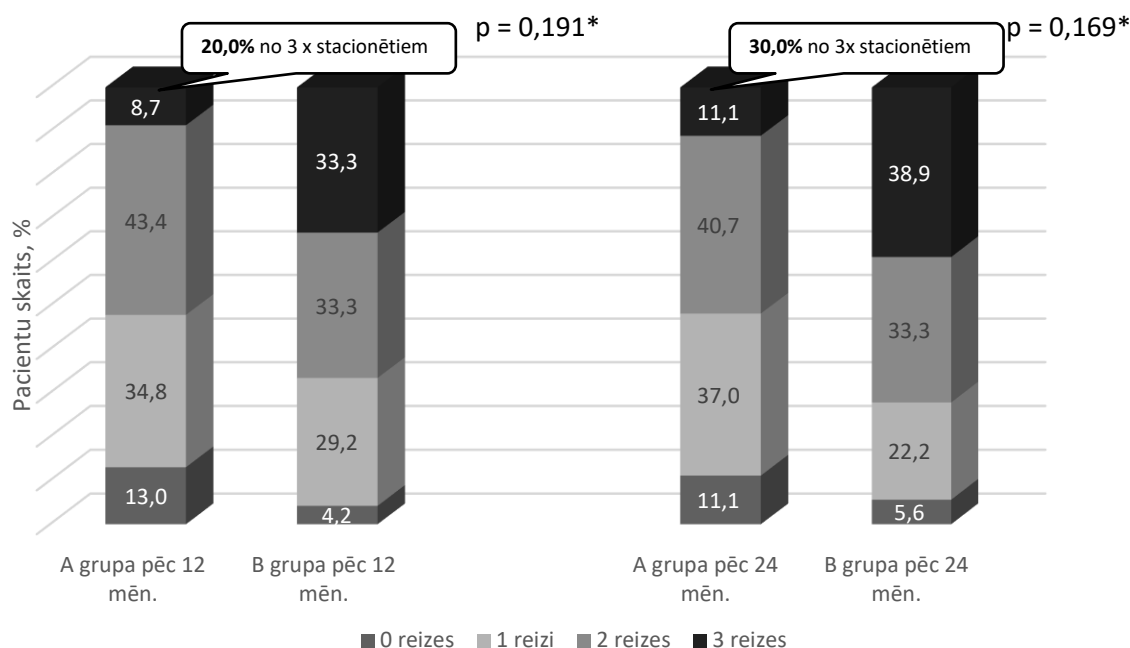
3.18. att. Sistoliskā asinsspiediena ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti pēc 12 un 24 mēnešiem

*Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests.

A grupa – ΔEF uzlabošanās ≥ 10%, B grupa – ΔEF uzlabošanās < 10%,

SAS – sistoliskais arteriālais asinsspiediens.

Pacienti, kuri bija retāk hospitalizēti HSM dekompensācijas dēļ pirms CRT ierīces implantācijas, salīdzinoši biežāk nonāca sirds resinhronizācijas terapijas “atbildētāju” grupā pēc 12 mēnešiem, attiecīgi 3 (75,0%) – bez iepriekšējas stacionēšanās (n = 4) vs. 8 (53,3%) – vienu reizi stacionēti (n = 15) vs. 10 (55,6%) – divas reizes stacionēti (n = 18) vs. 2 (20,0%) – trīs reizes stacionēti (n = 10); lai gan statistiskā ticamība netika sasniegta p = 0,191, līdzīga tendence saglabājas arī pēc 24 mēnešiem, attiecīgi 3 (75,0%) – bez iepriekšējas stacionēšanās (n = 4) vs. 10 (71,4%) – vienu reizi stacionēti (n = 14) vs. 11 (64,7%) – divas reizes stacionēti (n = 17) vs. 3 (30%) – trīs reizes stacionēti (n = 10); p = 0,169 (skat. 3.19. attēlu).

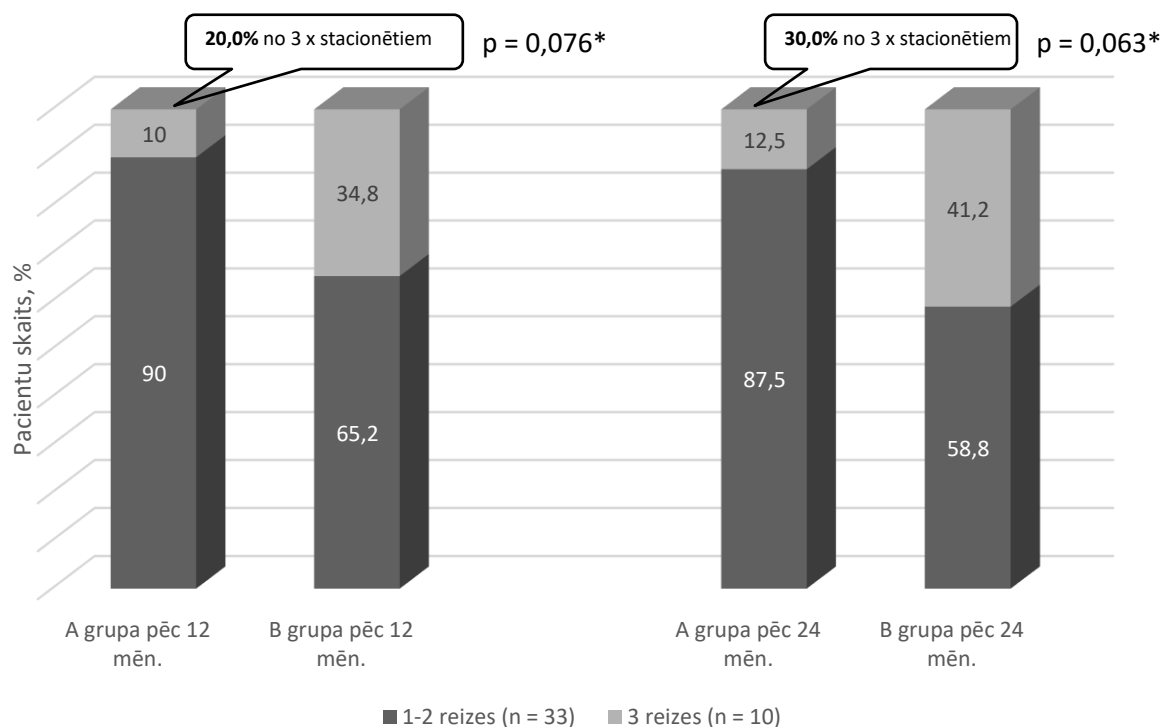


3.19. att. Atkārtotu hospitalizāciju ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti pēc 12 un 24 mēnešiem

*Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests.

A grupa – ΔEF uzlabošanās ≥ 10%, B grupa – ΔEF uzlabošanās < 10%.

Pacienti (n = 10), kuri bija atkārtoti hospitalizēti vairāk nekā 2 reizes HSM dekompensācijas dēļ pirms CRT ierīces implantācijas, salīdzinoši retāk nonāca sirds resinhronizācijas terapijas “atbildētāju” grupā pēc 12 mēnešiem nekā pacienti (n = 33), kuri bija hospitalizēti 1 – 2 reizes, attiecīgi 2 (20,0%) vs. 18 (54,5%); kas bija tuvu statistiskai ticamībai p = 0,076, līdzīga tendence saglabājas arī pēc 24 mēnešiem, attiecīgi 3 (30,0%) vs. 21 (67,7%) p = 0,063 (skat. 3.20. attēlu).

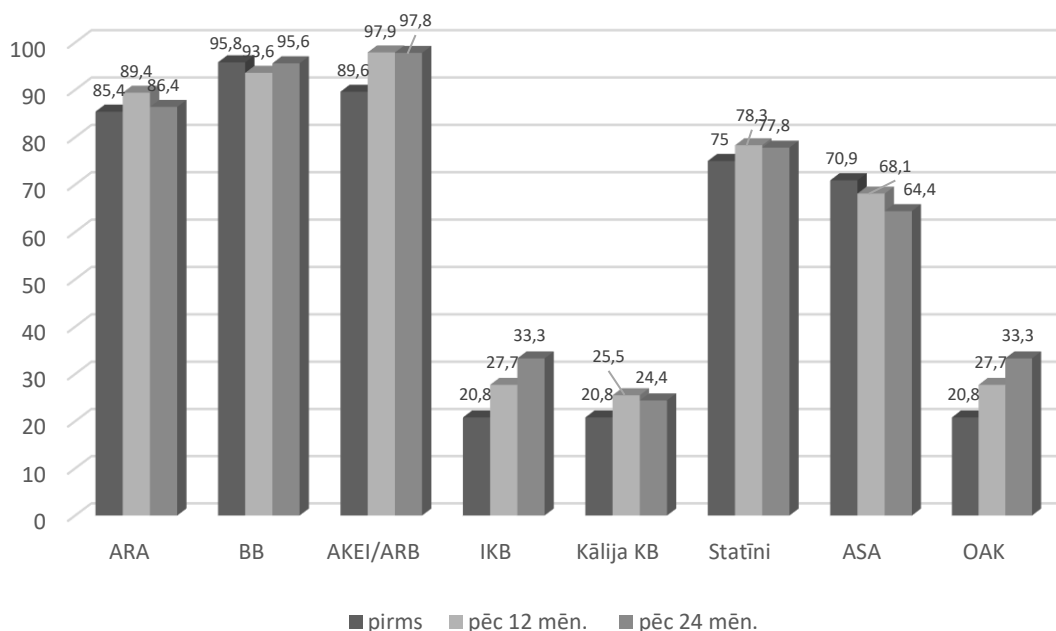


3.20. att. Hospitalizācijas biežuma ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti pēc 12 un 24 mēnešiem

*Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests.

A grupa – Δ EF uzlabošanās $\geq 10\%$, B grupa – Δ EF uzlabošanās $< 10\%$.

Pielietotā sirds mazspējas medikamentozā terapija apkopota 3.21. attēlā.



3.21. att. Sirds mazspējas medikamentozā terapija divu gadu laikā

ARA – aldosterona receptora antagonisti; BAB – beta blokatori; ACEI – angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitori; ARB – angiotensīna receptoru blokatori; KKB – kalcija kanālu blokatori; IKB – If kanālu blokatori; ASA – acetilsalicilskābe; OAK – orālie antikoagulanti.

Kālija kanālu blokatorus iestājoties lietoja 7 (14,0%) pacienti, pēc 24 mēnešiem tos lietoja 4 (12,5%) pacientu, savukārt sirds glikozīdus lietoja 1 (2,0%) pacients, pēc 24 mēnešiem 2 (4,0%) pacienti. Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte būtiski neatšķīrās pēc 12 mēnešiem pacientiem (n = 23), kuri saņēma pēc ESC HSM vadlīnijās rekomendēto optimālo medikamentozo terapiju (AKEI/A2RB, BAB, un ARB) maksimāli tolerējamās devās, salīdzinot ar pacientiem (n = 24), kuri optimālo medikamentozo terapiju netolerēja, attiecīgi 18 (66,7%) vs. 15 (62,5%; p = 0,238), līdzīga tendence novērota arī pēc 24 mēnešiem, attiecīgi 18 (78,3%) vs. 13 (72,2%; p = 0,693, aprēķinos izmantots *Chi-square* tests). Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte atkarībā no prehospitāli lietotajiem medikamentu apkopota 3.6. tabulā.

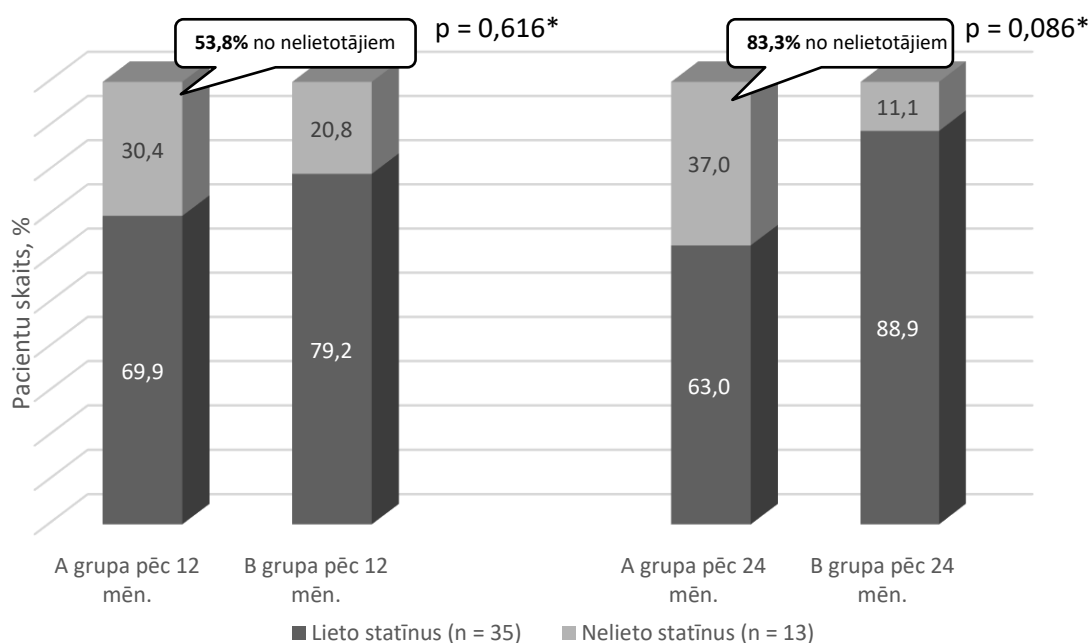
3.6. tabula

Prehospitālās terapijas atšķirība $\Delta EF \geq 10\%$ un $\Delta EF < 10\%$ grupās pēc 24 mēnešiem

Parametrs, n (%)	A grupa (n = 27)	B grupa (n = 18)	p vērtība*
ARB	21 (77,8)	17 (94,4)	0,215
BAB	26 (96,3)	17 (94,4)	1,000
AKEI/ARB	25 (92,6)	15 (83,3)	0,375
KKB	4 (14,8)	3 (16,7)	1,000
Sirds glikozīdi	1 (3,7)	0 (0)	1,000
If – KB	7 (25,9)	3 (16,7)	0,716
Kālija KB	6 (22,2)	4 (22,2)	1,000
Antitrombotiska terapija			
ASA	14 (51,9)	10 (55,6)	
ASA + P2Y12	3 (11,1)	4 (22,2)	0,437
ASA + OAK	2 (7,4)	2 (11,1)	
OAK	8 (29,6)	2 (11,1)	

*Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests. A grupa – ΔEF uzlabošanās $\geq 10\%$, B grupa – ΔEF uzlabošanās $< 10\%$, ΔEF – izsviedes frakcijas izmaiņas, ARA – aldosterona receptora antagonisti; BAB – beta blokatori; AKEI – angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitori; ARB – angiotensīna receptoru blokatori; KKB – kalcija kanālu blokatori; IKB – If kanālu blokatori; ASA – acetilsalicilskābe; OAK – orālie antikoagulanti.

Pacientiem (n = 12), kuriem nebija indicēta statīnu terapija, pēc 24 mēnešiem uzrāda biežāku tendenci nokļūt CRT “atbildētāju” grupā salīdzinot ar pacientiem (n = 33), kuri lieto statīnus, attiecīgi 10 (83,3% vs. 17 (51,5%), kas bija tuvu statistiskai ticamībai p = 0,086 (skat. 3.22. attēlu).

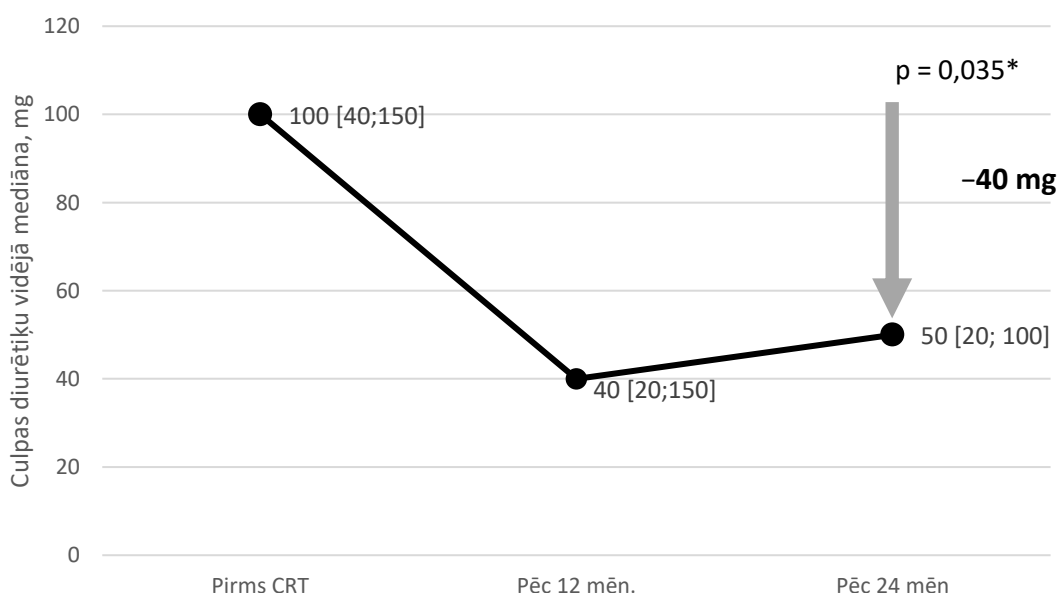


3.22. att. Statīnu ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti pēc 12 un 24 mēnešiem

*Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests.

A grupa – Δ EF uzlabošanās $\geq 10\%$, B grupa – Δ EF uzlabošanās $< 10\%$.

Gada laikā pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas ($n = 47$) cīlpas diurētiku devas vidējā mediāna samazinājās par -25 $[-60; 0]$ mg, kas bija tuvu statistiskai ticamībai $p = 0,056$, savukārt 24 mēnešu laikā ($n = 45$) kopējā vidējā mediāna statistiski nozīmīgi samazinājās par -40 $[-68; 20]$ mg; $p = 0,035$ (skat. 3.23. attēlu).



3.23. att. Cīlpas diurētiku devas pirms un pēc CRT implantācijas

*Aprēķinos izmantots *Wilcoxon signed ranks* tests.

CRT – sirds resinhronizācijas terapija.

Pacientiem ($n = 23$), kuriem uzlabojās $\Delta EF \geq 10\%$, pēc 12 mēnešiem bija zemāka cilpas diurētiķu vidējās devas mediāna 100 [45; 140] mg salīdzinot ar pacientiem ($n = 24$), kuriem bija $\Delta EF < 10\%$, 100 [40; 200] mg; lai gan statistiskā ticamība netika sasniegta, $p = 0,619$, pēc 24 mēnešiem nozīmīgas izmaiņas CRT “atbildētāju” grupās netika novērotas, attiecīgi 100 [45; 140] vs. 100 [40; 200] mg; $p = 0,776$ (aprēķinos izmantots *Mann Whitney U tests*). Cilpas diurētiķu vidējā mediānas deva nozīmīgi nekorelē ar sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti gan pēc 12 mēnešiem ($\rho = -0,076$ $p = 0,625$), gan 24 mēnešus vēlāk ($\rho = 0,044$ $p = 0,780$; aprēķinos izmantots *Spearman's rank* korelācijas tests).

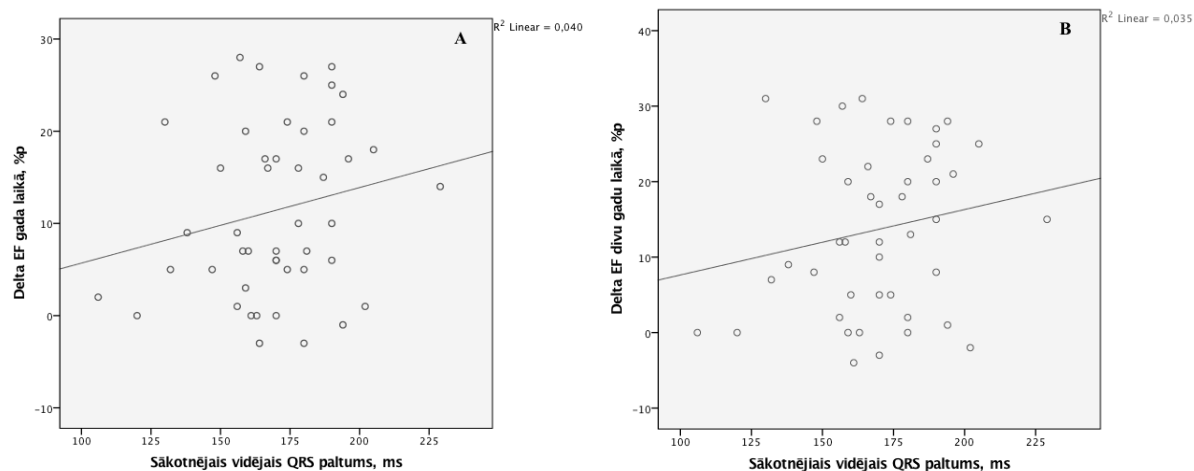
Veicot veselības stāvokļa pašnovērtējuma atšķirību analīzi pacientiem tika uzdoti jautājumi par pacientu subjektīvo pašsajūtu. Izvērtējot atšķirības grupā ar $\geq 10\%$ EF uzlabošanos 12 un 24 mēnešu laikā un grupā bez $\geq 10\%$ EF uzlabošanos 12 un 24 mēnešu laikā, grupas pēc veselības stāvokļa pašnovērtējuma statistiski nozīmīgi neatšķīrās un tas nav saistāms ar piederību vienai vai otrai grupai pēc korelācijas analīzes rezultātiem.

3.4. EKG faktoru ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti

Sākotnēji vidējais QRS platums bija $169,71 \pm 22,54$ ms, robežās no 106 līdz 229 ms, tūlīt pēc operācijas vidējais QRS platums samazinājās līdz $154,21 \pm 19,05$ ms, robežās no 104 līdz 203 ms. Pēc 12 mēnešiem QRS platums bija $151,35 \pm 20,33$ ms, pēc 24 mēnešiem – $152,27 \pm 16,79$ ms.

Analizējot sākotnējā vidējā QRS platuma ietekmi uz CRT efektivitāti, novēroja statistiski nozīmīgu mērenu pozitīvu korelāciju pēc 12 mēnešiem ($r = 0,322$; $p = 0,027$) un 24 mēnešiem ($r = 0,297$; $p = 0,048$), kas liecina par labāku atbildi CRT terapijai pacientiem ar platāku QRS (skat. 3.24. attēlu).

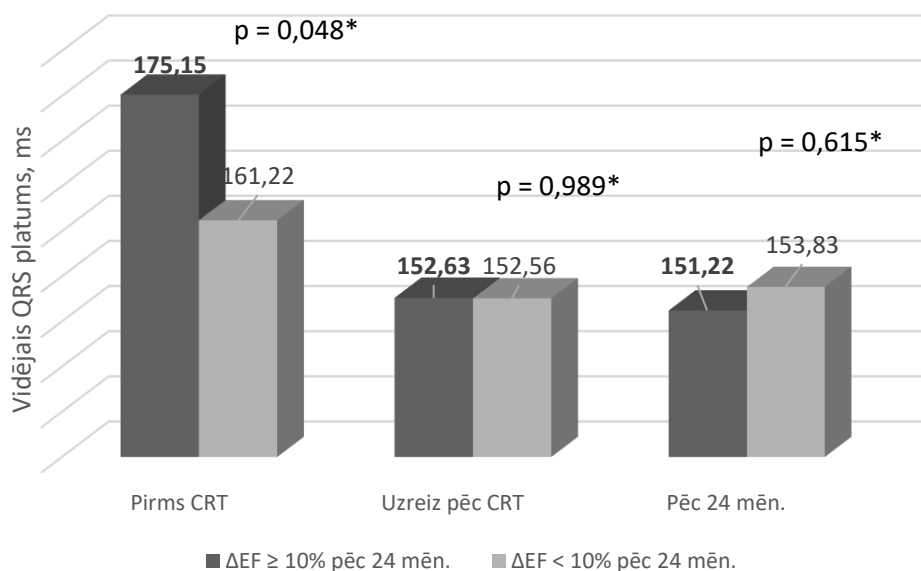
Pēc CRT implantācijas nozīmīga QRS platuma korelācija ar $\Delta EF \geq 10\%$ uzlabošanos apsekošanas laikā netika novērota.



3.24. att. QRS platuma ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti pēc 12 (A) un 24 (B) mēnešiem

*Aprēķinos izmatots Pearson korelācijas tests.

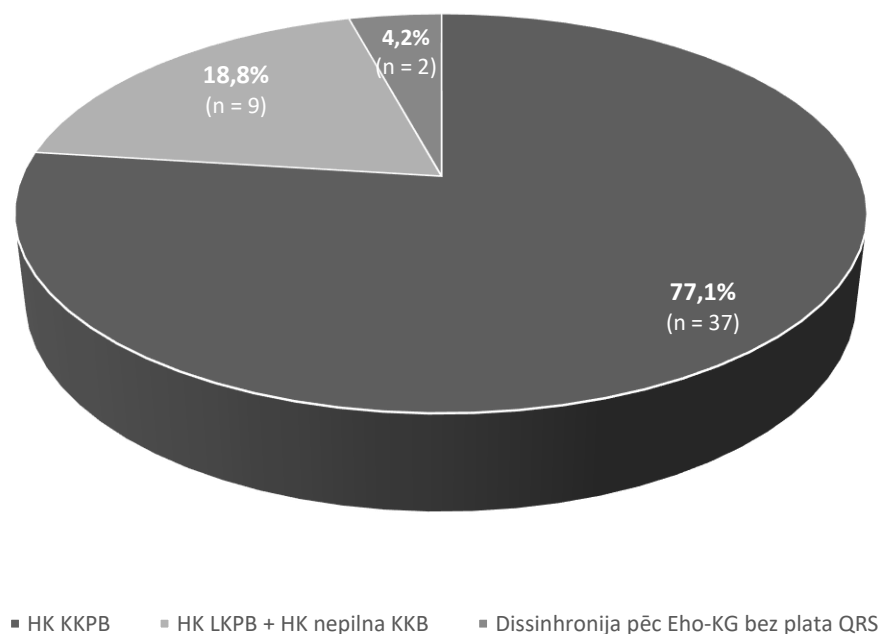
Pacientiem ($n = 23$), kuriem uzlabojās $\Delta EF \geq 10\%$, pēc 12 mēnešiem statistiski nozīmīgi novērots platāks vidējais QRS $177,04 \pm 21,20$ ms salīdzinot ar pacientiem ($n = 24$), kuriem bija $\Delta EF < 10\%$, $162,54 \pm 22,38$ ms; $p = 0,027$, statistiski nozīmīgas atšķirības saglabājas arī pēc 24 mēnešiem, attiecīgi $175,15 \pm 20,29$ vs. $161,22 \pm 25,40$ ms; $p = 0,048$ (skat. 3.25. attēlu).



3.25. att. QRS platums pirms un pēc CRT implantācijas

*Aprēķinos izmantots Independent samples t-tests. ΔEF – izviedes frakcijas izmaiņas, CRT – sirds resinhronizācijas terapija

Pētījumā iekļauto pacientu QRS morfoloģiskais iedalījums apkopots 3.26. attēlā. Pētījuma populācijā nebija pacienti ar izolētu Hisa kūlīša labā zara pilnu blokādi (HK LZPB).

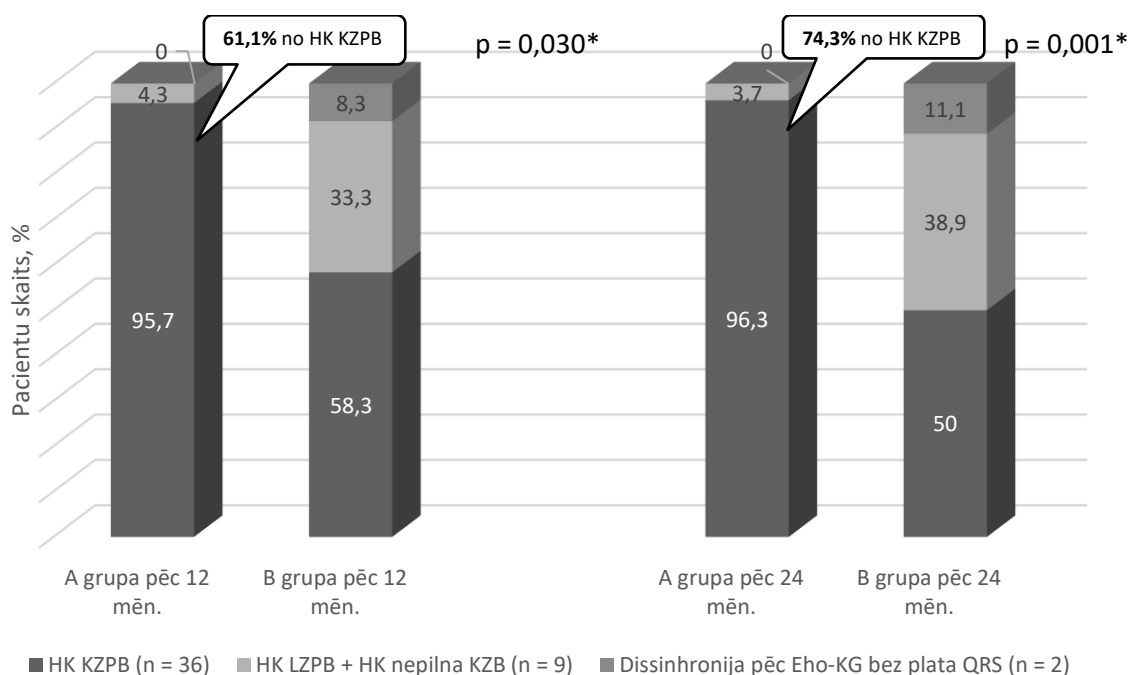


3.26. att. QRS morfoloģija

HK KZPB – Hisa kūlīša kreisā zara pilna blokāde, HK LZPB – Hisa kūlīša labā zara pilna blokāde, EhoKG – ehokardiogrāfija

Pacientiem ar HK KZPB pēc EKG ($n = 36$) statistiski nozīmīgi biežāk nonāca sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes grupā salīdzinot ar pacientiem, kuriem nebija HK KZPB pēc 12 mēnešiem ($n = 11$), attiecīgi 22 (95,7%) vs. 1 (4,3%); $p = 0,005$), arī pēc 24 mēnešiem saglabājas līdzīgi rezultāti, attiecīgi 26 (96,3%) vs. 1 (3,7%); $p < 0,001$, aprēķinots *Chi-square tests*).

Pēc 12 mēnešiem pacientiem ar HK KZPB pēc EKG ($n = 36$) statistiski nozīmīgi biežāk novērota sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija HK LZPB ar HK nepilnu KKB ($n = 9$) vai dissinhronija ehokardiogrāfiski bez plata QRS ($n = 2$), attiecīgi 22 (61,1%) vs. 1 (11,1%) vs. 0 (0%); $p = 0,030$), arī pēc 24 mēnešiem saglabājas līdzīga tendence, attiecīgi 26 (74,3%) vs. 1 (12,5%) vs. 0 (0%); $p = 0,001$, skat. 3.27. attēlu).



3.27. att. QRS morfoloģijas ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti pēc 12 un 24 mēnešiem

*Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests.

A grupa – ΔEF uzlabošanās $\geq 10\%$, B grupa – ΔEF uzlabošanās $< 10\%$, HK KZPB – Hisa kūlīša kreisā zara pilna blokāde, HK LZPB – Hisa kūlīša labā zara pilna blokāde, EhoKG – ehokardiogrāfija.

3.5. EhoKG faktoru ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti

Sākotnējie ehokardiogrāfiskie parametri apkopoti 3.7. tabulā. Bez ehokardiogrāfiski vizualizējamām rētām kreisā kambara sienā bija 11 (22,9%) pacientu, mitrāla regurgitācija (MR) nebija 2 (4,2%) pacientiem, interventrikulāra mehāniskā dissinhronija (IVMD) bija robežās no 0 līdz 85 ms.

3.7. tabula

Ehokardiogrāfiskie parametri pirms CRT implantācijas

Parametrs	Rādītāji
MI rētas, n (%):	
Priekšējās siena, n (%)	7 (4,6)
Galotne, n (%)	5 (10,6)
Plaša priekšējā siena, n (%)	10 (20,8)
Mugurējā siena, n (%)	2 (4,2)
Difūza hipokinēzija, n (%)	13 (27,1)
IVMD (ms), vidējais $\pm$ DS	41,04 $\pm$ 21,33
EDD (mm), vidējais $\pm$ DS	69,15 $\pm$ 5,86
ESD (mm), vidējais $\pm$ DS	57,65 $\pm$ 7,44
LAVI (ml/m ²), vidējais $\pm$ DS	50,09 $\pm$ 13,49
EF (%), vidējais $\pm$ DS	24,81 $\pm$ 5,23

Parametrs	Rādītāji
MR pakāpe, n (%):	
I	12 (25,0)
II	27 (56,3)
III	7 (14,6)

CRT – sirds resinhronizācijas terapija, MI – miokarda infarkts, IVMD – interventrikulāra mehāniskā dissinhronija EDD – beigu diastoliskais diametrs, ESD – beigu sistoliskais diametrs, LAVI – kreisā priekškambara tilpuma indekss, MR – mitrāla regurgitācija.

Ehokardiogrāfijas parametru korelācija ar sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti apkopota 3.8. tabulā.

3.8. tabula

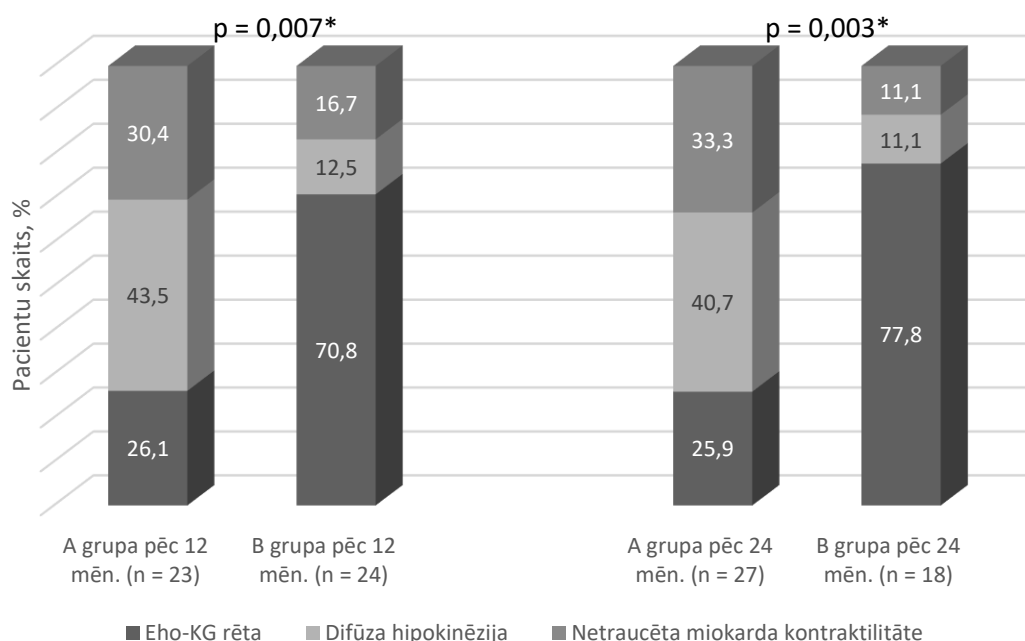
Ehokardiogrāfijas parametru saistība ar $\Delta EF \geq 10\%$ un $\Delta EF < 10\%$

Parametrs	r koeficients pēc 12 mēnešiem (n = 47)	p vērtība	r koeficients pēc 24 mēnešiem (n = 45)	p vērtība
EDD (mm), vidējais $\pm$ DS	0,074	0,620	0,113	0,462
ESD (mm), vidējais $\pm$ DS	0,174	0,243	0,241	0,111
LAVI (ml/m ²), vidējais $\pm$ DS	0,142	0,341	0,124	0,140
MR pakāpe, n (%)	0,088	0,556**	-0,018	0,908**
IVMD (ms), vidējais $\pm$ DS	0,427	0,003	0,560	< 0,001

*Aprēķinos izmantots *Pearson* un ***Spearman* korelācijas tests.

ΔEF – izsviedes frakcijas izmaiņas, CRT – sirds resinhronizācijas terapija, IVMD – kreisā priekškambara tilpuma indekss, MR – mitrāla regurgitācija.

Analizējot sākotnējā IVMD ietekmi uz CRT efektivitāti, novēroja statistiski nozīmīgu mērenu pozitīvu korelāciju pēc 12 mēnešiem ($r = 0,427$ $p = 0,003$) un stipru korelāciju pēc 24 mēnešiem ($r = 0,560$ $p < 0,001$). Pacienti ar pēcinfarkta rētu pēc ehokardiogrāfijas datiem bija 24 (50,0%), difūza kreisā kambara hipokinēzija bija 13 (27,1%) pacientu, savukārt 11 (22,9%) pacientu miokarda kontraktilitāte nebija traucēta. Pacienti ($n = 23$) ar rētu kreisā kambara sienā statistiski nozīmīgi retāk nonāca sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes grupā 6 (26,1%) salīdzinot ar pacientiem ($n = 24$) bez rētas 17 (73,9%; $p = 0,002$) pēc 12 mēnešiem un 7 (25,9%) vs. 20 (74,1%; $p = 0,001$) pēc 24 mēnešiem. Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti atkarībā no miokarda kontraktilitātes skatīt 3.28. attēlā.



3.28. att. Miokarda kontraktilitātes ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti pēc 12 un 24 mēnešiem

*Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests.

A grupa – ΔEF uzlabošanās $\geq 10\%$, B grupa – ΔEF uzlabošanās $< 10\%$, EhoKG – ehokardiogrāfija.

Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte pēc gada un diviem gadiem atkarībā no pacientu kopas ehokardiogrāfiskā raksturojuma attēlotas 3.9. un 3.10. tabulā.

3.9. tabula

Ehokardiogrāfiskie dati ar $\Delta EF \geq 10\%$ un $\Delta EF < 10\%$ pēc 12 mēnešiem

Parametrs	A grupa (n = 23)	B grupa (n = 24)	p vērtība
MI rētas, n (%)	6 (26,1)	17 (70,8)	0,002*
MI rētas lokalizācija, n (%):			
Priekšējās siena, n (%)	3 (50,0)	4 (23,5)	
Galotne, n (%)	1 (16,7)	4 (23,5)	0,019*
Plaša priekšējā siena, n (%)	0 (0)	9 (52,9)	
Mugurējā siena, n (%)	2 (33,3)	0 (0)	
EDD (mm), vidējais $\pm$ DS	69,70 $\pm$ 5,70	68,83 $\pm$ 6,13	0,620**
EDD pēc 12 mēn. (mm), vidējais $\pm$ DS	60,31 $\pm$ 14,22	68,25 $\pm$ 7,34	0,020**
ESD (mm), vidējais $\pm$ DS	59,13 $\pm$ 6,82	56,58 $\pm$ 7,87	0,243**
ESD pēc 12 mēn. (mm), vidējais $\pm$ DS	42,17 $\pm$ 10,91	56,25 $\pm$ 10,24	< 0,001**
LAVI (ml/m ²), vidējais $\pm$ DS	51,83 $\pm$ 12,24	48,02 $\pm$ 14,72	0,341**
LAVI pēc 12 mēn. (ml/m ²), vidējais $\pm$ DS	38,48 $\pm$ 9,41	52,83 $\pm$ 20,83	0,004**
MR pakāpe, n (%)			0,467*
I	5 (21,7)	6 (25,0)	
II	15 (65,2)	12 (50,0)	
III	3 (13,0)	4 (16,7)	

Parametrs	A grupa (n = 23)	B grupa (n = 24)	p vērtība
MR pakāpe pēc 12 mēn., n (%)			0,027*
I	16 (69,6)	8 (33,3)	
II	7 (30,4)	10 (41,7)	
III	0	3 (12,7)	
EF < 30%, n (%)	19 (82,6)	18 (75,0)	0,524*
IVMD (ms), vidējais ± DS	50,48 ± 22,39	32,43 ± 16,21	0,003**
IVMD pēc 12 mēn. (ms), vidējais ± DS	19,61 ± 16,30	11,38 ± 8,03	0,032**

*Aprēķinos izmantots *Chi-square* un ** *Independent samplest-tests*,

A grupa – ΔEF uzlabošanās ≥ 10%, B grupa – ΔEF uzlabošanās < 10%, EF – izsviedes frakcija, ΔEF – izsviedes frakcijas izmaiņas, IVMD – interventrikulāra mehāniskā dissinhronija EDD – beigu diastoliskais diametrs, ESD – beigu sistoliskais diametrs, LAVI – kreisā priekškambara tilpuma indekss, MR – mitrāla regurgitācija

3.10. tabula

Ehokardiogrāfiskie dati ar ΔEF ≥ 10% un ΔEF < 10% pēc 24 mēnešiem

Parametrs	A grupa (n = 27)	B grupa (n = 18)	p vērtība
MI rētas, n (%)	7 (25,9)	14 (77,8)	0,001*
MI rētas lokalizācija, n (%):			
Priekšējās siena, n (%)	4 (57,1)	3 (21,4)	
Galotne, n (%)	1 (14,3)	4 (28,6)	0,125*
Plaša priekšējā siena, n (%)	1 (14,3)	7 (50,0)	
Mugurējā siena, n (%)	1 (14,3)	0 (0)	
EDD (mm), vidējais ± DS	70,00 ± 5,67	68,67 ± 6,23	0,462**
EDD pēc 24 mēn. (mm), vidējais ± DS	57,18 ± 12,87	67,89 ± 7,36	0,003**
ESD (mm), vidējais ± DS	59,44 ± 7,62	55,78 ± 7,03	0,111**
ESD pēc 24 mēn. (mm), vidējais ± DS	41,99 ± 11,31	55,33 ± 11,03	< 0,001**
LAVI (ml/m ²), vidējais ± DS	51,59 ± 13,26	48,14 ± 14,59	0,415**
LAVI pēc 24 mēn. (ml/m ²), vidējais ± DS	37,59 ± 7,45	53,17 ± 18,63	0,003**
MR pakāpe, n (%)			
I	5 (18,5)	5 (27,8)	
II	16 (59,3)	10 (55,6)	0,615*
III	4 (14,8)	3 (16,7)	
MR pakāpe pēc 24 mēn., n (%)			
I	22 (81,5)	5 (27,8)	0,001*
II	3 (11,1)	10 (55,6)	
III	0	2 (11,1)	
EF < 30%	22 (81,5)	13 (72,2)	0,464*
IVMD (ms), vidējais ± DS	51,37 ± 19,45	27,65 ± 13,5	< 0,001**
IVMD pēc 24 mēn. (ms), vidējais ± DS	18,74 ± 21,09	17,56 ± 10,43	0,804**

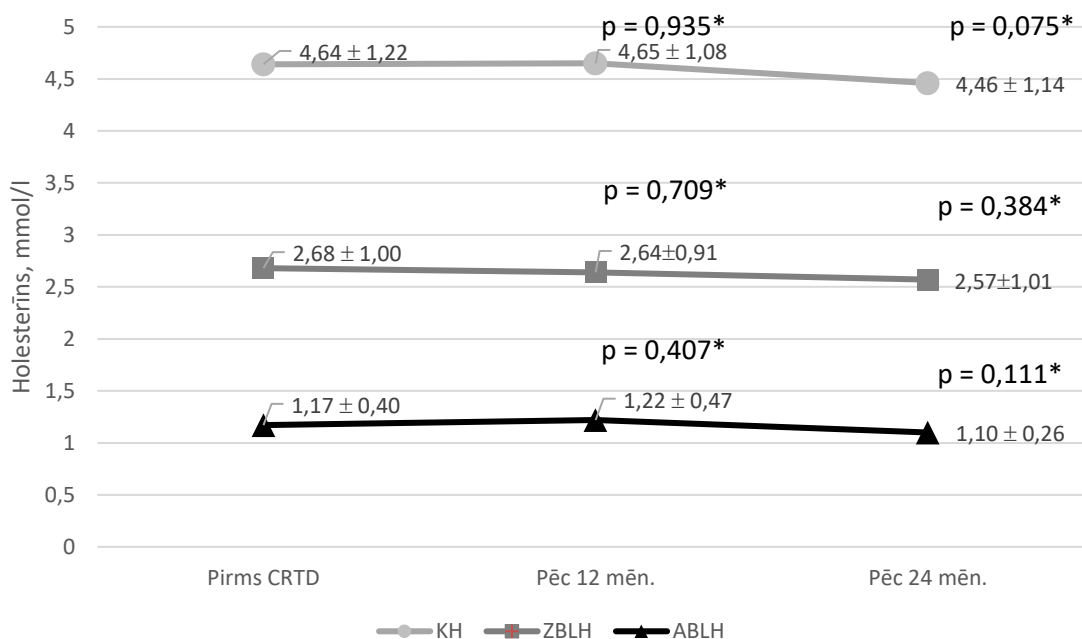
*Aprēķinos izmantots *Chi-square* un ** *Independent samplest-tests*.

A grupa – ΔEF uzlabošanās ≥ 10%, B grupa – ΔEF uzlabošanās < 10%, EF – izsviedes frakcija, ΔEF – izsviedes frakcijas izmaiņas, IVMD – interventrikulāra mehāniskā dissinhronija, EDD – beigu diastoliskais diametrs, ESD – beigu sistoliskais diametrs, LAVI – kreisā priekškambara tilpuma indekss, MR – mitrāla regurgitācija.

Pacienti ar plašu pēcinfarkta rētu ehokardiogrāfiski statistiski nozīmīgi retāk nonāca CRT “atbildētāju” grupā pēc 12 mēnešiem, līdzīga tendence saglabājās arī pēc 24 mēnešiem, lai gan statistiskā ticamība netika sasniegta. Nozīmīgas atšķirības starp sākotnējiem sirds kreiso daļu izmēriem un MR pakāpi un CRT efektivitāti netika novērotas. Pacienti, kuri nokļuva CRT “atbildētāju” grupā, statistiski nozīmīgi samazinājās sirds kreiso daļu izmēri un MR pakāpe salīdzinot ar pacientiem, kuriem $\Delta EF < 10\%$. Pacientiem ($n = 23$), kuriem uzlabojās $\Delta EF \geq 10\%$, pēc 12 mēnešiem statistiski nozīmīgi novērota lielāka interventrikulāra mehāniskā dissinhronija (IVMD) $50,48 \pm 23,39$ ms salīdzinot ar pacientiem ($n = 24$), kuriem bija $\Delta EF < 10\%$, $32,42 \pm 16,21$ ms; $p = 0,003$, statistiski ticamas atšķirības saglabājās arī pēc 24 mēnešiem, attiecīgi $51,37 \pm 19,45$ vs. $27,65 \pm 13,5$ ms; $p < 0,00$.

3.6. Laboratorisko faktoru ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti

Laboratorisko parametru izmaiņas pirms un pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas apkopotas 3.29. attēlā un 3.11. tabulā.



3.29. att. Holesterīnu frakcijas pirms un pēc CRT implantācijas

*Aprēķinos izmantots *Paired samples t-tests*.

CRT – sirds resinhronizācijas terapija, KH – kopējais holesterīns, ABLH – augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns, ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns.

Laboratorisko datu izmaiņas pirms un pēc CRT implantācijas

Parametrs	Iestājoties*	Pēc 12 mēnešiem*	p vērtība	Pēc 24 mēnešiem*	p vērtība
TG, mmol/l	1,20 [0,70; 1,58]	1,20 [0,90; 1,70]	0,179**	1,20 [0,96; 1,70]	0,212**
Hb, g/l	13,92 ± 1,53	13,48 ± 1,39	0,019***	13,63 ± 1,44	0,129***
Glikoze, mmol/l	6,19 ± 1,93	5,75 ± 1,10	0,039***	5,64 ± 1,12	0,025***
CRO, mg/l	2,70 [1,60; 5,95]	2,1 [1,13; 4,13]	0,005**	1,70 [1,00; 2,70]	0,006**

* Mediāna un starpkvartīļu intervāls vai vidējais un SD, **Aprēķinos izmantots *Wilcoxon signed rank tests* un *** *Paired samples t-tests*. TG – triglicerīdi, Hb – hemoglobīns, CRO – C reaktīvais olbaltums.

Sirds mazspējas marķeru, lipidogrammas un citu laboratorisko parametru korelācija ar CRT efektivitāti apkopota 3.12. tabulā. Analizējot kopējā holesterīna ietekmi uz CRT efektivitāti, novēroja statistiski nozīmīgu mērenu pozitīvu korelāciju gan pēc 12 mēnešiem ($r = 0,375$; $p = 0,009$), gan pēc 24 mēnešiem ($r = 0,326$; $p = 0,029$), kas liecina par labāku atbildi CRT terapijai pacientiem, kuriem nebija indicēta statīnu terapija koronāras sirds slimības dēļ.

3.12. tabula

Laboratorisko datu saistība ar $\Delta EF \geq 10\%$ un $\Delta EF < 10\%$ pēc 12 un 24 mēnešiem

Parametrs	r koeficients pēc 12 mēnešiem	p vērtība	r koeficients pēc 24 mēnešiem	p vērtība
BNP (pg/ml)	-0,013	0,933**	0,030	0,846**
KH (mmol/l)	0,375	0,009*	0,326	0,029*
ZBLH (mmol/l)	0,208	0,171*	0,172	0,269*
ABLH (mmol/l)	0,212	0,152*	0,158	0,301*
TG (mmol/l)	0,124	0,405**	0,180	0,236**
Hb (g/dl)	0,097	0,516*	-0,082	0,594*
Glikoze (mmol/l)	0,176	0,237*	0,072	0,637*
CRO (mg/l)	0,115	0,458**	0,106	0,504**

*Aprēķinos izmantots Pearson un **Spearman's rank korelācijas tests.

ΔEF – izsviedes frakcijas izmaiņas, BNP – B tipa nātrijurētiskais peptīds, KH – kopējais holesterīns, ABLH – augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns, ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns, TG – triglicerīdi, Hb – hemoglobīns, CRO – C reaktīvais olbaltums.

Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte pēc 12 un 24 mēnešiem atkarībā no laboratoriskajiem datiem attēlota 3.13. un 3.14. tabulās. Statistiski nozīmīgi augstāks vidējais kopējais holesterīns bija pacientiem ar $\Delta EF \geq 10\%$ $5,10 \pm 1,32$ mmol/l nekā pacientiem ar $\Delta EF < 10\%$ $4,19 \pm 0,95$ mmol/l pēc 12 mēnešiem $p = 0,010$ un attiecīgi arī pēc 24 mēnešiem $4,99 \pm 1,28$ mmol/l vs. $4,17 \pm 1,03$ mmol/l; $p = 0,029$, kas pamato iepriekš iegūtos rezultātus, ka pacienti, kuriem nav indicēta hipolipidemizējošā terapija, labāk atbild CRT terapijai.

Laboratorisko rādītāju atšķirība $\Delta EF \geq 10\%$ un $\Delta EF < 10\%$ grupās pēc 12 mēnešiem

Parametrs	A grupa * (n = 23)	B grupa * (n = 24)	p vērtība
BNP (pg/ml)	890,00 [696,00; 1541,00]	992,50 [416,75; 1890,75]	0,932***
KH (mmol/l)	5,10 $\pm$ 1,32	4,19 $\pm$ 0,95	0,010**
ZBLH (mmol/l)	2,89 $\pm$ 1,14	2,48 $\pm$ 0,81	0,175**
ABLH (mmol/l)	1,26 $\pm$ 0,44	1,09 $\pm$ 0,34	0,152**
TG (mmol/l)	1,40 [0,80; 1,70]	1,10 [0,70; 1,40]	0,399***
Hb (g/dl),	14,07 $\pm$ 1,77	13,78 $\pm$ 1,29	0,516**
Glikoze (mmol/l)	6,56 $\pm$ 2,51	5,88 $\pm$ 1,16	0,247**
CRO (mg/l)	3,2 [1,65; 6,50]	2,1 [1,6; 5,5]	0,452***

* Mediāna un starpkvartiļu intervāls,

**Aprēķinos izmantots *Independent samples t-tests* un *Mann Whitney U tests*.

A grupa – ΔEF uzlabošanās $\geq 10\%$, B grupa – ΔEF uzlabošanās $< 10\%$, ΔEF – izsviedes frakcijas izmaiņas, BNP – B tipa nātrijurētiskais peptīds, KH – kopējais holesterīns, ABLH – augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns, ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns, TG – triglicerīdi, Hb – hemoglobīns, CRO – C reaktīvais olbaltums.

Laboratorisko rādītāju atšķirība $\Delta EF \geq 10\%$ un $\Delta EF < 10\%$ grupās pēc 24 mēnešiem

Parametrs	A grupa * (n = 27)	B grupa * (n = 18)	p vērtība
BNP (pg/ml)	890,00 [650,00; 1541,00]	992,50 [376,75; 1870,25]	0,844***
KH (mmol/l)	4,99 $\pm$ 1,28	4,17 $\pm$ 1,03	0,029**
ZBLH (mmol/l)	2,84 $\pm$ 1,08	2,49 $\pm$ 0,91	0,269**
ABLH (mmol/l)	1,22 $\pm$ 0,44	1,09 $\pm$ 0,33	0,301**
TG (mmol/l)	1,40 [0,80; 1,70]	1,00 [0,700; 1,40]	0,231***
Hb (g/dl)	13,84 $\pm$ 1,82	14,10 $\pm$ 1,06	0,556**
Glikoze (mmol/l)	6,29 $\pm$ 2,35	6,01 $\pm$ 1,24	0,637**
CRO (mg/l)	2,70 [1,65; 5,60]	2,1 [1,45; 5,55]	0,497***

* Mediāna un starpkvartiļu intervāls,

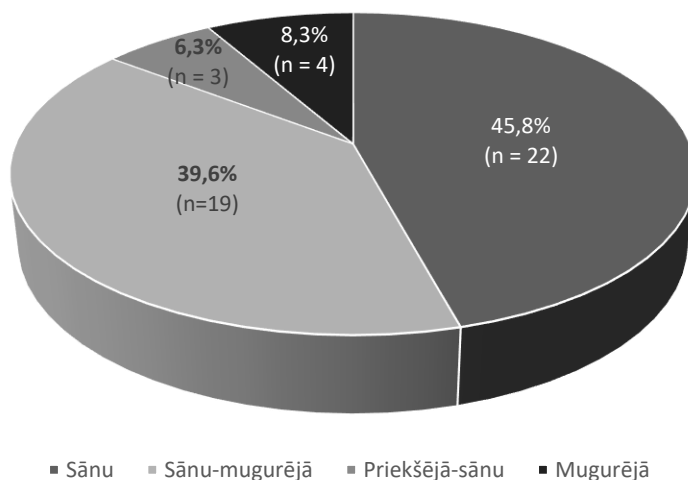
**Aprēķinos izmantots *Independent samples t-tests* un *Mann Whitney U tests*.

A grupa – ΔEF uzlabošanās $\geq 10\%$, B grupa – ΔEF uzlabošanās $< 10\%$, ΔEF – izsviedes frakcijas izmaiņas, BNP – B tipa nātrijurētiskais peptīds, KH – kopējais holesterīns, ABLH – augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns, ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns, TG – triglicerīdi, Hb – hemoglobīns, CRO – C reaktīvais olbaltums.

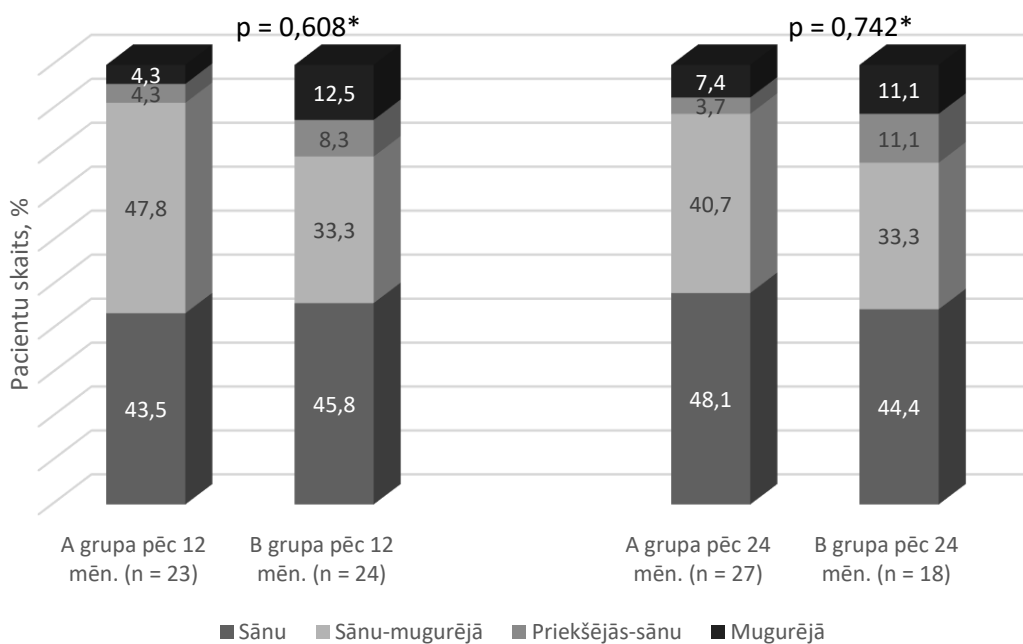
3.7. Sirds resinhronizācijas ierīces faktoru ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti

Koronārā sinusa (CS) elektroda implantācijas lokalizācijas procentuālo sadalījumu skat. 3.30. attēlā. CS elektroda priekšējā lokalizācija nebija nevienam pētījuma pacientam. Sānu un mugurējā – sānu elektroda lokalizācija kreisā kambara stimulācijai bija 40 (85,1%) pacientiem, no tiem CRT efektivitāte pēc 12 mēnešiem, novērota 21 (52,5%) salīdzinot ar elektroda lokalizāciju priekšējā – sānu sienā un mugurējā sienā, kur CRT efektivitāte tika sasniegta tikai diviem pacientiem (28,6%), lai gan statistiskā ticamība netika sasniegta ($p = 0,416$) un pēc 24

mēnešiem 24 (63,2%) vs. 3 (42,9%; $p = 0,412$). Rentgenoloģiska koronārā sinusa elektroda lokalizāciju salīdzinājumu starp CRT efektivitātes grupām skatīt 3.31. attēlā.



3.30. att. Koronārā sinusa elektroda lokalizācija



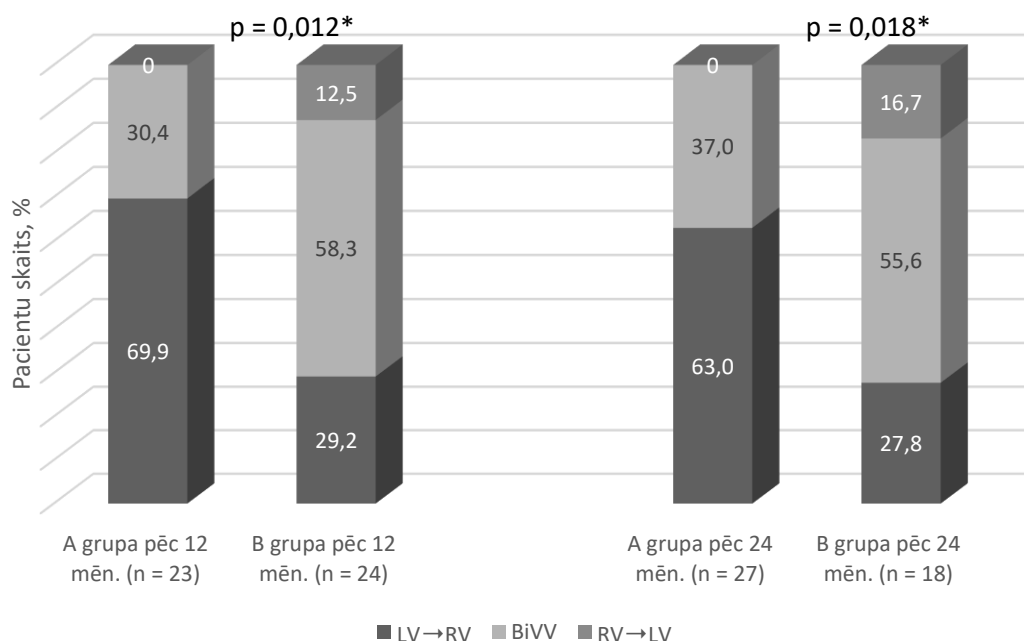
3.31. att. Koronārā sinusa elektroda lokalizācijas ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti pēc 12 un 24 mēnešiem

*Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests.

A grupa – ΔEF uzlabošanās $\geq 10\%$, B grupa – ΔEF uzlabošanās $< 10\%$.

Analizētas CRT programmētās grupas dissinhronijas novēršanai atkarībā no labā un kreisā kambara saraušanās laika: 23 (47,9%) pacientiem kreisais kambaris tiek stimulēts pirms labā (LV $\rightarrow$ RV) ar vidējo intervālu $31,52 \pm 13,60$ ms, sinhrona abu kambaru stimulācija bija 21 (43,8%) pacientam, savukārt 3 (6,3%) pacientiem labais kambaris tiek stimulēts pirms kreisā

(RV → LV) ar vidējo intervālu $20,0 \pm 17,32$ ms. Pacienti ar LV → RV stimulāciju statistiski nozīmīgi biežāk nonāca CRT efektivitātes grupā salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija ieprogrammēta RV → LV stimulācija vai sinhrona abu kambaru stimulācija, attiecīgi 16 (69,6%) vs. 7 (30,4%) pēc 12 mēnešiem ($p = 0,006$) un 17 (63,0%) vs. 10 (37,0%) pēc 24 mēnešiem ($p = 0,021$). CRT programmēto stimulācijas veidu salīdzinājumu starp CRT efektivitātes grupām skatīt 3.32. attēlā.



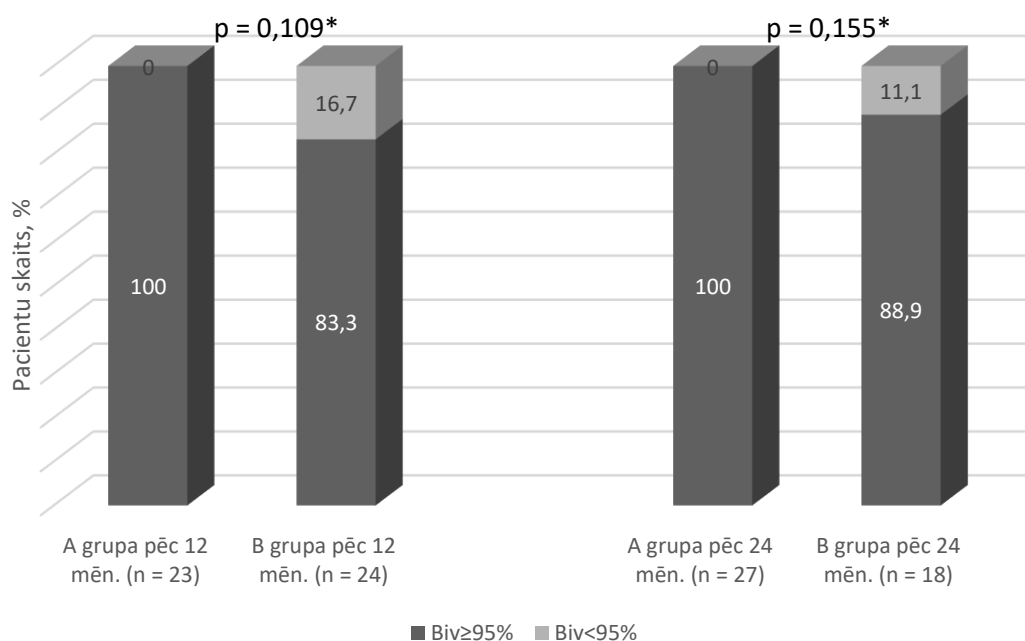
3.32. att. Interventrikulāras stimulācijas veida ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti pēc 12 un 24 mēnešiem

*Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests.

A grupa – ΔEF uzlabošanās $\geq 10\%$, B grupa – ΔEF uzlabošanās $< 10\%$, LV → RV – kreisais kambaris pirms labā kambara, BiVV – biventrikulārs, RV → LV – labais kambaris pirms kreisā kambara.

Biventrikulāras stimulācijas vidējā procentuālā vērtība pēc 12 mēnešiem bija $97,51 \pm 2,60\%$ un pēc 24 mēnešiem $97,69 \pm 2,51\%$, robežās no 87 līdz 100%. Efektīvu biventrikulāras stimulāciju ($\geq 95\%$) sasniedza 43 (91,5%) pēc 12 mēnešiem un 43 (95,6%) pēc 24 mēnešiem.

Pacientiem ($n = 43$) ar efektīvu biventrikulāru stimulāciju bija tendence biežāk nonākt sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes grupā 23 (100%) salīdzinot ar pacientiem ($n = 4$) bez efektīvas biventrikulāras stimulācijas 0 (0%; $p = 0,109$) pēc 12 mēnešiem un 27 (100%) vs. 0 (0%; $p = 0,155$) pēc 24 mēnešiem (skat. 3.33. attēlu).



3.33. att. Efektīvas biventrikulāras stimulācijas ietekme uz sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti pēc 12 un 24 mēnešiem

*Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests.

A grupa – Δ EF uzlabošanās $\geq 10\%$, B grupa – Δ EF uzlabošanās $< 10\%$, Biv – biventrikulārs.

3.8. Prognostiskie efektīvas sirds resinhronizācijas terapijas parametri

Veicot daudzmainīgo analīzi (MVA – *multivariate analysis*), kā prognostiskie klīniskie un objektīvie parametri, kas nozīmīgi ietekmē CRT iekārtas efektivitāti pēc 12 un 24 mēnešiem, bija sieviešu dzimums, HK KZPB, QRS kompleksa platums, nozīmīga IVMD un augstāks SAS (skat. 3.15. un 3.16. tabulas).

3.15. tabula

Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti ietekmējošie faktori pēc 12 mēnešiem

Parametrs	Exp B	p vērtība*
Dzimums – sieviešu, n (%)	0,271	0,051
HK KZPB, n (%)	0,283	0,056
QRS platums, mm	0,242	0,088

*Analīzē izmantota multiplās lineārās regresijas *backward* metode

HK KZPB – Hisa kūlīša kreisā zara pilna blokāde.

3.16. tabula

Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti ietekmējošie faktori pēc 24 mēnešiem

Parametrs	Exp B	p vērtība*
SAS, mm Hg	0,235	0,040
HK KZPB, n (%)	0,394	0,001
IVMD, mm	0,419	< 0,001

*Analīzē izmantota multiplās lineārās regresijas *backward* metode

SAS – sistoliskais arteriālais asinsspiediens, HK KZPB – Hisa kūlīša kreisā zara pilna blokāde,

IVMD – interventrikulāra mehāniskā dissinhronija.

4. DISKUSIJA

Sirds mazspēja ir komplekss klīniskais sindroms, kurš veidojas strukturālu vai funkcionālu sirds bojājumu dēļ, kā rezultātā pasliktinās sirds kambaru darbība, netiek nodrošināta adekvāta asiņu cirkulācija un audu metabolisms. Farmakoterapija neapšaubāmi ir galvenais līdzeklis SM ārstēšanā, taču ir situācijas, kad sirds kontraktīlās funkcijas ir tik ierobežotas, ka pozitīvs farmakoterapijas efekts nav sasniedzams. Situācijās, kad SM izraisošais iemesls ir elektriska abu kambaru dissinhronija un farmakoloģiskā terapija nedod gaidīto ārstēšanas rezultātu, SM ārstēšanā papildus izmanto arī sirds resinhronizācijas iekārtas (CRT). Šobrīd var teikt, ka CRT ir kļuvusi par nozīmīgu sirds mazspējas ārstēšanas sastāvdaļu gadījumos, kad slimība nepadodas medikamentozai terapijai.

Šis ir pirmais Latvijā veiktais pētījums ar CRT pielietojumu, kas veikts, lai izprastu situāciju Latvijā un spriestu par tās efektivitāti, kā arī izvērtētu neefektivitātes predisponējošos faktorus. Latvijā CRT implantācijas tiek veiktas no 2006. gada un šis pētījums veikts laika posmā, kad Latvijā uzsāktas intensīvākas CRT ierīču implantācijas (2009.–2012. gads). Jāsaka gan, ka Latvija joprojām nav to valstu vidū, kur CRT implantāciju skaits pielīdzināms Eiropas valstu vidējiem datiem. Laikā, kad tika veikts šis pētījums – 2012. gadā Vācijā implantētas 221 CRT ierīces uz 1 miljonu iedzīvotāju, Dānijā – 170 CRT uz 1 miljonu iedzīvotāju un Čehijā – 131 CRT uz 1 miljonu iedzīvotāju (*Foley et. al.*, 2009). Pēc Eiropas sirds ritma asociācijas datiem, 2012. gadā Latvijā veiktas 35 CRT implantācijas uz 1 miljonu iedzīvotāju (*Auricchio et. al.*, 2013), savukārt 2013. gadā Latvijā implantētas 32 CRT ierīces uz 1 miljonu iedzīvotāju (*Arribas et. al.*, 2014). Tātad šie dati vairāk kā divas reizes atpaliek no Eiropas valstu vidējiem CRT implantāciju datiem.

Pamatā CRT ierīces tiek implantētas pacientiem ar saglabātu sinusa ritmu, taču 25–35% pacientu ar sirds mazspēju un elektrisku dissinhroniju ir pastāvīga priekškambaru mirgošana (*Auricchio et. al.*, 2013). Šiem pacientiem, salīdzinājumā ar sinusa ritma pacientu grupu nav atrioventrikulāra sinhronitāte, ir neregulāra un bieži pāātrināta kambaru ritma frekvence, kardiomiopātijas attīstība var tikt saistīta nevis ar kambaru dissinhroniju, bet gan ar mirgošanas tahisistoliju un šie pacienti bieži ir arī ar vairākām blakusparādībām. Līdz ar to pacienti ar implantētu CRT nav salīdzināmi ar sinusa ritmu un priekškambaru mirgošanu. Latvijā situācija ir līdzīga un apmēram 1/3 CRT implantācijas tiek veiktas pacientiem ar priekškambaru mirgošanu, kuriem terapija vēl tiek papildināta ar atrioventrikulāra savienojuma katetra ablāciju, lai nodrošinātu 100% biventrikulāru stimulāciju un nepieļautu ātru priekškambaru frekvenci. Līdz ar to, pacientu skaits šajā pētījumā, kurā tika iekļauti tikai pacienti ar sinusa ritmu, bija ierobežots. Kopumā šajā klīniskajā, garengriezuma, prospektīvajā, divu grupu

pētījumā iekļauti 50 CRT pacienti. Visiem pacientiem tika implantēta sirds resinhronizācijas iekārta un pacientu subjektīvās un objektīvās pašsajūtas rādījumi tika izvērtēti pirms CRT implantācijas un 12 un 24 mēnešus pēc implantācijas. No tālākas pētījuma datu apstrādes tika izslēgti 2 pacienti, no kuriem vienam tika veikta atrioventrikulāra savienojuma radiofrekvences katetra ablācija sakarā ar biežiem priekškambaru mirgošanas paroksizmiem un otram – implantēts mākslīgais sirds kambaris (VAD). Kardiovaskulāra nāve HSM dekompensācijas dēļ tika konstatēta 3 pacientiem – 1 (2,1%) pacientam pēc 3 mēnešiem un 2 (4,2%) pacientiem 24 mēnešu laikā. Līdz ar to rezultātos analizēto pacientu skaits 12 mēnešu vizītē bija 47 pacienti un 24 mēnešu vizītē – 45 pacienti.

Starptautiskajā literatūrā, analizējot pētījumu datus, nav precīzi definēts, ko nozīmē pozitīva atbildes reakcija CRT efektam. Pacientiem ar II NYHA klases sirds mazspēju, kā pozitīvs CRT efekts bieži tiek minēts prognozējamais dzīvildzes pagarinājums, kamēr pacientiem ar SM III un jo vairāk IV NYHA klasi, kā CRT efektivitātes kritēriji tiek minēti SM simptomu mazināšanās, dzīves kvalitātes uzlabošanās, hospitalizācijas biežuma samazināšanās un pat neliels klīniskais uzlabojums, pielietojot CRT ierīces.

Senākajos pētījumos kā pētījumu primārais galamērķis tika izvirzīta mirstība un hospitalizācija SM gaitas pasliktināšanās dēļ. Ievērojamu mirstības samazinājumu pierādīja *COMPANION* (Bristow *et. al.*, 2004) un *CARE-HF* (Cleland *et. al.*, 2005) pētījumi, kur tika iekļauti pacienti ar III un IV NYHA klases sirds mazspēju. Taču, izvērtējot salīdzinoši jaunāko *MADIT-CRT* (Zareba *et. al.*, 2011) un *REVERSE* (Daubert *et. al.*, 2009) pētījumu datus, kur tika iekļauti pacienti ar vidēju vai vieglu sirds mazspēju un CRT ierīces efekts ar kardiovertera defibrilatora (ICD) funkciju tika salīdzināts ar ICD pacientu grupu bez CRT, visu veidu mirstība bija ļoti zema abās grupās. Līdz ar to mirstība kā terapijas efektivitātes kritērijs CRT uzlabojumam nav adekvāti pielietojams visiem SM pacientiem, jo nav salīdzināma pacientu grupa ar vieglu un vidēji smagu, vai ar klīniski smagu SM pacientu grupu. Šajā Latvijā veiktajā pētījumā par mirstības mazināšanos runāt nevar, jo šo divu gadu laikā ir tikai trīs mirušie 24 mēnešu laika posms ir pārāk īss, lai spriestu par mirstības mazināšanos (parasti pētījumos vidējais novērošanas ilgums ir 3,5–4 gadi).

Pacientiem ar sirds mazspēju galvenais klīniskais simptoms ir elpas trūkums fizisku aktivitāšu laikā. Līdz ar to, pacients, lai spriestu par CRT ierīces efektivitāti, var izvērtēt aizdusas mazināšanos slodzes laikā un pašsajūtas uzlabošanos. Izvērtējot pētījumu datus, CRT reducē simptomus tikai smagas sirds mazspējas funkcionālās klases pacientiem, vēl vairāk *REVERSE* (Daubert *et. al.*, 2009) pētījums apliecināja, ka SM I un II NYHA funkcionālās klases pacientiem klīniskie simptomi nemainījās. Tātad var teikt, ka III un IV NYHA klases

SM pacientiem “neatbildētāji” ir apmēram 20–30%, taču I un II NYHA SM klases pacientiem pēc šī dalījuma, “neatbildētāji” būtu tuvu 100% pacienti.

Pilnīgi atšķirīgs priekšstats, izvērtējot CRT efektivitāti, rodas analizējot EhoKG kambaru remodelāciju – kreisā kambara sistoliskā un diastoliskā tilpuma samazināšanos un kreisā kambara izsviedes frakcijas (EF) palielināšanos. Daudzos pētījumos tieši EF izmaiņas tiek uzskatītas par nozīmīgāko CRT efektivitātes kritēriju (*Daubert et. al.*, 2009; *Zareba et. al.*, 2011; *Groenning et. al.*, 2000; *Foley et. al.*, 2009). Vēl vairāk, pētījumi apliecināja kreisā kambara tilpuma mazināšanās un EF uzlabošanās korelāciju ar klīnisko simptomu un mirstības mazināšanos CRT pacientu grupās. Pacienti, kuriem tika panākta kreisā kambara beigu sistoliskā tilpuma samazināšanās par 10% pēc CRT implantācijas, pierādīja 90% 3 gadu izdzīvojamību, salīdzinot ar 50% izdzīvojušiem grupā, kur netika panākta 10% kreisā kambara beigu sistoliskā tilpuma samazināšanās (*Yu et. al.*, 2005).

Pamatojoties uz iepriekš minēto, šajā pētījumā pacienti tika dalīti divās pamatgrupās (A un B grupa), vadoties pēc EhoKG prospektīvi izvērtētas kreisā kambara izsviedes frakcijas $\geq 10\%$ uzlabošanās:

- **A grupā (“atbildētāji”)** iekļauti pacienti, kuriem 12 un 24 mēnešus pēc CRT ierīces implantācijas tika panākta kreisā kambara izsviedes frakcijas (EF) $\geq 10\%$ uzlabošanās;
- **B grupā (“neatbildētāji”)** iekļauti pacienti, kuriem 12 un 24 mēnešus pēc CRT ierīces implantācijas netika panākta kreisā kambara EF $\geq 10\%$ uzlabošanās.

Pētījumā iekļauto pacientu sākotnējā kreisā kambara izsviedes frakcija (EF) pēc EhoKG datiem bija vidēji $24,81 \pm 5,23\%$, pēc resinhronizācijas ierīces implantācijas EF statistiski nozīmīgi pieauga salīdzinot ar sākotnējo EF, attiecīgi par $11,40 \pm 9,31\%$ p pēc 12 mēnešiem, $p < 0,001$ un $13,67 \pm 10,84\%$ p pēc 24 mēnešiem, $p < 0,001$.

Augsta sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte (ΔEF uzlabošanās $\geq 10\%$) pēc 12 mēnešiem tika novērota 23 (48,9%) pacientiem un pēc 24 mēnešiem – 27 (60,0%) pacientiem, kuri definēti kā A grupa jeb CRT “atbildētāji”.

Var teikt, ka tikai nedaudz vairāk kā vienai pusei pacientu tika panākts pozitīvs EF uzlabojums, taču pētījums parāda, ka CRT efekts ir atkarīgs ne tikai no EF un kreisā kambara pozitīvas remodelācijas. Bieži subjektīvie un objektīvie parametri uzlabojās, kā arī hospitalizācijas biežums mazinājās pacientu grupā, kuriem EhoKG EF uzlabojums bija 5–10%.

Pētījuma pamatuzdevums bija analizēt A un B grupu atšķirības, kur tika izvērtēti 53 dažādi ārstēšanu iespējamie ietekmējošie faktori 12 un 24 mēnešus pēc CRT implantācijas. Tāpat, saistības noteikšanai starp mainīgajiem, tika pielietota korelācijas analīze.

Subjektīvie un objektīvie parametri. Pacienta dzimums

Sievietes CRT pētījumu analīzēs ir mazākumā (Eiropas populācijā apmēram 24% no CRT kandidātiem), līdz ar to var teikt, ka vispārējā populācijā vīriešu īpatsvars ar izteiktu sistolisku disfunkciju un platu QRS kompleksu ir lielāks (*Zabarovskaja et. al.*, 2012; *Yi-Zhou et. al.*, 2012). Izvērtējot CRT pētījumu datus pacientiem ar vidēji smagu un smagu SM, samazinātu EF, un platu QRS kompleksu, vīrieši pierāda mazāku pozitīvu ieguvumu no CRT, izvērtējot mirstību un hospitalizāciju ilgtermiņa pētījumā. Analīzē no 619 pacientiem pēc CRT implantācijas, kur 81% bija vīrieši un 19% sievietes, izvērtēja 1, 5, un 10 gadu izdzīvotību, kas kopējā pacientu grupā bija 91, 63, un 39%. Taču sieviešu dzimums bija vienīgais neatkarīgais prediktors visa veida mirstības mazinājumam (*hazard ratio* –0,44; 95% CI 0,21 – 0,90; $p = 0,025$) (*Zabarovskaja et. al.*, 2012).

Šajā pētījumā arī bija izteikta vīriešu prevalence (68,8%). Taču pēc 12 mēnešiem sievietēm statistiski nozīmīgi biežāk novērota sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte salīdzinot ar vīriešiem, attiecīgi 73,3% vs. 37,5%; $p = 0,030$, arī pēc 24 mēnešiem saglabājas līdzīga tendence, attiecīgi 80,0% vs. 50,0%, kas bija tuvu statistiskai ticamībai ($p = 0,063$). Tas ļāva secināt, ka, pacientus izvērtējot pēc dzimuma labāki CRT implantācijas kandidāti bija sievietes.

Sistoliskais asinsspiediens

Visiem pacientiem bija medikamentozī panākts normotensīvs asinsspiediens pētījuma laikā, taču arteriāla hipertensija anamnētiski bija 37,5% pacientu. Pētījumā tika analizēts faktiskais asinsspiediens pirms CRT implantācijas un 12 un 24 mēnešu vizītēs. Arteriālais asinsspiediens nozīmīgi neatšķīrās pirms un pēc CRT implantācijas. Taču, pacienti, kuriem iekļaušanas laikā bija tendence uz zemāku SAS (< 130 mm Hg), statistiski nozīmīgi retāk nonāca CRT “atbildētāju” grupā nekā pacienti ar $SAS \geq 130$ mm Hg, attiecīgi 34,8% vs. 62,5%; $p = 0,057$ pēc 12 mēnešiem un 31,1% vs. 79,2%; $p = 0,005$ pēc 24 mēnešiem.

Analizējot sistoliskā asinsspiediena ietekmi uz CRT efektivitāti, novēroja statistiski nozīmīgu vidēji stipru pozitīvu korelāciju ($r = 0,436$; $p = 0,003$) pēc 24 mēnešiem, kas liecina par labāku atbildi CRT terapijai pacientiem ar augstāku sistolisko asinsspiedienu (kā šķirtne tika ņemts $SAS - 130$ mm Hg). Tas izskaidrojams ar to, ka samazināts SAS varētu veicināt dzīvībai svarīgu orgānu hipoperfūziju un izraisīt CRT efektivitātes mazināšanos.

SAS nevar uzskatīt par prognostisku faktoru, lai spriestu par pirmsterapijas indikācijām, izvērtējot asinsspiediena skaitļus pirms CRT implantācijas. Taču, apsverot indikācijas CRT

implantācijai, jāpievērš uzmanība asinsspiediena skaitliskām vērtībām, nodrošinot OMT, lai pacientam nebūtu medikamentoza hipotensija.

Sirdsdarbības frekvence

Pirms CRT implantācijas vidējā sirdsdarbības frekvence bija $71,23 \pm 10,8$ SD. Gadu pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas ($n = 47$) sirdsdarbības frekvence statistiski nozīmīgi samazinājās par $-6,13 \pm 11,88$ reizēm / min; $p = 0,001$, savukārt pēc 24 mēnešiem ($n = 45$) samazinājās par $-5,36 \pm 12,89$ reizēm / min; $p = 0,008$. Savukārt A un B grupu korelāciju analīze statistiski nozīmīgu atšķirību starp sirdsdarbības frekvenci un CRT efektivitāti neuzrādīja.

Implantējot CRT, bija iespējams drošāk un efektīvāk piemērot bradikardizējošus medikamentus, kā rezultātā panākta optimālāka sirdsdarbības frekvences mazināšanās un SM klīniskās gaitas uzlabošanās.

Smēķēšana

Pētījuma laikā pētījuma dalībnieki nebija aktīvi smēķējoši, tāpēc smēķēšana tika izvērtēta pēc viņu smēķēšanas ilguma un daudzuma iepriekšējās, dzīves laikā. Anamnēstiski smēķētāji bija 34 (70,8%) pacienti. Pēc 12 mēnešiem pacientiem, kas ilgstoši smēķējuši vismaz 20 cigaretes dienā desmit gadus ($n = 34$), novērota tendence retāk nonākt CRT “atbildētāju” grupā, salīdzinot ar nesmēķējušajiem ($n = 13$), attiecīgi 14 (41,2%) vs. 9 (69,2%; $p = 0,111$), arī pēc 24 mēnešiem saglabājas līdzīga tendence, attiecīgi 17 (53,1%) vs. 10 (76,9%), lai gan statistiskā ticamība netika sasniegta $p = 0,188$.

HSM klase un hospitalizācija

Izvērtējot sirds mazspējas funkcionālo klasi, pirms CRT implantācijas, pārsvarā bija pacienti ar SM III NYHA funkcionālo klasi 70,8%. 12 mēnešu kontroles vizītē SM III NYHA klase bija 34,8% pacientiem un 24 mēnešu kontroles vizītē tika 24,4% pacientiem. SM II NYHA klase attiecīgi – 14,6%; 60,9% un 73,3% ($p < 0,001$). Taču, izvērtējot statistiskās atšķirības pēc sirds mazspējas funkcionālās klases, A un B grupās ne pēc 12, ne pēc 24 mēnešiem statistiski nozīmīgu korelāciju nenovēroja ($p = 0,466$ pēc 24 mēnešiem).

Pirms resinhronizācijas ierīces implantācijas pacienti tika bieži un atkārtoti hospitalizēti HSM dekompensācijas dēļ (no vienas līdz par trim reizēm viena gada laikā). Attiecīgi, vienu reizi stacionēti 15, divas reizes – 19 un trīs reizes – 10 pacienti. Savukārt, pēc CRT ierīces implantācijas pacienti retāk tika hospitalizēti. Attiecīgi, pēc 12 mēnešiem vienu reizi stacionēti

4, divas reizes – 2 un trīs reizes – 1 pacients ($p < 0,001$) un pēc 24 mēnešiem vienu reizi stacionēti 6 un divas reizes – 2 pacienti ($p < 0,001$). Statistiski nozīmīgu mērenu negatīvu korelāciju novēro starp atkārtotām stacionēšanām HSM dekompensācijas dēļ un CRT efektivitāti ($r = -0,294$; $p = 0,050$), kas liecina par labāku atbildi terapijai pacientiem, kuri mazāk hospitalizēti pirms CRT implantācijas (12 mēn. – $r = -0,259$; $p = 0,078$).

Pacienti, kuri bija atkārtoti hospitalizēti vairāk nekā 2 reizes HSM dekompensācijas dēļ pirms CRT ierīces implantācijas, salīdzinoši retāk nonāca sirds resinhronizācijas terapijas “atbildētāju” grupā pēc 12 mēnešiem nekā pacienti, kuri bija hospitalizēti 1 – 2 reizes, attiecīgi 20,0% vs. 54,5%, kas bija tuvu statistiskai ticamībai ($p = 0,076$), līdzīga tendence saglabājas arī pēc 24 mēnešiem, attiecīgi 30,0% vs. 67,7%; $p = 0,063$.

Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuriem vismaz divus mēnešus, OMT fonā, nebija sirds mazspējas dekompensācijas epizodes, taču katra šāda epizode iepriekš pietuvināja pacientu CRT “neatbildētāju” grupai.

Sirds mazspējas ģenēze

Pētot sirds mazspējas etioloģiskos faktorus, parasti pētījumos pacientus nosacīti dala divās lielās grupās – išēmiskas ģenēzes SM pacientos, kur sirds mazspējas izraisošais faktors ir koronārā sirds slimība (KSS) un pacienti ir pārcietuši miokarda infarktu/-tus un neišēmiskas ģenēzes SM pacientos, kur dilatācijas kardiomiopātijas (KMP) iemesls nav saistāms ar KSS.

MADIT-CRT pētījuma apakšanalīzē tika analizēta CRT klīniskā efektivitāte abās grupās (Zareba *et. al.* 2011; Barsheshet *et. al.*, 2011). Pētījumā bija iekļauti 1046 išēmiskas KMP pacienti un 774 neišēmiskas KMP pacienti, pacientu novērošanas laiks – 2,4 gadi. Pacientu grupā ar išēmisku KMP tika panākta 34% mirstības vai sirds mazspējas klīniskās gaitas pasliktināšanās redukcija CRT-D grupā, salīdzinot ar ICD grupu, bet neišēmiskas KMP grupā 44% mirstības vai sirds mazspējas pasliktināšanās redukcija CRT-D grupā, salīdzinot ar ICD grupu.

Šī pētījuma pacientu grupā SM attīstības iemesli bija dažādi. Pētījuma dizainā nebija atdalīti išēmiskas kardiomiopātijas (KMP) pacienti no neišēmiskas ģenēzes KMP pacientiem. Analizējot grupu atšķirības ar $EF \geq 10\%$ uzlabošanos vai bez tās, pacienti tika dalīti pēc SM attīstības iemesla. Pirmā grupa – išēmiskas ģenēzes dilatācijas KMP, kur iekļauti pacienti ar koronāro sirds slimību pēc pārciesta miokarda infarkta (infarktiem), kuriem iepriekš veikta koronāro asinsvadu revaskularizācija. Otrā grupa – neišēmiskas ģenēzes dilatācijas KMP, kur pacientiem netika konstatēts koronāro artēriju bojājums un iemesls SM attīstībai bija idiopātiskas, iedzimtas/ģenētiskas, pēc iekaisuma, toksiskas vai valvulāras ģenēzes dilatācijas KMP. Išēmiskas ģenēzes KMP pētījumā bija 28 (58,3%) pacientiem un neišēmiskas ģenēzes

KPM bija 20 (41,7%) pacientiem. Pacientiem ar sekundāru išēmiskas ģenēzes kardiomiopātiju pēc 12 mēnešiem bija tendence biežāk nonākt CRT “atbildētāju” grupā (65,0%) nekā pacientiem ar citas ģenēzes kardiomiopātijas (37,0%; $p = 0,058$). Savukārt pēc ilgtermiņa (24 mēnešu) iegūtajiem datiem statistiski nozīmīgi biežāk novērota sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte pacientiem ar neišēmiskas ģenēzes kardiomiopātiju (66,7%) salīdzinot ar išēmiskas kardiomiopātijas pacientiem (44,0%; $p = 0,018$).

Līdz ar to, gan šis, gan multicentru pētījumi ilgtermiņā apliecina tieši neišēmiskas ģenēzes SM, kā potenciāli lielākos ieguvējus no CRT. To varētu izskaidrot ar anatomisku kreisā kambara struktūru. Pacientiem pēc pārciesta miokarda infarkta, SM attīstības mehānismā ir iesaistītas hipokinēzijas vai akinēzijas rētas, kas uztur SM progresēšanas mehānismu, bet pacientiem ar neišēmiskas ģenēzes SM ir difūzi paplašināti sirds kambari, kas labāk pakļaujas abu kambaru stimulācijai, nodrošinot vienmērīgāku impulsa pārvadi kambaros.

Revaskularizācija

Pamatojoties uz iepriekš minēto, kur izsekots sirds mazspējas ģenēzei un SM attīstības etioloģiskiem faktoriem, izriet, ka pacienti ar pārciestu/-tiem miokarda infarktu ir sliktāki “atbildētāji” CRT efektam. Šajā pētījuma datu salīdzinājumā A un B grupās izsekots arī miokarda revaskularizācijai, ja tāda ir veikta pirms CRT implantācijas. Pacientiem ($n = 20$), kuriem nebija indicēta revaskularizācija, pēc 24 mēnešiem uzrādīja līdzīgu rezultātu – statistiski nozīmīgi biežāk nokļuva CRT “atbildētāju” grupā salīdzinot pacientiem, kuriem iepriekš veikta revaskularizācija, attiecīgi 16 (80,0%) vs. 11 (42,3%) $p = 0,030$. Tātad, divu gadu laikā, A grupā nokļuva vairāk nerevaskularizētie pacienti un B grupā vairāk pacienti, kuriem pirms CRT iekārtas implantācijas veikta miokarda revaskularizācija. Šīs izmaiņas var sasaitīt ar KMP ģenēzi un apgalvot, ka pacientiem ar išēmiskas ģenēzes KMP ir lielāka iespējamība būt “neatbildētāju” grupā (B) un pacientiem ar neišēmiskas ģenēzes KMP ir lielāka iespējamība būt “atbildētāju” grupā (A).

Statistiski nozīmīga ietekme starp revaskularizācijas veidiem un sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti netika novērota.

Medikamentoza terapija

Pirms CRT implantācijas visiem pacientiem, iespēju robežās, tika nodrošināta OMT. Atsevišķiem pacientiem to ierobežoja hipotensija, bradikardija, nozīmīgs nieru bojājums.

Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāte būtiski neatšķīrās pēc 12 mēnešiem pacientiem ($n = 23$), kuri saņēma pēc ESC HSM vadlīnijās rekomendēto optimālo

medikamentozo terapiju (AKEI/ARB, BAB un ARB) maksimāli tolerējamās devās, salīdzinot ar pacientiem ($n = 24$), kuri optimālo medikamentozo terapiju netolerēja, attiecīgi 18 (66,7%) vs. 15 (62,5%; $p = 0,238$), līdzīga tendence novērota arī pēc 24 mēnešiem, attiecīgi 18 (78,3%) vs. 13 (72,2%; $p = 0,693$).

Atšķirības A un B grupās tika novērotas dislipidēmijas terapijas grupā. Pacientiem ($n = 12$), kuriem nebija indicēta statīnu terapija, pēc 24 mēnešiem uzrādīja biežāku tendenci nokļūt CRT “atbildētāju” grupā salīdzinot ar pacientiem ($n = 33$), kuri lietoja statīnus, attiecīgi 10 (83,3%) vs. 17 (51,5%), kas bija tuvu statistiskai ticamībai $p = 0,086$. Tas lieku reizi apliecināja ka išēmiskas ģenēzes KMP pacienti, kuriem pēc miokarda infarkta ir indicēti statīni biežāk nokļūst “neatbildētāju” grupā.

EKG vizualizējamie parametri. QRS kompleksa platums

CRT ir efektīva metode SM klīnisko simptomu mazināšanā pacientiem ar sirds mazspēju un paplašinātu QRS intervālu. Pētījumi un to metaanalīzes parāda, ka tieši pacienti ar nozīmīgi paplašinātu QRS intervālu gūst lielāko ieguvumu no CRT (*Stavrakis, Lazzara and Thadani, 2012*). Metaanalīzēs pacientus parasti dala grupā ar QRS intervālu > 150 ms un grupā ar QRS intervālu 120–149 ms. Analizējot piecu lielu randomizētu, kontrolētu CRT pētījumu rezultātus, pēc šādi sadalīta QRS intervāla (kopējais pacientu skaits – 5813), pacientu grupā ar QRS > 150 ms klīnisko simptomu mazināšanās tika panākta izteiktāk (RR 0,60; 95% konfidences intervāls (CI), 0,53–0,67) ($p < 0,001$), salīdzinot ar kontroles grupu, kur QRS = 120–149 ms (RR, 0,95; 95% CI, 0,82–1,10) ($p = 0,049$). Metaanalīze parādīja nozīmīgu saistību starp QRS platumu un riska attiecību ($p < 0,001$) ieguvumam no CRT un QRS intervālam > 150 ms (*Sipahi et. al., 2011*).

QRS kompleksa platums pirms CRT implantācijas šī pētījuma pacientiem bija $169,71 \pm 22,54$ ms. Uzreiz pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas vidējais QRS platums nozīmīgi samazinājās par $-15,50 \pm 21,12$ ms; $p < 0,001$, pēc 12 mēnešiem vidējais QRS platums ievērojami samazinājās par $-18,75 \pm 24,71$ ms; $p < 0,001$, savukārt pēc 24 mēnešiem – par $-17,31 \pm 22,34$ ms; $p < 0,001$.

Analizējot sākotnējā vidējā QRS platuma ietekmi uz CRT efektivitāti, novēroja statistiski nozīmīgu mērenu pozitīvu korelāciju pēc 12 mēnešiem ($r = 0,322$; $p = 0,027$) un 24 mēnešiem ($r = 0,297$; $p = 0,048$), kas liecina par labāku atbildi CRT terapijai pacientiem ar platāku QRS. Ne velti arī 2013. gada Eiropas sirds stimulācijas un sirds resinhronizācijas terapijas vadlīnijās un 2013. gada Latvijas Kardiologu biedrības Hroniskas sirds mazspējas klīniskās vadlīnijās QRS kompleksa platums kopā ar QRS kompleksa morfoloģijas un kreisā

kambara EF izteiktību ir izvēlēti kā galvenie noteicošie faktori CRT indikāciju izvērtēšanai (*Tang et. al.*, 2010; Ērglis u. c., 2013; *Brignole et. al.*, 2013).

Pēc CRT implantācijas nozīmīga QRS platuma korelācija ar $\Delta EF \geq 10\%$ uzlabošanas apsekošanas laikā netika novērota.

QRS kompleksa morfoloģija

Sākotnēji, CRT „ēras” sākumā, kā viens no vadošajiem CRT kritērijiem tika uzskatīts QRS kompleksa platums, taču gadu gaitā pētījumos tika analizēta arī QRS kompleksa morfoloģija kā efektivitāti veicinošais faktors.

Pasaulē lielākajā CRT pētījumā pacientiem ar I un II SM funkcionālo klasi – *MADIT-CRT* (n = 1820) (*Zareba et. al.*, 2011; *Moss et. al.*, 2009) mirstības un hospitalizācijas mazināšanās CRT-D grupā salīdzinājumā ar ICD grupu, relatīvā riska redukcija visā CRT grupā (pacienti ar HK KZPB, HK LZPB un pacienti ar EhoKG konstatētu IVMD bez QRS paplatinājuma) bija 34%, taču apakšgrupā, kur izdalīja pacientus tikai ar HK KZPB – 57% . Līdzīgus rezultātus parādīja apakšgrupu analīze *MADIT-CRT* pētījumā. No 1817 analizētiem pacientiem, 1281 (70%) bija HK KZPB, 228 (13%) HK LZPB un 308 (17%) nespecifiska IVMD. Abas pēdējās grupas tika apvienotas vienā un definētas kā ne-HK KZPB, kas sastādīja 536 pacientus (30%). Izvērtējot primāros gala mērķus – mirstības mazināšanos un klīnisku uzlabošanas, HK KZPB pacientu grupa ievērojami pozitīvi atšķīrās no pacientu grupas, kurā bija iekļauti pacienti ar ne-HK KZPB. Pirmajā grupā ar HK KZPB atšķirībā no pārējām tika panākta pārliecinoši labāka efektivitāte primāro gala mērķu sasniegšanā CRT grupā salīdzinājumā ar ICD grupu ($p < 0,001$) (*Zareba et. al.*, 2011).

Vēl izteiktāka CRT efektivitāte, kas pierāda CRT uzlabojumu ilgtermiņā, ir 2014. gadā publicētā *MADIT-CRT* 7 gadu datu analīzē SM pacientiem ar vidēji smagu slimības gaitu un izteikti samazinātu sistolisku kreisā kambara disfunkciju. Pacientu grupā tieši ar HK KZPB visa veida mirstība CRT-D grupā bija 18%, salīdzinot ar ICD grupu, kur mirstība 7 gadu novērojumā bija 29%. Tas apliecina, ka deviņi SM pacienti būtu jāārstē ar CRT, lai glābtu vienu dzīvību 7 gadu laikā (*Goldenberg et. al.*, 2014).

Šajā pētījumā pirms CRT implantācijas pacienti ar HK KKB bija 37 (77,1%), pacienti ar HK LKB un kreisā priekšējā zara blokadi bija 9 (18,9%) , un pacienti bez plata QRS, bet ar kambaru dissinhroniju – 2 (4,2%). Pēc 12 mēnešiem pacientiem ar HK KZPB (n = 36) statistiski nozīmīgi biežāk novērota CRT efektivitāte salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija HK LZPB ar HK nepilnu KKB (n = 9) vai dissinhronija ehokardiogrāfiski bez plata QRS (n = 2), attiecīgi 22

(61,1%) vs. 1 (11,1%) vs. 0 (0%; $p = 0,030$), arī pēc 24 mēnešiem saglabājas līdzīga tendence, attiecīgi 26 (74,3%) vs. 1 (12,5%) vs. 0 (0%; $p = 0,001$).

Korelācijas analīze apliecina, ka pastāv vidēji cieša saistība starp uzlabošanos un QRS kompleksa morfoloģiju un jo ilgāks laiks kopš pacientu randomizācijas pētījumā, jo izteiktāks ir uzlabojums tieši pacientiem ar HK KZPB.

Hisa kūlīša kreisā zara pilna blokāde ir viens no noteicošiem CRT efektivitātes kritērijiem. Tas izskaidrojams ar izteiktāku kreisā kambara negatīvu remodelāciju šīs grupas pacientiem. Līdz ar to CRT terapija dod lielāku uzlabojumu. Tas pierādās gan starptautiskos pētījumos, gan pārliecinošs apstiprinājums tam ir arī šis Latvijā veiktais pētījums. Pētījumu dati apliecina arī mazāku SM funkcionālās klases uzlabojumu pacientiem ar HK LZPB (*Leong et. al.*, 2012), kas varētu korelēt ar CRT vājāku efektivitāti.

EhoKG parametri. Miokarda bojājuma veids

Pētījuma gaitā tika skatītas EhoKG atšķirības grupās, vērtējot miokarda infarkta bojājuma lokalizāciju, proti, hipokinēzijas, hipoakinēzijas vai akinēzijas zonas kreisā kambara priekšējā, galotnes, mugurējā sienā, plaši priekšējā – galotnes – apakšējā sienā un izsekots difūzas kreisā kambara hipokinēzijas esamībai, kas ir biežs neišēmiskas KMP ģenēzes SM rādītājs. Statistiski nozīmīgas atšķirības A un B grupās atklājās gan pēc 12, gan 24 mēnešiem, salīdzinot pacientus ar plašu kreisā kambara rētu priekšējā – galotnes – sienā (pacienti pēc miokarda infarkta), salīdzinot ar pacientiem, kuriem tika konstatēta kreisā kambara difūza hipokinēzija vai hipokinētiskas zonas kreisā kambara sienā netika konstatētas (pacienti ar neišēmiskas ģenēzes KMP).

Lielāka daļa pētījumu (*Daubert et. al.*, 2009; *Zareba et. al.*, 2011; *Tang et. al.*, 2010) salīdzina tieši pacientus ar konstatējamām rētām kreisajā kambarī pēc pārciesta/-tiem miokarda infarkta/-iem, kur SM pamatā ir išēmiskas ģenēzes KMP ar neišēmiskas SM ģenēzes pacientiem, kuriem EhoKG rētas netiek konstatētas vai ir difūza kreisā kambara hipokinēzija. Tāpēc arī šajā pētījumā, A un B pacientu grupu atšķirību analīzē, mēs pacientus pārklasificējām divās grupās – grupā ar EhoKG konstatētām pēcinfarkta rētām kādā no kreisā kambara sienām un grupā, kur EhoKG lokālās rētas netika konstatētas vai bija difūza hipokinēzija.

Pacienti ar pēcinfarkta rētu pēc ehokardiogrāfijas datiem bija 24 (50,0%), difūza kreisā kambara hipokinēzija bija 13 (27,1%) pacientu, savukārt 11 (22,9%) pacientu miokarda kontraktilitāte nebija traucēta. Pacienti ($n = 23$) ar rētu kreisā kambara sienā statistiski nozīmīgi retāk nonāca sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes grupā 6 (26,1%) salīdzinot ar pacientiem ($n = 24$) bez pēcinfarkta rētas 17 (73,9%; $p = 0,002$) pēc 12 mēnešiem un 7 (25,9%)

vs. 20 (74,1%; $p = 0,001$) pēc 24 mēnešiem. Grupas savā starpā ticami atšķīrās un šie dati, līdzīgi kā sirds mazspējas KPM ģenēze, parādīja išēmiskas ģenēzes SM pacientus kā vājākus kandidātus CRT efektivitātei.

EhoKG kreisā kambara dobumu, mitrālas regurgitācijas, kambaru interventrikulāra (VV) dissinhronijas parametri

Pētījumā statistiski nozīmīgi pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas samazinājās kreisā kambara dobumu izmēri (EDD par $-4,89 \pm 11,60$ mm; $p = 0,006$ pēc 12 mēnešiem un $-8,00 \pm 13,16$ mm; $p < 0,001$ pēc 24 mēnešiem; ESD par $-8,47 \pm 13,01$ mm; $p < 0,001$ un $-10,65 \pm 14,19$ mm; $p < 0,001$; LAVI par $-4,07 \pm 18,51$ mm; $p = 0,138$ un $-6,39 \pm 15,78$ mm; $p = 0,009$). Statistiski nozīmīgi samazinājās IVMD pēc 12 mēnešiem par $-26,33 \pm 21,26$ ms; $p < 0,001$ un par $-23,84 \pm 24,33$ ms; $p < 0,001$. Tāpat, pēc CRT implantācijas statistiski nozīmīgi uzlabojās pacientu mitrālas regurgitācijas pakāpe, attiecīgi, iestājosies III pakāpe bija 7 (14,6%), pēc 12 mēnešiem – 3 (6,4%), 24 mēnešus vēlāk – 2 (4,4%) pacientam; $p < 0,001$.

Analizējot sākotnējā IVMD ietekmi uz CRT efektivitāti, novēroja statistiski nozīmīgu mērenu pozitīvu korelāciju pēc 12 mēnešiem ($r = 0,427$ $p = 0,003$) un stipru korelāciju pēc 24 mēnešiem ($r = 0,560$ $p < 0,001$), kas liecina par labāku atbildi CRT terapijai pacientiem ar izteiktāku IVMD pirms CRT implantācijas.

Nozīmīgākie laboratoriskie parametri

Viens no pētījuma uzdevumiem bija sekot SM biomarkera BMP izmaiņām darba gaitā, tādējādi lai pēc laboratoriskiem izmeklējumiem spriestu par sirds sienīņu iestiepuma mazināšanos. Pēc CRT implantācijas vidējā BNP mediāna statistiski nozīmīgi samazinājās no 939,00 pg/ml [517,50; 1769,25] līdz 320,00 pg/ml [148,00; 653,00] pēc 12 mēnešiem ($p < 0,001$) un 189,00 pg/ml [100,50; 518,50] pēc 24 mēnešiem ($p < 0,001$). Šie dati, līdzīgi kā sirds dobumu mazināšanas pēc EhoKG datiem liecina par pozitīvu CRT efektu ilgtermiņā.

Analizējot kopējā holesterīna ietekmi uz CRT efektivitāti, novēroja statistiski nozīmīgu mērenu pozitīvu korelāciju gan pēc 12 mēnešiem ($r = 0,375$; $p = 0,009$), gan pēc 24 mēnešiem ($r = 0,326$; $p = 0,029$), kas liecina par labāku atbildi CRT terapijai pacientiem, kuriem nebija indicēta statīnu terapija koronāras sirds slimības dēļ.

CRT ierīces kambaru dissinhronijas ieprogrammētie parametri

Mūsdienu CRT ierīces pieļauj ļoti variabli programmēt labā un kreisā kambara saraušanās laikus, apzīmējot to kā VV intervālu. Vadoties pēc CRT kambaru VV dissinhronijas izteiktības un virziena (kurš kambaris saraujas pirmais), CRT ierīcē tiek ieprogrammēti dissinhronijas novēršanas kambaru stimulācijas parametri. Šajā pētījumā analizētas CRT programmatās grupas dissinhronijas novēršanai atkarībā no labā un kreisā kambara saraušanās laika: 47,9% pacientiem kreisais kambaris tika stimulēts pirms labā (LV→RV) ar vidējo intervālu $31,52 \pm 13,60$ ms, sinhrona abu kambaru stimulācija bija 43,8% pacientam (BiVV), savukārt 6,3% pacientiem labais kambaris tiek stimulēts pirms kreisā (RV→LV) ar vidējo intervālu $20,00 \pm 17,32$ ms. Turpmāk pētījumā tika analizētas divas dissinhronijas novēršanas ieprogrammētās grupas. Pirmā grupa tika noteikta kreisais kambaris pirms labā (LV→RV) un otrā grupā ir apvienoti pārējie iespējamie varianti – sinhrona abu kambaru stimulācija un labā kambara stimulācija pirms kreisā kambara (BiVV&RV→LV). Pacienti ar LV→RV stimulāciju statistiski nozīmīgi biežāk nonāca CRT efektivitātes grupā salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija ieprogrammēta RV → LV stimulācija vai sinhrona abu kambaru stimulācija, attiecīgi 16 (69,6%) vs. 7 (30,4%) pēc 12 mēnešiem ($p = 0,006$) un 17 (63,0%) vs. 10 (37,0%) pēc 24 mēnešiem ($p = 0,021$).

Līdz ar to atkal var teikt, ka pacienti ar HK KZPB, kuriem labais kambaris saraujas pirmais un kreisā kambara kontrakcija ir novēlota, CRT ierīces ieprogrammētie parametri tiek saslēgti, lai kreisā kambara saraušanās ir pirms labā kambara (LV→RV), ir labāki CRT efektivitātes kandidāti salīdzinājumā ar BiVV vai RV→LV.

Abu kambaru stimulācijas procentuālā attiecība

Pētījuma uzdevums bija analizēt arī abu kambaru stimulācijas procentuālo attiecību, optimizējot atrioventrikulāru (AV) un interventrikulāru (VV) vadīšanu CRT ierīces programmēšanas laikā, izvērtējot atšķirības CRT “atbildētāju” un “neatbildētāju” grupās.

Kā zināms, CRT efektivitātes balstās uz 100% abu kambaru stimulācijas nodrošināšanu. Biventrikulāras stimulācijas procentuāla samazināšanās izraisa resinhronizācijas terapijas pozitīvā efekta mazināšanos. Šādas situācijas var radīt ventrikulāras ekstrasistoles ar retrogrādi pārvadītu P zobu, kas tālāk var tikt spontāni novadīts uz kambariem, pārāk gari ieprogrammēts AV aiztures laiks, priekškambaru mirgošanas vai citas sirds tahiaritmijas rašanās, kad daļa kambaru kompleksi vairs netiek stimulēti.

Lai nepieļautu šādu situāciju rašanos, pacienti pētījuma gaitā tika rūpīgi monitorēti, koriģējot CRT parametrus, izvērtējot medikamentozu tahiaritmijas ārstēšanu un viens pacients

tika izņemts no tālākas pētījuma analīzes un veikta atrioventrikulāra savienojuma katetra ablācija sakarā ar nepārtraukti recidivējošu, medikamentozu refraktāru priekškambaru mirgošanu. Līdz ar to šajā pētījumā iespēju robežās visiem pacientiem tika nodrošināta optimāla biventrikulārā stimulācija ($\geq 95\%$), lai sasniegtu labāku CRT efektivitāti. Tikai 4 pacientiem biventrikulārā stimulācija bija mazāk kā 95% un visi šie pacienti nokļuva terapijas “neatbildētāju” grupā.

Rentgenoloģiska koronārā sinusa elektroda lokalizācija

Viens no pētījuma uzdevumiem bija CRT ierīces kreisā kambara elektroda lokalizācijas izvērtējums koronārā sinusa zaros, rentgenoloģiski izvērtējot elektroda novietojuma korelāciju ar CRT efektivitāti.

Izvērtējot starptautiskus, multicentru pētījumus un to metaanalīzi, elektroda lokalizācija kreisā kambara stimulācijai koronārajā sinusā ir nozīmīga CRT efektivitātes nodrošināšanā. Šobrīd par optimālāko lokalizāciju tiek uzskatīta sānu (*laterālā*) un mugurējā – sānu (*postero-laterālā*) CS vēna, savukārt priekšējās (*anterior*) un apikālās CS vēnas stimulācija pierāda sliktākus rezultātus. *MADIT-CRT* pētījuma analīzē salīdzināja CS apikālo stimulācijas pozīciju ar pārējām kreisā kambara stimulācijas pozīcijām. Apikālā kreisā kambara stimulācija asociējas ar sliktāku rezultātu CRT efektivitātes nodrošināšanā (*Singh et. al., 2011*).

Šajā, Latvijā pirmajā, CRT efektivitātes pētījumā, bija svarīgi izvērtēt kreisā kambara elektroda lokalizācijas vietu, jo tā ir viena no svarīgiem pozitīvas CRT efektivitātes kritērijiem. Koronārā sinusa elektroda lokalizācija sānu sienā bija $45,8\%$ pacientu, sānu – mugurējā sienā $39,6\%$, priekšējā – sānu sienā $6,3\%$ un mugurējā sienā $8,3\%$ pacientu. Sānu un sānu – mugurējā elektroda lokalizācija kreisā kambara stimulācijai koronārajā sinusā bija 40 ($85,1\%$) pacientiem, no tiem CRT efektivitāte pēc 12 mēnešiem, novērota 21 ($52,5\%$) salīdzinot ar citām elektrodu lokalizācijām 2 ($28,6\%$), lai gan statistiskā ticamība netika sasniegta ($p = 0,416$) un pēc 24 mēnešiem 24 ($63,2\%$) vs. 3 ($42,9\%$; $p = 0,412$). Līdz ar to var secināt, ka septiņiem pacientiem CS elektroda lokalizācija kreisā kambara stimulācijai nebija optimālā pozīcijā un pieci no šiem pacientiem bija grupā, kur pēc 12 mēnešiem netika panākta $EF \geq 10\%$ uzlabošanās.

5. SECINĀJUMI

1. Augstu sirds resinhronizācijas terapijas efektivitāti divu gadu laikā sasniedza gandrīz divas trešdaļas pētījumā iekļauto pacientu ar kopējo kreisā kambara izsviedes frakcijas pieaugumu par aptuveni 14%p.

2. CRT implantācija ir droša un efektīva SM ārstēšanas metode. CRT statistiski nozīmīgi uzlabo pacientu dzīves kvalitāti, ievērojami samazinot atkārtotu hospitalizācijas skaitu, uzlabojot slodzes toleranci, samazinot kreisā kambara remodelāciju. Pētījuma laikā netika novērotas ar ierīci saistītas komplikācijas un nelabvēlīgi kardiovaskulāri notikumi.

3. Ilgtermiņā statistiski nozīmīgi augstāku CRT efektivitāti sasniedza pacienti ar neišēmisku kardiomiopātiju, sistolisko asinsspiedienu virs 130 mm Hg un kuri iepriekš bija retāk stacionēti SM dekompensācijas dēļ. Sievietēm bija tendence salīdzinoši biežāk nonākt CRT “atbildētāju” grupā.

4. Pacientiem, kuriem sākotnēji elektokardiogrammā bija platāks QRS komplekss (> 170 ms) un morfoloģiski Hisa kūlīša kreisā zara pilna blokāde pirms CRT implantācijas, novēroja labāku atbildi CRT terapijai.

5. Pacienti ar pēcinfarkta rētu pēc EhoKG datiem uzrādīja sliktākus rezultātus CRT terapijai salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija difūza hipokinēzija vai miokarda kontraktilitāte nebija traucēta. CRT ilgtermiņa efektivitāti sasniedza pacienti ar ievērojamu interventrikulāro mehānisko dissinhroniju (> 50 ms) pirms CRT implantācijas. Laboratorisko rādītāju ietekme uz CRT efektivitāti netika novērota.

6. Pacienti ar kreisā kambara stimulāciju pirms labā kambara ievērojami biežāk sasniedza augstāku CRT efektivitāti salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija ieprogrammēta labā kambara stimulācija pirms kreisā kambara vai sinhrona abu kambaru stimulācija. Citu ar ierīci saistītu faktoru ietekme uz CRT efektivitāti netika novērota.

7. Dominējošie prognostiskie ilgtermiņa CRT efektivitāti ietekmējošie parametri ir sākotnēji HK KZPB, interventrikulāra mehāniska dissinhronija > 50 ms, SAS virs 130 mm Hg.

6. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Tā kā darba gaitā tika secināts, ka pacientu atlasei un implantācijas kritēriju objektīvai izvērtēšanai pirms CRT implantācijas ir būtiska nozīme tālākajā slimības norisē un klīniskajos iznākumos, un CRT implantācijas kritēriji ir objektivizējamu datu kopa, kas spēj sniegt datus par implantējamās iekārtas darbības potenciālo efektivitāti, tad tika izveidota rekomendējama CRT potenciālās efektivitātes un pacientu atlases tabula, kas var kalpot kā praktisks līdzeklis, atlasot pacientus sirds resinhronizācijas iekārtu implantācijām, kā arī prognozējot to darbības efektivitāti (skat. 6.1. tabulu).

6.1. tabula

CRT potenciālās efektivitātes un pacientu atlases tabula

CRT efektivitāti noteicošais faktors	Labi CRT kandidāti	Vidēji CRT kandidāti	Slikti CRT kandidāti
QRS platums	≥ 150 ms	←>→	< 120 ms
QRS morfoloģija	HK KZPB	←>→	HK LZPB vai interventrikulāra mehāniska dissinhronija bez plata QRS
Sirds kreisā kambara dobumi	Lielāki	←>→	Mazāki
Kambaru dissinhronija	Jā	←>→	Nē
CS elektroda lokalizācija	Sānu un mugurējās – sānu CS vēna	←>→	Priekšējās un apikālās CS vēna
Dzimums	Sieviete	←>→	Vīrietis
Sistoliskais asinsspiediens	Virs 130 mm Hg	←>→	Zem 130 mm Hg
Sirds mazspējas funkcionālā klase	II NYHA	←>→	IV NYHA
Sirds mazspējas ģenēze	Neišēmiska		Išēmiska
Abu kambaru stimulācijas procentuālā attiecība	Tuvu 100% biventrikulāra stimulācija	←>→	Mazāk kā 90% biventrikulāra stimulācija
Blakus slimības	Nav	←>→	Ir
Atkārtota hospitalizācija	Retāk	←>→	Biežāk

CRT – sirds resinhronizācijas terapija, HK KZPB – Hisa kūlīša kreisā zara pilna blokāde,
HK LZPB – Hisa kūlīša labā zara pilna blokāde, CS – koronārais sinuss, NYHA – Ņujorkas Sirds asociācija.

PUBLIKĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Publikācijas (zinātniskie raksti)

1. **Vikmane, M.**, Kalejs, O., Kamzola, G., Upite, D., Ventina, M., Nesterovics, N., Lejnieks, A.. Assessment of cardiac resynchronisation therapy efficacy determining factors for patients with moderate and severe heart failure in the population of Latvia in a 12 and 24 month study. *Proceeding of the Latvian Academy of Sciences. Section B*, Vol. 72 (2018). No.6 (717), 20-30.
2. Strēlnieks, A., Bērziņš, A., Karakone, M., Pupkeviča, I., Jubele, K., **Vikmane, M.**, Sakne, S., Kalējs, O., Lejnieks, A. Lejnieks. Comparison of effectiveness and safety of antiarrhythmic drugs class IC and III in patients after electrical cardioversion. *Proceedings of Latvian Academy of Science*, 2018. *Proceeding of the Latvian Academy of Sciences. Section B*, Vol. 73 (2019), No. 1 (718), 34–39.
3. Bānsch, D., Bonnemeier, H., Brandt, J. et.al.. Collaborator **Vikmane, M.** et al.. Intra-operative defibrillation testing and clinical shock efficacy in patients with implantable cardioverter-defibrillators: the NORDIC ICD randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2015 Oct 1;36(37):2500-7.
4. **Vikmane, M.**, Kalējs, O., Kamzola, G., Zabunova, M., Pudulis, J., Vanaģele, D., Lejnieks, A. Sirds resinhronizācijas iekārtu implantācijas efektivitātes kritēriju izvērtējums pacientu ārstēšanā ar mērenu un smagu sirds mazspēju Latvijas populācijā. *RSU Zinātniskie raksti*. 2014, 157–171.
5. **Vikmane, M.**, Kalējs, O., Semjonova, O., Lejnieks, A., Kamzola, G., Zabunova, M. Subjektīvu un objektīvu diagnostisko parametru korelācija pacientiem 12 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas terapijas. *RSU Zinātniskie raksti*. 2013, 116–127.
6. Nesterovičs, N., Kalējs O., Blumbergs, M., **Vikmane, M.**, Kamzola, G., Zabunova, M., Strēlnieks, A., Lejnieks, A. Dažādu sirds kambaru elektrostimulācijas metožu salīdzinošā efektivitāte pacientiem ar sirds mazspēju un pastāvīgu ātriju fibrilāciju. *RSU Zinātniskie Raksti 1. sējums*. 2010, 146–164.
7. Kalejs, O., Nesterovics, N., Blumbergs, M., Ansabergs, J., Sakne, S., Stabulniece, M., **Vikmane, M.**, Lejnieks, A. Effectiveness of Radiofrequency catheter Ablation on Atrioventricular Junction in Patients with permanent Atrial Fibrillation and Heart Failure: Results of Follow – up 72 months. *Collections of Scientific Papers, Riga Stradins University*. 2009, (5–17).

Publicētās konferenču tēzes

1. Kalejs, O., Jubele, K., **Vikmane, M.**, Sipacevs, P., Nesterovics, N., Lejnieks, A. Intrahospital arrhythmias – who are we now and what we can doing? *Latvian Academy of sciences*. 2008, 62(4/5), 71–76.
2. Kalejs, O., Nesterovics, N., Kamzola, G., Blumbergs, M., Stabulniece, M., Jubele, K., **Vikmane, M.**, Ansabergs, J., Erglis, A. The comparative effectiveness of different pacing methods for patients with heart failure and atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Cardiology*. 2009, 113, 67–68.
3. Nesterovičs, N., Kalejs, O., Kamzola, G., Blumbergs, M., Stabulniece, M., Jubele, K., Sipacovs, P., **Vikmane, M.**, Erglis, A. The comparative effectiveness of different pacing methods for patients with heart failure and atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2009, 20(1), 47–48.
4. **Vikmane, M.**, Kalejs, O., Nesterovics, N., Kamzola, G., Lejnieks, A. Comparison of different efficiency parameters in patients with permanent atrial fibrillation and cardiac resynchronization therapy after catheter ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011, 22(1), 173–182.
5. **Vikmane, M.**, Kamzola, G., Ansabergs, J., Nesterovics, N., Blumbergs, M., Zabunova, M., Kalejs, O., Erglis, A. Benefit from CRT is Similar in Patients with Insignificant and Without Coronary Artery Disease. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2012, 20(1), 24–32.
6. **Vikmane, M.**, Semjonova, O., Kamzola, G., Stabulniece, M., Balcere, K., Strelnikova, K., Kalejs, O., Lejnieks, A., Erglis, A. Subjective and Objective Diagnostic Parameters in Patient 12 Months After Cardiac Resynchronisation Therapy. *Cardiology*. 2013, 1(9), 40.

Ziņojumi starptautiskos kongresos, konferencēs

1. **Vikmane, M.**, Semjonova, O., Kalejs, O., Lejnieks, A. Subjective and objective diagnostic parameter correlation in patients 12 months after cardiac resynchronization therapy. The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. The Heart Failure Congress 2013 Lisbon, Portugal. May 25 to 28, 2013 (stenda referāts).
2. Kalejs, O., **Vikmane, M.**, Kamzola, G., Berezina, M., Zabunova, M., Sakne, S., Nesterovics, N., Lejnieks, A., Erglis, A. The comparative effectiveness of different pacing sites during radiofrequency catheter ablation for patients with heart failure and atrial fibrillation. 34th Annual Scientific Session. Heart Rhythm 2013, May 8-11, 2013. Denver, Colorado, USA (stenda referāts).
3. **Vikmane, M.**, Semjonova, O., Kamzola, G., Stabulniece, M., Balcere, K., Strelnikova, K., Kalejs, O., Lejnieks, A., Erglis, A. Subjective and Objective Diagnostic Parameters in Patient 12 Months After Cardiac Resynchronisation Therapy. XXIV Nordic Baltic Congress of Cardiology 2013, Oslo Norway. June 13-15, 2013. (stenda referāts).
4. **Vikmane, M.**, Kalējs, O., Nesterovics, N. The comparative effectiveness of different pacing sites during radiofrequency catheter ablation for patients with heart failure and atrial fibrillation. The 9th Annual Scientific Congress of the European Cardiac Arrhythmia Society "ECAS" Paris, France April 14 to 16, 2013 (mutisks ziņojums).
5. **Vikmane, M.**, Kalejs, O., Kamzola, G., Ansabergs, J., Nesterovics, N., Blumbergs, M., Zabunova, M., Erglis, A. Benefit from CRT is Similar in Patients with Insignificant and Without Coronary Artery Disease. ECAS 2012: 8th Annual Congress of European Cardiac Arrhythmia Society. Munich, Germany. April 20-22, 2012 (stenda referāts).
6. **Vikmane, M.**, Kamzola, G., Nesterovics, N., Blumbergs, M., Ansabergs, J., Zabunova, M., Kalejs, O., Erglis, A. Comparison of different efficiency parameters in patients with permanent atrial fibrillation and cardiac resynchronization. Arrhythmia Lithuania 2012. Vilnas, Lithuania. 28.-29. Sept. 2012 (stenda referāts).
7. Kalejs, O., **Vikmane, M.**, Kamzola, G., Ansabergs, J., Nesterovics, N., Blumbergs, M., Zabunova, M., Erglis, A. Benefit from CRT patiens with Coronary artery disease. Abstract. The 11th International Dead Sea Symposium on cardiac Arrhythmias and Device Therapy. Jerusalem. February 26-29, 2012 (stenda referāts).
8. **Vikmane, M.**, Kalejs, O., Nesterovics, N., Kamzola, G., Lejnieks, A. Comparison of different efficiency parameters in patients with permanent atrial fibrillation and cardiac resynchronization therapy after catheter ablation. Venice Arrhythmias 2011. Session: AF electrical therapy. 9 October 2011 (mutisks ziņojums).
9. **Vikmane, M.** Management of surgical patient with pacemaker. Riga Stradins University. Ziņojums Latvijas anesteziologu un reanimatologu asociācijas organizētos tālākizglītības kvalifikācijas apmācībā pēc Eiropas Anestezioloģijas Izglītības Komitejas programmas. 2011. gada 13. septembris (mutisks ziņojums).

Ziņojumi Latvijas konferencēs un kongresos

1. **Vikmane, M.**, Ansaberga, I., Kalējs, O., Kamzola, G., Lejnieks, A. Terapijas efektivitātes predisponējošo faktoru izvērtējums mērenas un smagas, hroniskas sirds mazspējas ārstēšanā, pielietojot sirds resinhronizācijas iekārtas. RSU 2014. gada Zinātniskā konference (mutisks ziņojums).
2. **Vikmane, M.**, Kamzola G., Nesterovičs, N., Kalējs, O., Lejnieks, A. Sirds resinhronizācijas terapijas ietekme uz pacientu subjektīvu un objektīvu diagnostisko parametru izmaiņām 12 mēnešus pēc ierīces implantācijas. RSU 2013. gada Zinātniskā konference (mutisks ziņojums).
3. Kalējs, O., **Vikmane, M.**, Nesterovičs, N., Kamzola, G., Zabunova, M., Jubele, K., Lejnieks, A. Dažādas efektivitātes kritēriju salīdzinoša informativitāte pacientiem ar ātriju mirgošanu pēc katetrablācijas un sirds resinhronizācijas. 2012. gada RSU Zinātniskā konference (mutisks ziņojums).
4. **Vikmane, M.**, Kamzola, G., Glāzere, L., Ansaberga, I., Mečniks, P., Nesterovičs, N., Blumbergs, M., Ansabergs, J., Jubele, K., Kalējs, O., Lejnieks, A. Sirds resinhronizācijas terapijas salīdzinājums sirds mazspējas pacientiem ar išēmiskas un neišēmiskas ģenēzes kardiomiopātijām. 2012. gada RSU Zinātniskā konference (mutisks ziņojums).

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Abraham, W. T., Fisher, W. G., Smith, A. L., Delurgio, D. B., Leon, A. R., Loh, E., Kocovic, D. Z., Packer, M., Clavell, A. L., Hayes, D. L., Ellestad, M., Trupp, R. J., Underwood, J., Pickering, F., Truex, C., McAtee, P., Messenger, J. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002, 346(24), 1845–1853.
2. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmic Devices: Summary Article. *Circulation.* 2002, 106, 2145–2161.
3. Alonso, C. In the field of cardiac resynchronization therapy is left ventricular pacing via the coronary sinus a mature technique. *Europace.* 2009, 11(5), 544–545.
4. Aranda, J. M., Woo, G. W., Schofield, R. S., Handberg, E. M. et al. Management of Heart Failure After Cardiac Resynchronization Therapy. Integrating Advanced Heart Failure Treatment With Optimal Device Function. *J Am Coll Cardiol.* 2005, 46, 2193–2198.
5. Arribas, F., Auricchio, A., Boriani, G., et al. Statistics on the use of cardiac electroic devices and electrophysiological procedures in 55 ESC countries: 2013 report from the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace.* 2014,16,i1–i78.
6. Auricchio, A., Kuck, K. H., Hatala, R., Arribas, F., et al. The EHRA White book 2013. The current status of Cardiac Electrophysiology in ESC Member countries. www.escardio.org/EHRA.
7. Auricchio, A. and Prinzen, F. Non-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy. The magnitude of the problem and the issues. *Circulation.* 2011, 75, 521–527.
8. Auricchio, A., Stellbrink, C., Block, M., Sack, S., Vogt, J., Bakker, P., Klein, H., Kramer, A., Ding, J., Salo, R., Tockman, B., Pochet, T., Spinelli, J. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1999, 99, 2993–3001.
9. Auricchio, A., Stellbrink, C., Sack, S., Block, M., Vogt, J., Bakker, P., Mortensen, P. and Klein, H. et. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol.* 1999, 11(83), 130–135. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10089855> [sk. 14.02.2013.].
10. Bakker, P. F., Meijburg, H., de Jonge, N., van Mechelen, R., Wittkampf, F., Mower M. and Thomas, A. Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994, 17: 820.Abstract.
11. Barsheshet, A., Goldenberg, I., Moss, A. J., Eldar, M., Huang, D. T., Mc Nitt, S., Klein, H. U., Jackson, Hall, W., Brown, M. W., Goldberger, J. J., Goldstein, R. E., Schuger, C., Zareba, W. and Daubert, J. P. Response to preventive cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic and nonischaemic cardiomyopathy in MADIT-CRT. *European Heart Journal.* 2011, 32, 1622–1630.
12. Bax, J. J. and Gorcsan, J. Echocardiography and Noninvasive Imaging in Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, 53(21). Iegūts no: DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.061 [sk. 2.03.2013.].
13. Bilchick, K. C., Kamath, S., DiMarco, J. P. and Stukenborg G. J. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients. *Circulation.* 2010, 122, 2022–2030.

14. Blendea, D., Nandigam, V. and Moore, S. A. Assessment of the post-implant final left ventricular lead position: a comparative study between radiographic and angiographic modalities. *J Interv Card Electrophysiol.* 2010, 29, 17–22.
15. Bohm, M., Swedberg, K., Komajda, M., Borer, J., Ford, I., Dubost-Brama, A., Lerebours, G. and Tavazzi, L. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure: the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010, 376(9744), 886–894.
16. Braunwald, E. B. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 9th. ed. W. B. Saunders Company 2011.
17. Brignole, M., Auricchio, A., Baron-Esquivias, G., Bordachar, P., Boriani, G., Breithardt, O., Cleland, J., Deharo, J. C., Delgad, V., Elliott, P. M., Gorenek, B., Israel, C. W., Leclercq, C., Linde, C., Mont, L., Padeletti, L., Sutton, R. and Vardas P. E. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) *European Heart Journal.* 2013, 34, 2281–2329.
18. Bristow, M. R., Leslie, A., Saxon, L., Boehmer, J., Krueger, S., Kass, D. A., De Marco, T., Carson, P., DiCarlo, L., DeMets, D., White, B. G., DeVries, D. W., and Feldman, A. M. 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: 2140–2150.
19. Bui, A. L., Horwich, T., B. and Fonarow, G. C. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011. 8(1), 30–41. Iegűts no: doi:10.1038/nrcardio.2010.165 [sk. 15.03.2013.].
20. Cazeau, S., Leclercq, C., Lavergne, T., Walker, S., Varma, C., Linde, C., Garrigue, S., Kappenberger, L., Haywood, G. A., Santini, M., Bailleul, C. and Daubert, J. C. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *NEJM.* 2001, 22,344(12), 873–880. Iegűts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11259720> [sk. 23.04.2013.].
21. Cazeau, S., Ritter, P., Bakdach, S., Lazarus, A., Limousin, M., Henao, L., Mundler, O., Daubert, J. C. and Mugica, J. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994, 17(11), 1974–1979.
22. Chung, E. S., Leon, A. R., Tavazzi, L., Sun, J. P., Nihoyannopoulos, P., Merlino, J., Abraham, W. T., Ghio, S., Leclercq, C., Bax, J. J., Yu, C. M., Gorcsan, J. 3rd, St. J., Sutton, M., De Sutter, J. and Murillo, J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2018, 117(20), 2608–2616.
23. Cleland, J. G., Abraham, W. T., Linde, C., Gold, M. R., Young, J. B., et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2013, 34(46), 3547–3556.
24. Cleland, J. G. F., Daubert, J. C., Erdmann, E., Freemantle, N., Freemantle, N., Gras, D., Kappenberger, D. L., and Tavazzi, L. for the Cardiac Resynchronization — Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality Heart Failure. *N Engl J Med.* 2005, 352, 1539–1549.
25. Daubert, C., Gold, M. R., Abraham, W. T., Ghio, S., Hassager, C., Goode, G., Szili-Török, T., Linde, C. REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization

therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009, 54, 1837–1846.

26. Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., McMurray, J. J., Ponikowski, P., Poole-Wilson, P. A., Strömberg, A., van Veldhuisen, D. J., Atar, D., Hoes, A. W., Keren, A., Mebazaa, A., Nieminen, M., Priori, S. G. and Swedberg, K. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008, 29(19), 2388–2442.
27. Dickstein, K., Vardas, P. E., Auricchio, A., Claude, J., et al. Guidelines: 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010, 31(21), 2677–2687.
28. Dickstein, K., Vardas, P. E., Auricchio, A., Daubert, J. C., Linde, C., McMurray, J. et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. *European Heart Journal*. 2010, 31, 2677–2687.
29. Dong, Y. X., Powel, B. L., Asirvatham, S. J., et al. Left ventricular lead position for cardiac resynchronization: a comprehensive cingraphic, ehocardiographic, clinical, and survival analysis. *Europace*. 2012, 14, 1139–1147.
30. Ērglis A., Jēgere S., Kalējs O., Kalvelis A., Kamzola G., Lācis J., Mača A., Mintāle I., Narbutė I., Stradiņš P., Zakke I. Latvijas Kardiologu biedrība. Hroniskas sirds mazspējas diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijas. Latvijas Invazīvās Kardioloģijas attīstības biedrība. Rīga, 2013.
31. Foley, P. W. X., Leyva, F. and Frenneaux, M. P. What is treatment success in cardiac resynchronization therapy? *Europace*. 2009, 11, v58–v65. doi:10.1093/europace/eup308.
32. Gillespie N. G. The diagnosis and management of chronic heart failure in older patients. *British Medical Bulletin*, 2008, 85, 49–61.
33. Goldenberg, I., Kutyifa, V., Klein, H. U., Cannom, D. S., Brown, M. W., Dan, A., Daubert, J. P., et. al. Survival with Cardiac-Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014, 370(18), 1694–701.
34. Gorcsan, J., Abraham, T., Agler, D. A., Bax, J. J., Derumeaux, G., Grimm, R. A., Martin, R., Steingerg, J. S., Sutton, M. S. and Yu, C. M. Echocardiography for Cardiac Resynchronization therapy: Recommendations for Performance and reporting – A report from American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writting Group Endorsed by the Heart Rhythm Society. *JASE*. 2008, 21(3), 191–211. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314047> [sk. 24.04.2013.].
35. Grines, C. L., Bashore, T. M., Boudoulas, H., Olson, S., Shafer, P. and Wooley, C. F. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony . *Circulation*. 1989, 79: 845–853. Iegūts no: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.79.4.845> [sk. 24.04.2013.].

36. Groenning, B. A., Nilsson, J. C., Sondergaard, L., Frits-Hansen, T., Larsson, H. B. and Hildebrand, P. R. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardio*. 2000, 36, 2072–2080.
37. Hobbs, R. Device Therapies for Heart Failure. Cardiac Resynchronization Therapy. 2014. Iegūts no: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/heart-failure/> [sk. 23.04.2015.].
38. Hobbs, F., D., Roalfe, A. K., Davis, R. C., Davies, M. K. And Hare, R. Midlands Research Practices Consortium (MidReC). Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). *Eur Heart J*. 2007, 28(9), 1128–1134.
39. Januzzi, J. L. Jr., Camargo, C. A., Anwarundin, S., Baggish, A. L., Chen, A. A., Krauser, D. G., Tung, R., Cameron, R., Magurney, J. T., Chae, C. U., Lloyd-Melanson, S., Sluss, P. M., Lee-Lewandrowski, E., Lewandrowski, K. B. The N-terminal pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005, Apr 15;95(8), 948–954. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820160> [sk. 25.04.2013.].
40. Kassai, I., Foldesi, C., Szekely, A. and Szili-Torok, T. New method for cardiac resynchronization therapy: transapical endocardial lead implantation for left ventricular free wall pacing. *Europace*. 2008, 10(7), 882–883.
41. Khan, F. Z., Virdee, M. S., Fynn, S. P. and Dutka, D. P. Left ventricular lead placement in cardiac resynchronisation therapy: where and how? *Europace*. 2009, 11(5), 554–561.
42. Khan, F. Z., Virdee, M. S., Gopalan, D., Rudd, J., Watson, T., Fynn, S. P. and Dutka, D. P. Characterization of the suitability of coronary venous anatomy for targeting left ventricular lead placement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2009, 11(11), 1491–1495. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3466881/>. [sk. 09.09.2013.].
43. Knight, B. P., Desai, A., Coman, J., Faddis, M. and Yong, P. Long-term retention of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004, 44, 72–77.
44. Krum, H. and Abraham, W. T. Heart failure. *Lancet*. 2009, 373(9667): 941–955.
45. Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Forest, E., Pellikka, P. A., Picard, M. H., Roman, M. J., Seward, J., Shanewise, J. S., Solomon, S. D., Spencer, K. T., Sutton, M. S. and Stewart, W. J. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *JASE*. 2005, 18(12), 1440–1463. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16376782> [sk. 09.10.2013.].
46. Leclercq, C. Problems and troubleshooting in regular follow-up of patients with cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2009; 11 (suppl 5), v66–v71. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861393> [sk. 29.09.2013.].
47. Leong, D. P., Höke, U., Delgado, V., Auger, D., Thijssen, J., van Erven, L., Bax, J. J., Schalij, M. J. and Ajmone, Marsan, N. Predictors of long-term benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block. *Eur Heart J*. 2012, 33(15), 1934–1941.

48. Maisel A. S., Krishnaswamy P., Nowak, R. M., McCord, J., Hollander, J. E., Duc, P., Omland, T., Storrow, A. B., Abraham, W. T., Wu, A. H., Clopton, P., Steg, P. G., Westheim, A., Knudsen, C. W., Perez, A., Kazanegra, R., Herrmann, H. C. and McCullough, P. A. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med.* 2002, 347(3), 161–167. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124404> [sk. 29.09.2013.].
49. Marsan, N. A., Bleeker, G. B., Ypenburg, C., Ghio, S., van de Veire, N. R., Holman, E. R., van der Wall, E. E., Tavazzi, L., Schalij, M. J. and Bax, J. J. Real-time three dimensional echocardiography permits quantification of left ventricular mechanical dyssynchrony and predicts acute response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008, 19(4), 392–399.
50. Masson, S., Latini, R., Anand, I. S., Vago, T., Angelici, L., Barlera, S., Missov, E. D., Clerico, A., Tognoni, G., and Cohn, J. N. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem.* 2006, 52(8), 1528–1538. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16777915> [sk. 14.02.2013.].
51. McMurray, J. J. and Pfeffer, M. A. Heart failure. *Lancet*, 2005, 365(9474), 1877–1889. Iegūts no: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66621-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66621-4) [sk. 02.02.2013.].
52. McMurray, J. J. V., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Bohm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Sanchez, M. A. G., Jaarsma, T., Køber, L., Lip, G. Y. H., Maggioni, A. P., Parkhomenko, A., Pieske, B. M., Popescu, B. A., Rønnevik, P. K., Rutten, F. H., Schwitter, J., Seferovic, P., Stepinska, J., Trindade, P. T., Voors, A. A., Zannad, F. and Zeiher F. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012, 33(14), 1787–1847.
53. Merkley, B., Molnár, L., Szilágyi, S., Gellér, L. Modern Pacemakers – Present and Future Advanced Techniques for CRT Implantations. Heart Center, Semmelweis University. Edited by Mithilesh Kumar Das, Iegūts no ISBN 978-953-307-214-2, 2011; DOI: 10.5772/556. [sk. 09.09.2013.].
54. Mirowski, M., Reid, P. R., Mower, M. M., Watkins, L., Gott, V. L., Schauble, J. F. et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med.* 303(6), 322–324.
55. Moss, A. J., Hall, W. J., Cannom, D. S., Klein, H., Brown, M. V., Daubert, J. P., Mark Estes, III, N. A., Foster, E., Greenberg, H., Higgins, S. L., Pfeffer, A., Solomon, S. D., Wilber, D., and Zareba, W. for the MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med.* 2009, 361, 1329–1338.
56. Omland, T., Sabatine, M. S., Jablonski, K. A., Rice, M. M., Hsia, J., Wergeland, R., Landaas, S., Rouleau, J. L., Domanski, M. J., Hall, C., Pfeffer, M. A. and Braunwald, E. Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE trial. *J Am Cardiol.* 2007, 50(3), 205–214. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631211> [sk. 17.03.2013.].
57. Opie, L. H. and Gersh, B. J. *Drugs for the heart – 7th ed.* Copyright 2009. by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
58. Pina, I. L., Balady, G. J., Hanson, P., Labovitz, A. J., Madonna, D. W. and Myers, J. Guidelines for clinical exercise testing laboratories: a statement for health care professionals from the Committee

on Exercise and Cardiac Rehabilitation, American Heart Association. *Circulation*. 1995, 91, 912–921.

59. Ponipowski, P., Voors, A., Anker, S. et.al.. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J*. 2016; 37:2129-2200.
60. Remme, W. J. and Swedberg, K. Task Force for the and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001, 22, 1527–1560.
61. Roger, V. L., Weston, S. A., Redfield, M. M., Hellermann-Homan, J. P., Killian, J., Yawn, B. P. and Jacobsen, S. J. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004, 292(3), 344–350.
62. Rosamond, W., Flegal, K., Friday, G., Furie, K., Go, A., Greenlund, K., Haase, N., Ho, M., Howard, V., Kissela, B., Kittner, S., Lloyd-Jones, D., McDermott, M., Meigs, J., Moy, C., Nichol, G., O'Donnell, C.J., Roger, V., Rumsfeld, J., Sorlie, P., Steinberger, J., Thom, T., Wasserthiel-Smoller, S. and Hong, Y. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007, 115, e69–e171. Iegūts no: <http://circ.ahajournals.org/content/115/5/e69> [sk. 05.05.2014.].
63. Schocken, D. D., Benjamin, E. J., Fonarow, G. C., Krumholz, H. M., Levy, D., Mensah, G. A., Narula, J., Shor, E. S., Young, J. B. and Hong Y. Prevention of Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008, 117(19), 2544-2565. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391114> [sk. 09.09.2014.].
64. Serge, Barold, S., Stroobandt, R. X. and Sinnaeve, A. F. Cardiac Pacemakers and Resynchronization Step by Step: An Illustrated Guide, 2nd ed. Wiley-Blackwell, 2010.
65. Singh, J. P., Klein, H. U., Huang, D. T., et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2011, 123,1159–1166.
66. Singh, J. P. and Gras, D. Biventricular pacing: current trends and future strategies. *Eur Heart J*. 2012, 33(3),305–313.
67. Sipahi, I., Carrigan, T. P., Rowland, D. Y., et al. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2011, 171, 1454–1462.
68. Stavrakis, S., Lazzara, R. and Thadani, U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012, 23, 163–168.
69. Stewart, S., Jenkins, A., Buchan, S., Mc Guire, A., Capewell, S. And McMurray, J. J. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail*. 2002, 4(3), 361–371.
70. Stewart, S., MacIntyre, K., Hole, D. J., Capewell, S. and McMurray, J. J. More ‘malignant’ than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001, 3(3), 315–322. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378002> [sk. 01.10.2013.].

71. Sugiura T., Takase H., Toryama T., Goto, T., Ueda, R. and Dohi, Y. Circulating levels of myocardial proteins predict future deterioration of congestive heart failure. *J Card Fail.* 2005, 11(7), 504–509. Iegūts no: [http://www.onlinejcf.com/article/S1071-9164\(05\)00190-9/fulltext](http://www.onlinejcf.com/article/S1071-9164(05)00190-9/fulltext) [sk. 03.03.2013.].
72. Tang, A. S., Wells, G. A., Talajic, M., Arnold, M. O., Sheldon, R., Connolly, S., Hohnloser, S. H., Nichol, G., Birnie, D. J., Sapp, J. L., Yee, R., Healey, J. S., and Rouleau, J. L. for the Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010, 363, 2385–2395.
73. Vardas, P., Auricchio, A. and Merino, J. L. The EHRA White Book 2011. The Current Status of Cardiac Electrophysiology in ESC Member Countries. Iegūts no: www.escardio.org/EHRA [sk. 07.10.2013.].
74. Vickery, S., Price, C. P., John, R. J., Abbas, N. A., Webb, M. C., Kempson, M. E. And Lamb, E. J. B-type natriuretic peptide and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis.* 2005, 46(4), 610–620. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16183415> [sk. 07.03.2013.].
75. Waggoner, A., Faddis, M., Osborn, J., et al. AV delay programming and cardiac resynchronization therapy: left ventricular diastolic filling indices and relation to stroke volume. *J Am Coll Cardiol.* 2005, 45(Supl 1), 99A.
76. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473–483. [PubMed]
77. Wasserman, K., Hansen, J. E., Sui, D. Y., Casaburi, R., Whipp, B. J. Principles of exercise testing and interpretation, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.
78. Yi-X, U., Friedman, P. A., Webster, T., Brooke, K., Hodge, D. O., et. al. Cardiac Resynchronization Therapy: Do Women Benefit More Than Men? *J Cardiovascular Electrophysiol.* 2012, 23(2), 172–178.
79. Yu, C. M., Bleeker, G. B., Fung, J. W., Schalij, M. J., Zhang, Q., van der Wall, E. E., et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2005, 112, 1580–1586.
80. Zabarovskaja, S., Gadler, F., Braunschweig, F., et al. Women Have Better Long-term Prognosis Than Men After Cardiac Resynchronization Therapy. *Europace.* 2012, 14(8), 1148–1155.
81. Zareba, W., Klein, H., Cygankiewicz, I., Hall, W. J., McNitt, S., Brown, M., Cannom, D., Daubert, J. P., Eldar, M., Gold, M. R., Goldberger, J. J., Goldenberg, I., Lichstein, E., Pitschner, H., Rashtian, M., Solomon, S., Viskin, S., Wang, P. and Moss, A. J. MADIT-CRT Investigatorsets. Effectiveness of resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation.* 2011, 123, 1061–1072.
82. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace.* 2012, 14(9), 1236–1286.

PATEICĪBA

Izsaku pateicību saviem skolotājiem, darba vadītājiem profesoram Oskaram Kalējam un profesoram Aivaram Lejniekam par uzticēšanos, iedvesmošanu un vērtīgiem padomiem pētījuma tapšanas gaitā.

Paldies profesoram Jānim Jirgensonam par mudinājumu promocijas darba izstrādei un ieteikumiem šī darba tēmas izvēlē.

Izsaku pateicību Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Kardioloģijas centra un Diagnostiskās radioloģijas institūta kolēģiem par atsaucību un sapratni doktorantūras studiju laikā.

Pateicos *Dr. sc. soc.* Andrejam Ivanovam un Kristīnei Spalvai par palīdzību datu statistiskajā apstrādē.

Paldies Dacei Bantauskai un Jurim Puntakam par palīdzību darba noformēšanā.

Īpašs paldies par palīdzību *Dr. med.* Nikolajam Ņesterovičam, Jānim Ansabergam, Mārim Blumbergam, Gintai Kamzolai, Sandim Saknem, *Dr. med.* Kristīnei Jubelei, Kasparam Kupicam, Danai Vanaģelei pētījuma materiāla savākšanā un datu apstrādē.

Pateicos savai ģimenei par milzīgo morālo atbalstu.

Promocijas darbs izstrādāts ar ESF līdzfinansētā projekta „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu.

PIELIKUMS

Ētikas komitejas atļauja



LATVIJAS UNIVERSITĀTE
KARDIOLOĢIJAS ZINĀTNISKAIS INSTITŪTS

Pilsētu iela 13, Rīga, LV-1002; tālr. 67069575, fakss 67614641;
 e-pasts: degrun@kardi.lv

11-05/13
 24.01.11.

**Latvijas Universitātes Kardioloģijas zinātniskā institūta
 klīniski-fizioloģisko pētījumu, zāļu un farmaceitisko
 produktu klīniskās izpētes
 Ētikas komiteja**

IZRAKSTS

no 2011. g. 26. janvāra sēdes protokola Nr. 1
 (Piedalās 7 Komitejas locekļi /pavisam 9/)

Dienas kārtībā: p.5. Par Maijas Vikmanes zinātnisko (promocijas) darbu "Respondentu atlase un terapijas efektivitātes izvērtējums mērenas un smagas hroniskas sirds mazspējas ārstēšanā, pielietojot sirds resinhronizācijas iekārtas".

Klausījās: I.Kukuļa ziņojumu par iesniegtajiem dokumentiem (pieteikums ar pētījuma mērķu, izpildes gaitas un pielietojamo metodiku aprakstu; Pacienta informācija par sirds resinhronizācijas iekārtas implantāciju /piekrišanas veidlapa/; zinātniskā darba anotācija /tēmas aktualitātes pamoņojums, mērķi, uzdevumi, darba hipotēzes, datu iegūšanas metodes, datu statistisko metožu izvēles pamatojums, zinātniskās iestrādes, publikācijas, klīniskās pētniecības pieredze u.c./; Pētījuma izpildes laika grafiks – sākums 2011. gads, beigas 2013. gads. Zinātniskā darba vadītāji – Prof. Oskars Kalējs un Prof. Aivars Lujnieks, konsultants – Prof. Uldis Teibe.

LĒMUMS: ĒK akceptē Maijas Vikmanes zinātniskā (promocijas) darba "Respondentu atlase un terapijas efektivitātes izvērtējums mērenas un smagas hroniskas sirds mazspējas ārstēšanā, pielietojot sirds resinhronizācijas iekārtas" izpildi.

Izraksts pareizs



ĒK sekretārs:

[Signature]
 Dr.med. I.Kukulis