

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
CARDIOLOGIE**

„Situatii particulare în terapia de resincronizare cardiacă – impactul pe evoluție și prognostic”

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. DOROBANȚU MARIA

Student-doctorand:

RADU V. DAN-ANDREI

2019

Mulțumiri

Pe această cale doresc să-mi exprim recunoștința pentru un colectiv extrem de numeros de oameni care au făcut posibilă realizarea prezentei lucrări.

Mulțumiri în mod special dnei. Prof. Dr. Dorobanțu Maria pentru ocazia de a fi parte din colectivul clinicii și pentru coordonarea atentă a muncii mele, precum și dlui. Conf. Dr. Radu Vătășescu pentru suportul profesional și sfatul științific oferit în calitate de îndrumător.

Copleșit de îndatorare față de ceilalți doi colegi mai mari, As. Univ. Dr. Iorgulescu Corneliu și Șef de Lucrări Dr. Ștefan Bogdan, care alături de dr. Vătășescu mi-au permis cu răbdare asiduă să dobândesc competența necesară managementului unor astfel de cazuri.

Mulțumiri de asemenea colegilor din laboratoarele de coronarografie, ecografie cardiacă și imagistică pentru răspunsul prompt la investigațiile solicitate și pentru amabilitatea de a oferi suportul grafic necesar.

Mulțumiri asistentelor care ani la rândul au avut răbdarea și înțelegerea necesară depășirii îndelungate a orelor de program pentru realizarea unui astfel de volum de pacienți.

Cele mai calde și sincere mulțumiri tuturor colegilor și rezidenților care și-au sacrificat din timpul liber fie pentru a mă asista la sala de implant, fie pentru a colecta și analiza datele.

Nu în ultimul rând, mulțumiri familiei și prietenilor care au avut crezut în capacitatea mea de a duce la bun sfârșit această lucrare și m-au înțeles atunci când nu le-am fost alături.

Cuprins

1. Situații particulare în terapia de resincronizare cardiacă	4
5.1. Resincronizarea cu fuziune; fuziunea optimă	4
5.2. Delay-ul midseptal vs. apical	6
5.3. Stimularea de VS multisite; sondele tetrapolare multivectoriale; stimularea multipoint	7
5.4. Resincronizarea endocardică	8
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	11
1. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	11
2. Metodologia generală a cercetării	12
Studiul 1. Resincronizarea cu fuziune; fuziunea optimă	16
Studiul 2. Delay-ul midseptal vs. apical	28
Studiul 3. Stimularea de VS multisite; sondele tetrapolare multivectoriale; stimularea multipoint 34	
Studiul 4. Resincronizarea endocardică	41
Concluzii și contribuții personale	48
Bibliografie selectivă	52
LISTĂ DE PUBLICAȚII ȘI LUCRĂRI	54

PARTEA GENERALĂ

1. Situații particulare în terapia de resincronizare cardiacă

5.1. Resincronizarea cu fuziune; fuziunea optimă

Sunt 2 mari diferențe observate între algoritmul folosit în clinica noastră pentru OFu și restul datelor din literatură. Prima este faptul că în literatură fuziunea nu implică neapărat scoaterea completă din configurație a pacing-ului de VD, inclusiv în situațiile în care sonda este montată în RVA. Multiple grupuri de lucru înțeleg prin fuziune o stimulare de VD care se produce cvasi-concomitent cu apariția EGM native pe sonda de VD. De exemplu, Horst publică în 2017 un articol în care compară 3 moduri de livrare a CRT: BiV pur, BiV cu fuziune și LV-only, concluzionând că BiV cu fuziune este modul care produce cel mai bun răspuns hemodinamic¹. În cazul BiV pur stimularea de VS a fost considerată optimă la $50 \pm 11\%$ din Asense-RVsense iar cea de VD la $73 \pm 14\%$ din Asense-RVsense (în această situație contribuția activării native a fost probabil minima). În cazul BiV cu fuziune, VD a fost stimulat la debutul EGM pe sonda de VD iar VS a fost preactivat cu 80 msec (generând astfel o activare triplu-front a VS). Cel mai surprinzător este faptul că în LV-only, VS a fost stimulat la 80% (în condițiile în care AdaptivCRT se stimula la 70%!) din Asense-RVsense, autorii recunoscând că la această valoare predomină activarea frontului nativ ceea ce produce o resincronizare de proastă calitate¹. Ideea menținerii în configurație a stimulării de pe sonda de VD se bazează pe faptul că este mai probabil ca LV_{at} să scadă atunci când există mai multe fronturi de activare. Pe de altă parte, frontul generat de stimularea de VD (mai ales din RVA) este dăunător, în sensul tranziției zonei de maxim delay din VS, fapt ce scade eficiența resincronizării pe o sondă de VS plasată în timpul studierii ritmului nativ. Mai mult, un articol recent publicat în clinică demonstrează că BRS major la rândul său se poate împărți în complet și incomplet în funcție de analiza ECG de suprafață. Astfel, la majoritatea pacienților, persistența vectorilor de activarea septală stângă pe ECG de suprafață în context de BRS major indică persistența conducerii pe fasciculul septal al ramului stâng (FSRS). Această situație este denumită BRS major incomplet și în studiul efectuat a apărut la 52/56 pacienți resincronizați ($P < 0.001$), fiind confirmată inclusiv prin mapping de activare endocavitar care arată că fața stângă a SIV are cel mai precoce timing în timpul conducerii native (!)². Concluzia este că și prin excluderea completă a sondei de VD din configurație, peste 90% din pacienții cu BRS major au de fapt

activare triplu-front în LV-only: 2 fronturi native – conducerea pe FSRS și conducerea pe ramul drept (RD) și 1 front de stimulare – determinat de sonda de VS (subiect ce va fi detaliat în alt capitol). În definitiv acest lucru confirmă observațiile din 2017 ale lui Horst, potrivit cărora BiV cu fuziune produce un răspuns net superior atâta timp cât IAV nu sunt foarte scurte (când frontul generat de sonda de VD anulează prin depolarizare retrogradă efectul conducerii pe fronturile native) și sugerează că OFu corect aplicată este foarte probabil hemodinamic superioară.

A doua diferență între OFu și restul algoritmilor se referă la gradul preexcitației impuse la nivelul VS. Plecând de la ideea că cel mai îngust QRS înseamnă sincronie electrică (motiv pentru care persistă recomandarea de ghid European de stimulare BiV simultană, $VV = 0$ msec³), multiple studii au practicat fuziunea în așa mod încât modelul epicardic drept (aspectul QRS în V1-V2) să se mențină în parametri normali ($r < S$)¹. IAV care produc acest lucru sunt în general foarte lungi și nu permit frontului de activare din VS să fuzeze optim. Prin comparație, dacă în AdaptivCRT stimularea LV-only se realiza cu 70% din Asense-RVsense iar în studiul lui Horst chiar cu 80%, în algoritmul din clinică stimulăm la ~25-35% din Asense-RVsense, uneori chiar și mai jos, în funcție de estimarea întârzierii intramurale sau latenței de captură, și acest lucru generează invariabil modele epicardice drepte cu $R \gg S$ (BRD-like).

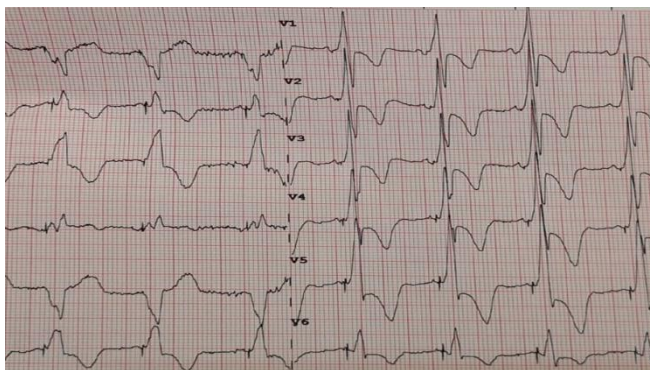


Figura 5. 1 Aspect electrocardiografic post-procedural tipic în cazul unui pacient resincronizat prin algoritmul OFu (colecție personală)

Resincronizarea cu OFu lărgeste în general complexul QRS^{4,5} generând un paradox în care amplificarea disincroniei electrice (prin fuzarea a doua fronturi endo-epicardice cu un front epicardo-endocardic) determină sincronie mecanică⁴. Leclercq în 2002 și Strik în 2013 demonstrează în rânduri repetate pe

modele canine cu BRS major că ameliorarea funcției sistolice și înlăturarea disincroniei mecanice se produce frecvent în absența resincronizării electrice (!)^{6,7}. Investigatorii din B-LEFT HF subliniază în 2010 că aceste date indică importanța majoră a resincronizării mecanice în detrimentul celei electrice⁸ fapt reiterat și de Haran Burri în 2017⁴. În cazul OFu, avansarea semnificativă temporală a peretelui lateral al VS determină pretensionarea SIV și secundar a peretelui liber al VD generându-le hipercontractilitate conform legii Frank-Starling. Prin efect direct (SIV este perete comun) sau indirect (cuplarea în serie a circulației pulmonare cu cea sistemică) acest lucru determină un efect hemodinamic superior al VS⁴.

5.2. Delay-ul midseptal vs. apical

Printre criteriile AHA/ACCF/HRS actuale care definesc BRS major se regăsesc următoarele⁹:

- absența undelor q în derivațiile I, V5 și V6, dar în aVL este posibilă existența unei q în absența patologiei miocardice
- durata debut QRS – vârful undei R > 60 msec în V5 și V6 dar normală în V1, V2 și V3 atunci când în derivațiile menționate există undă r.

Având în vedere că undele q în aVL și respectiv r în V1-V3 descriu existența vectorilor fiziologici de activare endocardică de pe fața stângă a SIV concluzionăm că termenul de BRS major nu echivalează cu anularea completă a funcției sale ci este o orientare de durată a morfologiei și complexului QRS.

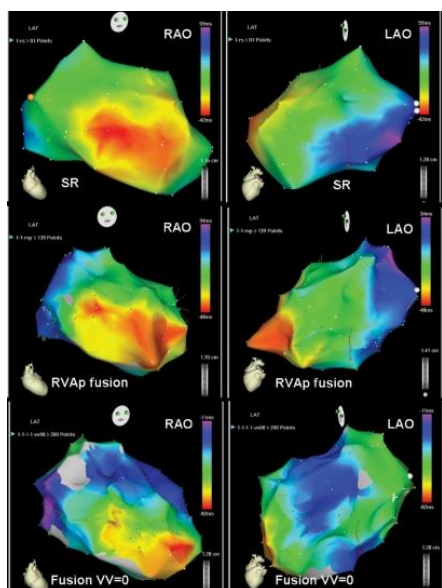


Figura 5. 2 Mapping endocavitar care demonstrează că primo-activarea în cazul unui pacient cu BRS major este la nivel midseptal (persistența conducerii prin ramul septal); stimularea apicală de VD determină tranziția zonei de maximă întârziere (preluat după Vatasescu, R. et al. Midterm ‘super-response’ to cardiac resynchronization therapy by biventricular pacing with fusion: insights from electro-anatomical mapping. Eur. Eur. pacing, arrhythmias, Card. Electrophysiol. J. Work. groups Card. pacing, arrhythmias, Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol. 11, 1675–1682 (2009).)

Deși unele studii de mapping endocavitar vechi nu confirmă observațiile lui Durrer, acest lucru putând fi pus pe seama utilizării unor catetere cu spacing inter-electrod mare (5 mm în general în setting bipolar), observarea hărților electro-anatomice 3D (CARTO®, Biosense, Inc.) este concludentă¹⁰. Inclusiv în cazul pacienților cu BRS major, mapping-ul de activare non-contact din multiple publicații arată existența unui front de activare septal stâng la majoritatea pacienților^{11,12}. Vătășescu et. al arată în 2009 de asemenea că acest front de activare este situat în poziții mai înalte sau mai joase la nivel septal și doar arareori apical (de partea opusă pe SIV a punctului de cuplare a RD cu miocardul de lucru) și că timpul debut-QRS-EGM septală VS (dQRS-EGMsVS) este de 7 ± 7 msec în timp ce timpul debut-QRS-EGM apicală RV (dQRS-EGMapVD) este de 50 ± 14 msec¹⁰. Acest lucru infirmă definitiv ipoteza potrivit căreia detecția EGM septale stângi reprezintă depolarizare trans-miocardică retrogradă dinspre apexul VD. Rezumând, BRS major este arareori funcțional “complet” (situație în care primo-activarea VS se petrece în zona apexului), de obicei existând conducere prezervată în zona feței stângi a SIV (BRS major “incomplet”).

Demonstrarea persistenței frecvente a conducerii la nivelul ramurii septare a FS are la momentul actual o valoare experimentală. În teorie, dacă frecvent pacienții cu BRS au conducere septală prezervată, înseamnă că în unele cazuri resincronizarea cardiacă este de fapt o stimulare triplu-site (ram septal, sonda de VD și sonda de VS). Setarea unor IAV prea scurte în cadrul stimulării BiV poate anula contribuția unui front de activare cu conducere rapidă prin sistemul His-Purkinje restant (vs. conducere mai lentă trans-miocardică la stimularea de pe sonda de VD). Astfel, este de presupus că evitarea stimulării de VD (OFu) generează suplimentar și semnificativ scurtarea LV_{at} , mai ales în condițiile demonstrării existenței conducerii septale. Mergând mai departe cu acest raționament, în situația existenței unui număr suficient de mare de pacienți cu BRS complet și conducere septală abolită, s-ar putea testa ipoteza potrivit căreia răspunsul la CRT este superior în BRS incomplet vs. BRS complet.

5.3. Stimularea de VS multisite; sondele tetrapolare multivectoriale; stimularea multipoint

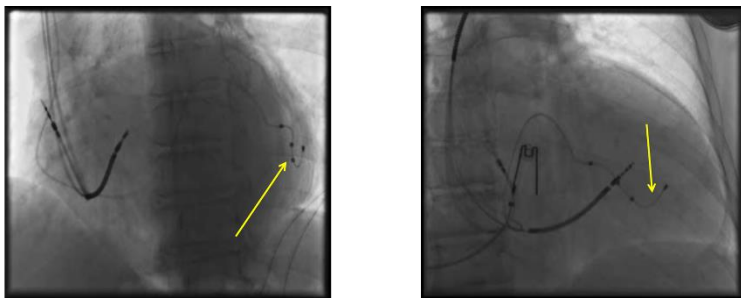


Figura 5. 3 Aspect final în oblic anterior stâng și respectiv oblic anterior drept al unui dispozitiv de tip CRT-D ce utilizează o sondă de stimulare de VS tetrapolară (colecție personală)

STP au intrat în uzul uman în 2010¹³. Ele nu au fost inițial gândite pentru a realiza pacing multipoint (MPP) ci pentru a oferi o varietate mai mare de vectori potențiali de depolarizare a VS (până la 17 posibili) în comparație cu cele

maxim 6 variante generate de o sondă bipolară (SBP): unipolar tip, unipolar ring, bipolar, LVtip to RVring/coil, LVring to RVring/coil și reversed bipolar^{14,15}. STP și-au demonstrat irevocabil siguranța și eficacitatea în livrarea CRT până la ora actuală având rate de depoziționare $\leq 3\%$ și generând valori ale pragurilor de stimulare (PS) stabile în timp, în contextul unui succes de implant $\geq 95\%$ ¹⁶.

Anatomia SC este extrem de complexă iar STP nu sunt implantabile în toate situațiile. Existența a 4 catodzi seriați implică o distanță net mai mare între catodul cel mai distal și cel mai proximal în raport cu SBP, astfel, este necesar ca o porțiune mai mare din STP să fie angrenată în ramul țintă decât în cazul SBP, lucru strict dependent de lungimea și calibrul vasului nativ. Repoziționarea electronică se bazează întocmai pe divergența spațială a catozilor STP, reducerea spacing-ului intercatodic fiind un non-sens. Pe de altă parte, persistența

catozilor proximali în corpul SC creează probleme de stabilitate (în general, cu excepția celui mai proximal, catozii sunt distribuiți de-a lungul mecanismului static de ancorare), stimularea din SC nefiind eficientă în captura ventriculară. Mai mult, proximitatea catodică cu corpul SC poate determina detecție de far-field atrial pe sonda de VS, situație întotdeauna de evitat.

Având la dispoziție STP, au fost dezvoltate platforme CRT care să permită MPP simultan sau secvențial, generând 2 fronturi de activare VS folosind o singură sondă și fără a fi nevoie de conector în Y. Thibault arată că stimularea secvențială de pe electrodul cel mai distal și cel mai proximal determină cel mai mare dP/dt acut prin MPP vs. BiV clasic pe SBP¹⁷, observație susținută și de Pappone prin analiza curbelor de presiune-volum acute¹⁸. Rinaldi et al. observă ameliorarea semnificativă suplimentară a disincroniei în acut precum și îmbunătățirea strain-ului radial în cazul MPP de pe STP vs. BiV cu SBP^{19,20}. Shetty et al. demonstrează în 2014 că nu există diferențe statistice semnificative în acut între dP/dt maxim generat de TSP-LV vs. MPP pe STP²¹, în timp ce în 2016 trialul iSPOT arată că în acut, MPP pe STP produce ameliorări comparabile de contractilitate vs. BiV pe SBP optimizat²².

În 2015 se publică rezultatele trialului MPP (12 luni de follow-up) care a avut ca și endpoint primar demonstrarea non-inferiorității procentului de responderi din grupul MPP pe STP vs. BiV pe SBP, acesta fiind atins²³. Trialul a dovedit și scurtarea suplimentară a complexului QRS stimulat și scăderea LV_{at} prin MPP pe STP, emițând ipoteza unor rezultate superioare pe termen lung. În acest context a raportat o rată totală de responderi de 87% (în condițiile în care a selectat strict non-responderi la CRT clasic!²⁴), rata de super-responderi fiind maximă atunci când s-a folosit stimulare secvențială cu 5 msec delay între catozi aflați la minim 30 mm distanță (!)²³. Aceste date par a fi cu atât mai relevante cu cât VTDVS bazal este mai mare; practic cu cât VS este mai dilatat, chiar și în condițiile unei conductanțe electrice normale LV_{at} este mai mare, el putând fi teoretic redus prin multiple activări cvasi-concomitente. În situația pacientului cu boală structurală (ischemică sau non-ischemică – i.e. LVNC) când conductanța electrică este clar deprimată stimularea MPP pe STP este de asemenea de presupus a fi suplimentar benefică față de stimularea standard.

5.4. Resincronizarea endocardică

Prin CRT endocardic înțelegem orice formă de distribuire a unui catod la nivelul endocardului VS. La fel ca și pentru livrarea chirurgicală epicardică, poate fi ținută zona de disincronie electro-mecanică maximă atâta timp cât nu este împiedicată deschiderea completă a valvei mitrale (VM). Persistența unui material non-biologic în cordul stâng implică ACO life-

long, singurele ACO validate la momentul actual pentru această indicație fiind derivatele cumarinice (DC), cu un INR recomandat de 2.5-3.5²⁵.

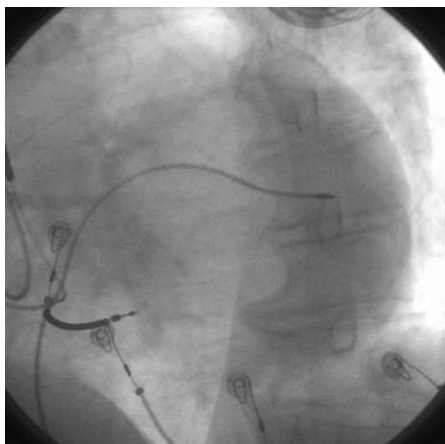


Figura 5. 4 Aspect în oblic anterior stâng al unei sonde de resincronizare endocardice (trans-septală, trans-mitrală, fixată activ la nivelul endocardului VS) - colecție personală

Stimularea endocardică este mult mai fiziologică decât formele epicardice. Viteza de tranziție a frontului de depolarizare este mult crescută de utilizarea rețelei Purkinje native indiferent de gradul ei de afectare structurală în comparație cu conducerea trans-miocardică. Acest lucru a fost inițial probat pe modele animale, atât prin măsurarea timpului de conducere între 2 puncte cât și prin evaluarea LV_{at} . LVEP reduce LV_{at} total, generând cele mai înguste complexe QRS de suprafață din toate variantele de CRT²⁶. Ginks arată de exemplu că în uzul clinic, 40% din durata complexului QRS este generată de LV_{at} endocardic care oricum este rapid²⁷. Reducerea LV_{at} total în LVEP are la bază reducerea timpului de activare epicardic precum și reducerea timpului de conducere transmurală. În mod aparent paradoxal, LV_{at} endocardic este mai mare (!) în LVEP decât în CRT epicardic clasic²⁶. Acest lucru poate fi explicat prin faptul că deși conducerea frontului la stimularea epicardică este lent, la momentul atingerii endocardului acesta este activat din toate direcțiile cvasi-simultan, în timp ce prin LVEP, endocardul este activat mono-punct²⁶. Vitezele endocardice în timpul LVEP sunt cu cel puțin 50% mai mari decât cele epicardice, efect observat în toate segmentele miocardice și confirmat la pacienții cu BRS major și IC. Beneficiul LVEP vs. CRT epicardic este mai mare (~ 19%) la pacienții cu BRS major și antecedente de IM (remodelare concentrică) decât la cei cu BRS major și IC non-ischemici (~ 10%) – remodelare excentrică – sugerând că baza efectului este ameliorarea vitezelor de conducere (mai probabil a fi reduce suplimentar în caz de existență a blocurilor anatomice – cicatrice – sau funcționale de conducere)²⁶. În experimente canine, definind răspunsul hemodinamic acut favorabil prin creșterea $dP/dt LV \geq 10\%$, în ciuda livrării sondelor în poziții relativ (punând accent pe stimulare în zona considerată a fi optimă) suprapuse pe fața endocardică vs. epicardică a peretelui lateral VS, în lotul LVEP s-au înregistrat rate de răspuns de 90% vs. 59% în lotul CRT epicardic²⁶. Această observație are probabil 3 mecanisme majore:

- faptul că prin LVEP depolarizarea ajunge mai rapid și mai cvasi-simultan în mai multe regiuni ventriculare
- faptul că prin LVEP viteza de conducere este mai mare în endocard decât în epicard (fiziologic)

- faptul că LVEP determină o activare transmurală mai rapidă decât stimularea epicardo-endocardică²⁶.

Viteza endocardo-epicardică este cu ~ 25% mai mare decât viteza epicardo-endocardică, observație care se menține inclusiv în cazul remodelării excentrice când grosimea parietală din studiu a fost găsită ca fiind cu ~ 21% mai mică în medie decât în lotul de remodelare concentrică²⁶. De menționat că un beneficiu suplimentar vs. CRT epicardic se obține indiferent de gradul de dilatare ventriculară în cazul remodelării excentrice, acesta fiind însă invers proporțional cu raza cavitara²⁶. De asemenea, pentru abordul clasic trans-SC o parte a diferențialei de răspuns este justificabilă prin anatomia venoasă intrinsecă care nu permite mereu o livrare optimă a sondei.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Ca urmare a celor mai sus menționate, lucrând într-un centru de pacing cardiac cu volum considerabil și care beneficiază de resursele unor Programare Naționale de implant, pornim de la următoarea *ipoteză de lucru generală*:

- **Răspunsul clinic și structural la CRT poate fi ameliorat și susținut prin utilizarea algoritmului OFu (acolo unde se pretează) precum și prin adaptarea infrastructurii/tehnicii de livrare a resincronizării la particularitățile de abord, complexitate și severitate a cazului de IC tratat**

Compararea rezultatelor din fiecare substudiu al prezentei lucrări s-a făcut cu rezultatele generale ale resincronizărilor “standard” – cazuri la care s-au folosit: abord clasic endovascular, sonde de VS unipolare/bipolare uzuale, care generează un singur front de activare (platforme CRT clasice), configurate în stimulare BiV și la care nu a fost pusă în evidență captură anodică.

În consecință, au fost formulate următoarele *obiective generale* ale tezei de doctorat:

- **Analiza fezabilității și sustenabilității OFu ca modalitate de stimulare în resincronizarea cardiacă prin compararea rezultatelor sale pe termen lung cu cele ale lotului standard**
- **Analiza rezultatelor pe termen lung în cazul resincronizării cardiace care implică tehnici non-standard concomitent cu conturarea detaliată a profilului de caz care beneficiază major din fiecare tehnică separată**

2. Metodologia generală a cercetării

Studiul a fost realizat pe un total de 540 de pacienți consecutivi cu dispozitive de resincronizare cardiacă internați în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență București (SCUB) (> 97%) precum și din cadrul altor centre private în care au activat operatori acreditați în SCUB (colectarea de date a fost permisă). Toți pacienții incluși au respectat recomandarea de 3-6 luni de OMT (la dozele maxime tolerate) și au fost incluși pe o listă de așteptare pre-implant fiind deserviți în funcție de ordinea înscrierii, încadrarea în profilaxie primară/secundară și severitatea IC. Pentru înscrierea pe lista de așteptare fiecare pacient a semnat un consimțământ pre-implant acceptat și validat ca și instrument oficial de lucru în SCUB/unitatea în care s-a efectuat implantul.

Pacienții au fost considerați eligibili pentru implant conform criteriilor statuate în ghidurile ESC 2013 (dedicat) și 2016 (de IC) care fac referiri la CRT. Pe lângă criteriile unanim acceptate s-a impus de asemenea evaluarea echocardiografică bazală a pacienților pentru probarea disincronismului. Resincronizările pacienților incluși în prezenta lucrare s-au desfășurat în perioada Ianuarie 2011 – Martie 2018.

Secundar implantării de tip CRT-P sau CRT-D pacienții au fost incluși într-o bază de date dedicată acestui tip de procedură, care la momentul ultimei actualizări (03.2018) includea peste 400 de variabile (coloane) și >750 de cazuri (rânduri). Pentru completitudinea datelor s-a preferat selecția de 540 de cazuri anterior amintită. Nu a existat o perioadă de urmărire prestabilă, motiv pentru care pacienții sunt încă monitorizați periodic, însă au fost stabilite intervale temporale standardizate pentru studierea evoluției sub tratament. Astfel, implantarea a fost considerată momentul T_0 (prima vizită), urmând ca pacienții să revină obligatoriu la control la 1 săptămână (T_1), 1 lună (T_2), 6 luni (T_3), 1 an (T_4), 2 ani (T_5) și respectiv 3 ani (T_6). Electronic, momentele au fost codificate în ordine cu sufixele “_1st” (implantarea), “_2nd”, “_3rd”, “_4th”, “_5th”, “_6th” și “_7th” (vizita de la 3 ani).

În baza de date au fost menționate informații generale, clinice și paraclinice. Cele generale au inclus data procedurii, numele pacientului, sexul și vârsta. Din punct de vedere clinic au fost menționate etiologia ischemică vs. non-ischemică a IC, prezența eventualelor forme definite de cardiomiopatie structural (i.e. non-compactare miocardică), prezența bolii hipertensive, dislipidemieii sau diabetului, clasa NYHA, distanța parcursă în cadrul 6MWT și scorul de la MLWHFQ. Datele paraclinice includ parametrii EKG (i.e. PR, QRS, axul QRS,

prezența fragmentării), echocardiografici (i.e. FE, SPWMD măsurat în ax lung sau scurt, VTDVS, VTSVS, gradul de regurgitare mitrală, dP/dt, IMIV, TPEA, TPEP, RR, FT), obținuți la programarea device-urilor (i.e. conducerea AV intrinsecă, conducerea AV programată, preexcitația de VS etc) și biochimici (i.e. NT-proBNP, IL-1b, IL-6, IL-8, TNF α , etc). S-a încercat pe cât posibil reevaluarea tuturor variabilelor la fiecare vizită.

Întrucât s-a demonstrat în literatură că răspunsul structural este cel corelat semnificativ cu rata supraviețuirii, el a fost evaluat secvențial ca reducerea procentuală a VTSVS între măsurătoarea bazală (VTSVS_1st) și valorile ulterioare (i.e. VTSVS_2nd, VTSVS_3rd etc). Au apărut astfel variabilele indicatoare de revers-remodelare, RRem_x (i.e. x = 1 week, 3 months, 6 months etc), a căror formulă de calcul generală este:

$$\boxed{\text{RRem}_x (\%) = (\text{VTSVS}_{1^{\text{st}}} - \text{VTSVS}_x) / \text{VTSVS}_{1^{\text{st}}}}$$

În funcție de diversele grade de reversie pe o perioadă de 6-12 luni pacienții au fost încadrați în grupe de răspuns la tratament: NEGATIVE_RESPONDERI (< 0% reversie), NON_RESPONDERI (0% < reversie < 15%), RESPONDERI (15% < reversie < 30%) și SUPER_RESPONDERI (reversie > 30%) în cadrul variabilei Outcome_of_Resync.

Secundar obținerii unei subdiviziuni satisfăcătoare a bazei de date s-a trecut la efectuarea statisticii descriptive și respectiv analitice. Pentru realizarea demersului statistic au fost utilizate în paralel mai multe software-uri:

- SPSS® Statistics 17.0 (Release 17.0.0, Aug. 23, 2008)
- Microsoft® Office Excel® 2016 (versiune 1152.18.1903.0)
- Extensia Analyse-it® pentru Excel®, varianta 5.30.1, build 7059.19477

Inițial au fost descrise caracteristicile generale ale lotului (i.e. distribuția pe sexe, grupe de vârstă) și particularitățile clinice notate în foile de observație referitoare la comorbidități. Pentru acest tip de raportări s-a optat pentru suport tabelar precum și folosirea graficelor descriptive de tip “Pie-Chart” sau “Bar-Graphs”. Aceeași metodă a fost folosită și pentru raportarea unor distribuții ale pacienților în funcție de clasa NYHA, gradul de RM, natura

TCIV, modul de stimulare ales, tipul de device implantat (CRT/CRT-D), natura implantului (de novo/upgrade) sau tipul de răspuns la CRT.

Pentru a pune în evidență eventualele modificări semnificative ale parametrilor de răspuns clinic și structural poate fi folosit Paired-Samples t-Test. Această procedură statistică este destinată în principiu analizei situațiilor de tipul “before-after” (i.e. înainte și după aplicarea CRT/CRT-D) și presupune compararea mediilor din două eșantioane corelate.

Ulterior calculării statisticii t, se compară valoarea obținută cu valoarea tabelată pentru tipul de test (i.e. one-tailed/two-tailed; în acest caz, pare interesant să vedem variația mediei respectivului parametru de la o vizită la alta în ambele direcții – creștere sau scădere – motiv pentru care alegem să folosim testul de tip two-tailed), numărul de grade de libertate și valoarea p aleasă (i.e. în acest studiu, la fel ca în majoritatea altor analize statistice medicale alegem un nivel de semnifianță necesar $\alpha=0.05$). De menționat că în cazul testelor de tip two-tailed, α se împarte în două jumătăți egale (i.e. 2×0.025) pentru tail-urile stângă și respectiv dreaptă, fapt util de știut atunci când căutăm valoarea $t_{critical}$ tabelată. Pentru testele de tip two-tailed această valoare se raportează ca $\pm t_{critical}$, comparația făcându-se respectând semnul corespunzător. Dacă statistica t a testului are o valoare cuprinsă în intervalul critic $[-t_{critical}, t_{critical}]$ ipoteza nulă nu poate fi respinsă. În această situație nu avem certitudinea că o eventuală diferență notată între mediile celor două eșantioane nu este o pură întâmplare, cele două eșantioane nefiind de fapt semnificativ diferite din acest punct de vedere. Pe de altă parte o valoare t în afara intervalului critic, respinge ipoteza nulă arătând că există diferențe semnificative între cele două eșantioane. Cu cât valoarea t observată este mai îndepărtată de marginile intervalului critic cu atât diferențele între eșantioane sunt mai pronunțate. Aproximarea de marginile intervalului crește șansa omogenității între eșantioane după criteriul de evaluare. În capitolele de studii se va constata că toate valorile statisticilor t cât și p-values generate au fost atent comparate cu cutoff-urile de semnificație tabelate, iar situațiile de semnificație statistică ($t \notin [-t_{critical}, t_{critical}]$ și $p < 0.05$) au fost evidențiate (highlighted).

Pentru analiza normalității s-au folosit atât graficele de tip P-P Plots (Normal Probability Plots) cât și teste inferențiale. În cazul P-P Plots s-a studiat aderența datelor la modelul linear care sigur urmează normalitatea. Testele inferențiale folosite au fost Kolmogorov-Smirnov D Test, probabilitățile Liliefors și Shapiro-Wilk W Test. Obținerea unui p semnifiant ($p < 0.05$) ca urmare a acestor statistici impune respingerea ipotezei potrivit căreia distribuția este normală, în timp ce un p non-semnifiant nu poate respinge această presupunție.

Pentru analiza homoschedasticității s-a utilizat testul Levene. Analiza efectuată asupra tuturor variabilelor care urmau să fie incluse în Paired-Samples t-Tests a relevat după cum era de așteptat aspecte variate, existând variabile cu distribuție normală vs. non-normală respectiv perechi de variabile cu varianțe similare vs. non-similare. Atunci când au fost întrunite concomitent cerințele de echitate de varianță (equal variances assumed – EVA) și normalitate s-au utilizat Paired-Samples t-Tests pentru analizele intra-subgrup și respectiv Independent-Samples t-Tests pentru analizele inter-subgrup. În situația respingerii uneia dintre ipoteze (equal variances not assumed – EVNA) s-a utilizat Welch's t-Test, recomandat în astfel de situații.

Pentru variabilele discrete, decelarea diferențelor statistic semnificative s-a făcut în baza cross-tabulării, utilizând Pearson's Chi-Square coefficient sau Fischer exact.

Secundar generării variabilei Outcome_of_Resync s-a efectuat prin cross-tabulare analiza distribuției pacienților pe clase de răspuns în funcție de tehnica de livrare a terapie de resincronizare folosită (grup de studiu direct vs. comparator).

Un ultim punct al analizei statistice a fost constituit de regresii. S-au efectuat atât regresii liniare cât și multiple, acestea din urmă fiind împărțite pe categorii de predictorii (i.e. clinici și paraclinici – EKG, echocardiografici, de device și biochimici). S-a decis ca și în acest caz să nu se țină cont de violarea premisei de normalitate a unora dintre variabile, folosindu-se astfel coeficientul de corelație liniară Pearson (r) cât și pătratul său (r^2 – indică magnitudinea corelației sau covarianța – cât din modificarea unei variabile dependente este cu adevărat cauzată de un anumit predictor, fără influența altora; această influență nu poate fi îndepărtată în cazul folosirii coeficientului Pearson liniar).

Per ansamblu, contribuția personală este subîmpărțită în 4 capitole de studiu, 3 cu implicații clinic (OFu vs. BiV, MP vs. non-MP + BiV și TS vs. non-TS + BiV) și unul de natură experimentală cel puțin la momentul actual (midseptal vs. apical).

Studiul 1. Resincronizarea cu fuziune; fuziunea optimă

1.1. Introducere

Algoritmul OFu utilizat în clinică care exclude complet sonda de VD din stimulare la pacienții cu conducere AV restantă și $PR < 240$ msec, fie prin setarea ei în “off” fie prin scădere voltajului și a duratei impulsului la minim la aparatele care nu permit setting în “off” a fost publicat în *Circulation* în 2009²⁸. El propune o modalitate de re-stabilire a sincroniei mecanice bazată pe ECG de suprafață și intervale endocavitare, cu optimizare echocardiografică la vizitele standard recomandate de ghid ale pacienților implantanți (1 săptămâna, 1 lună, 6 luni etc).

Pre-procedural, se analizează finalul complexului QRS în derivațiile stânga (V5-V6) și inferioare (DII, DIII, aVF) pentru a pre-estima dacă întârzierea maximă este într-un teritoriu mai jos sau mai înalt al peretelui lateral (i.e. un final de QRS franc negativ sugerează delay electric maxim într-o zonă înaltă). Intra-procedural se efectuează venografie completă de SC cu evidențierea tuturor tributarelor favorabile, testându-se QLV în cele care corespund observațiilor non-invazive. Post-procedural, se măsoară cu ajutorul programatorului dedicat intervalele Asense-RVsense și Apace-RVsense. Ulterior, aparatul se setează în stimulare LV-only pură și se înregistrează un traseu ECG de suprafață pe care se măsoară timpul de la debutul complexului stimulat la vârful unei R, punct care marchează tranziția epicardo-endocardică, estimând astfel timpul de conducere transmurală. Frontul de activare din VS trebuie să aibă și un timp de tranziție endo-cavitar pentru a permite fuziune cu fronturile native în teritoriul mid-ventricular. Dacă experimental știm că activarea endo-cavitară pe sistem His-Purkinje indemn durează în jur de 50-60 msec (motiv pentru care indicele Pitzalis nu este 0 la cordul normal) putem presupune o tranziție mai lentă trans-miocardică a frontului de activare din VS. Pe de altă parte nu dorim asincronism inversat, astfel, pentru realizarea OFu putem adăuga ~ 30-50 msec peste conducerea transmurală. În final, se calculează sensed AV delay (SAV) după ecuația $SAV = [Asense-RVsense - (\text{timp estimativ de conducere transmurală} + \text{timp estimativ de tranziție endocavitară})]$. În situația în care pacientul are perioade de bradicardie sinusală și va avea nevoie de suport atrial antibradicardic, dispozitivul va funcționa în baza paced AV delay (PAV). Pentru a menține același grad de fuziune, având în vedere că tranziția AV intra-miocardică atrială este mai lentă decât cea de pe căile internodale, pentru calcularea PAV se practică sense compensation. Astfel $PAV = SAV + [(Apace-RVsense)-(Asense-RVsense)]$.

S-a formulat astfel *ipoteză de lucru specifică*:

- **Resincronizarea prin OFu (la pacienți candidați la CRT, aflați în RS și cu PR ≤ 240 msec) produce răspuns clinic și structural superior celei prin BiV, acesta fiind sustenabil pe o perioadă lungă de follow-up**

Pentru a testa această ipoteză de lucru am elaborate următoarele *obiective specifice*:

- **Evaluarea diferențelor statistic semnificative între populațiile OFu și BiV**
- **Analiza comparativă a rezultatelor clinice și structurale OFu vs. BiV**
- **Analiza sustenabilității rezultatelor OFu pe o perioadă de follow-up de 3 ani**
- **Conturarea profilului de caz optim pentru resincronizare prin OFu**

1.2. Pacienți și metode

Tabel I. 1. Caracteristici demografice în lotul pacienților cu CRT în OFu vs. BiV

Parametru	OFu		BiV	
	Medie/(%)	DS	Medie/(%)	DS
Vârsta (ani)	62.3	11.45	66.81	12.858
Sex masculin	59.1	-	75.1	-

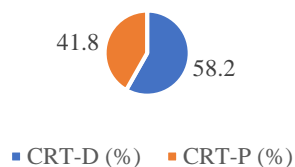
Tabel I. 2. Factori de risc CV în lotul pacienților cu CRT în OFu vs. BiV

Factori de risc	OFu (%)	BiV (%)
Hipertensiune arterială	69.4	75.2
Diabet zaharat	29.8	32.1
Dislipidemie	64.8	59.4
Obezitate	40.1	29.6
Tabagism	24.1	24.7
Cardiomiopatie ischemică	36.6	38.6
Boală structurală non-BCI	10.8	2.7

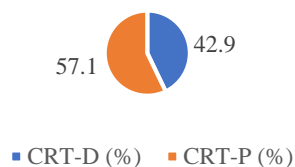
Tabel I. 4. Caracteristici de planificare pre-procedurală în lotul pacienților cu CRT în OFu vs. BiV

Caracteristică pre-implant	OFu (%)	BiV (%)
Implant de novo	93	73.4
Upgrade de la DDD	1.3	11.2
Upgrade de la VVI/ICD	5.7	15.4
CRT-D	58.2	42.9
CRT-P	41.8	57.1
Ritm sinusal la implant	99.4	62.3
Fibrilație/flutter atrial documentat	0.6	37.7
Bloc atrioventricular grad I	18.9	21.3
Bloc atrioventricular grad II/III	0	24.9

Grafic I. 6. Distribuția (%) CRT-P vs. CRT-D în sub-grupul OFu



Grafic I. 7. Distribuția (%) CRT-P vs. CRT-D în sub-grupul BiV



Tabel I. 5. Distribuția morfologică a TCIV în lotul pacienților cu CRT în OFu vs. BiV

	OFu (%)	BiV (%)
Tip tulburare de conducere		
BRS pur	77.2	45.0
TCIV BRS-like	19.6	13.2
Upgrade	1.3	6.6
TCIV non-BRS-like	1.9	22.5
BAV III + DSSVS	0	12.6

Tabel I. 6. Caracteristici electrocardiografice pre-implant în lotul pacienților cu CRT în OFu vs. BiV

Durata (msec)	OFu		BiV	
	Medie	DS	Medie	DS
Interval PR	178.30	37.074	222.62	60.989
Complex QRS	168.87	24.83	166.41	26.042

Tabel I. 8. Caracteristici ecocardiografice pre-implant în lotul pacienților cu CRT în OFu vs. BiV

Parametru ecografic	OFu		BiV	
	Medie	DS	Medie	DS
FEVS (%)	23.03	7.445	26.30	8.687
VTDVS (ml)	219.54	103.09	194.09	91.828
VTSVS (ml)	167.71	92.54	144.55	81.794
VTI Ao (cm)	22.29	17.11	17.46	8.809
SPWMD_Lax (msec)	256.63	84.47	234.33	99.020
SPWMD_Sax (msec)	254.69	75.48	219.61	94.934
TPEA (msec)	148.2	33.03	137.86	37.774
TPEP (msec)	102.22	31.02	107.87	38.569
IMIV (msec)	51.57	26.81	43.42	25.442
dPdT (mm Hg/sec)	497.94	12.877	602.78	107.753
RR (msec)	815	124.17	834.73	79.448
FT (msec)	326.5	97.82	378.36	78.313

1.3. Rezultate

Tabelul I. 11. Analiza diferențelor statistic semnificative (omogenitate) pentru variabilele discrete (valori pre-implant) în loturile OFu vs. BiV

Variabilă	Chi-Square Tests			Estimare	
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exp.	Obs.
Sex	9.425	1	.002	Nu	Da
Hipertensiune arterială	1.258	1	.262	Nu	Nu
Diabet zaharat	0.225	1	.635	Nu	Nu
Dislipidemie	1.076	1	.299	Nu	Nu
Obezitate	4.222	1	.040	Nu	Da
Tabagism	0.001	1	.976	Nu	Nu
Cardiomiopatie ischemică	0.092	1	.761	Nu	Nu
Boală structurală non-BCI	7.846	1	.005	Da	Da
Implant de novo	25.518	2	.000	Da	Da
Upgrade de la DDD	13.247	1	.000	Da	Da
Upgrade de la VVI/ICD	6.479	1	.011	Da	Da
CRT-D/P	7.987	1	.005	Nu	Da
RS vs. FiA/FIA la implant	71.423	1	.000	Da	Da
BAV grad I	0.329	1	.566	Da	Nu
BAV grad II/III	43.756	1	.000	Da	Da
Fragmentare QRS	1.063	1	.302	Nu	Nu
Tip TCIV	68.027	4	.000	Da	Da
Clasa NYHA	2.541	3	.468	Nu	Nu
Grad regurgitare mitrală	6.936	4	.139	Nu	Nu

Tabel 12. Analiza diferențelor statistic semnificative (omogenitate) pentru variabilele continue (valori pre-implant) în loturile OFu vs. BiV (EVA – equal variances assumed; EVNA – equal variances not assumed)

Variabilă	Levene's Test for Equality of Variances										Independent Samples t-Test/Welch's t-Test for Equality of Means					Estimate
	F										95% CI					
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper	Exp.	Obs.					
Vârșă	.600	.439	-3.251	328	.001	-4.379	1.347	-7.028	-1.729	Nu	Da					
Hb.	.714	.399	-.860	298	.390	-.180	.209	-.590	.231	Nu	Nu					
INR	1.878	.172	.587	298	.558	.375	.639	-.883	1.634	Nu	Nu					
Cr.	-	-	-3.027	208.430	.003	-1.4930	.04932	-2.4653	-.05207	Nu	Da					
Interval PR	-	-	-2.144	205.643	.033	-32.208	1.496	-61.58	-2.58	Da	Da					
Complex QRS	.154	.695	.838	281	.403	2.535	3.024	-3.417	8.488	Nu	Nu					
Scor MLWHFQ	1.682	.221	-1.299	11	.220	-8.636	6.647	-23.267	5.994	Nu	Nu					
Distanța 6MWT	2.672	.128	-1.204	12	.252	-30.000	24.909	-84.272	24.272	Nu	Nu					
FEVS	-	-	-3.495	276.780	.001	-3.299	.944	-5.156	-1.441	Nu	Da					
VTDSV	.299	.585	1.787	182	.076	26.040	14.569	-2.706	54.786	Nu	Nu					
VTSSV	.060	.807	1.811	181	.072	23.702	13.091	-2.129	49.534	Nu	Nu					
VTI A0	.979	.330	.939	32	.355	4.824	5.140	-5.645	15.293	Nu	Nu					
SPWMD_Lax	2.805	.099	.976	63	.333	22.298	22.844	-23.352	67.949	Nu	Nu					
SPWMD_Sax	-	-	2.413	107.962	.017	34.327	14.224	6.132	62.522	Nu	Da					
TPEA	.521	.473	1.297	82	.198	10.338	7.969	-5.515	26.191	Nu	Nu					
TPEP	.645	.424	-.732	82	.467	-5.644	7.716	-20.993	9.704	Nu	Nu					
IMIV	.064	.800	1.439	94	.154	8.147	5.663	-3.096	19.391	Nu	Nu					
dPdT	.484	.491	-2.648	34	.012	-104.833	39.595	-185.301	-24.366	Nu	Da					
RR	3.192	.083	-.483	34	.632	-19.727	40.839	-102.722	63.267	Nu	Nu					
FT	1.404	.244	-1.542	33	.133	-51.864	33.625	-120.274	16.547	Nu	Nu					
NTproBNP	.	.	-1.254	6	.256	-673.143	536.686	-1986.366	640.080	Nu	Nu					
IL1β	.	.	.256	6	.806	8.857	34.577	-75.751	93.465	Nu	Nu					
IL6	.	.	.738	6	.488	83.429	113.041	-193.172	360.030	Nu	Nu					
IL8	.	.	.449	6	.669	756.429	1685.752	-3368.458	4881.315	Nu	Nu					
TNFα	.	.	.344	6	.743	41.286	120.101	-252.591	335.162	Nu	Nu					

O_{Fu} a inclus pacienți mai tineri decât sub-grupul BiV. Diferența de medii a fost de (-4.379 ani; $p < .001$; CI (-7.028; -1.729)).

Valorile medii ale creatininei serice sunt ușor mai scăzute în O_{Fu} (1.09 vs. 1.18 mg/dl; $p < .003$; CI (-.24653; -.05207)).

În O_{Fu} intervalul PR de start este semnificativ statistic mai scurt (178.30 vs. 222.62 msec). Astfel, diferența de medii a fost (-44.32 msec; $p < .033$; CI (-61.58; - 2.58)).

FEVS la debut a fost mai mica în O_{Fu} decât în BiV (23.03% vs. 26.30%) cu o diferență a mediilor de (-3.299; $p < .001$; CI (-5.156; -1.441)). În același timp, a existat mai multă dissincronie bazală în O_{Fu} decât în BiV, cu un SPWMD_Sax bazal de (254.69 vs. 219.61 msec) și o diferență semnificativă statistic (SS) a mediilor de (34.32 msec; $p < .017$; CI (6.132; 62.522)). Performanța mecanică de start exprimată prin dP/dt a fost de asemenea mai redusă în O_{Fu} în raport cu BiV (497.94 vs. 602.78 mm Hg/s) cu o diferență a mediilor de (-104.83 mm Hg/s; $p < .012$; CI (-185.301;-24.366)).

Tabelul I. 24. Date analitice pentru evolutia intra-subgrup (O_{Fu}) a FEVS medii

Paired Samples Test									
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
					95% CI				
		Mean	Std. Dev.	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Pair 1	EF_1st - EF_2nd	-8.171	4.105	.694	-9.582	-6.761	-11.776	34	.000
Pair 2	EF_2nd - EF_3rd	-5.650	5.528	1.236	-8.237	-3.063	-4.571	19	.000
Pair 3	EF_3rd - EF_4th	-2.154	4.864	.954	-4.118	-.189	-2.258	25	.033
Pair 4	EF_4th - EF_5th	-2.893	7.724	1.460	-5.888	.102	-1.982	27	.058
Pair 5	EF_5th - EF_6th	-2.000	7.736	2.068	-6.467	2.467	-.967	13	.351
Pair 6	EF_6th - EF_7th	-.909	4.784	1.443	-4.123	2.305	-.630	10	.543
Pair 7	EF_1st - EF_7th	-15.813	13.585	3.396	-23.052	-8.573	-4.656	15	.000

Fracția de ejecție medie din O_{Fu} a crescut permanent între vizite, având însă SS până la 6 luni de zile (+8.17, + 5.65, +2.15%; $p < .000$, $p < .000$, $p < .033$; CI (+6.76; +9.58), CI (+3.06; +8.24) și CI (+.18; +4.11) respectiv). Creșterea medie totală este de (+15.81%; $p < .000$; CI (+4.65; +8.57)).

Tabelul I. 26. Date analitice pentru evolutia intra-subgrup (OFu) a VTDVS mediu**Paired Samples Test**

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
					95% CI				
		Mean	Std. Dev.	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Pair 1	VTDVS_1st - VTDVS_2nd	22.375	27.140	5.540	10.915	33.835	4.039	23	.001
Pair 2	VTDVS_2nd - VTDVS_3rd	8.235	29.641	7.189	-7.005	23.475	1.146	16	.269
Pair 3	VTDVS_3rd - VTDVS_4th	12.696	33.617	7.010	-1.842	27.233	1.811	22	.084
Pair 4	VTDVS_4th - VTDVS_5th	8.000	37.811	7.718	-7.966	23.966	1.037	23	.311
Pair 5	VTDVS_5th - VTDVS_6th	13.833	39.229	11.324	-11.091	38.758	1.222	11	.247
Pair 6	VTDVS_6th - VTDVS_7th	-3.667	31.277	10.426	-27.708	20.375	-.352	8	.734
Pair 7	VTDVS_1st - VTDVS_7th	46.077	96.975	26.896	-12.525	104.679	1.713	12	.112

În OFu VTDVS mediu scade SS încă din prima săptămână (-22.37 ml; $p < .001$; CI (-33.83; -10.91)). Scăderea totală a VTDVS a fost de (-46.07 ml; CI (-104.67; -12.52)), fără a atinge însă SS.

Tabelul I. 28. Date analitice pentru evolutia intra-subgrup (OFu) a VTSVS mediu**Paired Samples Test**

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
					95% CI				
		Mean	Std. Dev.	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Pair 1	VTSVS_1st - VTSVS_2nd	27.333	22.594	4.612	17.793	36.874	5.927	23	.000
Pair 2	VTSVS_2nd - VTSVS_3rd	17.563	22.873	5.718	5.374	29.751	3.071	15	.008
Pair 3	VTSVS_3rd - VTSVS_4th	12.136	26.516	5.653	.380	23.893	2.147	21	.044
Pair 4	VTSVS_4th - VTSVS_5th	9.696	37.734	7.868	-6.622	26.013	1.232	22	.231

Pair 5	VTSVS_5th - VTSVS_6th	16.636	36.269	10.936	-7.730	41.002	1.521	10	.159
Pair 6	VTSVS_6th - VTSVS_7th	.375	16.475	5.825	-13.398	14.148	.064	7	.950
Pair 7	VTSVS_1st - VTSVS_7th	55.917	91.344	26.369	-2.121	113.954	2.121	11	.058

VTSVS mediu din OFu scade constant SS până la 6 luni de zile (-27.33, -17.56, -12.13 ml; $p < .000$, $p < .008$, $p < .044$; CI (-36.87; -17.79), CI (-29.75; -5.37) și CI (-23.89; -38) respectiv). Scăderea VTSVS este însă și mai pronunțată de-a lungul întregii perioade de urmărire (-55.91 ml; CI (-113.95; -2.12)) chiar dacă nesemnificativă (nSS).

Tabelul I. 38. Date analitice pentru evoluția intra-grup (BiV) a FEVS medii

Paired Samples Test									
		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
					95% CI				
		Mean	Std. Dev.	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Pair 1	EF_1st - EF_2nd	-11.444	6.253	1.203	-13.918	-8.971	-9.510	26	.000
Pair 2	EF_2nd - EF_3rd	-5.529	8.163	1.980	-9.727	-1.332	-2.793	16	.013
Pair 3	EF_3rd - EF_4th	-2.952	5.005	1.092	-5.231	-.674	-2.703	20	.014
Pair 4	EF_4th - EF_5th	-1.316	7.528	1.727	-4.944	2.313	-.762	18	.456
Pair 5	EF_5th - EF_6th	-.154	8.464	2.348	-5.269	4.961	-.066	12	.949
Pair 6	EF_6th - EF_7th	1.000	9.274	3.091	-6.128	8.128	.323	8	.755
Pair 7	EF_1st - EF_7th	-8.867	13.969	3.607	-16.602	-1.131	-2.458	14	.028

FEVS medie are o evoluție inconstantă în BiV între diverse momente de urmărire. Astfel, până la 6 luni de zile crește constant (+11.44, +5.52, +2.95%; $p < .000$, $p < .013$, $p < .014$; CI (+8.97; +13.91), CI (+1.33; +9.72 și CI (+.67; + 5.23) respectiv). În decursul întregii perioade de urmărire, FEVS medie a crescut SS cu (+8.86%; $p < .028$; CI (+1.13; +16.6)).

Tabelul I. 52. Date analitice pentru evolutia inter-grup (OFu = 0; BiV = 1) a FEVS medii

Independent Samples Test

		Levene's Test for EOVS		Independent Samples t-Test/Welch's t-Test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Diff.	Std. Error Diff.	95% CI	
									Lower	Upper
EF_1st	EVNA	-	-	-3.553	276.948	.000	-3.350	.943	-5.206	-1.494
EF_2nd	EVA	1.479	.228	-1.737	65	.087	-3.719	2.141	-7.995	.557
EF_3rd	EVNA	-	-	-2.370	70.535	.021	-4.829	2.037	-8.891	-.766
EF_4th	EVA	1.548	.216	-.632	111	.529	-1.286	2.036	-5.320	2.748
EF_5th	EVA	.844	.362	-.827	69	.411	-2.210	2.672	-7.540	3.120
EF_6th	EVA	.156	.695	-.152	36	.880	-.474	3.115	-6.792	5.844
EF_7th	EVA	.149	.702	.900	32	.375	3.765	4.183	-4.755	12.285

FEVS bazală medie este SS mai mică în OFu decât în BiV (-3.35%; $p < .000$; CI (-5.2; -1.49)). FEVS medie este SS mai mare în BiV la 1 lună de zile (+4.82%; $p < .021$; CI (+.76; +8.89)). Per ansamblu, FEVS medie finală este mai mare în OFu (+3.76%; CI (-4.75; +12.28)) fără însă ca acest lucru să fie SS.

Tabelul I. 53. Date pre-analitice pentru evolutia inter-grup (OFu = 0; BiV = 1) a VTDVS mediu

Group Statistics

	Mod_stimulare	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VTDVS_1st	0	104	221.47	103.175	10.117
	1	81	194.09	91.828	10.203
VTDVS_2nd	0	26	185.77	79.168	15.526
	1	24	179.54	73.430	14.989
VTDVS_3rd	0	30	196.03	108.987	19.898
	1	22	149.95	61.048	13.015
VTDVS_4th	0	52	172.65	89.180	12.367
	1	43	184.09	97.518	14.871
VTDVS_5th	0	30	164.33	78.006	14.242
	1	24	155.79	58.301	11.901
VTDVS_6th	0	13	147.62	41.626	11.545
	1	15	156.00	56.902	14.692
VTDVS_7th	0	15	170.40	128.733	33.239
	1	10	161.40	64.450	20.381

Tabelul I. 54. Date analitice pentru evolutia inter-grup (OFu = 0; BiV = 1) a VTDVS mediu**Independent Samples Test**

		Levene's Test for EOV		Independent Samples t-Test/Welch's t-Test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Diff.	Std. Error Diff.	95% CI	
									Lower	Upper
VTDVS_1st	EVA	.423	.516	1.878	183	.062	27.385	14.579	-1.379	56.148
VTDVS_2nd	EVA	.175	.677	.288	48	.775	6.228	21.647	-37.297	49.752
VTDVS_3rd	EVA	1.673	.202	1.785	50	.080	46.079	25.809	-5.761	97.918
VTDVS_4th	EVA	.847	.360	-.596	93	.552	-11.439	19.177	-49.522	26.643
VTDVS_5th	EVA	.593	.445	.446	52	.658	8.542	19.164	-29.914	46.998
VTDVS_6th	EVA	1.140	.296	-.439	26	.664	-8.385	19.110	-47.665	30.896
VTDVS_7th	EVA	1.411	.247	.204	23	.840	9.000	44.183	-82.400	100.400

VTDVS mediu inițial este mai mare în OFu decât în BiV (+27.38 ml; CI (-1.37; +56.14)) însă fără SS iar acest lucru persistă și la examinarea de la o lună (+46.07 ml; CI (-5.76; +97.91)). În mod remarcabil nu există diferență SS între VTDVS medii finale.

Tabelul I. 55. Date pre-analitice pentru evolutia inter-grup (OFu = 0; BiV = 1) a VTSVS mediu**Group Statistics**

	Mod_stimulare	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VTSVS_1st	0	104	169.58	92.801	9.100
	1	80	144.55	81.794	9.145
VTSVS_2nd	0	26	133.04	68.235	13.382
	1	24	125.38	69.113	14.108
VTSVS_3rd	0	29	135.00	97.546	18.114
	1	22	100.64	39.977	8.523
VTSVS_4th	0	52	113.44	79.752	11.060
	1	43	122.95	85.855	13.093
VTSVS_5th	0	29	104.17	65.783	12.216
	1	24	89.17	41.946	8.562
VTSVS_6th	0	12	91.42	32.682	9.434
	1	15	95.13	43.888	11.332
VTSVS_7th	0	14	115.36	128.892	34.448
	1	9	102.67	56.848	18.949

Tabelul I. 56. Date analitice pentru evolutia inter-grup (OFu = 0; BiV = 1) a VTSVS mediu

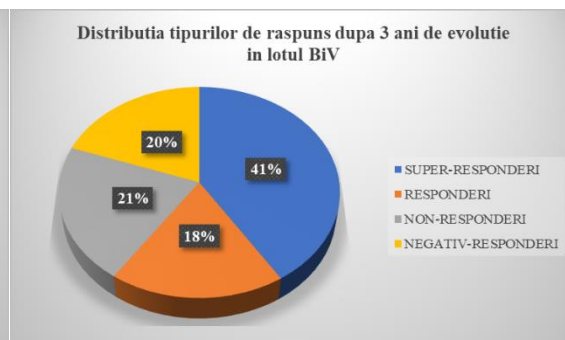
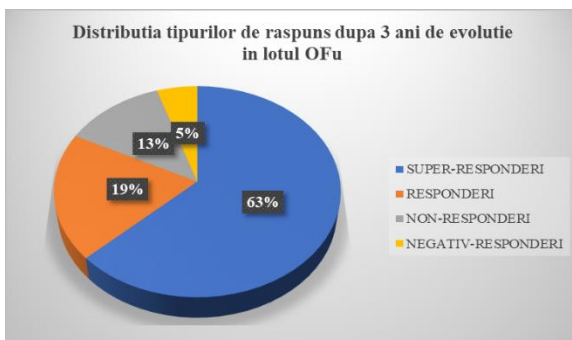
Independent Samples Test

		Levene's Test for EOV		Independent Samples t-Test/Welch's t-Test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Diff.	Std. Error Diff.	95% CI	
									Lower	Upper
VTSVS 1st	EVA	.129	.720	1.908	182	.058	25.027	13.115	-0.851	50.904
VTSVS 2nd	EVA	.465	.499	.394	48	.695	7.663	19.435	-31.413	46.739
VTSVS 3rd	EVNA	-	-	1.717	39.208	.094	34.364	20.019	-6.121	74.849
VTSVS 4th	EVA	.964	.329	-.559	93	.578	-9.511	17.018	-43.306	24.284
VTSVS 5th	EVA	1.306	.258	.966	51	.339	15.006	15.535	-16.182	46.194
VTSVS 6th	EVA	1.444	.241	-.244	25	.809	-3.717	15.241	-35.106	27.673
VTSVS 7th	EVA	1.598	.220	.277	21	.785	12.690	45.848	-82.656	108.036

Nu s-au decelat diferențe SS între VTSVS medii dintre subgrupuri la nici una dintre vizite însă VTSVS inițial este mai mare în OFu decât în BiV (+25.02 ml; CI (-0.85; +50.9)).

1.4. Discuții

Revers remodelarea ventriculară (calculată la diferite momente de urmărire) prin variația procentuală a VTSVS final din VTSVS inițial și ulterior gruparea pacienților pe clase de răspuns (SUPER-RESPONDER: >30%, RESPONDER: 15-29%; NON-RESPONDER: 0-14% și NEGATIV-RESPONDER: <0%) generează însă profile de răspuns complet diferite între OFu și BiV. Astfel, în mod SS (!), cu o valoarea $p < 0.40$, procentul cumulativ de super-responderi și responderi din OFu este net superior față de cel din BiV (!): 81% vs. 59.6%, cu o componentă de ~ 70% super-responderi în cadrul pacienților tratați prin fuziune optimă. Nu în ultimul rând, este remarcabil faptul că raportul super-responderi/responderi este ~ 3:1 în OFu vs. ~ 2:1 în BiV.



Grafic I. 10. Analiza profilului de răspuns în grupul OFu

Grafic I. 11. Analiza profilului de răspuns în grupul BiV

1.5. Concluzii

Tabel I. 57. Concluzii studiu OFu vs. BiV		
Obiectiv specific	Status	Explicație
Evaluarea diferențelor statistice semnificative între populațiile OFu și BiV	ATINS	- Au fost puse în evidență diferențele SS dintre variabilele discrete și continue care caracterizează pacienții din OFu vs. BiV la includere; au fost luate în calcul posibilele erori sistematizate de selecție și explicate unele rezultate implicate faptului că pacienții au fost distribuiți în OFu sau BiV pe criterii medicale
Analiza comparativă a rezultatelor clinice și structurale OFu vs. BiV	ATINS	- A fost prezentată în extenso analiza intra-lot și inter-loturi a evoluției pacienților din OFu vs. BiV în cadrul capitolelor de rezultate și discuții, fiind demonstrate faptul că OFu generează un profil de răspuns SS superior celui din BiV, în condițiile unor pacienți mai bolnavi
Analiza sustenabilității rezultatelor OFu pe o perioadă de follow-up de 3 ani	ATINS	- Analiza statistică a pacienților din OFu a fost efectuată la intervale regulate de vizită (ca și la cei din BiV), momente între care pacienții au fost într-un mediu real de frecvență cardiacă, factori de risc, saturare cu medicație, activitate etc demonstrând stabilitatea rezultatelor (vezi platoul curbelor parametrice evolutive)
Conturarea profilului de caz optim pentru resincronizare prin OFu	ATINS	- Profilul pacientului intuit la includere în lotul OFu a fost confirmat clinic în perioada de urmărire ca fiind cel potrivit pentru alegerea acestui mod de stimulare: pacient candidat la CRT clasic, în RS, cu $PR \leq 240$ msec

Studiul 2. Delay-ul midseptal vs. apical

2.1. Introducere

În clinică a fost realizat un model simplu de a reconfirma intra-procedural aceste



Figura II. 1 Amplasare sondelor pentru testarea delay-urilor midseptal și respectiv apical în timpul procedurii

observații. Astfel, s-a efectuat o analiză pre-operatorie a traseelor ECG ale pacienților urmărind evidențierea vectorilor de activare septală stângă sau absența lor. Intra-operator, după montarea midseptală a sondei de VD a fost montată temporar sonda de AD în apexul VD, cu confirmarea radiologică biplană a pozițiilor menționate.

Ulterior, s-a permis o perioadă de așteptare de 10 minute pentru a degaja potențiale efecte de bloc mecanic induse de manipularea intra-VD a sondelor având în vedere că

discutăm despre o tehnică de contact. La sfârșit s-a efectuat măsurarea intervalelor dQRS-EGMsVS și dQRS-EGMapVD folosind caliperele digitale ale programatorului la o viteză de

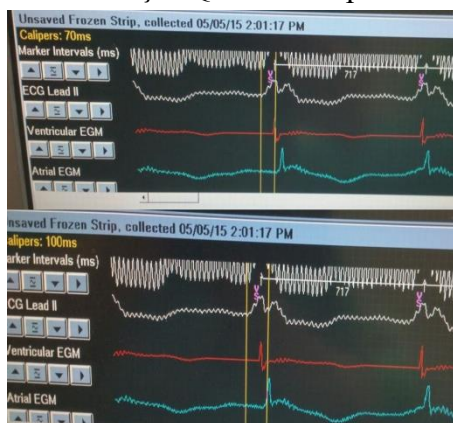


Figura II. 2 Măsurarea efectivă a delay-urilor locale cu ajutorul programatorului intraprocedural

100 mm/sec pentru discriminare temporală maximă. În cazul a > 90% din pacienți dQRS-EGMsVS a fost mult mai precoce decât dQRS-EGMapVD susținând ipoteza potrivit căreia cei mai mulți pacienți cu BRS major au conducere restantă parțială prin ramul stâng acest lucru fiind lejer predictibil după aspectul QRS pe ECG de suprafață².

Dacă > 90% din pacienții cu BRS major au un caracter funcțional “incomplet” al acestuia, înseamnă că inclusiv în timpul OFu ei au activare triplu-front a VS nefiind necesară stimularea pe sonda de VD (nici măcar tardivă, concomitentă cu EGM de VD – BiV cu fuziune, când oricum efectul său este relativ nul prin refractaritate intrinsecă)¹⁰. La analiza mapping-ului de activare scurtarea LV_{at} nu a atins semnificație statistică la studiul din clinică (doar 15 pacienți)¹⁰. Alături de evitarea stimulării de VD este foarte probabil ca frontal septal nativ să fie unul dintre motivele de bază pentru procentul spectaculos de super-responderi (atât pe funcția VS^{29,30} cât și VD³¹) la CRT cu OFu, inclusiv în raport cu stimularea BiV cu fuziune¹.

Dacă acceptăm ideea activării precoce pe fața stângă a SIV și faptul că OFu se bazează pe pre-excitarea importantă a VS epicardic, plasarea midseptală a sondei de VD capătă argumente suplimentare pe lângă faptul că este mai puțin disincronogenă în raport cu RVA³².

Detecția precoce a depolarizării ventriculare (detecție la debut sau în prima treime a QRS pe ECG de suprafață) permite existența unei “rezerve” de pre-excitație care face limitele parametrice ale aparatelor actuale (SAV/PAV minime de 30 msec și interval maxim LV->RV de 80 msec) rezonabile în majoritatea cazurilor de OFu. Astfel, chiar și în situația unui timp de conducere trans-mural foarte mare sau în contextul unei latențe de captură semnificative, scăderea SAV/PAV în cazul celor cu OFu sau creșterea LV->RV în cazul celor cu BiV (PR > 300 msec sau punct de Wenckebach care nu suține OFu în plaja dorită de frecvență) permite coliziunea cu frontul nativ în teritoriul mid-ventricular. În situația unei detecții tardive există teoretic posibilitatea de a nu mai putea compensa electro-temporal fenomenele anterior descrise dacă discutăm despre un miocard sever compromis structural.

S-a formulat astfel *ipoteză de lucru specifică*:

- **Persistența conducerii parțiale în ramul stâng poate fi demonstrată la > 90% din candidații la CRT; ea poate contribui la scăderea LV_{at} și constituie un argument suplimentar pentru utilizarea resincronizării prin algoritm OFu**

Pentru a testa această ipoteză de lucru am elaborate următoarele *obiective specifice*:

- **Evaluarea diferențelor statistic semnificative între populațiile cu conducere prin ramul stâng prezervată vs. absentă**
- **Analiza comparativă a rezultatelor clinice și structurale între populațiile cu conducere prin ramul stâng prezervată vs. absentă**

2.2. Pacienți și metode

Tabel II. 1. Caracteristici demografice în lotul pacienților studiați în protocol apical vs. mid-septal

Parametru	Medie/(%)	DS
Vârstă (ani)	61.27	11.794
Sex masculin	68.2	-

Tabel II. 5. Distribuția morfologică a TCIV în lotul pacienților studiați în protocol apical vs. mid-septal

Tip tulburare de conducere	(%)
BRS pur	83.7
TCIV BRS-like	9.3
TCIV non-BRS-like	7.0

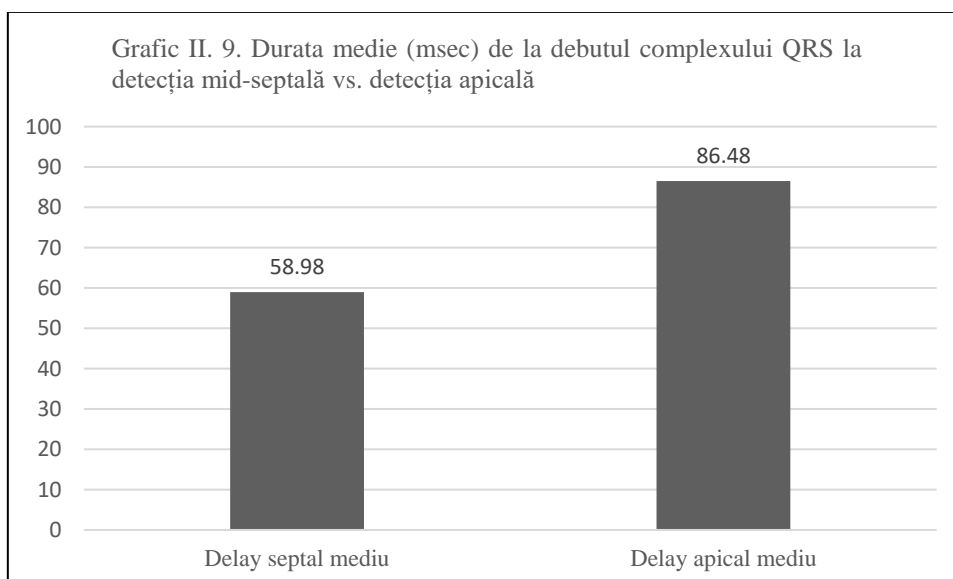
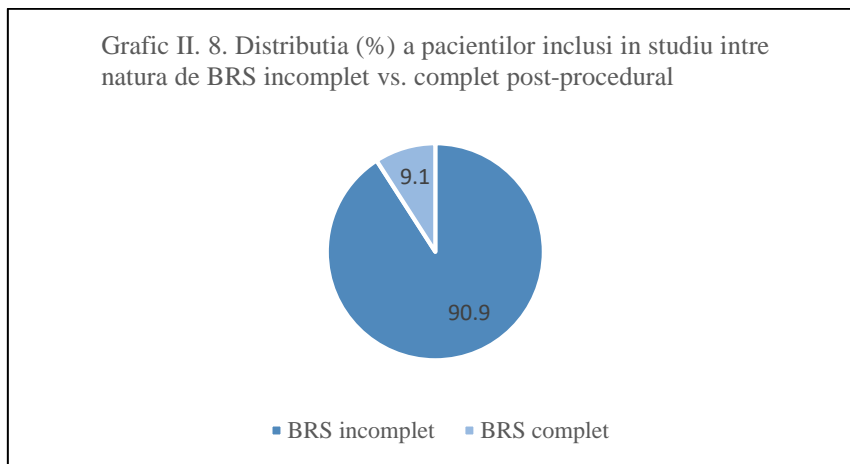
Tabel II. 6. Caracteristici electrocardiografice pre-implant în lotul pacienților studiați în protocol apical vs. mid-septal

Durata (msec)	Medie	DS
Interval PR	183.78	48.037
Complex QRS	169.76	21.034

Tabel II. 8. Caracteristici echocardiografice pre-implant în lotul pacienților studiați în protocol apical vs. mid-septal

Parametru echografic	Medie	DS
FEVS (%)	24.55	6.936
VTDVS (ml)	198.07	74.933
VTSVS (ml)	152.46	69.734
VTI Ao (cm)	15.50	.707
SPWMD_Lax (msec)	224.57	91.322
SPWMD_Sax (msec)	240.08	67.868
TPEA (msec)	138.75	31.021
TPEP (msec)	89.47	26.811
IMIV (msec)	54.79	22.025
dPdT (mm Hg/sec)	487.50	111.021
RR (msec)	777.00	74.545
FT (msec)	297.33	15.535

Tabel II. 10. Parametri speciali în lotul pacienților studiați în protocol apical vs. mid-septal		
Parametru	Medie/ (%)	DS
Ax QRS mediu (grade)	-15.23	28.671
BRS incomplet	90.9	NA
BRS complet	9.1	NA
Delay dQRS-septal (msec)	58.98	11.693
Delay dQRS-apical (msec)	86.48	30.965



2.3. Rezultate

Tabelul II. 11. Analiza diferențelor statistice semnificative (omogenitate) pentru variabilele discrete (valori pre-implant) în loturile midseptal vs. apical

Variabilă	Chi-Square Tests			Estimare	
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exp.	Obs.
Sex	.670	1	.413	Nu	Nu
Hipertensiune arterială	.044	1	.834	Nu	Nu
Diabet zaharat	.022	1	.883	Nu	Nu
Dislipidemie	.044	1	.834	Nu	Nu
Obezitate	.345	1	.557	Nu	Nu
Tabagism	.138	1	.711	Nu	Nu
Cardiomiopatie ischemică	.354	1	.552	Nu	Nu
Boală 32complete32e non-BCI	.424	1	.515	Da	Nu
CRT-D/P	.366	1	.545	Nu	Nu
RS vs. FiA/FIA la implant	.210	1	.647	Nu	Nu
BAV grad I	.272	1	.602	Da	Nu
Fragmentare QRS	1.329	1	.249	Nu	Nu
Clasa NYHA	.147	2	.929	Nu	Nu
Grad regurgitare mitrală	2.187	4	.702	Nu	Nu

Tabel 12. Analiza diferențelor statistice semnificative (omogenitate) pentru variabilele continue (valori pre-implant) în loturile midseptal vs. apical (EVA – equal variances assumed; EVNA – equal variances not assumed)

Variabilă	Levene's Test for Equality of Variances			Independent Samples t-Test/Welch's t-Test for Equality of Means							Estimare	
	F	Sig.		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% CI		Exp.	Obs.
Vârsta	EVA	.057	.813	-.793	42	.432	-4.925	6.211	-17.460	7.610	Nu	Nu
Hb.	EVA	2.903	.096	-1.070	40	.291	-1.000	.935	-2.889	.889	Nu	Nu
INR	EVA	.358	.553	.265	39	.792	.114	.430	-.756	.984	Nu	Nu
Cr.	EVA	.690	.411	.393	40	.696	.051	.130	-.212	.315	Nu	Nu
Interval PR	EVA	1.406	.244	-.479	35	.635	-1.402	2.925	-7.339	4.535	Nu	Nu
Complex QRS	EVA	.	.	.348	22	.731	4.783	13.729	-23.690	33.255	Nu	Nu
Scor MLWHFQ	EVA	.139	.711	-1.069	40	.291	-4.436	4.148	-12.820	3.948	Nu	Nu
Distanța 6MWT	EVA	.373	.547	.426	25	.674	23.840	55.952	-91.396	139.076	Nu	Nu
FEVS	EVA	2.321	.141	.582	24	.566	30.292	52.015	-77.062	137.645	Nu	Nu
VTDVS	EVA	2.811	.107	.215	23	.832	10.957	51.058	-94.665	116.578	Nu	Nu
VTSVS	EVA	.057	.813	-.793	42	.432	-4.925	6.211	-17.460	7.610	Nu	Nu
VTI Ao	EVA	2.903	.096	-1.070	40	.291	-1.000	.935	-2.889	.889	Nu	Nu
SPWMD_Lax	EVA	.358	.553	.265	39	.792	.114	.430	-.756	.984	Nu	Nu
SPWMD_Sax	EVA	.690	.411	.393	40	.696	.051	.130	-.212	.315	Nu	Nu
TPEA	EVA	1.406	.244	-.479	35	.635	-1.402	2.925	-7.339	4.535	Nu	Nu
TPEP	EVA	.	.	.348	22	.731	4.783	13.729	-23.690	33.255	Nu	Nu
IMIV	EVA	.139	.711	-1.069	40	.291	-4.436	4.148	-12.820	3.948	Nu	Nu
dPdT	EVA	.373	.547	.426	25	.674	23.840	55.952	-91.396	139.076	Nu	Nu
RR	EVA	2.321	.141	.582	24	.566	30.292	52.015	-77.062	137.645	Nu	Nu
FT	EVA	2.811	.107	.215	23	.832	10.957	51.058	-94.665	116.578	Nu	Nu
NTproBNP	EVA	.057	.813	-.793	42	.432	-4.925	6.211	-17.460	7.610	Nu	Nu
IL1β	EVA	2.903	.096	-1.070	40	.291	-1.000	.935	-2.889	.889	Nu	Nu
IL6	EVA	.358	.553	.265	39	.792	.114	.430	-.756	.984	Nu	Nu
IL8	EVA	.690	.411	.393	40	.696	.051	.130	-.212	.315	Nu	Nu
TNFα	EVA	1.406	.244	-.479	35	.635	-1.402	2.925	-7.339	4.535	Nu	Nu

2.4. Concluzii

 Tabelul II. 13. Concluzii ale studiului midseptal vs. apical		
Obiectiv specific	Status	Explicație
Evaluarea diferențelor statistic semnificative între populațiile cu conducere prin ramul stâng preservată vs. absentă	ATINS	- Au fost pusă în evidență lipsa diferențelor SS dintre variabilele discrete și continue care caracterizează pacienții din loturile midseptal vs. apical la includere; acest fapt confirmă valoarea acestei tehnici simple și ne-costisitoare de demonstrare a pattern-ului de activare electric în timpul BRS, evitând complexitatea mapping-ului endocavitar biventricular și riscurile unei puncții transeptale în alt scop decât experimental la un pacient cu indicație de CRT-D/P care nu manifestă aritmie ventriculară cu originea la nivelul VS
Analiza comparativă a rezultatelor clinice și structurale între populațiile cu conducere prin ramul stâng preservată vs. absentă	NEATINS	- Dimensiunea redusă per total a lotului de studiu și identificare a ~ 9% din pacienți ca fiind cu BRS complet, nu a permis o analiză statistică corectă comparativă între evoluțiile structurale și clinic eventual diferite ale celor 2 loturi; deși s-a demonstrat că LV _{at} este mai scurt în OFu la pacienții cu BRS incomplet, până la obținerea unui lot comparator echitabil de pacienți cu BRS complet, afirmațiile referitoare la evoluția structurală și clinică mai bună a pacienților cu BRS incomplete nu trebuie efectuată; aceasta poate constitui o direcție de studiu ulterioară

Studiul 3. Stimularea de VS multisite; sondele tetrapolare multivectoriale; stimularea multipoint

3.1. Introducere

În clinică am utilizat pentru livrarea CRT toate formele disponibile actual: SBP, STP și STP pe platforme cu capacitate de MPP. Intuind necesitatea reducerii consistente a LV_{at} la anumite subseturi de pacienți, MPP pe STP s-a utilizat în cazul $VTDVS_{bazal} \geq 250$ ml. Acesta nu a fost un criteriu exclusiv, MPP pe STP fiind folosit și după alte criterii secundare precum: calibru și lungimea vasului țintă, imposibilitatea de a stabiliza o sondă BP într-o poziție cu PS favorabil și fără SNF, pacienți structurali (ischemici sau non-ischemici - LVNC). MPP nu a fost gândit ca un algoritm individual de creștere a procentului de responderi ci aplicat concomitent cu OFu practică în clinică în $> 90\%$ din cazuri.

S-a formulat astfel *ipoteză de lucru specifică*:

- **Resincronizarea prin MPP este capabilă să amelioreze suplimentar răspunsul clinic și structural în cazul pacienților cu $VTDVS$ de start ≥ 250 ml precum și în cazul pacienților cu boală cardiacă structurală de fond (ischemică sau non-ischemică)**

Pentru a testa această ipoteză de lucru am elaborate următoarele *obiective specifice*:

- **Evaluarea diferențelor statistic semnificative între populațiile MPP vs. non-MPP + BiV**
- **Analiza comparativă a rezultatelor clinice și structurale MPP vs. non-MPP + BiV**
- **Analiza sustenabilității rezultatelor MPP pe o perioadă de follow-up de 3 ani**
- **Conturarea profilului de caz optim pentru resincronizare prin MPP**

3.2. Pacienți și metode

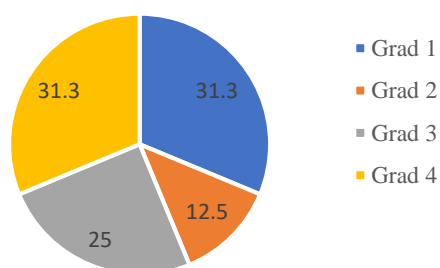
Tabel III. 8. Caracteristici echocardiografice pre-implant în lotul pacienților cu CRT în MP vs. non-MP + BiV

Parametru echografic	MP		Non-MP + BiV	
	Medie	DS	Medie	DS
FEVS (%)	22.04	8.221	26.45	8.547
VTDVS (ml)	280.67	136.287	183.52	80.874
VTSVS (ml)	219.52	123.725	135.89	72.942
VTI Ao (cm)	10.00	1.225	19.60	8.996
SPWMD_Lax (msec)	283.56	83.298	221.50	95.235
SPWMD_Sax (msec)	286.20	76.116	207.81	89.743
TPEA (msec)	145.42	46.102	140.48	39.179
TPEP (msec)	101.36	37.481	108.56	39.865
IMIV (msec)	49.07	30.579	43.59	26.345
dPdT (mm Hg/sec)	624.60	168.124	594.37	101.132
RR (msec)	743.75	117.002	849.11	70.206
FT (msec)	280.50	70.202	386.67	85.032

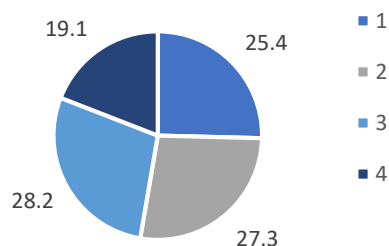
Tabel III. 9. Distribuția pacienților pe grade de severitate a regurgitării mitrale pre-implant în lotul pacienților cu CRT în MP vs. non-MP + BiV

	MP	non-MP + BiV
Grad de regurgitare mitrală	(%)	(%)
Grad I	31.3	25.4
Grad II	12.5	27.3
Grad III	25	28.2
Grad IV	31.3	19.1

Grafic III. 13. Distribuția (%) gradelor de insuficiență mitrală la momentul implantului în lotul CRT-MP



Grafic III. 14. Distribuția (%) gradului de regurgitare mitrală pre-implant în lotul control non-MP + BIV



3.3. Rezultate

Tabelul III. 10. Analiza diferențelor statistice semnificative (omogenitate) pentru variabilele discrete (valori pre-implant) în loturile MP vs. non-MP + BiV

Variabilă	Chi-Square Tests			Estimare	
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exp.	Obs.
Sex	.088	1	.767	Nu	Nu
Hipertensiune arterială	2.893	1	.089	Nu	Nu
Diabet zaharat	.077 ^a	1	.781	Nu	Nu
Dislipidemie	.708 ^a	1	.400	Nu	Nu
Obezitate	5.171	1	.023	Nu	Da
Tabagism	10.232	1	.001	Nu	Da
Cardiomiopatie ischemică	18.773	1	.000	Da	Da
Boală structurală non-BCI	7.846	1	.005	Da	Da
Implant de novo	16.172	1	.000	Da	Da
Upgrade de la DDD	7.120	1	.008	Da	Da
Upgrade de la VVI/ICD	7.213	1	.007	Da	Da
CRT-D/P	50.584	1	.000	Da	Da
RS vs. FiA/FIA la implant	15.339	1	.000	Nu	Da
BAV grad I	.434	1	.510	Nu	Nu
BAV grad II/III	15.802	1	.000	Nu	Da
Fragmentare QRS	1.551	1	.213	Nu	Nu
Tip TCIV	27.104	4	.000	Da	Da
Clasa NYHA	5.593	3	.133	Nu	Nu
Grad regurgitare mitrală	6.495 ^a	4	.165	Nu	Nu

Tabel 12. Analiza diferențelor statistice semnificative (omogenitate) pentru variabilele continue (valori pre-implant) în loturile MP vs. non-MP + BiV (EVA – equal variances assumed; EVNA – equal variances not assumed)

Variabilă	Levene's Test for Equality of Variances										Independent Samples t-Test/Welch's t-Test for Equality of Means			Estimare		
	F										95% CI			Upper	Exp.	Obs.
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper						
Vârșă	EVA	1.519	.219	-4.448	203	.000	-8.510	1.913	-12.281	-4.738	Nu	Da				
Hb.	EVA	3.039	.083	1.031	177	.304	.29253	.28362	-.26719	.85225	Nu	Nu				
INR	EVA	.809	.370	-.079	176	.937	-.01561	.19755	-.40547	.37426	Nu	Nu				
Cr.	EVA	3.147	.078	-1.811	175	.072	-.14314	.07904	-.29914	.01285	Nu	Nu				
Interval PR	EVNA	-	-	-2.696	89,421	.008	-29.36	1.089	-51.00	-7.72	Nu	Da				
Complex QRS	EVA	1.632	.203	1.476	163	.142	6.859	4.645	-2.314	16.032	Nu	Nu				
Scor MLWHFQ	EVA	.	.	-5.196	1	.121	-9.000	1.732	-31.008	13.008	Nu	Nu				
Distanța 6MWT	EVA	.	.	-1.732	2	.225	-30.000	17.321	-104.524	44.524	Nu	Nu				
FEVS	EVA	.934	.335	-3.122	175	.002	-4.409	1.412	-7.196	-1.622	Nu	Da				
VTDVS	EVNA	-	-	3.796	42,808	.000	97.146	25.592	45.527	148.764	Da	Da				
VTSVS	EVNA	-	-	3.599	42,813	.001	83.629	23.235	36.765	130.494	Da	Da				
VTLA0	EVNA	-	-	-3.314	9,650	.008	-9.600	2.897	-16.087	-3.113	Nu	Da				
SPWMD_Lax	EVA	2.199	.148	1.720	31	.095	62.056	36.078	-11.526	135.637	Nu	Nu				
SPWMD_Sax	EVA	2.009	.160	4.020	80	.000	78.392	19.501	39.585	117.200	Nu	Da				
TPEA	EVA	.005	.944	.339	35	.737	4.937	14.567	-24.636	34.509	Nu	Nu				
TPEP	EVA	.000	.995	-.513	36	.611	-7.192	14.028	-35.642	21.258	Nu	Nu				
IMIV	EVA	.000	.990	.619	42	.539	5.480	8.850	-12.380	23.341	Nu	Nu				
dPdT	EVA	3.263	.087	.498	19	.624	30.225	60.676	-96.772	157.222	Nu	Nu				
RR	EVA	3.735	.079	-2.050	11	.065	-105.361	51.407	-218.507	7.785	Nu	Nu				
FT	EVA	.860	.374	-2.174	11	.052	-106.167	48.829	-213.639	1.306	Nu	Nu				

MP a inclus pacienți mai tineri decât sub-grupul non-MP + BiV. Diferența de medii a fost de (-8.51 ani; $p < .000$; CI (-12.281; -4.738)).

În MP intervalul PR de start este semnificativ statistic mai scurt (188.33 vs. 217.69 msec). Astfel, diferența de medii a fost (-29.36 msec; $p < .008$; CI (-51.00; -7.72)).

FEVS la debut a fost mai mica în MP decât în non-MP + BiV (22.04% vs. 26.45%) cu o diferență a mediilor de (-4.409; $p < .002$; CI -7.196; -1.622)). VTDVS și VTSVS medii bazale au fost mult mai mari în MP decât în non-MP + BiV, cu o diferență a mediilor de (+97.14 ml; $p < .000$; CI (+45.527; +148.764)) și respectiv (+83.62 ml; $p < .001$; CI (+36.765; +130.494)). Performanța miocardică la debut a pacienților din MP a fost mai mică decât a celor din non-MP + BiV la evaluarea prin VTI aortic: (10 cm vs. 19.6 cm) cu o diferență a mediilor de (-9.6 cm; $p < .008$; CI (-16.087; -3.113)).

În același timp, a existat mai multă dissincronie bazală în OFu decât în BiV, cu un SPWMD_Sax bazal mediu de (286.2 vs. 207.81 msec) și o diferență SS a mediilor de (+78.39 msec; $p < .000$; CI (+39.585; +117.200)).

Tabelul III. 46. Date analitice pentru evoluția inter-grup (MP = 2; non-MP și BiV = 1) a FEVS medii

Independent Samples Test											
		Levene's Test for EOVS		Independent Samples t-Test/Welch's t-Test for Equality of Means						95% CI	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Diff.	Std. Error Diff.	Lower	Upper	
EF_1st	EVA	.934	.335	-3.122	175	.002	-4.409	1.412	-7.196	-1.622	
EF_2nd	EVA	.932	.341	-2.096	37	.043	-7.122	3.398	-14.007	-.237	
EF_3rd	EVNA	.	.	-1.994	18.392	.061	-6.308	3.163	-12.943	.328	
EF_4th	EVNA	.	.	-3.332	47.576	.002	-8.059	2.418	-12.922	-3.195	
EF_5th	EVA	1.023	.318	-4.676	41	.000	-14.764	3.158	-21.141	-8.387	
EF_6th	EVA	2.125	.161	-1.477	19	.156	-8.500	5.753	-20.542	3.542	
EF_7th	EVA	.	.	-.069	16	.946	-.824	11.891	-26.030	24.383	

Evoluția FEVS este favorabilă în ambele subgrupuri iar la sfârșitul perioadei de urmărire nu există diferențe SS. Evoluția FEVS în MP este mai lentă, astfel, la 1 săptămână, 6 luni și 1 an FEVS în non-MP + BiV este SS superioară: (+7.12, +8.05%, +14.76; $p < .043$, $p < .002$, $p < .000$; CI (+.23; +14), CI (+3.19; +12.92) și CI (+8.38; +21.14) respectiv).

Tabelul III. 48. Date analitice pentru evolutia inter-grup (MP = 2; non-MP si BiV = 1) a VTDVS mediu

Independent Samples Test

		Levene's Test for EOVS		Independent Samples t-Test/Welch's t-Test for Equality of Means							
										95% CI	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Diff.	Std. Error Diff.	Lower	Upper	
VTDVS_1st	EVNA	-	-	3.796	42.808	.000	97.146	25.592	45.527	148.764	
VTDVS_2nd	EVA	.001	.970	1.988	28	.057	54.534	27.429	-1.651	110.719	
VTDVS_3rd	EVA	.038	.846	1.848	28	.075	48.920	26.474	-5.308	103.149	
VTDVS_4th	EVA	.023	.881	1.364	51	.178	40.283	29.529	-18.998	99.564	
VTDVS_5th	EVA	.978	.332	3.056	27	.005	87.290	28.559	28.692	145.888	
VTDVS_6th	EVA	.007	.934	1.126	15	.278	48.500	43.075	-43.312	140.312	
VTDVS_7th	EVA	.	.	1.577	9	.149	106.600	67.596	-46.313	259.513	

În afară de momentul bazal deja discutat, VTDVS mediu este SS mai mare în MP la 1 an de zile (+87.29 ml; $p < .005$; CI (+28.69; +145.88)).

Tabelul III. 50. Date analitice pentru evolutia inter-grup (MP = 2; non-MP si BiV = 1) a VTSVS mediu

Independent Samples Test

		Levene's Test for EOVS		Independent Samples t-Test/Welch's t-Test for Equality of Means							
										95% CI	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Diff.	Std. Error Diff.	Lower	Upper	
VTSVS_1st	EVNA	-	-	3.599	42.813	.001	83.629	23.235	36.765	130.494	
VTSVS_2nd	EVA	.005	.945	1.910	28	.066	48.920	25.611	-3.542	101.383	
VTSVS_3rd	EVA	3.803	.061	1.750	28	.091	36.739	20.992	-6.262	79.739	
VTSVS_4th	EVA	.001	.977	1.526	51	.133	38.996	25.563	-12.323	90.315	
VTSVS_5th	EVA	1.002	.326	3.421	27	.002	71.551	20.914	28.638	114.463	
VTSVS_6th	EVA	.749	.400	.781	15	.447	25.367	32.460	-43.820	94.553	
VTSVS_7th	EVA	.	.	1.257	8	.244	75.333	59.924	-62.851	213.517	

3.4. Concluzii

Tabelul III. 51. Concluzii ale studiului MP vs. non-MP + BiV		
Obiectiv specific	Status	Explicație
Evaluarea diferențelor statistice semnificative între populațiile MPP vs. non-MPP + BiV	ATINS	- Au fost puse în evidență diferențele SS dintre variabilele discrete și continue care caracterizează pacienții din MP vs. non-MP + BiV la includere; au fost luate în calcul posibilele erori sistematizate de selecție și explicate unele rezultate implicite faptului că pacienții au fost distribuiți în MP sau non-MP + BiV pe criterii medicale
Analiza comparativă a rezultatelor clinice și structurale MPP vs. non-MPP + BiV	ATINS	- A fost prezentată în extenso analiza intra-lot și inter-loturi a evoluției pacienților din MP vs. non-MP + BiV în cadrul capitolelor de rezultate și discuții; MP generează un profil de răspuns similar celui din non-MP + BiV în condițiile unei populații mult mai bolnave
Analiza sustenabilității rezultatelor MPP pe o perioadă de follow-up de 3 ani	ATINS	- Analiza statistică a pacienților din MP a fost efectuată la intervale regulate de vizită (ca și la cei din BiV), momente între care pacienții au fost într-un mediu real de frecvență cardiac, factori de risc, saturare cu medicație, activitate etc demonstrând stabilitatea rezultatelor (vezi platoul curbelor parametrice evolutive)
Conturarea profilului de caz optim pentru resincronizare prin MPP	ATINS	- Profilul pacientului întuit la includere în lotul MP a fost confirmat clinic în perioada de urmărire ca fiind cel potrivit pentru alegerea acestui mod de stimulare: pacienți cu VTDVS de start ≥ 250 ml precum și în cazul pacienților cu boală cardiacă structurală de fond (ischemică sau non-ischemică)

Studiul 4. Resincronizarea endocardică

4.1. Introducere

În clinică am utilizat această formă de livrare a CRT la un număr redus, înalt selecționat de pacienți. Nu a existat nici un caz în care la un pacient să nu fie tentat inițial abordul clasic, conservator. Astfel, pacienții tratați prin resincronizare endocardică sunt pacienți cu anatomie venoasă extrem de nefavorabilă, eventual cu ocluzii de ram țintă după implanturi anterioare +/- cu depoziționări repetate de sonde de VS din ram țintă unic, cu stenoze semnificative de ram țintă care nu a putut fi abordat nici după venoplastie, ne-candidați prin severitatea cazului la abord chirurgical, în general cu indicație concomitentă de ACO din alt motiv. Spre deosebire de studiile de referință din literatură²⁵ nu am utilizat această tehnică la pacienți non-responderi la CRT clasic.

S-a formulat astfel *ipoteză de lucru specifică*:

- **Resincronizarea TS reprezintă o soluție eficientă de tratament a pacienților cu indicație de CRT la care abordul clasic nu este fezabil; ea reprezintă cel mai fiziologic mod de resincronizare electrică iar rata de complicații nu este statistic semnificativ diferită față de resincronizarea standard**

Pentru a testa această ipoteză de lucru am elaborate următoarele *obiective specifice*:

- **Evaluarea diferențelor statistic semnificative între populațiile TS vs. non-TS + BiV**
- **Analiza comparativă a rezultatelor clinice și structurale TS vs. non-TS + BiV**
- **Analiza sustenabilității rezultatelor TS pe o perioadă de follow-up de 3 ani**
- **Conturarea profilului de caz optim pentru resincronizare prin TS**
- **Analiza comparativă a ratei de complicații TS vs. non-TS + BiV**

4.2. Pacienți și metode

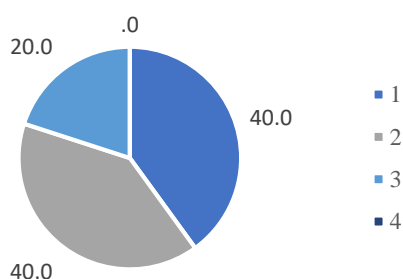
Tabel IV. 8. Caracteristici echocardiografice pre-implant în lotul pacienților cu CRT în TS vs. non-TS + BiV

Parametru echografic	TS		Non-TS + BiV	
	Medie	DS	Medie	DS
FEVS (%)	20.14	3.532	26.30	8.687
VTDVS (ml)	249.43	74.955	194.09	91.828
VTSVS (ml)	198.71	60.423	144.55	81.794
VTI Ao (cm)	37.00	12.728	17.46	8.809
SPWMD_Lax (msec)	246.00	77.350	234.33	99.020
SPWMD_Sax (msec)	237.83	53.875	219.61	94.934
TPEA (msec)	167.75	27.208	137.86	37.774
TPEP (msec)	107.25	17.576	107.87	38.569
IMIV (msec)	60.50	26.715	43.42	25.442
dPdT (mm Hg/sec)	535.00	.	602.78	107.753
RR (msec)	784.33	58.398	834.73	79.448
FT (msec)	305.67	42.736	378.36	78.313

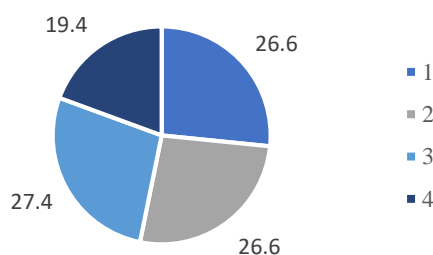
Tabel IV. 9. Distribuția pacienților pe grade de severitate a regurgitării mitrale pre-implant în lotul pacienților cu CRT în TS vs. non-TS + BiV

Grad de regurgitare mitrală	TS	Non-TS + BiV
	(%)	(%)
Grad I	40.0	26.6
Grad II	40.0	26.6
Grad III	20.0	27.4
Grad IV	.0	19.4

Grafic IV. 11. Distribuția (%) gradului de regurgitare mitrală pre-implant CRT-TS



Grafic IV. 12. Distribuția (%) gradului de regurgitare mitrală pre-implant în lotul control non-TS + BiV



4.3. Rezultate

Tabelul IV. 10. Analiza diferențelor statistice semnificative (omogenitate) pentru variabilele discrete (valori pre-implant) în loturile TS vs. non-TS + BiV (EVA – equal variances assumed; EVNA – equal variances not assumed)

Variabilă	Chi-Square Tests			Estimare	
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exp.	Obs.
Sex	5.551	1	.018	Nu	Da
Hipertensiune arterială	.000	1	.992	Nu	Nu
Diabet zaharat	.355	1	.551	Nu	Nu
Dislipidemie	.406	1	.524	Nu	Nu
Obezitate	2.397	1	.122	Nu	Nu
Tabagism	1.167	1	.280	Nu	Nu
Cardiomiopatie ischemică	.315	1	.574	Nu	Nu
Boală structurală non-BCI	3.612	1	.057	Nu	Nu
Implant de novo	.005	1	.944	Da	Nu
Upgrade de la DDD	.502	1	.479	Da	Nu
Upgrade de la VVI/ICD	.273	1	.602	Da	Nu
CRT-D/P	1.197	1	.274	Nu	Nu
RS vs. FiA/FIA la implant	3.558	1	.059	Nu	Nu
BAV grad I	.062	1	.803	Nu	Nu
BAV grad II/III	2.607	1	.106	Nu	Nu
Fragmentare QRS	.584	1	.445	Nu	Nu
Tip TCIV	6.997	4	.136	Nu	Nu
Clasa NYHA	.658	3	.883	Nu	Nu
Grad regurgitare mitrală	1.790	4	.774	Nu	Nu

Distribuția pe sexe este SS diferită între subgrupurile TS vs. non-TS + BiV. Astfel în grupul TS sunt mai puțini bărbați (37.5% vs. 75.1%; $p < .018$; LR = 4.78).

Variabilă	Levene's Test for Equality of Variances										Independent Samples t-Test/Welch's t-Test for Equality of Means				Estimare	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% CI		Upper	Exp.	Obs.				
								Lower	Upper							
Vârsta	.448	.504	-.660	173	.510	-3.064	4.642	-12.226	6.097	Nu	Nu					
Hb.	1.510	.221	-.770	146	.442	-.63552	.82514	-2.26629	.99524	Nu	Nu					
INR	.229	.633	-.133	145	.895	-.04830	.36372	-.76718	.67059	Nu	Nu					
Cr.	1.731	.190	.722	144	.471	.17496	.24218	-.30372	.65365	Nu	Nu					
Interval PR	-	-	.909	4.004	.415	32.938	36.239	-67.640	133.516	Nu	Nu					
Complex QRS	.055	.816	.177	135	.885	-1.000	10.866	-19.568	23.411	Nu	Nu					
Scor MLWHFQ	-	-	-.164	2	.170	-45.000	25.000	-124.561	34.561	Nu	Nu					
Distanța 6MWT	9.600	.053	-1.800	3	.170	-45.000	25.000	-124.561	34.561	Nu	Nu					
FEVS	-	-	-4.048	10.105	.002	-6.162	1.522	-9.549	-2.775	Nu	Da					
VTDVS	.218	.642	1.548	86	.125	55.342	35.753	-15.732	126.416	Nu	Nu					
VTSVS	.512	.476	1.708	85	.091	54.164	31.718	-8.900	117.229	Nu	Nu					
VTI A0	.349	.565	2.805	13	.015	19.538	6.965	4.491	34.586	Nu	Da					
SPWMD_Lax	1.196	.283	.196	28	.846	11.667	59.417	-110.043	133.377	Nu	Nu					
SPWMD_Sax	2.994	.088	.461	66	.646	18.220	39.533	-60.709	97.150	Nu	Nu					
TPEA	.373	.546	1.519	31	.139	29.888	19.673	-10.234	70.010	Nu	Nu					
TPEP	1.159	.290	-.031	32	.975	-.617	19.753	-40.852	39.618	Nu	Nu					
IMIV	.030	.863	1.262	35	.215	17.076	13.529	-10.390	44.541	Nu	Nu					
dPdI	-	-	-.612	17	.548	-67.778	110.706	-301.347	165.791	Nu	Nu					
RR	.472	.505	-1.013	12	.331	-50.394	49.726	-158.737	57.949	Nu	Nu					
FT	2.849	.117	-1.517	12	.155	-72.697	47.930	-177.128	31.734	Nu	Nu					

Tabel 44. Analiza diferențelor statistic semnificative (omogenitate) pentru variabilele continue (valori pre-implant) în loturile TS vs. non-TS + BiV (EVA – equal variances assumed; EVNA – equal variances not assumed)

FEVS medie inițială este SS mai mică în grupul TS (20.14% vs. 26.3%) cu o diferență a mediilor de (-6.16; $p < .002$; CI (-9.549; -2.775)).

Tabel IV. 47. Date analitice pentru evolutia inter-grup (TS = 1; non-TS si BiV = 2) a FEVS medii

Independent Samples Test											
		Levene's Test for EOVS		Independent Samples t-Test/Welch's t-Test for Equality of Means						95% CI	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Diff.	Std. Error Diff.	Lower	Upper	
EF_1st	EVNA	-	-	-4.048	10.105	.002	-6.162	1.522	-9.549	-2.775	
EF_2nd	EVA	1.793	.189	-1.673	36	.103	-6.885	4.114	-15.230	1.459	
EF_3rd	EVA	.004	.952	-1.113	37	.273	-3.504	3.149	-9.884	2.875	
EF_4th	EVA	1.586	.213	.002	55	.998	.010	4.870	-9.750	9.770	
EF_5th	EVA	.515	.477	-1.003	38	.322	-4.588	4.574	-13.847	4.671	
EF_6th	EVA	.063	.805	1.120	20	.276	6.825	6.095	-5.890	19.539	
EF_7th	EVA	.	.	.772	16	.452	9.176	11.891	-16.030	34.383	

Tabel IV. 49. Date analitice pentru evolutia inter-grup (TS = 1; non-TS si BiV = 2) a VTDVS mediu

Independent Samples Test											
		Levene's Test for EOVS		Independent Samples t-Test/Welch's t-Test for Equality of Means						95% CI	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Diff.	Std. Error Diff.	Lower	Upper	
VTDVS_1st	EVA	.218	.642	1.548	86	.125	55.342	35.753	-15.732	126.416	
VTDVS_2nd	EVA	.598	.446	.081	28	.936	2.792	34.300	-67.468	73.052	
VTDVS_3rd	EVA	.842	.367	.926	27	.363	24.903	26.887	-30.265	80.071	
VTDVS_4th	EVA	.610	.439	-.901	47	.372	-37.093	41.159	-119.894	45.708	
VTDVS_5th	EVA	1.124	.298	.250	28	.805	6.375	25.542	-45.946	1.124	
VTDVS_6th	EVA	.097	.760	-.699	16	.495	-25.000	35.790	-100.871	50.871	
VTDVS_7th	EVA			-1.515	9	.164	-102.400	67.596	-255.313		

Tabel IV. 51. Date analitice pentru evolutia inter-grup (TS = 1; non-TS si BiV = 2) a VTSVS mediu**Independent Samples Test**

		Levene's Test for EOV		Independent Samples t-Test/Welch's t-Test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Diff.	Std. Error Diff.	95% CI	
									Lower	Upper
VTSVS_1st	EVA	.512	.476	1.708	85	.091	54.164	31.718	-8.900	117.229
VTSVS_2nd	EVA	.077	.783	.264	28	.794	8.292	31.395	-56.018	72.601
VTSVS_3rd	EVA	3.010	.094	.892	27	.380	16.792	18.834	-21.852	55.436
VTSVS_4th	EVA	1.275	.264	-.837	47	.407	-30.120	35.982	-102.506	42.266
VTSVS_5th	EVA	.279	.601	.970	28	.340	18.333	18.896	-20.374	57.041
VTSVS_6th	EVA	.733	.405	-.264	16	.795	-7.800	29.546	-70.435	54.835
VTSVS_7th	EVA	.	.	-1.163	8	.279	-69.667	59.924	-207.851	68.517

4.4. Concluzii

Tabel IV. 52. Concluzii studiu TS vs. non-TS + BiV		
Obiectiv specific	Status	Explicație
Evaluarea diferențelor statistice semnificative între populațiile TS vs. non-TS + BiV	ATINS	- Au fost puse în evidență diferențele SS dintre variabilele discrete și continue care caracterizează pacienții din TS vs. non-TS+BiV la includere; au fost luate în calcul posibilele erori sistematizate de selecție
Analiza comparativă a rezultatelor clinice și structurale TS vs. non-TS + BiV	ATINS	- A fost prezentată în extenso analiza intra-lot și inter-loturi a evoluției pacienților din TS vs. non-TS+BiV în cadrul capitolelor de rezultate și discuții, fiind demonstrat faptul că TS generează un profil de răspuns similar cu CRT clasic, în condițiile unor pacienți mai bolnavi
Analiza sustenabilității rezultatelor TS pe o perioadă de follow-up de 3 ani	ATINS	- Analiza statistică a pacienților din TS a fost efectuată la intervale regulate de vizită (ca și la cei din non-TS+BiV), momente între care pacienții au fost într-un mediu real de frecvență cardiac, factori de risc, saturare cu medicație, activitate etc demonstrând stabilitatea rezultatelor (vezi platoul curbelor parametrice evolutive)
Conturarea profilului de caz optim pentru resincronizare prin TS	ATINS	- Profilul pacientului intuit la includere în lotul TS a fost confirmat clinic în perioada de urmărire ca fiind cel potrivit pentru alegerea acestui mod de stimulare: pacient cu anatomie venoasă nefavorabilă, cu eșec al unei tentative epicardice clasice, cu tromboză de ram ținută după o procedură anterioară cu depoziționare/extracție, fără ram care să poată stabili o sondă epicardică clasică, eventual cu indicație concomitentă de ACO
Analiza comparativă a ratei de complicații TS vs. non-TS + BiV	ATINS	- Nu a fost pusă în evidență o rată superioară de complicații la pacientul cu TS atâta timp cât ACO a fost atent managerizată pe perioada peri-procedurală și INR-urile atent urmărite pe termen lung

Concluzii și contribuții personale

Terapia de resincronizare cardiacă reprezintă o tehnică de tratament a pacientului cu IC simptomatică, cu DSSVS și TCIV care și-a demonstrat utilitatea fără echivoc în cei 25 de ani care au trecut de la publicația inițială. Tehnicile disponibile la momentul actual sunt mult peste ceea ce s-a putut imagina la vremea respectivă atât din punct de vedere conceptual cât și din punct de vedere tehnologic. Din acest motiv, la momentul actual resincronizarea trebuie mai degrabă privită ca un capitol complet diferit al dispozitivelor cardiace implantabile întrucât alegerea celei mai bune soluții necesită experiență și adaptare la particularitățile cazului.

Pornind de la această premisă, colectivul din clinică a demonstrat în această lucrare posibil în premieră că pe termen lung răspunsul structural la terapie de resincronizare cardiacă cu fuziune (OFu) este superior modalităților de resincronizare care utilizează stimularea de VD. În literatură a mai fost demonstrat până la momentul actual faptul că fuziunea este superioară BiV în context de răspuns hemodinamic acut, iar pe de altă parte rezultatele sale pe termen lung au fost luate în discuție în contextul sustenabilității morfologice a complexului QRS stimulat în fuziune în toată plaja de frecvență cardiacă a unui pacient aflat în mediul real, în care medicația dromotrop negativă este administrată neobservat.

Prezenta lucrare demonstrează că pe o perioadă de urmărire de 3 ani de zile rezultatele fuziunii sunt net superioare în contextul în care tratează pacienți mai bolnavi (corduri mai dilatate și cu performanțe mecanice mai reduse) precum și în contextul în care pacienții desemnați BiV extrag beneficiu și din normalizarea conducerii AV și oricum parțial beneficiază și de fuziune (explicat anterior). Profilul de răspuns indus de algoritmul OFu, net diferit de algoritmi cu intenții (sau mai corect spus algoritmi de fuziune non-intenționali) similare din literatură, este impresionant: ~ 81% super-responderi vs. ~ 60% în BiV și cu un raport de super-responderi/responderi de ~ 3:1 vs. ~ 2:1 în BiV. Nu în ultimul rând, resincronizarea cu fuziune aduce două alte beneficii potențiale. Presupunând că pacientul nu necesită în configurație o sondă de defibrilare, că nu are documentate TASV și nu este cunoscut cu tulburare de conducere AV (situație destul de frecventă în CRT), complexitatea dispozitivului se poate reduce la sonda de AD și cea de VS. Pe lângă costurile procedurale reduse (în această situație livrarea CRT se poate face inclusiv pe platformă de stimulator cardiac bicameral standard), acest lucru implică o rată de complicații inferioară, fiind cunoscut din literatură faptul că numărul de complicații crește în paralel cu cel de sonde livrate. În același timp trebuie subliniat că resincronizarea cu fuziune reprezintă de fapt o stimulare sincronă de la nivelul unei singure sonde din cele 3 (sonda de VS), fapt ce determină un consum al bateriei mult redus, fiind în modul acesta cost-eficientă pe termen lung.

Considerăm astfel că prezenta lucrare pune în lumină necesitatea re-considerării indicațiilor de ghid actuale (de altfel ghid ne-actualizat per se din 2013) potrivit cărora stimularea cu fuziune poate fi considerată cel mult non-inferioară celei BiV.

Studiul experimental realizat de care colectivul din clinică asupra naturii BRS major, pune în evidență un fapt anterior necunoscut și anume că arareori BRS major este complet în sensul anulării oricărei conduceri electrice la nivelul feței stângi a SIV. Există două lucruri remarcabile care se pot deduce din acest sub-studiu experimental. În primul rând tehnica utilizată, care nu este descrisă anterior în literatură este extrem de simplă, fiind accesibilă ca o

scurtă deviere de la pașii procedurali standard; pe de altă parte, montarea apicală a sondei de AD (temporară) permite o securitate procedural suplimentară în contextual unui BAV iatrogen intra-procedural. Tehnica descrisă evită necesarul efectuării unei puncții transseptale și a unei proceduri suplimentare de mapping endocavitar biventricular, minimalizând astfel riscurile unui pacient aparținând la o populație fragilă. În al doilea rând, identificarea în majoritatea cazurilor a unei conduceri septale prezervate creează premisele investigării diferențelor de răspuns dintre pacienții cu BRS incomplete vs. complet (obiectiv care nu a putut fi atins în lucrarea actuală datorită numărului foarte mic de pacienți cu BRS major complet). Este de presupus că existența unui vector suplimentar, de natură excito-conductoare, cu cuplaj rapid, determină o scurtare semnificativă a LV_{at} , deziderat al oricărei forme de resincronizare cardiacă. Această metodă experimentală exclude motivația oferită uneori pentru utilizarea BiV, și anume aceea de a avea o activare ventriculară triplu-site, întrucât persistența conducerii septale este ea însăși al treilea punct de activare în configurația unei resincronizări.

S-a demonstrat de asemenea în clinică faptul că anumite cazuri, prin severitatea lor de la debut necesită utilizarea unor platforme avansate de resincronizare, precum sondele tetrapolare multivectoriale. Cu ajutorul unor referințe anterioare din literatură, am utilizat aceste sonde în clinică în general la cazurile cu volumetrie de start peste 250 ml; indicațiile au fost însă extinse asupra pacienților la care s-a considerat că au motive de reducere a vitezei miocardice (i.e. ischemici, cu CM structurală, cu încărcare cicatriceală importantă pe RMN pre-implant etc). Utilizarea acestei tehnici la subșutul de pacienți amintiți a permis observarea unei evoluții similare cu cea a lotului de pacienți resincronizați prin metode standard (definite anterior), lucru care este deosebit de valoros. Practic, nu ne putem aștepta ca indiferent de severitatea lotului inclusiv rezultatele să fie similar de spectaculoase volumetric, însă reversal acestor pacienți către o performanță mecanică similară, o clasă NYHA de maxim II, concomitent cu creșterea capacității funcționale, în condițiile unei RM mult mai severe reprezintă un rezultat foarte bun. Adesea sondele TP sunt utile și pentru reducerea riscului de re-intervenție la pacienți care dezvoltă post-procedural prag mare de captură, stimulare de nerv frenic, depoziționări parțiale de sondă etc.

Asupra unui lot redus de pacienți, colectivul din clinică a pus în evidență că resincronizare endocardică prin abord trans-septal și transmitral este utilă la pacienții care nu au sau din varii motive nu mai prezintă abord epicardic clasic la o procedură recurentă. Resincronizarea endocardică nu ar trebui efectuată per se la orice fel de pacient întrucât existența abordului clasic și profilul de răspuns demonstrate anterior prin fuziune nu par să justifice o procedură la care oricum pacientul va asocia ulterior ACO pe toată durata vieții. Totuși, de reținut că resincronizarea endocardică este o alternativă fiabilă, extrem de fiziologică (generază cel mai îngust QRS posibil pe ECG de suprafață, întrucât folosește viteze de conducere endocardo-epicardice, mai mari) și nu se caracterizează printr-o rată de complicații mai mari, mai ales dacă pacientul pre-asociază o indicație de ACO și procedura se efectuează într-un centru cu experiență (i.e. mai ales în puncția trans-septală). Fără a putea trage concluzii SS datorită lotului care constituie maxim 1% din totalul pacienților, cazurile tratate prin TS în centru au avut o evoluție extrem de favorabilă.

Țin să menționez că totalitatea rezultatelor generate de această teză de doctorat reprezintă de fapt un merit comun al întregului colectiv din Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență București, și în mod particular al celui din Laboratorul de Electrofiziologie Clinică și Pacing Cardiac.

Contribuția personală la realizarea acestei teze reprezintă de fapt o continuare a lucrării de licență pe care am realizat-o în calitate de student. Baza de date de resincronizare care înglobează totalitatea pacienților operați prin această tehnică în Spitalul Clinic de Urgență București am conceput-o în timpul lucrării de licență, moment de la care ea a fost constant perfecționată, adaptată și completată cu noi cazuri prin eforturile unui întreg colectiv.

Din păcate regimul de lucru dintr-un spital de urgență nu a permis întotdeauna o achiziție de date în timp real, la momentul realizării acestei teze de doctorat fiind forțat să constituie o colectare masivă retroactivă de date. Calitatea datelor este rezonabilă, iar pentru amortizarea câmpurilor lipsă din baza de date am apelat la tehnici de statistică agreeate astfel încât influența asupra tendinței generale a datelor să fie minima sau nulă.

Trebuie înțeles că toate tehnicile de resincronizare descrise mai sus au posibilitatea de a se întâmpla concomitent cu o parte din celelalte. Din acest motiv, pentru claritate didactică pe de o parte și pe de altă parte pentru a putea separa efectul statistic al fiecărei tehnici care aduce un beneficiu am gândit împărțirea lucrării la modul în care este redată actual. Deși parametri sunt reluați la nivelul fiecărui studiu fapt care poate genera impresia de redundanță, aceasta este cred singura modalitate în care să discutăm în mod scolastic și izolat despre beneficiile fiecărei tehnici de resincronizare în parte.

Pentru analiza statistică au fost folosite software-uri competente, care permit sub-separarea în cadrul aceleiași baze de date mari a unor sub-baze de date în funcție de criterii de selecție, nefiind astfel necesară generarea mai multor baze de date fizice. Referitor la analiza statistică în sine pot spune că am utilizat cunoștințele personale în domeniu, consultând însă nu de puține ori diverse surse de literatură întrucât datele de natură medicală, selecționate pe o anumită patologie, la care decizia de a implanta un anumit tip de dispozitiv este luată pe criterii medicale și nu aleator au un comportament particular. Acest lucru se observă și în interpretarea datelor care nu își regăsește atât de mult sensul în statistică cât în lumea medicală reală, necesitând după părerea mea o opinie individual bazată pe experiență în resincronizarea cardiacă.

Pentru a permite dezvoltarea unui nucleu de studiu și idee în raport cu direcții de cercetare posibile și articole științifice care pot fi generate ulterior, am utilizat inclusive resurse de tip “cloud” pentru stocarea bazei de date astfel încât fiecare operator din clinică să își poată atât introduce rapid cazul în baza de date cât și să beneficieze de cumulul de date la care a contribuit alături de colegii săi dacă dorește să testeze o anumită ipoteză statistică.

În partea practică a problemei pot adăuga de asemenea că am fost operatorul principal la o parte semnificativă a cazurilor analizate, observându-le astfel și evoluția ulterioară în cadrul vizitelor standard de control care sunt asigurate de către clinică post-implant. Acestea au implicat frecvent ajutorul colegilor din laboratorul de echocardiografie și de radiologie și uneori inclusiv pe cel al colegilor din laboratorul de coronarografie.

Asigurarea urmăririi a unei mari părți din pacienții implantați mi-a făcut destul de facilă urmărirea complicațiilor post-procedural tipice acestui tip de dispozitiv (printre dispozitivele cardiace implantabile cu cea mai mare rată de complicații) facilitând astfel și intervenția precoce asupra problemelor care nu au putut fi rezolvate prin reprogramare electronică și au necesitat re-operarea pacientului.

Având în vedere utilizarea algoritmului OFu pe scară largă și necesitatea calculării intervalelor optime la fiecare vizită a fiecărui pacient cel puțin în decursul primelor 6-12 luni, colectivul din clinică și-a propus elaborarea unui program software care să primească ca și date de intrare intervalele AV native, TADI și sense compensation, urmând să genereze automat intervalele optime ale pacientului în cauză (în curs de elaborare). Acest algoritm sub formă de software urmează să reprezintă proprietatea științifică a colectivului menționat; este de presupus că acceparea la nivel academic a rezultatelor prezentat se poate finaliza în încorporarea acestuia algoritmul în dispozitivele menționate, sub forma unei capacități de auto-reglare dinamică (așa cum s-a întâmplat în industrie nu de puține ori) pentru a scurta timpul procedural al vizitelor de control.

Din păcate nu a fost realizată la momentul actual o analiză a cost-eficienței la nivelul fiecărei tehnici în parte. Acest lucru ar fi avut 2 beneficii potențiale: o reconfirmare a utilității CRT în reducerea pe termen lung a costurilor de tratament la un pacient cu IC, precum și stabilirea unui cost mediu real per procedură (individualizat în funcție de tehnică), pentru a putea corela cu realitatea decontul deficitar asigurat de sistemul de sănătate la momentul actual.

De asemenea, este de menționat că analiza statistică a fost rulată la momentul actual în contextual utilizării unei definiții proprii a ceea ce înseamnă abord clasic, ghidată de recomandările de ghid încă în vigoare. Dacă resincronizarea cu fuziune a demonstrat în trecut pe serii mici de pacienți un răspuns hemodinamic acut superior BiV, recunoașterea superiorității și sustenabilității ei pe termen lung, în contextul modificării ghidurilor actuale ar motiva re-editarea analizei statistice cu un alt comparator. Astfel, pacienții cu sonde MP ar putea fi comparați cu pacienții non-MP în același mod de stimulare, fapt valabil și pentru substudiul de TS.

Nu în ultimul rând, prezenta bază de date a permis scrierea unor lucrări care au trezit interes la nivel internațional. Astfel, tehnică de detecție a delay-urilor midseptal vs. apicale a fost prezentată sub formă de poster în calitate autor atât la Europace 2015, Milano cât și la ACC17, Washington DC. De asemenea, experiența transseptală a centrului a fost acceptată ca și prezentată sub formă de poster la ACC18, Orlando, dovezile în acest sens fiind atașate prezentei lucrări. În plan local, au fost produse 2 articole referitoare la anatomia ramului stâng /natura blocului de ramură stângă tehnicilor alternative (față de metoda clasică) de livrare a terapiei de resincronizare cardiacă.

Având în vedere cele menționate, re-afirmând încă o dată meritul unei întregi echipe în elaborarea prezentei teze de doctorat, consider că am avut o contribuție personală semnificativă la realizarea implanturilor, colectarea datelor (atât fizic cât și prin crearea instrumentului de colectare), urmărirea pacienților, managementul complicațiilor, prezentarea în clar a datelor într-un mod didactic separate (în ciuda naturii concomitente a evenimentelor), precum și în elaborarea unor concluzii valide, susținute de o argumentație puternică prin statistică atât descriptivă dar mai ales analitică.

Bibliografie selectivă

1. Ter Horst, I. A. H. *et al.* The concept of triple wavefront fusion during biventricular pacing: Using the EGM to produce the best acute hemodynamic improvement in CRT. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **40**, 873–882 (2017).
2. DA Radu, R. V. Focus on left bundle-branch block. *Rom. J. Cardiol.* **3**, (2017).
3. Brignole, M. *et al.* 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur. Eur. pacing, arrhythmias, Card. Electrophysiol. J. Work. groups Card. pacing, arrhythmias, Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* **15**, 1070–1118 (2013).
4. Burri, H., Prinzen, F. W., Gasparini, M. & Leclercq, C. Left univentricular pacing for cardiac resynchronization therapy. *Eur. Eur. pacing, arrhythmias, Card. Electrophysiol. J. Work. groups Card. pacing, arrhythmias, Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* **19**, 912–919 (2017).
5. Lumens, J. *et al.* Comparative electromechanical and hemodynamic effects of left ventricular and biventricular pacing in dyssynchronous heart failure: electrical resynchronization versus left-right ventricular interaction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 2395–2403 (2013).
6. Leclercq, C. *et al.* Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation* **106**, 1760–1763 (2002).
7. Marc, S. *et al.* Interplay of Electrical Wavefronts as Determinant of the Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Dyssynchronous Canine Hearts. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* **6**, 924–931 (2013).
8. Boriani, G. *et al.* A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. *Am. Heart J.* **159**, 1052-1058.e1 (2010).
9. Surawicz, B. *et al.* AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee., *J. Am. Coll. Cardiol.* **53**, 976–981 (2009).
10. Vatasescu, R. *et al.* Midterm ‘super-response’ to cardiac resynchronization therapy by biventricular pacing with fusion: insights from electro-anatomical mapping. *Eur. Eur. pacing, arrhythmias, Card. Electrophysiol. J. Work. groups Card. pacing, arrhythmias, Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* **11**, 1675–1682 (2009).
11. Auricchio, A. *et al.* Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation* **109**, 1133–1139 (2004).
12. Fung, J. W.-H. *et al.* Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart* **90**, 17–19 (2004).
13. Thibault, B., Karst, E., Ryu, K., Paiement, P. & Farazi, T. G. Pacing electrode selection in a quadripolar left heart lead determines presence or absence of phrenic nerve stimulation. *Eur. Eur. pacing, arrhythmias, Card. Electrophysiol. J. Work. groups Card. pacing, arrhythmias, Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* **12**, 751–753 (2010).
14. Shetty, A. K., Duckett, S. G., Bostock, J., Rosenthal, E. & Rinaldi, C. A. Use of a quadripolar left ventricular lead to achieve successful implantation in patients with previous failed attempts at cardiac resynchronization therapy. *Eur. Eur. pacing, arrhythmias, Card. Electrophysiol. J. Work. groups Card. pacing, arrhythmias, Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* **13**, 992–996 (2011).
15. Mehta, P. A., Shetty, A. K., Squirrel, M., Bostock, J. & Rinaldi, C. A. Elimination of phrenic nerve stimulation occurring during CRT: follow-up in patients implanted with a novel quadripolar pacing lead. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **33**, 43–49 (2012).

16. Rinaldi, C. A. *et al.* A review of multisite pacing to achieve cardiac resynchronization therapy. *EP Eur.* **17**, 7–17 (2015).
17. Thibault, B. *et al.* Acute haemodynamic comparison of multisite and biventricular pacing with a quadripolar left ventricular lead. *Eur. Eur. pacing, arrhythmias, Card. Electrophysiol. J. Work. groups Card. pacing, arrhythmias, Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* **15**, 984–991 (2013).
18. Pappone, C. *et al.* Multipoint left ventricular pacing improves acute hemodynamic response assessed with pressure-volume loops in cardiac resynchronization therapy patients. *Hear. Rhythm* **11**, 394–401 (2014).
19. Rinaldi, C. A. *et al.* Acute effects of multisite left ventricular pacing on mechanical dyssynchrony in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *J. Card. Fail.* **19**, 731–738 (2013).
20. Rinaldi, C. A. *et al.* Improvement in acute contractility and hemodynamics with multipoint pacing via a left ventricular quadripolar pacing lead. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **40**, 75–80 (2014).
21. Shetty, A. K. *et al.* A comparison of left ventricular endocardial, multisite, and multipolar epicardial cardiac resynchronization: an acute haemodynamic and electroanatomical study. *Eur. Eur. pacing, arrhythmias, Card. Electrophysiol. J. Work. groups Card. pacing, arrhythmias, Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* **16**, 873–879 (2014).
22. Sterlinski, M. *et al.* In Heart Failure Patients with Left Bundle Branch Block Single Lead MultiSpot Left Ventricular Pacing Does Not Improve Acute Hemodynamic Response To Conventional Biventricular Pacing. A Multicenter Prospective, Interventional, Non-Randomized Study. *PLoS One* **11**, e0154024 (2016).
23. Pappone, C. *et al.* Improving cardiac resynchronization therapy response with multipoint left ventricular pacing: Twelve-month follow-up study. *Hear. Rhythm* **12**, 1250–1258 (2015).
24. Tomassoni, G. *et al.* Rationale and design of a randomized trial to assess the safety and efficacy of MultiPoint Pacing (MPP) in cardiac resynchronization therapy: The MPP Trial. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **22**, e12448 (2017).
25. Morgan, J. M. *et al.* ALternate Site Cardiac ResYNChronization (ALSYNCR): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* **37**, 2118–2127 (2016).
26. Strik, M. *et al.* Endocardial left ventricular pacing improves cardiac resynchronization therapy in chronic asynchronous infarction and heart failure models. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **5**, 191–200 (2012).
27. Ginks, M. R. *et al.* A simultaneous X-Ray/MRI and noncontact mapping study of the acute hemodynamic effect of left ventricular endocardial and epicardial cardiac resynchronization therapy in humans. *Circ. Heart Fail.* **4**, 170–179 (2011).
28. Vatasescu RG, Berruezo A, Iorgulescu C, Vasile A, Constantinescu D, D. M. New algorithm for pacing with optimal fusion during cardiac resynchronization therapy induces extensive reverse-remodeling in heart failure patients with normal atrioventricular conduction and concordant left ventricular lead position. *Circulation* **120**, (2009).
29. van Gelder, B. M., Bracke, F. A., Meijer, A. & Pijls, N. H. J. The hemodynamic effect of intrinsic conduction during left ventricular pacing as compared to biventricular pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.* **46**, 2305–2310 (2005).
30. Kurzidim, K. *et al.* Invasive optimization of cardiac resynchronization therapy: role of sequential biventricular and left ventricular pacing. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **28**, 754–761 (2005).
31. Lee, K. L. *et al.* Avoidance of right ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy improves right ventricular hemodynamics in heart failure patients. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **18**, 497–504 (2007).
32. Sharma, G. *et al.* Paced QRS duration predicts left ventricular function in patients with permanent pacemakers - One-year follow-up study using equilibrium radionuclide angiography (ERNA). *Indian Pacing Electrophysiol. J.* **15**, 90–95 (2015).

LISTĂ DE PUBLICAȚII ȘI LUCRĂRI

- **“What Have We Learned Through 8 Cases of Transseptal Resynchronization - Experience From Our Center”**; D.A. Radu, C. Iorgulescu, St. Bogdan, A. Năstasă, R.G. Vătășescu, poster acceptat în cadrul congresului ACC.18, 10-12 Mar 2018, Orlando FL, SUA
- **“CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY WITH TETRAPOLAR MULTIPOINT LEADS – A SINGLE CENTER EXPERIENCE WITH 55 PATIENTS”**; D.A. Radu, C. Iorgulescu, St. Bogdan, A. Năstasă, R.G. Vătășescu, poster moderat prezentat în cadrul Congresului Național de Cardiologie, Sinaia 2017; premiul I
- **“ONE CENTER EXPERIENCE IN TRANSEPTAL RESYNCHRONIZATION – A SERIES OF 8 CASES”**; D.A. Radu, C. Iorgulescu, St. Bogdan, A. Năstasă, R.G. Vătășescu, prezentare orală în cadrul Congresului Național de Cardiologie, Sinaia 2017
- **“Focus on left bundle-branch block”**; Radu, Dan-Andrei; Vatasescu, Radu; Romanian Journal of Cardiology, vol. 27, No. 3, 2017, p329-332 (autorii au contribuit în mod egal)
Link: <https://www.romanianjournalcardiology.ro/arhiva/focus-on-left-bundle-branch-block/>
- **“LBBB is incomplete in the majority of patients with HF due to systolic LV dysfunction: a simple intraprocedural demonstration”**; D.A. Radu, C. Iorgulescu, St. Bogdan, E. Ene, A. Năstasă, G. Mălăescu, R.G. Vătășescu, poster P1025 prezentat în cadrul congresului ACC.17, 17-19 Mar 2017, Washington D.C., SUA
- **“Single Chamber ICD Implant In The Case Of A Patient With Mechanical Mitral And Tricuspid Valve Replacement”**; Radu DA, Iorgulescu CN, Năstasă A, Vătășescu RG, poster prezentat în cadrul Congresului Național de Cardiologie, Sinaia 2016
- **“Triple Chamber ICD Implantation In The Case Of A Patient With Persistent Left Superior Vena Cava”**; Radu DA, Iorgulescu CN, Năstasă A, Vătășescu RG, poster prezentat în cadrul Congresului Național de Cardiologie, Sinaia 2016
- **“LBBB is incomplete in the majority of patients with HF due to systolic LV dysfunction: a simple intraprocedural demonstration”**; D.A. Radu, C. Iorgulescu, St. Bogdan, E. Ene, A. Năstasă, G. Mălăescu, R.G. Vătășescu, poster moderat prezentat în cadrul Congresului Național de Cardiologie, Sinaia 2015; premiul I
- **“Alternative pathways of delivering cardiac resynchronization therapy: a single center 10 year experience on 400 consecutive patients”**; D.A. Radu, R.G. Vătășescu, C.N. Iorgulescu, Ș. Bogdan, E. Ene, A. Năstasă, M. Dorobanțu; Modern Medicine, vol. 22, No. 4, 2015 (primii 2 autori au contribuit în mod egal)
Link: <https://medicinamoderna.ro/alternative-pathways-of-delivering-cardiac-resynchronization-therapy-a-single-center-10-year-experience-on-400-consecutive/>
- **“LBBB is incomplete in the majority of patients with HF due to systolic LV dysfunction: a simple intraprocedural demonstration”**; D.A. Radu, C. Iorgulescu, St. Bogdan, E. Ene, A. Năstasă, G. Mălăescu, R.G. Vătășescu, poster P1025 prezentat în cadrul congresului EHRA-Cardiostim 21-24 Jun 2015, Milano, Italia
- **“Urmărirea clinică nu este suficientă pentru diagnosticul cardiomiopatiei induse de pacing”**; C. Iorgulescu, St. Bogdan, D.A. Radu, A. Năstasă, R.G. Vătășescu; prezentare în cadrul Congresului Național de Cardiologie, Sinaia 2015
- **“Substrate mapping and successful catheter ablation for electrical storm: a case report”**; D.A. Radu, R.G. Vătășescu; prezentare orală în cadrul Conferinței Naționale de Electrofiziologie de la Brașov, 14-16 Nov. 2014
- **“Aneurism apical de ventricul stâng cu aspect EKG de pattern Burgada”**; D.A. Radu, E. Ene, R.G. Vătășescu, M. Dan; prezentare orală în cadrul Congresului Național de Cardiologie, Sinaia 2014
- **“Ablația RF ghidată de mapping electroanatomic 3D ca și metodă adjuvantă și curativă în stabilirea etiologiei într-un caz de ESV cu originea în TEVD”**; E. Ene, D.A. Radu, St. Bogdan, M. Dorobanțu, R.G. Vătășescu; poster în cadrul Congresului Național de Cardiologie, Sinaia 2014