

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY FROM TIMIȘOARA**

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF CARDIOLOGY

ANDRA GURGU



PhD THESIS

**DIASTOLIC DYSSYNCHRONY IN PATIENTS
WITH LV ONLY FUSION PACING CRT WITHOUT
RV LEAD**

A B S T R A C T

Scientific Coordinator

Prof. Univ. Dr. Dragoș Cozma

Timișoara

2025

TABLE OF CONTENTS

List of Published Scientific Papers	V
List of Abbreviations and Symbols	VII
List of Figures	XI
List of Tables	XVI
INTRODUCTION	1

GENERAL PART

Chapter 1. Heart Failure Management Through CRT.....	3
1.1. Evolution Of Cardiac Pacing Strategies for Heart Failure Treatment.....	3
1.2. Hemodynamic Impact and Long-Term Effects of CRT	4
1.2.1. Acute Hemodynamic Effects of CRT	4
1.2.2. Molecular Response And Biomarker Dynamics in CRT	5
1.2.3. CRT's Modulation of Autonomic Nervous System Function	5
1.2.4. Cardiac Cycle Adjustment	6
1.2.5. Left Ventricle Reverse Remodeling in CRT	6
1.3. Selection Criteria for CRT Candidates: Patient Eligibility Assessme.....	8
1.3.1. Heart Failure Symptoms Severity Scale	8
1.3.2. Left Ventricular Ejection Fraction.....	8
1.3.3. QRS Duration and Morphology	9
1.3.4. Demographic Factors	10
1.3.5. Heart Failure Etiology	10
1.3.6. Cardiac Fibrosis Biomarkers	10
1.4. Strategies for Improving CRT Effectiveness.....	12
1.4.1. Optimal Lead Placement in CRT	12
1.4.2. Heart Failure Medical Therapy Optimization.....	14
1.4.3. CRT Device Programming Conssiderations	15
1.5. CRT Modalities	20
1.5.1. Biventricular CRT	20
1.5.2. LV-Only Pacing	23
1.5.3. Future CRT Perspectives	26
1.6. CRT Response Assessment.....	30
Chapter 2. The Role of Echocardiography in CRT.....	33
2.1. Cardiac Dyssynchrony	33
2.1.1. Dyssynchrony Patterns and Hemodynamic Impact	33
2.1.2 Dyssynchrony - Induced Biomolecular Heterogeneity	35
2.2. Echocardiographic Assesment of Mechanical Dyssynchrony.....	36
2.2.1.Utility of Standard Two-Dimensional Echocardiography	37
2.2.2. Advantages of Three-Dimensional Echocardiography for Dyssynchrony Analysis	41

SPECIAL PART

Chapter 3. Study Aim and Objectives	43
3.1. Study Aim	43
3.2. Study Objectives.....	43
Chapter 4. Material and Method	45
4.1. Study Population	45
4.1.1. Inclusion Criteria	45
4.1.2. Exclusion Criteria	46
4.2. Work Method	46
4.2.1. Implantation Strategy	47
4.2.2. Postprocedural Device Programming	50
4.3. Patient Management And Follow-Up	57
4.3.1. Clinical, Biological and Risk Factors Assesment	57
4.3.2. Electrocardiographic Tracking and Findings	58
4.3.3. Transthoracic Echocardiography Evaluation	60
4.3.4. CIED Management.....	64
4.3.5. Cardiac Exercise Testing	64
4.3.6. Medication-Based Therapeutic Strategy	68
4.4. CRT Response	69
4.5. Statistical Analysis	70
Chapter 5. Results	71
5.1. Cohort Baseline Demographics	71
5.2. Follow-Up Outcomes	75
5.2.1. Echocardiographic Findings and Analysis	75
5.2.2. Exercise Capacity Evaluation	79
5.2.3. ECG and CIED Monitoring	83
5.2.4. Heart Failure Drug Management	86
5.2.5. Functional and Adverse CRT Outcomes	88
5.3. CRT Prediction Response	91
5.4. Clinical Cases	93
Chapter 6. Discussions	107
CONCLUSIONS	113
BIBLIOGRAPHY	117
PUBLISHED ARTICLES IN EXTENSO	I

A B S T R A C T

INTRODUCTION

Advancing medical science, this thesis explores an original and innovative topic with the potential to redefine current guidelines by providing optimized diagnostic and follow-up methods, as well as an alternative cardiac device approach to conventional cardiac resynchronization therapy (CRT).

It presents novel insights into diastolic dyssynchrony assessment and identifies new predictors of CRT response by introducing two novel echocardiographic parameters, measure before and after resynchronization therapy. It focuses on a selective CRT population with preserved atrioventricular conduction undergoing an alternative fusion pacing approach using right atrium/left ventricular (RA/LV) dual-chamber devices, preventing RV pacing-induced asynchrony.

The thesis is structured into two main sections: a general and a special part.

The general part presents an overview of existing data from specialized literature about cardiac resynchronization therapy and its role in heart failure management. It discusses the acute and long-term effects of CRT on left ventricular reverse remodeling, various CRT modalities, including conventional biventricular pacing and fusion pacing approaches, methods for evaluating CRT response, and strategies to enhance its efficacy. It reviews cardiac dyssynchrony—focusing on patterns, hemodynamic effects, and biomolecular heterogeneity—highlights the important role of echocardiographic ventricular asynchrony assessment during CRT follow-up, and presents various techniques employed for evaluation.

The special part aims to identify new predictors of CRT response and to assess the outcome of left ventricular diastolic dyssynchrony in a fusion pacing patient group.

GENERAL PART

Throughout the last several decades, the field of cardiac pacing care has witnessed remarkable advancements, especially in the domain of cardiac resynchronization therapy. This innovative therapeutic strategy, when combined with optimal medical therapy, has been a cornerstone in heart failure management, revolutionizing patient outcomes.

Cardiac dyssynchrony, a consequence of electromechanical disturbances, signifies a unique heart failure phenotype. It is associated with inefficient myocardial shortening, aggravates LV hemodynamics, increases the risk of adverse cardiac events, and worsens the patient's prognosis.

Left ventricular dyssynchrony has been identified as a sensitive marker of myocardial dysfunction and an independent predictor of CRT response.

As an established therapeutic strategy, conventional CRT with biventricular pacing (BIV) remains the standard approach for reducing ventricular dyssynchrony in advanced heart failure (HF) patients with complete left bundle branch block (LBBB).

In LBBB, the rapid intrinsic conduction in the left ventricle is impaired, with initial electrical activation occurring in the right anterior septal region via an intact right bundle, followed by slow propagation through intramyocardial conduction to the left basal posterolateral region. LBBB is the most prevalent type of conduction disturbance, which is followed by non-specific intraventricular conduction latencies and right bundle branch block.

Patients with QRS widths exceeding 120 ms and/or left bundle branch block patterns face a 15% higher mortality risk compared to their counterparts.

However, despite its widespread success, conventional biventricular CRT has its limitations, and approximately 30% of patients are classified as non-responders

By bypassing the specialized conduction system, it provides non-physiological resynchronization with iatrogenic asynchrony due to right ventricular (RV) pacing.

RV pacing, known for its deleterious effects on acute hemodynamics and ventricular remodeling, results in both electrical and mechanical dyssynchrony and increases the risk of various cardiovascular complications, including LV systolic dysfunction, mitral regurgitation, and atrial fibrillation. Therefore, it should be avoided in patients with normal atrioventricular conduction and sinus rhythm. Nevertheless, CRT response is not related to RV lead position.

An established alternative to classical triple CRT is LV-only pacing, which offers fewer complications and greater cost-effectiveness. With LV-only pacing, impulses are generated within the right branch from multiple locations across the Purkinje network leading to multisite activation, thus preserving RV activation synchrony and achieving fusion of the intrinsic and LV stimulation wavefronts.

Despite non-inferiority to BIV pacing, LV-only pacing is not widely used in clinical practice. Moreover, there is a significant lack of real-world data regarding LV fusion pacing without an RV lead. The primary critique of not utilizing an RV lead could derive from the potential variability of AV conduction. However, this variability would impact the percentage of LV depolarization through the LV lead in a similar way, regardless of the presence of an RV lead.

Withal, in carefully selected CRT-P population, a new trend for LV fusion pacing could be a bicameral DDD RA/LV system, which can mitigate right-ventricular pacing-induced asynchrony often associated with biventricular pacing.

For CRT candidates with inaccessible target veins, alternative conduction system pacing methods, such as His bundle pacing or left bundle branch pacing should be considered. As another option, leadless endocardial LV pacing presents itself as a promising technique for delivering CRT.

These emerging techniques challenge conventional BIV pacing, providing new strategies for managing dyssynchronous heart failure.

Moreover, investigating LV dyssynchrony during diastole could serve as a valuable tool for assessing and predicting CRT response, enhancing patient selection.

SPECIAL PART

Unlike previous studies focusing on heart asynchrony during the ejection phase, this research emphasized the heart failure phenotype associated with left ventricular diastolic dyssynchrony.

The aim of the study was to assess the outcomes of LV diastolic dyssynchrony in HFrEF patients undergoing LV-only fusion pacing CRT without right ventricular lead.

MATERIAL AND METHOD

The study was designed as a single-center, observational, prospective analysis. Data were collected from a cohort of heart failure patients with an indication for CRT-P who underwent RA/LV CIED implantation.

Briefly, the inclusion criteria were: HFrEF NYHA class III–IV, despite optimal pharmacological treatment for at least three months prior to CRT, QRS complex duration greater than or equal to 130 ms, left bundle branch block pattern, preserved atrioventricular conduction. The exclusion criteria were represented by: acute coronary syndrome or history of coronary artery disease, primary cardiomyopathy such as hypertrophic cardiomyopathy or stress cardiomyopathy (Takotsubo), secondary cardiomyopathies (e.g., sarcoidosis, amyloidosis, toxicity induced), permanent atrial fibrillation, severe comorbidities (e.g., renal, lung or liver failure, cerebral insufficiency, or terminal cancer) or noncardiac health conditions that limit physical activity (neuromuscular disorders, orthopedic conditions). Patients with CRT-D indication in primary or secondary prevention were also excluded.

To evaluate diastolic dyssynchrony, we utilized offline Q-Analysis function with TDI-derived measurements to analyse diastolic myocardial velocities. We performed a timing measurement of the simultaneity of E' and A' waves at the basal septal and lateral walls in a four-chamber view. We introduced two novel parameters: E' Time (E'T) and A'Time (A'T), defined as the time difference between the septal and lateral wall E' and A' peaks. Quantitative time-domain measurements of these parameters, outside the ejection phase, were performed before and after CRT.

To maintain constant fusion and enhance CRT outcomes, transthoracic echocardiography, 12-lead ECG pacing on/off, exercise tests, device programming, and medication adjustments were performed at each 6-month follow-up.

CRT response was evaluated using three important criteria:

- Clinical measures - denoted as improvement in NYHA functional class and quality of life, ET duration and workload.
- Echocardiographic indicators of LV reverse remodeling - defined as > 5% increase in LVEF, 15% decrease in LVESV/LVEDV and decreased mitral regurgitation.
- Outcomes measures - represented by a reduction in HF related hospitalizations, morbidity, and all-cause mortality.

Three groups of patients were identified during the study: super-responders, responders and non-responders. Super-responders (SR) were defined as those with a $\geq 30\%$ improvement in LVESV/LVEDV, an increase in diastolic filling time of > 50% and a shorter E"/A"/T. Responders (R) were those with a > 5% increase in LVEF and a 15% decrease in LVESV/LVEDV. The non-responder (NR) group was characterized by a reduction in LVESV/LVEDV of < 15% and larger E"/A"/T.

RESULTS

The final true RA/LV CRT-P group consisted of 62 patients, with an average follow-up of 45 ± 19 months.

All patients met the Strauss LBBB criteria, and the baseline ECG data showed an average QRS interval of 164 ± 18 ms and a QRS axis of $-23 (\pm 37)$ degrees. The CIEDs were programmed at a rest rate of 60 b/min and a maximum tracking rate (MTR) of 130 b/min.

The LV lead position was posterior in 8 patients (13%), postero-lateral in 24 patients (38%), lateral in 20 patients (32%) and anterolateral in 7 patients (11%). Epicardial leads were needed in 3 patients (6%).

More than 75% of the patients had maximum pharmacological treatment at admission (maximum titration tolerated according to clinical and paraclinical variables).

After 6 months of treatment, among the 62 patients, 34% were classified as super-responders, 61% as responders and 5% as non-responders.

A significant reduction in E'T and A'T post-implantation was observed in most super-responders and responders, suggesting the potential of time-domain quantitative measurements to predict the LV functional recovery. Furthermore, an extended diastolic filling time was associated with improved diastolic synchronization, leading to a reduction in E'T and A'T.

Along with LV reverse remodeling, reverse left atrial remodeling, correlated with its volume and surface, was observed in both super-responders and responders. However, responders experienced the greatest benefits in terms of left atrial reverse remodeling, with diastolic dysfunction profile improvement in 65% of R, reaching significant statistical importance in the E/E' ratio ($E/E' 21 \pm 9$ vs. 14 ± 4 ; $p < 0.0001$).

To maintain constant fusion pacing and improve CRT response exercise testing (ET) was performed. The analysis of the ET–heart rate curve was streamlined by introducing the Heart Rate Recovery Index (HRRI), defined as the ratio of acceleration time to deceleration time.

Both super-responders and responders exhibited a significantly shorter deceleration time and higher HRRI values, findings that correlated with improvements in dyssynchrony parameters. Notably, in SR, E'T significantly decreased from 90 ± 20 ms to 25 ± 10 ms.

The non-responder group demonstrated a longer deceleration time and a lower HRRI, which was associated with larger baseline E'T and A'T values that remained consistent before and after fusion pacing.

At the end of the follow-up, NYHA class improvement was noted in 87% of patients: 89% in NYHA II (versus 10% at baseline) and 8% in NYHA III (versus 76% at baseline). The pulmonary artery systolic pressure significantly improved in all patients. Severe mitral regurgitation (MR) was exclusively present among non-responders, while 20% of patients had moderate MR (8% SR and 12% R).

Recurrent acute decompensated heart failure admissions were noted in all NR patients, with a median rehospitalization rate of 3 per year.

In contrast, only six patients (10%) in the responder and super-responder groups required hospitalization.

Death occurred in 3 pts (2%) with type III diastolic dysfunction, severe left atrial volume, and larger E" T/A" T (E" T > 85 msec A" T > 30 msec), due to refractory HF associated with pulmonary sepsis.

DISCUSSIONS

Cardiac mechanical efficiency requires synchronous wall motion in the same phase of the cardiac cycle, and the longer the period of asynchronous contraction and relaxation, the greater the net mechanical impairment. Most studies performed to identify CRT responders are focused on the analysis of parameters that reflect LV asynchrony during systole.

Employing deformation imaging for the assessment of intraventricular dyssynchrony enables the anticipation of subsequent reverse remodeling. Two-dimensional strain imaging by speckle tracking and TDI-derived strain has proved to be useful tools in identifying mechanical delay. Several TDI parameters have been proposed, generally using the time difference to the peak of sustained systolic velocity. This method may also provide insights into diastolic ventricular function.

Advancing these findings, the current research emphasizes the significance of diastolic asynchrony assessment and introduce two novel diastolic parameters, E" T and A" T, defined as the time intervals between E" (respectively, A") septal and lateral wall peaks, which were measured both before and after cardiac resynchronization therapy.

However, despite significant progress in therapeutic strategies and follow-up care, approximately 30% of patients remain non-responders to CRT. The non-responder group demonstrated type III diastolic dysfunction, elevated left ventricular filling pressure, severe left atrial enlargement, and prolonged E" and A" times, which persisted before and after CRT.

Although the end point of the study was not a clinical one in terms of mortality or heart failure hospitalizations, we succeeded in demonstrating that E" T and A" T have powerful implications for predicting CRT response. These findings highlight the importance of assessing LV diastolic dyssynchrony in predicting responsiveness to LV-only fusion pacing CRT.

CONCLUSIONS

This research identifies cut-off values for novel diastolic dyssynchrony parameters as predictors of favourable outcomes in LV-only fusion pacing CRT. Integrating these parameters into CRT follow-up may enhance cardiac device optimization and refine heart failure treatment strategies. Future prospective randomized trials are needed to further validate the long-term benefits of this integrated follow-up approach, contributing to the ongoing advancement of CRT management.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINA
DEPARTAMENTUL DE CARDIOLOGIE**

ANDRA GURGU



TEZĂ DE DOCTORAT

**DISINCRONIA DIASTOLICĂ LA PACIENȚII CU
STIMULARE UNIVENTRICULARĂ STÂNGĂ
FĂRĂ SONDĂ DE VD**

R E Z U M A T

Conducător de doctorat

Prof. Univ. Dr. Dragoș Cozma

**Timișoara
2025**

CUPRINS

Lista lucrărilor științifice publicate	V
Lista cu abrevieri și simboluri	VII
Lista figurilor.....	XI
Lista tabelor.....	XVI
INTRODUCERE	1

PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1. Managementul insuficienței cardiace prin CRT.....	3
1.1. Evoluția strategiilor de stimulare cardiacă pentru tratamentul insuficienței cardiace	3
1.2. Impactul hemodinamic și efectele pe termen lung ale CRT.....	4
1.2.1. Efectele hemodinamice acute ale CRT.....	4
1.2.2. Răspunsul molecular și dinamica biomarkerilor în CRT.....	5
1.2.3. Modularea funcției sistemului nervos autonom prin CRT	5
1.2.4. Efectele CRT asupra ciclului cardiac	6
1.2.5. Revers-remodelarea ventriculului stâng în CRT	6
1.3. Criterii de selecție pentru candidații CRT: evaluarea eligibilității pacienților	8
1.3.1. Scala severității simptomelor insuficienței cardiace	8
1.3.2. Frația de ejeție a ventriculului stâng.....	8
1.3.3. Durata și morfologia complexului QRS	9
1.3.4. Factori demografici.....	10
1.3.5. Etiologia insuficienței cardiace	10
1.3.6. Fibroza cardiacă: biomarkeri patogenetici	10
1.4. Strategii de optimizare a eficacității CRT	12
1.4.1. Optimizarea poziției sondelor de pacing în CRT	12
1.4.2. Optimizarea tratamentului medicamentos	14
1.4.3. Considerații privind programarea CIED	15
1.5. Modalități de resincronizare cardiacă.....	20
1.5.1. BIV CRT.....	20
1.5.2. Stimulare univentriculară stângă	23
1.5.3. Inovații și direcții viitoare în CRT	26
1.6. Evaluarea răspunsului la CRT	30
Capitolul 2. Rolul ecocardiografiei în CRT	33
2.1. Disincronia cardiacă	33
2.1.1. Tipologia disincroniei cardiace și implicațiile hemodinamice....	33
2.1.2 Heterogenitatea biomoleculară indusă de disincronie.....	35
2.2. Evaluarea ecocardiografică a disincroniei cardiace.....	36
2.2.1. Utilitatea ecocardiografiei bidimensionale standard in CRT	37
2.2.2. Avantajele ecocardiografiei tridimensionale în analiza disincroniei cardiace	41

PARTEA SPECIALĂ

Capitolul 3. Scopul și obiectivele studiului	43
3.1. Scopul studiului	43
3.2. Obiectivele studiului.....	43
Capitolul 4. Material și metodă	45
4.1. Grupul de studiu	45
4.1.1. Criterii de includere	45
4.1.2. Criterii de excludere	46
4.2. Metoda de lucru	46
4.2.1. Strategia de implant	47
4.2.2. Programarea CIED post-implant.....	50
4.3. Managementul pacienților și monitorizarea acestora	57
4.3.1. Evaluarea clinică, biologică și a factorilor de risc.....	57
4.3.2. Monitorizarea electrocardiografică	58
4.3.3. Evaluarea ecocardiografică transtoracică.....	60
4.3.4. Managementul CIED	64
4.3.5. Evaluarea capacității de efort	64
4.3.6. Strategia terapeutică medicamentoasă	68
4.4. Răspunsul la CRT.....	69
4.5. Analiza statistică	70
Capitolul 5. Rezultate	71
5.1. Date demografice ale grupului de studiu	71
5.2. Rezultate follow-up	75
5.2.1. Analiza parametrilor ecocardiografici.....	75
5.2.2. Răspunsul cardiovascular la efort.....	79
5.2.3. Monitorizarea ECG și CIED.....	83
5.2.4. Managementul farmacologic al insuficienței cardiace	86
5.2.5. Impact clinic și complicații în CRT	88
5.3. Predicția răspunsului la CRT	91
5.4. Cazuri clinice	93
Capitolul 6. Discuții	107
CONCLUZII	113
BIBLIOGRAFIE	117
ARTICOLE PUBLICATE IN EXTENSO	I

REZUMAT

INTRODUCERE

Această teză își propune avansarea strategiilor terapeutice în insuficiența cardiacă, abordând un subiect original și inovator, cu potențialul de a redefini ghidurile actuale, furnizând metode optimizate de diagnostic și monitorizare, precum și o alternativă avansată la dispozitivele cardiace utilizate în mod convențional pentru terapia de resincronizare cardiacă (CRT).

Sunt prezentate perspective noi de evaluare a disincroniei diastolice, prin introducerea a doi parametri ecocardiografici, măsurați înainte și după terapia de resincronizare. De asemenea, studiul se concentrează asupra unei populații selective de pacienți care beneficiază de o abordare alternativă de stimulare cu fuziune, utilizând dispozitive bicamerale atriu drept/ventricul stâng (AD/VS), prevenind astfel asincronia indusă de stimularea ventriculului drept.

Teza este structurată în două secțiuni principale: o parte generală și o parte specială.

Partea generală prezintă o sinteză a datelor existente din literatura de specialitate privind terapia de resincronizare cardiacă și rolul acesteia în managementul insuficienței cardiace. Sunt analizate efectele acute și pe termen lung ale CRT asupra revers-remodelării ventriculului stâng, diferitele modalități de aplicare a terapiei de resincronizare cardiacă – inclusiv stimularea biventriculară convențională și abordările prin stimulare cu fuziune –, metodele de evaluare a răspunsului la CRT și strategiile de optimizare a eficacității acesteia. De asemenea, sunt revizuite aspectele legate de disincronia cardiacă, subliniind rolul esențial al evaluării ecocardiografice a disincroniei diastolice ventriculare în monitorizarea post-CRT și sunt prezentate diverse tehnici utilizate în acest scop.

Partea specială își propune să identifice noi factori predictivi ai răspunsului la terapia de resincronizare cardiacă și să evalueze impactul disincroniei diastolice ventriculare stângi într-un grup de pacienți tratați prin stimulare univentriculară stângă cu fuziune.

PARTEA GENERALĂ

Terapia de resincronizare cardiacă a înregistrat progrese semnificative în ultimele decenii, în special în ceea ce privește dezvoltarea dispozitivelor intracardiac implantabile. Această strategie terapeutică intervențională, asociată cu tratamentul medicamentos optim, reprezintă o componentă fundamentală în managementul insuficienței cardiace.

Disincronia cardiacă, rezultat al perturbărilor electromecanice, constituie un fenotip distinct al insuficienței cardiace, având un impact negativ asupra performanței cardiace. Aceasta determină alterarea hemodinamicii ventriculului stâng cu creșterea riscului de evenimente cardiovasculare adverse și agravarea prognosticului pacienților.

De asemenea, disincronia ventriculului stâng este considerată un marker sensibil al disfuncției miocardice și un predictor independent al răspunsului la CRT.

Terapia de resincronizare cardiacă convențională (stimulare biventriculară - BIV) reprezintă strategia terapeutică standard pentru corectarea disincroniei ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată și bloc major de ramură stângă.

În blocul de ramură stângă, conducerea rapidă în ventriculul stâng este afectată. Inițial, activarea electrică are loc în regiunea anterioară septală dreaptă prin intermediul ramurii drepte intacte, urmată de o propagare lentă a impulsului electric prin miocard către regiunea bazală posterolaterală a ventriculului stâng. Pacienții cu durată a complexului QRS mai mare de 120 ms și/sau cu bloc de ramură stângă au un risc de mortalitate cu 15% mai ridicat.

Cu toate acestea, terapia de resincronizare cardiacă clasică (BIV) prezintă anumite limitări, iar aproximativ 30% dintre pacienți sunt clasificați ca non-responderi. Prin bypassarea sistemului specializat de conducere, această tehnică induce o resincronizare non-fiziologică, asociată cu o asincronie iatrogenă secundară stimulării ventriculului drept.

Stimularea ventriculului drept (VD), recunoscută pentru impactul său negativ asupra hemodinamicii și remodelării ventriculare, induce disincronie electromecanică, favorizând astfel apariția complicațiilor cardiovasculare, cum ar fi disfuncția sistolică a ventriculului stâng, regurgitarea mitrală și

fibrilația atrială. Astfel, utilizarea acestei strategii terapeutice ar trebui evitată la pacienții cu conducere atrioventriculară normală și ritm sinusal.

O alternativă la terapia de resincronizare cardiacă cu stimulare biventriculară este stimularea univentriculară stângă (LV-only), care oferă un profil de siguranță superior, cu mai puține complicații și un raport cost-eficacitate mai bun. Impulsurile electrice sunt generate în ramura dreaptă din multiple locații ale rețelei Purkinje, determinând o activare multisite. Acest mecanism permite obținerea fuziunii dintre unda de activare intrinsecă și cea indusă prin stimularea ventriculului stâng.

În ciuda non-inferiorității dovedite față de stimularea biventriculară, stimularea univentriculară stângă fără sondă la nivelul ventriculului drept este rar utilizată în practica clinică. Principala critică legată de absența sondei în VD provine din posibila variabilitatea a conducerii atrioventriculare. Totuși, această variabilitate influențează procentul de depolarizare a ventriculului stâng într-un mod similar, indiferent de prezența unei sonde de stimulare la nivelul ventriculului drept. Astfel, într-o populație atent selecționată pentru CRT-P, o nouă strategie de stimulare cu fuziune univentriculară stângă ar putea fi reprezentată de utilizarea unui dispozitiv de stimulare bicameral DDD atriu drept/ventricul stâng (AD/VS). Această abordare poate preveni asincronia indusă de stimularea VD, frecvent întâlnită în cazul BIV.

În cazul pacienților cu indicație pentru CRT, dar care prezintă dificultăți tehnice de implant, se pot lua în considerare metode alternative de stimulare a sistemului de conducere, precum stimularea hisiană sau stimularea fasciculusului stâng. O altă modalitate CRT promițătoare o constituie stimularea endocardică a ventriculului stâng fără sondă.

Aceste tehnici inovatoare reconsideră utilizarea terapiei de resincronizare cardiacă convențională, oferind noi strategii terapeutice pentru managementul insuficienței cardiace.

De asemenea, evaluarea disincroniei diastolice a ventriculului stâng ar putea fi considerată un criteriu esențial în predicția răspunsului la CRT, contribuind la optimizarea selecției pacienților.

PARTEA SPECIALĂ

Spre deosebire de studiile anterioare, care s-au concentrat asupra analizei asincroniei cardiace în timpul fazei de ejeecție, această cercetare evaluează fenotipul insuficienței cardiace asociat cu disincronia diastolică a ventriculului stâng și rolul predictiv al acesteia în răspunsul la terapia de resincronizare cardiacă.

Scopul studiului a fost de a analiza impactul disincroniei diastolice ventriculare stângi asupra eficacității terapiei de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție scăzută (HFrEF), tratați prin stimulare bicamerală cu fuziune la nivelul atriului drept și ventriculului stâng.

MATERIAL ȘI METODĂ

Designul studiului a fost prospectiv, observațional, desfășurat într-un singur centru, datele fiind colectate de la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă cu indicație pentru CRT-P.

Seleecția pacienților s-a realizat pe baza următoarelor criterii de includere: insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă, clasa NYHA III–IV, în ciuda unui tratament medicamentos optim timp de cel puțin trei luni înainte de CRT, durată a complexului QRS ≥ 130 ms, bloc major de ramură stângă și conducere atrioventriculară păstrată.

Criteriile de excludere au inclus: sindrom coronarian acut sau antecedente de boală coronariană, cardiomiopatii primare, cum ar fi cardiomiopatia hipertrofică sau cardiomiopatia de stres (Takotsubo), cardiomiopatii secundare (de exemplu: sarcoidoza cardiacă, amiloidoza cardiacă, cea toxic indusă), fibrilație atrială permanentă, comorbidități severe (insuficiență renală, pulmonară sau hepatică, insuficiență cerebrală, cancer în stadiu terminal) sau afecțiuni noncardiace care limitează activitatea fizică (boli neuromusculare, afecțiuni ortopedice). De asemenea, au fost excluși pacienții cu indicație de CRT-D pentru prevenție primară sau secundară.

Pentru evaluarea disincroniei diastolice, s-a utilizat funcția offline Q-Analysis cu măsurători TDI derivate pentru analiza vitezelor miocardice diastolice.

S-a efectuat o măsurare temporală a simultaneității undelor E" și A" la nivelul peretului septal și lateral al VS, în incidența apicală patru camere. Au fost introduși doi parametri ecocardiografici: E" Time (E" T) și A" Time (A" T), definiți ca diferența de timp dintre vârfurile undelor E" și A" de la nivelul peretului septal și lateral. Parametrii au fost măsurați în afara fazei de ejeecție, înainte și după CRT.

Pentru a menține stimularea cu fuziune și a îmbunătăți rezultatele terapiei de resincronizare cardiacă, la fiecare reevaluare efectuată la 6 luni s-a realizat: ecocardiografie transtoracică, electrocardiogramă cu stimulare activată/dezactivată, test de efort, ajustări ale programării dispozitivului cardiac și optimizări ale medicației.

Răspunsul la terapia de resincronizare cardiacă a fost evaluat pe baza a trei criterii:

- Criterii clinice – îmbunătățirea clasei funcționale NYHA, a calității vieții și a toleranței la efort.
- Criterii ecocardiografice – creșterea fracției de ejeecție a ventriculului stâng cu peste 5%, reducerea cu peste 15% a volumului telesistolic/telediastolic al ventriculului stâng (LVESV/LVEDV) și diminuarea regurgitării mitrale.
- Criterii prognostice – reducerea spitalizărilor cauzate de insuficiența cardiacă, a morbidității și a mortalității de orice cauză.

În cadrul studiului au fost identificați trei grupuri de pacienți: super-responderi, responderi și non-responderi.

- Super-responderi (SR) au fost definiți acei pacienți care au prezentat o îmbunătățire de $\geq 30\%$ a LVESV/LVEDV, o creștere a timpului de umplere diastolică de $> 50\%$ și E" T/A" T mai scurt.
- Responderi (R) au fost considerați pacienții cu o creștere de $> 5\%$ a fracției de ejeecție a ventriculului stâng (LVEF) și o reducere de 15% a LVESV/LVEDV.
- Non-responderi (NR) s-au caracterizat printr-o reducere a LVESV/LVEDV de $< 15\%$ și E" T/A" T prelungit.

REZULTATE

Studiul a inclus un grup de 62 de pacienți, monitorizați pe o perioadă medie de 45 ± 19 luni. Aceștia au îndeplinit criteriile Strauss pentru blocul de ramură stângă, iar datele electrocardiografice inițiale au indicat o durată a complexului QRS de 164 ± 18 ms și un ax QRS de $-23 (\pm 37)$ grade.

Implantarea sondei de VS s-a realizat la nivel posterior la 8 pacienți (13%), posterolateral la 24 pacienți (38%), lateral la 20 pacienți (32%), anterolateral la 7 pacienți (11%), iar epicardic a fost necesar la 3 pacienți (6%). Post-implant dispozitivele cardiace (CIED) au fost programate la o frecvență de repaus de 60 bătăi/minut și o rata maximă de urmărire (MTR-maximum tracking rate) de 130 bătăi/minut.

Tratamentul medicamentos optim a fost administrat la internare la peste 75% dintre pacienți, fiind ajustat până la doza maximă tolerată conform parametrilor clinici și paraclinici.

După 6 luni de tratament, din lotul analizat, 34% au fost clasificați ca super-responderi, 61% ca responderi și 5% ca non-responderi.

O reducere semnificativă a parametrilor de disincronie cardiacă diastolică, E'T și A'T, a fost observată post-implant la majoritatea SR și R, sugerând potențialul acestora de a prezice recuperarea funcțională a ventriculului stâng. În plus, prelungirea timpului de umplere diastolică a fost asociată cu îmbunătățirea sincronismului diastolic, respectiv cu reducerea E'T și A'T.

De asemenea, în rândul SR și R, alături de revers-remodelarea ventriculului stâng, s-a observat și un proces de revers-remodelare la nivelul atriului stâng, corelat cu volumul și suprafața acestuia. Efectele CRT asupra atriului stâng au fost mai pronunțate în rândul responderilor, fiind asociate cu o îmbunătățire semnificativă a disfuncției diastolice și cu o reducere statistic semnificativă a raportului E/E' (21 ± 9 vs. 14 ± 4 ; $p < 0.0001$).

În vederea îmbunătățirii răspunsului la CRT prin menținerea stimulării cu fuziune, s-a efectuat periodic testul de efort. Analiza curbei frecvenței cardiace a fost optimizată prin introducerea parametrului HRRI (Heart Rate Recovery Index), definit ca raportul dintre timpul de accelerare și timpul de decelerare. Atât super-responderii, cât și responderii au prezentat un timp de decelerare semnificativ mai scurt și valori HRRI mai mari, rezultate corelate cu îmbunătățirea parametrilor de disincronie. De

remarcat, la super-responderi, E" T a scăzut semnificativ de la 90 ± 20 ms la 25 ± 10 ms.

Grupul non-responderilor a prezentat un timp de decelerare mai lung și un HRRI mai scăzut, acestea fiind asociate cu valori inițiale mai mari ale E" T și A" T, care au rămas constante înainte și după stimularea cu fuziune.

La finalul perioadei de follow-up, s-a observat o îmbunătățire a clasei NYHA la 87% dintre pacienți: 89% în clasa NYHA II (față de 10% inițial) și 8% în clasa NYHA III (față de 76% inițial). Regurgitarea mitrală severă a fost prezentă exclusiv în rândul non-responderilor, în timp ce 20% dintre pacienți au avut regurgitare mitrală moderată (8% SR și 12% R).

Reinternarea în clinică pentru insuficiență cardiacă decompensată a fost necesară la toți pacienții non-responderi, cu o rată medie de 3 reinternări pe an. Din grupul SR și R doar 6 pacienți (10%) au necesitat spitalizare.

Decesul a survenit la 3 pacienți (2%) cu disfuncție diastolică tip III, atriul stâng sever dilatat și valori crescute ale E" T/A" T (E" T > 85 msec, A" T > 30 msec), principala cauza fiind insuficiența cardiacă acută asociată cu sepsis pulmonar.

DISCUȚII

Majoritatea studiilor efectuate pentru identificarea pacienților care răspund la terapia de resincronizare cardiacă s-au concentrat pe analiza parametrilor de asincronie sistolică a ventriculului stâng.

Utilizarea ecocardiografiei de deformare miocardică pentru evaluarea disincroniei intraventriculare permite anticiparea revers-remodelării. Imagistica bidimensională speckle tracking și strain-ul derivat din TDI s-au dovedit a fi instrumente utile în identificarea asincroniei mecanice. Au fost propuși mai mulți parametri TDI, determinați ca diferența de timp până la atingerea vârfului vitezei sistolice, metodă care ar putea oferi și informații indirecte despre funcția diastolică a ventriculului stâng.

Prin urmare, studiul actual evidențiază importanța evaluării ecocardiografice a disincroniei diastolice și introduce noi parametri, E" T și A" T, definiți ca intervalele de timp dintre vârfurile septal și lateral ale undelor E" și, respectiv, A". Acești parametri au fost determinați înainte și după terapia de resincronizare cardiacă.

Cu toate acestea, în ciuda progreselor terapeutice și a metodele de follow-up, aproximativ 30% dintre pacienți rămân non-responderi la CRT. Grupul non-responder analizat în această cercetare a prezentat disfuncție diastolică de tip III, presiuni crescute de umplere a ventriculului stâng, dilatare severă a atriului stâng și timpi E" și A" prelungiți, care au persistat atât înainte, cât și după CRT.

Rezultatele obținute în urma acestui studiu evidențiază rolul predictiv al E" T și A" T în răspunsul la CRT și subliniază importanța evaluării disincroniei diastolice a ventriculului stâng pentru anticiparea eficienței terapiei de resincronizare cardiacă prin stimulare univentriculară stângă cu fuziune.

CONCLUZII

Această cercetare identifică noi parametri ecocardiografici de disincronie diastolică, stabilește valori cut-off și demonstrează rolul lor predictiv în răspunsul la CRT cu fuziune. Integrarea acestora în monitorizarea pacienților cu HFrEF ar putea optimiza selecția candidaților pentru CRT.

Sunt necesare studii prospective randomizate suplimentare pentru a valida beneficiile pe termen lung ale acestei noi abordări de follow-up, contribuind astfel la progresul continuu al managementului CRT.