



Uniwersytet Rzeszowski
Kolegium Nauk Medycznych

lek. Danuta Mazur-Soliszevska

Ocena wpływu terapii resynchronizującej na funkcję nerek
u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. dr hab. n. med. Andrzej Przybylski

Promotor pomocniczy: dr n. med. Janusz Romanek

Rzeszów 2021

Dziękuję Panu prof. dr hab. n. med. Andrzejowi Przybylskiemu,
Panu dr n. med. Januszowi Romankowi oraz Pani dr hab. n. med. Agnieszce Gali-Błądzińskiej
za poświęcony czas, zaangażowanie, cenne rady i wskazówki, dzięki którym niniejsza praca
mogła powstać i nabrać właściwego kształtu.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW	9
1. WSTĘP.....	12
1.1. Niewydolność serca.....	13
1.1.1. Epidemiologia i definicja niewydolności serca	13
1.1.2. Etiologia i klasyfikacja niewydolności serca	13
1.1.3. Podłoże patofizjologiczne niewydolności serca	15
1.1.4. Niewydolność serca a szerokość zespołu QRS	15
1.1.5. Hospitalizacje i ryzyko zgonu w przebiegu HF.....	17
1.2. Rola terapii resynchronizującej z funkcją defibrylacji/ stymulacji (CRT-D/CRT-P) w leczeniu niewydolności serca u chorych z szerokością zespołu QRS >130 ms i HFrEF (EF≤35%)	18
1.2.1. Rys historyczny, aktualne zalecenia na podstawie kluczowych badań klinicznych.....	18
1.2.2. Kwalifikacja do implantacji	20
1.3. Zespół sercowo-nerkowy.....	21
1.3.1. Definicja CRS.....	21
1.3.2. Patofizjologia zespołu sercowo-nerkowego.....	22
1.3.3. Klasyfikacja zespołu sercowo-nerkowego	25
1.4. Biomarkery sercowe i nerkowe	26
1.4.1. Peptydy natriuretyczne	26
1.4.2. Kreatynina w surowicy krwi i eGFR-CKD-EPI.	27
1.4.3. NGAL neutrophil gelatinase -associated lipocalin.....	28
1.4.4. Albumina a choroby nerek	29
1.4.5. Białko C- reaktywne.....	30
2. CEL PRACY.....	32
3. MATERIAŁ I METODY	33
3.1. Materiał.....	33
3.1.1. Opis grupy włączonej do badania.....	35
3.1.2. Rewaskularyzacja u chorych z CAD	36
3.1.3. Kliniczne zaawansowanie niewydolności serca.....	37
3.1.4. Choroby towarzyszące.....	38
3.1.5. Kwalifikacja do implantacji	39
3.1.6. Rodzaje wszczepionych CRT	40

3.1.7. Typ implantowanych urządzeń.....	41
3.1.8. Typy elektrod lewokomorowych	42
3.2 METODYKA	43
3.2.1. Badanie przedmiotowe i podmiotowe oraz parametry wykonane przed zabiegiem implantacji	43
3.2.2. Badania laboratoryjne	43
3.2.3. Badania obrazowe wykonane przed zabiegiem	45
3.2.4. Kontrola ICD/PM przed zabiegiem	46
3.2.5. Przygotowanie do zabiegu.....	47
3.2.6. Zabieg implantacji CRT-D.....	47
3.2.7. „Follow up” po implantacji	50
3.2.8. Wizyta kontrolna po roku od implantacji.....	52
3.2.9. Analiza statystyczna.....	55
4. WYNIKI.....	56
4.1. Przyczyny redukcji grupy badanej	56
4.2. Analiza powtórnych hospitalizacji w grupie badanej	57
4.2.1. Powtórne hospitalizacje w grupie badanej z rocznym przeżyciem	57
4.2.2. Analiza powtórnych hospitalizacji i przyczyny zgonu (n=14)	59
4.2.3. Stosunek hospitalizacji z powodu HF w grupie z roczną przeżywalnością i grupie chorych zmarłych	60
4.3. Analiza wybranych wyjściowych parametrów wydolności serca i nerek z przyporządkowaniem do grup (n=74)	61
4.3.1. Analiza śmiertelności z uwzględnieniem typu urządzenia resynchronizującego pracę serca. 61	
4.3.1.1. CRT-D i CRT-P w ocenie śmiertelności.....	62
4.3.1.2. Elektroda dwupolowa vs czteropolowa w ocenie śmiertelności	62
4.3.2. Analiza zależności u chorych z rocznym przeżyciem (n=60) i chorych zmarłych przed zakończeniem badania (n=14) z uwzględnieniem zmiennych: parametrów nerkowych, etiologii HF, współwystępowania cukrzycy, oceny klinicznej i parametrycznej HF.....	63
4.3.3. Związek klasy czynnościowej NYHA z wydolnością nerek i serca w badanej populacji (n=74)	65
4.3.3.1. Kreatynina w surowicy - (sCr).....	65
4.3.3.2. Przesączanie kłębuszkowe według wzoru eGFR CKD-EPI.....	66
4.3.3.3. NGAL w pojedynczej porcji moczu (UNCR).....	67

4.3.3.4. Ocena żyły głównej dolnej (VCI).....	68
4.3.3.5. Albumina w pojedynczej porcji moczu.....	69
4.3.3.6. EF [%] i NT-proBNP [pg/ml]	69
4.3.4. Związek etiologii niewydolności serca z wybranymi zmiennymi w badanej populacji (n=74)	70
4.3.4.1. Parametryczna ocena funkcji nerek	70
4.3.4.2. Analiza stężeń lipidów	71
4.3.4.3. Analiza elementów morfotycznych krwi.	72
4.3.4.4. Analiza zmiennych wydolności serca.....	72
4.4. Analiza porównawcza wybranych parametrów nerkowych i wydolności serca (dla n=60), przy przyjęciu i 12 miesięcy po implantacji CRT oraz z podziałem na wybrane podgrupy	73
4.4.1. Analiza odpowiedzi na zastosowaną terapię resynchronizującą w ocenie klinicznej (klasa NYHA) dla n=60.....	73
4.4.2. Analiza zmiennych laboratoryjnych, oceniających zaawansowanie choroby nerek (n=60) ...	74
4.4.2.1. Analiza zmiennych laboratoryjnych, oceniających zaawansowanie choroby nerek w odniesieniu do klasyfikacji KIDIGO w kategoriach trwałej albuminurii oraz GFR (n=60)	76
4.4.3. Analiza zmiennych w ocenie funkcji serca	78
4.4.4. Analiza zmiennych laboratoryjnych i obrazowych oceniających zaawansowanie choroby nerek i progresję niewydolności serca z podziałem na płeć badanych (n=60; K=12; M=48)	80
4.4.4.1. Przesączanie kłębuszkowe według wzoru eGFR CKD-EPI [ml/min/1.73m ²]	81
4.4.4.2. Poziom albuminy w pojedynczej porcji moczu – UACR oraz UNCR - NGAL w pojedynczej porcji moczu	82
4.4.4.3. Klasa NYHA, Poziom NT-proBNP, frakcja wyrzutowa lewej komory i IVC	83
4.4.5. Analiza zmiennych laboratoryjnych i obrazowych oceniających zaawansowanie choroby nerek oraz progresję HF z podziałem na etiologię niewydolności serca (n=60; niedokrwienność n=31; nieniedokrwienność n=29)	84
4.4.6. Analiza zmiennych laboratoryjnych i obrazowych oceniających zaawansowanie choroby nerek i progresję niewydolności serca z podziałem na współwystępowanie cukrzycy typu II (n=60; DM typu 2 n=27).....	87
4.4.7. Związek zaimplantowanej elektrody lewokomorowej (czteropolowa vs dwupolowa) z wybranymi zmiennymi oceniającymi funkcję nerek w badanej populacji (n=60)	89
5. DYSKUSJA.....	91
5.1. Wstęp do dyskusji.....	91
5.2. Śmiertelność.....	92

5.3. Aspekty kliniczne i rokownicze badanej populacji przed implantacją, względem etiologii i klinicznego zaawansowania HF	93
5.4. Powtórne hospitalizacje	95
5.5. Problematyka oceny wpływu terapii resynchronizującej na funkcję serca i nerek.....	96
5.5.1. Wpływ czynników modyfikowalnych i niemodyfikowalnych na zastosowaną terapię resynchronizującą.....	96
5.5.2. Znaczenie kliniczne, diagnostyczne oraz rokownicze biopskaźników oraz standardowych parametrów oceny funkcji nerek	98
5.5.2.1. Albumina w pojedynczej porcji moczu [UACR] – problematyka	98
5.5.2.2. NGAL w pojedynczej porcji moczu [UNCR] -problematyka.....	100
5.5.2.3. Czy standardowe parametry funkcji nerek (eGFR, sCr) mają znaczenie rokownicze w HF z CRS typu II?	102
5.5.3 Znaczenie kliniczne i diagnostyczne uzyskanych wyników oceny wydolności serca na rokowanie w HF.....	102
5.6. Problematyka przewlekłego zespołu sercowo-nerkowego typu 2 w kontekście uzyskanych wyników badanej populacji.....	105
6. WNIOSKI.....	108
7. BIBLIOGRAFIA	111
8. STRESZCZENIE.....	123
9. SPIS TABEL I RYCIN.....	130
9.1. Spis tabel.....	130
9.2. Spis Rycin	131

WYKAZ SKRÓTÓW

A	- przedsionek serca (<i>ang. Atrium</i>)
AF	- migotanie przedsionków (<i>ang. Atrial Fibrillation</i>)
AP-VP	- stymulacja przedsionkowo - komorowa (<i>ang. Atrial Pacing – Ventricular Pacing</i>)
AS-VS	- własny, wyczuwany rytm przedsionków i komór (<i>ang. Atrial Sensing Ventricular Sensing</i>)
ATP	- stymulacja antytachyarytmiczna (<i>ang. Antitachycardia Pacing</i>)
AVR	- operacja naprawcza zastawki aortalnej (<i>ang. Aortic Valve Replacement</i>)
BiV	- stymulacja biwentrykularna, dwukomorowa (<i>ang. Biventricular Pacing</i>)
BMI	- wskaźnik masy ciała (<i>ang. Body Mass Index</i>)
CABG	- wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych (<i>ang. Coronary Artery Bypass Grafting</i>)
CHF	- przewlekła niewydolność serca (<i>ang. Chronic Heart Failure</i>)
CRP	- białko C - reaktywne (<i>ang. C-reactive Protein</i>)
CRS	- zespół sercowo - nerkowy (<i>ang. Cardiorenal Syndrome</i>)
CRT-D	- kardiowerter defibrylator z funkcją resynchronizacji (<i>ang. Cardiac Resynchronisation Therapy Defibrillator</i>)
CRT-P	- terapia resynchronizująca z funkcją stymulacji (<i>ang. Cardiac Resynchronisation Therapy Pacemaker</i>)
DCM	- kardiomiopatia rozstrzeniowa (<i>ang. Dilated Cardiomyopathy</i>)
GFR	- przesączanie kłębuszkowe (<i>ang. Glomerular Filtration Rate</i>)
ESC	- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>ang. European Society of Cardiology</i>)
HDL	- lipoproteina wysokiej gęstości (<i>ang. High Density Lipoprotein</i>)
HF	- niewydolność serca (<i>ang. Heart Failure</i>)
HFmrEF	- niewydolność serca z łagodnie upośledzoną frakcją wyrzutową (<i>ang. Heart Failure With Moderately Reduced Ejection Fraction</i>)
HFpEF	- niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (<i>ang. Heart Failure With</i>

Preserved Ejection Fraction)

HFReEF	- niewydolność serca z upośledzoną frakcją wyrzutową (ang. <i>Heart Failure With Reduced Ejection Fraction</i>)
ICD	- wszczepialny kardiowerter defibrylator (ang. <i>Implantable Cardioverter Defibrillator</i>)
IEGM	- elektrogram wewnątrzsercowy (ang. <i>Intracardiac Electrogram</i>)
IVC (VCI)	- szerokość żyły głównej dolnej (ang. <i>Inferior Vena Cava Diameter / Vena Cava Inferior</i>)
IVCCI	- wskaźnik zapadania się żyły głównej dolnej (ang. <i>Inferior Vena Cava Collapsibility Index</i>)
IVCmax	- szerokość żyły głównej dolnej w wymiarze maksymalnym (ang. <i>Inferior Vena Cava / Vena Cava Inferior at the maximum diameter</i>)
KDIGO	- międzynarodowe gremium "Kidney Disease: Improving Global Outcomes"
LBBB	- blok lewej odnogi pęczka Hisa (ang. <i>Left Bundle Branch Block</i>)
LDL	- lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>Low Density Lipoprotein</i>)
LV	- lewa komora serca (ang. <i>Left Ventricle</i>)
LVEF	- frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
MVpl	- plastyka zastawki mitralnej (ang. <i>Mitral Valve Valvuloplasty</i>)
NGAL	- białko związane z żelatynazą ludzkich neutrofili (ang. <i>Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin</i>)
NOACs	- doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy (ang. <i>Non-VKA oral anticoagulants</i>)
NT-proBNP	- N-końcowy ekwimolarny fragment prohormonu BNP (ang. <i>N-terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide Plasma Level</i>)
NYHA	- Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OMT	- optymalna farmakoterapia niewydolności serca (ang. <i>Optimal Medical Treatment</i>)
PCI	- przezskórna angioplastyka wieńcowa (ang. <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>)
PVARP	- okres refrakcji przedsionkowej po pobudzeniu komory (ang. <i>Post-Ventricular Atrial Refractory Period</i>)

RBBB	- blok prawej odnogi pęczka Hisa (ang. <i>Right Bundle Branch Block</i>)
RV	- prawa komora (ang. <i>Right Ventricle</i>)
TAVI	- przezcewnikowe wszczepienie zastawki aortalnej (ang. <i>Transcatheter Aortic Valve Implantation</i>)
TVpl	- plastyka zastawki trójdzielnej (ang. <i>Tricuspid Valve Valvuloplasty</i>)
T2DM	- cukrzyca typu drugiego (ang. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
UACR	- stosunek albuminy w moczu do kreatyniny w moczu (ang. <i>Urine Albumin-to-Creatinine Ratio</i>)
UNCR	- stosunek NGAL w moczu do kreatyniny w moczu (ang. <i>Urine Neutrophil-to-Creatinine Ratio</i>)
V	- komora serca (ang. <i>Ventricle</i>)
VKA	- antagonisty witaminy K (ang. <i>vitamin K antagonist</i>)
VF	- migotanie komór (ang. <i>Ventricular Fibrillation</i>)
VT	- częstoskurcz komorowy (ang. <i>Ventricular Tachycardia</i>)

1. WSTĘP

Niewydolność serca (HF - Heart Failure) jest jednostką chorobową rozpoznaną u około dwudziestu sześciu milionów ludności świata.¹ Zapadalność na HF jest większa niż łączna zachorowalność na cztery najczęstsze nowotwory złośliwe (raka płuca, raka piersi, raka jelita grubego i raka gruczołu krokowego).² Rokrocznie w Stanach Zjednoczonych diagnozę niewydolności serca stawia się w przypadku 915 000 chorych (10 na 1000 mieszkańców). Liczba nowych rozpoznań HF ciągle wzrasta i najczęściej dotyczy populacji powyżej 65 roku życia.³

Wskazana tendencja wiąże się ze starzeniem społeczeństwa. Ponadto, istotnym czynnikiem wydaje się być rozwój kardiologii inwazyjnej. Wzrost przeżywalności krótkoterminowej zawałów mięśnia sercowego z rozległymi obszarami martwicy w obserwacji długoterminowej, prowadzi do rozwoju pozawałowej niewydolności serca.^{3,7,8} Najczęstszymi chorobami współistniejącymi, mającymi wpływ na dynamikę choroby, są nadciśnienie tętnicze (67%), migotanie przedsionków (40%), dyslipidemia (28%), cukrzyca (22%), otyłość (18%). Chorobą towarzyszącą, która wymaga szczególnej uwagi jest przewlekła choroba nerek, dotykająca co czwartego chorego z HF (24%).^{1,4} Badania wykazują, że pogarszanie się funkcji nerek w czasie, jest niezależnym wskaźnikiem gorszego rokowania oraz wzrostu śmiertelności w HF.³²

Istotny wpływ na przebieg choroby i śmiertelność, oprócz chorób współistniejących, ma upośledzenie frakcji wyrzutowej lewej komory, również w przebiegu dyssynchronii skurczu.^{6,9} Dynamiczny rozwój metod inwazyjnych elektroterapii takich jak implantacja kardiowertera defibrylatora z funkcją resynchronizacji (CRT-D), kardiostymulatora z funkcją resynchronizacji (CRT-P), wraz z zastosowaniem optymalnej farmakoterapii dają szansę na poprawę jakości i długości życia chorych z niewydolnością serca i dyssynchronią skurczu LK.^{5,9} Wzrost rzutu serca (CO-cardiac output), uzyskany przy zastosowaniu wspomnianych metod, koreluje dodatnio z perfuzją innych narządów. Szczególnej uwagi wymaga niskooporowe krążenie nerkowe, otrzymujące około ¼ CO.^{74,75} Niniejsze badanie ma na celu wykazanie istotności zastosowanych metod terapeutycznych na poprawę wybranych biomarkerów nerkowych, w odniesieniu do parametrów świadczących o wydolności serca. Wyniki badania mogą mieć wpływ na bardziej precyzyjną ocenę rokowania tych chorych.

1.1. Niewydolność serca

1.1.1. Epidemiologia i definicja niewydolności serca

Niewydolność serca (HF) jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji u chorych > 65 roku życia, a pięcioletnia śmiertelność wynosi od 40 do 50%.^{10,71} Dekompensacje niewydolności serca wymagające leczenia szpitalnego, stanowią około 2% całości wydatków na ochronę zdrowia w krajach Europy Zachodniej.⁷²

Jak wynika z definicji, HF stanowi złożony zespół chorobowy, którego przyczyną jest strukturalne bądź czynnościowe uszkodzenie serca, prowadzące do dysfunkcji zdolności komory do napełniania się lub do wyrzucania krwi. Konsekwencją tego jest zmniejszony rzut serca i/lub zwiększone ciśnienia wewnątrzsercowe w spoczynku i/lub w trakcie wysiłku.^{9,10} Upośledzenie mechanizmów fizjologicznych prowadzi do wystąpienia u pacjentów podmiotowych objawów HF takich jak: duszność, orthopnoe, męczliwość, ograniczenie tolerancji wysiłku, zastój w płucach, którym mogą towarzyszyć odchylenia w badaniu przedmiotowym (poszerzenie żył szyjnych, trzeszczenia nad płucami, obrzęki obwodowe, obecność trzeciego tonu serca lub szmerów w sercu, przemieszczenie uderzenia koniuszkowego).¹⁰

1.1.2. Etiologia i klasyfikacja niewydolności serca

Etiologia rozwoju niewydolności serca jest jednym z kryteriów różnicowania omawianych chorych. Według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC 2016), istotne choroby mięśnia sercowego prowadzące do niewydolności serca to: choroba niedokrwienna serca (ok 2/3 chorych z HFrEF – *heart failure with reduced ejection fraction*), uszkodzenie toksyczne, uszkodzenie związane z zapaleniem i reakcją immunologiczną, choroby naciekowe, zaburzenia metaboliczne oraz zaburzenia genetyczne. Dopuszczalny jest również podział na etiologię niedokrwienną i nieniedokrwienną HF.⁹

Zasadniczym kryterium klasyfikacji chorych pod względem ciężkości, rokowania i kwalifikacji do leczenia inwazyjnego (ICD, CRT) jest podział niewydolności serca, który

determinuje frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF - *left ventricular ejection fraction*). Zalecaną metodą przesiewowej oceny LVEF jest badanie echokardiograficzne.

Rekomendacje ESC z 2021 roku, dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca nieznacznie modyfikują kryterium LVEF, względem podziału na ciężko, łagodnie upośledzoną, bądź zachowaną frakcję wyrzutową lewej komory. Ponadto chorzy powinni spełniać kryteria HF w zakresie badania przedmiotowego i podmiotowego. Dla LVEF $\geq 50\%$, w przypadku braku odchyień w badaniu fizykalnym, z uwagi na wczesne stadium choroby, należy ocenić obecność dysfunkcji rozkurczowej lewej komory, wzrost ciśnień napełniania oraz wzrost peptydu natiuretycznego powyżej przyjętej normy.⁷⁶ Jednak determinantą kwalifikacji do implantacji CRT pozostaje LVEF $\leq 35\%$.⁷⁶

U około 50% chorych z objawami HF rozpoznaje się obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory (HFrEF). W tym przypadku oprócz odchyień w badaniu przedmiotowym i podmiotowym oraz podwyższonego poziomu NT-proBNP (≥ 125 pg/mL) lub BNP (≥ 35 pg/mL), wymagane jest stwierdzenie obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory LVEF $\leq 40\%$. Pozostałe dwie grupy to chorzy z łagodnie upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF - *heart failure with moderately reduced ejection fraction*; LVEF 41-49%) oraz pacjenci z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF – *heart failure with preserved ejection fraction*; LVEF $\geq 50\%$).⁷⁶

Do klinicznej oceny wydolności wysiłkowej używana jest skala New York Heart Association (NYHA) w klasach od I- IV (Tab.1):

Tabela 1. Klasyfikacja HF. Na podstawie Classes of Heart Failure, American Heart Association¹⁰

Klasa	Wydolność wysiłkowa
I	bez ograniczeń – zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca
II	niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność
III	znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów
IV	każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości; objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości

Postawienie diagnozy niewydolności serca następuje w oparciu o wystąpienie typowych objawów niewydolności serca, stwierdzenie upośledzenia frakcji wyrzutowej, bądź dysfunkcji rozkurczowej w badaniu echokardiograficznym oraz wzrostu poziomu peptydu natriuretycznego.⁹

1.1.3. Podłoże patofizjologiczne niewydolności serca

Niewydolność serca z punktu widzenia patofizjologii, jest procesem, w którym spadek zdolności miokardium do efektywnego kurczenia się, upośledza funkcję mięśnia sercowego jako pompy. Bezpośrednią przyczyną tego procesu w fazie ostrej, może być zawał serca lub zapalenie mięśnia sercowego. Nadciśnienie tętnicze, lub wada zastawkowa mogą być pośrednią przyczyną rozwoju procesu przewlekłego.⁷³

Spadek efektywnej funkcji skurczowej i rozkurczowej prowadzi do aktywacji szeregu mechanizmów kompensacyjnych. Ich głównym zadaniem, jest zwiększenie kurczliwości w mechanizmie Franka-Starlinga, aktywacja współczulnego układu nerwowego, układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS *renin–angiotensin–aldosterone system*), czy zwiększenie wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH *antidiuretic hormone*). Uruchomione mechanizmy, prowadzą do nadmiernego wydzielania endoteliny oraz cytokin zapalnych takich jak czynnik martwicy guza (TNF - *tumor necrosis factor*) i wolnych rodników (ROS - *reactive oxygen species*). Konsekwencją omawianych mechanizmów w procesie przewlekłym jest remodeling, apoptoza i przerost komórek.⁷³

Udowodnioną metodą zahamowania omawianych procesów w fazie przewlekłej, jest zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, beta-adrenolityków, antagonistów receptora angiotensyny II czy antagonistów aldosteronu. Jednak zastosowanie farmakoterapii okazuje się niewystarczające w przypadku współwystępowania dyssynchronii skurczu.⁹

1.1.4. Niewydolność serca a szerokość zespołu QRS

Chorzy ze skurczową niewydolnością serca, u których występuje poszerzenie zespołu QRS powyżej 120 ms, są obarczeni śmiertelnością o 15% wyższą, aniżeli ci z wąskimi zespołami QRS.¹¹ Istotą problemu jest patofizjologiczne podłoże opóźnionej elektrycznej aktywacji lewej

komory w stosunku do prawej komory, którą definiujemy jako dyssynchronię skurczu.¹¹ W warunkach fizjologicznych układ Hisa-Purkiniego odpowiada za szybkie przewodzenie wewnątrzsercowe, a w konsekwencji synchronię skurczu.^{11,12} Doprecyzowując, impuls przebiega przez włókna Hisa-Purkiniego w czasie 80-100 ms. W tym czasie następuje aktywacja skurczowa kolejno: endokardium, koniuszka serca, epikardium i podstawy serca. Korelacja pomiędzy aktywacją elektryczną, a budową miokardium prowadzi do uzyskania efektywnego skurczu serca jako pompy.¹¹

Jednym z mechanizmów tworzenia się dyssynchronii, jest efekt czasowego opóźnienia aktywacji elektrycznej w poszczególnych obszarach mięśnia sercowego. Wynika on z uszkodzenia przewodzenia śródkomorowego i najczęściej dotyczy lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB - *left bundle branch block*). W przypadku wystąpienia LBBB, następuje odwrócenie kierunku prawidłowej aktywacji przegrody - od strony prawej do lewej, od koniuszka do podstawy serca, następnie do koniuszka prawej komory i wolnej ściany RV. Początkowa aktywacja prawej przedniej części przegrody, następuje w wyniku przewodzenia przez prawą odnogę pęczka Hisa. Pobudzenie segmentów przypodstawnych ściany dolno-bocznej LV, przebiega wolniej - przez aktywację z włókien roboczego mięśnia serca. Opóźnienie to prowadzi do zaburzenia koordynacji miokardium, i w efekcie, do poszerzenia zespołów QRS.^{11,12} Obok bloku lewej odnogi pęczka Hisa, opóźnienie regionalnego przewodzenia w mięśniu sercowym może wystąpić również w przypadku bloku prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB – *right bundle branch block*). Udowodniono jednak, że RBBB jest związany z mniejszą globalną dyssynchronią aniżeli LBBB.¹³ Jednocześnie, całkowity RBBB może maskować współistniejące opóźnienie przewodzenia w obrębie lewej odnogi pęczka Hisa.¹⁹

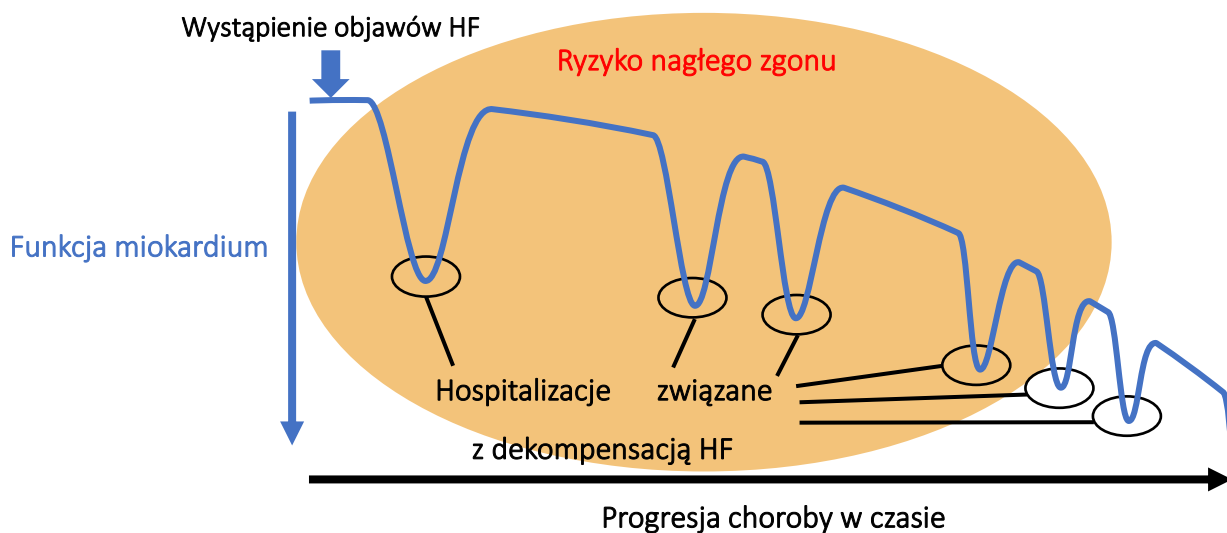
Konsekwencją opóźnionej i asynchronicznej aktywacji lewej komory, jest rozwój niedomykalności zastawki mitralnej, która wynika z braku właściwej koaptacji płatków zastawki oraz dysfunkcji mięśni brodawkowatych. Możliwe jest również pogłębienie już istniejącej wady z rozwojem rozkurczowej niedomykalności mitralnej związanej z wydłużeniem odstępu PR.¹⁷ Opóźnienie sekwencji pobudzenia w mięśniu sercowym, dodatkowo redukuje objętość wyrzutową oraz frakcję wyrzutową (LVEF), prowadzi do wzrostu objętości końcoworozkurczowej i napięcia ściany LV.¹³ Opóźniona aktywacja wolnej ściany lewej komory, została uznana za istotny czynnik wywołujący globalną dysfunkcję LV oraz

progresję remodelingu.¹⁴ Ponadto, asynchroniczne pobudzanie obszarów mięśnia sercowego prowadzi do opóźnienia relaksacji, co w rezultacie skraca okres napełniania rozkurczowego. Efektem zaistniałych zaburzeń jest strukturalna przebudowa lewej komory.¹⁶

1.1.5. Hospitalizacje i ryzyko zgonu w przebiegu HF

Każdy kolejny epizod zaostrzenia HF oraz hospitalizacji związanej z dekompensacją niewydolności serca, zwiększa ryzyko zgonu. Jest to efekt szeregu mechanizmów kompensacyjnych nasilających się w ostrej fazie niewydolności serca. Najważniejsze z nich to: pogorszenie hemodynamiki lewej komory (wzrost ciśnienia późnorozkurczowego lewej komory, obniżenie pojemności minutowej), nasilenie aktywacji neurohormonalnej, czy zaostrzenie zespołu sercowo-nerkowego. Niniejsze mechanizmy, pomimo krótkotrwałej poprawy po intensyfikacji farmakoterapii w warunkach szpitalnych, prowadzą do dalszego pogarszania się funkcji serca w czasie.³⁰ Omawiany problem przedstawia Ryc. 1.³⁰

Rycina 1. Progresja niewydolności serca. Na podstawie Gheorghiade et al. 2005³⁰



Duże ryzyko nagłego zgonu dotyczy najczęściej pacjentów z umiarkowanymi objawami HF.⁹ Najczęstszą przyczyną śmierci są zaburzenia czynności elektrycznej serca. Zahamowanie progresji choroby wieńcowej nie obniża śmiertelności ogólnej, nie ma również wpływu na

występowanie zaburzeń rytmu serca. Leki antyarytmiczne mogą obniżyć częstość występowania tachyarytmii i nagłego zgonu, jednak nie obniżają śmiertelności całkowitej a nawet mogą ją zwiększać. Zastosowanie kardiowertera defibrylatora (ICD) lub kardiowertera defibrylatora z funkcją resynchronizacji (CRT-D) pomaga zapobiegać bradykardii oraz przerywa potencjalnie groźne dla życia epizody arytmii komorowych u chorych z HFrEF.⁹

1.2. Rola terapii resynchronizującej z funkcją defibrylacji/stymulacji (CRT-D/CRT-P) w leczeniu niewydolności serca u chorych z szerokością zespołu QRS >130 ms i HFrEF

1.2.1. Rys historyczny, aktualne zalecenia na podstawie kluczowych badań klinicznych

Terapia resynchronizująca (CRT-D/CRT-P) jest metodą leczenia wybranych chorych z HF zalecaną przez Europejskie i Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. W okresie między październikiem 2015 a grudniem 2016 (11.2%) 2017 roku, w Polsce implantowano 1241 układów CRT.⁸⁵

Implantacja CRT nie zawsze była standardem leczenia niewydolności serca z dyssynchronią skurczu. Zastosowanie stymulacji dwukomorowej po raz pierwszy zostało opisane przez Cazeau w 1996. Początkowo, było ono wykonywane w ostrej fazie HF, przy zastosowaniu czasowej stymulacji. Elektrody implantowano w koniuszku lub drodze odpływu prawej komory (RVOT) ze stymulacją ściany lewej komory, celem oceny hemodynamicznej. W efekcie zaobserwowano poprawę indeksu sercowego z $1:83 \pm 0:30$ L/min do $2:25 \pm 0:29$ L/min ($p < 0,006$), spadek ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PAWP) z 31 ± 10 mmHg do 26 ± 9 mmHg ($p < 0,01$) oraz istotną statystycznie redukcję stopnia niedomykalności mitralnej ($p < 0,01$). Po ocenie efektywności metody w fazie ostrej, 6 chorym implantowano układ prawokomorowy oraz z torakoskopii elektrodę lewokomorową. Po 2 tygodniach od implantacji u 4 chorych stwierdzono poprawę w klasie czynnościowej NYHA z IV do II.^{21,22} Jednocześnie zaobserwowano zależność pomiędzy zawężaniem się zespołu QRS a efektywnością stymulacji dwukomorowej.^{21,22}

Kolejne duże badania randomizowane ukazały korzyści kliniczne, jakie odnieśli wybrani chorzy z niewydolnością serca po implantacji CRT. Pierwszym z nich było badanie MUSTIC

opublikowane w 2001 roku. Obejmowało ono chorych w klasie czynnościowej NYHA III HF, LVEF $\leq 35\%$, wymiarem późnorozkurczowym lewej komory $> 60\text{mm}$ oraz szerokością QRS $> 150\text{ms}$. Było ono badaniem pojedynczo zaślepionym, skrzyżowanym. Porównywano tolerancję wysiłku oraz jakość życia w trakcie aktywnej stymulacji dwukomorowej przez okres 3 miesięcy. Następnie, oceniono chorych za pomocą tych samych parametrów przez kolejne 3 miesiące, tylko ze stymulacją prawokomorową. W badaniu stwierdzono istotną statystycznie poprawę dystansu w sześciominutowym teście korytarzowym (pierwotny punkt końcowy) oraz wzrost jakości życia. Z uwagi na krótki okres badania oraz jego charakter (badanie skrzyżowane) nie można było wykazać redukcji śmiertelności. Miało ono jednak duży wpływ na udowodnienie poprawy klinicznej występującej u chorych po implantacji CRT, co było znamienne dla powstawania kolejnych randomizowanych badań.^{22, 23} Następne badania, takie jak MIRACLE (2002; n=454), PATH-CHF (2002; n=42), również ukazywały poprawę w klasie NYHA oraz poprawę w sześciominutowym teście korytarzowym. Badanie COMPANION 2004 (prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe; n=1292), wykazało spadek ryzyka śmiertelności u chorych po implantacji CRT z optymalną farmakoterapią oraz zmniejszenie liczby hospitalizacji o 20% w porównaniu do chorych leczonych jedynie farmakologicznie. Dodatkowo, funkcja defibrylacji (CRT-D) zmniejszyła śmiertelność całkowitą o 36%.^{24,44,86} Badanie CARE-HF z 2004r (n=813), podwójnie zaślepione, randomizowane (OMT vs. CRT-P u chorych w NYHA III–IV; EF $\geq 35\%$; QRS $\geq 120\text{ms}$) udowodniło, iż zastosowanie CRT-P prowadziło do zmniejszenia śmiertelności całkowitej i hospitalizacji oraz do poprawy klasy NYHA i jakości życia.²⁶

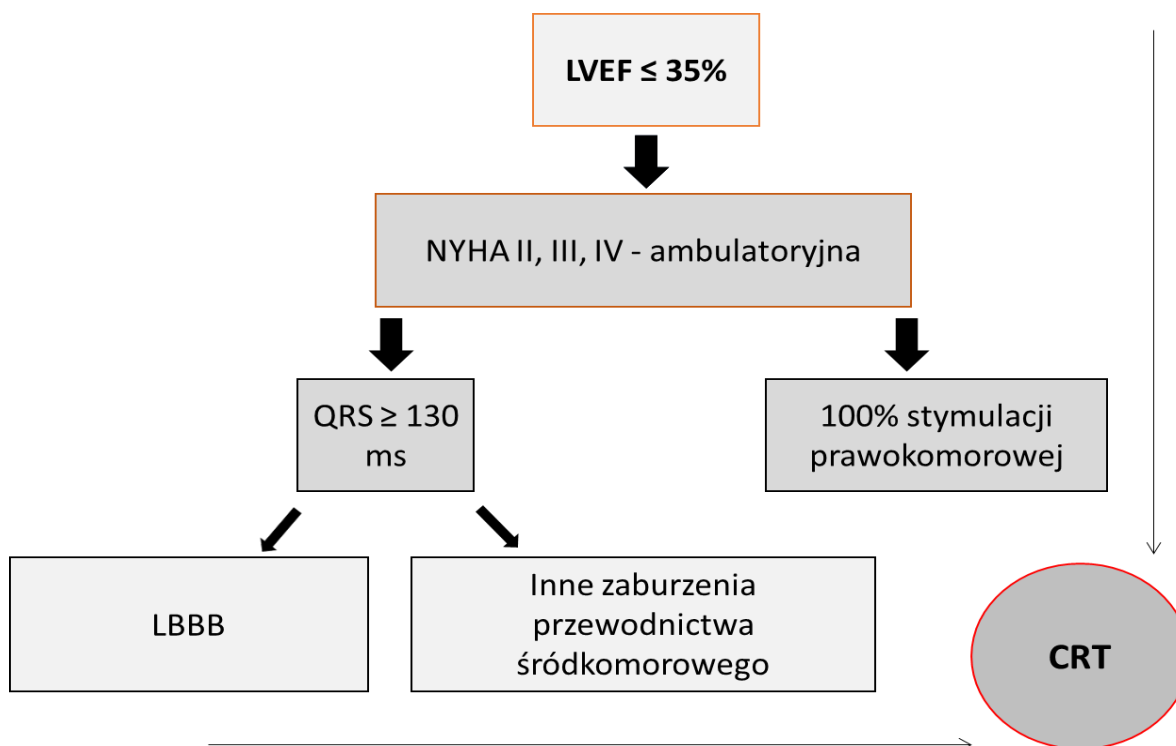
Wytyczne ESC z 2007 roku, dotyczące stymulacji serca i terapii resynchronizującej wprowadzają zalecenia w klasach I, poziom zaleceń A dla CRT-P (w celu zmniejszenia częstości zaostrzeń HF i zgonów) oraz I poziom zaleceń B dla CRT-D (u chorych z ponadrocznym oczekiwanym czasem przeżycia w dobrym stanie czynnościowym) u chorych z niewydolnością serca, objawami III lub IV klasy wg NYHA, mimo stosowania optymalnej farmakoterapii z LVEF $\leq 35\%$, poszerzeniem LV (kryteria poszerzenia LV: wymiar końcoworozkurczowy LV $> 55\text{mm}$, wymiar końcowoskurczowy LV $> 30\text{mm/m}^2$, wymiar końcowoskurczowy LV $> 30\text{mm/m}$ wzrostu), prawidłowym rytmem zatokowym i zespołami QRS $\geq 120\text{ms}$.²⁵

Kolejne zalecenia ESC dotyczące stymulacji serca i terapii resynchronizującej z 2013 roku, systematyzują i doprecyzowują zagadnienia dotyczące implantacji CRT de novo oraz rozbudowy kardiostymulatora/ICD do CRT. Bazują one na kolejnych dużych randomizowanych badaniach klinicznych (REVERSE, MADIT-CRT, RAFT) omawiających implantację CRT oraz na badaniach odnoszących się do zamiany konwencjonalnego rozrusznika serca lub wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora na urządzenia resynchronizujące.²⁷ Istotną zmianą dotyczącą zaleceń jest kryterium poszerzenia zespołu QRS > 150 ms przy LBBB i LVEF ≤ 35% oraz klinicznej klasie NYHA II, III i IV ambulatoryjnej (klasa zaleceń I poziom dowodów A). Zalecało się implantację CRT dla czasu trwania zespołu QRS 120-150 ms, morfologii LBBB – i z pozostałymi wyżej wymienionymi kryteriami. Poszerzenie QRS powyżej 150 ms, dla kryteriów j.w. i morfologii nie-LBBB znalazło się w klasie zaleceń IIa, natomiast QRS 120-150ms w klasie IIb.²⁷

1.2.2. Kwalifikacja do implantacji

Konsensus ekspertów w wytycznych z roku 2016 dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca, zaostrza kryteria dotyczące wskazań do implantacji.⁹ Podstawą ku temu stają się analizy przeprowadzonych badań, w których stwierdzono, że implantacja CRT u chorych z HF oraz szerokością QRS poniżej 130 ms, nie obniża częstości hospitalizacji czy śmiertelności, co więcej może zwiększać śmiertelność u chorych z niewydolnością serca i wąskimi zespołami QRS.^{28,29} Istotną zmianą jest zawarcie w klasie I (poziom dowodów A) zaleceń dotyczących implantacji CRT u pacjentów z HFrEF, u których istnieją wskazania do stymulacji komorowej oraz wysokiego stopnia blok przedsionkowo-komorowy bez względu na klasę NYHA, w celu zmniejszenia chorobowości. Omawiane zalecenia obejmują również pacjentów z migotaniem przedsionków.⁹ Opracowanie wytycznych, które stanowią punkt odniesienia do kwalifikacji grupy badanej przedstawia Rycina 2.

Rycina 2. Kwalifikacja do implantacji CRT. Na podstawie ESC 2016⁹



LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory; **NYHA** – klasyfikacja niewydolności serca wg. New York Heart Association; **QRS**- szerokość zespołu QRS w zapisie elektrokardiograficznym; **LBBB** – blok lewej odnogi pęczka Hisa, **CRT**- terapia resynchronizująca.

1.3. Zespół sercowo-nerkowy

1.3.1. Definicja CRS

Istotnym problemem w leczeniu niewydolności serca jest współwystępowanie choroby nerek. Po raz pierwszy związek ten opisał w 1836 roku Robert Bright. Zaobserwował on istotne zmiany struktury serca u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek.³¹ Od tamtego czasu powstało wiele prac odnoszących się do zależności serca i nerek w zakresie patofizjologii, opcji terapeutycznych oraz przebiegu choroby. Bongartz et al. w 2004 roku, zdefiniował zespół sercowo-nerkowy jako chorobę sercowo-naczyniową, związaną z współwystępowaniem choroby nerek.³² Powiązanie sercowo-nerkowe odnosi się do patofizjologicznego podłoża rozwoju choroby. W przypadku niewydolności jednego z organów uruchomienie szeregu mechanizmów kompensacyjnych w rezultacie prowadzi do pogorszenia funkcji drugiego. (Ryc. 3).⁵⁷

W roku 2008 Grupa Robocza Inicjatyw Jakości Dializoterapii (DOQI USA), podzieliła dysfunkcję omawianych układów na dwie grupy: zespół nerkowo-sercowy i sercowo-nerkowy, których punktem odniesienia jest pierwotne podłoże choroby.³³

Aktualna definicja zespołu sercowo-nerkowego odnosi się do szeregu dysfunkcji obejmujących zarówno serce jak i nerki, gdzie ostre lub przewlekłe uszkodzenie jednego z nich prowadzi do analogicznego uszkodzenia drugiego. Kluczowe dla rozpoznania jest pierwotne uszkodzenie organu, które w prowadzi do pogorszenia funkcji drugiego. Istotą zespołu sercowo-nerkowego jest hemodynamiczna interakcja pomiędzy sercem a nerkami oraz wzrost markerów neurohumoralnych, jak i molekularnych wykładników zapalenia, charakterystycznych dla danego obrazu klinicznego.^{34,36}

1.3.2. Patofizjologia zespołu sercowo-nerkowego

Poniższa Tabela nr 2, jest skróconym algorytmem diagnostycznym pierwotnego i wtórnego uszkodzenia nerek i serca. Przedstawia wytyczne diagnostyczne oraz biomarkery, którymi należy się posługiwać celem rozpoznania CRS.³⁴

W ogólnie przyjętym patomechanizmie CRS, nieefektywny rzut niewydolnego serca prowadzi do hypoperfuzji przednerkowej. Niedostateczne ukrwienie tętniczek wstępujących aktywuje układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), układ współczulny oraz wydzielanie hormonu antydiuretycznego i w konsekwencji prowadzi do retencji płynów w organizmie, wzrostu obciążenia wstępnego i progresji niewydolności serca (Ryc. 3).³⁵

W warunkach fizjologicznych serce, aby utrzymać prawidłowe ukrwienie nerek, które są układem niskoporowym „zużywa” 25% rzutu. Co więcej, różnica między oporami tętniczymi a żylnymi, musi być wystarczająco duża dla prawidłowego przepływu krwi i przesączania kłębuszkowego. W tym znaczeniu wzrost ośrodkowego ciśnienia żylnego (OCŻ), prowadzi do wzrostu ciśnienia żylnego w nerkach, wzrostu oporu nerkowego, a w konsekwencji nieprawidłowego przepływu krwi w nerkach.³⁶ Damman et al. w analizie pacjentów z niewydolnością serca, u których wykonano cewnikowanie prawego serca stwierdził ujemną korelację pomiędzy wzrostem ciśnienia w prawym przedsionku a przesączaniem kłębuszkowym.³⁷

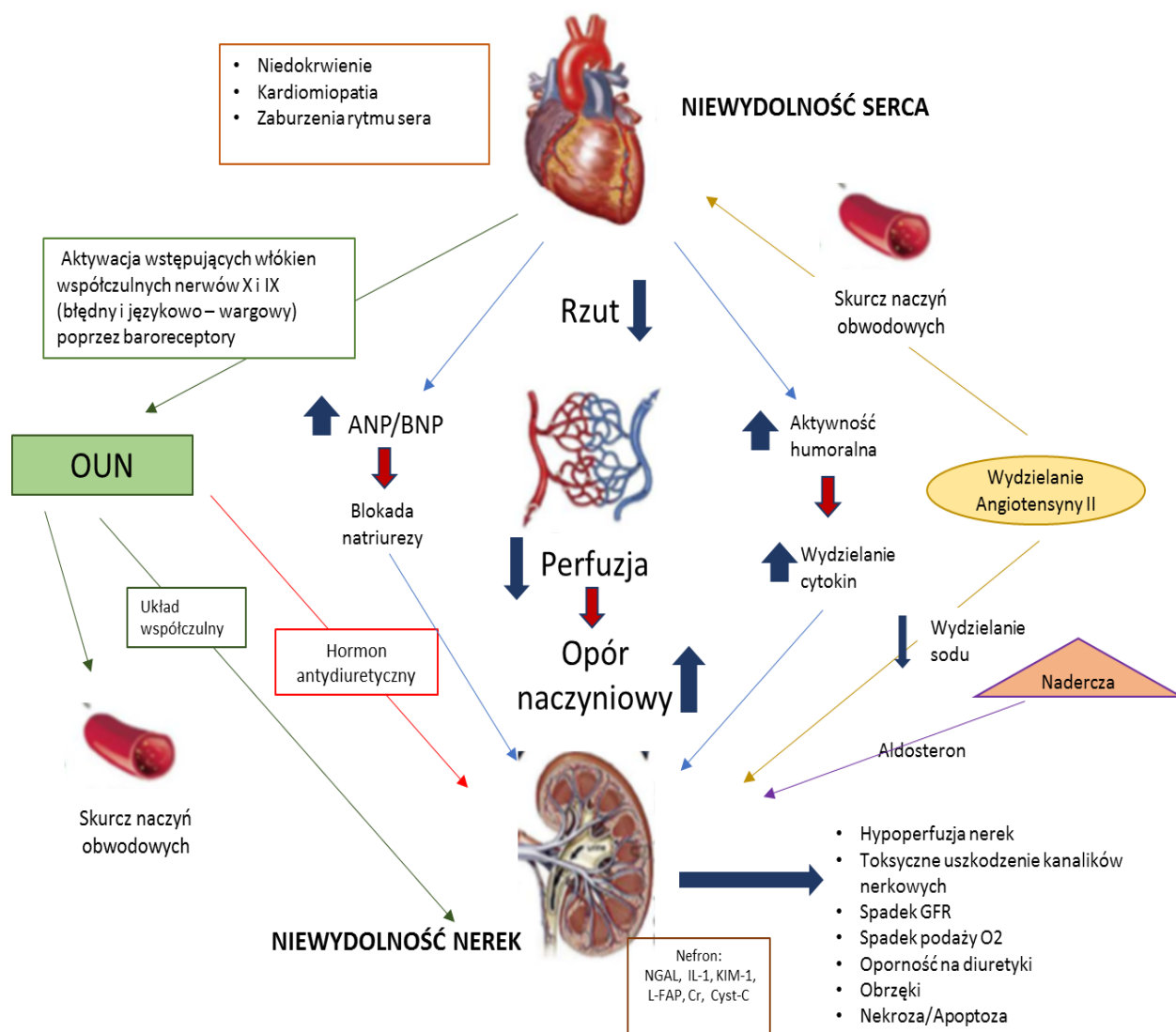
W tym założeniu spadek ciśnień wewnątrzkrębuszkowych oraz GFR są związane z przedkrębuszkowym skurczem naczyń, do którego prowadzi silna aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) i aktywacja neurohumoralna. Efektem wzrostu aktywacji osi neurohumoralnej, dla zachowania efektywnych objętości krwi krążącej jest zwiększona resorpcja wody i sodu w kanalikach bliższych nefronu.³⁸

Niskooporowość miąższu i unaczynienia nerek oraz niska prężność tlenu w części rdzeniowej zewnętrznej, wyjaśnia wyjątkową wrażliwość nerek do uszkodzeń związanych z występowaniem niskiego ciśnienia. W rezultacie niestabilność hemodynamiczna, jak i poprzedzająca hipotensja, powinny być brane pod uwagę w diagnostyce rozwoju zespołu sercowo-nerkowego.³⁶

Inny mechanizm jaki może mieć wpływ na rozwój dysfunkcji prawej komory a w konsekwencji hemodynamikę nerek, to dyssynchronia międzykomorowa. Wydłużający się skurcz wolnej ściany prawej komory i wzrost napięcia prawej komory prowadzą do nadmiernego przeciążenia LV w fazie wczesnego skurczu. Efektem tego procesu jest paradoksalny ruch przegrody i zmniejszenie późnoskurczowego napełniania lewej komory.⁴⁰

W ocenie patomechanizmu CRS, należy wymienić kilka innych, niezwiązanych z hemodynamiką przyczyn. Efekt kardiodepresyjny, może wywołać nadmierna aktywacja układu współczulnego, czy też zaburzenia proporcji wolnych rodników do produkcji tlenu azotu, chroniczna aktywacja układu RAA, anemia oraz utrzymujące się podwyższone wartości mediatorów stanu zapalnego takich jak: czynnik martwicy guza α (TNF α), interleukiny-1 (IL-1), czy interleukiny-6 (IL-6) (Ryc. 3).⁴¹

Rycina 3. Patofizjologia szlaków neurohumoralnych i zapalnych w zespole sercowo nerkowym. Na podstawie Cardioresenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: a Scientific Statement From the American Heart Association³⁶



ANP-przedsionkowy peptyd natriuretyczny; **BNP** - peptyd natriuretyczny typu B; Cr- kreatynina; **GFR** - przesączanie kłębuszkowe; **IL-18** - interleukina-18; **KIM-1**- cząsteczka uszkodzenia nerek; **OUN** - Ośrodkowy Układ Nerwowy; -1; **L-FAP** - wątrobowy typ białka wiążącego kwasy tłuszczowe, **NGAL** - białko związane z żelatynazą neutrofilii

Uruchomienie neurohumoralnych i prozapalnych szlaków w fazie zaostrzenia niewydolności serca prowadzi do pogorszenia funkcji nerek. Omawiana patologia ma miejsce w CRS typu I.⁵⁷ W przypadku CRS typu II, istotą problemu są procesy przewlekłe występujące w następstwie niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Spadek pojemności minutowej i przewlekła hypoperfuzja, prowadzą do przewlekłego niedokrwienia niskooporowego układu wydalniczego i następczego rozwoju apoptozy. Kolejnymi nieodwracalnymi procesami są: postępująca dysfunkcja śródbłonna, miażdżycy naczyń

krwionośnych oraz czynniki prozapalne. Konsekwencją omawianych procesów są włóknienie, skleroza, nekroza i progresja przewlekłej choroby nerek. Rozwijająca się na tym tle niedokrwistość, retencja sodu i wody, nadciśnienie, prowadzą do dalszego pogarszania się funkcji serca. Istotnym problemem epidemiologicznym jest wzajemne zazębianie się CRS typu pierwszego i typu drugiego.^{33,34,35}

1.3.3. Klasyfikacja zespołu sercowo-nerkowego

Aktualne zalecenia, dotyczące postawienia rozpoznania dzielą CRS na 5 głównych podtypów (Tabela 2).³⁴

Tabela 2. Klasyfikacja zespołu sercowo – nerkowego. Na podstawie Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. Eur Heart J. 2010³⁴

Typ:	I	II	III	IV	V
Zespół:	Sercowo - nerkowy ostry	Sercowo – nerkowy przewlekły	Nerkowo - sercowy ostry	Nerkowo - sercowy przewlekły	Sercowo - nerkowy wtórny
Skrócona definicja:	AHF->ACS	CHF-> CKD	AKI->HF	CKD->HF	Choroba układowa = HF+KD
Kryteria diagnostyczne choroby pierwotnej:	ESC, AHA	ESC, AHA	RIFLE–AKIN	KDOQI	Dla danej jednostki chorobowej
Kryteria diagnostyczne choroby wtórnej:	RIFLE–AKIN	KDOQI	ESC, AHA	ESC, AHA	RIFLE–AKIN, KDOQI, ESC, AHA
Biomarkery sercowe:	Troponina, CK-MB, BNP, NT-proBNP,	BNP, NT-proBNP, CRP	BNP, NT-proBNP	BNP, NT-proBNP, CRP	CRP, PCT , BNP
Biomarkery nerkowe:	Kreatynina, cystatyna C w surowicy; NGAL. KIM-1 w moczu, IL- 18	Kreatynina, cystatyna C w surowicy, kwas moczowy, mocznik, CRP, GFR, albuminuria	Kreatynina, cystatyna C w surowicy; NGAL. KIM-1 w moczu, IL-18	Kreatynina, cystatyna C w surowicy; kwas moczowy, mocznik, CRP, GFR, albuminuria	Kreatynina, NGAL. KIM-1 w moczu, IL-18

AHF - ostra niewydolność serca; **ACS** - ostra niewydolność nerek; **AKI** - ostre uszkodzenie nerek; **BNP** – peptyd natriuretyczny typu B (NT-pro - N- końcowy fragment prohormonu) ; **CHF** - przewlekła niewydolność serca; **CKD** - przewlekła niewydolność nerek; **CRP**- białko C-reaktywne; **ESC/AHA** - Europejskie i Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne; **GFR**- przesączanie kłębuszkowe; **HF** - niewydolność serca; **IL-18** – interleukina 18; **KD** - choroba nerek **KDOQI** - zalecenia Towarzystwa Nefrologicznego; **KIM-1** – molekuła ostrego uszkodzenia nerek; **NGAL**- białko związane z żelatynazą neutrofili; **RIFLE-AKI** – kryteria rozpoznania ostrego uszkodzenia nerek

1.4. Biomarkery sercowe i nerkowe

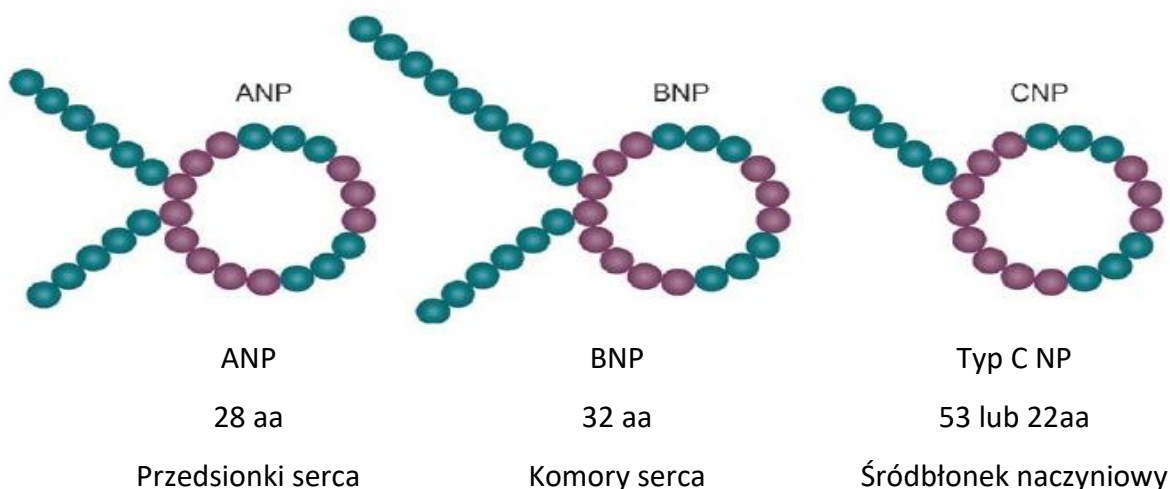
Odpowiednia diagnostyka podłoża rozwoju CRS może wpływać na przebieg kliniczny choroby i odległe rokowanie. Biomarkery dają możliwość wczesnej diagnostyki uszkodzenia serca lub nerek co za tym idzie wnikliwej oceny typu CRS i możliwości leczenia choroby podstawowej.⁴¹

Powszechnie znane i używane w praktyce klinicznej są biomarkery sercowe takie jak troponina czy NT-proBNP. Wydaje się, że biomarkery uszkodzenia nerek, powinny mieć większe znaczenie w algorytmach diagnostycznych.

1.4.1. Peptydy natriuretyczne

Peptydy natriuretyczne: ANP – przedsionkowy peptyd natriuretyczny, BNP- peptyd natriuretyczny typu B; CNP - peptyd natriuretyczny typu C (Ryc. 4), są grupą neurohormonów oligopeptydowych biorących udział w regulacji gospodarki wodno-sodowej oraz zachowaniu homeostazy układu sercowo-naczyniowego. Mają one bezpośredni wpływ na hamowanie wydzielania reniny i aldosteronu, zmniejszenie resorpcji zwrotnej sodu oraz zwiększają filtrację kłębuszkową. Ponadto prowadzą do obniżenia aktywności układu współczulnego i mają działanie wazodylatacyjne.^{42,43}

Rycina 4. Peptydy natriuretyczne - molekuły. Na podstawie: Witthaut R. Natriuretic peptides in critical illness⁹⁶



ANP- przedsionkowy peptyd natriuretyczny; **BNP**- peptyd natriuretyczny typu B; **Typ C NP** - peptyd natriuretyczny typu C; **aa** – aminokwasy

Przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP) jest wydzielany przy wzroście obciążenia wstępnego lub następczego z ziarnistości komórek mięśnia przedsionków do krwi przy zwiększaniu ich napięcia. Charakterystyczną cechą ANP są niestabilne poziomy stężeń peptydu we krwi, co jest związane z jego dwuminutowym okresem półtrwania.⁴⁶

BNP wydzielane jest natomiast przez kardiomyocyty lewej komory. Stężenia peptydu typu B są kontrolowane na poziomie transkrypcji, okres półtrwania wynosi około 20 minut, a jego stężenia są bardziej stabilne. NT-proBNP jest N-końcowym ekwimolarnym fragmentem prohormonu BNP i okres połowicznego rozpadu, związany z metabolizmem nerkowym wynosi od około 60-90 minut w zależności od wydolności nerek. Odnotowano wpływ otyłości, wieku oraz eGFR na poziom BNP.⁸¹ Zależność ta powstaje w wyniku nadmiernej sekrecji przez adipocyty endopeptydaz, które mogą zwiększać metabolizm BNP.^{35,42,43,45,46}

Wytyczne ESC 2016 dotyczące niewydolności serca podkreślają znaczenie kliniczne laboratoryjnego oznaczania NT-proBNP w diagnostyce ostrej niewydolności serca.⁹ W przypadku CRS stwierdzono istotnie wyższy poziom peptydu natriuretycznego i lipokainy związanej z żelatyną neutrofili (NGAL) aniżeli w grupie badanych z ostrą niewydolnością serca bez uszkodzenia nerek.⁴⁷

1.4.2. Kreatynina w surowicy krwi i eGFR-CKD-EPI

Kreatynina wydalana przez nerki jest produktem metabolizmu wysokoenergetycznej fosfokreatyny oraz kreatyny występującej w tkance mięśniowej. W ciągu doby około 1-2% kreatyny mięśniowej ulega degradacji do kreatyniny. Stężenie kreatyniny w surowicy jest zależne od całkowitej masy mięśniowej, płci, diety i stosowanej farmakoterapii, a jedyną drogą wydalania jej z organizmu są nerki. W warunkach fizjologicznych kreatynina nie jest resorbowana w cewkach nerkowych, a jej stężenie w surowicy związane jest ujemną korelacją z wartością przesączania kłębuszkowego. Istotny wzrost kreatyniny w osoczu następuje w przypadku uszkodzenia ponad połowy nefronów i prowadzi do około 50% obniżenia się wartości prawidłowej GFR. W przypadku GFR niższego niż 15ml/min następuje wydzielanie kreatyniny przez cewki nerkowe, przez co znacząco obniża się wiarygodność parametru.^{63,69}

Celem redukcji ryzyka błędu wytyczne KIDIGO 2012, zalecają stosowanie obliczania przesączania kłębuszkowego według wzoru eGFR CKD-EPI, który oprócz stężenia kreatyniny w surowicy uwzględnia wiek i płeć.⁶⁴

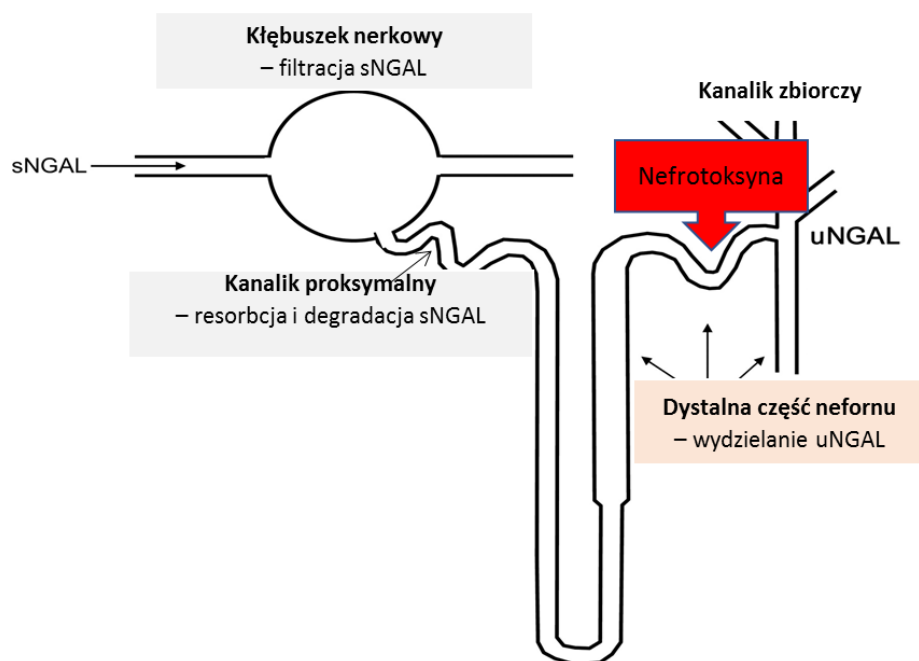
1.4.3. NGAL *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*

NGAL jest to białko związane z żelatynazą ludzkich neutrofilów z grupy lipokain o masie cząsteczkowej 25 kDa zbudowanej z 178 aminokwasów. Lipokainy to między innymi białka wiążące retinol, syntazy prostaglandyny D, D-1-mikroglobuliny, lipokainy neutrofilowe. Należą one do heterogennej grupy protein pozakomórkowych, które biorą udział w procesach metabolicznych oraz wzrostowych komórek czy odpowiedzi immunologicznej. Odpowiadają również za transport żelaza, czy syntezę prostaglandyn.^{48,49}

NGAL wyodrębniony z ludzkich neutrofilów na początku lat 90, jako cząsteczka związana z żelatynazą neutrofilową, jest wydzielany w największym stopniu przez miokardium, hepatocyty, przewód pokarmowy, układ oddechowy oraz nerki.³⁶ W układzie moczowym NGAL wydzielany jest do moczu przez kanalik dystalny, ramię wstępujące pętli Henlego i komórki cewek zbiorczych, już po dwóch godzinach od zadziałania czynnika nefrotoksycznego (Ryc. 5). Stężenie NGAL można monitorować zarówno w surowicy krwi jak i w pojedynczej porcji moczu.⁵⁰

Funkcja nefroprotekcyjna białka NGAL realizowana jest w przebiegu procesów hamowania apoptozy komórek cewek nerkowych, różnicowania i dojrzewania komórek mezenchymalnych w kierunku komórek nabłonkowych cewek nerkowych.⁵¹ Dodatkowe funkcje NGAL są związane z możliwościami wiązania bakteryjnych syderoforów oraz z wpływem na homeostazę żelaza. Badanie Flo et al. wykazało istotne działanie bakteriostatyczne omawianego białka związane z możliwościami wiązania żelaza.⁵³

Rycina 5. Mechanizm uwalniania NGAL do moczu⁵⁰



sNGAL- NGAL w surowicy krwi; uNGAL – NGAL wydzielany do moczu

W warunkach fizjologicznych stężenie lipokainy neutrofilowej związanej z żelatynazą w moczu (uNGAL) jest na bardzo niskim poziomie. Wzrost stężenia NGAL w moczu następuje w około 2 godziny od potencjalnego uszkodzenia nerek.^{49,54} Wartości znacząco przekraczające zakres normy występują w przebiegu zespołu nerczycowego, nefropatii cukrzycowej, zespołu nefrytycznego, nefropatii IgA, przewlekłej choroby nerek.^{55,56}

Badania wskazują że stężenie NGAL w surowicy jest podwyższone w nadciśnieniu tętniczym w porównaniu do grupy z normotensją przy prawidłowych wartościach kreatyniny w surowicy.^{56,58} Ponadto stwierdzono znacząco wyższe poziomy NGAL w surowicy u pacjentów z chorobą wieńcową i zauważono jego korelację z ciężkością przebiegu choroby.⁵⁸ Istnieją dane, iż NGAL może być predyktorem śmiertelności u chorych z niewydolnością serca i mieć wartość prognostyczną w CRS.^{36,57,59}

1.4.4. Albumina a choroby nerek

Albumina jest białkową elektroujemną molekułą o masie 69-kDa rozpuszczalną w wodzie i produkowaną przez wątrobę. Jest ona istotnym białkiem nośnikowym surowicy

krwi, wpływa na utrzymanie prawidłowego poziomu ciśnienia onkotycznego w naczyniach krwionośnych oraz objętości krwi. W warunkach fizjologicznych niewielka ilość albumin jest wydzielana do moczu (<30mg/24h).⁶²

Albuminuria definiowana jest jako zwiększony poziom wydzielania albuminy z moczem ostatecznym. Jest uznana również jako biomarker przesączania kłębuszkowego w CRS. Pojawienie się albuminy w moczu jest konsekwencją uszkodzenia elektrycznej bariery filtracyjnej kłębuszków nerkowych (np. w przebiegu nefropatii cukrzycowej) zapobiegającej przesączaniu białek o ujemnym ładunku cząsteczki.^{36,63}

Zgodnie z wytycznymi z roku 2012 Międzynarodowego Towarzystwa Nefrologicznego (KIDIGO), dotyczącymi diagnostyki i leczenia przewlekłej choroby nerek, albuminurię klasyfikuje się w kategoriach od A1 do A3 względem wydzielania albumin w mg/24h bądź albuminurii w pojedynczej porcji moczu, która wyrażana jest przez stosunek albuminy w moczu do kreatyniny w moczu (UACR) w jednostce mg/g.⁶⁴ Zakresy wartości dla poszczególnych kategorii przedstawia Rycina 10.

Albuminuria jest powszechnie znanym czynnikiem wzrostu zdarzeń sercowo-naczyniowych, pogarszania się funkcji nerek i śmiertelności zarówno w populacji ogólnej, jak i u chorych z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i innymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.⁶⁵ Dlatego tak istotna jest wczesna diagnostyka w celu stratyfikacji ryzyka oraz dalszego leczenia. Podwyższone wydzielanie albumin może być markerem uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, uogólnionego stanu zapalnego, nadmiernej aktywacji układu RAA, bądź zaburzonej funkcji kłębuszków. Wiele, jeżeli nie wszystkie z wymienionych nieprawidłowości występują w przewlekłej niewydolności serca.^{66,67,68}

1.4.5. Białko C-reaktywne

Białko C-reaktywne jest białkiem ostrej fazy produkowanym przez hepatocyty, pod wpływem cytokin takich jak interleukina 6 (IL-6) i czynnik nekrozy nowotworów (TNF). Białko C może być wydzielane lokalnie przez komórki nabłonkowe kory nerkowej. Jest ono czułe dla stanu zapalnego, jednakże nieswoiste. Nieznacznie podwyższony poziom CRP jest

patognomoniczny dla chorób przewlekłych (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca) w przypadków takich jak: otyłość, nikotynizm i wiele innych.

W połączeniu z klasyczną stratyfikacją ryzyka sercowo naczyniowego, wzrost CRP wiąże się ze wzrostem ryzyka ostrych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Najprawdopodobniej jest to związane rozwojem miażdżycy tętnic, jako przewlekłego stanu zapalnego śródbłonna. Badania dowodzą, że w grupie zdrowych badanych, wyjściowy poziom CRP jest wskaźnikiem oceny ryzyka odległego zawału serca, udaru mózgu, choroby tętnic obwodowych i śmiertelności ogólnej.^{52,63}

2. CEL PRACY

Celem pracy jest prospektywna ocena wpływu terapii resynchronizującej na funkcję nerek przy użyciu precyzyjnych biopskażników u chorych po implantacji CRT, z jednoczesną oceną parametrów wydolności serca oraz przeżywalności w obserwacji 12 miesięcznej, od implantacji CRT. Hipotezą pracy badawczej jest poprawa perfuzji narządowej, wraz z poprawą funkcji skurczowej lewej komory.

Cele szczegółowe:

1. Ocena czynników potencjalnie wpływających na rokowanie i odpowiedź na zastosowaną terapię resynchronizującą.
2. Ocena funkcji nerek przy użyciu biopskażników oraz standardowych badań laboratoryjnych z podziałem na wybrane podgrupy.
3. Ocena dynamiki biopskażników UACR i UNCR oraz ich wpływ na rokowanie badanej grupy.
4. Ocena wpływu zastosowanej terapii resynchronizującej na zaawansowanie przewlekłej niewydolności serca poprzez ocenę kliniczną, diagnostykę obrazową i laboratoryjną z uwzględnieniem podziału na wybrane podgrupy.
5. Ocena znaczenia wymienionych parametrów nerkowych i wydolności serca, na interpretację i analizę patomechanizmów przewlekłego zespołu sercowo-nerkowego w badanej populacji.

3. MATERIAŁ I METODY

Niniejsze badanie sygnowane numerem 05/04/2016, zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Rzeszowskiego dnia, 20 kwietnia 2016 roku.

3.1. Materiał

Do badania włączono 89 osób. Byli to chorzy z rozpoznaną niewydolnością serca, którzy zgodnie z zaleceniami ESC 2013/2016 spełniali wskazania do implantacji CRT-D lub CRT-P, bądź rozbudowy istniejącego układu do układu resynchronizującego. Kryterium wykluczenia wśród zakwalifikowanych do zabiegu był brak zgody na udział w badaniu.

Implantacje CRT wykonano w okresie od 2016 do 2019 roku w Klinice Kardiologii z Pododdziałem Ostrych Zespołów Wieńcowych, Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 w Rzeszowie. Obserwacja była prowadzona prospektywnie, pomiędzy wrześniem 2016 a marcem 2020. Wszyscy pacjenci przed wykonanym zabiegiem byli ocenieni za pomocą standardowych metod: oceny klinicznej, badań laboratoryjnych i obrazowych. Ponadto u wszystkich chorych stosowano przed zabiegiem optymalną farmakoterapię niewydolności serca (OMT) zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca 2016.⁹

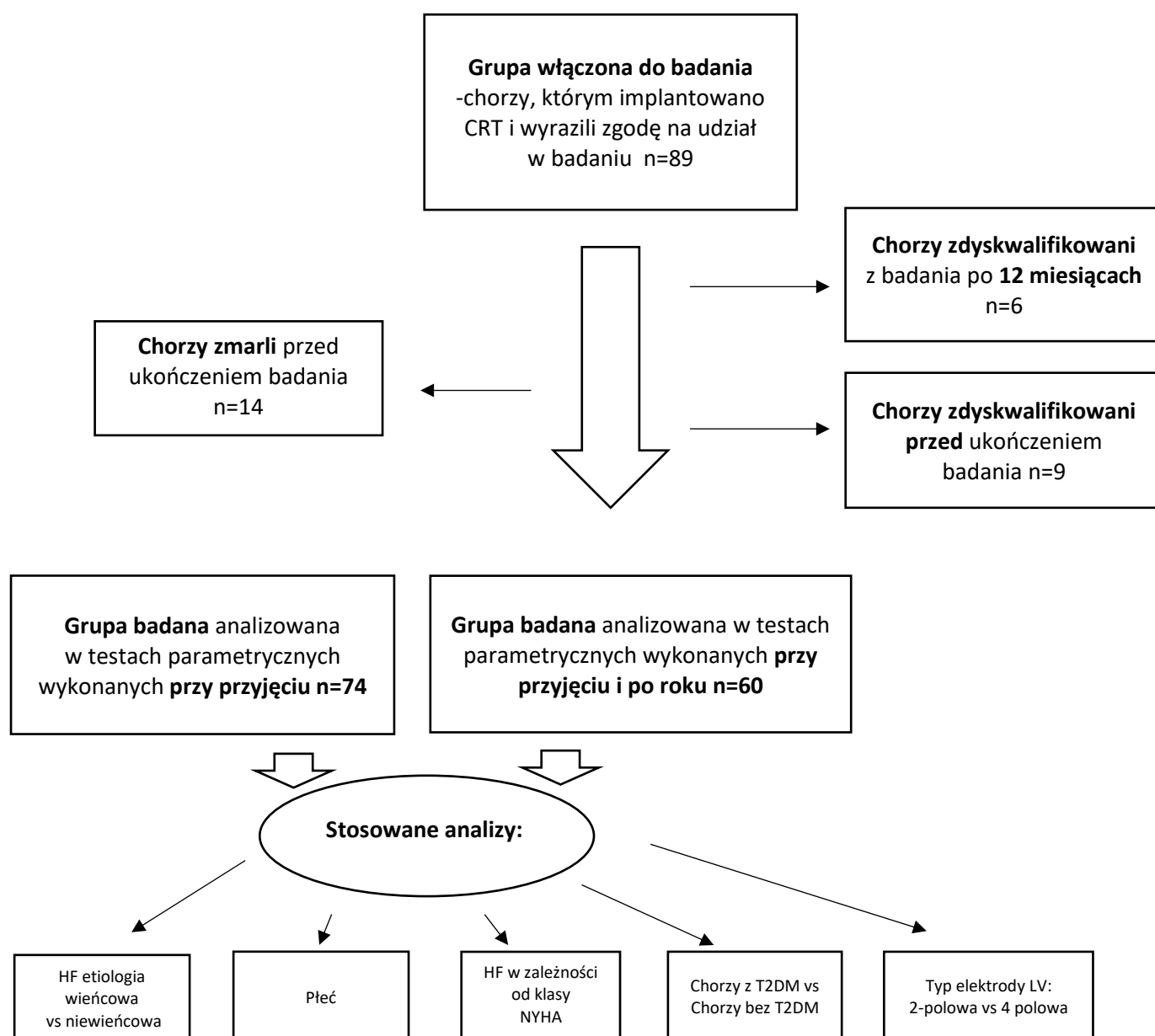
Efekt terapii resynchronizującej, po 12 miesiącach oceniono u 60 chorych za pomocą metod jak przed implantacją. Czynniki mającymi wpływ na redukcję początkowej grupy badanej były: zgon (n=14); aktywna choroba nowotworowa (n=2); stan zapalny w trakcie badania (n=2); kwalifikacja do transplantacji serca (n=2); rezygnacja z udziału w badaniu (n=6); brak technicznych możliwości wykonania badania (n=3). W analizie porównawczej badań laboratoryjnych i obrazowych wykonanych przed implantacją urządzenia wzięto pod uwagę wyniki 74 chorych (Ryc.6).

Ponadto uzyskane wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych analizowano przy przyjęciu i po 12 miesiącach z podziałem na podgrupy z uwzględnieniem: płci, etiologii HF, współwystępowania cukrzycy oraz typu implantowanej elektrody lewokomorowej (dwupolowa, czteropolowa). W podziale ze względu na etiologię niewydolności serca,

uwzględniono tło niedokrwienne lub nieniedokrwienne HFrEF. Etiologia nieniedokrwienna obejmuje kardiomiopatie z niewieńcową przyczyną upośledzenia frakcji wyrzutowej lewej komory.⁸³

Poniższa analiza grupy badanej reprezentuje wyjściową charakterystykę populacji chorych włączonych do badania (n=89). Dokładny schemat analiz grupy badanej przedstawia Rycina 6.

Rycina 6. Analiza chorych włączonych do badania



HF – niewydolność serca; NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg. New York Heart Association, DM t.2 – cukrzyca typu drugiego;

3.1.1. Opis grupy włączonej do badania

Dane kliniczne badanej grupy przedstawiono graficznie w Tabeli 3.

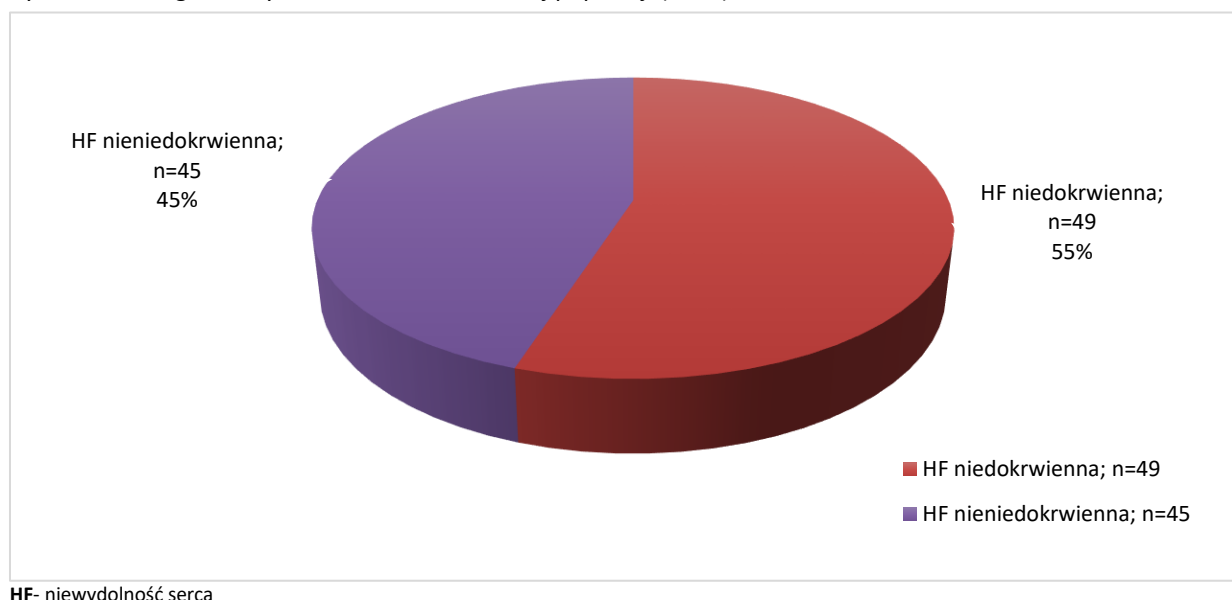
Tabela 3. Charakterystyka chorych

Zmienna	Średnia wartość	Odchylenie standardowe
Grupa badana	n = 89	
Kobiety	n=19 (21,3%)	
Średnia wieku grupy	68,68	9,93
kobiety	74,05	7,83
mężczyźni	67,22	9,99
Etiologia HF		
CAD w tym:	n=49(55%); K=9	
Stan po PCI (% dla n=49)	n= 32 (65,3 %); K=7	
Stan po CABG	n= 7 (15,1 %); K=1	
Stan po CABG i PCI	n= 5 (10,2%); K=1	
CAD bez możliwości rewaskularyzacji	n= 5 (10,2 %)	
nieniedokrwienna	n= 40 (45%); K=10	
Wybrane istotne choroby towarzyszące:		
NT	n= 67 (75,3%) K=17	
T2DM	n= 41 (46%) K= 10	
Stan po AVR/TAVI	2/1 (3,4%)	
Stan po TVpl+MVpl	n= 4 (4,5%)	
Nadciśnienie płucne	n= 2 (2,25%)	
Migotanie przedsionków	n= 41 (46%)	
FAC	n= 27 (30,4%) K=4	
FAP	n= 14 (15,8%) K=4	
Farmakoterapia HF stosowana min. 6 tygodni przed włączeniem do badania:		
Furosemid/torasemid	n= 89(100%)	
Beta adrenolityk	n= 89 (100%)	
Spironolakton/eplerenon	n= 89 (100 %)	
ACEI/ARB	n= 87 (97,8%)	

AVR- wymiana zastawki aortalnej; ; **CABG**-pomostowanie aortalno-wieńcowe; **CAD** – choroba wieńcowa; **FAC** – utrwalone migotanie przedsionków; **FAP** – napadowe migotanie przedsionków; **HF**- niewydolność serca; **NT**- nadciśnienie tętnicze; **PCI**- przeszłokórna angioplastyka wieńcowa; **T2DM** – cukrzyca typu drugiego; **TAVI**- przezcewnikowe wszczepienie zastawki aortalnej; **TVpl/MVpl** – plastyka zastawki trójdzielnej/mitralnej;

Wśród 89 badanych, kobiety stanowiły 21,34% n=19 (K), natomiast mężczyźni 78,66 % n= 63 (M). Średni wiek chorych to: 68,68 (43-84) $\pm$ 9,93. Wszyscy chorzy w badanej grupie mieli wykonaną koronarografię. Badanie inwazyjne i ewentualną angioplastykę wykonywano z powodu ostrego zespołu wieńcowego lub w celu ustalenia etiologii niewydolności serca na minimum 3 miesiące przed implantacją CRT. Etiologia niedokrwienna niewydolności serca była stwierdzona u 49 chorych co stanowi 55% ogółu badanej populacji. Nieniedokrwienną etiologię rozwoju niewydolności lewej komory serca zdiagnozowano u czterdziestu chorych (w tym u dziesięciu kobiet). Podział ze względu na etiologię przedstawiono procentowo na Ryc. 7.

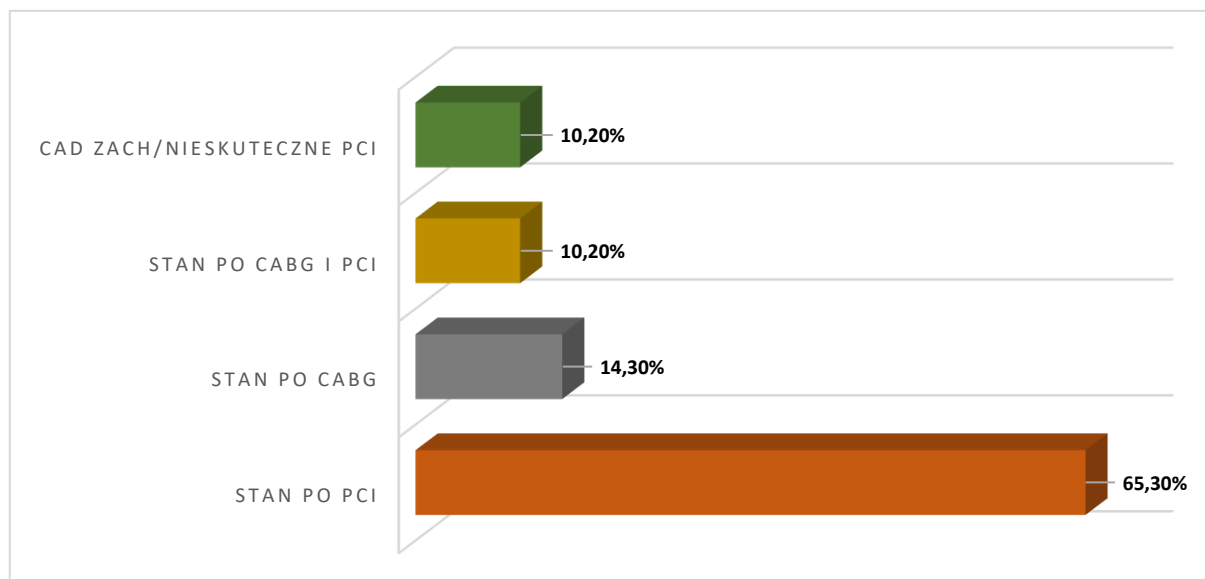
Rycina 7. Etiologia niewydolności serca w badanej populacji (n=89)



3.1.2. Rewaskularyzacja u chorych z CAD

Spośród badanej grupy, trzydziestu dwóch chorych miało wykonaną przezskórną angioplastykę tętnic wieńcowych. Siedmiu pacjentów przebyło zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego. Pozostałych pięciu pacjentów zakwalifikowano do leczenia zachowawczego (nieistotne hemodynamiczne zmiany w tętnicach wieńcowych (n=2); nieskuteczna angioplastyka starego zamknięcia tętnicy prowadzącej do strefy zawału (n=3), (Ryc. 8)).

Rycina 8. Leczenie choroby wieńcowej przed zabiegiem implantacji CRT w grupie chorych z etiologią niedokrwinną niewydolności serca

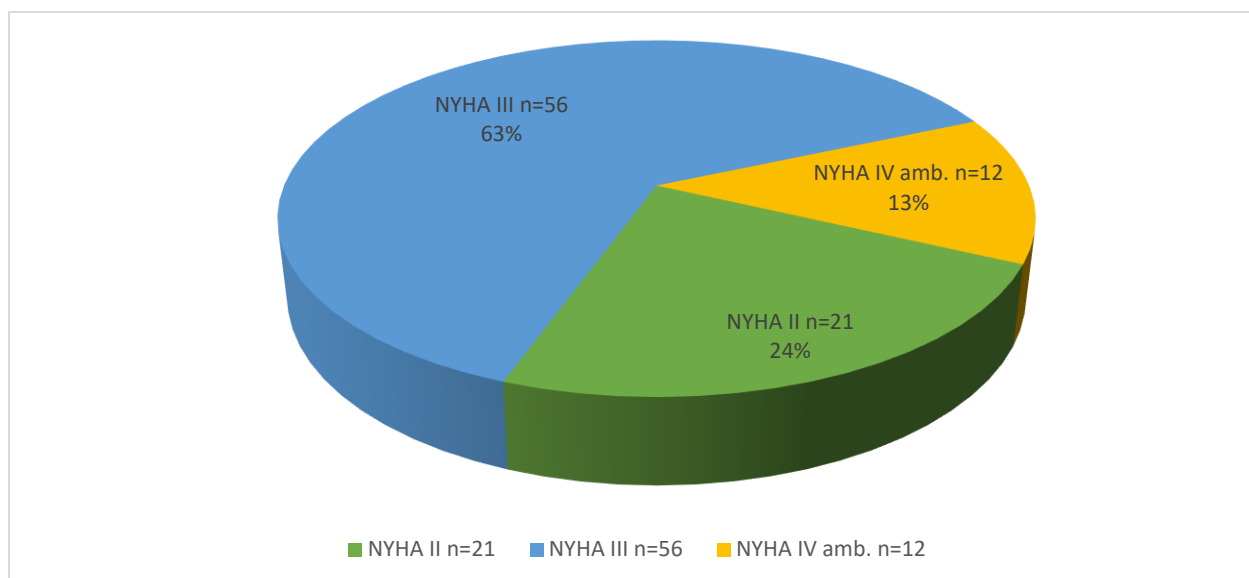


CABG-pomostowanie aortalno-wieńcowe CAD zach.– choroba wieńcowa leczona zachowawczo; ; PCI- przeszłkórna angioplastyka wieńcowa

3.1.3. Kliniczne zaawansowanie niewydolności serca

Klinicznie zaawansowanie HF oceniano za pomocą skali NYHA. W badanej populacji dominowała niewydolność serca w klasie NYHA III diagnozowana u pięćdziesięciu sześciu chorych, co stanowi 63% ogółu. Do klasy II zaliczono dwudziestu jeden pacjentów - 24% badanych. Najbardziej zaawansowana kliniczne postać HF dotyczyła dwunastu chorych, co w odsetku procentowym wynosi 13%. Graficznie omówiony podział przedstawiono na Rycinie 9.

Rycina 9. Zaawansowanie kliniczne choroby przy użyciu skali NYHA



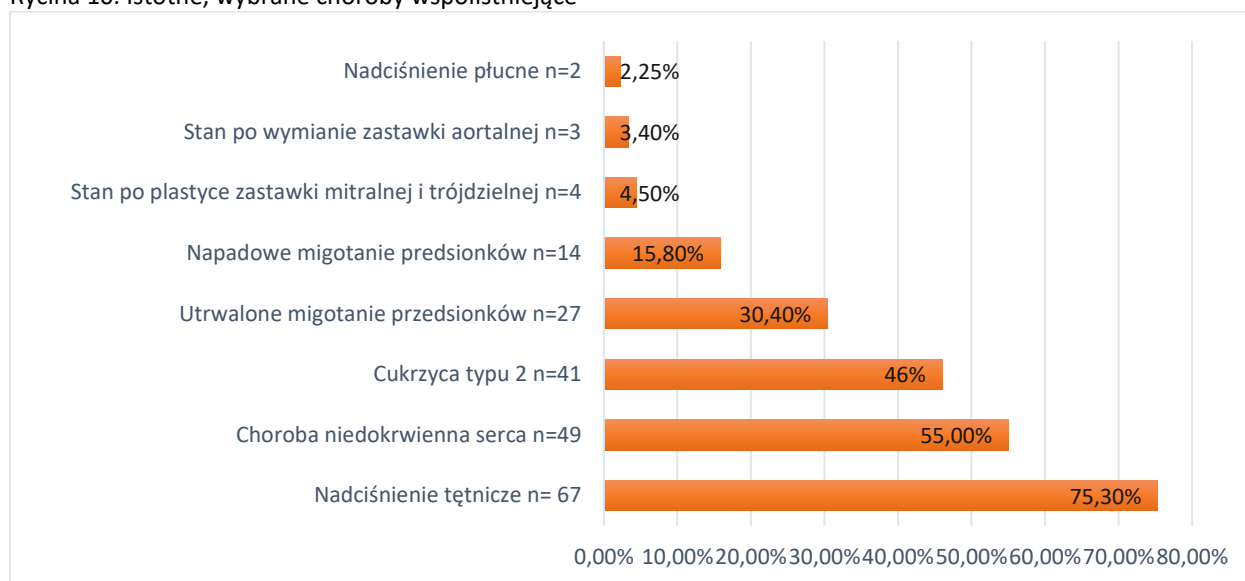
NYHA- skala zaawansowania niewydolności serca według New York Heart Association

3.1.4. Choroby towarzyszące

Istotne choroby współistniejące przedstawia: Tabela 3 i Rycina 10.

Najczęstszą współtowarzyszącą jednostką chorobową było nadciśnienie tętnicze, stwierdzone u sześćdziesięciu siedmiu badanych, w tym u siedemnastu kobiet. Choroba niedokrwienna serca i naczyń występowała u czterdziestu dziewięciu chorych. Trzecim najczęstszym schorzeniem były: cukrzyca typu drugiego i migotanie przedsionków (46% badanej populacji). Utrwalony charakter zaburzeń rytmu serca (AF), zdiagnozowano w dwudziestu siedmiu przypadkach, a w kolejnych czternastu formę napadową AF. U dwóch chorych, oprócz lewokomorowej niewydolności serca została postawiona diagnoza nadciśnienia płucnego. Czterech chorych przebyło operację plastyki zastawki mitralnej i trójdzielnej. Kolejnych trzech miało wykonane zabiegi kardiochirurgiczne w obrębie zastawki aortalnej takie jak: przezcewnikowe wszczepienie zastawki aortalnej (TAVI) (n=1), klasyczną implantację biologicznej zastawki w ujście aortalnej z powodu stenozы (n=1), bądź operację wymiany zastawki aortalnej i aorty wstępującej metodą Bental de Bono.

Rycina 10. Istotne, wybrane choroby współistniejące



3.1.5. Kwalifikacja do implantacji

Kwalifikacja chorych do implantacji CRT przebiegała według wytycznych ESC 2016 (Ryc. 2).⁹ W badanej grupie średnia frakcja wyrzutowa lewej komory obliczona według metody Simpson 4CH wynosiła 25,4%. Najczęstszym zaburzeniem przewodnictwa śródkomorowego był blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB) - 74,2%. W przypadku sześciu chorych stwierdzono niespecyficzne zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego prowadzące do znaczącego poszerzenia zespołu QRS > 130 ms (n=1), lub blok dwuwiązkowy: blok prawej odnogi pęczka Hisa i blok przedniej odnogi pęczka Hisa (RBBB+LAH) z towarzyszącym poszerzeniem QRS >130 ms (n=5). U siedemnastu chorych wskazaniem do rozbudowy ICD/PM była niewydolność serca z obniżoną LVEF i NYHA II-IV oraz 100% stymulacji komorowej w kontroli ICD/PM. Średnia szerokość zespołu QRS badanej populacji wynosiła 166 ms. Sześćdziesięciu dwóch chorych miało implantowany układ resynchronizujący w ramach profilaktyki pierwotnej nagłego zgonu sercowego (dla CRT-D; n=66). Profilaktyka wtórna dotyczyła czterech chorych (6%). Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 4.

U wszystkich włączonych do badania, na minimum 3 miesiące przed implantacją CRT stosowana była optymalna farmakoterapia niewydolności serca. Zgodnie z wytycznymi ESC 2016 chorzy leczeni byli diuretykiem pętlowym (min. 40mg/d) lub tiazydowym (min. 10mg/dobę), antagonistą aldosteronu w dawce minimum 25mg/d; beta-blokerem: (metoprolol/bisoprolol/karwedilol); ACEI/ARB w maksymalnej tolerowanej dawce oraz

statyną, (atorwastatyna/rosuwastatyna) i/lub fibratem.⁹ Dodatkowa farmakoterapia była stosowana w zależności od chorób współistniejących (Tabela 3).

Tabela 4. Grupa badana w ocenie wskazań do implantacji CRT

Wskazania do implantacji:	Średnia wartość (n), odsetek w [%]	Odchylenie standardowe, wartość minimalna i maksymalna
Frakcja wyrzutowa lewej komory (EF)	25,7 %	6,27 (min 10% -max 35%)
NYHA II-IVamb. (Ryc. 7)	n=89 (100%)	
Zaburzenia przewodnictwa:		
Blok lewej odnogi pęczka Hisa LBBB	n=66 (74,2%)	
Inne QRS >130 ms	n=6 (6,8%)	
100% stymulacji komorowej (VP)	n=17 (19,1%)	
Szerokość zespołu QRS [ms]	166,02	17,52 (min-max: 130-200)
Profilaktyka pierwotna NZS (CRT-D)	n=62 (94%)	
Profilaktyka wtórna NZS	n=4 (6%) K=1	

NYHA- klasyfikacja zaawansowania niewydolności serca New York Heart Association w klasach od II do IV ambulatoryjnej; **NZS**- nagły zgon sercowy

3.1.6. Rodzaje wszczepionych CRT

W badanej grupie implantowano 23 kardiostymulatory z funkcją resynchronizacji, co stanowi 25,8% zakwalifikowanych. Siedem zabiegów implantacji CRT-P wykonano u kobiet, których średnia wieku była znacząco wyższa aniżeli populacji mężczyzn (78,3 vs 69,9). Rozbudowę kardiostymulatora do CRT-P wykonano u trzech pacjentów. U 66 chorych (74,2%), włączonych do badania implantowano kardiowerter defibrylator z funkcją resynchronizacji. Do rozbudowy wszczepionego wcześniej kardiowertera defibrylatora zakwalifikowano trzynastu chorych (14,6%) w tym pięć kobiet. Średnia wieku chorych zakwalifikowanych do implantacji CRT-P była wyższa o średnio 6 lat, aniżeli tych u których implantowano CRT-D. Szczegółowe dane przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Rodzaje implantowanych urządzeń

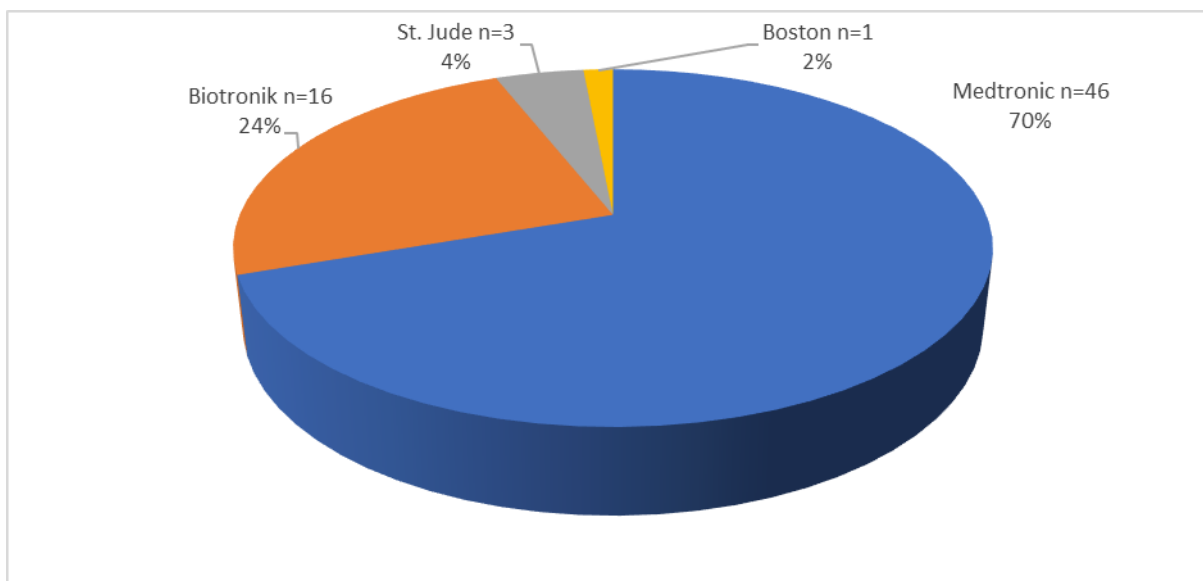
Rodzaj implantowanego urządzenia	Średnia wartość (n), odsetek w [%]	Odchylenie standardowe
Implantowane CRT-P	n=23; (25,8%) K=7;	
rozbudowa PM do CRT-P	n=3 (M)	
Wiek	73,45	±11,32
Kobiety	78,31	± 6,45
Mężczyźni	69,93	± 11,85
Implantowane CRT-D	n=66; (74,2%) K=12;	
Rozbudowa ICD do CRT-D	n=13; (14,6%) K=5;	
Wiek	67,25	± 8,98
Kobiety	71	± 7,10
Mężczyźni	66,22	± 8,86

CRT-D kardiowerter defibrylator z funkcją resynchronizacji CRT-P terapia resynchronizująca z funkcją stymulacji

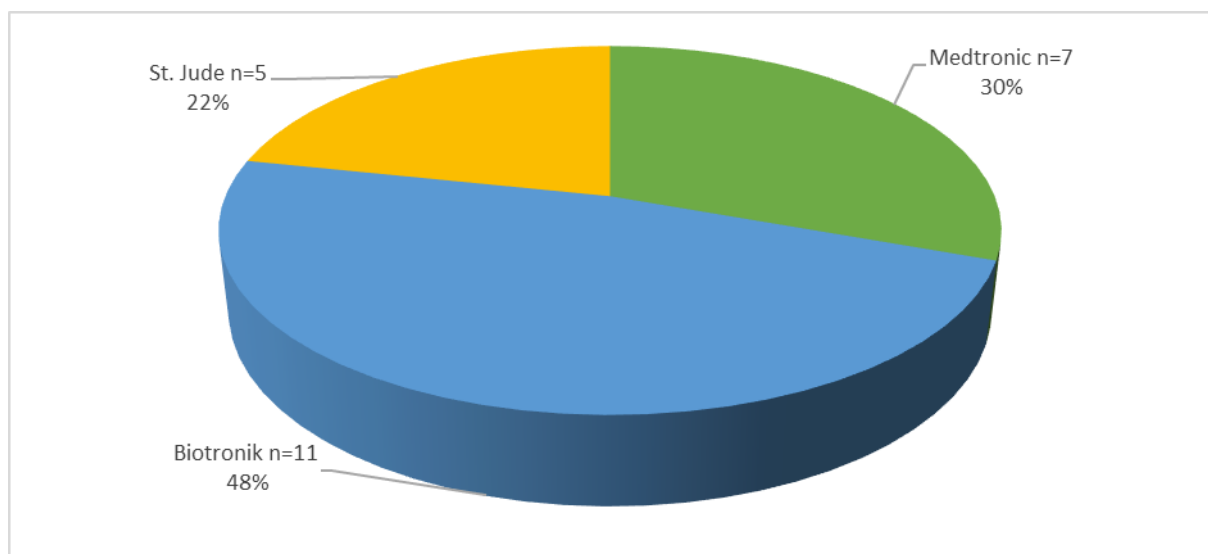
3.1.7. Typ implantowanych urządzeń

Typy implantowanych kardiowerterów defibrylatorów z funkcją resynchronizacji przedstawia Rycina 11. Rycina 12 dotyczy implantowanych CRT-P.

Rycina 11. Typ implantowanych CRT-D



Rycina 12. Typ implantowanych CRT-P



3.1.8. Typy elektrod lewokomorowych

W zależności od możliwości anatomicznych w badanej grupie implantowano 46 elektrod lewokomorowych dwupolowych (CRT-D n= 29; CRT-P n=17) oraz 43 elektrody czteropolowe (CRT-D n=38; CRT-P n=5).

3.2. METODYKA

3.2.1. Badanie przedmiotowe i podmiotowe oraz parametry wykonane przed zabiegiem implantacji

Pacjenci przy przyjęciu do Kliniki, zostali ocenieni klinicznie przy pomocy skali NYHA (Tab. 1). Rutynowo wykonywano pomiar ciśnienia tętniczego, masy ciała, wzrostu oraz kalkulację BMI według standardowego wzoru:

$$\text{BMI} = \text{waga [kg]} / \text{wzrost [m]}^2$$

Dwunastoodprowadzeniowy zapis EKG wykonywany był przy przyjęciu, po implantacji CRT oraz przy wypisie ze szpitala. Następnie elektrokardiogram interpretowano rutynowo według zaleceń Sekcji Elektroterapii Nieinwazyjnej i Telemedycyny PTK z 2013 roku.¹⁰³

3.2.2. Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne wykonane przy przyjęciu do Kliniki, istotne dla przeprowadzanych analiz to: badanie ogólne moczu; albumina, NGAL i kreatynina w pojedynczej, porannej porcji moczu, morfologia krwi z rozmazem, RKZ krwi wątrobowej, glikemia na czczo, oznaczenia biochemiczne (kreatynina w surowicy, jonogram, lipidogram, kwas moczowy, TSH, CRP, NT-proBNP, HbA1c). Oznaczenie NGAL było wykonane przy użyciu chemiluminescencyjnego testu mikrocząstkowego za pomocą analizatora ARCHITECT® (Abbott Core Laboratory, Abbott Park, IL, USA). Wszystkie badania laboratoryjne wykonano w laboratorium diagnostycznym Klinicznego Szpitala Nr 2 w Rzeszowie. Zakresy wartości referencyjnych i jednostki badanych parametrów przedstawia Tabela 6.

1. Obliczenia eGFR wykonano według wzoru CKD-EPI w przeliczeniu standardową powierzchnię ciała i wyrażone są w ml/min/1,73m².⁶⁴

$$\text{CKD-EPI} = a \times (\text{sCr}/b)^c \times (0,993)^{\text{wiek}}$$

Przyjęto następujące wartości dla a:

- w przypadku rasy czarnej: dla (K) 166, dla (M) 163
- w przypadku rasy białej i innej: dla (K) 144, dla (M) 141
- sCr – kreatynina w surowicy [mg/dl]

Wartość **b**:

- dla (K) 0,7
- dla (M) 0,9

Wartość **c** przyjmowana w zależności od płci i Scr:

- dla (K) z Scr ≤ 0,7 mg/dl = -0,329, dla (K) z Scr > 0,7 mg/dl = -1,209
- dla (M) z Scr ≤ 0,9 mg/dl = -0,411, dla (M) z Scr > 0,9 mg/dl = -1,209

2. Obliczenie stosunku albuminy w moczu do kreatyniny w moczu (UACR) co odzwierciedla wydzielanie albumin w mg/dobę.^[64]

$$\text{UACR [mg/g]} = (\text{Ualb/Ucr}) \times 100$$

Ualb – albumina w pojedynczej porannej porcji moczu [mg/l]

Ucr – kreatynina w pojedynczej porannej porcji moczu [mg/dl]

Przewlekłą chorobę nerek klasyfikowano przy użyciu przedstawionego na Rycinie 13 schematu.

Rycina 13. Ocena zaawansowania przewlekłej choroby nerek za pomocą GFR i albuminurii. Na podstawie KIDIGO 2012⁶⁴

				Kategorie trwałej albuminurii		
				Opis i zakres		
				A1	A2	A3
				Poziom normalny lub lekko podwyższony <30 [mg/g]	Poziom umiarkowanie podwyższony 30-300 [mg/g]	Poziom poważnie podwyższony >300 [mg/g]
Kategorie GFR [ml/min/1.73m ²]	G1	Poziom normalny lub wysoki	>90			
	G2	Poziom lekko obniżony	60-89			
	G3a	Poziom lekko lub umiarkowanie obniżony	45-59			
	G3b	Poziom umiarkowanie obniżony	30-44			
	G4	Poziom poważnie obniżony	15-29			
	G5	Niewydolność nerek	<15			
Opis i zakres						

3. Obliczenie stosunku białka związanego z żelatynazą neutrofili w moczu do kreatyniny w moczu (UNCR) stosowano według wzoru:

$$\text{UNCR } [\mu\text{g/g}] = (\text{uNGAL}/\text{Ucr}) \times 100$$

Ucr – kreatynina w pojedynczej porannej porcji moczu [mg/dl]

uNGAL – NGAL w pojedynczej porannej porcji moczu [ng/ml]⁶⁴

Tabela 6. Zakresy wartości referencyjnych i jednostki badanych parametrów

Parametr badany	Zakres wartości referencyjnych	Jednostka
uNGAL	<131,7	ng/l
Albumina w pojedynczej porcji moczu	<30,0	mg/l
Kreatynina w pojedynczej porcji moczu	Brak	g/l
UACR	<30	mg/g
UNCR	brak danych	$\mu\text{g/g}$
NT-proBNP	<125	pg/ml
sCr	0,55-1,02	mg/dl

uNGAL [ng/ml] - NGAL w pojedynczej porannej porcji moczu **UACR** [mg/g] - stosunek albuminy w moczu do kreatyniny w moczu; **UNCR** [$\mu\text{g/g}$] stosunek białka związanego z żelatyną neutrofilii w moczu do kreatyniny w moczu; **NT-proBNP** [pg/ml]- N-końcowy ekwimolarny fragment prohormonu BNP; - **sCr** [mg/dl] - kreatynina w surowicy

3.2.3. Badania obrazowe wykonane przed zabiegiem

Badanie echokardiograficzne wykonano przy użyciu głowicy sektorowej i ultrasonografu Philips Epiq 7G. Istotne dla badania parametry takie jak frakcja wyrzutowa lewej komory obliczano z projekcji koniuszkowej dwujamowej (A2C) i czterojamowej (A4C). Podstawową zasadą obliczenia frakcji wyrzutowej w jednej płaszczyźnie jest poniższa formuła:⁸⁵

$$\text{LVEF} = (\text{LVEDV} - \text{LVESV}) / \text{LVEDV} \times 100\%.$$

LVEDV – objętość późnorozkurczowa lewej komory [ml]

LVESV – objętość późnoskurczowa lewej komory [ml]

Frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) oceniano według zmodyfikowanej, dwupłaszczyznowej metody sumowania dysków wg. Simpsona. Jest to aktualnie zalecana metoda obliczania LVEF.⁹ Obliczeń dokonuje program komputerowy echokardiografu według wzoru: $V = (\pi / 4) \sum a_i \times b_i \times (L/20)$. Podstawą pomiaru jest obrysowanie endokardium

lewej komory w okresie późnoroskurczowym i późnoskurczowym w dwóch projekcjach a następnie podsumowanie objętości poszczególnych dysków.³⁹

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej przeprowadzano przy użyciu aparatu Philips Clearvue 350, głowicą konweksową z dokładną oceną wymiarów i morfologii nerek.

Szerokość żyły głównej dolnej (IVC) oceniano z projekcji podmostkowej, jako jeden z elementów badania echokardiograficznego w trakcie oceny prawego serca oraz w trakcie badania ultrasonograficznego jamy brzusznej. Ocena echokardiograficzna uwzględniała wymiar maksymalny żyły głównej dolnej (IVCmax).⁷⁰ Pomiary były wykonywane niezależnie przez dwóch lekarzy biorących udział w badaniu a do analizy wzięto pod uwagę średnią wyników.

3.2.4. Kontrola ICD/PM przed zabiegiem

W grupie chorych z wcześniej implantowanym stymulatorem, bądź ICD wykonywano kontrolę urządzenia przy użyciu kompatybilnych do wcześniej implantowanych urządzeń programatorów:

- Medtronic typ 2090
- St. Jude Medical model Merlin Patient Care System 3650
- Biotronik typ Renamic
- Boston Scientific typ 3120

W trakcie kontroli oceniano:

- a) Tryb i rodzaj stymulacji, rytm własny
- b) Stabilność progu stymulacji i sterowania (sensing)
- c) Oporność elektrod
- d) Stan baterii
- e) Alerty - jeżeli obecne;
- f) Ocena i interpretacja zapisów wewnątrzsercowych (IEGM)
- g) Odsetek stymulacji

3.2.5. Przygotowanie do zabiegu

Badana grupa wyraziła pisemną zgodę na implantację/ rozbudowę CRT oraz włączenie do badania. Na 48 godzin przed planowanym zabiegiem po stratyfikacji ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych, u chorych którzy stosowali doustną terapię przeciwzakrzepową (NOACs), odstawiono doustny antykoagulant, bądź w przypadku VKA dążono do INR < 2. Przed zabiegiem oraz bezpośrednio po nim, chorym podano osłonę antybiotykową - cefazolinę (2g+1g) w iniekcji dożylniej. U chorych zakwalifikowanych do rozbudowy CRT, zabieg był poprzedzony wenografią, mającą na celu ocenę drożności żyły podobojczykowej lub odpromieniowej.

3.2.6. Zabieg implantacji CRT-D

Zabiegi implantacji układu CRT wykonywano w warunkach sali operacyjnej przy użyciu ramienia C Philips Allura Xper FD10. Po miejscowym podaniu 10% roztworu lignocainy w okolicę podobojczykową, wykonano nacięcie w bruździe ramienno-piersiowej lewej i wypreparowano tkanki. Następnie wykonano lożę na CRT i wenesekcję żyły odpromieniowej, bądź nakłucie żyły podobojczykowej. Z uzyskanego dostępu naczyniowego wprowadzono do koniuszka prawej komory elektrodę defibrylującą lub stymulującą (CRT-P). W grupie chorych, u których nie występowało utrwalone migotanie przedsionków, wprowadzano elektrodę przedsionkową do uszka prawego przedsionka. W kolejnym etapie kaniulowano ujście zatoki wieńcowej w sposób typowy. Po wykonaniu angiografii ze środkiem kontrastującym i wyznaczeniu docelowego naczynia, wprowadzano elektrodę lewokomorową. W zależności od możliwości anatomicznych wybierano elektrodę dwupolową lub czteropolową. Umieszczano ją w żyłę z której można uzyskać optymalny efekt terapii resynchronizującej oraz skuteczną stymulację lewej komory bez stymulacji przepony. Następnie, przy użyciu programatora wykonano weryfikację omawianych parametrów a w przypadku ich nieuzyskania wykonywano repozycję elektrody.

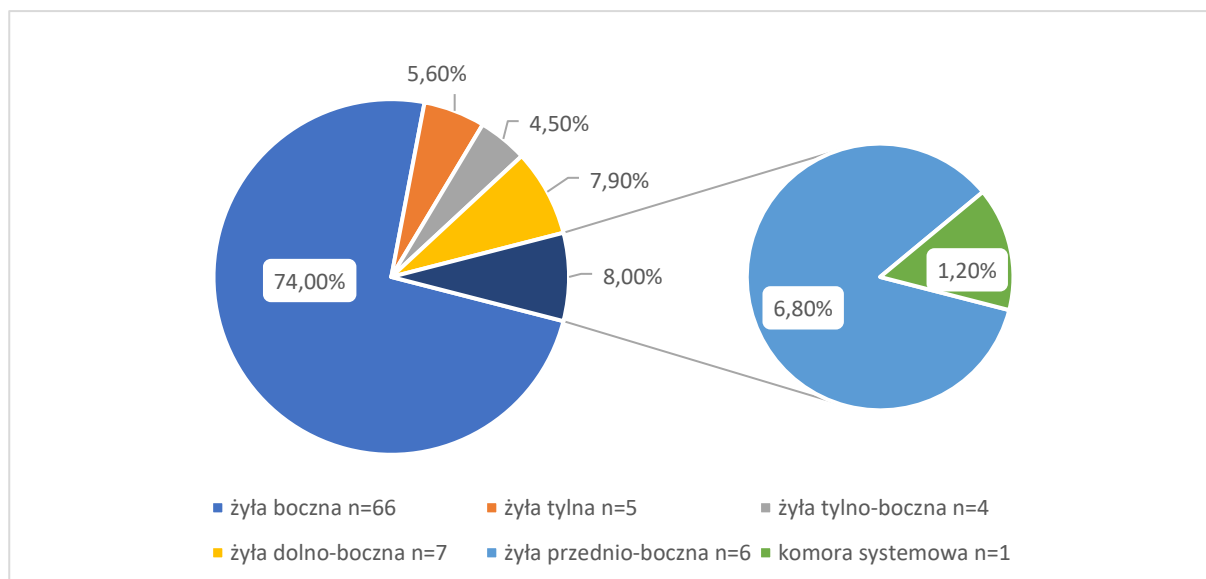
Optymalnym dostępem jest żyła boczna lub tylnoboczna, która zaopatruje niekoniuszkowy segment lewej komory.⁹ Uzyskane dostępy naczyniowe przedstawia Rycina 14.

Po testach wykonanych przy pomocy programatora, potwierdzających prawidłową lokalizację elektrod (testy impedancji, sterowania oraz progu stymulacji), elektrody przymocowano za pomocą mufek i przyszyto do powięzi mięśnia piersiowego większego oraz połączono z CRT-D/CRT-P. W loży umieszczono urządzenie, które przyszyto do powięzi mięśnia piersiowego większego a następnie umiejscowiono gąbkę Garamycin 2mg/cm². Zabieg kończono zbliżeniem tkanki podskórnej i założeniem szwu śródskórnego nićmi absorbowalnymi. Po zakończeniu zabiegu wykonano kontrolę urządzenia za pomocą programatora kompatybilnego z marką wszczepionego urządzenia oraz zaprogramowano stymulację dwukomorową (CRT-D/CRT-P) z optymalizacją polarności i szerokości zespołów QRS, włączono strefy detekcji arytmii i terapie antyarytmiczne (CRT-D).

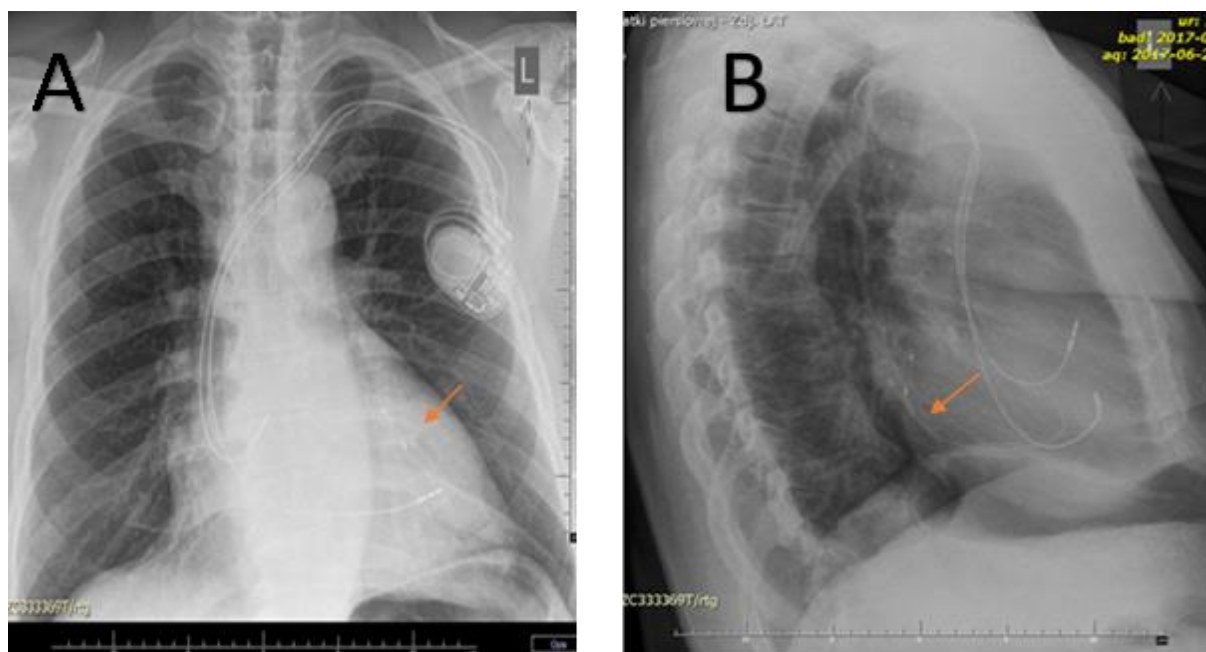
W zależności od rytmu podstawowego zastosowano jeden z 3 trybów stymulacji i u chorych z rytmem zatokowym lub FAP zaprogramowano sekwencyjną stymulację przedsionkowo komorową – (DDD) o częstotliwości 60/min, lub stymulację dwukomorową bez synchronizacji rytmu komór z rytmem przedsionków (DDI). Opóźnienie przedsionkowo-komorowe programowano średnio na 90-120 ms - wyczuwanie załamka P oraz pomiędzy 130-150 po wystymulowanym załamku P. Opóźnienie międzykomorowe programowano początkowo pomiędzy 0 a 20 ms z pobudzaniem lewej komory jako pierwszej. U chorych z FAC, w celu uniknięcia nieprawidłowo szybkiej stymulacji komór zastosowano tryb VVI (65-70/min), czyli stymulację komorową hamowaną własną aktywnością komór. Opcję „rate response”, oznaczaną literą R (algorytm umożliwiający dostosowywanie częstotliwości stymulacji do aktywności fizycznej pacjenta) programowano indywidualnie.^{27,98,99,100,101,102} Zabieg implantacji trwał średnio 60-100 minut. Przy zabiegu podano średnio 66,61 ml środka kontrastowego (SD $\pm$ 35,39 ml).

Do około 24 godzin po zabiegu chory pozostawał w pozycji leżącej na wznak celem prewencji potencjalnej dyslokacji wszczepionej(ych) elektrod(y) oraz powikłań miejscowych (np. krwiak loży), w drugiej dobie wykonywano rutynowe RTG klatki piersiowej celem oceny położenia elektrod i wykluczenia wystąpienia powikłań (Ryc. 15). Ponadto wykonywano kontrolne badanie echokardiograficzne z oceną LVEF.^{9,16,27}

Rycina 14. Umieszczenie elektrod lewokomorowych



Rycina 15. Badanie radiologiczne klatki piersiowej u pacjenta z implantowanym CRT z użyciem elektrody lewokomorowej 4-polowej



A - projekcja tylno-przednia, B - projekcja lewa boczna, **pomarańczowy znacznik** – położenie elektrody 4-polowej

3.2.7. „Follow up” po implantacji

Pierwszą kontrolę wykonywano po około 24 godzinach od zabiegu implantacji. W trakcie badania optymalizowano parametry stymulacji i bieguny elektrody lewokomorowej, synchronizację V-V oraz A-V z oceną zależności opóźnienia międzykomorowego, a szerokością zespołu QRS. Efekty modyfikacji analizowano w 12-odprowadzeniowym EKG, dążąc do maksymalnego zwężenia zespołu QRS (<120ms) o morfologii zbliżonej do RBBB. Oceniano również odsetek stymulacji biwentrykularnej i w przypadku jej niskiego odsetka optymalizowano farmakoterapię eskalując dawki beta-adrenolityków, a w przypadku FAC dołączano naparstnicę.

Kolejne rutynowe kontrole CRT odbywały się ambulatoryjnie w schemacie 1,3,6,12 miesięcy od implantacji, w przypadku gdy chory nie wymagał częstszych wizyt w ramach Poradni Kontroli Stymulatorów z innych przyczyn.

Jeżeli stan kliniczny chorego nie uległ wystarczającej poprawie od ostatniej wizyty lub hospitalizacji, bądź chory był hospitalizowany w innym ośrodku z powodu dekompensacji niewydolności serca, lub nie odnotowano poprawy frakcji wyrzutowej w kontrolnym badaniu echokardiograficznym, optymalizowano parametry stymulacji oraz farmakoterapię, lub kwalifikowano do dalszego leczenia inwazyjnego.

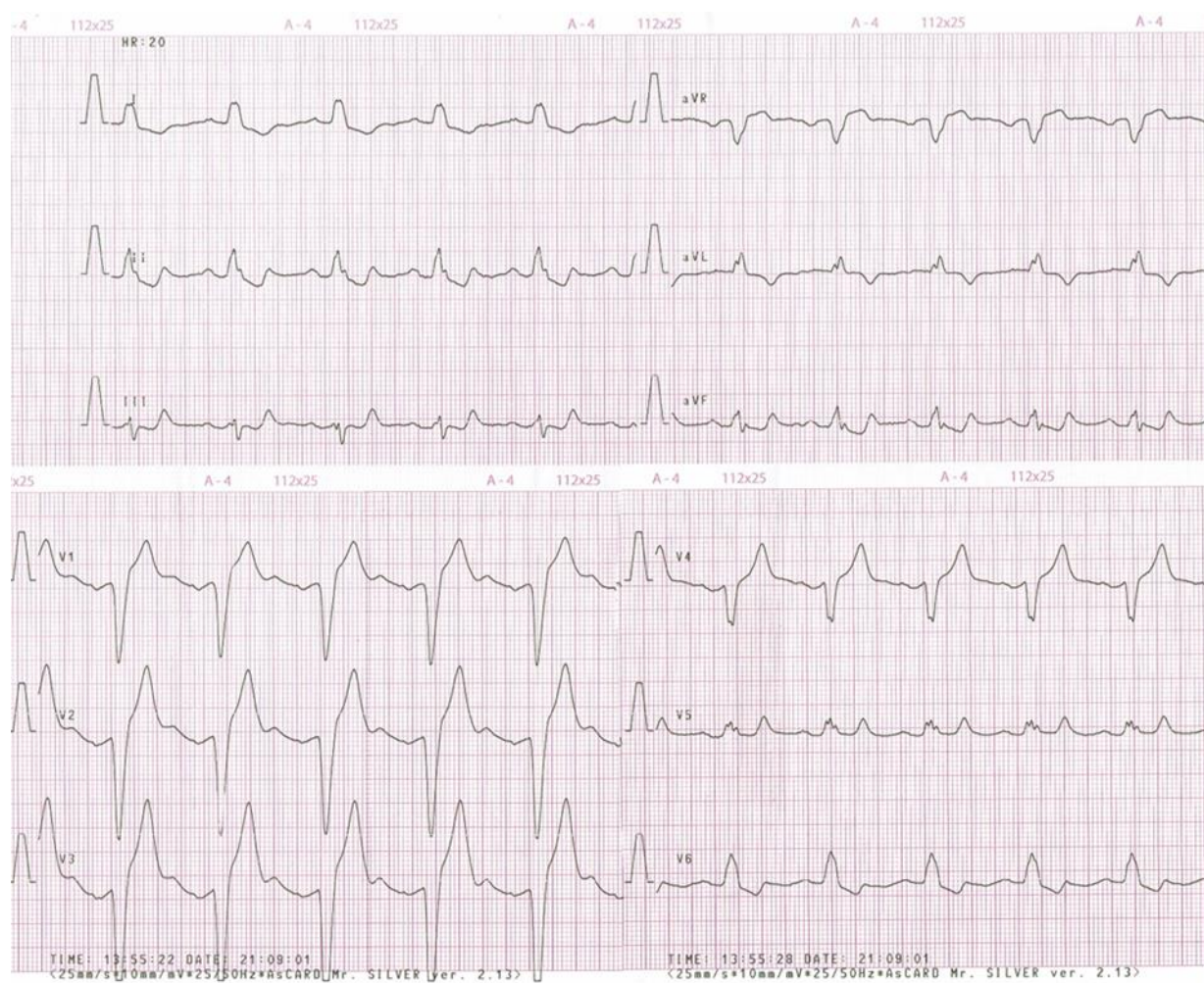
Stosowane metody optymalizowania parametrów stymulacji i sterowania CRT: opóźnienie, bądź skrócenie synchronii przedsionkowo komorowej (A-V) oraz RV-LV manualnie i przy użyciu algorytmów: CardioSync™, EffectivCRT™, AdaptiveCRT Algorithm – Medtronic; CRT AutoAdapt – Biotronik; The QuickOpt™ – St. Jude. ^{98,99,100,101,102,103}

Chorych z FA i nieoptymalną kontrolą rytmu oraz niskim odsetkiem stymulacji BiV, pomimo stosowanego leczenia farmakologicznego lub braku możliwości eskalowania dawek beta-adrenolityków z powodu złej tolerancji, kwalifikowano do zabiegu ablacji łącza A-V.^{9,76,89} Monitorowano również prawidłowe działanie algorytmów preferujących stymulację biwentrykularną takich jak: ujemny algorytm propagowania rytmu własnego, St. Jude czy Ventricular Sense Response – Medtronic. ^{98,99,100,102,103}

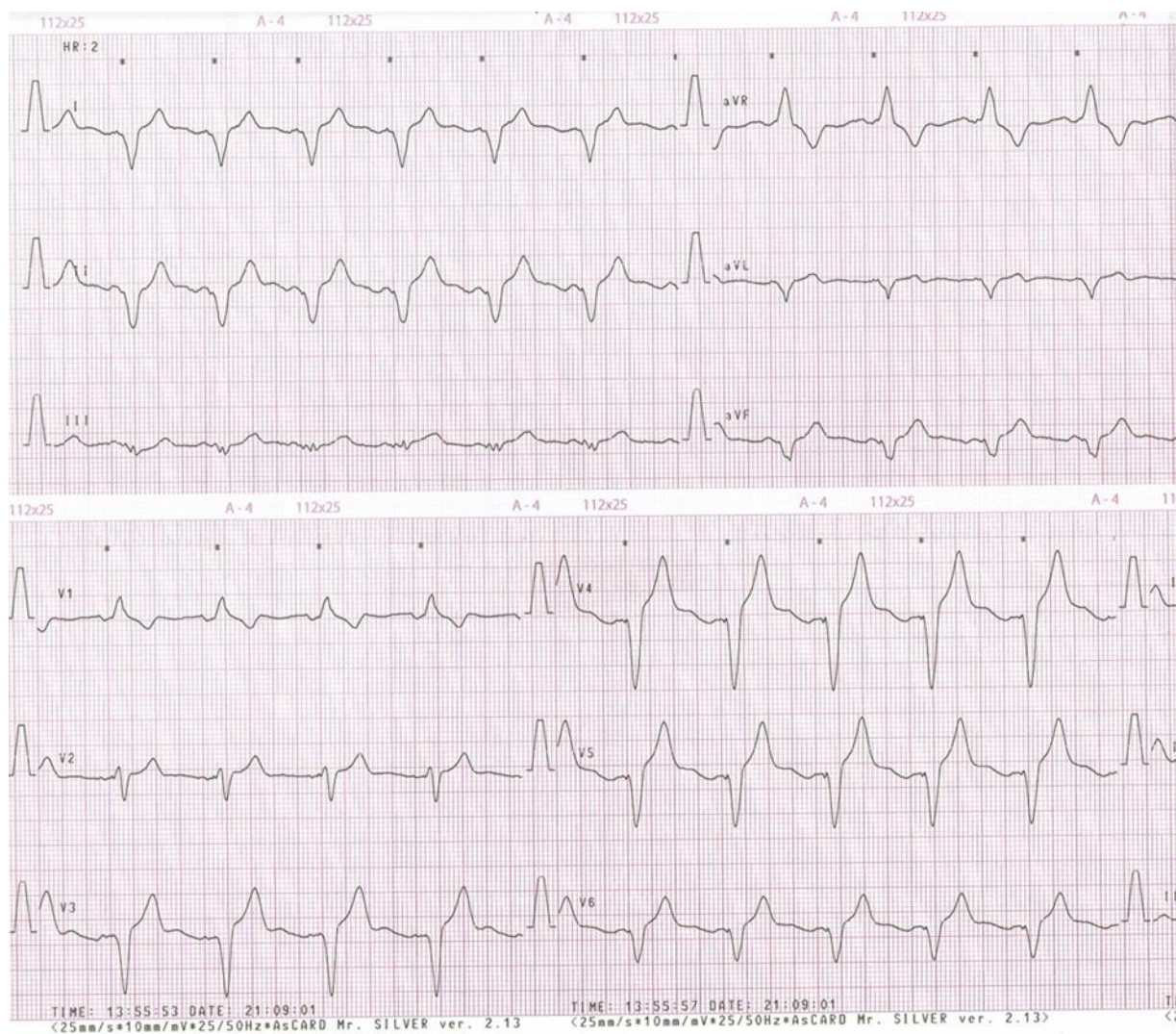
Jeżeli chory zgłaszał okresową stymulację przepony, bądź szerokość zespołu QRS w 12 – odprowadzeniowym EKG nie była zadowalająca starano się zmodyfikować wektory stymulacji RV-LV bądź polarność elektrody LV, manualnie i przy użyciu metod automatycznej optymalizacji, jeżeli były one dostępne w danym typie urządzenia (Auto LV VectorOpt, MultiPole Pacing, Easy AV - Biotonik; VectorExpress™ LV Automated Test – Medtronic).^{98,99,100,101} Poniższe ryciny przedstawiają zapis EKG wykonany przed zabiegiem (16.a) oraz po zabiegu implantacji CRT-D (16.b).

Rycina 16. Przykładowy efekt zastosowanej terapii resynchronizującej w zapisie 12 odprowadzeniowego EKG

- a) Zapis EKG przed implantacją: RZM 75/min; oś pośrednia; P-Q=200ms; QRS=160ms; LBBB, cechy przerostu lewego przedsionka.¹⁰³



- b) Zapis EKG po implantacji CRT: skuteczna stymulacja sekwencyjna przedsionkowo komorowa BiV o częstotliwości 75/min; P-Q=120ms; QRS=120ms.¹⁰³



3.2.8. Wizyta kontrolna po roku od implantacji

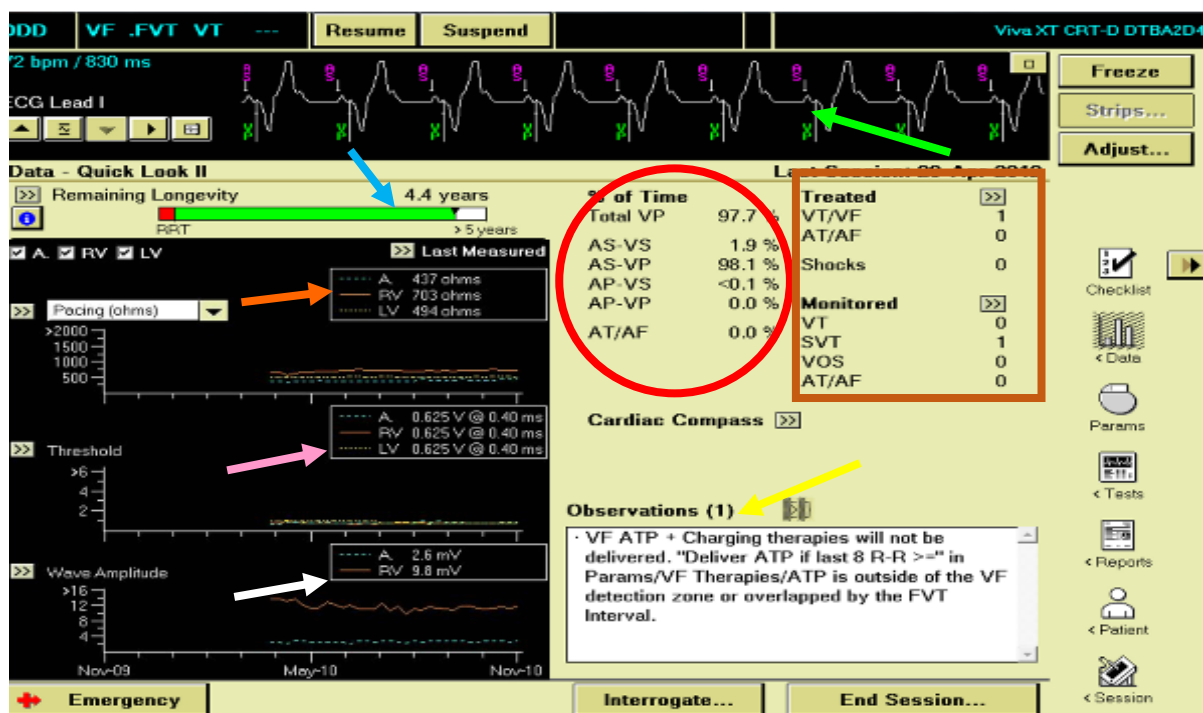
Chorych umawiano na dodatkową kontrolną wizytę około 12 miesięcy od implantacji układu resynchronizującego. W jej trakcie wykonywano szczegółowe badanie podmiotowe (skala NYHA) i przedmiotowe w schemacie jak przed implantacją CRT, ze szczegółową oceną łoża CRT pod kątem ewentualnych patologii: (krwiak, wyciek, uwypuklenie tkanek, rozejście szwów). Ponadto wykonywano również kontrolne 12-odprowadzeniowe EKG, badanie echokardiograficzne z oceną LVEF oraz badania laboratoryjne w schemacie takim jak przed implantacją. Następnie wykonywano kontrolę CRT przy użyciu dostępnych programatorów,

kompatybilnych z zaimplantowanymi urządzeniami: Medtronic typ 2090; St. Jude Medical model Merlin Patient Care System 3650; Biotronik typ Renamic, Boston Scientific typ 3120.

Kontrolę wykonywano według metody PBLSTOP rekomendowanej przez Medtronic Academy:⁹⁸

1. Rytm podstawowy, częstość rytmu serca, odsetek stymulacji przedsionkowej (AP) (jeżeli obecna), biwentrykularnej (VP), przedsionkowo-komorowej (AP-VP) (Ryc. 17).
2. Stan baterii (Remaining Longevity) oraz jej przewidywaną żywotność, czas do rekomendowanego czasu wymiany CRT (RRT) (Ryc. 17).
3. Impedancje elektrod z oceną trendów w czasie ostatnich 12 miesięcy (Ryc. 17). Jeżeli zmiany wartości impedancji elektrody przekraczały 30% wyznaczano szybszą kontrolę.
4. Pomiary czułości na elektrodzie przedsionkowej i prawokomorowej, (w przypadku CRT marki Biotronik również lewokomorowej). Oceniano ew. zmiany amplitudy fali P (dla elektrody przedsionkowej) i R (dla elektrody komorowej) w czasie, które mogłyby świadczyć o dysfunkcji elektrod (Ryc. 17).
5. Pomiary progu stymulacji elektrod z oceną trendów od ostatniej kontroli (Ryc. 17).
6. Analiza okna obserwacji, epizodów arytmii komorowych i nadkomorowych z interpretacją elektrokardiogramów wewnątrzsercowych i ewentualnych zastosowanych terapii antyarytmicznych (Ryc. 17).

Rycina 17. Zdjęcie ekranu głównego programatora po interogacji z urządzeniem Medtronic Viva™ XT CRT-D



Czerwony okrąg – odsetek stymulacji (Total -VP); zielony znacznik - rytm własny; niebieski znacznik – żywotność baterii; pomarańczowy znacznik- impedancje elektrod; żółty znacznik - okno obserwacji; różowy znacznik - progi stymulacji; biały znacznik – sensing; brązowy znacznik - okno tachyarytmii

- Analiza okna programowania, ewentualna modyfikacje parametrów stymulacji i sterowania, zmiany programowania terapii antytachyarytmicznych w przypadku CRT-D (Ryc. 18).

Rycina 18. Podstawowe okno programowania parametrów (CRT-D/programator Medtronic)



8. Wydruk wykonanego badania, wpis przebiegu kontroli do indywidualnego paszportu chorego oraz dokumentacji medycznej.

3.2.9. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu metod statystycznych takich jak: nieparametryczny test U Manna-Whitneya, test Kruskala-Wallisa H, test zgodności chi-kwadrat (inaczej zwanym testem Pearsona) z uznaniem istotności statystycznej wybranych zmiennych dla $p < 0,05$. Dla pozostałych rozkładów stosowano ponadto medianę, test kolejności par Wilcoxoną, test t-Studenta, nieparametryczny test zmienności U Manna-Whitneya. Wartości średnie przedstawiano z odchyleniem standardowym w nawiasach. Analizy wykonano przy użyciu programu Statistica 12.5 PL (pakiet Statsoft, Tulsa, OK, USA).

4. WYNIKI

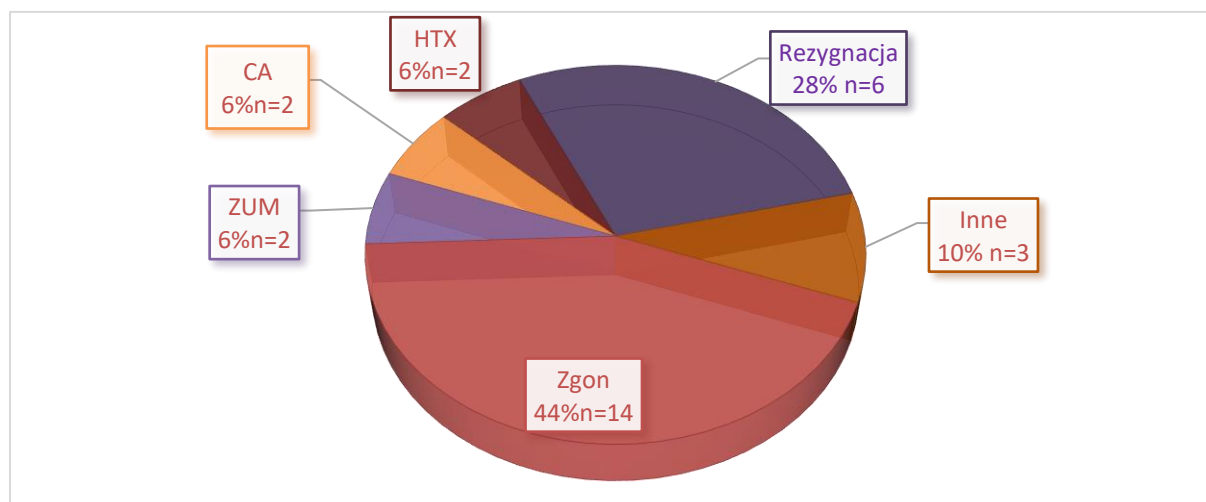
4.1. Przyczyny redukcji grupy badanej

Czas obserwacji wynosił 12 miesięcy. W tym czasie odbywały się okresowe, rutynowe kontrole CRT w Poradni Kontroli Urządzeń Wszczepialnych Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 w Rzeszowie. Wizytę kontrolną w ramach prowadzonego badania z oceną funkcji nerek oraz wydolności serca, przeprowadzono po 12 miesiącach od implantacji CRT u 66 chorych. Ostatecznie kwalifikując 60 chorych do analizy porównawczej uzyskanych wyników. Poniżej omówiono czynniki wpływające na redukcję grupy badanej.

Najczęstszą przyczyną obniżenia wyjściowej populacji grupy badanej był zgon. Stwierdzony w przypadku 14 chorych w tym u 3 kobiet (15,8% populacji kobiet) oraz 15,7% populacji mężczyzn co stanowi 15,7% ogółu badanej populacji. Szczegółową analizę grupy zmarłych przedstawia Tabela 7.

Aktywna choroba nowotworowa (n=2), była przyczyną dyskwalifikacji z analizy funkcji nerek u dwóch chorych. W dwóch przypadkach odstąpiono od oceny pomiarów z uwagi na aktywny proces zapalny, stwierdzony w wykonanych badaniach. Kolejnych dwóch pacjentów w ciągu roku od implantacji zostało zgłoszonych do transplantacji serca. Sześciu chorych przestało wykonywać kontrole CRT w naszym Ośrodku i zrezygnowało z udziału w badaniu. W przypadku 3 chorych, wizyta ze szczegółową oceną parametrów nie odbyła się w planowanym terminie, ze względu na zaistniałą sytuację epidemiologiczną (COVID-19). Odsetek chorych wykluczonych z badania wynosi 16,85% ogółu włączonych. Przyczyny dyskwalifikacji przedstawia Ryc. 19.

Rycina 19. Przyczyny redukcji grupy badanej (n=29)



CA - aktywna choroba nowotworowa; Inne - brak możliwości wykonania badania z uwagi na obostrzenia epidemiologiczne; HTX - kwalifikacja do transplantacji serca; ZUM - zakażenie układu moczowego;

4.2. Analiza powtórnych hospitalizacji w grupie badanej

4.2.1. Powtórne hospitalizacje w grupie badanej z rocznym przeżyciem

Analizę powtórnych hospitalizacji przeprowadzono w grupie 66 chorych, badanych po 12 miesiącach od implantacji CRT. Wyłączono z niej osoby, które przestały odbywać kontrole w tutejszej poradni (n=6) oraz te, u których nie można było wykonać wizyty po roku (n=3). Osobnej, analizie podlegali chorzy zmarli (n=14).

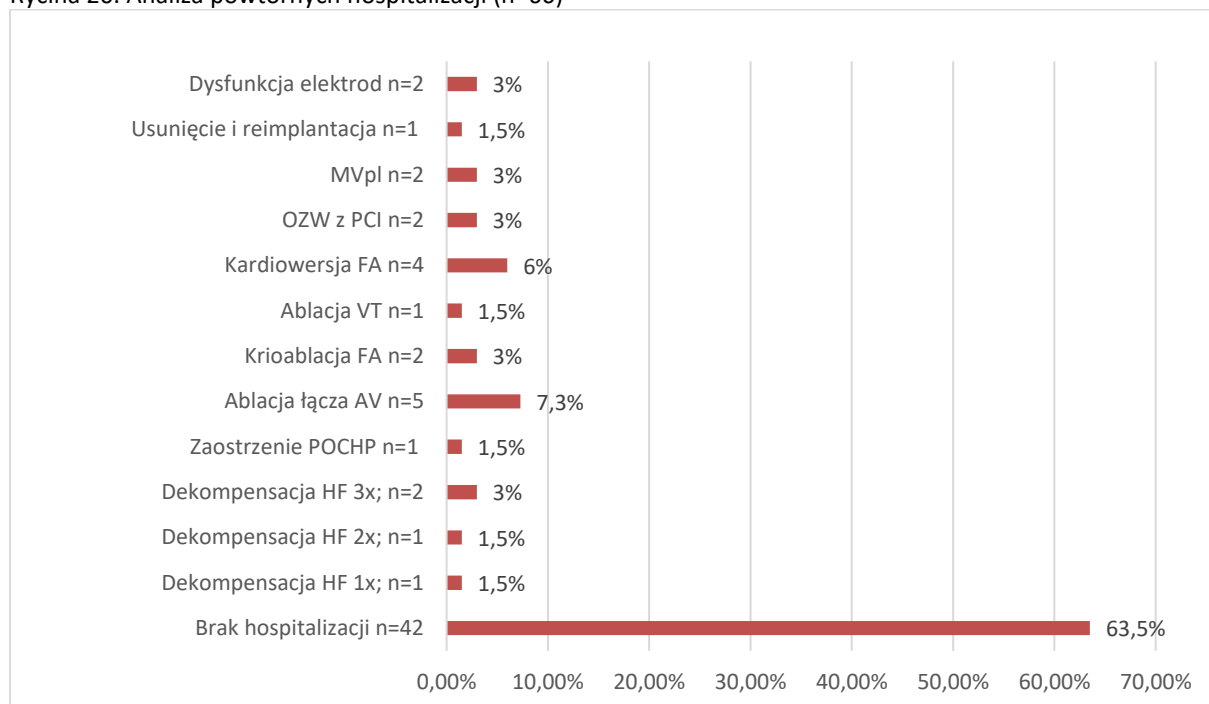
Czterdziestu dwóch chorych w rok od implantacji CRT nie było hospitalizowanych. Dziewięć hospitalizacji z powodu dekompensacji niewydolności serca stwierdzono u czterech chorych. W tej grupie znaleźli się dwaj pacjenci którzy zostali zgłoszeni do przeszczepu serca oraz jeden chory z diagnozą nowotworu. Chorzy ci, jak wspomniano wcześniej, nie zostali włączeni do parametrycznej oceny funkcji nerek po roku.

Pięciu badanych miało wykonaną ablację łącza AV (n=5), kolejnych dwóch krioablację migotania przedsionków (n=2). Ablację VT z powodu burzy elektrycznej, która wystąpiła 3 miesiące od rozbudowy ICD do CRT-D wykonano u jednej badanej. Dwóch badanych w trakcie roku od implantacji, wymagało leczenia operacyjnego ciężkiej niedomykalności mitralnej. Jeden chory był hospitalizowany z powodu zaostrzenia POCHP. Przyczyną kolejnych czterech hospitalizacji (n=4), było migotanie przedsionków wymagające przeprowadzenia kardiowersji

elektrycznej. Dwóch chorych przeżyło incydent wieńcowy z jednoczasową angioplastyką wewnątrznaczyniową (n=2).

U jednego chorego wystąpiła konieczność usunięcia układu CRT z powodu infekcji łoża po 2 miesiącach od implantacji. Układ reimplantowano po stronie prawej, a wizytę kontrolną wykonano po 12 miesiącach od reimplantacji. Po 6 miesiącach od rozbudowy do CRT-D u kolejnego pacjenta stwierdzono dysfunkcję elektrody prawokomorowej i śródzabiegowo zakwalifikowano go do implantacji dodatkowej sprawnej elektrody RV. Z uwagi na utratę skutecznej stymulacji, u jednej chorej po 6 miesiącach od implantacji wykonano repozycję elektrody LV. Omówione dane przedstawia Rycina 20.

Rycina 20. Analiza powtórnych hospitalizacji (n=66)



Ablacja łączna AV – ablacja łączna przedsionkowo komorowego; **HF** – niewydolność serca; **Krioablacja FA** - krioablacja migotania przedsionków; **MVpl**- plastyka zastawki mitralnej; **OZW z PCI** - ostry zespół wieńcowy z angioplastyką wewnątrznaczyniową; **POCHP** - przewlekła obturacyjna choroba płuc; **VT**- częstoskurcz komorowy

4.2.2. Analiza powtórnych hospitalizacji i przyczyny zgonu (n=14)

Poniższa tabela przedstawia populację pacjentów, którzy zmarli przed zakończeniem badania. W analizie brano pod uwagę dane takie jak: wiek, etiologię niewydolności serca, rodzaj implantowanego CRT oraz przyczynę zgonu.

Tabela 7. Dane kliniczne i demograficzne zmarłych chorych (n=14)

Zmienna	Średnia wartość	Odchylenie standardowe (min. – max.)
Wiek chorych:	59 - 84 lat; śr 70,07	9,30
Etiologia HF:		
Niedokrwienna	n=8 w tym K=2	
Nieniedokrwienna	n=7 w tym K=1	
Frakcja wyrzutowa lewej komory:	24,7%	5,73 (15-30)
Klasa NYHA	II n=3 ; III n= 4; IV amb. n =7	
Implantowane urządzenie:		
CRT-D	n=7	
w tym rozbudowa	n=4	
CRT-P	n=7	
w tym rozbudowa	n=1	
Liczba hospitalizacji z powodu dekompensacji HF od momentu implantacji do zgonu:	21	(1- 6)
Hospitalizacje z innych przyczyn:	3	
Przyczyna zgonu:		
Niewydolność serca	n=10	
Zapalenie płuc	n=1	
Powikłania po MVR, sepsa	n=1	
Niewydolność wielonarządowa w przebiegu HF	n=1	
Nowotwór	n=1	

CRT-D – kardiowerter defibrylator z funkcją resynchronizacji; **CRT-P** – kardiostymulator z funkcją resynchronizacji; **HF**- niewydolność serca; **MVR**- wymiana zastawki mitralnej; **NYHA**- klasyfikacja New York Heart Association;

Zgony chorych badanej populacji stwierdzano od 5 do 12 miesięcy od implantacji, średnio po 9 miesiącach. Wiek najmłodszego pacjenta wyniósł 59 lat, najstarszego 84 (średnio $70 \pm 9,3$ lat).

W charakterystyce grupy zmarłych badanych warto podkreślić wyjściową wysoką klasę NYHA. Siedmiu chorych zaliczono do klasy IV ambulatoryjnej. Co stanowi 58,3% (n=7) wszystkich chorych w klasie NYHA IV amb. (n=12). Pozostałych 7 chorych zakwalifikowano przy przyjęciu do klas NYHA II (n=3), III (n=4) (Tabela 7).

W omawianej populacji (n=14) średnia frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 24,7% i nie różniła się w sposób istotny statystycznie (p=0,37), względem pozostałej grupy

badanej (n=60). W toku badania nie wykazano również zmiany istotnej statystycznie dla omawianych grup w odniesieniu do peptydu natriuretycznego (p=0,19).

W grupie ze stwierdzonym złożonym punktem końcowym, nieznacznie przeważała etiologia wieńcowa HF (n=8) w porównaniu do niewieńcowej (n=7). W przypadku dwóch chorych, oprócz lewokomorowej niewydolności serca zdiagnozowano nadciśnienie płucne, uznane za czynnik niekorzystny rokowniczo.

Połowa z pośród 14 zmarłych chorych miała implantowane CRT-D, natomiast kolejnych siedmiu CRT-P. U czterech chorych rozbudowywano ICD do CRT-D, jeden chory miał rozbudowę PM do CRT-P.

W grupie zmarłych chorych łączna liczba dekompensacji z powodu zaostrzeń niewydolności serca wynosiła 21. Ponadto, zmarli chorzy byli hospitalizowani trzykrotnie z innych przyczyn (n=2 planowa kardiowersja elektryczna, n=1 operacja zastawkowa). Dwóch zmarłych chorych około 2 miesiące przed zgonem, przeżyło zabieg usunięcia układu CRT z powodu odleżyny łoża.

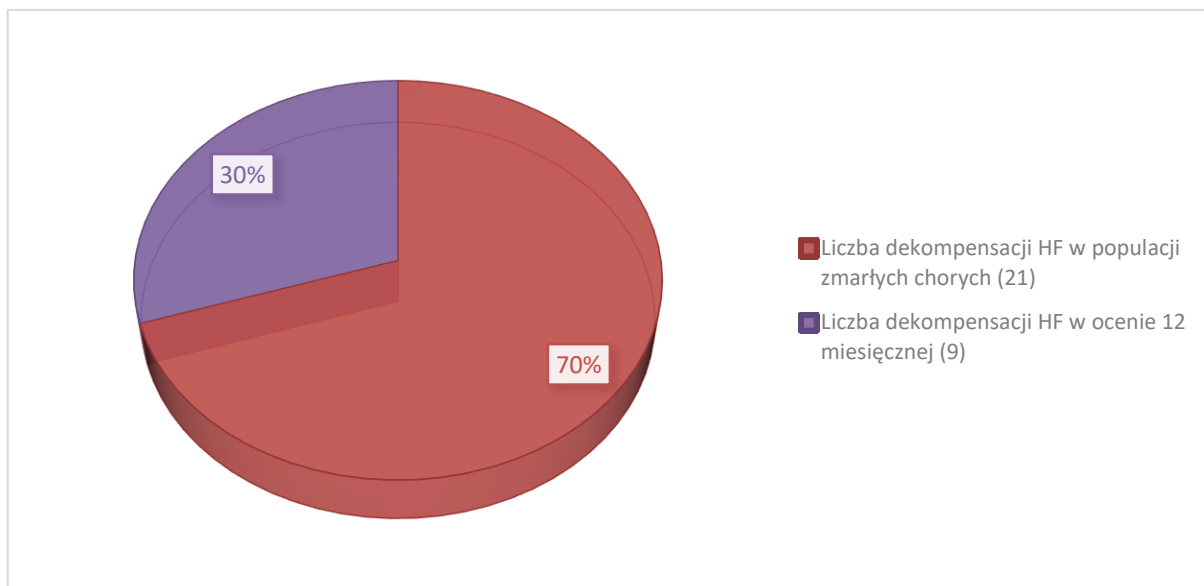
Najczęstszą przyczyną zgonu w badanej populacji, była dekompensacja niewydolności serca. Tabela 7 przedstawia pozostałe, pojedyncze przyczyny takie jak: zapalenie płuc, powikłania septyczne po operacji zastawki mitralnej, niewydolność wielonarządowa, choroba nowotworowa.

4.2.3. Stosunek hospitalizacji z powodu HF w grupie z roczną przeżywalnością i grupie chorych zmarłych

Rycina 21, przedstawia analizę hospitalizacji w grupie pacjentów, którym implantowano CRT, w tym zdyskwalifikowanych od analizy parametrycznej rok po implantacji (n=66) oraz zmarłych (n=14).

Uwagę zwraca ilość hospitalizacji w populacji zmarłych (n=14), ich liczba była ponad dwukrotnie wyższa w porównaniu z grupą badaną (n=66). Bezpośrednio odnosi się to do schematu przebiegu HF przedstawionego na Rycinie 1.

Rycina 21. Analiza hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF grupy zmarłych chorych i grupy badanej po 12 miesiącach (dla n=80)



HF – niewydolność serca

4.3. Analiza wybranych wyjściowych parametrów wydolności serca i nerek z przyporządkowaniem do grup (n=74)

Poniższą analizę wyjściowych parametrów wydolności serca i nerek przeprowadzono według schematu z podziałem chorych na grupy:

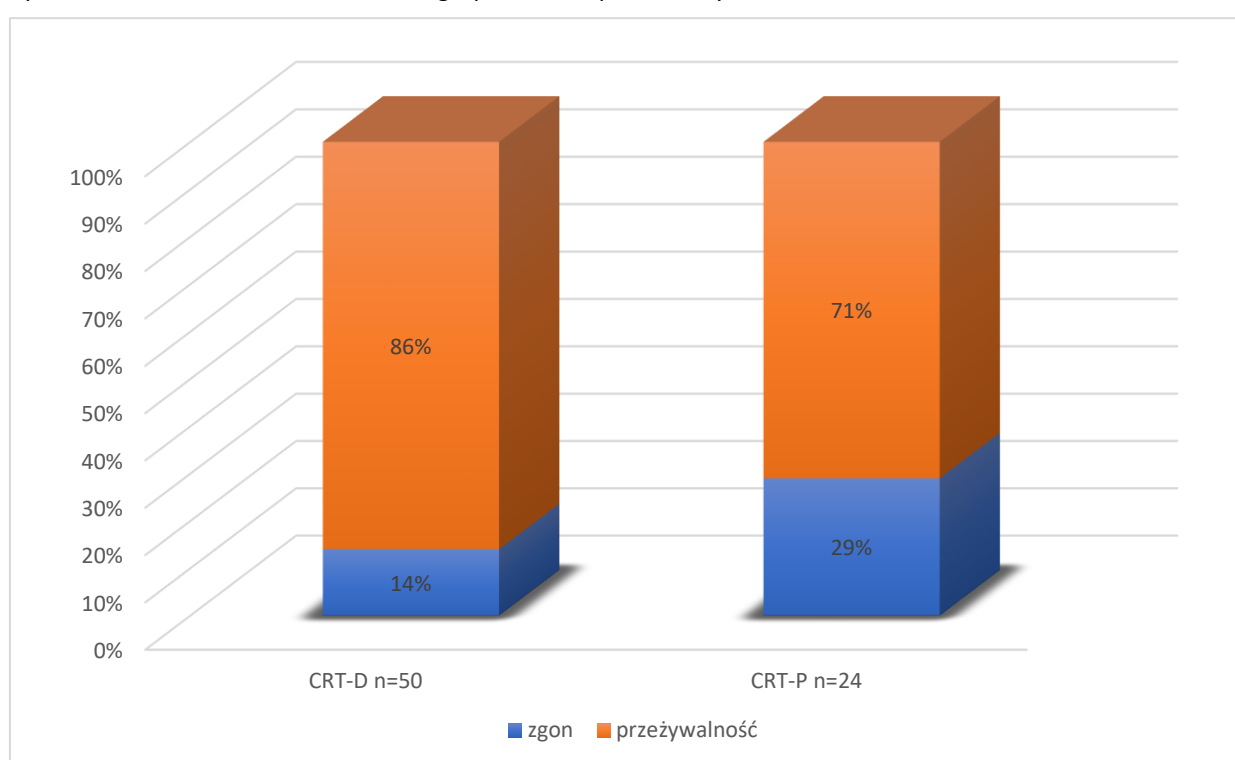
- analiza śmiertelności pod kątem rodzaju implantowanego urządzenia (CRT-D, CRT-P), typu elektrody (dwupolowa i czteropolowa), klinicznego zaawansowania HF według NYHA, współwystępowania cukrzycy oraz etiologii niewydolności serca z podziałem na niedokrwinną i nieniedokrwinną.
- analiza zmiennych ogółu badanej populacji z podziałem na podgrupy z uwzględnieniem zaawansowania klinicznego NYHA i podziału na etiologię niewydolności serca.

4.3.1. Analiza śmiertelności z uwzględnieniem typu urządzenia resynchronizującego pracę serca

4.3.1.1. CRT-D i CRT-P w ocenie śmiertelności

W analizie porównawczej chorych badanych po roku (n=74), którym implantowano CRT (n=17 CRT-P; n= 43 CRT-D) i populacji zmarłych (n=7 CRT-P; n=7 CRT-D), zwraca uwagę ponad dwukrotnie wyższy odsetek śmiertelności w grupie z zaimplantowanym CRT-P w porównaniu do grupy z CRT-D (29% vs 14%), co przedstawia poniższy diagram słupkowy (Rycina 22). Jednak po analizie Chi² Pearsona (2,431722 df=1) uzyskany wynik stracił istotność statystyczną (p=0,1), może mieć na to wpływ mniejsza liczebność populacji CRT-P.

Rycina 22. Porównanie śmiertelności w grupach z zaimplantowanym CRT-D i CRT-P

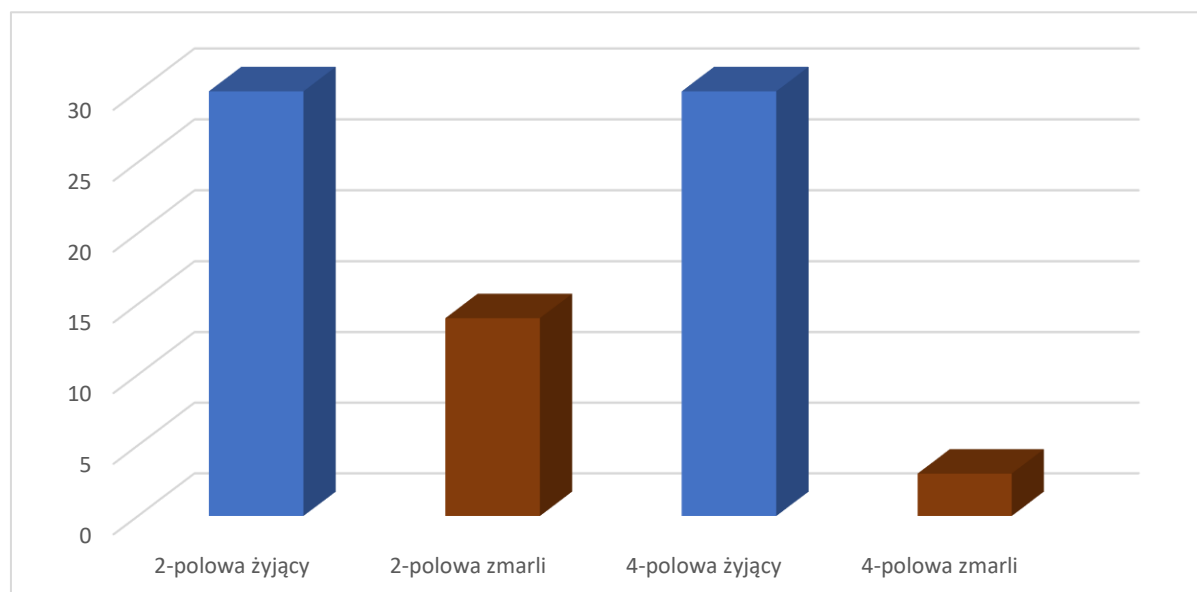


CRT-D – kardiowerter defibrylator z funkcją resynchronizacji; **CRT-P** – kardiostymulator z funkcją resynchronizacji

4.3.1.2. Elektroda dwupolowa vs czteropolowa w ocenie śmiertelności

W kolejnej analizie, chorych pogrupowano względem rodzaju zastosowanych elektrod lewokomorowych (dwupolowe vs czteropolowe). Elektrody lewokomorowe: dwupolową jak i czteropolową zaimplantowano takiej samej liczbie w pacjentów (n=30 dla obu podgrup) z rocznym przeżyciem. Różnicę w wynikach zaobserwowano w populacji zmarłych (dwupolowa n=11; czteropolowa n=3); (Ryc. 23).

Rycina 23. Rodzaje zastosowanych elektrod lewokomorowych



W analizie statystycznej (Chi kwadrat Pearsona=3,75; df=1), stwierdzono istotnie statystycznie ($p=0,05$) mniej przypadków zgonów u chorych z zaimplantowaną elektrodą 4-polową. Po wprowadzeniu do obliczeń w wymaganej poprawki Yatesa (mała liczebność podgrup), nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy podgrupami i rodzajem zaimplantowanej elektrody lewokomorowej (Chi kwadrat z poprawką =2,683; df=1; $p=0,1$).

4.3.2. Analiza zależności u chorych z rocznym przeżyciem ($n=60$) i chorych zmarłych przed zakończeniem badania ($n=14$) z uwzględnieniem zmiennych: parametrów nerkowych, etiologii HF, współwystępowania cukrzycy, oceny klinicznej i parametrycznej HF

Dalszej analizie poddano parametry wydolności nerek w grupie chorych zmarłych przed zakończeniem badania i chorych z udokumentowanym rocznym przeżyciem, spełniających kryteria włączenia po roku. Oceniono również współwystępowanie cukrzycy, jako czynnika potencjalnie niekorzystnego rokowniczo.

Na podstawie testu U Manna Whitneya, u chorych zmarłych stwierdzono istotnie statystycznie ($p=0,02$) wyższy poziom kreatyniny w surowicy krwi w analizie wyjściowej (sCr mediana: 1,3 [mg/dl]), aniżeli w grupie chorych z roczną przeżywalnością (sCr mediana: 1,04 [mg/dl]). Wartości przesączania kłębuszkowego okazały się istotnie statystycznie niższe

($p=0,03$) w populacji zmarłych, aniżeli u tych, którzy przeżyli rok od momentu implantacji (eGFR CKD-EPI mediana 57 vs 68 [ml/min/1.73 m²]). Ponadto obserwowano wyższy poziom albuminy w pojedynczej porcji moczu z wartością p , na granicy istotności statystycznej w grupie chorych zmarłych ($p=0,05$; UACR mediana zmarli 27,27 vs 10,6 [mg/g]). Jednocześnie nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w poziomie BMI (Test t-Studenta, $p=0,5$) (Tab. 8).

Tabela 8. Analiza wybranych parametrów badań laboratoryjnych wykonanych przed implantacją z podziałem na grupę chorych z rocznym przeżyciem i grupę chorych zmarłych

Wartość i jednostka	Żyjący	Zmarli	Test U Manna-Whitneya ($p=0,05$)
sCr [mg/dl]	N=60; 1,11±0,31; 1,04 (0,65-2,27)	N=14; 1,32±0,33; 1,3 (0,74-2,03)	<u>$p=0,02$</u>
eGFR CKD-EPI [ml/min/1.73 m ²]	N=60; 68,82±19,9; 68 (27-121)	N=14; 56,14±19,37; 57 (34-101)	<u>$p=0,03$</u>
UACR [mg/g]	N=60; 59,75±131,41; 10,16 (1,05-683,37)	N=14; 68,1±96,42; 27,27 (0-316,61)	<u>$p=0,05$</u>
NYHA (I-IV)	N=60; 2,7±0,53; 3 (2-4)	N=14; 3,29±0,83; 3,5 (2-4)	<u>$p=0,005$</u>
IVCmax [mm]	N=55; 21,76±11,4; 21 (12-29)	N=9; 28,89±4,7; 27 (25-39)	<u>$p=0,00003$</u>

N- liczba przypadków; średnia ± odchylenie standardowe; mediana (minimum-maksimum) **sCr** [mg/dl] – poziom kreatyniny w surowicy; **eGFR CKD-EPI** [ml/min/1.73 m²] – przesączanie kłębuszkowe według wzoru eGFR CKD-EPI; **UACR** [mg/g]- stosunek albuminy w moczu do kreatyniny w moczu; **NYHA** (I-IV) – klasyfikacja zaawansowania niewydolności serca według New York Heart Association; **IVC** [mm] – żyła główna dolna, wymiar maksymalny

Zwraca uwagę również wynik istotności statystycznej dla zaawansowania klinicznego choroby, ocenione w klasie NYHA ($p=0,005$) w populacji ze złożonym punktem końcowym przed zakończeniem badania, czego potwierdzeniem może być znamienna statystycznie różnica w poszerzeniu żyły głównej dolnej (IVCmax; $p=0,00003$), jako parametru mogącego oceniać przewodnienie.

W analizowanych grupach nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w ocenie frakcji wyrzutowej (EF) czy stężeniu we krwi peptydu natriuretycznego (NT-proBNP).

Co więcej, etiologia niewydolności serca (niedokrwienność a nieniedokrwienność), nie była czynnikiem istotnej zależności w występowaniu zgonu (Chi kwadrat Pearsona=0,136; df=1; p=0,7).

Ten sam wynik odnosi się do współistnienia cukrzycy w badanych grupach (Chi kwadrat Pearsona=0,114; df=1; p=0,7).

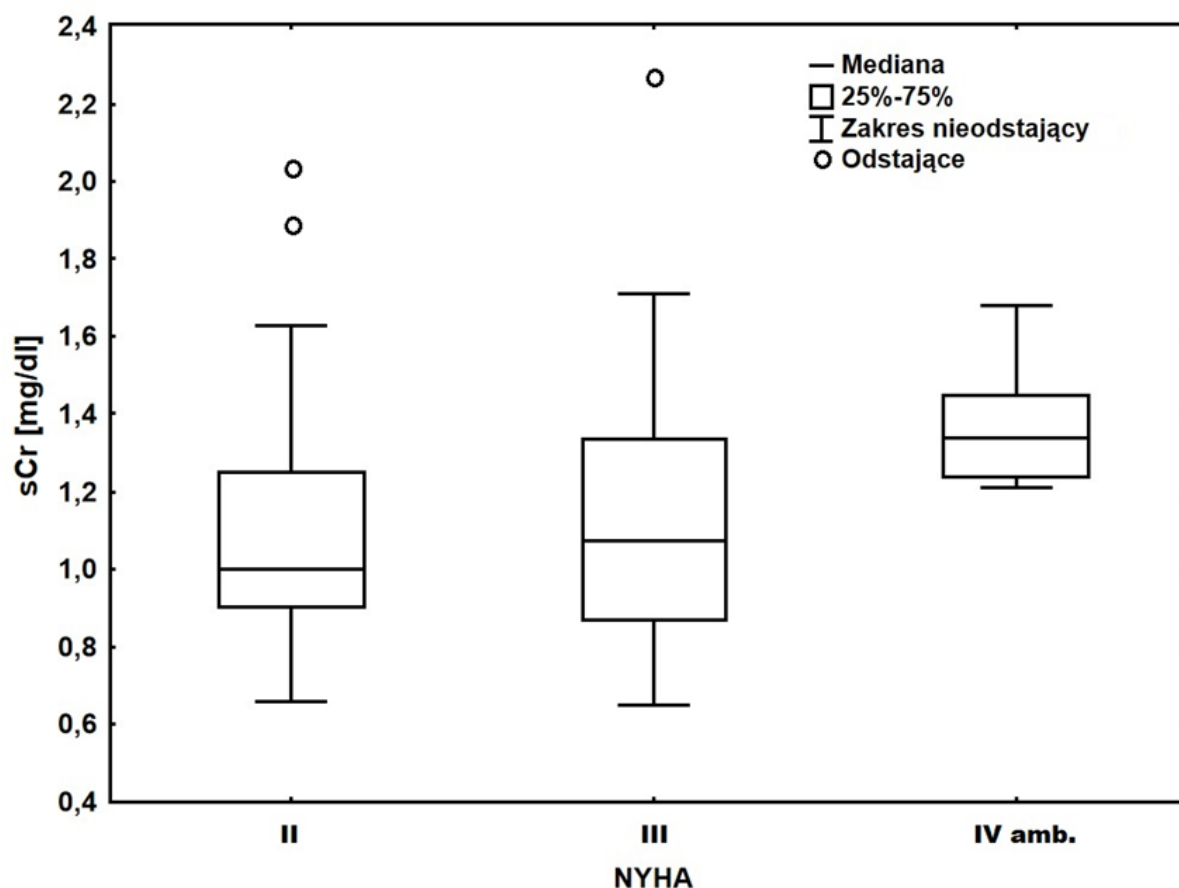
4.3.3. Związek klasy czynnościowej NYHA z wydolnością nerek i serca w badanej populacji (n=74)

4.3.3.1. Kreatynina w surowicy - (sCr)

Rycina 24, przedstawia porównanie wyjściowego poziomu kreatyniny z podziałem na klasę NYHA, przy użyciu testu Kruskala-Wallisa $H(2, N=74) = 8,314969$; p = 0,02.

Dla porównań wielokrotnych dwustronnych wartość sCr jest istotnie statystycznie wyższa w klasie amb. IV NYHA (n=9) w porównaniu do klasy II (n=23; p=0,02) i III (n=42; p=0,03). Pozostałe porównania nie wskazują na istotne różnice między grupami. Dla wiarygodności oceny sCr, należy jednak podkreślić wyniki BMI między poszczególnymi klasami (NYHA II: średnia $29,14 \pm 5,48$; mediana: 28,52 (min.-max: 20,07-44,46); NYHA III: średnia $28,83 \pm 5,24$; mediana: 28,06 (min.-max: 18,34-39,45); NYHA IV amb.: $31,21 \pm 8,9$; 27,94 (22,77-48,44), p=0,95).

Rycina 24. Stężenie kreatyniny w surowicy w podgrupach z podziałem na klasy NYHA

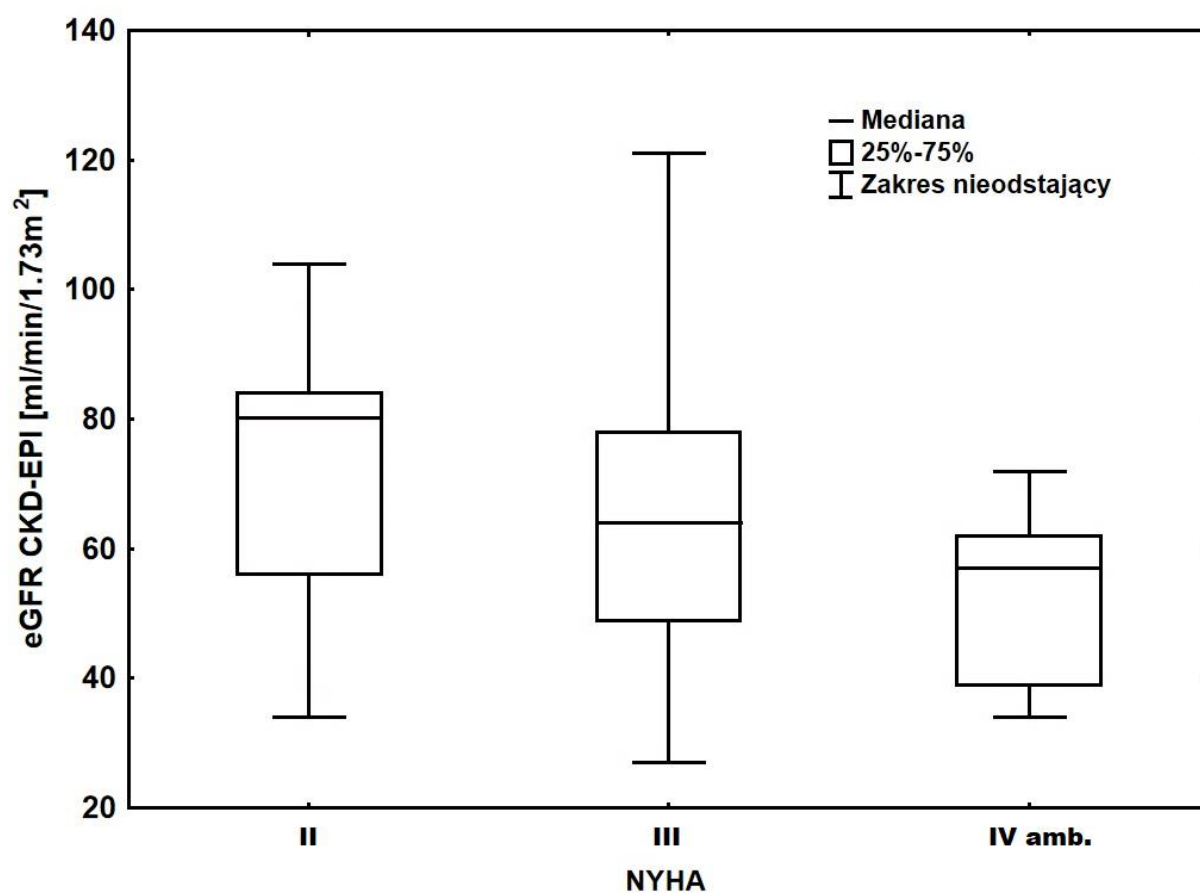


Dane przedstawiono jako medianę, dolny-górny kwartył (ramka), minimum-maksimum nieodstających (wąsy) oraz wartości odstające (punkty). II- Klasa NYHA II, III- NYHA III, **NYHA IV amb** – klasa NYHA IV ambulatoryjna; sCr [mg/dl]- kreatynina w surowicy krwi

4.3.3.2. Przesączanie kłębuszkowe według wzoru eGFR CKD-EPI

Kolejna analiza odnosi się do przesączania kłębuszkowego, jako najbardziej powszechnego parametru oceny funkcji filtracyjnej nerek. W badanych podgrupach obserwowano ocenione w teście Kruskala-Wallisa: $H(2, N=74) = 5,826$ różnice na granicy istotności statystycznej ($p=0,05$) w zakresie eGFR. Dotyczą one (dla porównań wielokrotnych dwustronnych), wyższych wartości eGFR CKD-EPI w klasie II NYHA w porównaniu do klasy IV ($p=0,05$). Pozostałe porównania nie wskazują na istotne różnice między grupami (Ryc. 25).

Rycina 25. Poziom eGFR CKD-EPI z przyporządkowaniem względem klas NYHA

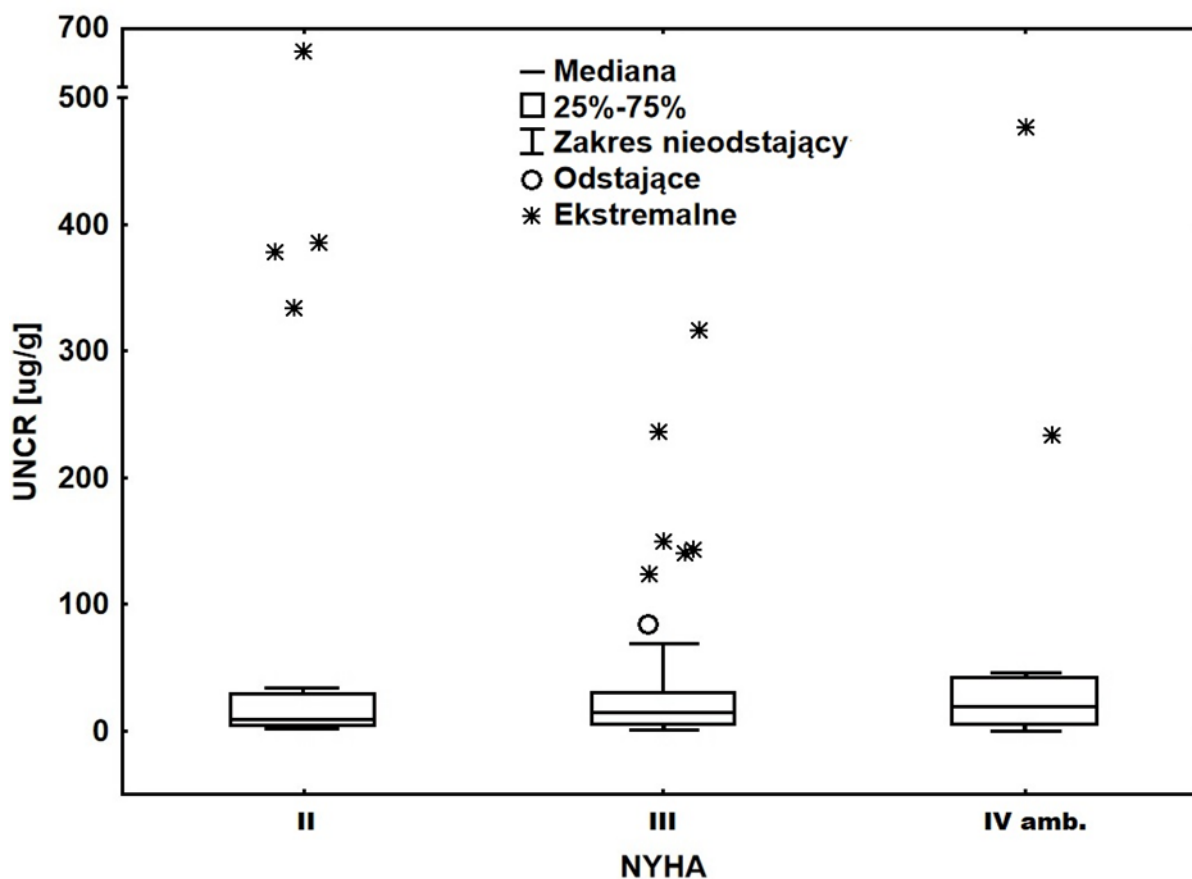


Dane przedstawiono jako medianę, dolny-górny kwartyl (ramka), minimum-maksimum nieodstających (wąsy), wartości odstające (punkty), wartości ekstremalne (gwiazdka). II- Klasa NYHA II, III - klasa NYHA III, IV amb - NYHA w klasie IV ambulatoryjnej. eGFR CKD-EPI – przesączanie kłębuszkowe wg. wzoru CKD-EPI [ml/min/1.73 m²].

4.3.3.3. NGAL w pojedynczej porcji moczu (UNCR)

Rycina 26 odnosi się do wyniku UNCR uzyskanego w teście Kuskala-Wallisa H (2, N=74)=7,29 (p=0,02). Dla porównań wielokrotnych dwustronnych odnotowano istotnie statystycznie niższy poziom UNCR w klasie II NYHA w porównaniu do klasy III (p=0,02). Pozostałe porównania nie wskazują na istotne różnice między grupami.

Rycina 26. Poziom UNCR z podziałem na klasy NYHA

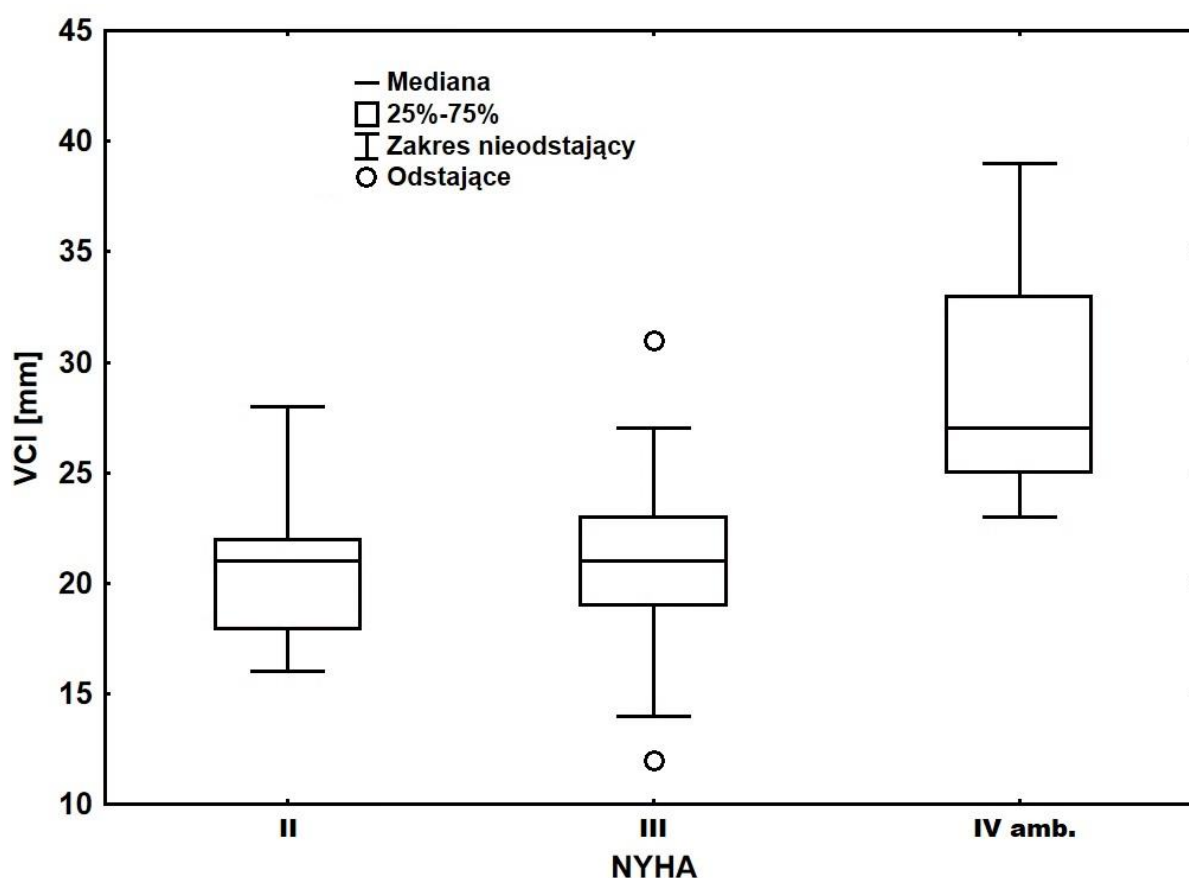


Dane przedstawiono jako medianę, dolny-górny kwartyl (ramka), minimum-maksimum nieodstających (wąsy), wartości odstające (punkty), wartości ekstremalne (gwiazdka). II- Klasa NYHA II, III - NYHA III, IV amb - NYHA w klasie IV ambulatoryjnej. UNCR- stosunek białka związanego z żelatyną neutrofili w moczu (uNGAL) do kreatyniny w moczu.

4.3.3.4. Ocena żyły głównej dolnej (VCI)

W teście Kruskala-Wallisa $H(2, N=74) = 14,50475$ obserwowano różnice istotne statystycznie między klasami NYHA ($p=0,0007$) w ocenie poszerzenia VCI. Dla porównań wielokrotnych dwustronnych stwierdzono poszerzenie żyły głównej dolnej, statystycznie istotne w klasie IV NYHA amb. w porównaniu do klasy III ($p=0,0007$) i II ($p=0,002$). Pozostałe porównania nie wskazują na istotne różnice między grupami (Ryc. 27).

Rycina 27. Poszerzenie żyły głównej dolnej w ocenie zaawansowania niewydolności serca w korelacji z klasą NYHA



Dane przedstawiono jako medianę, dolny-górny kwartyl (ramka), minimum-maksimum nieodstających (wąsy) oraz wartości odstające (punkty), wartości ekstremalne (gwiazdka). II- Klasa NYHA II, III - NYHA III, IV amb - NYHA w klasie IV ambulatoryjnej. VCI – żyła główna dolna [mm].

4.3.3.5. Albumina w pojedynczej porcji moczu

W teście nieparametrycznym H Kruskala-Wallisa nie wykazano istotności statystycznej wybranych wyjściowych parametrów, względem omawianych grup w wyniku UACR [mg/g] ($p=0,51$).

4.3.3.6. EF [%] i NT-proBNP [pg/ml]

Nie stwierdzono istotności statystycznej w teście nieparametrycznym porównującym rozkłady zmiennej (H Kruskala-Wallisa) w populacjach rozdzielonych względem klasy NYHA w ocenie frakcji wyrzutowej lewej komory [EF %] ($p=0,97$) oraz poziomu peptydu natriuretycznego w surowicy krwi (NT-proBNP [pg/ml]) ($p=0,35$).

4.3.4. Związek etiologii niewydolności serca z wybranymi zmiennymi w badanej populacji (n=74)

Analiza obejmuje populację badanych przyporządkowaną do dwóch podgrup, podzielonych pod względem etiologii niewydolności serca (niedokrwienność n=39; nieniedokrwienność n= 35). W danych brano pod uwagę standardowe parametry takie jak BMI, białko C-reaktywne, jonogram, kwas moczowy, lipidogram, morfologia krwi (Tab. 9).

Tabela 9. Wybrane parametry badania podmiotowego i badań laboratoryjnych, względem podgrup

Wartość i jednostka	Niewydolność serca nieniedokrwienność n=35 (47%)	Niewydolność serca niedokrwienność n=39 (53%)	Test U Manna-Whitneya (p=0,05)
BMI	29,23±5,61; 28,73(20,07-48,44)	29,21±6,05; 27,94(18,34-44,46)	0,9
Kwas moczowy [mg/dl]	7,32±2,42; 7,05 (3,3-15,4)	7,51±2,65; 7 (3,3-14)	0,8
Na [mmol/l]	136,47±2,53; 137 (130-141)	136,75±3,41; 137 (128-143)	0,7
K [mmol/l]	4,31±0,42; 4,25 (3,7-5,7)	4,44±0,46; 4,5 (3,3-5,6)	0,09
CRP [mg/l]	3,94±3,53; 2,8 (0,3-13,8)	6,18±10,85; 2,55 (0,3-60,5)	0,9

N- liczba przypadków; średnia ± odchylenie standardowe; mediana (minimum-maksimum) **BMI**- indeks masy ciała; **Na** [mmol/l]- stężenie sodu w surowicy; **K** [mmol/l] stężenie potasu w surowicy; **CRP** [mg/l] - białko c-reaktywne

4.3.4.1. Parametryczna ocena funkcji nerek

Na podstawie wykonanej analizy nieparametrycznym testem zmienności U Manna-Whitneya w dwóch niezależnych populacjach, rozdzielonych względem etiologii niewydolności serca, można zaobserwować niższą wartość przesączania kłębuszkowego w grupie chorych z etiologią niedokrwienności niewydolności serca (p= 0,002; eGFR CKD-EPI – mediana 59 vs 76 [ml/min/1.73 m²]) z równoczesną wyższą wartością kreatyniny w surowicy krwi (mediana sCr: 1,18 vs 1,0; p=0,002 [mg/dl]). Nie odnotowano istotnych różnic w analizie UACR i UNCR. Poniższe wyniki przedstawia Tabela 10.

Tabela 10. Wybrane wartości badań laboratoryjnych – parametry nerkowe z uwzględnieniem podgrup.

Wartość i jednostka	Niewydolność serca nieniedokrwienna n=35	Niewydolność serca niedokrwienna n=39	Test u Manna-Whitneya (p=0,05)
sCr [mg/dl]	1,04±0,25; 1 (0,65-1,6)	1,25±0,36; 1,18 (0,74-2,27)	0,009
eGFR CKD-EPI	73,97±19,66; 76 (34-121)	59,64±18,59; 58 (27-101)	0,002
UNCR [ug/g]	20,87±27,84; 15,18 (0-164,35)	29,41±32,45; 15,87 (0-135,71)	0,2
UACR [mg/g]	34,1±70,12; 10,68 (0-378,57)	85,77±155,95; 18,83 (1,08-683,37)	0,2

N- liczba przypadków; średnia ± odchylenie standardowe; mediana (minimum-maksimum). sCr [mg/dl] – poziom kreatyniny w surowicy; eGFR CKD-EPI [ml/min/1.73 m²] – przesączanie kłębuszkowe według wzoru eGFR CKD-EPI; UACR [mg/g]- stosunek albuminy w moczu do kreatyniny w moczu; UNCR [ug/g]- stosunek NGAL moczu do kreatyniny w moczu

4.3.4.2. Analiza stężeń lipidów

W niniejszej analizie (Tabela 11), wartości istotne statystycznie dotyczą poziomu cholesterolu całkowitego, który jest niższy (p=0,02) w grupie chorych z etiologią niedokrwienną niewydolności serca, aniżeli u tych z etiologią nieniedokrwienną (Cholesterol - mediana 154 vs 179,5 [mg/dl]). Analogiczny wynik prezentuje się we frakcjach: lipoproteiny niskiej gęstości (LDL mediana - 82 vs 108 [mg/dl]; p=0,03) oraz lipoproteiny wysokiej gęstości (HDL 41 vs 45,5 [mg/dl]; (p=0,04).

Tabela 11. Wybrane wartości badań laboratoryjnych – lipidogram z uwzględnieniem podgrup.

Wartość i jednostka	Niewydolność serca nieniedokrwienna n=35	Niewydolność serca niedokrwienna n=39	Test U Manna-Whitneya (p=0,05)
Całkowity cholesterol [mg/dl]	194,09±65,76; 179,5 (91-404)	158,14±40,11; 154 (96-250)	0,02
Chol. LDL [mg/dl]	109,74±42,82; 108 (36-204)	87,91±31,32; 82 (38-173)	0,03
Chol. HDL [mg/dl]	49,26±19,46; 45,5 (25-136)	41,74±10,82; 41 (25-75)	0,04
TG [mg/dl]	196,29±242,62; 131,5 (61-1405)	134,46±69,1; 113 (52-358)	0,3

N- liczba przypadków; średnia ± odchylenie standardowe; mediana (minimum-maksimum); Chol. LDL [mg/dl] alfa-lipoproteina o niskiej gęstości; Chol. HDL [mg/dl] alfa-lipoproteina o wysokiej gęstości; TG [mg/dl] - trójglicerydy

4.3.4.3. Analiza elementów morfotycznych krwi.

W ocenie parametrów morfotycznych krwi w teście u Manna-Whitneya stwierdzono istotnie statystycznie niższy poziom płytek krwi ($p=0,002$) w grupie chorych z etiologią niedokrwienną niewydolności serca przy przyjęciu, aniżeli u tych ze stwierdzonym tłem nieniedokrwiennym HF (PLT mediana 181,5 vs 219 [$10^3/\mu\text{l}$]). Nie obserwowano istotnej różnicy w badanych grupach w ocenie pozostałych elementów morfotycznych krwi (Tabela 12).

Tabela 12. Wybrane wartości elementów morfotycznych krwi z uwzględnieniem podgrup

Wartość i jednostka	Niewydolność serca nieniedokrwienna n=35	Niewydolność serca niedokrwienna n=39	Test U Manna-Whitneya (p=0,05)
WBC [$10^3/\mu\text{l}$]	6,88±1,96; 6,56 (3,2-11,65)	7,05±2,46; 6,36 (2,86-15,22)	0,9
RBC [$10^6/\mu\text{l}$]	4,58±0,59; 4,58 (3,39-6,3)	4,59±0,54; 4,49 (3,68-5,73)	0,9
HGB [g/dl]	13,74±1,69; 13,7 (10-17,3)	13,39±1,52; 13,5 (10,7-16,2)	0,3
HCT [%]	40,91±4,64; 40,55 (30,8-49,5)	40,47±4,15; 40 (33-49,7)	0,7
PLT [$10^3/\mu\text{l}$]	222,12±51,45; 219 (141-340)	183,08±45,02; 181,5 (106-309)	<u>0,002</u>

N- liczba przypadków; średnia ± odchylenie standardowe; mediana (minimum-maksimum); WBC [$10^3/\mu\text{l}$] – liczba białych krwinek; RBC [$10^6/\mu\text{l}$] – liczba czerwonych krwinek; HGB [g/dl] – poziom hemoglobiny; HCT [%] – hematokryt; PLT [$10^3/\mu\text{l}$] – liczba płytek krwi

4.3.4.4. Analiza parametrów wydolności serca

W przypadku pozostałych zmiennych oceniających zaawansowanie niewydolności serca takie jak: NT-proBNP, klasa NYHA, frakcja wyrzutowa lewej komory i ocena IVC nie uzyskano porównań istotnych statystycznie w wybranych populacjach (Tabela 13).

Tabela 13. Wybrane wartości parametrów wydolności serca z uwzględnieniem podgrup

Wartość i jednostka	Niewydolność serca nieniedokrwienna n=35	Niewydolność serca niedokrwienna n=39	Test U Manna-Whitneya (p=0,05)
NYHA	2,8±0,63; 3 (2-4)	2,82±0,64; 3 (2-4)	0,9
EF [%]	25,63±6,19; 25 (15-35)	25,58±6,32; 25 (5-35)	0,9
IVC [mm]	22,3±5,29; 22 (12-39)	20,82±4,07; 21 (12-28)	0,4
Szerokość zespołu QRS	116,86±76,53; 150 (0-200)	136,82±66,63; 160 (0-200)	0,2
NT-proBNP [pg/ml]	2923,78±3481,52; 1565 (165-12505)	4443,45±5396,51; 2609 (165-24984)	0,14

n- liczba przypadków; średnia ± odchylenie standardowe; mediana (minimum-maksimum); EF [%] frakcja wyrzutowa lewej komory; IVC [mm] – żyła główna dolna; NT-proBNP [pg/ml] N-końcowy ekwimolarny fragment prohormonu BNP; NYHA (I-IV) – klasyfikacja zaawansowania niewydolności serca według New York Heart Association;

4.4. Analiza porównawcza wybranych parametrów nerkowych i wydolności serca (dla n=60), przy przyjęciu i 12 miesięcy po implantacji CRT oraz z podziałem na wybrane podgrupy

Zakres niniejszej analizy obejmuje populację chorych, którzy zostali poddani ocenie parametrów funkcji nerek i wydolności serca, przy przyjęciu i po roku od implantacji (n=60). Należy zaznaczyć, że w badanej grupie odsetek stymulacji biwentrykularnej wyniósł średnio 97,4±2,6; (mediana 99; min.-max. 81-100).

Podział na wybrane podgrupy obejmuje:

- płeć
- etiologię HF (niedokrwienna i nieniedokrwienna)
- współwystępowanie cukrzycy
- rodzaj zaimplantowanej elektrody (dwupolowa vs czteropolowa).

4.4.1. Analiza odpowiedzi na zastosowaną terapię resynchronizującą w ocenie klinicznej (klasa NYHA) dla n=60

W badanej populacji, rok po implantacji CRT odnotowano istotną statystycznie zmianę w klasie NYHA. Po obliczeniu wyniku w teście kolejności par Wilcozona wartość p wynosi

0,00000002 (NYHA przed implantacją: średnia $2,71 \pm 0,52$ mediana 3; min.-max. 1-4, vs po 12 miesiącach $1,86 \pm 0,74$, mediana 2; min.-max. 1-3). Korzystna zmiana klasy dotyczy 45 chorych. Brak bezpośredniej poprawy klinicznej po 12 miesiącach od implantacji, zgłosiło 6 kobiet i dziewięciu mężczyzn. Co stanowi 25% ogółu badanych po roku: w tym 50% populacji kobiet oraz 18,75% populacji mężczyzn. Wyniki te korespondowały z brakiem poprawy LVEF w badaniu po 12 miesiącach.

W 21 przypadkach uzyskano poprawę z klasy NYHA III na II. U szesnastu badanych zarejestrowano poprawę z klasy NYHA II na I, a u pięciu z klasy III na I. Poprawę kliniczną z klasy IV ambulatoryjnej na odpowiednio NYHA III i II stwierdzono u dwóch chorych. Uzyskane wyniki przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Zmiana między klasami NYHA po 12 miesiącach (n=60)

Klasa NYHA	Liczba chorych przy przyjęciu (n=60)	Liczba chorych 12 miesięcy po implantacji CRT (n=60)
I	0	21
II	19	26
III	39	13
IV ambulatoryjna	2	0

NYHA- klasa zaawansowania niewydolności serca według New York Heart Association

4.4.2. Analiza zmiennych laboratoryjnych, oceniających zaawansowanie choroby nerek (n=60)

Do uzyskania wyników po 12 miesiącach, posłużono się testem kolejności par Wilcoxona.

W poniższej, laboratoryjnej ocenie parametrów nerkowych po 12 miesiącach od implantacji CRT, zwraca uwagę istotnie statystycznie niższy poziom albuminy w pojedynczej porcji moczu ($p=0,01$; dla $n=60$: przy przyjęciu uCr - mediana 99,8 vs po roku 94,1[mg/dl]) oraz UACR ($p=0,0008$; dla $n=60$: UACR przy przyjęciu - mediana 10,16 vs po roku 4,93[mg/g]).

Pozostałe parametry w badanej populacji nie wykazują zmienności istotnych statystycznie. Ocena stężenia białka C-reaktywnego ($p=ns$) ma na celu udokumentowanie

braku aktywnego stanu zapalnego w badanej grupie, jako czynnika potencjalnie zwiększającego albuminurię i UNCR. Ponadto oceniono podstawowe elementy morfotyczne krwi, nie stwierdzając zmian istotnych statystycznie przed implantacją i po roku od zabiegu (Tabela 15).

Tabela 15. Ocena wybranych parametrów przy przyjęciu i po 12 miesiącach (n=60)

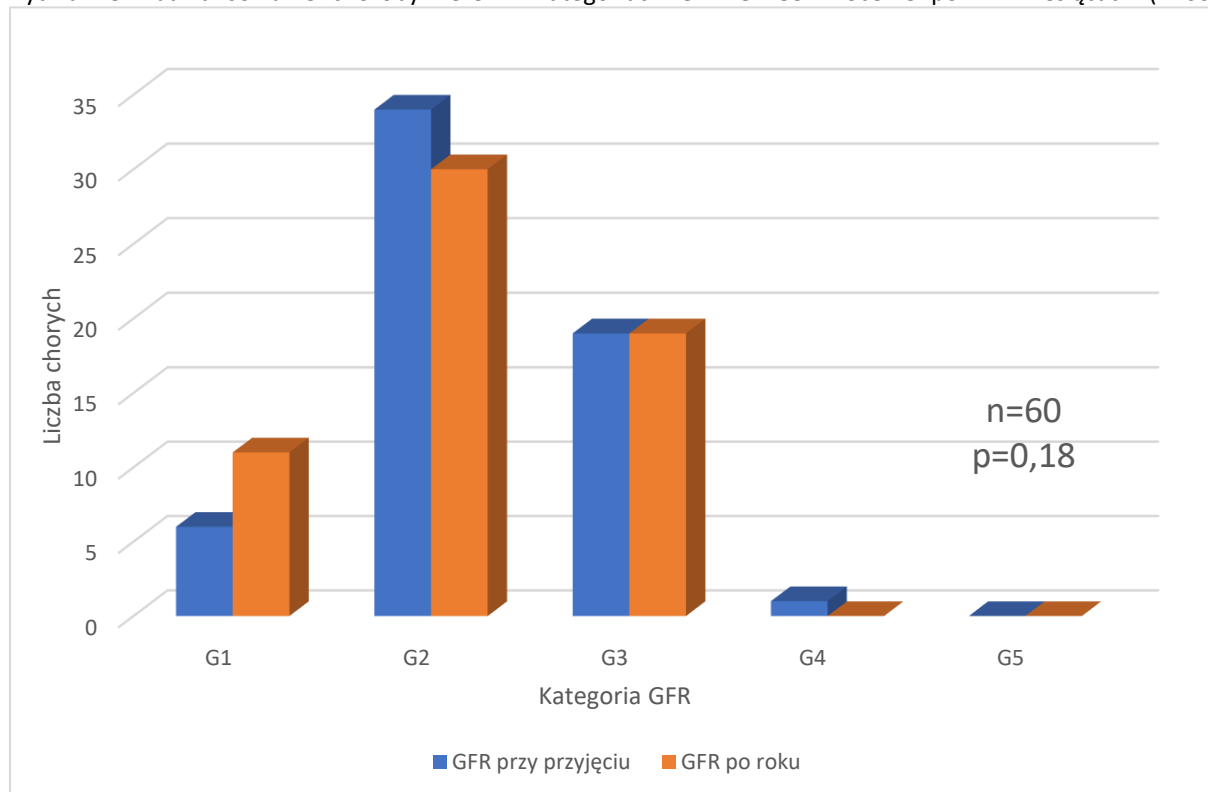
Wartość i jednostka	Przed zabiegiem implantacji CRT	12 miesięcy po zabiegu implantacji CRT	Test kolejności par Wilcozona (p=0,05)
sCr [mg/dl]	N=60; 1,11 ± 0,31; 1,04 (0,65-2,27)	N=60; 1,1±0,3; 1,01 (0,65-1,93)	p=ns
uCr [mg/dl]	N=60; 112,71±72,36; 99,8 (16,3-317,5)	N=60; 105,79±57,85; 94,1 (6,6-301)	p=ns
albumina w moczu [mg/l]	N=60; 56,17 ± 123,61; 10,19 (0,2-641)	N=60; 34,57±95,4; 5,41 (0-565)	<u>p=0,01</u>
UACR [mg/g]	N=60; 59,75± 131,41; 10,16 (1,05-683,37)	N=60; 34,07±98,42; 4,93 (0-677,85)	<u>p=0,0008</u>
NGAL [ng/ml]	N=60; 21,48±20,73; 14,3 (1,2-90,7)	N=60; 16,39±18,18; 9,8 (2,1-90)	p=ns
UNCR [ug/g]	N=60; 22,34±24,71; 15,55 (1,79-135,71)	N=60; 18,54±20,07; 11,69 (2-98,33)	p=ns
eGFR CKD-EPI [ml/min/1.73 m ²]	N=60; 68,82±19,9; 68 (27-121)	N=60; 69,38±18,65; 71,5 (37-114)	p=ns
CRP [mg/l]	N=60; 5,2±8,8; 2,55 (0,3-60,5)	N=59; 4,98±5,58; 3,3 (0,3-27,5)	p=ns
HGB [g/dl]	N=60; 13,69±1,63; 13,55 (10-17,3)	N=60; 13,62±1,45; 14 (10,3-16,8)	p=ns
HCT [%]	N=60; 40,89±4,48; 40,1 (30,8-49,7)	N=60 41,21±4,29; 41,55 (31,9-54)	p=ns
WBC [10 ³ µl]	N=60; 7,03±2,27; 6,48 (2,86-15,22)	N=60; 7,31±2,61; 7 (1,17-17,7)	p=ns
PLT [10 ³ µl]	N=60; 203,89±53,52; 203 (106-340)	N=60; 211±62,27; 206 (124-411)	p=ns

n- liczba przypadków; średnia ± odchylenie standardowe; mediana (minimum-maksimum); ns – zmiana nies istotna statystycznie; **sCr** [mg/dl] kreatynina w surowicy; **uCr** [mg/dl] – kreatynina w pojedynczej porcji moczu; **UACR** [mg/g] – poziom albuminy w pojedynczej porcji moczu; **NGAL** [ng/ml] – białko związane z żelatynazą ludzkich neutrofilii; **UNCR** [ug/g] – stosunek białka związanego z żelatynazą neutrofilii w moczu (uNGAL) do kreatyniny w moczu. **eGFR CKD-EPI** [ml/min/1.73 m²] – przesączanie kłębuszkowe według wzoru eGFR CKD-EPI; **CRP** [mg/l] – białko C-reaktywne; **WBC** [10³ µl] – liczba białych krwinek; **RBC** [10⁶/µl] – liczba czerwonych krwinek; **HGB** [g/dl] – poziom hemoglobiny; **HCT** [%]- hematokryt **PLT** [10³ µl] – liczba płytek krwi

4.4.2.1. Analiza zmiennych laboratoryjnych, oceniających zaawansowanie choroby nerek w odniesieniu do klasyfikacji KIDIGO w kategoriach trwałej albuminurii oraz GFR (n=60)

W odniesieniu do klasyfikacji KIDIGO 2012 - Klasyfikacji Zaawansowania Choroby Nerek Międzynarodowego Towarzystwa Nefrologicznego (Ryc. 14) w kategoriach: trwałej albuminurii (A1-A3) oraz GFR (G1-G5), nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian względem zaawansowania choroby, dla chorych przypisanych na podstawie niniejszej klasyfikacji do poszczególnych podgrup, po roku od implantacji CRT. Poniższe Ryciny 28 i 29, przedstawiają różnice względem kategorii GFR w badanej populacji przy przyjęciu i po 12 miesiącach.

Rycina 28. Zaawansowanie choroby nerek w kategoriach GFR G1-G5 w ocenie po 12 miesiącach (n=60)

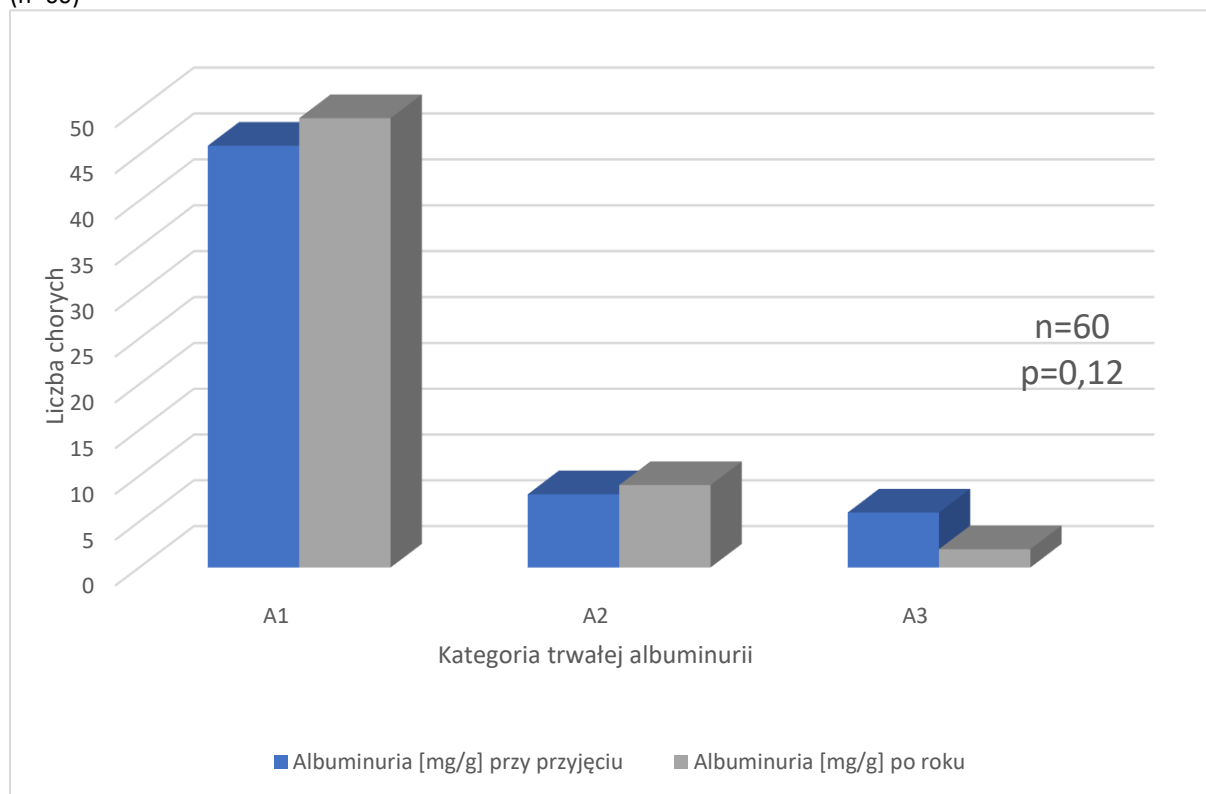


GFR (ml/min/1.73 m²) w kategoriach G1-G5 względem wartości przesączania kłębuszkowego (ml/min/1.73 m²)

W grupie badanej, w odniesieniu do kategorii przesączania kłębuszkowego z uwzględnieniem klasyfikacji KIDIGO w ocenie 12 miesięcznej (Ryc. 14), stwierdzono zwiększenie liczby chorych przypisanych do kategorii G1 (GFR >90) z G2 (GFR 60-89). Ponadto po roku, żaden chory nie został przyporządkowany do klasy G4 (GFR 15-29). Pacjentów

w stadium PCHN G5 (GFR <15), nie kwalifikowano do badania. Zmiany w grupach względem kategorii GFR nie są istotne statystycznie ($p=ns$).

Rycina 29. Zaawansowanie choroby nerek w kategoriach albuminurii [mg/g] A1-A3 w ocenie po 12 miesiącach (n=60)



Kategoria trwałej albuminurii: **A1** (UACR <30 mg/g); **A2** (UACR 30-300 mg/g); **A3** (UACR >300 mg/g)

Powyższy diagram słupkowy przedstawia zaawansowanie albuminurii w odniesieniu do kategorii wg. KIDIGO 2012. Analiza względem przyporządkowania badanych do grup, jest związana z wynikami UACR [mg/g]. Zalecenia względem przyporządkowania do kategorii trwałej albuminurii przedstawia Rycina 14.

Na podstawie wykonanej analizy, stwierdza się zwiększenie populacji z trwałą albuminurią w klasie A1 (UACR <30 mg/g) i A2 (UACR 30-300 mg/g) z równoczesnym spadkiem w klasie A3 (UACR >300 mg/g) po 12 miesiącach od implantacji. Reasumując w badanej grupie zaobserwowano różnicę względem kategorii trwałej albuminurii w klasach A1-A3 po 12 miesiącach, jednak nie jest to wynik istotny statystycznie ($p=0,12$).

4.4.3. Analiza zmiennych w ocenie funkcji serca

Tabela 16 dotyczy wpływu terapii resynchronizującej, na parametry oceniające wydolność mięśnia sercowego takie jak: NT-proBNP, frakcja wyrzutowa lewej komory, czy zmienna względem poszerzenia żyły głównej dolnej. Ponadto wyniki obejmują parametry takie jak: szerokość zespołu QRS przed i po implantacji oraz ilość interwencji CRT-D w skali roku (n=60).

Tabela 16. Ocena wybranych parametrów przy przyjęciu i po 12 miesiącach (n=60)

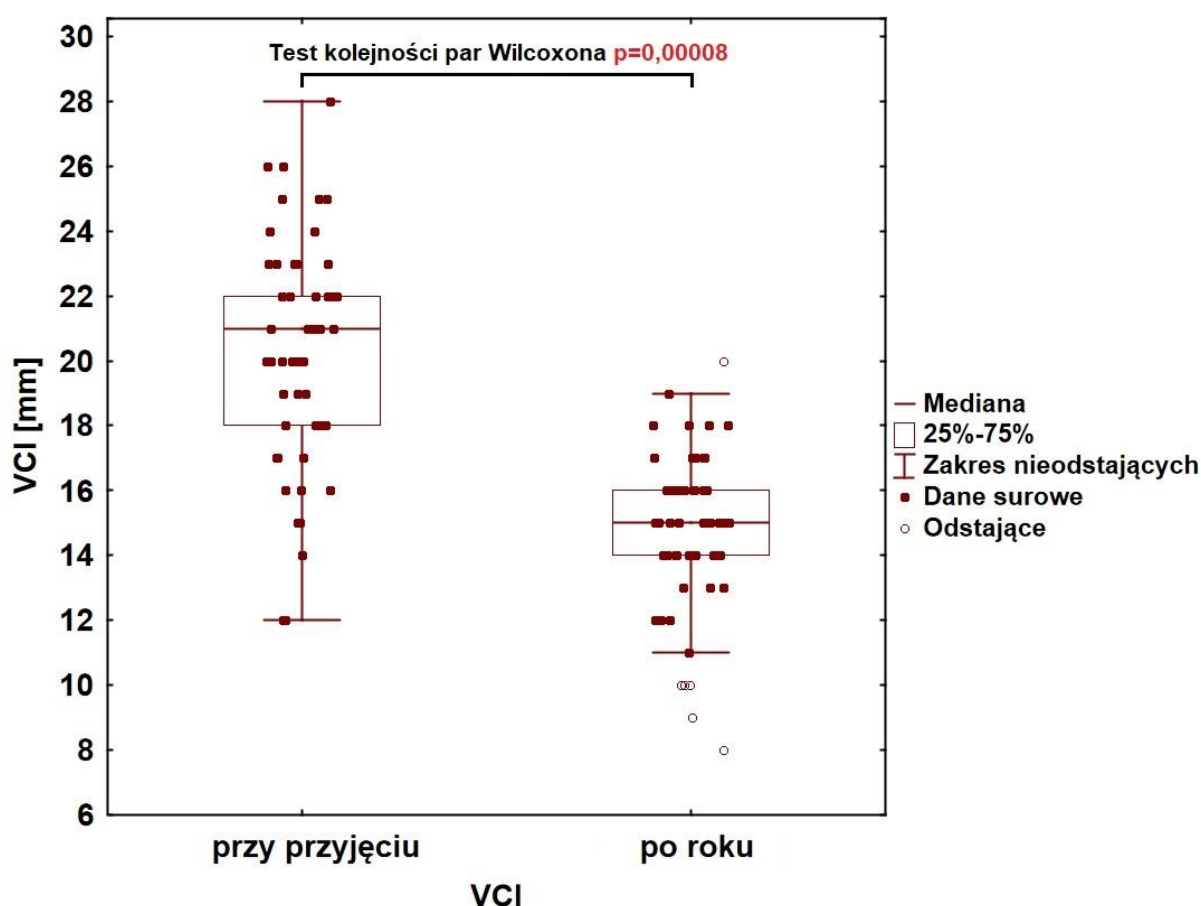
Wartość i jednostka	Przed zabiegiem implantacji CRT	12 miesięcy po zabiegu implantacji CRT	Test kolejności par Wilcoxona (p=0,05)
EF [%]	25,85±6,29; 25 (5 – 35)	36,01±8,66; 37 (20-56)	<u>p=0,000001</u>
NT-proBNP [pg/ml]	3611,41±4681,18; 1942 (144-24984)	1461,09±1928,96; 897 (37-11948)	<u>p=0,000009</u>

n- liczba przypadków; średnia ± odchylenie standardowe; mediana (minimum-maksimum) EF [%] – frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP [pg/ml]- N-końcowy ekwimolarny fragment prohormonu BNP

Na podstawie wykonanej analizy, testem kolejności par Wilcoxona w badanej populacji, można zaobserwować znamieny statystycznie wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory w wykonanym badaniu, przy użyciu metody Simpson 4CH, rok po implantacji (mediana: EF=25% przed implantacją vs EF=37% po implantacji p=0,000001).

Odnotowano również istotny statystycznie spadek w ocenie szerokości żyły głównej dolnej, po 12 miesiącach w badanej populacji (p=0,00008; IVC mediana: przy przyjęciu 21; po 12 miesiącach 17 [mm]). Wyniki przedstawione są na Rycinie 30.

Rycina 30. Efekt zastosowanej terapii resynchronizującej na szerokość żyły głównej dolnej (n=60)



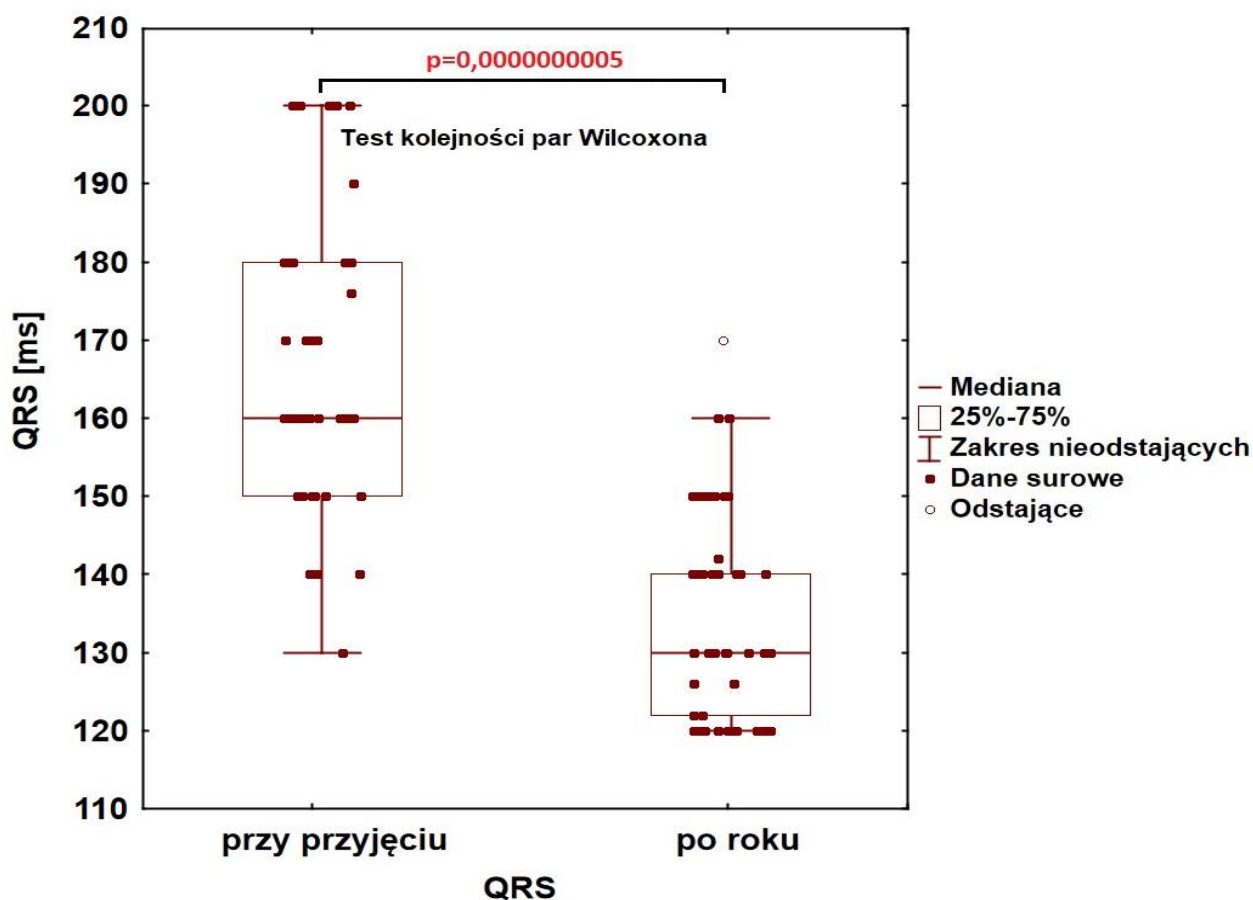
VCI – żyła główna dolna

Ponadto wykazano znamiennej statystycznie ($p=0,000009$) spadek NT-proBNP po roku (mediana: 1942 vs 897 [pg/ml]) w badanej populacji.

Zwężenie zespołu QRS porównywano u chorych, którzy mieli wykonaną implantację CRT de novo ($n=51$; średnie QRS $165,61 \pm 17,52$; mediana: 160 (min-max: 130-200) vs średnia po roku: $135,06 \pm 12,73$; mediana: 130 (min-max: 120-170) [ms]; $p=0,0000000005$). Uzyskane wyniki ogółu populacji przedstawiono na Rycinie 31.

Biorąc pod uwagę podział populacji względem płci, w grupie mężczyzn ($n=40$) szerokość zespołu QRS ms przy przyjęciu wyniosła $163,9 \pm 16,83$; mediana 160 (min-max: 130-200) [ms], po roku $132,9 \pm 11,66$; 130 (120-160); $p=0,00000004$. Natomiast u kobiet ($n=11$) w 12 odprowadzeniowym EKG wyliczona szerokość zespołów QRS to: $171,82 \pm 19,4$; mediana 160 (min-max: 150-200) przy przyjęciu; po roku $142,91 \pm 13,9$; 140 (min-max: 120-170) $p=0,003$.

Rycina 31. Efekt zastosowanej terapii resynchronizującej na szerokość zespołu QRS w implantacjach de novo (n=51)



QRS – szerokość zespołu QRS

W kontroli CRT-D po roku (dla n=50) adekwatne interwencje wysokoenergetyczne w strefie VT/VF stwierdzono u 4 chorych. U jednej pacjentki z powodu burzy elektrycznej wykonano skuteczny zabieg ablacji arytmii komorowych. W pozostałych 20 przypadkach obserwowano nieutrwalone częstoskurcze komorowe (nsVT) w strefie monitorowania, które nie uruchomiły algorytmów terapii antytachyarytmicznych.

4.4.4. Analiza zmiennych laboratoryjnych i obrazowych oceniających zaawansowanie choroby nerek i progresję niewydolności serca z podziałem na płeć badanych (n=60; K=12; M=48)

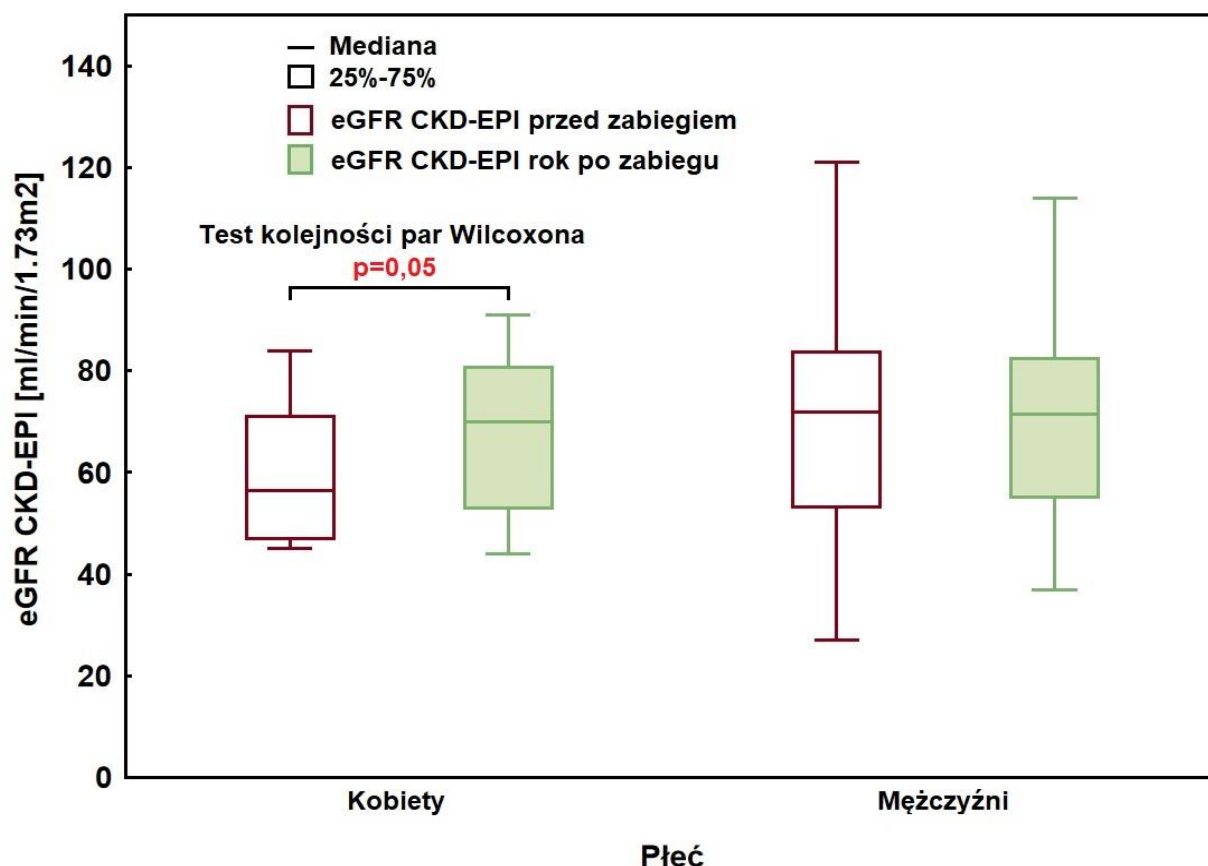
Zakres poniższej analizy obejmuje grupę badaną z podziałem na płeć. W niniejszej ocenie po 12 miesiącach od implantacji CRT wzięte są pod uwagę zmienne, których wyniki okazały się być istotne statystycznie, takie jak:

- przesączanie kłębuszkowe (eGFR CKD-EPI),
- poziom albuminy w pojedynczej porcji moczu (UACR),
- poziom NGAL w pojedynczej porcji moczu (UNCR),
- poziom peptydu natriuretycznego (NT-proBNP [pg/ml]),
- frakcja wyrzutowa lewej komory.

4.4.4.1. Przesączanie kłębuszkowe według wzoru eGFR CKD-EPI [ml/min/1.73m²]

Rycina 32, odnosi się do wartości przesączania kłębuszkowego według wzoru eGFR CKD-EPI. Na podstawie prezentowanych wyników, obserwuje się wzrost przesączania kłębuszkowego w badanej podgrupie kobiet na granicy istotności statystycznej (eGFR CKD-EPI mediana przy przyjęciu = 56,6 vs po roku = 70 [ml/min/1.73m²]; p=0,05). W podgrupie mężczyzn nie odnotowano istotnej zmiany (dla mediany przy przyjęciu i po roku eGFR CKD-EPI = 72 vs 71,5 [ml/min/1.73m²]).

Rycina 32. Ocena wpływu zastosowania CRT na funkcję nerek z uwzględnieniem eGFR CKD-EPI [ml/min/1.73m²] z podziałem na płeć (K-12; M-48)



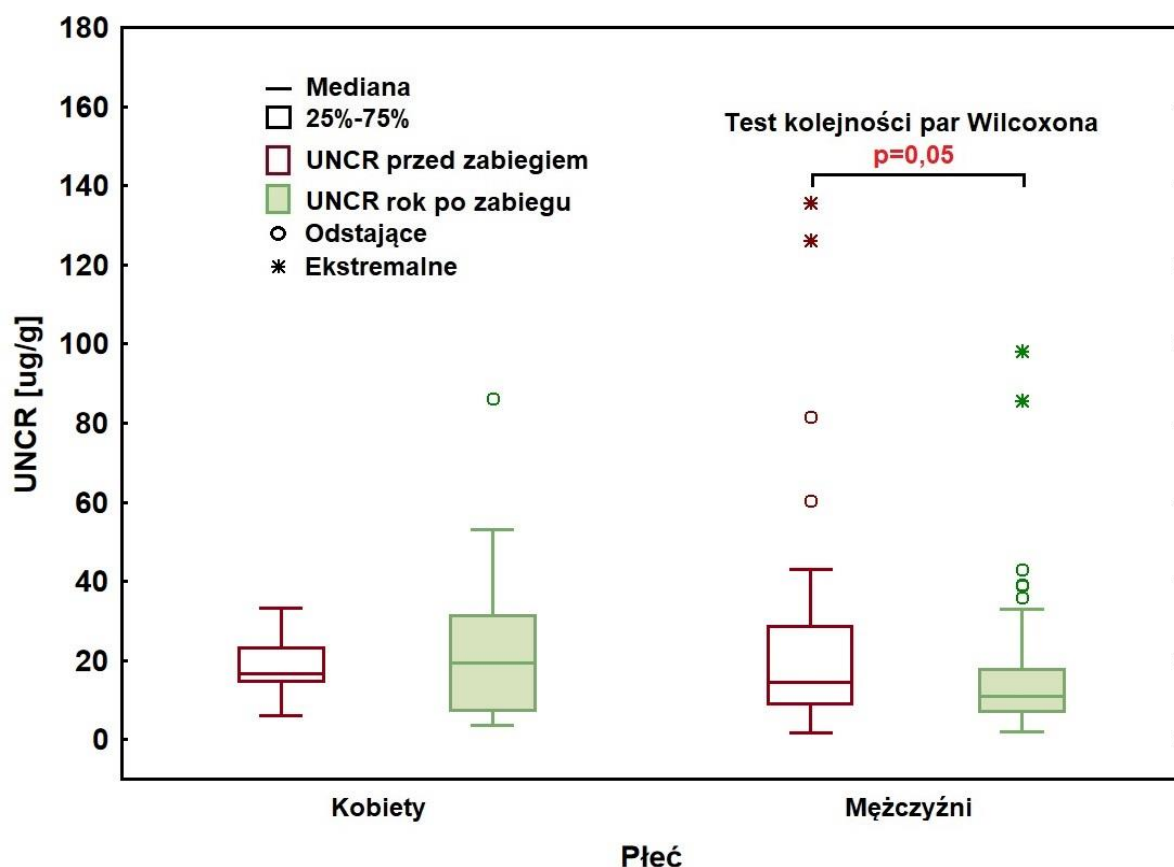
Dane przedstawiono jako medianę, dolny-górny kwartyl (ramka), minimum-maksimum nieodstających (wąsy). eGFR CKD-EPI [ml/min/1.73m²]- przesączenie kłębuszkowe według wzoru eGFR CKD-EPI

4.4.4.2. Poziom albuminy w pojedynczej porcji moczu – UACR oraz UNCR - NGAL w pojedynczej porcji moczu

Kolejnej analizie podlegają parametry oceny funkcji nerek takie jak UACR i UNCR. W ocenie testem kolejności par Wilcoxona, stwierdzono istotny statystycznie spadek poziomu UACR w obydwu podgrupach w rok po zabiegu implantacji CRT ($p= 0,01$ dla kobiet; $p=0,009$ dla mężczyzn).

Ponadto, obserwowano spadek UNCR w podgrupie mężczyzn na granicy istotności statystycznej ($p=0,05$; mediana UNCR przed implantacją = 14,62 i po roku = 10,97 [ug/g]). Analogicznego wyniku nie uzyskano w podgrupie kobiet ($p= 0,63$; mediana UNCR przed implantacją =16,73 po roku 19,41 [ug/g]). Omówione wyniki w formie wykresu ramka wąsy przedstawia Rycina 33.

Rycina 33. Ocena wpływu zastosowania CRT na funkcję nerek z uwzględnieniem UNCR [ug/g] z podziałem na płeć (K-12; M-48)



Dane przedstawiono jako medianę, dolny-górny kwartyl (ramka), minimum-maksimum nieodstających (wąsy), wartości odstające (punkty), wartości ekstremalne (gwiazdka). UNCR [ug/g]- poziom NGAL w pojedynczej porcji moczu.

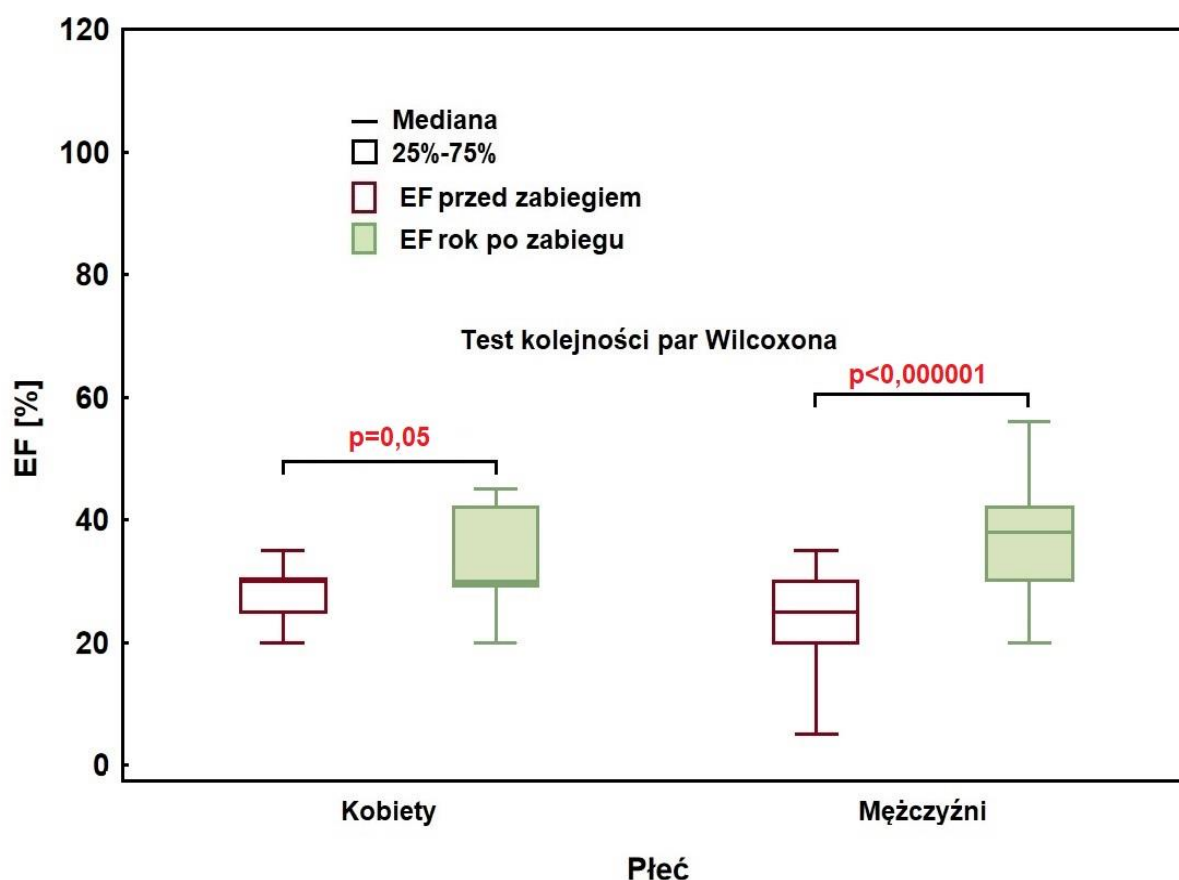
4.4.4.3. Klasa NYHA, Poziom NT-proBNP, frakcja wyrzutowa lewej komory i IVC

W badanych podgrupach obserwowano istotny statystycznie spadek poziomu NT-proBNP po roku (kobiety $p=0,01$; mężczyźni $p=0,0002$).

W zakresie klinicznej oceny wydolności serca NYHA, odnotowano poprawę w grupie mężczyzn na poziomie $p=0,0000003$ i kobiet $p=0,03$.

Co więcej, wyniki istotne statystycznie dla obydwu grup w ocenie, po roku uzyskano dla LVEF. W podgrupie mężczyzn istotność statystyczna została obliczona na poziomie $p=0,000001$ (mediana EF przed implantacją 25 % i po roku 38%), natomiast w podgrupie kobiet uzyskano wartość p równą 0,05 (mediana EF przed implantacją 30% i po implantacji 30%; Rycina 34).

Rycina 34. Ocena wpływu zastosowania CRT na frakcję wyrzutową lewej komory [EF %] z podziałem na płeć (K-12;M-48)



Dane przedstawiono jako medianę, dolny-górny kwartył (ramka), minimum-maksimum nieodstających (wąsy). EF [%] – frakcja wyrzutowa lewej komory

W rok po implantacji, uzyskano również znamienne statystycznie zwężenie żyły głównej dolnej w obydwu podgrupach (IVC dla kobiet $p=0,002$; mediana przy przyjęciu 20; po roku 15 [mm]; IVC dla mężczyzn $p=0,0000008$; mediana przy przyjęciu 21; po roku 15 [mm]).

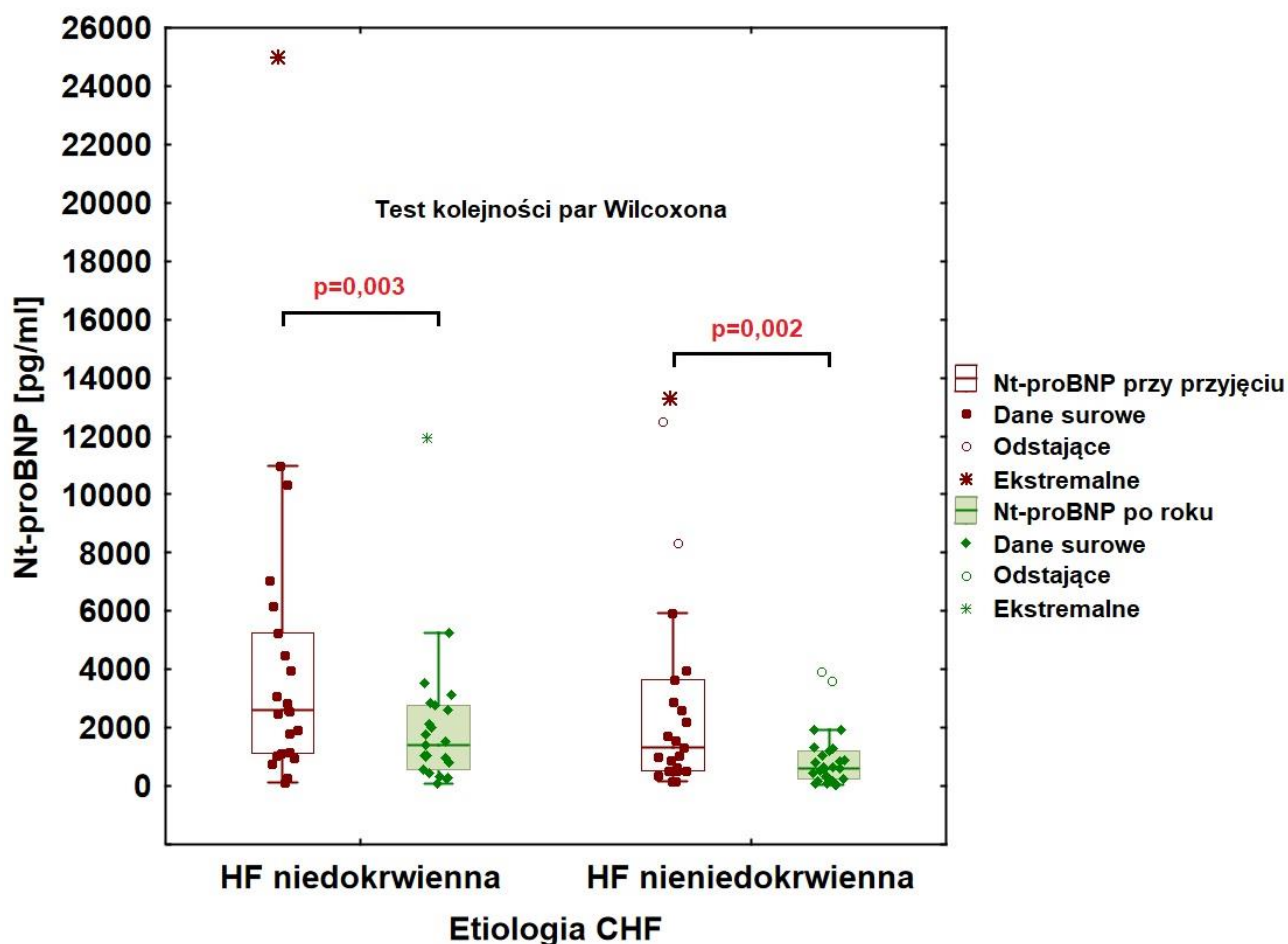
4.4.5. Analiza zmiennych laboratoryjnych i obrazowych oceniających zaawansowanie choroby nerek oraz progresję HF z podziałem na etiologię niewydolności serca ($n=60$; niedokrwienna $n=31$; nieniedokrwienna $n=29$)

Przedmiotem poniższej analizy, jest porównanie zmiennych przy przyjęciu i po roku od implantacji względem etiologii niewydolności serca z podziałem na niedokrwienną i nieniedokrwienną.

Istotnością statystyczną w obydwu podgrupach wyróżniały się frakcja wyrzutowa lewej komory (HF nieniedokrwienna; $p=0,00002$; HF niedokrwienna; $p=0,00007$ oraz wyniki NT-

proBNP (HF nieniedokrwienna; $p=0,002$ mediana przy przyjęciu: 2589, vs po roku: 1417 [pg/ml]; HF niedokrwienna; $p=0,003$ mediana przy przyjęciu : 1326, vs po roku: 617 [pg/ml]; Rycina 35).

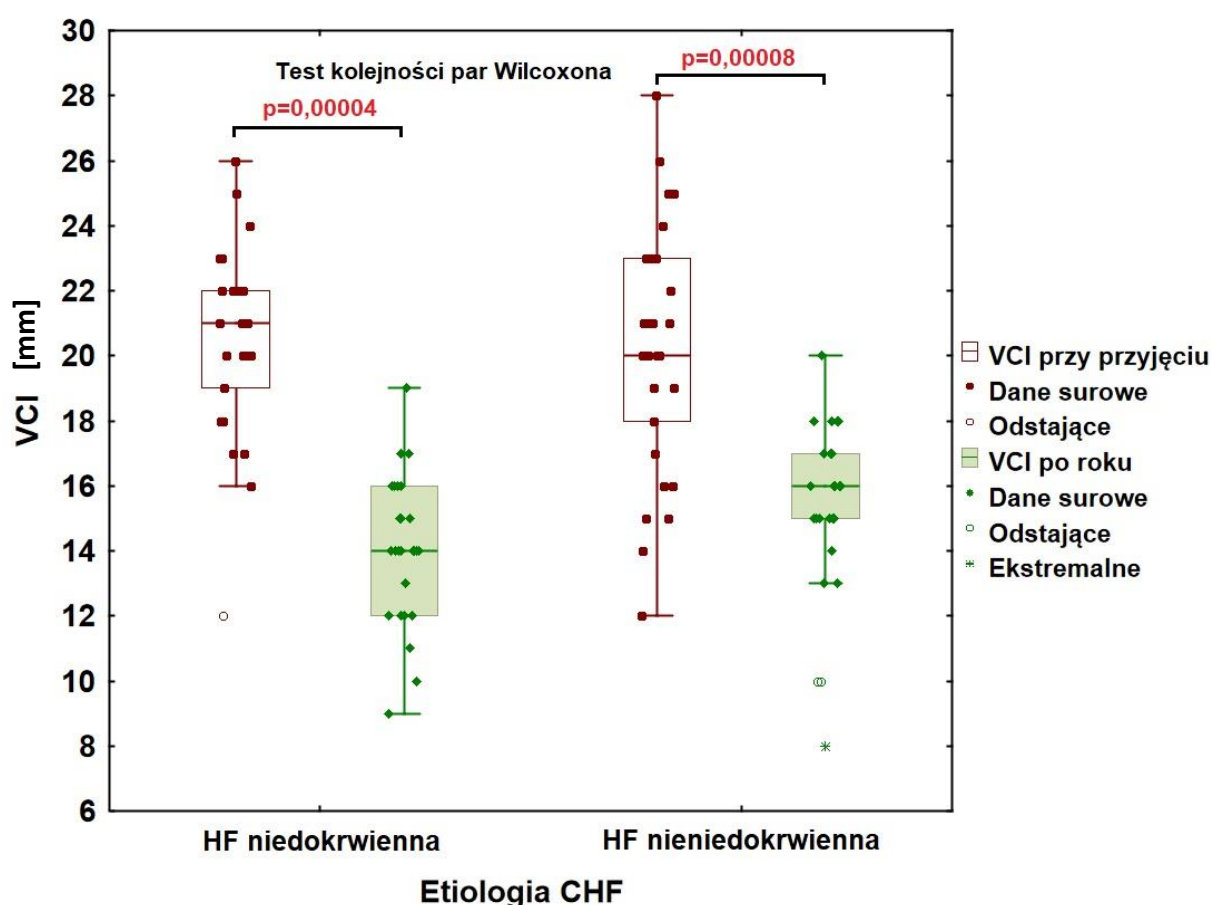
Rycina 35. Ocena wpływu zastosowania CRT na poziom NT-proBNP [pg/ml] z podziałem na etiologię HF.



Dane przedstawiono jako medianę, dolny-górny kwartył (ramka), minimum-maksimum nieodstających (wąsy). **NT-proBNP [pg/ml]**- N-końcowy ekwimolarny fragment prohormonu BNP; **HF**- niewydolność serca; **CHF**- przewlekła niewydolność serca

Wynik szerokości żyły głównej dolnej również okazał się istotny statystycznie dla obydwu podgrup ($p=0,00004$ dla etiologii niedokrwiennej z medianą IVC przy przyjęciu: 21,5 i po roku 14 [mm]; $p=0,00008$ dla etiologii niedniedokrwiennej, mediana IVC przy przyjęciu 20; po roku 16[mm]; Rycina 36).

Rycina 36. Ocena wpływu zastosowania CRT na szerokość i zapadanie się IVC z podziałem na etiologię HF

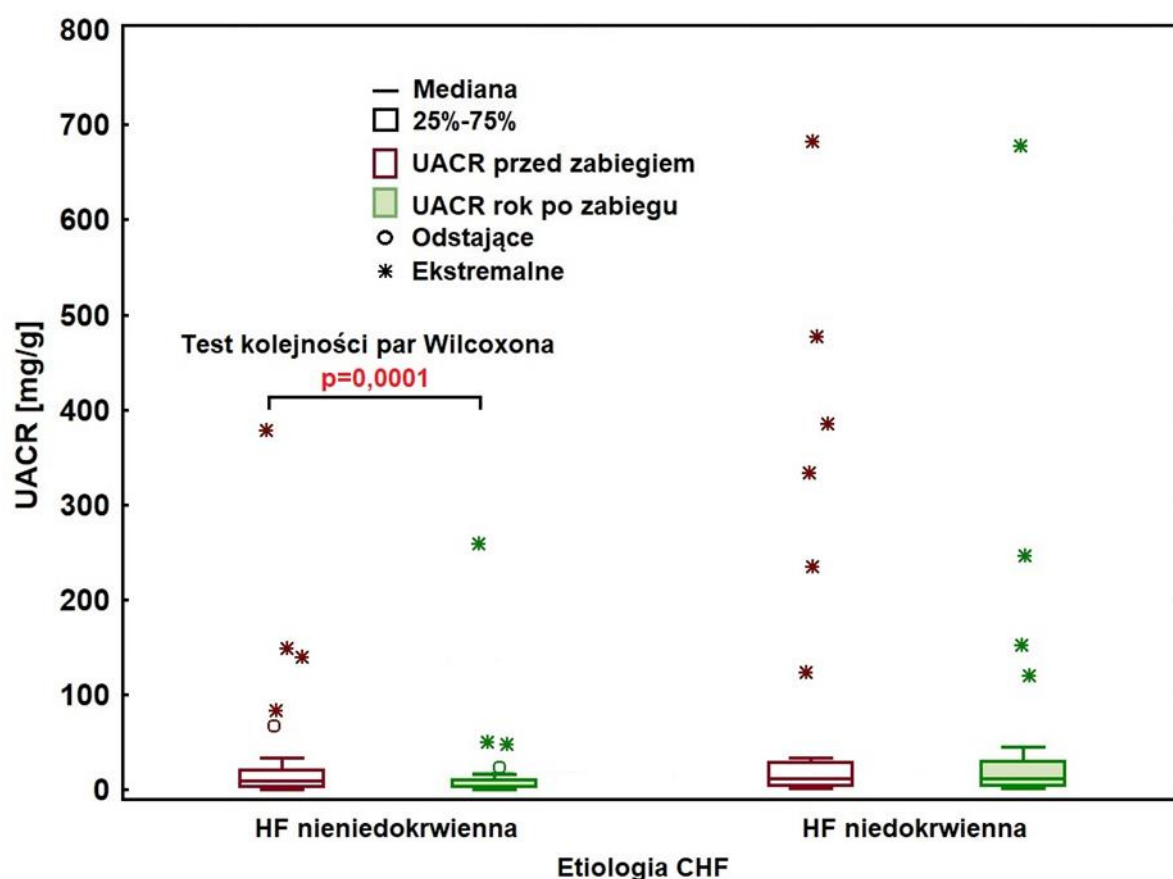


Dane przedstawiono jako medianę, dolny-górny kwartyl (ramka), minimum-maksimum nieodstających (wąsy). HF- niewydolność serca; CHF- przewlekła niewydolność serca. VCI [mm] – szerokość żyły głównej dolnej.

Nie odnotowano istotności statystycznej po 12 miesiącach od implantacji w zmiennych takich jak: sCr - kreatynina w pojedynczej porcji moczu (etiologia nieniedokrwienna $p=0,8$; niedokrwienna $p=0,9$), poziom GFR, UNCR, frakcja LDL cholesterolu czy CRP ($p=ns$ dla obydwu grup).

Wyniki badania UACR w zakresie etiologii niewydolności serca wskazują na istotny statystycznie spadek albuminy w pojedynczej porcji moczu, po roku od implantacji CRT w podgrupie z nieniedokrwienną HF ($p=0,0001$; mediana UACR przed 9,59, po roku 3,38 [mg/g]). Podobnej zależności nie zaobserwowano w podgrupie chorych z HF o etiologii niedokrwiennej ($p=0,21$; mediana UACR przed 12,14 i po roku 11,54 [mg/g]). Graficznie wynik analizy przedstawia poniższy wykres ramka-wąsy (Rycina 37).

Rycina 37. Ocena wpływu zastosowania CRT na poziom UACR z podziałem na etiologię HF



Dane przedstawiono jako medianę, dolny-górny kwartyl (ramka), minimum-maksimum nieodstających (wąsy), wartości odstające (punkty), wartości ekstremalne (gwiazdka). UACR [mg/g] – poziom albuminy w pojedynczej porcji moczu; HF- niewydolność serca; CHF- przewlekła niewydolność serca

4.4.6. Analiza zmiennych laboratoryjnych i obrazowych oceniających zaawansowanie choroby nerek i progresję niewydolności serca z podziałem na współwystępowanie cukrzycy typu 2 (n=60; DM typu 2 n=27)

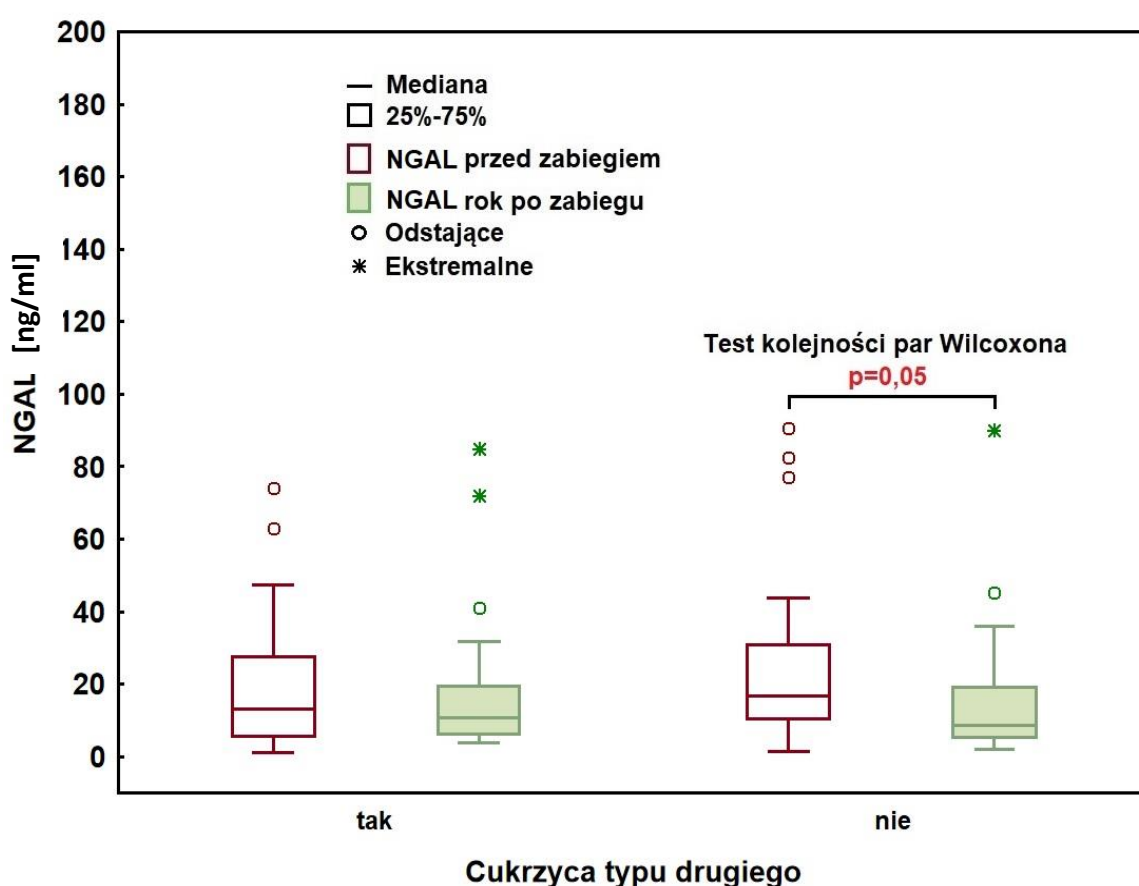
W kolejnej analizie zastosowano podział względem współistnienia cukrzycy (T2DM n=27; chorzy bez T2DM n=33). Parametry, względem których nie odnotowano zmian istotnych statystycznie po roku od implantacji to: sCr – kreatynina w surowicy, eGFR- przesączanie kłębuszkowe, CRP - białko C-reaktywne (p=ns dla obydwu podgrup).

Parametry, których wyniki w ocenie po roku okazały się znamienne statystycznie w obydwu badanych podgrupach to UACR (p=0,03 dla DM typu 2; p=0,01 badani bez DM typu

2), NT-proBNP ($p=0,003$ dla DM typu 2; $p=0,0007$ dla badanych bez DM typu 2) oraz LVEF [%] ($p=0,00004$ dla DM typu 2; $p=0,00002$ dla badanych bez DM typu 2).

Ponadto odnotowano spadek poziomu NGAL na granicy istotności statystycznej w pojedynczej porcji moczu dla chorych bez rozpoznanej cukrzycy typu 2 przy przyjęciu ($p=0,9$; z medianą dla chorych z T2DM: NGAL przy przyjęciu – 13,3; po roku – 10,3 [ng/ml]; $p=0,05$ dla chorych bez T2DM z medianą: NGAL przy przyjęciu - 16,8; po roku - 8,7 [ng/ml]; Rycina 38).

Rycina 38. Ocena wpływu zastosowania CRT na poziom NGAL z podziałem na współwystępowanie cukrzycy

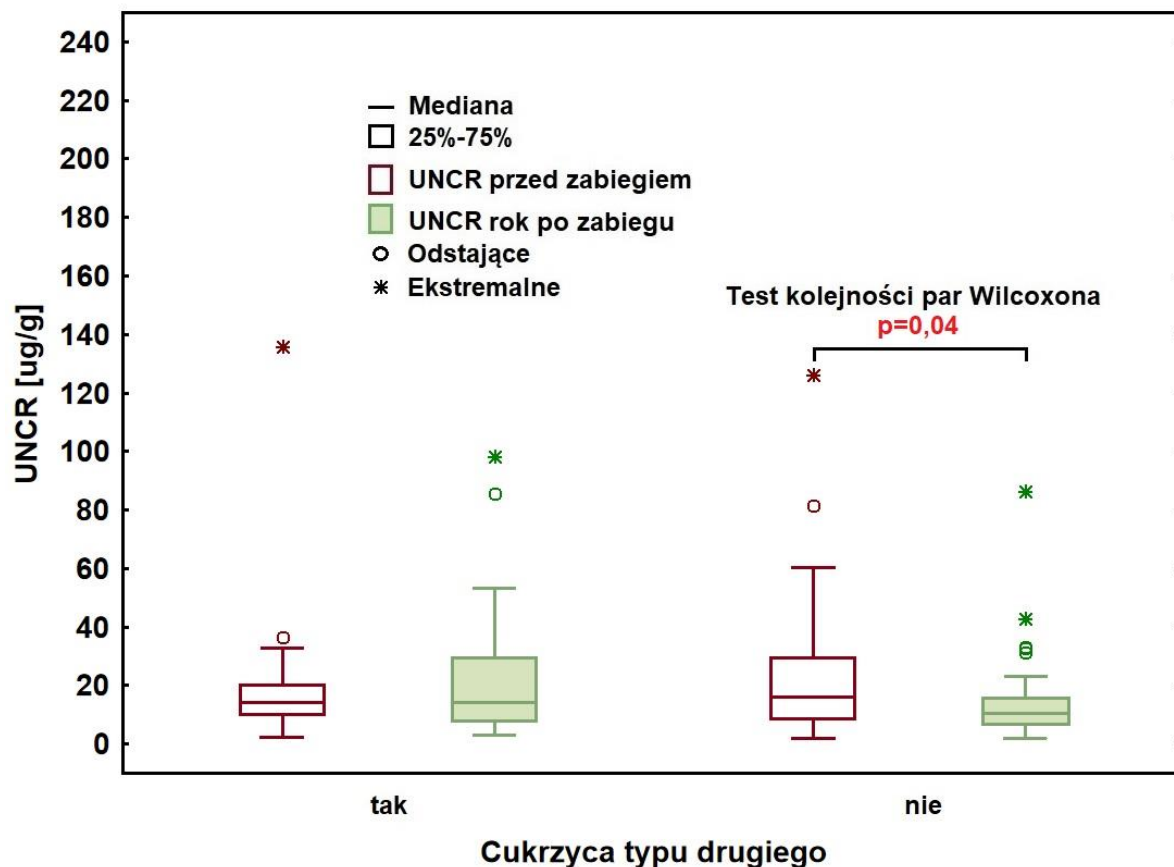


Dane przedstawiono jako medianę, dolny-górny kwartyl (ramka), minimum-maksimum nieodstających (wąsy), wartości odstające (punkty), wartości ekstremalne (gwiazdka). NGAL [ng/ml] - białko związane z żelatynazą ludzkich neutrofilii

Wynik istotny statystycznie uzyskano dla stosunku NGAL do kreatyniny w pojedynczej porcji moczu - UNCR [$\mu\text{g/g}$] względem omawianych podgrup. Uściślając, stwierdzono spadek UNCR dla chorych bez współwystępowania cukrzycy typu drugiego ($p=0,9$; dla T2DM mediana: UNCR przy przyjęciu – 14,25; po roku – 14,29 [$\mu\text{g/g}$]; dla chorych bez T2DM; mediana: UNCR

przy przyjęciu - 16,6; po roku – 10,5 [ug/g]; $p=0,04$). Omawiane wyniki przedstawia poniższy wykres ramka – wąsy (Rycina 39).

Rycina 39. Ocena wpływu zastosowania CRT na poziom UNCR z podziałem na współwystępowanie cukrzycy



Dane przedstawiono jako medianę, dolny-górny kwartył (ramka), minimum-maksimum nieodstających (wąsy), wartości odstające (punkty), wartości ekstremalne (gwiazdka). UNCR [ug/g] – stosunek NGAL w moczu do kreatyniny w moczu

4.4.7. Związek zaimplantowanej elektrody lewokomorowej (czteropolowa vs dwupolowa) z wybranymi zmiennymi oceniającymi funkcję nerek w badanej populacji ($n=60$)

Nie stwierdzono znamiennych różnic między podgrupami w analizie wyników przed implantacją w których kryterium przyporządkowania był rodzaj zaimplantowanej elektrody lewokomorowej. Wyniki przeprowadzone przy użyciu testu U Manna-Whitneya z poprawką na ciągłość, odnoszą się do parametrów nerkowych takich jak sCr, GFR, UACR, UNCR, NGAL ($p=ns$).

Ponadto nie stwierdzono zmienności względem omawianych podgrup, po roku od implantacji CRT. Uwzględniono wyniki istotne statystycznie dla obu grup w zakresie albuminurii (UACR elektroda dwupolowa $p=0,01$; elektroda czteropolowa $p=0,02$).

5. DYSKUSJA

5.1. Wstęp do dyskusji

Implantacja CRT-D jest uznaną metodą profilaktyki pierwotnej i wtórnej nagłego zgonu sercowego, ponadto zastosowanie terapii resynchronizującej poprawia funkcję serca jako pompy. Wyższość omawianej metody nad farmakoterapią, potwierdzają między innymi badania MUSTIC, MIRACLE, PATH-CHF, COMPANION, CARE-HF.^{9,20,23,24,26,44,86}

W przedstawionym badaniu o charakterze prospektywnym i interwencyjnym, oceniono wpływ terapii resynchronizującej na funkcję nerek, jako uznanej metody leczenia niewydolności serca, 12 miesięcy od implantacji CRT. Urządzenia resynchronizujące pracę serca zaimplantowano 89 chorym. Śmiertelność w badanej populacji wyniosła 15,7% (14 osób). W toku analizy 15 chorych (16,85%) zostało zdyskwalifikowanych od oceny zbadanych zmiennych po roku. Jest to odsetek nieco wyższy, niż ten przedstawiony w wynikach badań takich jak MADIT-CRT (5,3 %), czy COMPANION (7%).^{20,24} W badaniach tych jednak, nie brano pod uwagę zmiennych laboratoryjnych, na których wyniki mogą mieć wpływ występujące w przebiegu obserwacji choroby (nowotwór, aktywny stan zapalny), a które wpływają na redukcję grupy w omawianym badaniu. Celem analizy funkcji nerek zastosowano parametry takie jak: UACR definiowane jako stosunek albuminy w pojedynczej porcji moczu do kreatyniny w pojedynczej porcji moczu (uAlb/uCr), stężenie NGAL (uNGAL), wskaźnik UNCR (uNGAL/uCr) oraz przesączanie kłębuszkowe - eGFR według wzoru eGFR-CKD-EPI. Celem oceny wydolności serca, stosowano następujące badania laboratoryjne i obrazowe: frakcja wyrzutowa lewej komory, oceniana według metody Simpson biplane, szerokość IVCmax, klasa NYHA oraz NT-proBNP. W kontekście LVEF, klasy NYHA i śmiertelności z przyczyn sercowo naczyniowych oceniano odpowiedź na terapię resynchronizującą. Ponadto, oceniono szerokość zespołu QRS oraz ilość interwencji wysokoenergetycznych w wybranej populacji.

Wyjściowe wyniki badań wykonanych przed implantacją analizowano w podgrupach, celem charakterystyki badanych. Dla wyselekcjonowanej populacji 74 chorych, wykorzystano następujące metody statystyczne: nieparametryczny test U Manna-Whitneya, test Kruskala-Wallisa H, czy Test zgodności chi-kwadrat (inaczej zwanym testem Pearsona), test t-Studenta z uznaniem istotności statystycznej wybranych zmiennych dla $p < 0,05$. Populację dzielono

względem: przynależności do klasy NYHA, śmiertelności, etiologii niewydolności serca, rodzaju zaimplantowanego urządzenia oraz zastosowanej elektrody lewokomorowej (dwupolowa vs czteropolowa). W niniejszej charakterystyce poza wyżej wymienionymi badaniami ukierunkowanymi na wydolność serca i nerek, brano pod uwagę rutynowe badania laboratoryjne takie jak lipidogram, jonogram, morfologia krwi z rozmazem, kreatynina w surowicy, kwas moczowy i białko C-reaktywne. W toku analiz obliczano również BMI oraz wykonywano pomiar szerokości żyły głównej dolnej z uwzględnieniem jej maksymalnego wymiaru (IVCmax).

5.2. Śmiertelność

W grupie 89 chorych którym zaimplantowano CRT, śmiertelność w trakcie 12 miesięcznej obserwacji wyniosła 15,7% (14 osób). Niewydolność serca była przyczyną 10 zgonów (11,2%). W piśmiennictwie odsetek zgonów z powodu HF u chorych z zaimplantowanym CRT w badanych populacjach oscyluje pomiędzy 3% a 20-25%, w okresie obserwacji od 12 do 30 miesięcy.^{20,24,26,44,}

W naszym badaniu nie zaobserwowano zależności w występowaniu zgonu między wpływem zastosowanego urządzenia (CRT-D vs CRT-P), typem elektrod lewokomorowych, etiologią niewydolności serca (niedokrwienność a nieniedokrwienność), czy współwystępowaniem cukrzycy.

Chorzy zmarli charakteryzowali się bardziej zaawansowaną HF, według oceny klinicznej NYHA ($p=0,005$). Obserwowano również znamienne statystycznie różnice dotyczącą szerokości żyły głównej dolnej ($p=0,00003$). Może to przemawiać za wiarygodnością ultrasonograficznego badania IVC, jako narzędzia oceniającego hiperwolemy i korespondującego z klasą NYHA, szczególnie w jej zaawansowanych stadiach.

Jednocześnie, różnicy istotnej statystycznie nie zaobserwowano w ocenie frakcji wyrzutowej (LVEF), czy stężenia we krwi N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP). Co istotne, u chorych zmarłych w stosunku do pozostałej populacji, stwierdzono wyższe wartości kreatyniny w surowicy krwi ($p=0,02$), albuminy w pojedynczej porcji moczu - UACR ($p=0,05$) oraz obniżony poziom przesączania kłębuszkowego według

wzoru eGFR-CKD-EPI ($p=0,03$). Za wiarygodnością uzyskanych wyników przemawia brak istotnej statystycznie różnicy w poziomie BMI między omawianymi grupami.^{63,69}

Wydaje się, że ocena parametrów nerkowych może mieć wyższą, obiektywną wartość rokowniczą w grupie badanej z przewlekłą niewydolnością serca (HFrEF) i zespołem sercowo-nerkowym typu II, aniżeli ocena frakcji wyrzutowej lewej komory. Wielośrodkowe badanie CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity), potwierdza znaczenie wartości prognostycznej albuminurii w śmiertelności ogólnej, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz powtórnych hospitalizacji u pacjentów z HF.¹⁰⁴ Podobnego wyniku nie uzyskano dla eGFR i kreatyniny z uwagi na możliwość błędu systematycznego w szacowaniu przesączania kłębuszkowego, co więcej bez znaczenia dla zaawansowania albuminurii w populacji badania CHARM była LVEF.^{36,77,104}

5.3. Aspekty kliniczne i rokownicze badanej populacji przed implantacją, względem etiologii i klinicznego zaawansowania HF

W badaniu uzyskano niemalże jednorodny podział chorych na etiologię niedokrwienną i nieniedokrwienną (55% vs 45%; $n=89$). Analogiczny stosunek populacji, można zaobserwować w badaniach MADIT-CRT i REVERSE.^{20,83} Etiologia niedokrwienna niewydolności serca badanych, charakteryzowała się wyższym wyjściowym poziomem kreatyniny w surowicy krwi oraz istotną statystycznie niższą wartością przesączania kłębuszkowego. Nie odnotowano istotnych różnic w analizie UACR i UNCR. Jednocześnie w obydwu grupach wynik BMI był zbliżony (mediana, dla etiologii nieniedokrwiennnej: 28,73 (min. – max: 20,07-48,44) vs niedokrwienna 27,94 (min.-max: 18,34-44,46)[kg/m²]).

Istotnie, statystycznie lepsze wyniki lipidogramu obserwowano u pacjentów z niedokrwienną etiologią HF (cholesterol całkowity [mg/dl] $p=0,02$; LDL [mg/dl]: $p=0,03$; HDL [mg/dl]; $p=0,04$). Ponadto w tej grupie chorych, w badaniu morfologii krwi z rozmazem, stwierdzono niższą ilość płytek krwi ($p=0,002$). Z literatury wynika, że spadek poziomu płytek krwi występuje często u chorych, którym implantowano stenty. Spadek ilości tych elementów morfotycznych, może również wynikać z obniżonej produkcji płytek, lub też zwiększonej ich apoptozy.⁸² Natomiast korzystniejszy profil lipidowy w grupie chorych o etiologii wieńcowej

HF, jest zapewne związany z wyjściową, bardziej rygorystyczną kontrolą stężeń lipidów i bardziej agresywną terapią hipolipemizującą.

W przypadku pozostałych zmiennych, oceniających zaawansowanie niewydolności serca takich jak: NT-proBNP, klasa NYHA, frakcja wyrzutowa lewej komory i szerokość IVC nie uzyskano porównań istotnych statystycznie w wybranych populacjach. Co świadczy o jednorodności podgrup względem zaawansowania niewydolności serca.

W toku analizy zaobserwowano dodatnią korelację wyższych wartości sCr oraz obniżonego eGFR z klasą klinicznego zaawansowania niewydolności serca NYHA w badanych podgrupach, przed implantacją CRT. Zależności dotyczą istotnych statystycznie różnic standardowych parametrów oceniających funkcję nerek między klasami NYHA: IV ambulatoryjną a II ($p=0,02$) i III ($p=0,03$) dla sCr, eGFR CKD-EPI, z przewagą na granicy istotności dla klasy II NYHA w porównaniu do klasy IV ambulatoryjnej ($p=0,05$). Dla biomarkera NGAL w pojedynczej porcji moczu zaobserwowaliśmy istotnie statystycznie niższy poziom UNCR dla klasy NYHA II w porównaniu do klasy III ($p=0,02$).

Badanie szerokości żyły głównej górnej, jako parametru oceniającego przewodnienie między klasami NYHA, może przemawiać za bardziej zaawansowanym stadium HF (różnice między grupami: NYHA IV amb. vs klasa III ($p=0,0007$) i II ($p=0,002$)).

Co ciekawe w omawianej obserwacji, nie stwierdziliśmy różnic istotnych statystycznie w ocenie frakcji wyrzutowej lewej komory, poziomie peptydu natriuretycznego w surowicy krwi, czy też UACR.

Wartość prognostyczna przedstawionych wyników znamienności statystycznej kreatyniny w surowicy krwi i eGFR bezpośrednio odnosi się do swoistej definicji stężeń kreatyniny w surowicy krwi. Parametry te, jak powszechnie wiadomo, są uwarunkowane płcią, wolemią, całkowitą masą mięśniową i stosowaną farmakoterapią, co w przypadku chorych z HF dodatkowo pogarsza wiarygodność wyniku. Przesączanie kłębuszkowe natomiast jest skorelowane ujemnie z wartością kreatyniny w surowicy krwi.^{63,64,69} Jednocześnie jednak, jest to najpowszechniejszy parametr używany do oceny funkcji nerek. Wynik analizy przedstawiający populację w klasie NYHA IV ambulatoryjnej, jako tej z najbardziej

zaawansowanym przewlekłym zespołem sercowo nerkowym typu II (ocenianym na podstawie poziomu kreatyniny i eGFR), podkreśla zaawansowanie kliniczne choroby. Dla poprawy wiarygodności wyniku należy zaznaczyć, iż BMI w poszczególnych klasach NYHA, nie różniło się w stopniu istotnym statystycznie ($p=0,9510$; NYHA II mediana 28,52 (20,07-44,46) NYHA III mediana: 28,06 (18,34-39,45); NYHA IV amb. mediana: 27,94 (22,77-48,44)).

Godny uwagi wydaje się uzyskany wynik analizowanych podgrup poziomu NGAL w pojedynczej porcji moczu (UNCR), ponieważ różnice istotne statystycznie występują tylko między klasami o niższym zaawansowaniu klinicznym choroby. Może być to związane z faktem mniejszego uszkodzenia cewki dystalnej kłębuszka nerkowego u chorych w klasie NYHA II. Niniejsza obserwacja może potwierdzać czułość NGAL jako biomarkera, służącego do oceny wczesnego stadium rozwoju zespołu sercowo nerkowego oraz jego wartości prognostycznej w CRS typu II.^{36,37,59}

Na podstawie analiz omówionych parametrów, można stwierdzić, że zaawansowanie kliniczne choroby w ocenie NYHA, jak i niedokrwienna etiologia niewydolności serca koreluje dodatnio z wyższym poziomem kreatyniny w surowicy. Ocena zaawansowania niewydolności serca w odniesieniu do zaawansowania choroby nerek przy użyciu parametrów takich jak: sCr, GFR czy UNCR, wydaje się być metodą o większej czułości względem klas NYHA, aniżeli ocena EF czy NT-proBNP. W kolejnych badaniach, celem obiektywizacji podziału chorych na klasy NYHA można posłużyć się sześciominutowym testem korytarzowym, czy badaniem spiroergometrycznym z analizą wymiany gazowej.^{44,86}

5.4. Powtórne hospitalizacje

W badanej grupie 80 chorych w 12 miesięcznej obserwacji, odnotowano trzydzieści hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Przeważająca ilość hospitalizacji wystąpiła u chorych zmarłych (21 hospitalizacji, dla $n=14$). W niniejszej analizie stosunek hospitalizacji zmarłych do pozostałych badanych, oceniany procentowo wynosi 70:30 (Ryc. 21). Wyniki dużych badań klinicznych, mówią o odsetku hospitalizacji w grupie pacjentów z zaimplantowanym CRT od 11-18%.^{20,26,44,83} Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż w naszym badaniu 42 chorych nie było hospitalizowanych w przeciągu 12 miesięcy obserwacji, a 9 hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF stwierdzono u 4 chorych. Wydaje się, że powyższe

wyniki bezpośrednio korespondują z krzywą zaawansowania HF według Gheorghiade et al. (Ryc. 1), która odnosi się do progresji niewydolności serca związanej z częstością hospitalizacji a pogarszaniem się funkcji miokardium w czasie.³⁰

5.5. Problematyka oceny wpływu terapii resynchronizującej na funkcję serca i nerek

5.5.1. Wpływ czynników modyfikowalnych i niemodyfikowalnych na zastosowaną terapię resynchronizującą

Dla podkreślenia znaczenia doboru kandydatów do zastosowania terapii resynchronizującej, warto wspomnieć o tym, co determinuje jak najlepszą odpowiedź na omawiane leczenie inwazyjne. Kluczowe w tym względzie jest spełnienie kryteriów wskazań do implantacji CRT przedstawionych wcześniej na Rycinie 2. W subanalizie badania MADIT-CRT (w której wyodrębniono pacjentów z LBBB, RBBB i niespecyficznymi zaburzeniami przewodnictwa śródkomorowego), wykazano spowolnienie progresji HF oraz redukcję arytmii komorowych w grupie chorych z LBBB. Ponadto wspomnianą populację w porównaniu do nie-LBBB, charakteryzował 53% spadek ryzyka zdarzeń związanych z zaostrzeniem HF lub zgonem.²⁰

Badana grupa w swojej charakterystyce, wykazuje podobieństwa do tych opisywanych w analizowanych badaniach, pod względem podziału na płeć badanych (mężczyźni - 79%; w cytowanych badaniach średnio 70%) i nieznacznie wyższą, aniżeli opisywane (<65), średnią wieku równą 68 lat.⁸⁵ Jednakże, aktualna literatura nie wyodrębnia podeszłego wieku, jako czynnika mającego wpływ na odpowiedź na terapię resynchronizującą.⁸⁷ Inaczej kwestia ta przedstawia się w odniesieniu do płci. Morfologia LBBB była wskazaniem do implantacji u 74,2% pacjentów z LBBB. Stuprocentowy odsetek stymulacji prawokomorowej i inne zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego z QRS>130 ms, stanowiły kolejno 19,1% i 6,8% zakwalifikowanych do badania. Średnia szerokość zespołu QRS, oceniona u chorych bez stymulacji RV przed implantacją wynosiła 166 ms, (Tabela 4). Wyniki te są zbliżone do analizowanych badań (COMPANION, MADIT-CRT, REVERSE).^{20,24,83}

Obecnie uważa się, że kluczowym dla optymalnej odpowiedzi na terapię resynchronizującą jest efekt maksymalnego możliwego zwężenia zespołu QRS po zabiegu,

najlepiej o morfologii QRS zbliżonej do bloku prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB).⁸⁴ Co więcej, w metaanalizie Ma, Jing et al. odnotowano korelację pomiędzy szerokością zespołu QRS a poprawą LVEF.⁸⁵ W badanej populacji szerokość zespołów QRS oceniona w elektrokardiogramie wykonanym po roku wyniosła $135,06 \pm 12,73$ (mediana: 130 z wynikiem $p < 0,0001$). Ponadto średnia frakcja wyrzutowa lewej komory, przy włączeniu do badania wynosiła 25%, natomiast mediana LVEF po roku to 36%. Ocena wyjściowej LVEF nie odbiega od tej, opisywanej w badaniach (min.-max. 23% - 27%).^{20,22,24,26,28,44,83,84,85}

Udowodnionym czynnikiem pogorszenia klinicznej i echokardiograficznej odpowiedzi na terapię resynchronizującą w kardiomiopatii niedokrwiennej, jest implantacja elektrody lewokomorowej w okolicy blizny pozawałowej. W szczególności, jeżeli blizna zlokalizowana jest na ścianie tylna-bocznej lub bocznej. Są to miejsca zalecane do umiejscowienia elektrody LV, ze względu na najkorzystniejszy wpływ na hemodynamikę ściany bocznej lewej komory w trakcie stymulacji. W omawianej sytuacji obecność zwłókniałej tkanki w obrębie blizny i jej właściwości, prowadzą do braku odpowiedzi elektrycznej i mechanicznej na stymulację LV. Rozwiązaniem tej sytuacji może być zastosowanie lewokomorowych elektrod czteropolowych z optymalizacją wektorów stymulacji na elektrodzie LV, pomiędzy elektrodą prawokomorową a lewokomorową oraz modulowaniem opóźnienia RV-LV. Kolejnym atutem elektrod czteropolowych jest fakt iż, wraz ze wzrostem możliwości wyboru dipola stymulującego, wzrasta szansa na znalezienie optymalnej konfiguracji, która zagwarantuje skuteczną stymulację LV i jednocześnie nie będzie powodować niekorzystnego efektu stymulacji przepony.^{16,23,27,88,89}

Ostatnim, lecz jakże istotnym czynnikiem mającym bezpośredni wpływ na zastosowaną terapię resynchronizującą, jest odsetek stymulacji obukomorowej, który według zaleceń powinien być zbliżony jak najbliżej 100%. Wytyczne ESC 2013 dotyczące stymulacji serca i terapii resynchronizującej, wskazują na redukcję śmiertelności w populacjach chorych ze stymulacją BiV przekraczającą 98% wszystkich zespołów komorowych.^{20,27} Najczęstszą przyczyną utraty stymulacji resynchronizującej jest migotanie przedsionków, ze złą kontrolą częstości rytmu komór. Jednakże inne zaburzenia rytmu serca, takie jak tachyarytmie przedsionkowe, komorowe (w tym również nieutrwalone częstoskurcze komorowe lub

ektopie komorowe) mogą prowadzić do zaostrzenia niewydolności serca i co za tym idzie pogorszenia odpowiedzi na zastosowane leczenie inwazyjne.²⁷

Należy również zwrócić uwagę na możliwe dysfunkcje związane z urządzeniem lub elektrodami, (przemieszczenie się elektrody, uszkodzenie elektrody, późny blok wyjścia), czy też te związane z programowaniem urządzenia (za długi odstęp AV, niedoczulłość przedsionkowa, nieprawidłowe działanie funkcji „mode switch”, zbyt długi okres refrakcji przedsionkowej po pobudzeniu komory - PVARP).⁹⁰ Dlatego też jedną z głównych ról lekarza kontrolującego kardiologiczne urządzenia wszczepialne jest wnikliwa analiza odsetka stymulacji i potencjalnych przyczyn jej obniżenia. W przypadku nieskuteczności leczenia zachowawczego, kluczowym jest wskazanie zabiegowych metod leczenia takich jak ablacja: węzła AV, komorowych zaburzeń rytmu serca, czy krioablacja ujść żył płucnych.^{27,89} W badanej grupie, po roku, średni odsetek stymulacji biwentrykularnej wyniósł 97,4%. Aby uzyskać tak wysoki odsetek stymulacji stosowano w leczeniu zarówno metody farmakologiczne (beta adrenolityki w dawkach maksymalnych - tolerowanych, digoksyna pod kontrolą stężeń leku, amiodaron, iwabradyna), jak i inwazyjne.^{9,27,76,89}

W badaniu MADIT-CRT w okresie 3 lat, monitorowano grupy chorych z zaimplantowanym ICD i CRT w klasach NYHA I i II. U chorych z CRT-D i odsetkiem stymulacji $\leq 90\%$ całkowite ryzyko HF lub zgonu, było porównywalne do populacji z ICD. Jednak każdorazowy wzrost odsetka stymulacji BiV o 1% był związany z 6% redukcją ryzyka zaostrzeń niewydolności serca lub zgonu. Co więcej u chorych z $\geq 97\%$ odsetkiem stymulacji, stwierdzono spadek ryzyka zaostrzeń HF i zgonu o połowę w porównaniu do tych z BiV $< 97\%$.^{20,90}

5.5.2. Znaczenie kliniczne, diagnostyczne oraz rokownicze biowskaźników oraz standardowych parametrów oceny funkcji nerek

5.5.2.1. Albumina w pojedynczej porcji moczu [UACR] – problematyka

Jak już wcześniej wspomniano, albuminuria w ocenie UACR, jest czułym parametrem oceny funkcji nerek o potencjalnym istotnym znaczeniu rokowniczym. W niniejszym badaniu oceniano poziom albumin w pojedynczej porcji moczu (UACR). W badanej populacji po 12

miesiącach od implantacji CRT uzyskano spadek stężenia UACR o wartości na poziomie istotności statystycznej: $p=0,0008$ (Tab.14). W podziale badanej populacji na podgrupy istotne statystycznie wyniki obniżenia stężenia UACR obserwowano u badanych z nieniedokrwienną HF ($p=0,0001$; Ryc. 37) w porównaniu z niedokrwienną HF. Wyniki istotne statystycznie, jednak bez różnic w podgrupach stwierdzono w podziałach ze względu na płeć, współwystępowanie cukrzycy oraz rodzaj zaimplantowanej elektrody LV.

Dla uzasadnienia wiarygodności wyników albuminy w moczu, wykonywano rutynowo pomiar białka C-reaktywnego, nie wykazując istotności statystycznej przed implantacją i po 12 miesiącach, tym samym wykluczając potencjalny wpływ stanu zapalnego na poziom stężenia albumin w moczu.^{63,64} Przyporządkowując chorych względem klasyfikacji KIDIGO, nie odnotowano istotnych różnic w kategoriach trwałej albuminurii A1-A3 w ocenie przed implantacją i po roku. Jednocześnie jednak należy zaznaczyć, że wartości referencyjne poszczególnych klas są bardzo szerokie i nie definiują zmian przekraczających wartości referencyjne albuminurii według KIDIGO.⁶⁴

Wyniki te jednak, ze względu na ich udokumentowaną w badaniu czułość względem podgrup (szczególnie w podgrupie z podziałem chorych na etiologię HF), mogą mieć istotne znaczenie rokownicze w tej populacji chorych. Szczególnej uwagi wymaga wynik stężenia UACR w grupie chorych z niedokrwienną etiologią niewydolności serca. Mianowicie w toku analiz zaobserwowano tendencję spadkową UACR po 12 miesiącach, jednak w odróżnieniu do wyniku etiologii nieniedokrwiiennej, nie uzyskano w tej grupie zmiany znamiennej statystycznie. W perspektywie albuminurii jako czynnika niekorzystnego rokowania, związanego ze zwiększonym ryzykiem zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, brak niekorzystnej tendencji wzrostowej UACR, jest też czynnikiem poprawy rokowania w czasie.⁶⁸ Badania takie jak PEACE, GISSI-Heart Failure trial, Valsartan in Heart Failure Trial (Val-HeFT), HOPE, CHARM, podkreślają znaczenie albuminurii, jako niezależnego od nadciśnienia tętniczego, cukrzycy czy eGFR markera prognostycznego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.^{66,67,68,78,79} Co więcej, badania Solomon et al., czy Gerstein et al. podkreślają znaczenie rokownicze UACR, nawet w przypadku stężenia albumin w granicach normy przyjętej standardowo w wartościach referencyjnych.^{67,68} W pracy Solomon et al. podzielono pacjentów na tych z najniższymi, niskimi, średnimi i wysokimi wartościami UACR

zachowanymi w granicach przyjętych norm. Zaobserwowano wprost proporcjonalną zależność między wzrostem albuminurii a ilością zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, stwierdzając najwyższą śmiertelność u chorych z „wysoką normą” UACR. Co ciekawe, zależność ta występuje zarówno w populacjach z $GFR < 60 [mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}]$ jak i u tych z uznaną jako prawidłowa, wartością $GFR (>60 [mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}])$.⁶⁸

W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono prac odnoszących się do wpływu zastosowanej terapii resynchronizującej na albuminurię (w ocenie UACR) w 12 miesięcznej obserwacji. Praca Gali-Błądzińskiej et al., której przedmiotem analizy jest część omawianej w niniejszej pracy populacji w obserwacji 48 godzinnej od zaimplantowanego urządzenia resynchronizującego (w latach: 2016-2018), podkreśla korelację pomiędzy poprawą w klasie NYHA a obniżeniem się albuminurii i stężenia potasu po zabiegu, co może być subklinicznym wskaźnikiem poprawy funkcji nerek.⁷⁷

Na podstawie uzyskanych wyników oraz analizy piśmiennictwa można stwierdzić że, oznaczanie albuminy w pojedynczej porcji moczu przy użyciu UACR u chorych z niewydolnością serca, a w szczególności u tych z zaimplantowanym urządzeniem resynchronizującym jest tanią, łatwą w badaniu i dostępną metodą oceny rokowania. Jest to wczesny biomarker choroby nerek i rozsianej dysfunkcji śródbłónka zarówno u chorych z cukrzycą jak i bez niej.⁶⁸ Wydaje się, że najbardziej optymalną opcją monitorowania stanu chorych jest systematyczne, seryjne oznaczanie poziomu UACR z porannej porcji moczu. Badanie to niezależnie od eGFR pozwala na ocenę funkcji nerek i progresji choroby sercowo-naczyniowej w populacji chorych z zespołem sercowo-nerkowym typu II. Niniejsza obserwacja i jej kliniczne zastosowanie, może mieć bezpośredni wpływ na szybkość reakcji kardiologa względem wzrostu albuminurii, już w warunkach ambulatoryjnych, a poprzez modyfikację farmakoterapii może prowadzić do uniknięcia zaostrzeń niewydolności serca, czy nerek w populacji chorych z HF.

5.5.2.2. NGAL w pojedynczej porcji moczu [UNCR] -problematyka

Na podstawie analiz wykonanych przy przyjęciu i po 12 miesiącach od implantacji CRT w grupie 60 chorych, nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian poziomu białka związanego z żelatynazą neutrofili w moczu w stosunku do kreatyniny w moczu. Po

wyodrębnieniu populacji na podgrupy tendencje obniżenia UNCR na granicy istotności statystycznej zaobserwowano w populacji mężczyzn ($p=0,05$) w porównaniu z populacją kobiet, 12 miesięcy po zabiegu implantacji CRT. Natomiast różnica istotna statystycznie w stężeniu białka NGAL, wystąpiła w populacji chorych bez współwystępowania cukrzycy typu 2 (mediana UNCR przy przyjęciu - 16,6; po roku – 10,5 [ug/g] $p=0,04$) w porównaniu do tych ze współistniejącą T2DM (UNCR przy przyjęciu mediana: – 14,25; po roku – 14,29 [ug/g] $p=ns$).

Badanie Bennett al. i Gali-Błądzińskiej et al. wskazują na różnice względem płci wyodrębniając wyższe stężenie UNCR w populacji kobiet.^{91,92} Jest to prawdopodobnie związane z niższym wydzielaniem kreatyniny w pojedynczej porcji moczu u kobiet.⁹² Stwierdzono ponadto zależność UNCR względem wieku subpopulacji.⁹¹ Podobną analogię można zaobserwować w naszym badaniu (średnia wieku kobiety: 74,05 vs mężczyźni: 67,22). Powyższy wynik może być więc związany z przedstawionymi czynnikami niemodyfikowalnymi i nie ma istotnej wartości diagnostycznej i rokowniczej.

Nielsen et al. na podstawie 3,5 letniej obserwacji w grupie 177 chorych z T2DM i prawidłowym eGFR, stwierdził iż uNGAL koreluje dodatnio z UACR. Co więcej zaobserwował, iż uNGAL wyprzedza pojawienie się albuminurii w klasach A2-A3, a wyższe stężenia uNGAL były związane z szybszym pogorszeniem funkcji nerek. Jednocześnie zakładano, że blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) obejmuje zarówno kłębuszek jak i kanaliki nerkowe.⁵¹ W naszym badaniu spadek poziomu UNCR po 12 miesiącach u chorych bez cukrzycy, również dodatnio koreluje z UACR, ponadto odnotowano spadek UACR w populacji z T2DM ($p=0,03$ dla DM typu 2; $p=0,01$ bez DM t.2). Można więc wnioskować, że w badanej subpopulacji bez cukrzycy, uszkodzenie w obrębie kanalik dystalnego, kłębuszka nerkowego jest mniejsze i może być związane z lepiej wyrażonymi procesami regeneracyjnymi.³⁶ Podobny wniosek odnosi się do uzyskanego w analizach przy przyjęciu wyniku UNCR oceniającego różnice stężeń białka między grupami w wyjściowych klasach NYHA II a III (Rycina 26). Analiza dotycząca poziomu NGAL w pojedynczej porcji moczu jest bardzo obiecująca, jednak nie pozwala wskazać jednoznacznie zastosowania UNCR w codziennej praktyce, jako biomarkera mającego wartość prognostyczną w przewlekłym CRS typu II. W związku z powyższym wydaje się, że uznanie omawianego parametru jako metody diagnostycznej, wymaga dalszych analiz w tej populacji.

5.5.2.3. Czy standardowe parametry funkcji nerek (eGFR, sCr) mają znaczenie rokownicze w HF z CRS typu II?

W badanej populacji nie udowodniono istotnych statystycznie zmian zarówno w poziomie eGFR jak i kreatyniny w surowicy po 12 miesiącach od implantacji CRT. Zmianę wartości eGFR na granicy istotności statystycznej uzyskano jedynie w subpopulacji kobiet ($p=0,05$). Wyniki podziału chorych na podgrupy z uwzględnieniem klasyfikacji KIDIGO G1-G5, również nie mają znaczenia statystycznego. Badania te, pomimo swojej powszechności są późnym wykładnikiem uszkodzenia funkcji nerek i w szczególności u pacjentów z HF nie powinny, jako jedyne, służyć do oceny rokowania.^{34,80}

Należy również uwzględnić zjawisko potencjalnej hiperfiltracji kłębuszkowej, które może wystąpić w populacji chorych z T2DM. Ujawnienie się fazy hiperfiltracji u chorych z T2DM jest uzależnione od wielu czynników i chorób współistniejących. Jednym z nich może być nefroprotektoryjny efekt działania leków z grupy ACEI i ARB.¹⁰⁵ Ze względu na mnogość zmiennych mogących wpływać na wyniki eGFR i sCr, nie wydaje się że te klasyczne parametry mogą mieć istotną wartość rokowniczą w HF z CRS typu II.

5.5.3. Znaczenie kliniczne i diagnostyczne uzyskanych wyników oceny wydolności serca na rokowanie w HF

W ocenie badanej populacji można stwierdzić, że na podstawie typowych parametrów oceny wydolności serca w badanej grupie, czyli średniego wzrostu frakcji wyrzutowej lewej komory o 12% ($p=0,000001$), NT-proBNP ([pg/ml] mediana: 1942 vs 897 $p=0,000009$) oraz funkcjonalnej klasy NYHA ($p=0,00000002$) uzyskano bardzo dobrą odpowiedź na zastosowaną terapię resynchronizującą. Dodatkowy parametr oceniający przewodnienie taki, jak poszerzenie żyły głównej dolnej ($p=0,00008$; VCI_{max} [mm] mediana: przy przyjęciu 21; po 12 miesiącach 17), również przemawia za korzystną odpowiedzią na CRT.

Spośród dużych randomizowanych, analizowanych badań tylko w badaniu CARE-HF oraz MIRACLE (po 18 i 6 miesiącach), odnotowano średnią zmianę LVEF w czasie, która wynosi kolejno 6,9% i 4,6%. W badaniu MADIT-CRT odnotowano zmianę LVEF u chorych z CRT na poziomie istotności $p<0,001$.^{20,22,23,24,26,28,44,83,86} W pracy Rickard et al. ($n=112$) oceniano

związek odpowiedzi na terapię resynchronizującą i wzrostu LVEF do szerokości zespołu QRS. W grupie responderów stwierdzono poprawę EF o średnio 13%.⁹⁴ Jeżeli chodzi o klasę NYHA wyniki są zbliżone do tych opisywanych w literaturze.²⁶ Ponadto w badaniu CARE-HF wykazano spadek NT-proBNP na poziomie istotności statystycznej ($p < 0.002$) w obserwacji 18 miesięcznej.²⁶ W wymienionych badaniach nie znaleziono danych dotyczących oznaczania szerokości IVC.

Odnosząc się do podziału względem płci badanych, zwraca uwagę wynik istotności statystycznej: NT-proBNP po roku w obydwu podgrupach (kobiety $p = 0,01$; mężczyźni $p = 0,0002$) oraz szerokości IVC (IVC dla kobiet $p = 0,002$; IVC dla mężczyzn $p = 0,0000008$). W grupie mężczyzn stwierdzono istotną statystycznie poprawę LVEF ($p = 0,000001$); mediana EF przed implantacją 25 % i po roku 38%), natomiast w podgrupie kobiet obserwowano zmianę na granicy istotności statystycznej ($p = 0,05$). W odniesieniu do klasy NYHA uzyskano poprawę w grupie kobiet na poziomie istotności ($p = 0,03$), natomiast w grupie mężczyzn wartość p wyniosła 0,0000003.

Wiadomo, iż subanalizy dużych badań klinicznych takich jak (CARE-HF, MADIT-CRT) wskazują grupę kobiet jako populację lepszych responderów.^{26,86} Po subanalizie grupy żeńskiej naszego badania, nie znaleziono jednoznacznej przyczyny gorszej odpowiedzi na CRT. Zwraca jednak uwagę nieco większa szerokość zespołów QRS rok po implantacji (K: $142,91 \pm 13,9$ $p = 0,003$ vs M: $132,9 \pm 11,66$ $p = 0,00000004$) jednak ciągle w granicach istotności statystycznej. Odnosi się to bezpośrednio do danych z piśmiennictwa podkreślających znaczenie szerokości zespołów QRS względem odpowiedzi na terapię resynchronizującą.^{24,94}

Wyniki dotyczące zaawansowania HF w populacjach chorych o etiologii niedokrwiennej i nieniedokrwiennej, charakteryzują się podobną istotnością statystyczną w obydwu podgrupach w zakresach: EF (HF nieniedokrwiennej; $p = 0,00002$; HF niedokrwiennej; $p = 0,00007$), NT-proBNP (HF nieniedokrwiennej; $p = 0,002$; HF niedokrwiennej; $p = 0,003$; Ryc.35) i VCI (Ryc. 36).

Wyniki badania REVERSE jednoznacznie wskazują na trzykrotne zmniejszenie indeksowanej objętości skurczowej lewej komory w populacji chorych z „włączonym” CRT i etiologią nieniedokrwiennej.⁸³ Na podstawie wykonanych badań oceniających wydolność

mięśnia sercowego, można stwierdzić ogólną dobrą odpowiedź populacyjną badanych na zastosowane leczenie inwazyjne. Jednak porównując obydwie etiologie HF, to właśnie oznaczenie poziomu UACR może być wskaźnikiem rokowania w populacji chorych z niewydolnością serca.

W analizie dotyczącej oceny LVEF i IVC oraz stężenia NT-proBNP, wykazano zbliżone wartości zmian istotnych statystycznie dla chorych z T2DM jak i tych bez rozpoznanej cukrzycy (Podrozdział 4.4.5.). Analogiczne wyniki uzyskano, dzieląc badaną populację względem rodzaju zaimplantowanej elektrody na dwu i czteropolową (4.4.6.).

Wiadomo, że poprawa LVEF jest wskaźnikiem lepszej odpowiedzi na terapię resynchronizującą.^{20,26,44,39,85,94} W naszym badaniu, można stwierdzić bezpośrednią analogię pomiędzy wzrostem frakcji wyrzutowej a poprawą w klasie NYHA. Badania wskazują, że NT-proBNP koreluje dodatnio ze wzrostami ciśnień napełniania LV. Jakkolwiek poziom N-końcowej części peptydu natriuretycznego nie jest wystarczający do prognozowania odpowiedzi na CRT, zaobserwowano większy spadek biowskaźnika w populacjach responderów. Monitorowanie NT-proBNP może właściwie identyfikować odpowiedź na terapię resynchronizującą w badaniu echokardiograficznym. W badaniu CARE-HF wykazano, że ocena NT-proBNP posiada pewne znaczenie prognostyczne w grupie pacjentów po implantacji CRT.^{20,45,46,95,96} Co więcej w pracy Magne et al. obserwowano bardziej znaczący spadek stężenia NT-proBNP w grupie responderów.⁹⁷

Wiadomo, iż ocena szerokości żyły głównej dolnej (IVC), jest używana powszechnie w praktyce klinicznej jako marker diagnostyczny wolemii, w przebiegu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca. Ponadto Jobs et al. w swoim badaniu na populacji 1101 chorych z HF (w średnio 14 miesięcznej obserwacji), wskazuje na wyższą całkowitą śmiertelność u chorych z $IVC_{max} > 21$ mm i $eGFR < 60$ ml/min/1.73 m². Podobnej zależności nie odnotowano u chorych z $eGFR \geq 60$ ml/min/1.73 m². W badaniu wzięto pod uwagę potencjalny wpływ umiarkowanej lub ciężkiej niedomykalności trójdzielnej na wynik badania, uznając jednak prognostyczne znaczenie pomiaru, w aspekcie gorszego rokowania populacji chorych z wtórną prawokomorową niewydolnością serca.⁷⁰ W tym kontekście i na podstawie wyników pracy, ocena IVC może być pośrednim, łatwo dostępnym, niskokosztowym i prostym wskaźnikiem

oceny kompensacji układu krążenia a być może nawet, markerem prognostycznym w przewlekłym zespole sercowo-nerkowym typu II. Ograniczeniem wykonywanych w badaniu pomiarów jest brak odnotowanego wyniku IVCCL (indeksowanego wymiaru zapadania się żyły głównej dolnej). Pomimo to jednak, wartość rokownicza badania przy doprecyzowaniu pomiarów wydaje się być obiecująca.

5.6. Problematyka przewlekłego zespołu sercowo-nerkowego typu II w kontekście uzyskanych wyników badanej populacji

Doniesienia Grupy Roboczej Inicjatyw Jakości Dializoterapii (DOQI USA) podkreślają znaczenie prognostyczne GFR, jako parametru oceny ryzyka chorób sercowo naczyniowych i zgonów z tych przyczyn. Badacze DOQI zaznaczają, iż dokładna ocena funkcji nerek, powinna być nieodłącznym elementem strategii redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.^{33,34} Holistyczne podejście do leczenia niewydolności serca ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnej choroby nerek powinno być elementem rutynowego algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego. Jednocześnie, standardowe parametry oceny funkcji nerek takie jak kreatynina w surowicy czy GFR, pomimo ich powszechności i dostępności, są uzależnione między innymi od wolemii, masy mięśniowej i stosowanej farmakoterapii.^{63,69} W związku z tym, potrzebujemy coraz to nowych i bardziej czułych biopskaźników oceny zaawansowania CRS typu II.

Badana grupa charakteryzuje się współwystępowaniem CHF z przewlekłą niewydolnością nerek, na różnych stadiach zaawansowania klinicznego, co spełnia kryteria definicji zespołu sercowo-nerkowego typu II. Uzyskane po 12 miesiącach wyniki, przemawiają za korzystną odpowiedzią na terapię resynchronizującą w przeważającej części badanej populacji. Szczególnie ważnym, prostym i niskokosztowym parametrem wydaje się ocena poziomu albuminy w pojedynczej porcji moczu. W kontekście prezentowanego badania i przeanalizowanej literatury, można wnioskować, że nawet nieznaczna dynamika UACR może mieć wpływ na rokowanie chorego. Jest to szczególnie ważne w badanej populacji chorych z zaawansowaną niewydolnością serca i upośledzoną funkcją skurczową lewej komory, których dobrostan jest zależny od optymalnych ustawień urządzenia resynchronizującego i farmakoterapii. Kolejnym ciekawym narzędziem w ocenie rokowania i progresji HF może być

ambulatoryjna ocena IVCmax, ponieważ w niniejszym badaniu wykazano związek zwężenia się IVC ze wzrostem LVEF i poprawą w klasie NYHA. Badanie stężenia UNCR wydaje się obiecującą metodą oceny wczesnego stadium uszkodzenia cewki dystalnej kłębuszka nerkowego u chorych z CRS typu II.

Oznaczenie stężenia NT-proBNP, zgodnie z definicją służy do rozpoznania niewydolności serca, obserwowano również związek stężenia NT-proBNP z odpowiedzią na terapię resynchronizującą.^{9,26} Kim Zhang et al. w badaniu na populacji 1499 badanych udowodnili, że poziom N-końcowej części hormonu natriuretycznego dodatnio koreluje z wiekiem, jest wyższy w populacji kobiet poniżej 80 roku życia (co może być związane z estrogenem jako endogennym regulatorem wydzielania NT-proBNP, i jego pośredniego lub bezpośredniego wpływu na układ RAA) oraz ujemnie koreluje z eGFR, jednak nie był niezależnym czynnikiem ryzyka upośledzenia czynności nerek.⁸¹ Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że NT-proBNP jest parametrem służącym bardziej do rozpoznania, aniżeli do oceny rokowania w CRS, a jego spadek po 12 miesiącach w badanej populacji, może być również związany z poprawą funkcji nerek. Ponadto aktualnie wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca, nie zalecają sugerowania się stężeniami biomarkera, jako parametrem mającym wpływać na modyfikację farmakoterapii u chorych z HF.⁷⁶

W odniesieniu do pozostałych wyników oceniających wydolność serca, bezspeczne pozostaje znaczenie LVEF i klasy NYHA, jako parametrów rokowniczych w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością serca, a w kontekście badanej populacji zespołu sercowo-nerkowego typu II.^{9,32,34,36,76}

Wiadomo, że każde kolejne zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca wymagające hospitalizacji, znacząco zwiększa ryzyko zgonu.³⁰ Dlatego zastosowanie niedrogich, nieinwazyjnych i szybkich parametrów laboratoryjnych i obrazowych, mogących posłużyć do oceny rokowania i niezwłocznej reakcji na pogarszanie się stanu chorego z HF i CRT, jest niezwykle istotne w codziennej praktyce. Uzyskane wyniki metod diagnostycznych stosowanych w naszym badaniu mogą spełniać te kryteria. Ograniczeniami badania jest stosunkowo mała populacja badanych oraz brak grupy kontrolnej. Jednak dobór grupy

badanej, spośród schyłkowo chorych pacjentów spełniających również kryteria do implantacji CRT jest ekstremalnie trudny i czasochłonny. Stworzenie grupy kontrolnej w populacji z dyssynchronią skurczu i współtowarzyszącą HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, w odniesieniu do aktualnych zaleceń ESC, nie spełniałoby wymogów etycznych badania. W planach jest rozszerzenie badania o inne ośrodki implantujące układy resynchronizujące oraz wydłużenie okresu obserwacji chorych.

6. WNIOSKI

1.

1.1. Śmiertelność w badanej grupie 89 chorych po implantacji CRT wyniosła 15,7% i nie zależała od: rodzaju zastosowanego urządzenia (CRT-D vs CRT-P), typu elektrod lewokomorowych, etiologii niewydolności serca czy współwystępowania cukrzycy.

1.2. Badani zmarli przed zakończeniem badania, byli hospitalizowani niemalże 2,5 krotnie częściej z powodu zaostrzeń HF w porównaniu do chorych, którzy przeżyli rok po implantacji CRT.

2.

2.1. W ocenie przed implantacją CRT wykazano, że osoby w klasie NYHA IV ambulatoryjnej w porównaniu do klas II i III HF, cechowały się istotnie gorszą funkcją nerek ocenianą na podstawie stężenia sCr (NYHA II $p=0,02$; III $p=0,03$).

2.2. Wykazano istotną statystycznie różnicę w szerokości IVCmax dla klasy NYHA IV ambulatoryjnej w porównaniu do klasy II ($p=0,002$) i III ($p=0,0007$).

2.3. Na podstawie przeprowadzonych badań zaobserwowano, że różnice istotne statystycznie ($p=0,02$) w stężeniu UNCR występują tylko między klasami NYHA o niższym zawansowaniu klinicznym choroby (II a III).

2.4. Stwierdzono niższy poziom eGFR-CKD-EPI ($p=0,002$) i podwyższoną wartość sCr ($p=0,009$) w niedokrwiennej etiologii HF w porównaniu do nieniedokrwiennej.

2.5. Parametry takie jak: sCr, IVCmax czy UNCR mogą służyć do oceny nasilenia zespołu sercowo-nerkowego pomiędzy klasami NYHA, natomiast sCr i eGFR-CKD-EPI etiologii HF, należy jednak brać pod uwagę możliwość błędu systematycznego w szacowaniu przesączania kłębuszkowego.

3.

3.1. Na podstawie analizy porównawczej parametrów ocenianych przy przyjęciu i po 12 miesiącach należy uznać, że badana grupa pacjentów charakteryzuje się dobrą odpowiedzią na terapię resynchronizującą. Przemawiają za tym stwierdzeniem uzyskane wyniki, istotne statystycznie takie jak: szerokość zespołu QRS ($p=0,0000000005$), klasa NYHA ($p=0,00000002$), LVEF ($p=0,000001$), NT-proBNP ($p=0,000009$), IVCmax ($p=0,00008$).

3.2. Nie wykazano istotnych statystycznie zmian rutynowych parametrów nerkowych takich jak: sCr i eGFR-CKD-EPI, badanych przed i po 12 miesiącach od implantacji CRT. Jednocześnie w badanej populacji 60 chorych wraz z podziałem na podgrupy, stwierdzono istotne statystycznie obniżenie się poziomu UACR. Wyjątek stanowi brak znamiennej statystycznie zmiany stężenia UACR w grupie chorych z etiologią niedokrwienną HF z jednoczesną istotną statystycznie poprawą LVEF i spadkiem NT-proBNP w obydwu podgrupach. Obserwacja ta wskazuje na czułość oznaczania albuminurii w pojedynczej porcji moczu, jako wskaźnika rokowniczego w populacji chorych z HF o etiologii nieniedokrwienną.

3.3. Po podziale chorych na grupy ze współistniejącą T2DM oraz bez cukrzycy, stwierdzono istotny statystycznie ($p=0,04$) spadek UNCR tylko w populacji pacjentów bez cukrzycy z jednoczesną poprawą w obydwu grupach parametrów takich jak UACR, LVEF, NT-proBNP, IVCmax.

4. Uzyskane wyniki w zakresie UNCR mogą wskazywać na mniejsze uszkodzenie nefronu w obrębie kanalik dystalnego, oraz lepiej wyrażone procesy regeneracyjne u chorych bez cukrzycy jak i u tych w klasie NYHA II. Potwierdzenie użyteczności klinicznej oznaczania tego białka w celach diagnostycznych w populacji chorych z HF wymaga dalszych badań.

5. W kontekście uzyskanych wyników (zwężenia IVC po 12 miesiącach korelującego ze wzrostem LVEF i poprawą w klasie NYHA), należy rozważyć zastosowanie oceny IVCmax, jako markera prognostycznego w przewlekłym zespole sercowo-nerkowym typu II gdyż, badanie to jest łatwo dostępnym, niskokosztowym i prostym, pośrednim wskaźnikiem kompensacji układu krążenia.

6. W niniejszej pracy wykazano redukcję albuminurii po zastosowaniu terapii resynchronizującej, a co za tym idzie poprawę funkcji nerek oraz rokowania pacjenta, niezależnie od innych badanych parametrów oceniających funkcję serca i nerek. Jest to szczególnie istotne w aspekcie wprost proporcjonalnej zależności między wzrostem albuminurii a ilością zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

7. W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono prac odnoszących się do wpływu zastosowanej terapii resynchronizującej na UACR w 12 miesięcznej obserwacji. Oznaczanie stężenia UACR z porannej porcji moczu pozwala na dokładniejszą ocenę funkcji nerek w populacji chorych z zespołem sercowo-nerkowym typu II i zaimplantowanym CRT, szczególnie w grupie chorych z niewydolnością serca o etiologii nieniedokrwiennej.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Failure. 2014;1(1):4-25. doi:10.1002/ehf2.12005
2. Niewiński P, Ponikowski P. Niewydolność serca – postępy 2017/2018. Med. Prakt., 2018; 9: 40–51
3. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. Cardiac Failure Review. 2017;03(01):7. doi:10.15420/cfr.2016:25:2
4. Conrad N, Judge A, Tran J et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. The Lancet. 2018;391(10120):572-580. doi:10.1016/s0140-6736(17)32520-5
5. Loh JC, Creaser J, Rourke DA et al. Temporal trends in treatment and outcomes for advanced heart failure with reduced ejection fraction from 1993–2010. Circulation: Heart Failure. 2013;6(3):411-419. doi:10.1161/circheartfailure.112.000178
6. Bytyçi I, Bajraktari G. Mortality in heart failure patients. The Anatolian Journal of Cardiology. 2015;15(1):63-68. doi:10.5152/akd.2014.5731
7. Kowalczyk B, Czyż R, Kaźmierska B. Heart failure - definition, classification, epidemiology, symptoms and treatment. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(11):352-367. doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.168089>
8. Najafi F, Jamrozik K, Dobson AJ. Understanding the 'epidemic of heart failure': a systematic review of trends in determinants of heart failure. European Journal of Heart Failure. 2009;11(5):472-479. doi:10.1093/eurjhf/hfp029
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Kardiologia Polska. 2016;1037-1147. doi:10.5603/kp.2016.0141
10. Zielńska M, Drożdż J. Wprowadzenie do niewydolności serca W: Kardiologia cz. II z Elementami Angiologii red. Pruszczyk P, Hryniewiecki T, Drożdż J. Medical Tribune Polska 2010 [2-3]
11. Cheng A, Helm RH, Abraham TP. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. Europace. 2009;11(Supplement 5):v10—v14. doi:10.1093/europace/eup272

12. Bleeker GB, Bax JJ, Steendijk P, Schalij MJ, van der Wall EE. Left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2006;3(4):213-219. doi:10.1038/ncpcardio0505
13. Byrne MJ, Helm RH, Daya S et al. Diminished left ventricular dyssynchrony and impact of resynchronization in failing hearts with right versus left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2007;50: 1484–90.
14. Little WC, Reeves RC, Arciniegas J et al. Mechanism of abnormal interventricular septal motion during delayed left ventricular activation. *Circulation*. 1982;65(7):1486-1491. doi:10.1161/01.cir.65.7.1486
15. Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG. Differing effects of right ventricular pacing and left bundle branch block on left ventricular function. *Heart*. 1993;69(2):166-173. doi:10.1136/hrt.69.2.166
16. Opielowska-Nowak B, Lewicka E, Dąbrowska-Kugacka A. Dwukomorowa stymulacja resynchronizująca: analiza czynników wpływających na pozytywną odpowiedź na leczenie w świetle wytycznych ESC/PTK z 2013 roku. *Folia Cardiologica* 2015; 10(3): 165–171. doi: 10.5603/FC.2015.0030
17. Serri K, Lafitte S, Amyot R et al. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony *Can J Cardiol*; 2007; 23(4): 303–310.
18. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, et al. Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2008; 29(6):757–765.
19. Haghjoo M, Bagherzadeh A, Farahani MM et al. Significance of QRS morphology in determining the prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients eligible for cardiac resynchronization: particular focus on patients with right bundle branch block with and without coexistent left-sided conduction defects. *Europace*. 2008; 10(5):566–571
20. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(14):1329-1338. doi:10.1056/nejmoa0906431

21. Matsumoto K. Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) —Its History, Indication, Usefulness and Problems. *Journal of Arrhythmia*. 2007;23(3):223-228. doi:10.1016/s1880-4276(07)80003-2
22. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al. Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(12):873-880. doi:10.1056/nejm200103223441202
23. Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTIsite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(1):111-118. doi:10.1016/s0735-1097(02)01932-0
24. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(21):2140-2150. doi:10.1056/nejmoa032423
25. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*. 2007;28(18):2256-2295. doi:10.1093/eurheartj/ehm305
26. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 2005;352: 1539–1549.
27. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2013;34(29):2281-2329. doi:10.1093/eurheartj/eh150
28. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(15):1395-1405. doi:10.1056/nejmoa1306687
29. Sohaib SM, Finegold JA, Nijjer SS et al. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating

- ventricular pacing. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(4):327-336. doi:10.1016/j.jchf.2014.11.007
30. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *The American Journal of Cardiology*. 2005;96(6):11-17. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.016
 31. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied by the secretion of albuminous urine. *Guys Hospital Reports*. 1836:338–400.
 32. NHLBI Working Group: cardiorenal connections in heart failure and cardiovascular disease, National Heart, Lung, and Blood Institute. 2004. <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2004/cardio-renal-connections-heartfailure-and-cardiovascular-disease>.
 33. Ronco C, Haapio M, House AA et al. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(19):1527-1539. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.051
 34. Ronco C, McCullough PA, Anker SD et al. Cardiorenal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contributions to Nephrology*. KARGER; 2010:54-67. doi:10.1159/000313745
 35. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:577–585. doi: 10.1056/NEJM199908193410806
 36. AHA Scientific Statement. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies. *Circulation*; 2019;139:e840–e878. doi:10.1161/CIR.0000000000000664e840
 37. Damman K, Navis G, Smilde TD et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *European Journal of Heart Failure*. 2007;9(9):872-878. doi:10.1016/j.ejheart.2007.05.010
 38. Ichikawa I, Pfeffer JM, Pfeffer MA et al. Role of angiotensin II in the altered renal function of congestive heart failure. *Circ Res*. 1984;55:669–675.
 39. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y et al. Left ventricular ejection fraction. StatPearls Publishing; 2021; PMID: 29083812.

40. Tji-Joong Gan C, Lankhaar JW, Marcus JT et al. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;290(4):H1528—H1533. doi:10.1152/ajpheart.01031.2005
41. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW et al. Cardio-Pulmonary-Renal Interactions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(22):2433-2448. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.024
42. Maalouf R, Bailey S. A review on B-type natriuretic peptide monitoring: assays and biosensors. *Heart Failure Reviews*. 2016;21(5):567-578. doi:10.1007/s10741-016-9544-9
43. Pandit K, Ghosh S, Mukhopadhyay P et al. Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011;15(8):345. doi:10.4103/2230-8210.86978
44. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(24):1845-1853. doi:10.1056/nejmoa013168
45. Young JB, Correia NG, Francis GS et al. Testing for B-type natriuretic peptide in the diagnosis and assessment of heart failure: What are the nuances? *Cleve Clin J Med*. 2004;71(Suppl 5):S1–17.
46. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *European Journal of Heart Failure*. 2004;6(3):261-268. doi:10.1016/j.ejheart.2004.01.004
47. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M et al. Patients with cardiorenal syndrome revealed increased neurohormonal activity, tubular and myocardial damage compared to heart failure patients with preserved renal function. *Cardiorenal Medicine*. 2014;4(3-4):257-268. doi:10.1159/000368375
48. Mishra J, Ma Q, Prada A et al. Identification of neutrophil gelatinase associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2003;14: 534–2543

49. Schmidt-Ott KM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury--where do we stand today? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(3):762-764. doi:10.1093/ndt/gfr006
50. Kubrak T, Podgórski R, Aebischer D et al. The significance of NGAL and KIM-1 proteins for diagnosis of acute kidney injury (AKI) in clinical practice. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;16(1):28–33 doi:10.15584/ejcem.2018.1.4
51. Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol*. 2007;22:101–108
52. Panichi V, Migliori M, De Pietro S et al. C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Blood Purif*. 2000;18(3):183-90. doi:10.1159/000014417
53. Flo TH, Smith KD, Sato S et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*. 2004;432:917-921.
54. Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *The Lancet*. 2005;365(9466):1231-1238. doi:10.1016/s0140-6736(05)74811-x
55. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Sitniewska E et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2–4 chronic kidney disease. *Renal Failure*. 2008;30(6):625-628. doi:10.1080/08860220802134607
56. Malyszko J, Malyszko JS, Bachorzewska-Gajewska H et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a new and sensitive marker of kidney function in chronic kidney disease patients and renal allograft recipients. *Transplantation Proceedings*. 2009;41(1):158-161. doi:10.1016/j.transproceed.2008.10.088
57. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of kidney disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2008;68(sup241):89-94. doi:10.1080/00365510802150158

58. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease. *Nephrology*. 2008;13(2):153-156. doi:10.1111/j.1440-1797.2007.00899.x
59. Zografos T, Haliassos A, Korovesis S et al. Association of neutrophil gelatinase-associated lipocalin with the severity of coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(7):917-920. doi:10.1016/j.amjcard.2009.05.023
60. Bolignano D, Basile G, Parisi P et al. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. *Rejuvenation Research*. 2009;12(1):7-14. doi:10.1089/rej.2008.0803
61. Haase M, Bellomo R, Devarajan P et al. NGAL Meta-Analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:1012– 1024. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.07.020
62. Kuritzky L, Toto R, Van Buren P. Identification and management of albuminuria in the primary care setting. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011;13(6):438-449. doi:10.1111/j.1751-7176.2010.00424.x
63. Anyszek T, Kieć-Wilk B, Sułowicz W. *Biochemia kliniczna i diagnostyka laboratoryjna chorób nerek*. Red. Dembińska- Kieć A, Naskalski JW. Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej Elsevier, Wrocław 2010; 656-692.
64. CKD Work Group: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1. doi:10.1038/kisup.2012.73
65. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL et al. Gansevoort: Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1–3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant*. 2008, 23: 3851-3858. doi:10.1093/ndt/gfn356.

66. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet*. 2009 Aug 15;374(9689):543-50. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61378-7.
67. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286(4):421. doi:10.1001/jama.286.4.421
68. Solomon SD, Lin J, Solomon CG et al. Influence of albuminuria on cardiovascular risk in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2007;116(23):2687-2693. doi:10.1161/circulationaha.107.723270
69. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clinical Chemistry*. 2008;54(3):559-566. doi:10.1373/clinchem.2007.099648
70. Jobs A, Brünjes K, Katalinic A et al. Inferior vena cava diameter in acute decompensated heart failure as predictor of all-cause mortality. *Heart and Vessels*. 2017;32(7):856-864. doi:10.1007/s00380-017-0944-0
71. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG i in. Long-Term trends in the incidence of and survival with heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(18):1397-1402. doi:10.1056/nejmoa020265
72. Liao L, Allen LA, Whellan DJ. Economic burden of heart failure in the Elderly. *PharmacoEconomics*. 2008;26(6):447-462. doi:10.2165/00019053-200826060-00001
73. Mann DL, Deswal A, Bozkurt B, Torre-Amione G. New therapeutics for chronic heart failure. *Annual Review of Medicine*. 2002;53(1):59-74. doi:10.1146/annurev.med.53.082901.104004
74. Ismail Y, Kasmikha Z, Green HL et al. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32:18–25. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.11.003
75. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:681 –689,

76. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
77. Gala-Błądzińska A, Romanek J, Mazur D et al. Reduced albuminuria and potassemia indicate early renal repair processes after resynchronization therapy in cardiorenal syndrome type 2. *Cardiology Research and Practice*. 2020;2020:1-10. doi:10.1155/2020/2727108
78. Masson S, Latini R, Milani V et al. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(1):65-72. doi:10.1161/circheartfailure.109.881805
79. Anand IS, Bishu K, Rector TS et al. Proteinuria, chronic kidney disease, and the effect of an angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with moderate to severe heart failure. *Circulation*. 2009;120(16):1577-1584. doi:10.1161/circulationaha.109.853648
80. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;108(17):2154-2169. doi:10.1161/01.cir.00000095676.90936.80
81. Kim Zhang J, Wang X, Xiao W et al. NT-proBNP is associated with age, gender and glomerular filtration rate in a community-dwelling population. *International Journal Of Clinical And Experimental Medicine*, 2019;12(10): 12220–12227.
82. Zhang Z, An L, Du D et al. The change in platelet count in patients with acute coronary syndrome 6 months after coronary stent implantation. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2015;26(6):661-664. doi:10.1097/mbc.0000000000000357
83. Linde C, Abraham WT, Gold MR et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(23):1834-1843. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.027

84. Kang SH, Oh IY, Kang DY et al. Cardiac resynchronization therapy and QRS duration: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of Korean Medical Science*. 2015;30(1):24. doi:10.3346/jkms.2015.30.1.24
85. Tajstra M, Łasocha D, Gadula-Gacek E et al. Cardiac resynchronization in Poland – comparable procedural routines? Insights from CRT Survey II. *Advances in Interventional Cardiology*. 2019;15(4):477-484. doi:10.5114/aic.2019.90223
86. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(12):2026-2033. doi:10.1016/s0735-1097(02)01895-8
87. Antnio N, Elvas L, Gonaves L et al. Cardiac resynchronization therapy in the elderly: A realistic option for an increasing population? *International Journal of Cardiology*. 2012;155(1):49-51. doi:10.1016/j.ijcard.2011.01.079
88. Behar JM, Bostock J, Zhu Li AP et al. Cardiac resynchronization therapy delivered via a multipolar left ventricular lead is associated with reduced mortality and elimination of phrenic nerve stimulation: long-term follow-up from a multicenter registry. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26(5):540-546. doi:10.1111/jce.12625
89. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2021;42(35):3427-3520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364
90. Lubitz SA, Singh JP. Biventricular pacing: more is better! *European Heart Journal*. 2014;36(7):407-409. doi:10.1093/eurheartj/ehu347
91. Bennett MR, Ma Q, Ying J P et al. Effects of age and gender on reference levels of biomarkers comprising the pediatric Renal Activity Index for Lupus Nephritis (p-RAIL). *Pediatric Rheumatology*. 2017;15(1). doi:10.1186/s12969-017-0202-0
92. Gala-Błądzińska A, Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is complementary to albuminuria in diagnosis of early-stage diabetic kidney disease in type 2 diabetes. *BioMed Research International*. 2017;2017:1-7. doi:10.1155/2017/4691389

93. Nielsen SE, Rossing K, Hess G et al. The effect of RAAS blockade on markers of renal tubular damage in diabetic nephropathy: U-NGAL, u-KIM1 and u-LFABP. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2012;72(2):137–142. doi:10.3109/00365513.2011.645055.
94. Rickard J, Cheng A, Spragg D et al. QRS narrowing is associated with reverse remodeling in patients with chronic right ventricular pacing upgraded to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2013;10(1):55-60. doi:10.1016/j.hrthm.2012.09.018
95. Magne J, Dubois M, Champagne J et al. Usefulness of NT-pro BNP monitoring to identify echocardiographic responders following cardiac resynchronization therapy. *Cardiovascular Ultrasound*. 2009;7(1). doi:10.1186/1476-7120-7-39
96. Witthaut R. Science review: natriuretic peptides in critical illness. *Critical Care*. 2004;8(5):342-349. doi:10.1186/cc2890
97. Magne J, Dubois M, Champagne J et al. Usefulness of NT-pro BNP monitoring to identify echocardiographic responders following cardiac resynchronization therapy. *Cardiovascular Ultrasound*. 2009;7(1). doi:10.1186/1476-7120-7-39
98. Welcome to Medtronic Academy. Medtronic Academy. <https://www.medtronicacademy.com/course/conducting-crt-follow-using-pbl-stop-method-0>
99. Mullens W, Grimm RA, Verga T et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(9):765-773. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.024
100. Wilkoff BL, Fauchier L, Stiles MK et al. 2015 HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Journal of Arrhythmia*. 2016;32(1):1-28. doi:10.1016/j.joa.2015.12.001
101. Rivacor 7 HF-T QP/HF-T. BIOTRONIK. <https://www.biotronik.com/en/de/products/cardiac-resynchronization/rivacor-hf-t-qp-hf-t>

102. Saint Jude Medical Algorithm. Cardiocases. Training done by doctors for doctors. <https://www.cardiocases.com/en/pacingdefibrillation/specificities/crt-av-vv-delays-optimization/abbott/saint-jude-medical-algorithm>
103. Baranowski R, Wojciechowski D, Kozłowski D et al. Electrocardiographic criteria for diagnosis of the heart chamber enlargement, necrosis and repolarisation abnormalities including acute coronary syndromes. experts' group statement of the working group on noninvasive electrocardiology and telemedicine of. *Kardiologia Polska*. 2016;812-819. doi:10.5603/kp.2016.0119
104. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2004;110(17):2618-2626. doi:10.1161/01.cir.0000146819.43235.a9
105. Walczak K, Korzeniewska-Dyl I, Krysicka A et al. Prevalence of hyperfiltration in type 2 diabetes patients. *Diabetologia Kliniczna* 2012;1(2):49-54.

8. STRESZCZENIE

Wstęp

Niewydolność serca (HF - Heart Failure) jest jednostką chorobową, dotyczącą około 26 milionów ludzi, co można uznać za globalną pandemię. HF stanowi złożony zespół chorobowy w którym pacjenci charakteryzują się podmiotowymi i przedmiotowymi objawami postępujących zaburzeń w budowie i/lub czynności serca. Szczególną grupę chorych z HF stanowią pacjenci z dyssynchronią skurczu i objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Dynamiczny rozwój metod inwazyjnych elektroterapii takich jak implantacja kardiowertera defibrylatora z funkcją resynchronizacji (CRT-D), kardiostymulatora z funkcją resynchronizacji (CRT-P), wraz z zastosowaniem optymalnej farmakoterapii, dają szansę na poprawę jakości i długości życia tych chorych. Wzrost rzutu serca (CO-cardiac output), uzyskany za pomocą CRT, poprzez optymalizację synchronizacji skurczu mięśnia sercowego, koreluje dodatnio z perfuzją innych narządów. Szczególnej uwagi wymaga niskooporowe krążenie nerkowe, otrzymujące około $\frac{1}{4}$ CO. Potrzeba udoskonalania monitorowania stanu chorych w warunkach ambulatoryjnych wymaga użycia coraz to nowych, bardziej precyzyjnych biowskaźników.

Cel pracy

Celem pracy była prospektywna ocena wpływu terapii resynchronizującej na funkcję nerek u chorych z HF z jednoczesną oceną wydolności serca oraz przeżywalności w obserwacji 12 miesięcznej od implantacji CRT. Przyjęto założenie, że poprawa funkcji skurczowej lewej komory koreluje dodatnio ze wzrostem perfuzji narządowej. Do poparcia tezy wykorzystano klasyczne metody diagnostyczne oraz biomarkery.

Materiał i metody

Do badania włączono 89 osób. Byli to chorzy z rozpoznaną niewydolnością serca, którzy zgodnie z zaleceniami ESC 2013/2016 spełniali wskazania do implantacji CRT-D lub CRT-P, bądź rozbudowy istniejącego układu do układu resynchronizującego. Szczegółową ocenę przy

użyciu badań laboratoryjnych i obrazowych wykonano po 12 miesiącach. W trakcie 12 miesięcznej obserwacji 14 osób zmarło a 15 zdyskwalifikowano od badania z innych przyczyn.

74 chorych analizowano pod kątem wyjściowych parametrów wydolności serca i nerek takich jak: LVEF (frakcja wyrzutowa lewej komory), IVCmax (maksymalna szerokość żyły głównej dolnej), NT-proBNP (N-końcowy ekwimolarny fragment prohormonu BNP), sCr (kreatynina w surowicy), UACR (albumina w pojedynczej porcji moczu), eGFR CKD-EPI (przesączanie kłębuszkowe według wzoru eGFR CKD-EPI) i UNCR (stosunek białka związanego z żelatyną ludzkich neutrofili do kreatyniny w pojedynczej porcji moczu).

Pacjentów następnie dzielono na podgrupy z uwzględnieniem zaawansowania klinicznego według skali NYHA - klasyfikacji wydolności serca według New York Heart Association oraz etiologii niewydolności serca (niedokrwienność i nieniedokrwienność). Ponadto wykonano analizę śmiertelności pod kątem rodzaju implantowanego urządzenia (CRT-D, CRT-P), typu elektrody (dwupolowa i czteropolowa), klinicznego zaawansowania HF według NYHA, współwystępowania cukrzycy oraz etiologii HF.

Po 12 miesiącach populację 60 chorych porównano względem wyjściowych, standardowych parametrów laboratoryjnych (morfologia krwi, sCr, eGFR-CKD-EPI, białko C-reaktywne) oraz parametrów takich jak: klasa NYHA, LVEF, IVCmax, NT-proBNP, UACR, UNCR, NGAL.

Wyniki

1. Na podstawie uzyskanych wyników nie zaobserwowano zależności w występowaniu zgonu między wpływem zastosowanego urządzenia (CRT-D vs CRT-P), typem elektrod lewokomorowych, etiologią niewydolności serca, czy współwystępowaniem cukrzycy.
2. Chorych zmarłych przed zakończeniem badania hospitalizowano niemalże 2,5 krotnie częściej z powodu zaostrzeń HF w porównaniu do chorych badanych po 12 miesiącach, którzy przeżyli rok od implantacji.
3. W ocenie przed implantacją CRT wykazano, że etiologia niedokrwienności niewydolności serca współwystępuje z bardziej zaawansowaną chorobą nerek. Stwierdzenie to opiera się na istotnych statystycznie wynikach takich parametrów, jak: sCr, eGFR-CKD-EPI.

4. Zaawansowanie kliniczne choroby w klasach NYHA (I-IV amb.), koreluje dodatnio z gorszą funkcją nerek, na podstawie wyników parametrów UNCR i IVCmax.
5. Na podstawie analizy parametrów ocenianych przy przyjęciu i po 12 miesiącach należy uznać, że badana grupa pacjentów charakteryzuje się dobrą odpowiedzią na terapię resynchronizującą. Wzięto pod uwagę parametry oceniające wydolność serca, takie jak: szerokość zespołu QRS, klasa NYHA, LVEF i NT-proBNP i IVCmax, które zmieniły się istotnie statystycznie po implantacji CRT. Ponadto w zakresie badania funkcji nerek stwierdzono istotny statystycznie spadek UACR w badanej populacji. W podziale na etiologię niedokrwienną i nieniedokrwienną HF, znamienne statystycznie spadki poziomu UACR wykazano tylko w grupie chorych z etiologią nieniedokrwienną niewydolności serca ($p=0,0001$). Ponadto w obu podgrupach stwierdzono istotną statystycznie poprawę LVEF oraz zmniejszenie stężenia NT-proBNP po 12 miesiącach.

Wnioski

1. Nie stwierdzono wpływu typu urządzenia, elektrody lewokomorowej, etiologii niewydolności serca ani współistnienia T2DM na częstość zgonów w prezentowanej populacji.
2. Parametry takie jak: IVCmax czy UNCR mogą służyć do oceny nasilenia zespołu sercowo-nerkowego pomiędzy klasami NYHA, natomiast sCr czy eGFR-CKD-EPI etiologii HF. Ponadto uzyskane wyniki mają wartość prognostyczną w tych grupach chorych.
3. Uzyskane wyniki w zakresie UNCR u pacjentów bez T2DM oraz chorych przyporządkowanych do niższych klas NYHA, mogą wskazywać na mniejsze uszkodzenie kłębuszka nerkowego w obrębie kanalikula dystalnego oraz lepiej wyrażone procesy regeneracyjne u tych chorych. Potwierdzenie użyteczności klinicznej oznaczania tego białka w celach diagnostycznych w populacji chorych z HF wymaga dalszych badań.
4. Na podstawie wyników uzyskanych w ocenie zmiany szerokości IVCmax można stwierdzić, że badanie to jest łatwo dostępnym, niedrogim i prostym pośrednim markerem kompensacji wydolności serca. Dlatego należy rozważyć wykorzystanie tego

parametru jako markera prognostycznego w przewlekłym zespole sercowo-nerkowym typu II.

5. W obecnej pracy wykazano wpływ terapii resynchronizującej na zmniejszenie albuminurii w pojedynczej porcji moczu, co wiąże się z poprawą funkcji nerek oraz rokowania pacjenta, niezależnie od innych badanych parametrów oceniających funkcję serca i nerek.
6. Oznaczanie stężenia UACR z porannej porcji moczu, pozwala na dokładniejszą ocenę funkcji nerek w populacji chorych z zespołem sercowo-nerkowym typu II i zaimplantowanym CRT, szczególnie w grupie chorych z niewydolnością serca o etiologii nieniedokrwiennej.

SUMMARY

Introduction

Heart Failure (HF) is diagnosed in approximately 26 million people worldwide. HF is a clinical syndrome consisting of cardinal symptoms that may be accompanied by signs with progressive abnormalities in a heart structure and/or function. The special group of patients with HF are those with systolic dyssynchrony and the symptomatic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. The dynamic development of invasive electrotherapy methods, such as implantation of: the cardiac resynchronization therapy with defibrillator (CRT-D), the cardiac resynchronization therapy pacemaker (CRT-P), together with the optimal medical treatment, gives the possibility to improve the quality and length of life of those patients. The increase in a cardiac output (CO-cardiac output) achieved with CRT, by optimizing the synchronization of myocardial contraction, correlates positively with a perfusion of other organs. Moreover, the low-resistance renal circulation, receiving approximately $\frac{1}{4}$ of CO, requires special attention. The need for an improved monitoring of the patient status in ambulatory setting requires the use of newer and more precise biomarkers.

Aim of the study

The aim of the study was to prospectively evaluate the effect of cardiac resynchronization therapy on the kidney function. The scope of the research were patients after CRT implantation at 12-month follow-up with the assessment of cardiac function and survival. The classical diagnostic methods were utilized along with biomarkers. The assumption was done that the improvement in left ventricular systolic function correlates positively with an increase in the organ perfusion.

Materials and methods

The study covered the population of 89 people. The patients had been diagnosed with a heart failure that met the criteria for implantation of a CRT-D or CRT-P, or upgrade of an existing pacemaker to resynchronization therapy (according to the ESC 2013/2016 Guidelines). During the 12-month follow-up 14 patients died and 15 were disqualified from the study for other reasons. After 12 months the detailed evaluation with the use of laboratory and imaging methods was performed.

As the result, 74 patients were analyzed for a baseline assessment of the cardiac and renal function parameters such as: LVEF (left ventricular ejection fraction), IVCmax (maximum inferior vena cava width), NT-proBNP (the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide), sCr (serum creatinine), UACR (urine albumin to creatinine ratio), eGFR CKD-EPI (glomerular filtration rate according to the eGFR CKD-EPI formula), and UNCR (urine neutrophil to creatinine ratio).

Following the clinical severity by New York Heart Association related to the classification of heart failure and etiology of HF ischemic and nonischemic, patients have been divided into subgroups. In addition to that, mortality has been analyzed by the type of implanted device (CRT-D, CRT-P), electrodes (bipolar or quadripolar), clinical stage of HF according to NYHA, comorbidity of T2DM and etiology of HF. 12 months, after the implantation procedure standard laboratory (blood count, sCr, eGFR-CKD-EPI, C-reactive protein) and NYHA, LVEF, IVCmax, NT-proBNP, UACR, UNCR, NGAL parameters have been compared to the initial testing results in a population of 60 patients.

Results

1. There was no correlation in the incidence of death between the type of the device (CRT-D vs CRT-P), type of left ventricular electrodes, etiology of heart failure, or coexistence of T2DM. Patients who died before the end of the study had been hospitalized for HF decompensation nearly two and a half times more frequent comparing to patients examined one year after implantation and survived.
2. The evaluation prior to CRT implantation indicated that ischemic etiology of heart failure is associated with more severe kidney disease comparing to nonischemic. This finding is based on statistically significant results of parameters such as: sCr, eGFR-CKD-EPI.
3. Clinical severity of the disease regarding NYHA classes (I-IV amb.) correlated positively with the severity of kidney failure related to parameters UNCR and IVCmax.
4. Comparing initial examination vs 12 month period after implantation in the population of 60 people, the analysis of following parameters such as: QRS complex width, NYHA class, LVEF and NT-proBNP, IVCmax width, resulted with the statistically significant change within the studied group of patients. It gives us evidence of good response to the resynchronization therapy. In addition to the kidney function testing there was a statistically significant decrease in UACR in the overall study population. In the subdivision into ischemic and nonischemic etiologies of HF, a statistically significant decrease in UACR was demonstrated only in the nonischemic etiology population of heart failure ($p=0,0001$). Furthermore, the statistically significant improvement in LVEF and decrease in NT-proBNP was found in both subgroups after 12 months.
5. In the population of patients without T2DM a significant decrease in UNCR was observed after 12 months comparing initial laboratory results.

Conclusions

1. No influence on the death incidence in presented population has been found within the type of the device, left ventricular electrodes, etiology of heart failure, or coexistence of T2DM.

2. Parameters such as: IVCmax or UNCR can be used to assess the severity of the cardiorenal syndrome between NYHA classes, but sCr, eGFR-CKD-EPI can concern HF etiology. Furthermore, the obtained results have prognostic value in these groups of patients.
3. Based on the UNCR results, patients without T2DM and in lower NYHA class indicated less glomerular damage within the distal tubule and better expressed regenerative processes. Further studies are needed to confirm the clinical efficacy of UNCR for diagnostic purposes in HF patients.
4. The results obtained in the evaluation of the change in IVCmax width demonstrated, that this test is a readily available, inexpensive and simple indirect marker of cardiovascular compensation. Therefore, the usage of this parameter as a prognostic marker in chronic type II cardiorenal syndrome should be considered.
5. Current study demonstrates the effect of cardiac resynchronization therapy on the reduction of albuminuria, that is associated with a kidney function improvement. Moreover, it can be concerned as more sensitive prognostic marker, than another cardiac and renal laboratory and imaging findings in the CRS type II.
6. Determination of UACR from morning urine sample, particularly in a group of patients with heart failure of nonischemic etiology (independently of eGFR laboratory test), allows to more accurate assessment of the kidney function in a population of patients with type II cardiorenal syndrome and implanted CRT.

9. SPIS TABEL I RYCIN

9.1 Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja HF.....	14
Tabela 2. Klasyfikacja zespołu sercowo-nerkowego.....	25
Tabela 3. Charakterystyka chorych.....	35
Tabela 4. Grupa badana w ocenie wskazań do implantacji CRT.....	40
Tabela 5. Rodzaje implantowanych urządzeń.....	41
Tabela 6. Zakresy wartości referencyjnych i jednostki badanych parametrów.....	45
Tabela 7. Dane kliniczne i demograficzne zmarłych chorych (n=14).....	59
Tabela 8. Analiza wybranych parametrów badań laboratoryjnych wykonanych przed implantacją z podziałem na grupę chorych z rocznym przeżyciem i grupę chorych zmarłych.....	64
Tabela 9. Wybrane parametry badania podmiotowego i badań laboratoryjnych, względem podgrup.....	70
Tabela 10. Wybrane wartości badań laboratoryjnych – parametry nerkowe z uwzględnieniem podgrup.....	71
Tabela 11. Wybrane wartości badań laboratoryjnych – lipidogram z uwzględnieniem podgrup.....	71
Tabela 12. Wybrane wartości elementów morfotycznych krwi z uwzględnieniem podgrup..	72
Tabela 13. Wybrane wartości parametrów wydolności serca z uwzględnieniem podgrup.....	73
Tabela 14. Zmiana między klasami NYHA po 12 miesiącach (n=60).....	74
Tabela 15. Ocena wybranych parametrów przy przyjęciu i po 12 miesiącach (n=60).....	75
Tabela 16. Ocena wybranych parametrów przy przyjęciu i po 12 miesiącach (n=60).....	78

9.2. Spis Rycin

Rycina 1. Progresja niewydolności serca.....	17
Rycina 2. Kwalifikacja do implantacji CRT.....	21
Rycina 3. Patofizjologia szlaków neurohumoralnych i zapalnych w zespole sercowo nerkowym.....	24
Rycina 4. Peptydy natriuretyczne – molekuły.....	26
Rycina 5. Mechanizm uwalniania NGAL do moczu.....	29
Rycina 6. Analiza chorych włączonych do badania	34
Rycina 7. Etiologia niewydolności serca w badanej populacji (n=89).....	36
Rycina 8. Leczenie choroby wieńcowej przed zabiegiem implantacji CRT w grupie chorych z etiologią niedokrwinną niewydolności serca.....	37
Rycina 9. Zaawansowanie kliniczne choroby przy użyciu skali NYHA.....	38
Rycina 10. Istotne wybrane choroby współistniejące.....	39
Rycina 11. Typ implantowanych CRT-D.....	41
Rycina 12. Typ implantowanych CRT-P.....	42
Rycina 13. Ocena zaawansowania przewlekłej choroby nerek za pomocą GFR i albuminurii.....	44
Rycina 14. Umieszczenie elektrod lewokomorowych.....	49
Rycina 15. Badanie radiologiczne klatki piersiowej u pacjenta z implantowanym CRT z użyciem elektrody lewokomorowej 4-polowej.....	49
Rycina 16. Przykładowy efekt zastosowanej terapii resynchronizującej w zapisie 12 odprowadzeniowego EKG	51
Rycina 17. Zdjęcie ekranu głównego programatora po interwencji z urządzeniem Medtronic VivaTM XT CRT-D.....	54
Rycina 18. Podstawowe okno programowania parametrów (CRT-D/programator Medtronic).....	56
Rycina 19. Przyczyny redukcji grupy badanej (n=29).....	57
Rycina 20. Analiza powtórnych hospitalizacji (n=66).....	58
Rycina 21. Analiza hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF grupy zmarłych chorych i grupy badanej po 12 miesiącach (n=80).....	61
Rycina 22. Porównanie śmiertelności w grupach z zaimplantowanym CRT-D i CRT-P.....	62
Rycina 23. Rodzaje zastosowanych elektrod lewokomorowych.....	63

Rycina 24. Stężenie kreatyniny w surowicy w podgrupach z podziałem na klasy NYHA.....	66
Rycina 25. Poziom eGFR CKD-EPI z przyporządkowaniem względem klas NYHA.....	67
Rycina 26. Poziom UNCR z podziałem na klasy NYHA.....	68
Rycina 27. Poszerzenie żyły głównej dolnej w ocenie zaawansowania niewydolności serca w korelacji z klasą NYHA.....	69
Rycina 28. Zaawansowanie choroby nerek w kategoriach GFR G1-G5 w ocenie po 12 miesiącach (n=60).....	76
Rycina 29. Zaawansowanie choroby nerek w kategoriach albuminurii [mg/g] A1-A3 w ocenie po 12 miesiącach (n=60).....	77
Rycina 30. Efekt zastosowanej terapii resynchronizującej na szerokość żyły głównej dolnej (n=60).....	79
Rycina 31. Efekt zastosowanej terapii resynchronizującej na szerokość zespołu QRS w implantacjach de novo (n=51).....	80
Rycina 32. Ocena wpływu zastosowania CRT na funkcję nerek z uwzględnieniem eGFR CKD- EPI [ml/min/1.73m ²] z podziałem na płeć (K-12; M-48).....	82
Rycina 33. Ocena wpływu zastosowania CRT na funkcję nerek z uwzględnieniem UNCR [ug/g] z podziałem na płeć (K-12; M-48).....	83
Rycina 34. Ocena wpływu zastosowania CRT na frakcję wyrzutową lewej komory [EF %] z podziałem na płeć (K-12; M-48).....	84
Rycina 35. Ocena wpływu zastosowania CRT na poziom NT-proBNP [pg/ml] z podziałem na etiologię HF.....	85
Rycina 36. Ocena wpływu zastosowania CRT na szerokość i zapadanie się IVC z podziałem na etiologię HF.....	86
Rycina 37. Ocena wpływu zastosowania CRT na poziom UACR z podziałem na etiologię HF..	87
Rycina 38. Ocena wpływu zastosowania CRT na poziom NGAL z podziałem na współwystępowanie cukrzycy.....	88