

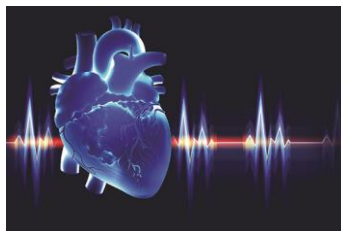


ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ -  
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»  
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)

---



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

*«Ορισμοί του LBBB και ανταπόκριση στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού»*

υπό

**Αθανασίου Δ. Σαπλαούρα**

Ειδικευμένου Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

*«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»*

Λάρισα, Ιανουάριος 2025

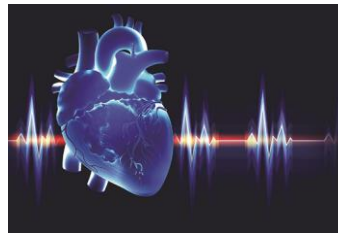


**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ -  
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»  
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)**

---



**LBBB definitions and CRT response**

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

**ΣΑΠΛΑΟΥΡΑΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**Επιβλέπων:**

1. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας- (Επιβλέπων)
2. Οικονόμου Δημήτριος, Διευθυντής ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας.
3. Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

**Αναπληρωματικό μέλος:**

1. Ιακωβής Νικόλαος, Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας.

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: LBBB definitions and CRT response.**



## Ευχαριστίες

*Ευχαριστώ τον επιβλέποντά μου κ. Σκουλαρίγκη Ιωάννη, για την ευγενική βοήθεια και καθοδήγησή του στη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.*

*Θερμά ευχαριστώ το Ωνάσειο Νοσοκομείο για την χορήγηση υποτροφίας για την κάλυψη των δίδακτρων του μεταπτυχιακού προγράμματος, τον Συντονιστή Διευθυντή του Καρδιολογικού Τομέα του Ωνάσειου Νοσοκομείου κ. Εφραιμίδη Μιχαήλ, τον Αναπληρωτή Διευθυντή Ηλεκτροφυσιολογίας του Ωνάσειου Νοσοκομείου κ. Λέτσα Κωνσταντίνο και τον επιμελητή Ηλεκτροφυσιολογίας του Ωνάσειου Νοσοκομείου κ. Μιληλή Παναγιώτη για την αμέριστη συμπαράστασή τους και την ευγενική και καθολική διαθεσιμότητα που μου παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της εργασίας.*

*Τέλος, θερμές ευχαριστίες οφείλω προς όλους τους εμπλεκόμενους στην μελέτη αυτή, τόσο για το χρόνο που μου αφιέρωσαν, όσο και για την προθυμία που επέδειξαν.*

*Αθανάσιος Α. Σαπλαούρας*

# Περίληψη

## Εισαγωγή

Αν και ο αποκλεισμός του αριστερού σκέλους (LBBB) είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας ανταπόκρισης στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT), ένας σημαντικός αριθμός ασθενών παραμένει χωρίς ανταπόκριση.

## Στόχοι

Στόχος της μελέτης είναι να αξιολογήσει την επίδραση έξι διαφορετικών ορισμών του LBBB στην ανταπόκριση, στις νοσηλείες και στους θανάτους σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) που υποβλήθηκαν σε CRT.

## Μέθοδοι

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη ασθενών με ΚΑ και LBBB οι οποίοι υπεβλήθησαν σε εμφύτευση αμφικοιλιακού απινιδωτή (CRT-D). Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την εκπλήρωση των ακόλουθων ηλεκτροκαρδιογραφικών κριτηρίων LBBB: Strauss, Marriott, Perrin, European Society of Cardiology (ESC) 2013, ESC 2021 και World Health Organization (WHO). Ως ανταπόκριση στη CRT ορίστηκε η αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF)  $\geq 10\%$  ή η μείωση του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας (LVESV)  $\geq 15\%$  στους έξι μήνες μετά την εμφύτευση CRT-D. Η ανάλυση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος 12 απαγωγών (ΗΚΓ) πραγματοποιήθηκε μετά από σάρωση ώστε να μπορέσει να μελετηθεί σε ψηφιακή μορφή. Η ταχύτητα καταγραφής του ΗΚΓ ήταν 25 mm/s και η ευαισθησία ήταν 10 mm/mV. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό λογισμικό R (έκδοση 4.4.2). Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ των εξεταζόμενων κριτηρίων LBBB και της ανταπόκρισης μετά από CRT. Τα πολυπαραγοντικά μοντέλα βασίστηκαν σε μεταβλητές μετά από μονοπαραγοντική ανάλυση για να παρέχουν αναλογίες πιθανοτήτων (OR) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) προσαρμοσμένα για το φύλο, την ηλικία, την παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, τον τύπο καρδιακής ανεπάρκειας, τη διάρκεια QRS και τη χρήση υποδοχέα αγγειοτενσίνης/αναστολέα νεπριλυσίνης.

## Αποτελέσματα

Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 109 ασθενείς [87/109 (80%) άνδρες, 95/109 (87%) με φλεβοκομβικό ρυθμό] με ισχαιμική [32/109 (29%)] ΚΑ και μη ισχαιμική ΚΑ [77/109 (71%)]. Η μέση ηλικία (τυπική απόκλιση) των συμμετεχόντων και το LVEF ήταν 66 (11)

έτη και 29% (4,5) αντίστοιχα. Οι 68/109 (62%) ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια κατά Strauss LBBB, 42/109 (39%) κατά Marriott, 43/109 (39%) κατά Perrin, 85/109 (78%) κατά ESC 2013, 42 /109 (39%) κατά ESC 2021 και 42/109 (39%) κατά WHO/AHA. Μεταξύ των κριτηρίων LBBB που εξετάστηκαν, η ανταπόκριση CRT ήταν πιο πιθανό να εμφανιστεί με την ακόλουθη σειρά: Strauss [OR=7,47, 95% CI (2,52, 25),  $p<0,001$ ], ESC 2013 [OR=2,33, 95% CI (0,75, 7,56),  $p=0,149$ ], WHO/AHA [OR=2,25, 95% CI (0,82, 6,49),  $p=0,122$ ], Perrin [OR=2,14, 95% CI (0,78, 6,09),  $p=0,141$ ], ESC 2021 [OR=2, 95% CI (0,74, 5,66),  $p=0,179$ ] και Marriott [OR=1,46, 95% CI (0,54, 4,01),  $p=0,454$ ]. Επίσης, οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια Strauss παρουσίασαν μείωση της θνησιμότητας με βάσει τις καμπύλες χρόνου Kaplan–Meier [αναλογία κινδύνου (aHR): 0,16, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,03–0,96,  $p<0,003$  από τη δοκιμή log-rank] και μειωμένη συχνότητα εμφάνισης νοσηλείων για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας [συχνότητα εμφάνισης (aIRR) 0,26, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,12–0,51,  $p<0,001$ ] σε σύγκριση με τους ασθενείς που πληρούσαν τους άλλους ορισμούς LBBB.

### **Συμπεράσματα**

Οι ασθενείς με κριτήρια Strauss-LBBB συγκριτικά με τους ασθενείς που πληρούν τους λοιπούς ορισμούς LBBB παρουσιάζουν μεγαλύτερο όφελος στην ανταπόκριση, τις νοσηλείες και την επιβίωση μετά από CRT. Η εφαρμογή Strauss-LBBB ως κριτήριο επιλογής ασθενών προς CRT θα μπορούσε να βελτιώσει την πιθανότητα ανταπόκρισης στη CRT.

**Λέξεις - κλειδιά:** Ορισμοί LBBB, CRT, Ανταπόκριση, Νοσηλείες, Θνησιμότητα.

## **Abstract**

### **Background**

Although left bundle branch block (LBBB) is a strong predictor of response to CRT, a significant number of patients remain non-responders.

### **Aim**

The study sought to evaluate the impact of six different definitions of left bundle branch block (LBBB) on cardiac resynchronization therapy (CRT) response, hospitalizations and deaths in patients with heart failure (HF).

### **Methods**

This is a retrospectively analyzed cohort of HF patients with LBBB admitted for CRT implantation. Patients were analyzed according to the fulfillment of the following LBBB criteria: Strauss, Marriott, Perrin, European Society of Cardiology (ESC) 2013, ESC 2021 and World Health Organization (WHO). The response to CRT was defined as an increase in left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\geq 10\%$  or a decrease in left-ventricular end-systolic volume (LVESV)  $\geq 15\%$  at six months of follow-up. The analysis of the 12-lead electrocardiogram (ECG) was performed after scanning so that it could be studied in digital form. The recording rate of the ECG was 25 mm/s and the sensitivity was 10 mm/mV. Analyses were performed with R software. Logistic regression models were used to evaluate the association between examined LBBB criteria and response after CRT. Multivariable models were built upon variable selection following univariate analysis to provide odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) adjusted for sex, age, paroxysmal atrial fibrillation, heart failure type, QRS duration and use of angiotensin receptor/neprilysin inhibitor.

### **Results**

Totally, 109 patients [87/109 (80%) males, 95/109 (87%) in sinus rhythm] with ischemic [32/109 (29%)] and non-ischemic HF [77/109 (71%)] were analyzed. Participants mean (standard deviation) of age and LVEF were 66 (11) years and 29% (4.5) respectively. Sixty-eight [68/109 (62%)] patients fulfilled the Strauss, 42/109 (39%) the Marriott, 43/109 (39%) the Perrin, 85/109 (78%) the ESC 2013, 42/109 (39%) the ESC 2021 and 42/109 (39%) the WHO criteria. Among examined LBBB criteria, CRT response was more likely

to occur in the following order: Strauss [OR=7.47, 95% CI (2.52, 25);  $p<0.001$ ], ESC 2013 [OR=2.33, 95% CI (0.75, 7.56);  $p=0.149$ ], WHO/AHA [OR=2.25, 95% CI (0.82, 6.49);  $p=0.122$ ], Perrin [OR=2.14, 95% CI (0.78, 6.09);  $p=0.141$ ], ESC 2021 [OR=2, 95% CI (0.74, 5.66);  $p=0.179$ ] and Marriott [OR=1.46, 95% CI (0.54, 4.01);  $p=0.454$ ] Additionally, patients meeting Strauss criteria showed a reduction in mortality based on Kaplan–Meier time curves [hazard ratio (aHR): 0.16, 95% confidence interval (CI): 0.03–0.96;  $p < 0.003$  by log-rank test] and a reduced incidence of hospitalizations for heart failure deregulation [incidence rate (aIRR) 0.26, 95% confidence interval (CI): 0.12–0.51;  $p < 0.001$ ] compared with the other LBBB definitions.

## Conclusions

Patients with Strauss-LBBB criteria present the greatest benefit with respect to CRT response, hospitalizations and deaths compared with patients with other LBBB definitions. Implementation of these criteria could improve patient selection for CRT.

**Key words:** Definitions LBBB; CRT response; Hospitalizations; Mortality.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| Ευχαριστίες.....                                                            | i   |
| Περίληψη.....                                                               | ii  |
| Abstract .....                                                              | iv  |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....                                                              | vii |
| 1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....                                                        | 1   |
| 1.1 Διαφορετικοί ορισμοί LBBB και CRT.....                                  | 1   |
| 1.2 Ανταπόκριση στη CRT.....                                                | 7   |
| 1.3 Προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με την ανταπόκριση στη CRT..... | 8   |
| 2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....                                                        | 11  |
| 2.1 Σκοπός.....                                                             | 11  |
| 2.2 Πληθυσμός και Μέθοδοι .....                                             | 11  |
| 2.2.1 Ορισμοί.....                                                          | 13  |
| 2.2.2 Διαδικασία εμφύτευσης αμφικοιλιακού απινιδωτή (CRT-D).....            | 13  |
| 2.2.3 Παρακολούθηση.....                                                    | 14  |
| 2.2.4 Στατιστική ανάλυση.....                                               | 14  |
| 2.3 Αποτελέσματα.....                                                       | 16  |
| 2.3.1 Πληθυσμός Μελέτης.....                                                | 16  |
| 2.3.2 Μορφολογίες LBBB και συσχέτιση με την ανταπόκριση στη CRT.....        | 21  |
| 2.3.3 Μορφολογίες LBBB και συσχέτιση με θνησιμότητα και νοσηλείες.....      | 24  |
| 2.4 Συζήτηση .....                                                          | 27  |
| 2.4.1 Διαφορετικοί ορισμοί LBBB και ανταπόκριση.....                        | 27  |
| 2.4.2 Διαφορετικοί ορισμοί LBBB, νοσηλείες και θνησιμότητα.....             | 28  |
| 2.4.3 Περιορισμοί.....                                                      | 29  |
| 2.5 Συμπεράσματα .....                                                      | 30  |
| ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ .....                                                        | 31  |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....                                                          | 32  |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....                                                              | 36  |

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) αποτελεί σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες την πρώτη επιλογή για ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως αιτιολογίας με παρουσία αριστερού σκελικού αποκλεισμού (LBBB), στοχεύοντας στη βελτίωση της συμπτωματολογίας και της επιβίωσης, διορθώνοντας την καθυστερημένη συστολή του πλάγιου τμήματος της αριστερής κοιλίας. [1]

Μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία του LBBB στο ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών (ΗΚΓ) είναι ένας από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες που καθορίζει την ανταπόκριση στη CRT, τη βελτίωση δηλαδή στην επιβίωση και στην συμπτωματολογία του ασθενούς. [2,3]

Ωστόσο, περίπου το 30% των ασθενών δεν εμφανίζει βελτίωση από τη CRT, γεγονός που έχει οδηγήσει στην αναζήτηση προγνωστικών παραγόντων που σχετίζονται με την ανταπόκριση στη CRT, όπως η διερεύνηση της επίδρασης των διαφορετικών μορφολογιών του LBBB, με στόχο την ηλεκτροκαρδιογραφική αποτύπωση του ηλεκτρικού δυσσυγχρονισμού, την πρόβλεψη του μηχανικού δυσσυγχρονισμού και επομένως την πιθανότητα καλύτερης ανταπόκρισης στη CRT. [4,5]

Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι το πρότυπο LBBB που αναγνωρίζεται στο ΗΚΓ μπορεί να διακρίνει την υποκείμενη παθοφυσιολογία, που μπορεί να περιλαμβάνει: 1) πλήρη αποκλεισμό της αγωγιμότητας μέσω του αριστερού σκέλους του συστήματος His-Purkinje, 2) διεύρυνση του QRS τύπου LBBB (π.χ. λόγω υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας ή διάχυτης ίνωσης) που οδηγεί σε καθυστέρηση της αγωγής μέσω του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με διατηρημένη όμως την ενεργοποίηση His-Purkinje και 3) συνδυασμός των ανωτέρω. [6,7]

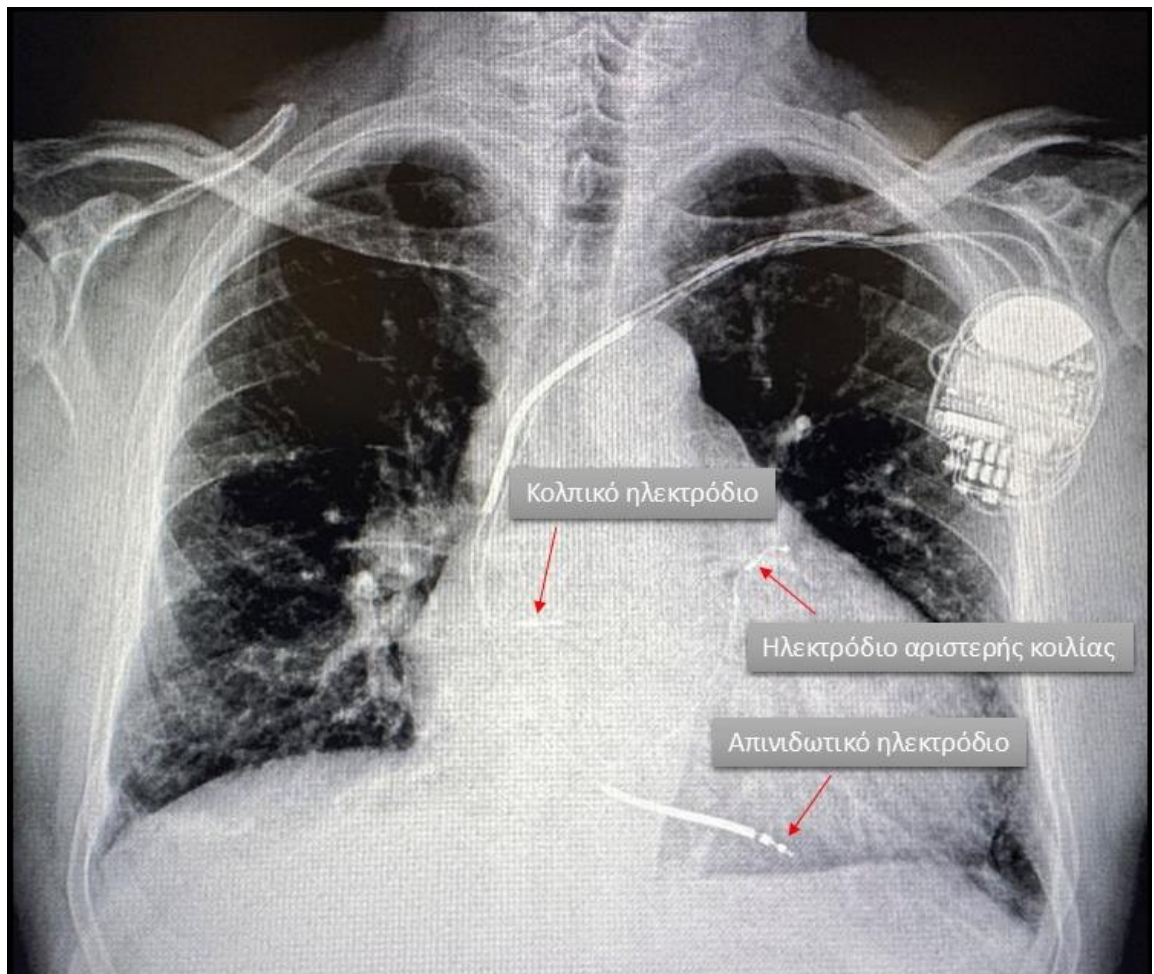
Μέχρι σήμερα υπάρχουν μελέτες οι οποίες συνέκριναν από δύο μέχρι πέντε ορισμούς LBBB, οι οποίες εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα ως προς το ποιος ορισμός σχετίζεται με την καλύτερη ανταπόκριση στη CRT. [8–12]

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την επίδραση έξι διαφορετικών ορισμών LBBB στην ανταπόκριση στη CRT, στις νοσηλείες και στη θνησιμότητα.

## 1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1.1 Διαφορετικοί ορισμοί LBBB και CRT

Η CRT επιτυγχάνεται με την εμφύτευση ενός ηλεκτροδίου συνήθως στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας, ενός ηλεκτροδίου μέσω του στεφανιαίου κόλπου στο πλάγιο ή οπισθοπλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας, η οποία είναι η καθιερωμένη τεχνική, και ενδεχομένως ενός κολπικού ηλεκτροδίου στο ωτίο του δεξιού κόλπου. (Εικόνα Ι)



*Εικόνα Ι: Θέσεις ηλεκτροδίων σε εμφύτευση CRT-D, όπως φαίνονται στην ακτινογραφία θώρακος.*

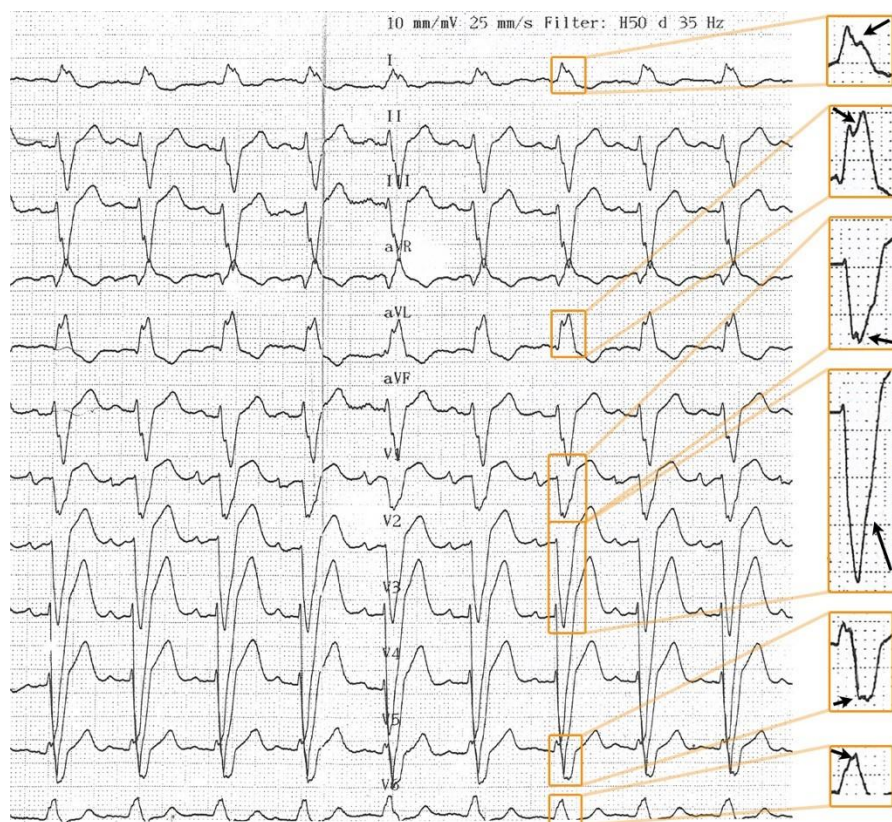
Η CRT βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών, όπως έχει αποδειχθεί από τις μελέτες MUSTIC, PATH-HF και MIRACLE ενώ σχετίζεται με μείωση της θνησιμότητας και των νοσηλειών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως (LVEF<35%), όπως πιστοποιείται από τις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT και RAFT. [13–20] Αυτές οι κλινικές μελέτες έχουν καθιερώσει την αμφικοιλιακή βηματοδότηση ως την ενδεικνυόμενη θεραπεία σε ασθενείς με μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας <35% και μεγάλη διάρκεια του QRS με αποτέλεσμα στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες να δίνεται στους ασθενείς με LBBB και QRS >150ms ένδειξη κατηγορίας I για CRT και το LBBB να θεωρείται ισχυρός προγνωστικός παράγοντας που σχετίζεται με την ανταπόκριση. [1] Επειδή όμως το 30% των ασθενών δεν εμφανίζουν βελτίωση κλινική ή υπερηχοκαρδιογραφική από τη CRT, έχουν προταθεί διαφορετικοί ορισμοί για το LBBB που μπορούν να αντικατοπτρίσουν καλύτερα το μηχανικό δυσσυγχρονισμό των ασθενών, προκειμένου να γίνεται πιο σωστή επιλογή αυτών. [4]

Οι περισσότεροι ορισμοί του LBBB βασίζονται στη μέτρηση διάφορων διαστημάτων και παραμέτρων στο ΗΚΓ. Το 2011 ο Strauss και συνεργάτες του πρότειναν να περιλαμβάνεται και η παρουσία κόμβωσης (notching) ή κοίλανσης (slurring) στη μέση του QRS στον ορισμό του LBBB. Το εύρημα αυτό αντικατοπτρίζει την καθυστέρηση μεταξύ του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του οπισθοπλάγιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της συστολής. Σύμφωνα με τον Strauss, το LBBB θα πρέπει να έχει QS ή rS μορφολογία στις απαγωγές V1-V2, μια διάρκεια QRS  $\geq 140$  ms για τους άνδρες και  $\geq 130$  ms για τις γυναίκες, μαζί με κόμβωση ή κοίλανση στο μέσο του QRS σε  $\geq 2$  απαγωγές μεταξύ των I, aVL, V1, V2, V5 και V6 (Πίνακας I, Εικόνα II). [21]

Την ίδια χρονιά, ο Perrin και οι συνεργάτες του, υιοθετώντας έναν νέο ορισμό με βάση υπολογιστικά δεδομένα, έδειξαν ότι οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια που έθεσαν, εμφάνιζαν καλύτερη υπερηχοκαρδιογραφική ανταπόκριση στη CRT (Πίνακας I). [21]

Με βάση τα κριτήρια Marriott, το LBBB ορίζεται από τη διάρκεια του QRS  $\geq 120$  ms, το χρόνο μεγιστοποίησης του κύματος R  $> 60$  ms στις απαγωγές V5, V6, την παρουσία rS ή QS στις απαγωγές V1, V2, το μονοφασικό κύμα R στην απαγωγή I ή V6 και την απουσία κύματος q στις απαγωγές I, V5, V6 (Πίνακας I). Αυτός ο ορισμός χρησιμοποιείται ευρέως και ουσιαστικά πρόκειται για πιο αυστηρό ορισμό από τον συμβατικό, ο οποίος αποκλείει ασθενείς με μη ειδικές διαταραχές ενδοκοιλιακής αγωγής. [22]

Η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) επαναδιατύπωσε το 2018 τον ορισμό του LBBB του 2009 [23,24]. Σύμφωνα με αυτόν τον ορισμό ως WHO/ AHA-LBBB ορίζεται η παρουσία QRS  $> 120$  ms, ο χρόνος μεγιστοποίησης του κύματος R  $> 60$  ms στις απαγωγές V5 και V6, η παρουσία rS ή QS στις απαγωγές V1 και V2 με χρόνο μεγιστοποίησης του κύματος R  $< 60$  ms, η παρουσία κύματος R στις απαγωγές I, aVL, η απουσία κύματος q στα απαγωγές I, V5, V6 και η κόμβωση (notching) ή κοίλανση (slurring) στο QRS σε  $\geq 2$  απαγωγές μεταξύ I, aVL, V5 και V6 χωρίς να απαιτείται συγκεκριμένος χρονισμός όπως σε άλλους ορισμούς. (Πίνακας I)



**Εικόνα II: Strauss-LBBB. Άνδρας ασθενής. Εύρος QRS: 200 msec. Παρουσία slurring στο R στις απαγωγές V1,V2 και notching στις απαγωγές I,aVL,V5,V6.**

Η μελέτη MADIT-CRT άλλαξε τον ορισμό του LBBB και ενσωμάτωσε την παρουσία QS ή rS στην απαγωγή V1 ή V2 και αφαίρεσε το κριτήριο της καθυστερημένης κορύφωσης του κύματος R και των αλλαγών των τμημάτων του ST διαστήματος και του κύματος T. [25] Αυτός ο ορισμός υιοθετήθηκε από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) το 2013, με αποτέλεσμα ο ορισμός του ESC 2013-LBBB να περιλαμβάνει τη διάρκεια του QRS >120ms, την παρουσία rS ή QS στην απαγωγή V1 ή V2 και την παρουσία κόμβωσης (notching) ή κοίλανσης (slurring) στο διάστημα QRS σε  $\geq 1$  μεταξύ των απαγωγών I, aVL, V5, V6. [26]

Το 2021 η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία υιοθέτησε έναν νέο ορισμό για το LBBB (Πίνακας I) με στόχο την ενίσχυση της διαγνωστικής εξειδίκευσης, ωστόσο σύμφωνα και με πρόσφατη μελέτη τα κριτήρια ESC-2021 μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένο αριθμό

ασθενών που ταξινομούνται ως LBBB σε σχέση με τα κριτήρια του 2013, με αποτέλεσμα να ενδέχεται να αποκλειστούν ασθενείς με σημαντικό μηχανικό δυσγγχρονισμό που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από τη CRT. [27–29]

Αξίζει να επισημάνουμε ότι η CRT θα πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς με παρουσία LBBB στο ΗΚΓ, ανεξάρτητα από την υποκείμενη ανατομική φυσιολογία του LBBB, λόγω των μεγάλων πολυάριθμων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που δείχνουν σημαντικό κλινικό όφελος.

**Πίνακας 1: Διαφορετικοί ορισμοί του LBBB.** Γ: Γυναίκα Α: Άνδρας +Α: Εγκοπή (notching) ή κοίλανση (slurring) στο τρίτο μέσο του QRS σε  $\geq 2$  απαγωγές μεταξύ I, aVL, V1, V2, V5 και V6.

| ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ LBBB                                | STRAUSS | MARRIOTT | PERRIN | ESC 2013 | ESC 2021 | WHO/AHA |
|-------------------------------------------------------------------|---------|----------|--------|----------|----------|---------|
| QRS $\geq 120$ ms                                                 |         | +        | +      | +        | +        | +       |
| QRS $\geq 130$ ms (Γ) QRS $\geq 140$ ms (Α)                       | +       |          |        |          |          |         |
| Χρόνος μεγιστοποίησης του κύματος R > 60ms V5/V6                  |         | +        | +      |          |          | +       |
| rS ή QS στις V1/V2 (Χρόνος μεγιστοποίησης του κύματος R < 60msec) | +       | +        | +      | +        | +        | +       |
| Μονοφασικό κύμα R στην I                                          |         | +        | +      |          |          | +       |
| Μονοφασικό κύμα R στην V6                                         |         | +        |        |          |          |         |
| Κόμβωση ή κοίλανση στο διάστημα QRS σε $\geq 1$ μεταξύ            |         |          | +      | +        |          | +       |

|                                                                                                                                                                                                              |   |   |   |   |    |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|----|---|
| των I, aVL, V5, V6                                                                                                                                                                                           |   |   |   |   |    |   |
| Κόμβωση ή κοίλανση στη μεσότητα του διαστήματος του QRS σε $\geq 2$ μεταξύ των I, aVL, V1, V2, V5, V6                                                                                                        | + |   |   |   | +A |   |
| Απουσία κύματος q στις I, V5, V6                                                                                                                                                                             |   | + | + |   |    | + |
| Απουσία κύματος q στις V5, V6                                                                                                                                                                                |   |   |   | + |    |   |
| Μονοφασικό R ή qR σε aVL                                                                                                                                                                                     |   |   | + |   |    | + |
| Γενικά το διάστημα ST είναι ελαφρώς αντίθετο με την πολικότητα QRS                                                                                                                                           |   |   |   |   | +  |   |
| Απουσία κύματος Q $\geq 1$ mm σε aVL και κύματος R $\geq 1$ mm σε V1                                                                                                                                         |   |   | + |   |    |   |
| QS ή rS με ST ελαφρώς ανυψωμένο και θετικό ασύμμετρο κύμα T σε V1 και μοναδικό κύμα R με αρνητικό ασύμμετρο κύμα T στη V6. Όταν το QRS είναι μικρότερο από 140 msec, το κύμα T στη V6 μπορεί να είναι θετικό |   |   |   |   | +  |   |

|                                                                                                                            |  |  |  |  |   |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|---|--|
| Κυρίαρχο κύμα R με αρνητικό ασύμμετρο κύμα T και ήπια κατάσπαση του ST σε I και aVL και συνήθως QS με θετικό κύμα T σε aVR |  |  |  |  | + |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|---|--|

## 1.2 Ανταπόκριση στη CRT

Στις περισσότερες κλινικές μελέτες ως ανταπόκριση στη CRT ορίζεται η βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (LVEF) τουλάχιστον κατά 10% ή η μείωση του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας (LVESV) τουλάχιστον κατά 15% στους 6 μήνες μετά την εμφύτευση. [30] Ο Mullens και οι συνεργάτες του όρισαν μια νέα κατηγορία ασθενών που δεν εμφανίζουν ούτε βελτίωση αλλά ούτε επιδείνωση από τη CRT. [31]

Επιπλέον, οι 6 μήνες δεν μπορούν να αποτελέσουν σαφές χρονικό πλαίσιο για τον καθορισμό της ανταπόκρισης στη CRT, καθώς έχει αποδειχθεί ότι η ανταπόκριση στη CRT μπορεί να μην είναι πάντα εμφανής εντός των πρώτων μηνών μετά την εμφύτευση. Ο Leclercq και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι περίπου το 30% των ασθενών σε μια μελέτη 5.850 ασθενών που ορίστηκαν ως μη ανταποκρινόμενοι στους 6 μήνες (λόγω σχετικής μείωσης <15% του LVESV) αργότερα επαναταξινομήθηκαν ως ανταποκρινόμενοι τους επόμενους 6 μήνες λόγω σημαντικής αντίστροφης αναδιαμόρφωσης. [32] Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι, σε μια περίοδο 10 ετών, η CRT σχετίζεται με βελτίωση της πρόγνωσης παρά την αύξηση των συννοσηροτήτων και ότι όσο νωρίτερα ο ασθενής υποβάλλεται σε CRT μετά τη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια τόσο καλύτερη είναι η μακροπρόθεσμη πρόγνωσή του. [33,34]

Για αυτό θεωρείται επιτακτική ανάγκη η εύρεση ενός κοινά αποδεκτού ορισμού για την ανταπόκριση στη CRT, προκειμένου να βοηθήσει ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται, να υποβληθούν εγκαίρως σε θεραπείες προχωρημένης καρδιακής ανεπάρκειας. [35]

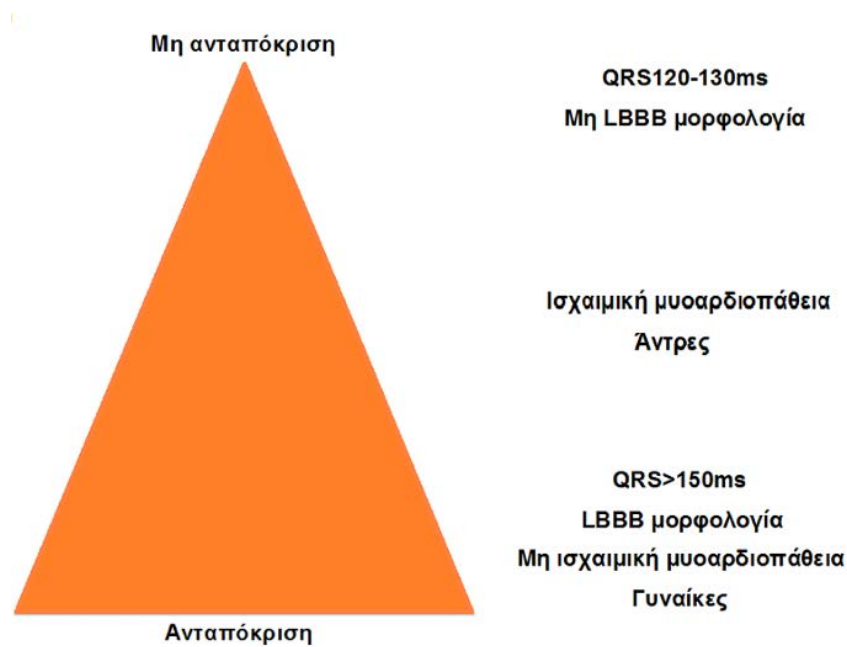
Εν τέλει, οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται σήμερα για τον ορισμό της ανταπόκρισης μπορούν να ταξινομηθούν σε τέσσερις κατηγορίες: [36]

- 1) Παράμετροι λειτουργικής κατάστασης και ποιότητας ζωής.
- 2) Ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια (π.χ. η μείωση της διάρκειας του QRS μετά την εμφύτευση του αμφικοιλιακού βηματοδότη.
- 3) Υπερηχογραφικοί παράμετροι ανταπόκρισης (π.χ. κλάσμα εξώθησεως της αριστερής κοιλίας, τελοσυστολικός όγκος αριστερής κοιλίας).
- 4) Μετρήσεις κλινικής έκβασης που αξιολογήθηκαν σε μεγάλες κλινικές μελέτες (π.χ. νοσηλεία και καρδιαγγειακή θνησιμότητα).

### **1.3 Προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με την ανταπόκριση στη CRT**

Οι ασθενείς που εμφανίζουν αληθές LBBB και αυξημένη διάρκεια του QRS >150 ms παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα για μηχανικό δυσυγχρονισμό, με αποτέλεσμα το αληθές LBBB να σχετίζεται με καλύτερη ανταπόκριση στη CRT. [2,3]

Επιπλέον, σημαντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την ανταπόκριση είναι επίσης το υπόστρωμα της καρδιακής ανεπάρκειας, το φύλο, η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, η περιοχή τοποθέτησης και βηματοδότησης του αριστερού ηλεκτροδίου και η παρουσία αρρυθμιών που μειώνουν το ποσοστό της αμφικοιλιακής βηματοδότησης (Εικόνα III).



**Εικόνα III: Κλινικοί παράγοντες και πιθανότητα ανταπόκρισης στη CRT.** (Adapted from Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34(29):2302).

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας αποτελούν μια ειδική ομάδα ασθενών, η οποία σχετίζεται με μειωμένη ανταπόκριση στη CRT. Βασική αιτία θεωρείται η παρουσία ουλής που αποτελεί – ανάλογα με το μέγεθός της – επιβαρυντικό παράγοντα στην ανταπόκριση. Αυτοί οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν λιγότερο συχνά αντίστροφη αναδιαμόρφωση και υπερηχοκαρδιογραφική βελτίωση μετά την εμφύτευση CRT σε σχέση με τους ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια μη ισχαιμικής αιτιολογίας. [37] Η απεικόνιση με τη βοήθεια του καρδιακού μαγνητικού συντονισμού έχει τη δυνατότητα να εντοπίσει άτομα που έχουν μειωμένες πιθανότητες να ανταποκριθούν. [38] Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία ουλής με έκταση >14% της μάζας της αριστερής κοιλίας και η τοποθέτηση του ηλεκτροδίου της αριστερής κοιλίας σε κλάδο του στεφανιαίου κόλπου που

αιματώνει περιοχή με διατοιχωματική ουλή σχετίζονται με φτωχότερη ανταπόκριση στη CRT. [39]

Στη CRT είναι απαραίτητο το ποσοστό της αμφικοιλιακής βηματοδότησης να ξεπερνά το 98% προκειμένου οι ασθενείς να λάβουν τις ευεργετικές επιδράσεις της. Ωστόσο, η παρουσία της κολπικής μαρμαρυγής, που είναι η συχνότερη αρρυθμία σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, και η παρουσία της εκτακτοσυστολικής κοιλιακής αρρυθμίας μπορούν να μειώσουν το ποσοστό της αμφικοιλιακής βηματοδότησης και σχετίζονται με χειρότερη ανταπόκριση και με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. [40–42]

Τέλος, αξίζει να αναφέρουμε ότι και η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό παράγοντα ανταπόκρισης στη CRT. Συγκεκριμένα, ο υπερηχοκαρδιογραφικός δείκτης της συστολικής μετατόπισης του τριγλωχινικού δακτυλίου (TAPSE) σε πρόσφατη μετανάλυση βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς που εμφάνισαν ανταπόκριση στη CRT σε σχέση με τους μη ανταποκρινόμενους. [43]

## **2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **2.1 Σκοπός**

Σκοπός της μελέτης μας είναι να αξιολογήσει την επίδραση διαφορετικών ορισμών του LBBB στην ανταπόκριση, στις νοσηλείες και στη θνησιμότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε CRT.

### **2.2 Πληθυσμός και Μέθοδοι**

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη δεδομένων που συλλέχθηκαν από διαδοχικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που υπεβλήθησαν σε εμφύτευση CRT-D στο χρονικό διάστημα μεταξύ Ιανουαρίου 2013 και Απριλίου 2023 στο τμήμα Ηλεκτροφυσιολογίας και Βηματοδότησης του Ωνάσειου Νοσοκομείου.

Τα κριτήρια εισαγωγής ήταν: 1) Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής ή μη αιτιολογίας και  $LVEF \leq 35\%$ , 2) Παρουσία LBBB με διάρκεια QRS  $\geq 130$  ms σε ΗΚΓ πριν από την εμφύτευση, 3)  $\geq 98\%$  ποσοστό αμφικοιλιακής βηματοδότησης μετά την εμφύτευση σε ασθενείς είτε με κολπική μαρμαρυγή (AF) είτε με φλεβοκομβικό ρυθμό (SR) και 4) Ολοκληρωμένη υπερηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση πριν την εμφύτευση και μετά από 6 μήνες. Τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα προ της εμφύτευσης αναλύθηκαν σύμφωνα με την εκπλήρωση των ακόλουθων κριτηρίων LBBB: Strauss, Marriott, Perrin, European Society of Cardiology (ESC) 2013, ESC 2021, World Health Organization (WHO) (Πίνακας I) και οι ασθενείς ταξινομήθηκαν στις αντίστοιχες ομάδες. Τα δεδομένα για τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, τις συννοσηρότητες, την τρέχουσα θεραπεία ΚΑ και τη λειτουργική κατάσταση συλλέχθηκαν πριν από την εμφύτευση CRT-D.

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: 1) Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αναβάθμιση συσκευής σε CRT, 2) Φτωχά ηχοκαρδιογραφικά παράθυρα, 3) Μη παρουσία LBBB στο ΗΚΓ πριν την εμφύτευση, 4) Ποσοστό αμφικοιλιακής βηματοδότησης <98% λόγω μη αναστρέψιμων αιτιών (π.χ. αποτυχία σύλληψης LV, μετατόπιση ή κάταγμα καλωδίου αριστερής κοιλίας, εκτακτοσυστολικές αρρυθμίες ή κολπικές αρρυθμίες με γρήγορη κοιλιακή ανταπόκριση που δεν μπορούν να ελεγχθούν), 5) Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπείες προχωρημένης καρδιακής ανεπάρκειας πριν το εξάμηνο παρακολούθησης, 6) Ηλικία < 18 ετών και 7) Η παρουσία εγκυμοσύνης.

Τα δημογραφικά δεδομένα ασθενών, οι συννοσηρότητες, το είδος καρδιακής ανεπάρκειας, τα ηχοκαρδιογραφικά δεδομένα [κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (LVEF), τελοσυστολικός όγκος αριστερής κοιλίας (LVESV), τελοδιαστολικός όγκος αριστερής κοιλίας (LVEDV), τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVEDD), τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVESD), διάμετρος και όγκος αριστερού κόλπου (LAd, LAV) και δείκτης όγκου αριστερού κόλπου (LAVI)], οι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες (μορφολογία LBBB, διάρκεια διαστημάτων PR, QRS, QT), η φαρμακευτική αγωγή και η λειτουργική κατάσταση συλλέχτηκαν σε κάθε ασθενή πριν από την εμφύτευση αμφικοιλιακού απινιδιστή. Οι υπερηχοκαρδιογραφικές εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν με GE Vivid 7 (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK) κατά τη διάρκεια της εβδομάδας πριν από την εμφύτευση CRT. Οι υπερηχοκαρδιογραφικές ογκομετρήσεις διενεργήθηκαν με τροποποιημένη μέθοδο Simpson στις κορυφαίες τομές, ενώ οι LVEDD, LVESD και LAd μετρήθηκαν στην παραστερνική τομή του μακρύ άξονα. Η ανάλυση των ηλεκτροκαρδιογραφημάτων έγινε κατόπιν σάρωσης σε ψηφιακή μορφή, ενώ οι ηλεκτροκαρδιογραφικοί παράμετροι μετρήθηκαν από δύο έμπειρους ηλεκτροφυσιολόγους. Η ταχύτητα καταγραφής του ΗΚΓ ήταν 25 mm/s και η ευαισθησία ήταν 10 mm/mV. Τα αποτελέσματα ενδιαφέροντος (ανταπόκριση, νοσηλείες, θνησιμότητα, λειτουργική κατάσταση) συλλέχτηκαν σε κάθε ασθενή τουλάχιστον έξι μήνες μετά τη CRT, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Η επιτροπή δεοντολογίας του νοσοκομείου μας ενέκρινε το πρωτόκολλο της μελέτης και ελήφθη γραπτή συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης από όλους τους ασθενείς.

### 2.2.1 Ορισμοί

Η ανταπόκριση στη CRT ορίστηκε ως αύξηση του LVEF  $\geq 10\%$  ή μείωση του LVESV  $\geq 15\%$  στους 6 μήνες παρακολούθησης. [30] Οι ορισμοί των Strauss-LBBB, Marriott-LBBB, Perrin-LBBB, ESC2013-LBBB, ESC2021-LBBB και WHO/AHA-LBBB αναφέρονται στον Πίνακα Ι. [22, 23, 25, 27, 30] Ως νοσηλεία για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας ορίστηκε η εισαγωγή ενός ασθενούς σε μονάδα υγειονομικής περίθαλψης για τουλάχιστον 24 ώρες με παρουσία συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας που απαιτούν ιατρική θεραπεία ή επεμβατική αντιμετώπιση. Οι θάνατοι πιστοποιήθηκαν με τηλεφωνικές συνεντεύξεις με συγγενή πρώτου βαθμού.

### 2.2.2 Διαδικασία εμφύτευσης αμφικοιλιακού απινιδωτή (CRT-D)

Όλες οι συσκευές εμφυτεύτηκαν από ηλεκτροφυσιολόγους με εμπειρία στον τομέα της αμφικοιλιακής βηματοδότησης και οι ασθενείς έλαβαν μια συσκευή CRT-D για πρωτογενή πρόληψη λόγω LVEF  $\leq 35\%$  παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή σε διάστημα 3 μηνών σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας. [29] Η εμφύτευση πραγματοποιήθηκε με διαφλέβια προσέγγιση μέσω της αριστερής μασχαλιαίας ή υποκλείδιου ή κεφαλικής φλέβας. Σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε φλεβογραφία του στεφανιαίου κόλπου πριν από την προσπάθεια εμφύτευσης του αριστερού ηλεκτροδίου, το οποίο εισήχθη κατά προτίμηση σε έναν πλάγιο ή οπισθοπλάγιο κλάδο του στεφανιαίου κόλπου. Τα ηλεκτρόδια της δεξιάς κοιλίας και του δεξιού κόλπου εμφυτεύθηκαν με βάση τη συνήθη πρακτική. [44] Σε όλους τους ασθενείς μετά την εμφύτευση διενεργήθηκε έλεγχος της συσκευής, χρησιμοποιώντας προσαρμοστικούς αλγόριθμους, με στόχο τη βελτιστοποίηση παραμέτρων της συσκευής. [45,46]

### 2.2.3 Παρακολούθηση

Η παρακολούθηση των ασθενών έγινε μετά από έξι μήνες, λαμβάνοντας εκ νέου ιστορικό, πραγματοποιώντας κλινική εξέταση, έλεγχο της τιτλοποίησης της αγωγής που ελάμβαναν, νέο ηλεκτροκαρδιογράφημα, έλεγχο του αμφικουλιακού απινιδωτή και διενέργεια νέου υπερηχοκαρδιογραφήματος με GE Vivid 7 (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK), όπως και προ της εμφύτευσης.

### 2.2.4 Στατιστική ανάλυση

Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό λογισμικό R (έκδοση 4.4.2). Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες συχνότητες με ποσοστά, ενώ οι συνεχείς μεταβλητές ως μέσος όρος με τυπική απόκλιση (SD) όταν ακολουθούν την κανονική κατανομή, διαφορετικά ως διάμεσος με ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR). Η κανονικότητα εκτιμήθηκε μέσω ιστογραμμάτων και ελέγχθηκε με τη δοκιμή Shapiro-Wilk. Δεν εντοπίστηκαν ελλείψεις τιμές στο σύνολο δεδομένων. Η συσχέτιση μεταξύ των εξεταζόμενων κριτηρίων LBBB και της ανταπόκρισης στη CRT αξιολογήθηκε μέσω δύο προσεγγίσεων. Πρώτον, πραγματοποιήθηκε υπολογισμός μη προσαρμοσμένων μέτρων διαγνωστικής ακρίβειας [ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική αξία (PPV), αρνητική προγνωστική αξία (NPV)], συνοδευόμενος από καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (καμπύλες ROC) και υπολογισμό της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI). Οι διάφορες καμπύλες ROC των κριτηρίων LBBB συγκρίθηκαν μεταξύ τους χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία DeLong. Δεύτερον, χρησιμοποιήθηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης. Οι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες συνδυάστηκαν με μεταβλητές που προσδιορίστηκαν μέσω μονοπαραγοντικής ανάλυσης. [37, 48, 49] Όλα τα μοντέλα προσαρμόστηκαν για το φύλο, την ηλικία, το LVEF, το LVESV, τον τύπο καρδιακής ανεπάρκειας, την κατηγορία NYHA, την παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, τη διάρκεια του διαστήματος του QRS και των

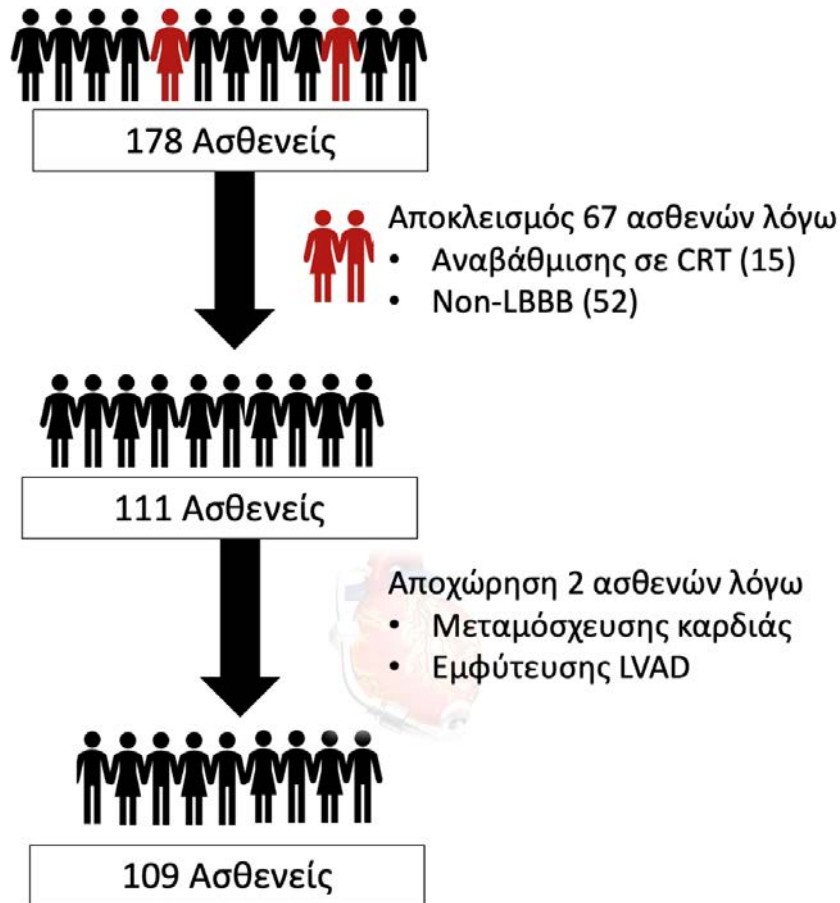
υποδοχέων αγγειοτενσίνης-αναστολέων νεπριλυσίνης (ARNIs). Όλα τα μοντέλα ελέγχθηκαν σχολαστικά ως προς την εγκυρότητα των παραδοχών της λογιστικής παλινδρόμησης.

Ανάλυση επιβίωσης πραγματοποιήθηκε για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ διαφορετικών κριτηρίων LBBB και συνολικής θνησιμότητας. Δημιουργήθηκαν καμπύλες Kaplan-Meier και οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ελέγχθηκαν με τη δοκιμή long-rank. Μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της προσαρμοσμένης επίδρασης κάθε κριτηρίου LBBB στη συνολική θνησιμότητα μέσω του υπολογισμού λόγων κινδύνου (HR) με 95% CI. Οι προηγούμενοι αναφερθέντες προγνωστικοί παράγοντες προσδιορίστηκαν από τη βιβλιογραφία και δημιουργήθηκε ένα τελικό μοντέλο συνδυάζοντας τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης. [49] Τα μοντέλα Cox προσαρμόστηκαν για την ηλικία, το φύλο, τον τύπο καρδιακής ανεπάρκειας, την παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, την κατηγορία NYHA, το LVEF, το LVESV και τη χρήση β-αναστολέων. Η αναλογικότητα αξιολογήθηκε για κάθε μεταβλητή ξεχωριστά με τη χρήση διαγραμμάτων log-minus-log, καθώς και με επιμέρους και συνολικές δοκιμές προσαρμογής με βάση τα υπόλοιπα Schoenfeld. Πιθανές τιμές επηρεασμού αξιολογήθηκαν μέσω κανονικοποιημένων μετασχηματισμών των υπολοίπων Martingale. Τέλος, χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα αρνητικής διωνυμικής παλινδρόμησης για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ των διαφορετικών κριτηρίων LBBB και του ποσοστού επίπτωσης νοσηλειών, λαμβάνοντας υπ' όψιν την υπερδιασπορά. Οι προσαρμοσμένοι λόγοι επίπτωσης (IRR) με 95% CI υπολογίστηκαν μέσω πολυπαραγοντικής ανάλυσης χρησιμοποιώντας την ίδια στρατηγική με τα προηγούμενα μοντέλα. Τα μοντέλα αρνητικής διωνυμικής παλινδρόμησης προσαρμόστηκαν για την ηλικία, το φύλο, τον τύπο καρδιακής ανεπάρκειας, την παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, την κατηγορία κατά NYHA, το LVEF, το LVESV, τους ανταγωνιστές υποδοχέων αλατοκορτικοειδών (MRA) και τη χρήση β-αναστολέων. Καθώς ο χρόνος μέχρι τη νοσηλεία δεν ήταν διαθέσιμος στο σύνολο δεδομένων, μια ανάλυση που ενσωματώνει το θάνατο ως ανταγωνιστικό κίνδυνο δεν ήταν εφικτή. Τιμές  $p < 0,05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

## **2.3 Αποτελέσματα**

### **2.3.1 Πληθυσμός Μελέτης**

Στη μελέτη εξετάστηκαν 178 διαδοχικοί ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εμφύτευση αμφικοιλιακού απινιδωτή. Από αυτούς αποκλείστηκαν 15 ασθενείς γιατί υπεβλήθησαν σε αναβάθμιση σε CRT και 52 ασθενείς οι οποίοι δεν εμφάνιζαν LBBB στο ηλεκτροκαρδιογράφημα προ της εμφύτευσης. Από τους 111 ασθενείς που απέμειναν αποκλείστηκαν δύο ασθενείς κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης λόγω μεταμόσχευσης καρδιάς και εμφύτευσης συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας αντίστοιχα πριν τους έξι μήνες με αποτέλεσμα στη μελέτη να ενταχθούν 109 ασθενείς (Εικόνα IV).



**Εικόνα IV: Πληθυσμός μελέτης.** CRT: Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, LBBB: Αριστερός σκελικός αποκλεισμός, LVAD: Συσκευή υποβοήθησης αριστερής κοιλίας.

Από τους 109 ασθενείς της μελέτης, 87 ήταν άνδρες και 22 γυναίκες, με μέση ηλικία (τυπική απόκλιση) τα 66 (11) έτη. Οι 79 ασθενείς έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια μη ισχαιμικής αιτιολογίας ενώ η πλειονότητα των ασθενών βρισκόταν σε λειτουργική κατάσταση κατά NYHA III (86/109). Το διάμεσο LVEF προ εμφύτευσης ήταν 29% (25,31), ο LVESV 173 ml, ενώ το 87% είχε βασικό ρυθμό φλεβοκομβικό. Από τους 109 ασθενείς, παρουσίαζαν Strauss-LBBB προ της εμφύτευσης αμφικοιλιακού απινιδωτή 68 ασθενείς (62%), Marriott-LBBB 42 ασθενείς (39%) Perrin-LBBB 43 ασθενείς (39%), ESC 2013-LBBB 85 ασθενείς (78%), ESC 2021-LBBB 42 ασθενείς (39%) και WHO/AHA-LBBB 42 ασθενείς (39%). Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 30 μήνες (14,60). Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη CRT ήταν 52/68 (76%) με Strauss-LBBB, 30/42 (71%)

με Marriott-LBBB, 32/43 (74%) με Perrin-LBBB, 54/85 (64%) με ESC2013-LBBB, 31/42 (74%) με ESC2021-LBBB και 32/42 (76%) με WHO/AHA-LBBB, οι οποίοι εμφάνισαν διάμεσο LVEF στο 43%, διάμεσο LVESV 90 ml, ενώ το 83% των ασθενών βρισκόταν σε λειτουργική κατάσταση κατά NYHA I (53/64) (Πίνακας II, Παράρτημα). Επίσης, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη CRT παρουσίασαν μικρότερο αριθμό θανάτων [2/15, (3,1%),  $p < 0,0001$ ] και νοσηλειών λόγω απορρύθμισης καρδιακής ανεπάρκειας [1 νοσηλεία 6/64 (9,4%),  $p < 0,001$ , 2 νοσηλείες 1/64 (1,64%),  $p < 0,0001$ ] σε σύγκριση με ασθενείς που δεν παρουσίασαν ανταπόκριση στη CRT. Τα λοιπά χαρακτηριστικά που αφορούν τις συννοσηρότητες, τα κλινικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα II.

**Πίνακας II: Τα χαρακτηριστικά των ασθενών βάσει της ανταπόκρισης στη CRT.**

| Μεταβλητή                                     | Όλοι οι ασθενείς (n=109) | Ανταποκρινόμενοι στη CRT (n=64) | Μη ανταποκρινόμενοι (n=45) | p-value |
|-----------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------|
| Φύλο                                          |                          |                                 |                            | 0,048   |
| Άνδρας                                        | 87/109 (80)              | 47/64 (73)                      | 40/45 (89)                 |         |
| Γυναίκα                                       | 22/109 (20)              | 17/64 (27)                      | 5/45 (11)                  |         |
| Ηλικία (Χρόνια)                               | 66 (11)                  | 66 (11)                         | 66 (10)                    | >0.9    |
| Ύψος (Εκατοστά)                               | 173 (170, 178)           | 173 (168, 175)                  | 175 (170, 178)             | 0,076   |
| Βάρος(Κιλά)                                   | 82 (13)                  | 80 (15)                         | 83 (11)                    | 0,028   |
| Δείκτης μάζας σώματος (Κιλά/ m <sup>2</sup> ) | 26,4 (25,0, 28,7)        | 26,1 (24,7, 28,9)               | 26,6 (25,8, 28,3)          | 0,3     |
| Επιφάνεια Σώματος (m <sup>2</sup> )           | 1,97 (1,88, 2,04)        | 1,94 (1,83, 2,01)               | 2,00 (1,91, 2,05)          | 0,031   |
| Αρτηριακή Υπέρταση                            | 13/109 (12)              | 6/64 (9,4)                      | 7/45 (16)                  | 0,3     |
| Σαχαρώδης Διαβήτης                            | 20/109 (18)              | 10/64 (16)                      | 10/45 (22)                 | 0,4     |
| Παροξυσμική Κολπική Μαρμαρυγή                 | 43/109 (39)              | 20/64 (31)                      | 23/45 (51)                 | 0,037   |
| Θυρεοειδική Νόσος                             | 7/109 (6,4)              | 3/64 (4,7)                      | 4/45 (8,9)                 | 0,4     |
| Δυσλιπιδαιμία                                 | 49/109 (45)              | 27/64 (42)                      | 22/45 (49)                 | 0,5     |
| Είδος Καρδιακής Ανεπάρκειας                   |                          |                                 |                            | <0,001  |
| Μη ισχαιμική                                  | 77/109 (71)              | 53/64 (83)                      | 24/45 (53)                 |         |
| Ισχαιμική                                     | 32/109 (29)              | 11/64 (17)                      | 21/45 (47)                 |         |
| NYHA προ CRT                                  |                          |                                 |                            | 0,8     |
| I                                             | 0/109 (0)                | 0/64 (0)                        | 0/45 (0)                   |         |
| II                                            | 20/109 (18)              | 13/64 (20)                      | 7/45 (16)                  |         |

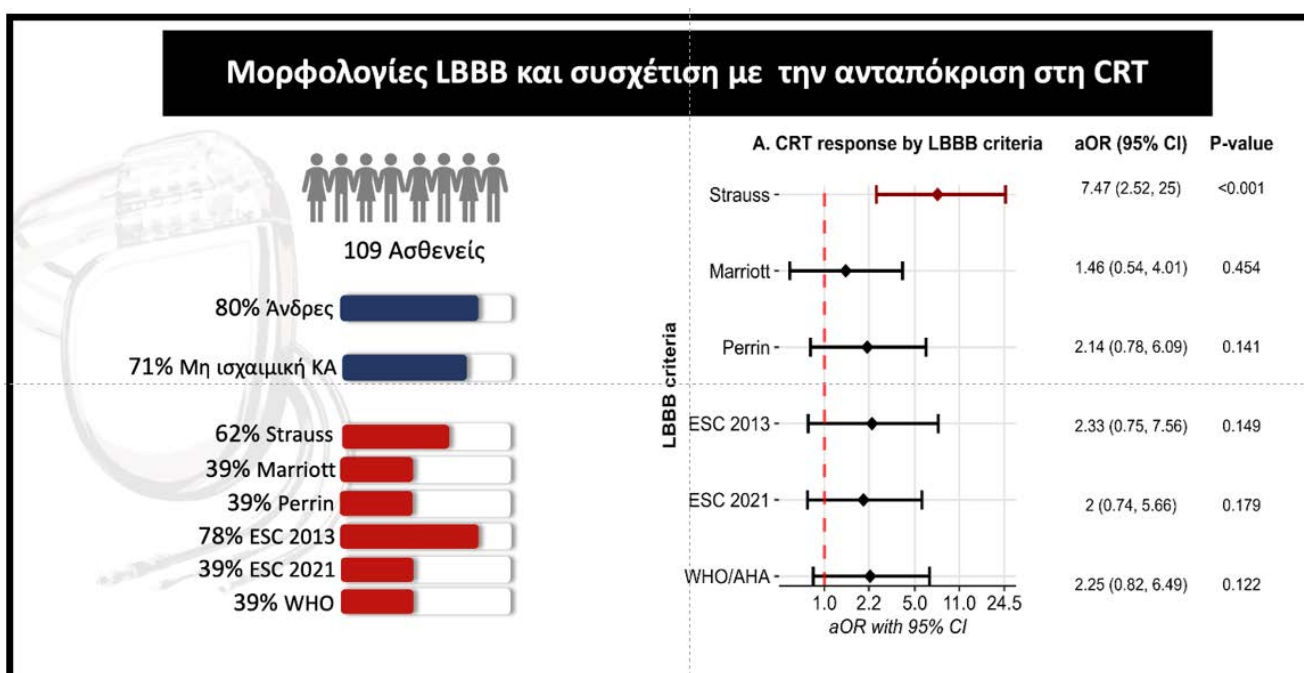
|                                     |                |                |                |        |
|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| III                                 | 86/109 (79)    | 49/64 (77)     | 37/45 (82)     |        |
| IV                                  | 3/109 (2,8)    | 2/64 (3,1)     | 1/45 (2,2)     |        |
| LVEF προ CRT (%)                    | 29 (25, 31)    | 29 (25, 30)    | 30 (25, 35)    | 0,8    |
| LVESV προ CRT (ml)                  | 173 (66)       | 175 (70)       | 171 (61)       | 0,8    |
| LVEDD προ CRT (mm)                  | 65 (8)         | 65 (9)         | 65 (8)         | 0,8    |
| LVEDS προ CRT (mm)                  | 52 (48, 62)    | 53 (48, 61)    | 52 (48, 63)    | 0,8    |
| LVEDV προ CRT (ml)                  | 250 (79)       | 250 (81)       | 249 (76)       | >0,9   |
| LA Διάμετρος προ CRT (mm)           | 45,3 (5,2)     | 44,5 (5,2)     | 46,5 (5,0)     | 0,019  |
| LA Όγκος προ CRT (ml)               | 89 (75, 117)   | 85 (65, 110)   | 94 (80, 123)   | 0,084  |
| LAVI (ml/m <sup>2</sup> )           | 45 (38, 58)    | 45 (33, 56)    | 48 (41, 61)    | 0,10   |
| ΗΚΓ Ευρήματα                        |                |                |                | 0,7    |
| Φλεβοκομβικός ρυθμός                | 95/109 (87)    | 55/64 (86)     | 40/45 (89)     |        |
| Κολπική Μαρμαρυγή                   | 14/109 (13)    | 9/64 (14)      | 5/45 (11)      |        |
| Διάρκεια QRS (ms)                   | 160 (150, 180) | 160 (160, 180) | 156 (140, 170) | 0,011  |
| Διάστημα PR (ms)                    | 187 (42)       | 180 (39)       | 196 (46)       | 0,067  |
| Fridericia QTc (ms)                 | 470 (440, 495) | 470 (440, 500) | 470 (440, 490) | 0,7    |
| Strauss LBBB                        | 68/109 (62)    | 52/64 (81)     | 16/45 (36)     | <0,001 |
| Marriott LBBB                       | 42/109 (39)    | 30/64 (47)     | 12/45 (27)     | 0,033  |
| Perrin LBBB                         | 43/109 (39)    | 32/64 (50)     | 11/45 (24)     | 0,007  |
| ESC 2013 LBBB                       | 85/109 (78)    | 54/64 (84)     | 31/45 (69)     | 0,055  |
| ESC 2021 LBBB                       | 42/109 (39)    | 31/64 (48)     | 11/45 (24)     | 0,011  |
| WHO/AHA LBBB                        | 42/109 (39)    | 32/64 (50)     | 10/45 (22)     | 0,003  |
| RAAS Αναστολέας                     | 59/109 (54)    | 39/64 (61)     | 20/45 (44)     | 0,089  |
| Αναστολέας Β-υποδοχέων (b-blockers) | 104/109 (95)   | 62/64 (97)     | 42/45 (93)     | 0,6    |
| MRA                                 | 93/109 (85)    | 53/64 (83)     | 40/45 (89)     | 0,4    |
| Ιβαμπραδίνη                         | 5/109 (4,6)    | 1/64 (1,6)     | 4/45 (8,9)     | 0,2    |
| Διουρητικά                          | 98/109 (90)    | 57/64 (89)     | 41/45 (91)     | >0,9   |
| Νιτρώδη                             | 6/109 (5,5)    | 2/64 (3,1)     | 4/45 (8,9)     | 0,2    |
| Διγοξίνη                            | 6/109 (5,5)    | 4/64 (6,3)     | 2/45 (4,4)     | >0,9   |
| Αναστολέας των διαύλων Ασβεστίου    | 0/109 (0)      | 0/64 (0)       | 0/45 (0)       | >0,9   |
| Αντιπηκτικά                         | 47/109 (43)    | 24/64 (38)     | 23/45 (51)     | 0,2    |
| Αντιαιμοπεταλιακά                   | 33/109 (30)    | 14/64 (22)     | 19/45 (42)     | 0,023  |
| Αντιαρρυθμικά                       | 35/109 (32)    | 14/64 (22)     | 21/45 (47)     | 0,006  |
| Στατίνες                            | 56/109 (51)    | 31/64 (48)     | 25/45 (56)     | 0,5    |
| SGLT2i                              | 41/109 (38)    | 24/64 (38)     | 17/45 (38)     | >0,9   |
| ARNI                                | 37/109 (34)    | 17/64 (27)     | 20/45 (44)     | 0,052  |
| Διάρκεια Παρακολούθησης (Μήνες)     | 30 (14, 60)    | 45 (19, 67)    | 20 (13, 36)    | 0,002  |
| EF μετά CRT (%)                     | 37 (10)        | 43 (7)         | 27 (7)         | <0,001 |
| LVESV μετά CRT (ml)                 | 105 (85, 138)  | 90 (70, 115)   | 128 (106, 185) | <0,001 |

|               |             |            |            |        |
|---------------|-------------|------------|------------|--------|
| NYHA μετά CRT |             |            |            | <0,001 |
| I             | 56/109 (51) | 53/64 (83) | 3/45 (6,7) |        |
| II            | 17/109 (16) | 9/64 (14)  | 8/45 (18)  |        |
| III           | 30/109 (28) | 2/64 (3,1) | 28/45 (62) |        |
| IV            | 6/109 (5,5) | 0/64 (0)   | 6/45 (13)  |        |
| Θάνατοι       | 15/109 (14) | 2/64 (3,1) | 13/45 (29) | <0,001 |
| Νοσηλείες     |             |            |            | <0.001 |
| 0             | 70/109 (64) | 57/64 (89) | 13/45 (29) |        |
| 1             | 24/109 (22) | 6/64 (9,4) | 18/45 (40) |        |
| 2             | 5/109 (4,6) | 1/64 (1,6) | 4/45 (8,9) |        |
| 3             | 5/109 (4,6) | 0/64 (0)   | 5/45 (11)  |        |
| 5             | 2/109 (1,8) | 0/64 (0)   | 2/45 (4,4) |        |
| 4             | 1/109 (0,9) | 0/64 (0)   | 1/45 (2,2) |        |
| 7             | 1/109 (0,9) | 0/64 (0)   | 1/45 (2,2) |        |
| 8             | 1/109 (0,9) | 0/64 (0)   | 1/45 (2,2) |        |

*CRT: Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, NYHA: Λειτουργική ταξινόμηση της εταιρείας της Νέας Υόρκης (τρόπος ταξινόμησης της καρδιακής ανεπάρκειας), LVEF: Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, LVESV: Τελοσυστολικός όγκος αριστερής κοιλίας, LVEDD: Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, LVESD: Τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας. LVEDV: Τελοδιαστολικός όγκος αριστερής κοιλίας, LA: Αριστερός κόλπος, LAVI: Δείκτης όγκου αριστερού κόλπου. LBBB: Αριστερός σκελικός αποκλεισμός, ESC: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, AHA: Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία, RAAS: Σύστημα ρενίνης- αγγειοτενσίνης -αλδοστερόνης, MRA: Ανταγωνιστής υποδοχέα αλδοστερόνης, SGLT2i: Αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης νατρίου τύπου 2, ARNI: Υποδοχέας αγγειοτενσίνης – Αναστολέας νεπριλυσίνης.*

### 2.3.2 Μορφολογίες LBBB και συσχέτιση με την ανταπόκριση στη CRT

Μεταξύ των κριτηρίων LBBB που εξετάστηκαν, η ανταπόκριση στη CRT ήταν πιο πιθανό να εμφανιστεί με την ακόλουθη σειρά: Strauss [aOR=7,47, 95% CI (2,52, 25),  $p<0,001$ ], ESC 2013 [aOR=2,33, 95% CI (0,75, 7,56),  $p=0,149$ ], WHO/AHA [OR=2,25, 95% CI (0,82, 6,49),  $p=0,122$ ], Perrin [aOR=2,14, 95% CI (0,78, 6,09),  $p=0,141$ ], ESC 2021 [aOR=2, 95% CI (0,74, 5,66),  $p=0,179$ ] και Marriott [aOR=1,46, 95% CI (0,54, 4,01),  $p=0,454$ ] (Εικόνα V).



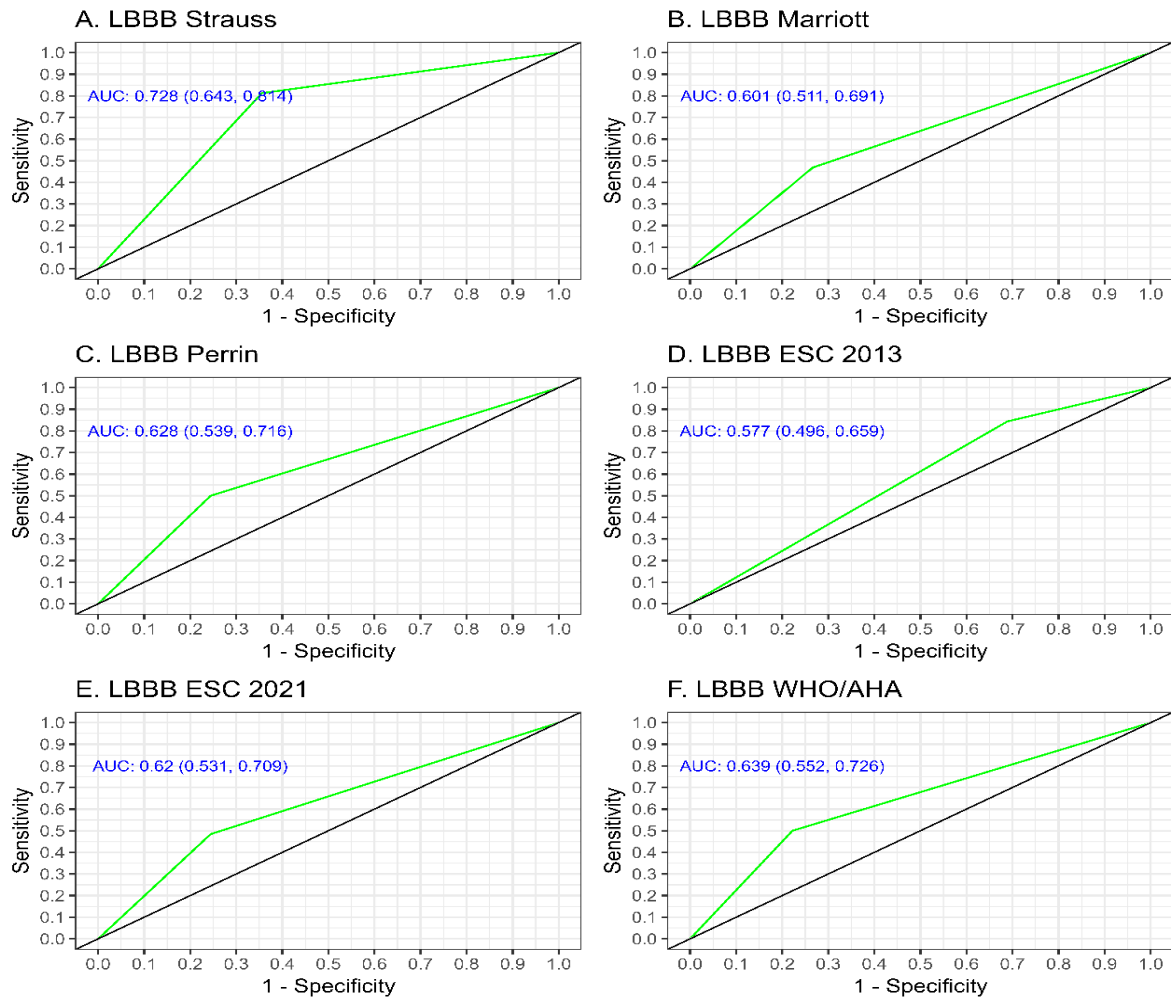
**Εικόνα V: Μορφολογίες LBBB και συσχέτιση με την ανταπόκριση στη CRT.** CRT: Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, LBBB: Αριστερός σκελικός αποκλεισμός. aOR: Προσαρμοσμένες αναλογίες πιθανοτήτων. CI: Διάστημα εμπιστοσύνης.

Η καμπύλη ROC του μοντέλου μας δείχνει ότι το Strauss-LBBB εμφανίζει ευαισθησία 0,81, ειδικότητα 0,64 με θετική προγνωστική αξία στο 76% των περιπτώσεων και αρνητική προγνωστική αξία στο 71% των περιπτώσεων με AUC 0,728 σε 95% CI (0,643-0,814) με  $p<0,001$  σε σχέση με τις άλλες μορφολογίες του LBBB. (Πίνακας III, Εικόνα VI)

**Πίνακας III: Μη προσαρμοσμένα μέτρα διαγνωστικής ακρίβειας για την πρόβλεψη ανταπόκρισης στη CRT με διαφορετικά κριτήρια LBBB.**

| LBBB κριτήρια | Ευαισθησία | Ειδικότητα | PPV  | NPV  | AUC (95% CI)         | p-value |
|---------------|------------|------------|------|------|----------------------|---------|
| Strauss       | 0,81       | 0,64       | 0,76 | 0,71 | 0,728 (0,643, 0,814) | <0,001  |
| Marriott      | 0,47       | 0,73       | 0,71 | 0,49 | 0,601 (0,511, 0,691) | 0,027   |
| Perinn        | 0,5        | 0,76       | 0,74 | 0,52 | 0,628 (0,539, 0,716) | 0,005   |
| ESC 2013      | 0,84       | 0,31       | 0,64 | 0,58 | 0,577 (0,496, 0,659) | 0,063   |
| ESC 2021      | 0,48       | 0,76       | 0,74 | 0,51 | 0,62 (0,531, 0,709)  | 0,008   |
| WHO/AHA       | 0,5        | 0,78       | 0,76 | 0,52 | 0,639 (0,552, 0,726) | 0,002   |

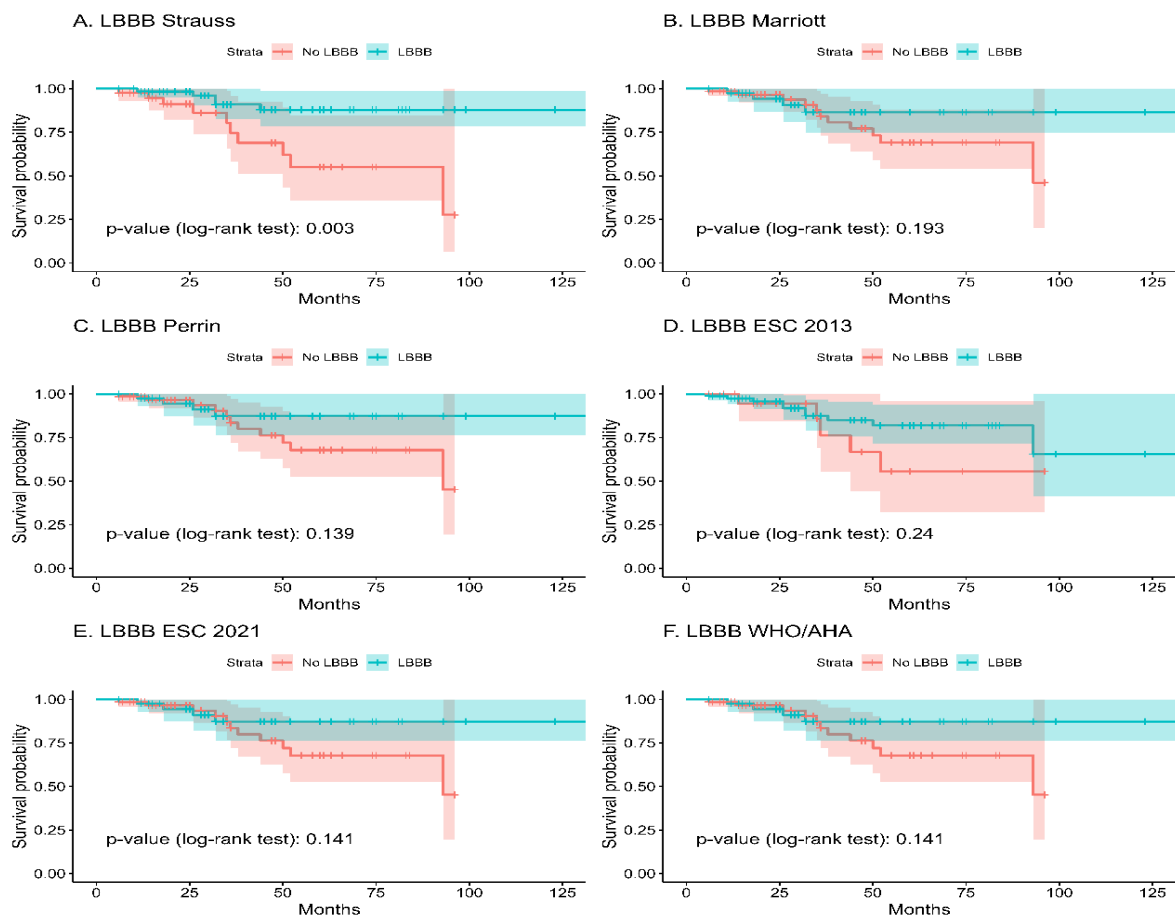
*LBBB: Αριστερός σκελικός αποκλεισμός. PPV: Θετική προγνωστική αξία. NPV: Αρνητική προγνωστική αξία. AUC: Περιοχή κάτω από την καμπύλη. CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, ESC: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, AHA: Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία,.*



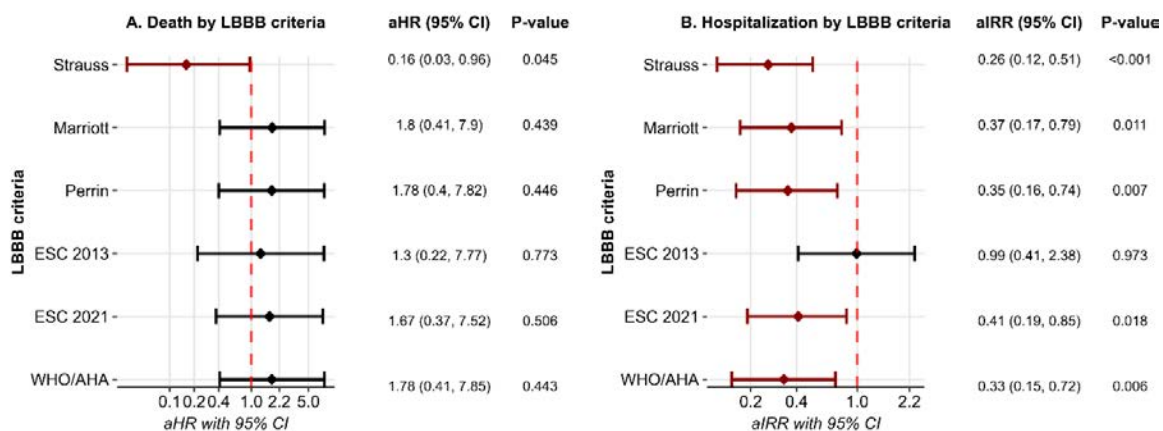
**Εικόνα VI: Καμπύλες ROC για διαφορετικά κριτήρια LBBB με αναφορά της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI). Sensitivity: Εναισθησία, Specificity: Ειδικότητα, LBBB: Αριστερός σκελικός αποκλεισμός. AUC: Περιοχή κάτω από την καμπύλη. CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, ESC: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, AHA: Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία.**

### 2.3.3 Μορφολογίες LBBB και συσχέτιση με θνησιμότητα και νοσηλείες

Οι καμπύλες χρόνου Kaplan–Meier έδειξαν μείωση της θνησιμότητας στους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια Strauss που ανταποκρίνονται στη CRT [αναλογία κινδύνου (aHR): 0,16, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,03–0,96,  $P < 0,003$  από τη δοκιμή log-rank], σε αντίθεση με τους ασθενείς που παρουσιάζουν τις μορφολογίες LBBB που εξετάσαμε [Marrion: αναλογία κινδύνου (aHR) 1,18, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,41–7,9,  $p < 0,193$  από τη δοκιμή log-rank, Perrin: αναλογία κινδύνου (aHR) 1,78, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,4–7,82,  $P < 0,139$  από τη δοκιμή log-rank, ESC2013: αναλογία κινδύνου (aHR) 1,3, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,22–7,77,  $p < 0,24$  από τη δοκιμή log-rank, ESC2021: αναλογία κινδύνου (aHR) 1,67, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,37–7,52,  $p < 0,141$  από τη δοκιμή log-rank, WHO/AHA: αναλογία κινδύνου (aHR) 1,78, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,41–7,85,  $p < 0,141$  από τη δοκιμή log-rank] (Εικόνα VIII,IX).



**Εικόνα VIII: Καμπύλες Kaplan-Meier για επιβίωση σύμφωνα με διαφορετικά κριτήρια LBBB.**  
*Survival probability:* Πιθανότητα επιβίωσης, *Months:* Μήνες, *LBBB:* Αριστερός σκελικός αποκλεισμός, *ESC:* Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, *WHO:* Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, *AHA:* Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία.



**Εικόνα IX: Προσαρμοσμένες συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων κριτηρίων αποκλεισμού αριστερού σκέλους (LBBB) μετά από θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT). A) Deaths by LBBB criteria: Θάνατοι αναλόγως τα LBBB κριτήρια και B) Hospitalization by LBBB criteria: Νοσηλείες αναλόγως τα LBBB κριτήρια, CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, aHR: Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου, aIRR: Προσαρμοσμένη αναλογία συχνότητας εμφάνισης, ESC: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, AHA: Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία.**

Τέλος, όλοι οι υπό εξέταση ορισμοί του LBBB πλην του ESC2013 εμφάνισαν στατιστικά σημαντική μειωμένη συχνότητα εμφάνισης νοσηλειών για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας με υπεροχή των κριτηρίων LBBB κατά Strauss [συχνότητα εμφάνισης (aIRR) 0,26, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,12–0,51  $p < 0,001$ ] (Εικόνα IX).

## 2.4 Συζήτηση

Συμπερασματικά, τα κυριότερα ευρήματα της μελέτης μας είναι:

- (1) Οι ασθενείς με κριτήρια Strauss εμφανίζουν καλύτερη υπερηχοκαρδιογραφική ανταπόκριση στη CRT σε σύγκριση με τους άλλους ορισμούς LBBB.
- (2) Το LBBB Strauss υπερέχει ως προς τη θνησιμότητα και τη συχνότητα εμφάνισης νοσηλειών σε σχέση με τους άλλους ορισμούς που εξετάζονται.

### 2.4.1 Διαφορετικοί ορισμοί LBBB και ανταπόκριση

Υπάρχουν διάφορες μελέτες που προσπαθούν να εξετάσουν την επίδραση διαφορετικών ορισμών LBBB στην ανταπόκριση στη CRT με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ο García-Seara και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι οι ασθενείς με Strauss-LBBB και Perrin-LBBB είχαν μεγαλύτερη υπερηχοκαρδιογραφική ανταπόκριση και χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τους ασθενείς με μη αληθές LBBB [51]. Ωστόσο, σε αυτήν τη μελέτη, η ανταπόκριση στη CRT ορίστηκε ως αύξηση του LVEF  $\geq 5\%$  ή μείωση του LVESV  $\geq 15\%$ , που διαφέρει από τον ορισμό της ανταπόκρισης που δόθηκε στη μελέτη μας. Σε μια παρόμοια μελέτη 335 ασθενών, οι ορισμοί κατά Strauss και AHA/WHO δεν εμφάνισαν διαφορά ως προς την ανταπόκριση στη CRT, η οποία ορίστηκε ως μείωση του LVESV τουλάχιστον 15%. [8] Παρομοίως, η Caputo και οι συνεργάτες της αξιολόγησαν την επίδραση διαφορετικών ορισμών LBBB (AHA/WHO, ESC 2006, ESC 2009, ESC 2013 και Strauss) στην ανταπόκριση στη CRT (ορίστηκε ως μείωση  $\geq 15\%$  του LVESV), η οποία ήταν στατιστικά σημαντική μόνο για τους ορισμούς ESC 2009 και ESC 2013 και όχι για τα κριτήρια Strauss. Αξίζει, όμως, να επισημάνουμε ότι το ποσοστό εμφύτευσης τετραπολικού καλωδίου της αριστερής κοιλίας ήταν  $<5\%$  των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη. [11] Αντίθετα, σε μια μελέτη 111 ασθενών, ο Mascioli και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι οι ασθενείς με κριτήρια Strauss εμφάνισαν καλύτερη υπερηχοκαρδιογραφική ανταπόκριση [LVEF (HR 4,57, CI 95% 1.36–8.28)] και αύξηση της επιβίωσης, ενώ ο Tian έδειξε ότι το Strauss-LBBB εκτός από δείκτης καλύτερης υπερηχοκαρδιογραφικής ανταπόκρισης αποτελεί και δείκτη

υπερανταπόκρισης στη CRT. [9, 10] Επίσης, σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη, η εφαρμογή των κριτηρίων Strauss έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη υπερηχοκαρδιογραφική ανταπόκριση (74% ανταποκρινόμενοι και 26% μη ανταποκρινόμενοι) σε σύγκριση με το LBBB (40% ανταποκρινόμενοι και 60% μη ανταποκρινόμενοι). [51] Τέλος, ο Mugnai και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι ο ορισμός του LBBB σύμφωνα με τα κριτήρια Strauss είχε λόγο πιθανοτήτων (OR) 4,40 για την ανταπόκριση CRT, ενώ ο ορισμός του LBBB σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες έχει OR 1,93. [52] Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν με τη μελέτη μας, στην οποία τα κριτήρια Strauss έχουν OR 7,47. Το Strauss-LBBB μπορεί να αποτελέσει την ηλεκτροκαρδιογραφική αποτύπωση του μηχανικού δυσγχρονισμού με αποτέλεσμα να θεωρείται αληθές LBBB και οι ασθενείς να εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης στη CRT. [53]

Το μικρό μέγεθος δείγματος της μελέτης μας, τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν, οι οποίοι στην πλειονότητά τους είναι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μη ισχαιμικής αιτιολογίας, οι διαφορετικοί ορισμοί της ανταπόκρισης στη CRT, καθώς και υποκειμενικότητα στην ερμηνεία των μορφολογικών κριτηρίων του εκάστοτε ορισμού, θα μπορούσαν να εξηγήσουν τις παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των υπάρχουσων μελετών. Το πιο εντυπωσιακό, ίσως, είναι ότι ο ορισμός του LBBB μπορεί να επηρεαστεί από τη μορφή και το φιλτράρισμα του ΗΚΓ και τη θέση των πλάγιων προκάρδιων απαγωγών. Μια πρόσφατη μελέτη αποκάλυψε ότι 20% των ΗΚΓ ερμηνεύονται διαφορετικά από διαφορετικούς ερευνητές και το 10% των ΗΚΓ διαφορετικά από τον ίδιο ερευνητή, ως προς τους διαφορετικούς ορισμούς LBBB. [54]

#### **2.4.2 Διαφορετικοί ορισμοί LBBB, νοσηλείες και θνησιμότητα**

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει χαμηλότερες νοσηλείες για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας μεταξύ ασθενών με Strauss-LBBB από ό,τι σε αυτούς με μη Strauss-LBBB [11,56]. Στη μελέτη μας, οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια Strauss εμφάνισαν

σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά συνολικών νοσηλειών [συχνότητα εμφάνισης (aIRR) 0,26, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,12–0,51  $P < 0,001$ ] με καρδιακή ανεπάρκεια ένα συμβάν που πιθανώς σχετίζεται με το γεγονός ότι 6 μήνες μετά την εμφύτευση CRT, οι περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα Strauss-LBBB εμφάνισαν μεγαλύτερη ανταπόκριση στη CRT σε σύγκριση με τους άλλους ορισμούς.

Μεταξύ των ορισμών LBBB (AHA/WHO, ESC 2006, ESC 2009, ESC 2013 και Strauss), η συσχέτιση του ορισμού LBBB με τη θνησιμότητα ήταν σημαντική μόνο για τους ορισμούς του ESC και του Strauss σύμφωνα με την Caputo (αναλογία κινδύνου [HR]: 0,61, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,43 έως 0,87, και HR: 0,57: 0,40 έως 0,80, αντίστοιχα).[11] Ο Jastrzebski και οι συνεργάτες του αξιολόγησαν την επίδραση τεσσάρων διαφορετικών ορισμών LBBB (Συμβατικός,Marriott,AHA/WHO,Strauss) στη θνησιμότητα και κατέληξαν ότι ο ορισμός κατά Strauss ήταν ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (αναλογία κινδύνου (HR) 0,51 από τους τέσσερις ορισμούς που μελετήθηκαν) [12]. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα ως προς τη θνησιμότητα είναι παρόμοια με τη μελέτη μας [αναλογία κινδύνου (aHR): 0,16, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,03–0,96,  $p < 0,003$  από τη δοκιμή log-rank] και αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν καλύτερη ανταπόκριση και επομένως παρουσίασαν αύξηση της επιβίωσης, όπως επιβεβαιώνεται και από τις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες. [17,25]

### 2.4.3 Περιορισμοί

Αυτή η μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Το περιορισμένο μέγεθος δείγματος, η ένταξη των ασθενών από ένα μόνο κέντρο και ο αναδρομικός χαρακτήρας της μελέτης μπορεί να επηρεάσει την ισχύ της μελέτης μας να εξάγει γενικά αποτελέσματα. Ο παράγοντας της υποκειμενικότητας παρά την εξέταση των ηλεκτροκαρδιογραφημάτων από δύο ηλεκτροφυσιολόγους δεν μπορεί να εξαιρεθεί. Τέλος, οι υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις δεν αξιολογήθηκαν από δύο ανεξάρτητους ερευνητές και οι μετρήσεις δεν

πραγματοποιήθηκαν με «τυφλό» τρόπο. Για την επιβεβαίωση των ευρημάτων χρειάζονται μεγάλες προοπτικές μελέτες, ενώ ελπιδοφόρα είναι τα μηνύματα από τον τομέα της τεχνητής νοημοσύνης με υπολογιστικά μοντέλα ανάγνωσης ηλεκτροκαρδιογραφημάτων, όπως το FactorECG, στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη CRT. [56] Ο βέλτιστος ορισμός του LBBB μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή ασθενών που πρόκειται να ανταποκριθούν στη CRT, αν και αποτελεί ένα μόνο κομμάτι στη λύση του πολυπαραγοντικού προβλήματος της μη ανταπόκρισης.

## **2.5 Συμπεράσματα**

Το Strauss-LBBB εμφανίζει καλύτερη υπερηχοκαρδιογραφική ανταπόκριση, μειωμένη θνησιμότητα και συχνότητα εμφάνισης νοσηλειών σε σχέση με τους ορισμούς Marriott, Perrin, WHO/AHA, ESC2013 και ESC2021 σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού. Ίσως οι κατευθυντήριες οδηγίες CRT θα πρέπει να προτείνουν έναν ορισμό LBBB, ικανό να προσδιορίσει ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα να επωφεληθούν από αυτό το είδος επεμβατικής θεραπείας

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AF: Κολπική μαρμαρυγή.

AHA: Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία.

AUC: Περιοχή κάτω από την καμπύλη.

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης.

CRT-D: Αμφικοιλιακός απινιδωτής.

CRT: Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού.

CRT-D,CRT-ICD: CRT-D: Αμφικοιλιακός απινιδωτής.

LBBB: Αριστερός σκελικός αποκλεισμός.

LVEDD: Τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας.

LVESD: Τελοσυστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας.

LVESV: Τελοσυστολικός όγκος αριστερής κοιλίας.

LVEF: Κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας.

LA: Αριστερός κόλπος.

LAd: Διάμετρος αριστερού κόλπου.

LAn: Όγκος αριστερού κόλπου.

LAVI: Δείκτης όγκου αριστερού κόλπου.

ms: Χιλιοστά του δευτερολέπτου.

NPV: Αρνητική προγνωστική αξία.

NYHA: Λειτουργική ταξινόμηση της Εταιρείας της Νέας Υόρκης (τρόπος ταξινόμησης της καρδιακής ανεπάρκειας).

PPV: Θετική προγνωστική αξία.

SR: Φλεβοκομβικό ρυθμός.

TAPSE: Η συστολική μετατόπιση του τριγωνικού δακτυλίου.

6MWD: Μέση απόσταση έξι λεπτών με τα πόδια.

HKF: Ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών.

KA: Καρδιακή Ανεπάρκεια.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- [2] Linde C, Abraham WT, Gold MR, St. John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Mildly Symptomatic Heart Failure Patients and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834–43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.027>.
- [3] Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *New England Journal of Medicine* 2009;361:1329–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431>.
- [4] Auricchio A, Prinzen FW. Non-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy - The Magnitude of the Problem and the Issues -. *Circulation Journal* 2011;75:521–7. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-1268>.
- [5] Mullens W, Grimm RA, Verga T, Dresing T, Starling RC, Wilkoff BL, et al. Insights From a Cardiac Resynchronization Optimization Clinic as Part of a Heart Failure Disease Management Program. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:765–73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.024>.
- [6] Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, Beaser AD, Aziz Z, Ozcan C, et al. Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns. *Circulation* 2019;139:1876–88. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038648>.
- [7] Tung R, Upadhyay GA. Defining Left Bundle Branch Block Patterns in Cardiac Resynchronisation Therapy: A Return to His Bundle Recordings. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2020;9:28–33. <https://doi.org/10.15420/aer.2019.12>.
- [8] Bertaglia E, Migliore F, Baritussio A, De Simone A, Reggiani A, Pecora D, et al. Stricter criteria for left bundle branch block diagnosis do not improve response to CRT. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2017;40:850–6. <https://doi.org/10.1111/pace.13104>.
- [9] MASCIOLI G, PADELETTI L, SASSONE B, ZECCHIN M, LUCCA E, SACCHI S, et al. Electrocardiographic Criteria of True Left Bundle Branch Block: A Simple Sign to Predict a Better Clinical and Instrumental Response to CRT. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2012;35:927–34. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03427.x>.
- [10] Tian Y, Zhang P, Li X, Gao Y, Zhu T, Wang L, et al. True complete left bundle branch block morphology strongly predicts good response to cardiac resynchronization therapy. *EP Europace* 2013;15:1499–506. <https://doi.org/10.1093/europace/eut049>.
- [11] Caputo ML, van Stipdonk A, Illner A, D'Ambrosio G, Regoli F, Conte G, et al. The definition of left bundle branch block influences the response to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2018;269:165–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.060>.
- [12] Jastrzębski M, Kukla P, Kisiel R, Fijorek K, Moskal P, Czarnecka D. Comparison of four LBBB definitions for predicting mortality in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Annals of Noninvasive Electrocadiology* 2018;23. <https://doi.org/10.1111/anec.12563>.
- [13] Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2002;346:1845–53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013168>.
- [14] Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Jürgen, Bakker P, et al. long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients

- with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026–33. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01895-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01895-8).
- [15] Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTIsite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111–8. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01932-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01932-0).
  - [16] Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2140–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423>.
  - [17] Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2005;352:1539–49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>.
  - [18] Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928–32. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl099>.
  - [19] Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *New England Journal of Medicine* 2009;361:1329–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431>.
  - [20] Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2010;363:2385–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009540>.
  - [21] Perrin MJ, Green MS, Redpath CJ, Nery PB, Keren A, Beanlands RS, et al. Greater response to cardiac resynchronization therapy in patients with true complete left bundle branch block: a PREDICT substudy. *Europace* 2012;14:690–5. <https://doi.org/10.1093/europace/eur381>.
  - [22] Wagner G (2008). *Marriott's Practical Electrocardiography*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2014.
  - [23] Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:976–81. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.013>.
  - [24] Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2019;140. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000628>.
  - [25] Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial–Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123:1061–72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898>.
  - [26] Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2013;15:1070–118. <https://doi.org/10.1093/europace/eut206>.
  - [27] Beela AS, Rijks JHJ, Manetti CA, Vernooy K, van Stipdonk AMW, Prinzen FW, et al. Left bundle branch block criteria in the 2021 ESC guidelines on CRT: a step back in identifying

- CRT candidates? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2024;25:e213–5. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeae164>.
- [28] Rijks J, Ghossein MA, Wouters PC, Dural M, Maass AH, Meine M, et al. Comparison of the relation of the ESC 2021 and ESC 2013 definitions of left bundle branch block with clinical and echocardiographic outcome in cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2023;34:1006–14. <https://doi.org/10.1111/jce.15882>.
  - [29] Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;42:3427–520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>.
  - [30] Tomassoni G. How to Define Cardiac Resynchronization Therapy Response. *Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management* 2016;7:S1–7. <https://doi.org/10.19102/icrm.2016.070003>.
  - [31] Mullens W, Auricchio A, Martens P, Witte K, Cowie MR, Delgado V, et al. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care. *EP Europace* 2021;23:1324–42. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa411>.
  - [32] Leclercq C, Burri H, Delnoy PP, Rinaldi CA, Sperzel J, Calò L, et al. Cardiac resynchronization therapy non-responder to responder conversion rate in the MORE-CRT MPP trial. *Europace* 2023;25. <https://doi.org/10.1093/europace/euad294>.
  - [33] Leyva F, Zegard A, Patel P, Stegemann B, Marshall H, Ludman P, et al. Improved prognosis after cardiac resynchronization therapy over a decade. *Europace* 2023;25. <https://doi.org/10.1093/europace/euad141>.
  - [34] Leyva F, Zegard A, Patel P, Stegemann B, Marshall H, Ludman P, et al. Timing of cardiac resynchronization therapy implantation. *Europace* 2023;25. <https://doi.org/10.1093/europace/euad059>.
  - [35] Gerra L, Bonini N, Mei DA, Imberti JF, Vitolo M, Bucci T, et al. Cardiac resynchronization therapy (CRT) nonresponders in the contemporary era: A state-of-the-art review. *Heart Rhythm* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.05.057>.
  - [36] Daubert J-C, Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, Berger RD, Beshai JF, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Heart Rhythm* 2012;9:1524–76. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.07.025>.
  - [37] Adelstein EC, Saba S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007;153:105–12. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.015>.
  - [38] Chalil S, Foley PWX, Muyhaldeen SA, Patel KCR, Yousef ZR, Smith REA, et al. Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Europace* 2007;9:1031–7. <https://doi.org/10.1093/europace/eum133>.
  - [39] Bazoukis G, Hui JMH, Lee YHA, Chou OHI, Sfairopoulos D, Vlachos K, et al. The role of cardiac magnetic resonance in identifying appropriate candidates for cardiac resynchronization therapy — a systematic review of the literature. *Heart Fail Rev* 2022;27:2095–118. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10263-5>.
  - [40] Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR, Heidenreich PA, Seth M, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm* 2011;8:1469–75. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.04.015>.
  - [41] Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart Failure Decompensation and All-Cause Mortality in Relation to Percent Biventricular Pacing in

- Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:355–60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.043>.
- [42] Ruwald A, Aktas MK, Ruwald MH, Kutyifa V, McNitt S, Jons C, et al. Postimplantation ventricular ectopic burden and clinical outcomes in cardiac resynchronization therapy-defibrillator patients: a <scp>MADIT</scp> - <scp>CRT</scp> substudy. *Annals of Noninvasive Electrophysiology* 2018;23. <https://doi.org/10.1111/anec.12491>.
  - [43] Sidiropoulos G, Antoniadis A, Saplaouras A, Bazoukis G, Letsas KP, Karamitsos TD, et al. Impact of baseline right ventricular function on the response to cardiac resynchronization therapy – A meta-analysis. *Hellenic Journal of Cardiology* 2023;73:61–8. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2023.03.002>.
  - [44] Morgan JM, Delgado V. Lead positioning for cardiac resynchronization therapy: techniques and priorities. *Europace* 2009;11:v22–8. <https://doi.org/10.1093/europace/eup306>.
  - [45] Martin DO, Lemke B, Birnie D, Krum H, Lee KL-F, Aonuma K, et al. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: Results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm* 2012;9:1807-1814.e1. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.07.009>.
  - [46] Singh JP, Abraham WT, Chung ES, Rogers T, Sambelashvili A, Coles JA, et al. Clinical response with adaptive CRT algorithm compared with CRT with echocardiography-optimized atrioventricular delay: a retrospective analysis of multicentre trials. *Europace* 2013;15:1622–8. <https://doi.org/10.1093/europace/eut107>.
  - [47] Linde C, Abraham WT, Gold MR, Daubert JC, Tang ASL, Young JB, et al. Predictors of short-term clinical response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1056–63. <https://doi.org/10.1002/ehf.795>.
  - [48] Martins R, António N, Donato H, Oliveiros B. Predictors of echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy: A systematic review with Meta-Analysis. *IJC Heart & Vasculture* 2022;39:100979. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.100979>.
  - [49] Galloo X, Khidir M, Stassen J, Hirasawa K, Cosyns B, van der Bijl P, et al. Risk Factors for Short-Term Versus Long-Term Mortality in Patients Who Underwent Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol* 2023;197:34–41. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.03.026>.
  - [50] García-Seara J, Iglesias Alvarez D, Alvarez Alvarez B, Gude Sampedro F, Martínez Sande JL, Rodríguez-Mañero M, et al. Cardiac resynchronization therapy response in heart failure patients with different subtypes of true left bundle branch block. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2018;52:91–101. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0363-x>.
  - [51] Hadjis A, AlTurki A, Proietti R, Montemuzzo M, Bernier M, Joza J, et al. Predicting response to cardiac resynchronization therapy: Use of strict left bundle branch block criteria. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2019;42:431–8. <https://doi.org/10.1111/pace.13638>.
  - [52] Mugnai G, Donazzan L, Tomasi L, Piccoli A, Cavedon S, Manfrin M, et al. Electrocardiographic predictors of echocardiographic response in cardiac resynchronization therapy: Update of an old story. *J Electrocardiol* 2022;75:36–43. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2022.10.001>.
  - [53] Risum N, Strauss D, Sogaard P, Loring Z, Hansen TF, Bruun NE, et al. Left bundle-branch block: The relationship between electrocardiogram electrical activation and echocardiography mechanical contraction. *Am Heart J* 2013;166:340–8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.04.005>.
  - [54] van Stipdonk AMW, Vanbelle S, ter Horst IAH, Luermans JG, Meine M, Maass AH, et al. Large variability in clinical judgement and definitions of left bundle branch block to identify candidates for cardiac resynchronisation therapy. *Int J Cardiol* 2019;286:61–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.051>.

- [55] Saplaouras A, Vlachos K, Mililis P, Batsouli A, Bazoukis G, Xydonas S, et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure based on Strauss criteria for left bundle branch block. ESC Heart Fail 2024. <https://doi.org/10.1002/ehf2.15028>.
- [56] Wouters PC, van de Leur RR, Vessies MB, van Stipdonk AMW, Ghossein MA, Hassink RJ, et al. Electrocardiogram-based deep learning improves outcome prediction following cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J 2023;44:680–92. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac617>.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

**Πίνακας IV: Αποτελέσματα παρακολούθησης με βάση τις διαφορετικές μορφολογίες LBBB.**

| Μεταβλητή                       | STRAUSS<br>LBBB<br>N = 68 | MARIOTT<br>LBBB<br>N = 42 | PERRIN<br>LBBB<br>N = 43 | ESC 2013 LBBB<br>N = 85 | ESC 2021 LBBB<br>N = 42 | WHO/AHA<br>LBBB<br>N = 42 |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Διάρκεια παρακολούθησης (μήνες) | 33 (14, 61)               | 32 (16, 69)               | 32 (17, 69)              | 30 (15, 61)             | 33 (18, 69)             | 33 (18, 69)               |
| EF μετά CRT (%)                 | 40 (9)                    | 40 (11)                   | 41 (10)                  | 38 (11)                 | 41 (10)                 | 41 (10)                   |
| LVESV μετά CRT (ml)             | 103 (77, 124)             | 94 (74, 125)              | 99 (74, 135)             | 105 (78, 135)           | 94 (74, 125)            | 94 (74, 135)              |
|                                 | NYHA μετά CRT             |                           |                          |                         |                         |                           |
| I                               | 46/68 (68)                | 31/42 (74)                | 31/43 (72)               | 51/85 (60)              | 30/42 (71)              | 31/42 (74)                |
| II                              | 11/68 (16)                | 5/42 (12)                 | 5/43 (12)                | 10/85 (12)              | 5/42 (12)               | 5/42 (12)                 |
| III                             | 8/68 (12)                 | 3/42 (7,1)                | 4/43 (9,3)               | 18/85 (21)              | 4/42 (9,5)              | 3/42 (7,1)                |
| IV                              | 3/68 (4,4)                | 3/42 (7,1)                | 3/43 (7,0)               | 6/85 (7,1)              | 3/42 (7,1)              | 3/42 (7,1)                |
| Ανταπόκριση CRT                 | 52/68 (76)                | 30/42 (71)                | 32/43 (74)               | 54/85 (64)              | 31/42 (74)              | 32/42 (76)                |
| Θάνατοι                         | 5/68 (7,4)                | 4/42 (9,5)                | 4/43 (9,3)               | 10/85 (12)              | 4/42 (9,5)              | 4/42 (9,5)                |
|                                 | Νοσηλείες                 |                           |                          |                         |                         |                           |
| 0                               | 54/68 (79)                | 33/42 (79)                | 34/43 (79)               | 56/85 (66)              | 33/42 (79)              | 34/42 (81)                |
| 1                               | 11/68 (16)                | 6/42 (14)                 | 6/43 (14)                | 18/85 (21)              | 5/42 (12)               | 5/42 (12)                 |
| 2                               | 1/68 (1,5)                | 0/42 (0)                  | 0/43 (0)                 | 2/85 (2,4)              | 1/42 (2,4)              | 0/42 (0)                  |
| 3                               | 1/68 (1,5)                | 2/42 (4,8)                | 2/43 (4,7)               | 5/85 (5,9)              | 2/42 (4,8)              | 2/42 (4,8)                |
| 5                               | 1/68 (1,5)                | 1/42 (2,4)                | 1/43 (2,3)               | 2/85 (2,4)              | 1/42 (2,4)              | 1/42 (2,4)                |
| 4                               | 0/68 (0)                  | 0/42 (0)                  | 0/43 (0)                 | 1/85 (1,2)              | 0/42 (0)                | 0/42 (0)                  |
| 7                               | 0/68 (0)                  | 0/42 (0)                  | 0/43 (0)                 | 0/85 (0)                | 0/42 (0)                | 0/42 (0)                  |
| 8                               | 0/68 (0)                  | 0/42 (0)                  | 0/43 (0)                 | 1/85 (1,2)              | 0/42 (0)                | 0/42 (0)                  |

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ  
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

***<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>***