

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL CARDIOLOGIE

**Impactul parametrilor periprocedurali asupra beneficiului terapiei de
resincronizare cardiacă**

- *Analiza unor noi biomarkeri, cu potențial rol predictiv asupra răspunsului la
terapia de resincronizare –*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător științific:

PROF.UNIV. DR. CARMEN GINGHINĂ

Student-doctorand:

SERGIU-NICOLAE ȘIPOȘ

ANUL 2020

CUPRINS

Introducere

Lista prescurtărilor

I. Partea generală

1. Terapia de resincronizare cardiacă - principii generale

1.1. Scurt istoric

1.2. Noțiuni fiziopatologice privind asincronismul electric și mecanic în insuficiența cardiacă

1.3. Principiul terapiei de resincronizare și tehnica implantului

2. Indicațiile actuale ale terapiei și cauzele de non-răspuns

2.1. Indicațiile terapiei de resincronizare cardiacă și dinamica acestora în timp

2.2. Evaluarea cauzelor de non-răspuns la terapie – stadiul actual al cunoașterii și perspective privind ameliorarea beneficiului

3. Prezența și rolul stresului oxidativ în insuficiența cardiacă. Markerii detectabili ai stresului oxidativ

3.1. Stresul oxidativ în insuficiența cardiacă

3.2 Sursele speciilor reactive de oxigen în insuficiența cardiacă – potențiali markeri cuantificabili

II. Partea specială

4. Premise. Ipoteze de lucru. Obiectivele studiului

5. Metodologie

6. Rezultate și discuții

6.1. Caracterizarea populației studiate

6.1.1. Date demografice

6.1.2. Date clinice

6.1.3. Date ecocardiografice

6.1.4. Profilul biologic

6.1.5. Date legate de tipul de dispozitiv implantat și de programarea acestuia

6.2. Evaluarea răspunsului la terapia de resincronizare cardiacă și relația cu factorii clinico-demografici de risc

6.2.1 Studiul răspunsului pacienților la terapia de resincronizare cardiacă

6.2.1.1. Rezultate

6.2.1.2. Discuții

6.2.2 Studiul relației dintre factorii clinico-demografici de risc și prezența răspunsului/nonrăspunsului la terapia de resincronizare cardiacă

6.2.1. Rezultate

6.2.2. Discuții

6.3. Evaluarea biomarkerilor de stress oxidativ în populația studiată

6.3.1. Rezultate

6.3.2. Discuții

6.4. Concluzii privind impactul nivelului stresului oxidativ cardiac asupra răspunsului la CRT

7. Limitările studiului

8. Concluzii finale și contribuții personale

Bibliografie

Lista lucrărilor științifice publicate/comunicate

Capitolul 1. Terapia de resincronizare cardiacă - principii generale

1.1. Scurt istoric

Au trecut mai bine de 60 de ani de când primele cardiostimulatoare au fost inventate. Pornind de la acel moment au fost aduse modificări importante în ceea ce privește managementul bradicardiilor, dar și în segmentul ce vizează terapiile anti-tahicardice, precum stimularea (pacingul) anti-tahicardică sau cardiodefibrilatorul implantabil. Totodată notăm publicarea unor încercări multiple menite să influențeze asincronismul de contracție bănuț încă de la acel moment, a fi prezent la nivelul cordului insuficient. Remarcăm o dinamică aproape continuă a indicațiilor implantării acestor dispozitive, datorată pe de-o parte creșterii constante a înțelegerii laturii “electrice” a inimii, iar pe de altă parte datorită dezvoltării incredibile a tehnologiei din domeniul dispozitivelor implantabile[1].

1.2. Noțiuni fiziopatologice privind asincronismul electric și mecanic în insuficiența cardiacă

Fundamentul terapiei de resincronizare cardiacă este reprezentat de asincronismul electric urmat de cel mecanic la nivelul cordului afectat, fenomene demonstrate a fi prezente la aproape un sfert din populația pacienților cu insuficiență cardiacă [9]. Această formă de IC este acum privită ca o entitate distinctă în cadrul grupului de IC, însă trebuie reținut faptul că există o variabilitate importantă a gradelor de asincronism mecanic și electric precum și a interrelației dintre acestea. Prezența asincronismului electric aduce cu sine afectarea aproape instantanee a contracției miocardice, așa cum reiese din numeroase studii ce au vizat comportamentul electro-mecanic în stimularea ventriculară dreaptă la pacienții purtători de pacemaker (așa numitul BRS iatrogen) [13, 30,31].

De la asincronismul electric la cel mecanic

F. Prinzen (NL) folosește sintagma „remodelarea cordului asincron” pentru a descrie fenomenele fizopatologice ce apar în situația instalării asincronismului electric. În momentul trecerii de la activarea normală, sincronă a cordului, la o activare de tip asincron, primul lucru care poate fi obiectivat este reprezentat de apariția inomogenității contractiei miocardului ventricular, ceea ce are ca rezultat imediat afectarea funcției de pompă.

S-a demonstrat că în timpul stimulării ventriculare curba de presiune-volum la nivelul VS virează spre dreapta, indicând faptul că inima funcționează la un volum mai mare, ceea ce duce la tensionarea globală a fibrelor musculare. Acest aspect reprezintă un stimul pentru procesele ulterioare de remodelare miocardică [69].

1.3. Principiul terapiei de resincronizare și tehnica implantului

Reversremodelarea (remodelarea inversă)

Studiile electrofiziologice ce au studiat fiziopatologia desincronizării au intuit apariția unei potențiale manevre terapeutice capabile să amelioreze asincronismul de contracție la nivelul cordului cu insuficiență. Spre deosebire de anomaliile nodale atrioventriculare, întârzierea conducerii intra-miocardice nu poate fi compensată doar prin stimularea apicală ventriculară dreaptă standard. În plus, acest tip de stimulare generează o conducere de tip BRS cu efect demonstrat de reducere a funcției sistolice în timp. Stimularea inimii stângi, fie singură, fie sincron cu inima dreaptă, poate restaura o mare parte din contracția sincronă a cordului [91]. Resincronizarea inversează acest lucru și poate reduce efectiv consumul net de oxigen în timp ce îmbunătățește funcția sistolică.

Capitolul 2. Indicațiile actuale ale terapiei și cauzele de non-răspuns

2.1. Indicațiile terapiei de resincronizare cardiacă și dinamica acestora în timp

Recomandările actuale, având la bază cele mai noi studii disponibile începând cu 2013 sunt oferite de Ghidul ESC 2013 privind stimularea cardiacă și terapia de resincronizare cardiacă [117]. Liniile directoare din Ghid au simplificat indicarea acestui tip de terapie în cazul pacienților cu IC și au descurajat utilizarea dispozitivelor tricamerale la pacienții aflați în clasa I NYHA, cu morfologie non-BRS și cu durata QRS <150 msec. Nuanțarea recomandărilor a venit odata cu “2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure” care introduce limita de 130 msec de la care se poate lua în considerare terapia de resincronizare cardiacă [119].

2.2. Evaluarea cauzelor de non-răspuns la terapie – stadiul actual al cunoașterii și perspective privind ameliorarea beneficiului

În acest subcapitol am detaliat motivele pentru care unii pacienți nu răspund în mod adecvat la CRT, acestea fiind împărțite în factori pre, peri și post implant – includere, clinici, ECG, programare dispozitiv etc.

Capitolul 3. Prezența și rolul stresului oxidativ în insuficiența cardiacă. Markeri detectabili ai stresului oxidative

3.1 Stresul oxidativ în insuficiența cardiacă

În ultimele câteva decenii, studiile clinice și experimentale au furnizat dovezi substanțiale că stresul oxidativ, definit ca o producție în exces de specii reactive ale oxigenului (ROS) raportată la capacitatea antioxidantă a organismului, are implicații în ceea ce privește IC [227-230]. Excesul de ROS cauzează disfuncție celulară, peroxidarea proteinelor și lipidelor și deteriorarea ADN-ului și poate duce la leziuni ireversibile și moarte celulară (procese descrise într-o gama largă de afecțiuni cardiovasculare). Mai exact, ROS pot afecta direct funcția contractilă, modificând proteinele cu rol în cuplarea excitației cu contracția. Mai mult, ROS activează o mare varietate de kinaze cu rol în semnalizarea hipertrofiei miocitare,

factorilor de transcripție și apoptoza mediată. Aceste evenimente celulare sunt implicate în apariția și progresia remodelării și, în final, a disfuncției miocardului de lucru [232,233,234].

3.2 Sursele speciilor reactive de oxigen în insuficiența cardiacă – potențiali markeri cuantificabili

Sursele celulare generatoare de ROS la nivelul cordului includ cardiomiocitele, celulele endoteliale și leucocitele [236]. La nivel miocitar, ROS poate fi rezultatul mai multor surse, inclusiv mitocondria, NADH oxidaza, xantin-oxidaza și sintetaze ale oxidului nitric (NOS) [246]. Mitocondria cardiomiocitară interpretează jocul unui actor cu dublu rol: este atât sursă de ROS cât și țintă a injuriei ROS mediate.

Capitolul 4. Premise. Ipoteze de lucru. Obiectivele studiului

Obiectivul studiului a fost evaluarea răspunsului la CRT la nivelul lotului nostru de pacienți și corelarea acestuia cu factorii clinico-demografici urmăriți, dar în mod special cu biomarkerii stresului oxidative. Am cuantificat gradul de afectare a structurii ADN în prezența agenților oxidanți - folosind ca markeri biochimici specifici 8-hidroxi 2'-deoxiguanozina (8-OHdG) și capacitatea antioxidantă totală (TAC) - la pacienții cu IC cu FE redusă (<35%) și indicație de resincronizare cardiacă. Evaluările clinice, paraclinice și de stres oxidativ s-au realizat în 3 etape distincte:

- Evaluarea inițială și recoltarea probei 1 din sângele periferic în momentul resincronizării;
- Obținerea probei nr. 2 din sângele recoltat din sinusul coronar în momentul resincronizării cardiace;
- Evaluarea finală și recoltarea probei 3 din sângele periferic la 6 luni post-intervenție.

Premisa de la care am pornit a fost comportamentul sistemului REDOX la pacientul cu insuficiență cardiacă, existând un interes în literatura de specialitate vis-a-vis de rolul pe care agenții stresului oxidativ îl au, atât în ceea ce privește promovarea leziunii de organ cât și a stresului oxidativ ca marcă a severității afectării organului țintă [227] – în cazul nostru, cordul.

Ipoteza de lucru a pornit de la observațiile cercetărilor descrise anterior și se bazează pe faptul că nivelul stresului oxidativ este unul crescut la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. În spiritul acestor idei am ales cuantificarea 8-hidroxi 2'-deoxiguanozina (8-OHdG) ca exponent al ADN-ului miocitar oxidat (degradat) [266, 269] precum și evaluarea capacității antioxidante totale (TAC) ca măsură de verificare a celui dintâi, știut fiind faptul că sistemele oxidativ și cel antioxidant sunt complementare la nivelul organismului [236]. Astfel, orice intervenție terapeutică având impact asupra acestor pacienți (CRT în cazul nostru), ar trebui să influențeze valorile acestor biomarkeri pe de-o parte, iar pe de altă parte ar putea chiar să (pre)identifice potențialul profil al beneficiarilor acestor terapii, în funcție de stadiul bolii, respectiv de nivelul stresului oxidativ.

Capitolul 5. Metodologie. Materiale și metode

La acest studiu clinic prospectiv, dinamic, nerandomizat, au participat 31 de pacienți internați între anii 2013-2015 în Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare Prof. Dr. “C.C. Iliescu” - București, cu indicație de resincronizare cardiacă, dintre care 22 (75,86%) bărbați și 7 (24,14%) femei, cu vârsta medie de 64 ani. De menționat faptul că doi pacienți au fost excluși din studiu din motive legate de metodologia prelucrării produselor biologice – sânge hemolizat ce nu a permis o centrifugare eficientă.

Studiul a implicat subiecți umani și a fost aprobat de Comitetul de Etică al Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare Prof. Dr. C.C. Iliescu - București. Toate investigațiile clinice au fost efectuate în conformitate cu principiile exprimate în Declarația de la Helsinki, iar pacienții au fost incluși în studiu după semnarea consimțământului informat.

Procedura de implant a fost realizată urmând protocolul operator al clinicii care presupune mai multe etape, cele mai multe dintre ele fiind realizate sub radioscopie.

Markerii biochimici clasici au fost evaluați din sângele recoltat periferic apriori resincronizării (inițial) și din sânge periferic la 6-9 luni post-intervenție (final).

Recoltarea sângelui s-a făcut în același moment cu obținerea a doua probe:

- Proba 1 - din sângele periferic (P);
- Proba 2 - din sinusul coronar (SC);

Într-un timp distinct a avut loc recoltarea celei de-a treia probe:

- Proba 3 - la 6-9 luni post-intervenție din sângele periferic (P).

Au fost analizați parametri clinici și paraclinici (ecografici, ECG, laborator, de dispozitiv) în trei momente: preprocedural, intraprocedural și postprocedural.

Determinările de stres oxidativ au fost realizate prin metoda ELISA competitivă:

- OxiSelect™ Oxidative DNA Damage ELISA Kit - determinarea 8-hidroxideoxiguanozinei (8-OHdG) ca marker al leziunilor oxidative ale ADN-ului.
- OxiSelect™ Total Antioxidant Capacity (TAC)- determinarea capacității totale antioxidante, bazată pe reducerea cuprului (II) la cupru (I) de către antioxidanții plasmatici.
- A fost utilizat analizorul automat EIA and Chemistry Analyzer Chemwell 2010 (Awareness Technology INC, SUA)

Analiza statistică a datelor

Am definit studiul nostru ca fiind un studiu *prospectiv, experimental, nerandomizat*, realizat pe un eșantion de 29 de pacienți, internați în IUBCV “Prof. dr. CC Iliescu” în perioada ianuarie 2014 – decembrie 2015, eșantion reprezentativ pentru o populație de pacienți suferind

de insuficiență cardiacă avansată (cls II-IV NYHA) cu disfuncție sistolică severă de VS și BRS. Nu pentru toți pacienții au fost disponibile datele complete.

Pentru analiza statistica s-a folosit programul R, versiunea 3.6.3 (2020-02-29) Copyright (C) 2020 The R Foundation for Statistical Computing, R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org>

“End-pointurile” principale ale studiului au fost: diferența între valorile FEVS evaluate pretratament și posttratament, diferența între valorile duratei QRS pretratament și posttratament, precum și analiza markerilor de stres oxidativ în relație cu statutul de responder/nonresponder la terapie (definită prin creșterea FE cu minim 5%), defalcat în funcție de momentul recoltării acestora.

Capitolul 6. Rezultate și discuții

6.1 Caracterizarea populației studiate

Analizând datele demografice, clinice și paraclinice expuse până acum, am putea rezuma profilul pacientului nostru, după cum urmează:

Pacient de sex masculin, provenind din mediul urban, cu vârsta în jur de 65 de ani, cu CMD non-ischemică, cu fracție de ejeție medie de 25%, aflat în ritm sinusal, cu BRS complet și durată medie a complexului QRS de 160 msec. , cls III NYHA și care beneficiază de tratament medical optim. Pacientul nostru a primit un dispozitiv de tip CRT-P cu sonda de stimulare a ventriculului stâng plasată într-o poziție posterioară sau laterală, cu parametri optimi de funcționare. Aparatul a fost programat în mod DDD(R), cu un interval AV de 100 ms și o întârziere V-V medie de 30 ms între ventriculul drept și stâng.

În ceea ce privește profilul biologic al acestor pacienți, remarcăm prezența factorilor de risc cardiovascular la majoritatea celor incluși în studiu, însă fără dezechilibre majore cu potențial de a influența atât cantitativ dar și calitativ determinările de stres oxidativ ulterioare. Putem afirma că există o omogenitate a constantelor de laborator în lotul studiat și mai mult decât atât este evidentă absența profilurilor de tip infecțios-inflamator, care ar putea vicia determinările de stres oxidativ.

6.2 Evaluarea răspunsului la terapia de resincronizare cardiacă și relația cu factorii clinico-demografici de risc

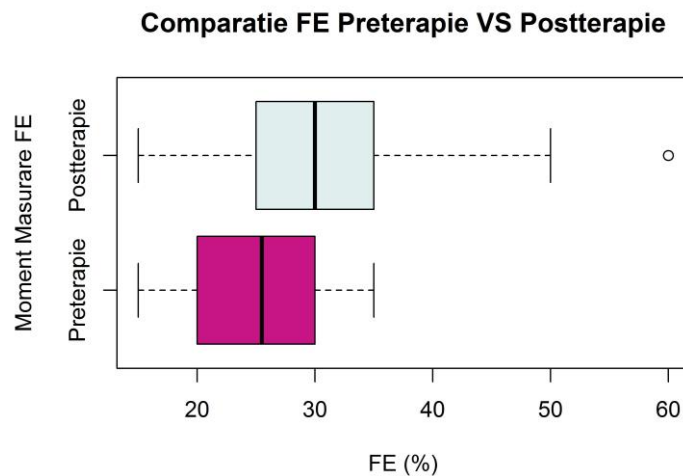
6.2.1 Studiul răspunsului pacienților la terapia de resincronizare cardiacă

6.2.1.1 Rezultate

Există o ameliorare semnificativă din punct de vedere statistic între FE pre și postterapie, ceea ce validează procedura de CRT ca având impact asupra lotului de pacienți cu impact asupra lotului de pacienți cu IC.

Mediana FE Preterapie	Mediana FE Postterapie	Valoare p	(Pseudo) Mediana Diferente [IC95%]
25.50	30.00	0.0026	-10.00 [-14.00 la -5.00]

(Pseudo) Mediana diferențelor este diferită de 0, ($p < 0.01$), există deci o îmbunătățire a FE în urma terapiei – a se vedea și diagramele comparative :



Diferența FE postterapie vs FE preterapie, importantă pentru că ne permite vizualizarea pacienților care nu au răspuns la terapie (e.g, pacienți cu diferența 0 sau negativă), redată pentru fiecare pacient în parte, a relevat faptul că la 8 pacienți situația nu s-a îmbunătățit postterapie, la 6 valorile FE au fost identice pre și postterapie, pentru ca la 2 pacienți FE chiar să scadă post-terapie.

6.2.1.2 Discuții

Criteriul ales pentru a considera un pacient ca beneficiar al terapiei de resincronizare cardiacă a fost creșterea post-intervențională cu cel puțin 5% a FE, determinată ecografic. Aplicând acest parametru ecocardiografic, la care am adăugat necesitatea de scădere a clasei NYHA cu cel puțin o unitate (din punct de vedere a beneficiului clinic, am evaluat un număr de 23 de pacienți ca beneficiari ai terapiei – cu doi mai mulți față de cei care și-au ameliorat FE), am apreciat un nr de 21 (72% din pacienții înrolați) ca fiind beneficiari reali ai CRT. Merită remarcat și faptul că 4 din totalul de 6 pacienți cu FiA, supuși intervenției, s-au dovedit a fi “responderi”, ceea ce, în limitele acestui grup mic de pacienți, aduce un argument favorabil pentru includerea acestora în grupul celor propuși pentru CRT. De menționat datele neclare și uneori contradictorii remarcate în literatură, referitoare la acest subiect [148,149,175].

În ceea ce privește indicii de morbiditate / mortalitate, în perioada de urmărire, numărul mediu de spitalizări a fost de 3, ceea ce corespunde unui număr aproximativ de 1

spitalizare / an; după cum era de așteptat, a fost observat un număr mai mare de spitalizări în cazul pacienților cu evoluție complicată (cu un maximum de 7 spitalizări / 3 ani de urmărire).

În grupul nostru de pacienți, 3 au murit până la sfârșitul perioadei de urmărire. Unul dintre ei a făcut parte din grupul respondenților.

6.2.2 Studiul relației dintre factorii clinico-demografici de risc și prezența răspunsului/nonrăspunsului la terapia de resincronizare cardiacă

6.2.2.1 Rezultate

Variabilitatea mare a răspunsului pacienților la terapie (medie = 6.97, deviație standard = 8.64) ne-a determinat să investigăm dacă există parametri preterapie (alții decât cei legați de profilul stresului oxidativ, care vor fi tratați separat) care ar putea explica această variabilitate. În acest scop, s-a hotărât folosirea unei regresii lineare univariate simple, cu variabila dependentă - diferența dintre FE (preterapie vs postterapie) și cu variabile independente (regresori) - parametri demografici, clinici și ecocardiografici urmăriți în studiul nostru.

Analiza diferențelor FE pre și postterapie, a fost realizată în relație cu factorii clinico-demografici, și poate fi studiată detaliat, *in extenso*: vârsta pacienților, clasa NYHA a ICC, etiologia CMD, prezența DZ, BRC, tipul de ritm cardiac (RS sau FiA), durata complexului QRS, volumele și dimensiunile VS, severitatea regurgitării mitrale, profilul diastolic (raport E/A), asincronismul mecanic (exprimat bazal prin prezența sau absența “rocking”-ului apical de VS), diametrul AS și tipul de dispozitiv implantat.

6.2.2.2 Discuții

În încercarea de a elabora un sumar al rezultatelor obținute până acum, am orientat discuțiile spre două direcții. Prima dintre ele se referă la demonstrarea efectelor benefice evidente ale CRT aplicată pacienților incluși în studiu, beneficiu exprimat atât din punct de vedere clinic dar și ecocardiografic. Prin aplicarea unui discriminator ecocardiografic, în speță, necesitatea de a obține ameliorarea FE cu cel puțin 5%, am remarcat un procent de 72% răspuns favorabil la terapie în lotul analizat, ceea ce se încadrează în intervalele de beneficiu la

CRT notate în literatură (~ 66%). Mergând mai departe în încercarea de a evidenția determinanții răspunsului, am analizat relația dintre răspunsul la terapie (definit prin diferența FE evaluate post și pre- intervenție și următorii factori clinico-paraclinici: vârsta pacienților, clasa NYHA a ICC, etiologia CMD, prezența DZ, BRC, tipul de ritm cardiac (RS sau FiA), durata complexului QRS, volumele și dimensiunile VS, severitatea regurgitării mitrale, profilul diastolic (raport E/A), asincronismul mecanic (exprimat bazal prin prezența sau absența “rocking”-ului apical de VS), diametrul AS și tipul de dispozitiv implantat. Trebuie subliniat de la bun început că lotul mic de pacienți nu a permis obținerea unor rezultate cu înaltă semnificație statistică, însă chiar și așa, merită menționate câteva aspecte care s-au conturat în mod clar ($p < 0,05$) dar și câteva rezultate care sugerează cel puțin niște tendințe de luat în calcul (p marginal nesemnificativ) și care în contextul unui lot de analiză mai numeros probabil că ar fi creionat niște concluzii mai ferme.

Astfel, o analiză de detaliu a corelațiilor diferite FE și factori favorizanți, a arătat că vârsta nu influențează rezultatul resincronizării, nici clasa NYHA, cu toate că în acest caz tendința remarcată a fost aceea a unui beneficiu redus în cazul pacienților aflați în clasa I sau II, beneficiu maxim pentru pacienții aflați în clasa III și atenuarea efectelor pozitive pentru cei în clasă IV de insuficiență cardiacă, deși superioare celor obținute la cei din clasele I și II. Rezultatele subliniate mai sus sunt concordante cu concluziile studiilor de mare anvergură ce vizează problematica CRT. Spre deosebire de rezultatele științifice publicate, care notează etiologia non-ischemică ca fiind cu răspuns mai bun la terapie față de cea ischemică, datele obținute de noi nu au arătat diferențe în ceea ce privește răspunsul la terapie în funcție de etiologia CMD. Mergând mai departe, prezența comorbidităților de tip: DZ, insuficiență renală sau existența FiA, în cazul lotului nostru, nu pare a influența răspunsul la terapia de resincronizare. Totuși și în aceste cazuri, rezultatele merită nuanțate un pic, în sensul în care se poate remarca o tendință la non-răspuns la CRT odată cu agravarea bolii renale cronice, știut fiind faptul că boala renală cronică avansată a reprezentat contraindicație relativă pentru implant în primele recomandări de ghid privind CRT (AHA) și își păstrează în continuare un loc bine definit ca marcă a unui prognostic rezervat (la evaluarea speranței de viață la un an) atunci când este luată în discuție prevenția morții subite prin dispozitive de defibrilare implantabile. În ceea ce privește fibrilația atrială, rezultatul nostru se subscrie taberei de publicații care favorizează implantul de CRT la pacienții aflați în FiA, știut fiind faptul ca

acesta este un subiect nelămurit pe deplin, iar recomandările actuale de ghid retrogradează din start indicația de CRT, cu o clasă, în prezența FiA cronice. Analizând datele oferite de ecocardiografie, pe lângă rolul evaluării FE - element cheie al discuției privind terapia de resincronizare, din datele prelucrate de noi, singurul element clar cristalizat a fost corelația dintre diferența fracțiilor de ejeție (post și preterapie) și absența/dispariția “rocking”-ului apical de VS. Astfel, beneficiarii CRT dovedesc dispariția asincronismului intraventricular de contracție, postresincronizare cardiacă, reprezentat de mișcarea caracteristică a apexului VS ce este dată de contracția septală inițială și tardiv de cea a pertelui lateral VS. De altfel, majoritatea studiilor cu valențe ecocardiografice, ce au luat în calcul numeroși parametri de asincronism inter și intraventricular au validat în final doar prezența “rocking”-ului apical ca marcă a asincronismului de contracție VS. Rezultatele noastre subscriu de asemenea și ideii că dispariția acestui fenomen vizualizabil ecocardiografic este un indiciu de resincronizare eficientă. Analizând severitatea insuficienței mitrale, am remarcat tendința unui răspuns mai slab la pacienții cu grad III-IV de afectare a valvei mitrale, fenomen pe care ni-l explicăm prin faptul că progresia spre forme avansate/finale de IC se face concomitent cu agravarea insuficienței valvei mitrale (prin dilatarea inelului mitral odată cu dilatarea VS și printr-un mecanism de tip restrictiv prin tracționarea foștelor mitrale de către pilierii deplasați apical în cadrul procesului de remodelare a VS), în acest caz gradul de regurgitare mitrală fiind de fapt un indicator de severitate a bolii cardiace și implicit al unui răspuns mai slab la CRT; este cunoscut faptul că implantul de CRT nu este recomandat în formele foarte severe/avansate de IC, în care nu mai există suficient miocard viabil ce poate fi recrutat în procesul de revers-remodelare cardiacă.

În ceea ce privește parametri dimensionali VS, AS, cei ai profilului diastolic sau de hipertensiune pulmonară, aceștia nu s-au corelat semnificativ statistic cu ameliorarea FE, însă se poate remarca cu ușurință tendința către un răspuns favorabil mai modest în cazul unor ventriculi stângi foarte dilatați; la fel în cazul AS. Aceeași tendință privind atenuarea răspunsului la terapie a fost remarcată și în cazul agravării funcției diastolice – am notat ameliorări ale FE cuprinse între 0-5% în cazul pacienților cu profil diastolic de tip restrictiv. Intersantă este tendința de a obține un beneficiu mai mare odată cu creșterea presiunii sistolice în artera pulmonară, observație ce necesită lămuriri și posibil reevaluare pe loturi mai mari de pacienți. Așa cum era de așteptat, răspunsul la terapie nu este influențat de

tipul de dispozitiv implantat (CRT-D vs CRT-P), în termeni de ameliorare a asincromismului de contracție, cele două dispozitive având funcții identice din acest punct de vedere, iar impactul pe mortalitate nu a putut fi cunatificat din cauza numărului insuficient de subiecți înrolati.

Un element extrem de interesant, ce necesită a fi menționat în mod special, a fost obținut analizând corelațiile dintre dinamica FE și durata complexului QRS. Prelucrarea statistică nu a arătat o influență statistică semnificativă a duratei QRS preterapie, asupra ameliorării FE (trebuie avut în vedere faptul că toți pacienții au avut durata măsurată a complexului QRS mai mare de 130 msec), și nici în ceea ce privește diferențele dintre duratele QRS și cele ale FE pre și post-terapie. Cu toate acestea, analiza diferențelor post și preterapie ale duratelor QRS ne arată o scădere importantă a duratelor complexelor QRS ca urmare a resincronizării (cu înaltă semnificație statistică $p = 0,0001$). Cu alte cuvinte, nici durata *per se* a complexului QRS preterapie (cu condiția să fie peste 130 msec) și nici gradul îngustării postterapie nu pot prezice magnitudinea răspunsului la CRT. Putem deduce de aici că apariția îngustării complexului QRS post-implant nu este obligatorie, însă dacă apare este un indicator de răspuns favorabil.

A doua direcție majoră a discuției privind rezultatele obținute se referă tocmai la ceea ce am anticipat puțin mai sus și anume, corelația dintre diferențele duratelor complexului QRS înainte și după terapie și factorii clinico-paraclinici studiați și enumerați anterior. Decizia de a analiza separat dinamica duratei complexului QRS a derivat din identificarea ameliorării semnificative din punct de vedere statistic a duratei QRS post –terapie vs preterapie ($p < 0,01$), ceea ce situează cunatificarea complexului QRS într-o poziție de potențial indicator de răspuns favorabil la CRT.

La analiza detaliată a corelațiilor cu factorii favorizanți ai răspunsului: vârsta pacienților, clasa NYHA a ICC, etiologia CMD, prezența DZ, BRC, tipul de ritm cardiac (RS sau FiA), durata complexului QRS, volumele și dimensiunile VS, severitatea regurgitării mitrale, profilul diastolic (raport E/A), asincronismul mecanic (exprimat bazal prin prezența sau absența “rocking”-ului apical de VS), diametrul AS și tipul de dispozitiv implantat, singurele influențe asupra diferenței QRS au fost remarcate pentru IRC, PAPs și dimensiunea

AS. Astfel, cu înaltă semnificație statistică ($p < 0,01$) a fost asocierea dintre absența (sau un grad redus) de insuficiență renală și îngustarea semnificativă a complexului QRS, ceea ce poate identifica un potențial predictor al unui răspuns favorabil, sau altfel formulat, coexistența bolii renale avansate poate constitui contraindicație pentru CRT (necesită desigur validare pe loturi mari de pacienți).

În ceea ce privește AS, un p de 0,08 (marginal nesemnificativ) poate sugera faptul că odată cu creșterea diametrului AS putem remarca creșterea diferenței duratei QRS pre/post intervenție, ceea ce ar sugera apariția unui răspuns pozitiv mai amplu în cazul unei boli cardiace mai avansate; până la ce nivel de progresie a bolii acest lucru este valabil sau dacă într-adevăr dimensiunea AS se corelează direct cu severitatea IC, rămân lucruri deocamdată situate în domeniul zonei de incertitudine.

Același raționament se aplică și corelației cu severitatea hipertensiunii pulmonare, având un $p = 0,06$, neexistând date concludente care să susțină creșterea cu 0.60 de ms a diferenței duratei QRS pentru fiecare creștere cu 1 unitate a PAPs.

Concluzionând această etapă de evaluare a lotului nostru de pacienți, reținem corelația bine conturată între diferențele FE și diferențele duratelor QRS în sensul în care durata inițială a complexului QRS nu prezice răspunsul la terapie (condiția fiind ca aceasta să depășească 130 msec la includere), îngustarea complexului QRS postintervenție nu este obligatorie pentru a obține beneficiu mecanic (remodelare miocardică, creșterea FEVS), dar dacă apare este un indicator de răspuns favorabil, fără însă a se corela direct proporțional cu gradul răspunsului. În ceea ce privește factorii favorizanți ai răspunsului sau lipsei acestuia, în limitele lotului mic de subiecți, insuficiența renală se detașează ca element cu impact major (p semnificativ statistic), iar din punct de vedere ecocardiografic rockingul apical și presiunea sistolică din artera pulmonară par a influența cel mai mult apariția sau nu a beneficiului. Reținem de asemenea faptul că etiologia IC (ischemică vs nonischemică) și prezența FiA nu influențează răspunsul la CRT în grupul de pacienți studiați – datele din literatură nefiind de altfel concludente în această privință.

6.3. Evaluarea biomarkerilor de stress oxidativ în populația studiată

6.3.1. Rezultate

În această parte a lucrării a fost investigat rolul stressului oxidativ asupra răspunsului la terapie și relațiile dintre acesta și factorii demografico-clinici urmăriți în studiul nostru.

Stresul oxidativ a fost cuantificat cu ajutorul biomarkerilor TAC și 8-OHdG, biomarkeri măsurați în sângele din sinusul coronar și sângele periferic prelevat în momentul procedurii; și remăsurarea acelorași markeri în sângele periferic la 6 luni postprocedură.

Pe baza celor prezentate anterior, pacienții au fost împărțiți în două loturi: cei care au răspuns la terapie (creștere a FE cu peste 5%) și cei care nu au răspuns la CRT (scăderea, stagnarea sau creșterea FE sub 5 %).

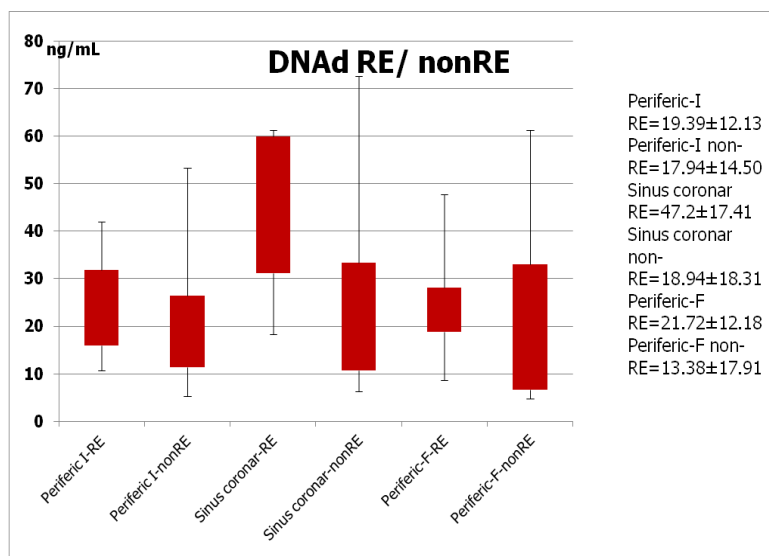
Analiza statistică realizată până acum, ne-a indicat faptul că singura variabilă care este diferită semnificativ statistic între pacienții “responderi” și cei “non-responderi” este valoarea 8-OHdG din sinusul coronar.

6.3.2. Discuții

8-hidroxideoxiguanozina este un marker al leziunilor oxidative ale ADN-ului. În lotul de studiu se observă că valoarea cea mai mică este măsurată în sângele recoltat periferic din momentul resincronizării. Valoarea este ușor crescută față de momentul inițial în sângele recoltat periferic la 6 luni post-intervenție, atât în cazul răspunsului pozitiv la terapie cât și în cazurile cu lipsă de răspuns, ceea ce este cel puțin surprinzător și nu califică dinamica acestui biomarker pe o poziție demnă de luat în calcul atunci când vorbim despre evaluarea răspunsului la terapie. Așa cum am observat, ADN-ul oxidat este semnificativ crescut ($p < 0.05$) în sângele recoltat din sinusul coronar în momentul intervenției, semnificând un stres oxidativ crescut în momentul intervenției. Valorile cantitative obținute au fost sumarizate în figura 6.48.

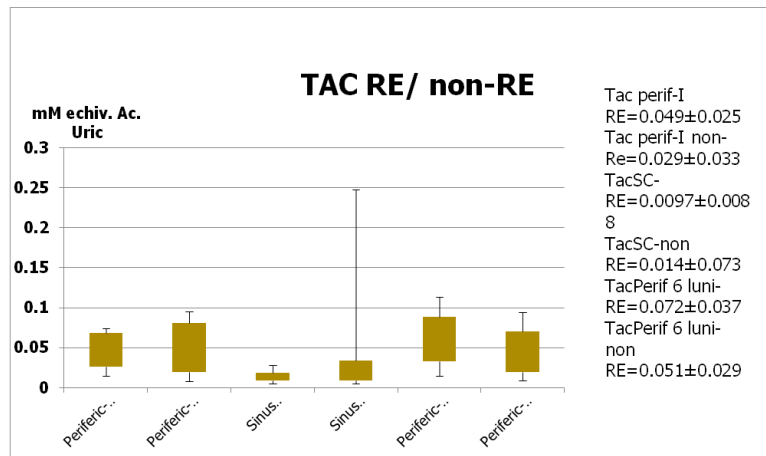
Capacitatea antioxidantă totală recoltată din sinusul coronar are valoarea cea mai mică comparativ cu valorile măsurate în sângele recoltat din periferie înainte și la 6 luni post-intervenție, corelându-se cu valoarea crescută a ADN-ului oxidat, valorile cantitative.

Poate că, cel mai important aspect ce a reieșit din analiza datelor privind sistemul oxidativ în lotul nostru este faptul că ADN-ul oxidat cunatificat în sângele recoltat din sinusul coronar are valoare semnificativ statistic crescută la pacienții viitori ”responderi”. ADN-ul oxidat recoltat din sinusul coronar de la pacienții non-responderi nu diferă semnificativ statistic față de ADN-ul oxidat recoltat din sângele periferic; aceste aspect sunt sumarizate în figura următoare.



Nivelele plasmatice ale ADN-ului oxidat la pacienții cu IC responderi și non-responderi. Se observă detașarea clară a grupului de pacienți ce au răspuns la terapie, prin prisma unui nivel crescut al 8-OHdG.

Capacitatea antioxidantă totală în sângele recoltat din sinusul coronar la pacienții viitori responderi are valoarea semnificativ scăzută comparativ cu non-responderii și cu evaluările inițiale și finale din sângele periferic. Această valoare scăzută este invers proporțională cu valoarea ADN-ului oxidat la pacienții viitori responderi. (Fig.6.51)



Valoarea cea mai scăzută este remarcată în cazul lotului care a răspuns la terapie, în sângele recoltat din SC. Există o relație cunoscută de invers-proporționalitate între agresiunea oxidativă și capacitatea locală antioxidantă, fapt reliefat și în lotul nostru

Trecând în revistă rezultatele obținute din analiza markerilor de stres oxidativ, ceea ce rămâne ar putea fi esențializat în felul următor:

- 8-Oxo-2'-deoxiguanozina (8-OHdG) este un derivat oxidat al dezoxiguanozinei. 8-OHdG este un produs principal de oxidare a ADN-ului [267]. Concentrațiile de 8-OHdG apreciate intracelular sunt în consecință o măsură a stresului oxidativ. În condiții normale există un nivel de echilibru în ceea ce privește daunele generate ADN-ului și procesele de reparație a acestuia, așa cum au subliniat Swenberg și colab. [268] cunatificând frecvențele medii măsurate ale daunelor endogene ale ADN-ului în celulele mamiferelor. Conform acestor autori, cea mai des întâlnită deteriorare a ADN-ului prin stres oxidativ este 8-OHdG, având o frecvență medie de 2,400/ celulă. Când inducerea de 8-OHdG este cauzată de un agent care deteriorează ADN-ul, acesta este eliminat rapid din celulă prin mecanisme specifice. Un exemplu este 8-OHdG care a fost crescut de 10 ori la nivelul hepatocitelor șoarecilor supuși radiațiilor ionizante, dar excesul de 8-OHdG a fost îndepărtat rapid, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 11 minute [269]. Așa cum a reieșit și din analizele efectuate de Valavanidis și colab [270]

nivelurile crescute de 8-OHdG într-un țesut pot servi drept biomarker al stresului oxidativ. Ei au remarcat, de asemenea, că niveluri crescute de 8-OHdG sunt frecvent întâlnite și în timpul carcinogenezei.

- În studiul nostru, 8OHdG s-a evidențiat ca potențial biomarker reprezentativ pentru stresul oxidativ, corelându-se independent cu răspunsul la terapia de resincronizare cardiacă, însă numai dacă este dozat direct din sângele venos cardiac (p cu înaltă semnificație statistică), dozările periferice nu aduc din păcate informații utile; de aici putem îndrăzni o posibilă recomandare de utilizare a acestui produs seric în sensul dozării preterapie (eventual prin completarea coronarografiei cu un timp de canulare a SC și prelevarea de sânge venos de la acest nivel), desigur după revalidarea lui pe un lot extins de subiecți, lucru pe care ni l-am propus pornind de la rezultatele acestui studiu. Una dintre țintele obligatorii ale unui studiu viitor va fi aceea de a stabili o valoare prag a nivelului de 8-OHdG de la care vom putea prezice un răspuns pozitiv la CRT;
- analiza TAC vine în completarea ADNului oxidat, corelându-se invers proporțional cu 8OHdG și trebuie interpretată inclusiv ca o probă de verificare a celei dintâi; nu a dovedit valoare prognostică independentă în ceea ce privește identificarea potențialilor beneficiari ai terapiei de resincronizare; TAC este al doilea braț al balanței ecuațiilor REDOX, fiind expresia mecanismelor contrareglatoare, ce se opun agresiunii oxidative; valoarea sa va fi întotdeauna în relație inversă față de cea a agenților prooxidativi, exprimați cantitativ [236];
- variațiile biomarkerilor studiați, exprimate ca dozări din sângele periferic sau central, în relație cu creșterea fracției de ejeție a VS, nu au atins semnificație statistică, ceea ce nu îi califică drept potențiali biomarkeri utili în monitorizarea evoluției post resincronizare;
- nu s-au putut stabili corelații cu semnificație statistică între factorii clinico-demografici și valorile de stres oxidativ, ceea ce poziționează în puls 8OHdG ca factor de

prognostic independent privind răspunsul la terapie; pe de altă parte lipsa de influență a factorilor biologici sugerează omogenitatea lotului de pacienți din punct de vedere a excluderii din studiu a subiecților cu patologii conexe, capabile să influențeze suplimentar echilibrul REDOX; trebuie totuși subliniat un aspect interesant și anume conturarea unei corelații slab negative a nivelelor de 8-OHdG cu vârsta, ceea ce poate specula necesitatea ajustării unei potențiale valori prag a nivelului de 8-OHdG obținut din SC, în condițiile aparente ale atenuării reacțiilor oxidative la persoanele în vârstă. Acumularea acestui aspect este în contradicție cu observațiile unor studii efectuate pe țesuturi prelevate de la mamifere (șoareci) care descriu acumularea unor cantități din ce în ce mai mari de 8-OHdG odată cu îmbătrânirea [271]. În aceste condiții devine evident că și aceste aspecte necesită a fi reanalizate într-un nou studiu ce va beneficia de un lot extins de pacienți.

6.4. Concluzii privind impactul nivelului stresului oxidativ cardiac asupra răspunsului la CRT

În acest studiu am descris posibila utilizare a unui nou biomarker ce cuantifică nivelul de ADN deteriorat prin oxidare, dozat extracelular, cu posibil impact în selecția candidaților pentru CRT. În cohorta studiată, în cazul grupului de pacienți cu răspuns pozitiv (definiți prin îmbunătățirea FE cu peste 5%), observăm niveluri ridicate de ADN deteriorat cu origine cardiacă (prelevat din sângele coronarian). Dorim să subliniem că acest aspect delimitează clar acest grup de toate celelalte grupuri de pacienți pentru care a fost măsurată și analizată 8-OHdG. DNAd 8-OHdG s-a conturat ca factor independent de predicție a unui răspuns favorabil la terapia cu dispozitive tricamerale implantabile (înaltă semnificație statistică), având o capacitate discriminatorie superioară în comparație cu alte variabile clinice obișnuite (cum ar fi datele furnizate de ecografia cardiacă sau măsurătorile ECG). Utilizarea TAC a fost destinată ca metodă de verificare pentru evaluarea DNAd 8-OHdG, deoarece este cunoscut faptul că în sistemul REDOX există un echilibru între agenții oxidativi și antioxidanți celulari și extracelulari [236]. Din motive practice, necesitatea dozării din sângele coronarian, nu ar trebui să fie un inconvenient major, dacă luăm în considerare că toți pacienții evaluați pentru cauze de CMD, ceea ce îi include și pe candidații pentru CRT, beneficiază de

angiografie coronariană înainte de implant. La acest moment, am putea adăuga procedurii și cateterizarea SC. O probă de sânge ar putea fi obținută în acest mod și evaluată pentru markeri de ADN degradat prin oxidare. Am putea, așadar, evita implantarea unui dispozitiv scump unui pacient care nu va beneficia de acesta și chiar mai mult decât atât, am evita adăugarea unor riscuri suplimentare legate de procedura în sine cât și a unor complicații (unele redutabile, vezi infecțiile de dispozitiv) ce pot apărea pe termen lung.

Datele noastre susțin rezultatele unor publicații recente conform cărora ADN-ul (sau ARN-ul) deteriorat, cuantificabil clinic la nivel extracelular, poate fi implicat funcțional în patogeneza insuficienței cardiace [262-266], ceea ce face din agenții stresului oxidativ atât ținte terapeutice cât și markeri ai cuantificării severității bolii. Nivelurile de ADN-ul oxidat sau mARN (mitochondrial) deteriorate prin oxidare, par a fi reglate într-un mod dinamic de întinderea mecanică a cardiomiocitului pe de o parte dar și de numărul de celule cardiace viabile pe de altă parte [250,255]. Desigur, acestea sunt în mare parte ipoteze teoretice care necesită cercetări suplimentare.

Literatura științifică cu privire la acest subiect este destul de săracă. Folosind motoarele de căutare științifică, utilizate pe scară largă, am putut remarca faptul că deși există un număr mare de articole privind stresul oxidativ în insuficiența cardiacă, marea majoritate a acestora sunt axate pe IC acută, ischemică sau pe pacientul supus by-pass-ului aorto-coronarian. Dintre acestea am remarcat un număr de cel mult 6 publicații referitoare la evaluarea stresului oxidativ în contextul terapiei de resincronizare cardiacă [263,264,272,273,274,275], iar dintre ele doar studiul condus de Yonathan F. Melman analizează măsurători specifice ale stresului oxidativ din sângele venos coronarian la om [264]. De altfel, ideea comparării unor biomarkeri serici provenind din sângele venos coronarian și periferic la pacienți resincronizați, am mai întâlnit-o doar la Truong și Januzzi în 2014, care însă nu au analizat markeri ai stresului oxidativ [276]. Luând în considerare acest aspect, considerăm că abordarea unui astfel de subiect aduce pe lângă un plus de originalitate și speranța că, la capătul acestui filon încă insuficient exploatat, există un beneficiu practic pentru pacientul cu insuficiență cardiacă avansată.

Capitolul 7. Limitările studiului

Rezultatele studiului nostru ar trebui interpretate în limitele proiectării sale. Dimensiunea eșantionului uman nu a fost suficientă pentru a produce efecte cu putere mare de prezicere, cu excepția efectelor mari, sau pentru a oferi o precizie adecvată pentru estimările raportului de probă. Lipsa unui lot martor, care să stabilească intervalul de normalitate privind nivelurile compușilor oxidați serici, reprezintă de asemenea o limitare majoră a acestui studiu. Pentru compensarea lipsei unor valori de referință am recurs la compararea valorilor obținute cu cele determinate bazal, preintervenție, la nivel individual. Ca urmare a datelor limitate existente în literatură, am utilizat fracția de ejeție a ventriculului stâng ca un criteriu major pentru a defini răspunsul terapeutic, în loc de parametri mai elaborați precum dinamica atriului stâng, a volumelor sistolice și diastolice finale, regurgitarea valvei mitrale sau alți parametri de remodelare inversă. Din cauza numărului limitat de pacienți, sunt dificil de formulat aspecte clinice mai rafinate în ceea ce privește impactul factorilor clinico-demografici, spitalizarea sau decesele la pacienții cu niveluri crescute de ADN degradat prin oxidare, dar o relație directă între acești pacienți, răspunsul lor pozitiv la CRT și un numărul redus de spitalizări este evident conturată în cazul lotului nostru. Desigur, multe întrebări științifice, inclusiv cea mai bună metodă de laborator de evaluare a DNAd-8-OHdG plasmatic, tehnicile de normare și profilurile de referință la persoanele sănătoase, au nevoie de clarificări înainte de a aduce acest biomarker în practica clinică.

Pronind de la aceste aspecte, se conturează clar necesitatea extinderii unei cercetări care să aibă ca obiectiv stabilirea și cuantificarea mai exactă a rolului pe care agenții stresului oxidativ îl au în insuficiența cardiacă. Lucrarea de față poate reprezenta un punct de plecare pentru un studiu mai amplu, ulterior. Nu trebuie trecut cu vederea nici aspectul financiar legat de proiectarea și desfășurarea unui studiu dedicat cercetării fundamentale, mare parte din limitările lucrării de față fiind legate inevitabil și de acest aspect.

Capitolul 8. Concluzii finale și contribuții personale

Selecția pacienților cu insuficiență cardiacă pentru terapia de resincronizare cardiacă (CRT) continuă să fie o problemă reală în zilele noastre și încă mai are nevoie de îmbunătățiri.

- Până la 35%-50% dintre pacienții supuși CRT se dovedesc a fi, în prezent, fără răspuns la acest tip de terapie. Pacienții urmăriți în cadrul lotului nostru de studiu s-au subscris acestor tendințe, 28 % dintre ei dovedind lipsa vreunui impact favorabil al aplicării acestei terapii intervenționale, folosind criteriile standard de ghid utilizare în prezent pentru selecția lor în vederea CRT.

- Nu există de asemenea un consens privind definirea răspunsului favorabil la terapie, însă se conturează în literatură ideea privind necesitatea îmbunătățirii FE cu cel puțin 5 % - criteriu obligatoriu și necesar, urmărit și de noi pe parcursul studiului.

- Evaluând influența factorilor clinico-demografici asupra răspunsului la terapie, diferențele între duratele QRS s-au corelat cel mai bine cu diferențele între FE, pre și postterapie (înaltă semnificație statistică), subliniind faptul că, atunci când complexul QRS se îngustează semnificativ postimplant, există și o ameliorare a FE evaluate ecocardiografic (fără a exista însă o relație de directă proporționalitate). Magnitudinea duratei complexului QRS la includerea în lotul pentru CRT nu prezice însă cuantumul răspunsului (de menționat că toți pacienții înrolați de către noi aveau durate de peste 130 msec). Tot cu semnificație statistică s-au dovedit a fi influențele bolii renale cronice și a prezenței “rockingului” apical, iar influențele presiunii sistolice din artera pulmonară și a clasei NYHA au fost marginal ne semnificative – necesitând reevaluare pe loturi extinse de pacienți.

- Noi biomarkeri ar putea fi de ajutor în identificarea viitorilor beneficiari ai CRT, înainte de procedură. Evaluarea ADN-ului degradat prin reacții de oxidare (am optat pentru 8-OHdG, acesta fiind principalul produs al oxidării ADN-ului intracelular în caz de agresiune oxidativă severă), determinat din sângele periferic înainte și după intervenție, nu a arătat niciun model specific și nici o evoluție evidentă, atât în situația răspunsului favorabil cât nici în cazul celor care nu au răspuns. În schimb, nivelul 8-OHdG prelevat din *sinusul coronarian*

a identificat o *populație clară și distinctă* de subiecți - aproape toți respondenții la terapie par să aibă niveluri mai mari de ADN degradat oxidativ, în opoziție cu populația care nu răspunde la CRT. După cum era de așteptat, TAC (utilizat ca metodă de verificare a acurateții determinărilor 8-OHdG) a fost mai scăzut în grupul respondenților față de cei care nu au răspuns, ceea ce aduce un plus de validare a rezultatelor măsurărilor efectuate.

- Teoria noastră se bazează pe ideea că niveluri mai mari de ADN oxidat ar trebui să fie prezente la pacienții cu insuficiență cardiacă care păstrează încă un procent mai ridicat de miocard viabil. Dimpotrivă, inimile cu fibroză / cicatrice extinse, fără miocard sau cu foarte puțin miocard viabil, nu sunt în măsură să oxideze cantități mari de ADN din cauza lipsei fibrelor cardiace active. Acești pacienți au în consecință o probabilitate mai mică de a revers-remodela, și prin urmare, sunt candidați pentru non-răspuns la CRT. Nu a existat nicio corelație între dinamica stresului oxidativ observat în sângele cardiac periferic și central. (ADN) 8-OHdG și TAC măsurate din plasma sinusului coronarian ar putea fi noi biomarker care să preidentifice beneficiarii la CRT, dar are nevoie de cercetări suplimentare. După știința noastră lucrarea de față este singura de acest fel care propune dozarea acestor biomarkeri specifici ai stresului oxidativ pentru acest scop.

Recunoașteri

”Această lucrare a primit sprijin financiar prin proiectul intitulat,, CERO – Profil de carieră: cercetător român”, număr de finanțare POSDRU / 159 / 1.5 / S / 135760, cofinanțat prin Fondul social European pentru Programul operațional sectorial Dezvoltarea resurselor umane 2007-2013”

Conflict de interese

Autorii declară că nu există conflicte de interese.

Bibliografie selectivă

1. S. Șipoș, R. Ciudin, C. Ginghină. Cardiac resynchronization therapy – current status and perspectives. *Romanian Journal of Cardiology* 2015; 25 (4): 439-444.
2. S. Șipoș, R. Ciudin, C. Grigore, C. Ginghină. Novel potential biomarkers with predictive power on response to therapy in cardiac resynchronization therapy – cardiac oxidative stress assessment. *Romanian Journal of Cardiology* 2020; 30 (2): 241-249.
3. Cheuk-Man Yu et al. *Cardiac Resynchronization Therapy*, 2nd Edition 2008; 28-143.
4. Eppinger, H., & Rothberger, J. Ueber die folgen der durchschneidung der tawaraschen schenkel des reizleitungssystems. *Zeitschrift für Klinische Medizin* 1910; 70: 1–20.
5. Strik, M. Transseptal conduction as an important determinant for cardiac resynchronization therapy, as revealed by extensive electrical mapping in the dyssynchronous canine heart. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol* 2013; 2-23.
6. Potse M et al. CRT: the paradigm. *Europace Suppl* 5:v33-v39.
7. Frank Ruschitzka, William T. Abraham et al. Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy (EchoCRT) trial in patients with narrow QRS and ventricular dyssynchrony- Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *N Engl J Med*. 2013; 369:1395-1405.
8. Anthony S.L. Tang, George A. Wells, Mario Talajic. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *The New England Journal of Medicine* 2010; 363(25): 2385-2395.
9. Ping Jia, Charulatha Ramanathan, Raja N. Ghanem, Kyungmoo Ryu, Niraj Varma. Electrocardiographic imaging of cardiac resynchronization therapy in heart failure: Observation of variable electrophysiologic responses. *Heart Rhythm* 2006; 3(3): 296–310.
10. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N. The CARE-HF study (CArdiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail*. 2001; 3(4):481-9.
11. Saxon, L. A. Influence of left ventricular lead location on outcomes in the COMPANION study QRS duration. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2009; 84:1136-1144.

12. Linde, C. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the RESynchronization reVERses Remodeling in Systolic left ventricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur. Heart J.* 2013; 12:524-530.
13. Vernooy, K. et al. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. *Eur. Heart. J.* 2005;3: 91-98.
14. Prinzen, F. W., Vernooy, K., Auricchio, A. Cardiac resynchronization therapy: state-of-the-art of current applications, guidelines, ongoing trials and areas of controversy. *Circulation.*2013; 9:47-67.
15. Delnoy, P. P. Sustained benefit of cardiac resynchronization therapy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007; 12:36-65.
16. Wilton, S. B., Leung, A. A., Ghali, W. A., Faris, P., Exner, D. V. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis (RAFT). *Heart Rhythm* 2011;130.
17. Yu, C. M. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 104:448-450.
18. Seo, Y. The role of echocardiography in predicting responders to cardiac resynchronization therapy: results from the Japan Cardiac Resynchronization therapy registry Trial (J-CRT). *Circ. J.* 2011; 43:57-80.
19. Mascioli, G. Electrocardiographic criteria of true left bundle branch block: a simple sign to predict a better clinical and instrumental response to CRT. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2012; 121:54-61.
20. Gorcsan, J. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting—a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; 19:55-60.
21. DeLisa Fairweather, Leslie T Cooper, Lori A Blauwet. Sex and Gender Differences in Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol.* 2013; 38(1): 7–46.
22. C. Ginghină. *Mic tratat de cardiologie.* Ed. Academiei Române. 2010; 679-737.
23. Demoulin, J. C., & Kulbertus, H. E. Histopathological examination of concept of left hemiblock. *British Heart Journal* 1972; 34, 807–814

24. Gasparini, M. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur. Heart. J.* 2008; 14:129-40.
25. Chung, E. S. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 54:56-82.
26. Strauss, D. G., Selvester, R. H., Wagner, G. S. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am. J. Cardiol.* 2011; 50:1129-41.
27. Zareba, W. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation.* 2011; 104:44-52.
28. Abraham, W. T., Smith, S. A. Devices in the management of advanced, chronic heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2013; 14-20.
29. Massing, G. K., & James, T. N. Anatomical configuration of the his bundle and bundle branches in the human heart. *Circulation* 1976; 53: 609–621.
30. Vernooy, K., Cornelussen, R. N., Verbeek, X. A., Vanagt, W. Y., van Hunnik, A., Kuiper, M., et al. Cardiac resynchronization therapy cures dyssynchronopathy in canine left bundle-branch block hearts. *European Heart Journal* 2007; 28: 2148–2155.
31. Bilchick, K. C., Kamath, S., DiMarco, J. P., & Stukenborg, G. J. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in medicare patients. *Circulation* 2010; 122: 2022–2030.
32. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. *N Engl J Med.* 2001; 344 (12):873-80
33. Hsu, J. C. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59:2366-73.
34. Strik, M., Ploux, S., Vernooy, K., & Prinzen, F. W. Cardiac resynchronization therapy: refocus on the electrical substrate. *Circulation Journal* 2011; 75:1297–1304.
35. Durrer, D., van Dam, R. T., Freud, G. E., Janse, M. J., Meijler, F. L., & Arzbaecher, R. C. . Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970; 41: 899–912.
36. Strik, M., van Middendorp, L. B., Vernooy, K. (). Animal models of dyssynchrony. *Journal of Cardiovascular Translational Research* 2011. doi:10.1007/s12265-011-9336-5.

37. Narula, O. S. Longitudinal dissociation in the his bundle. Bundle branch block due to asynchronous conduction within the His bundle in man. *Circulation* 1977; 56: 996–1006.
38. Jia, P., Ramanathan, C., Ghanem, R. N., Ryu, K., Varma, N., & Rudy, Y. Electrocardiographic imaging of cardiac resynchronization therapy in heart failure: observation of variable electrophysiologic responses. *Heart Rhythm* 2006; 3: 296–310.
39. Rodriguez, L. M., Timmermans, C., Nabar, A., Beatty, G., Wellens, H. J. Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2003; 14: 135–141.
40. Auricchio, A., Fantoni, C., Regoli, F., Carbucicchio, C., Goette, A., Geller, C., et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation* 2004; 109: 1133–1139.
41. Vassallo, J. A., Cassidy, D. M., Marchlinski, F. E., Buxton, A. E., Waxman, H. L., Doherty, J. U., et al. Endocardial activation of left bundle branch block. *Circulation* 1984; 69: 914–923.
42. Daubert, J. C. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace*. 2012; 18:821-843.
43. Neeland IJ, Kontos MC, de Lemos JA. Evolving considerations in the management of patients with left bundle branch block and suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:96–105.
44. Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:2183–2192.
45. Murkofsky RL, Dangas G, Diamond JA, Mehta D, Schaffer A, Ambrose JA. A prolonged QRS duration on surface electrocardiogram is a specific indicator of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 476-82.
46. Prinzen, F. W., Hunter, W. C., Wyman, B. T., McVeigh, E. R. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1999; 19:1279-86.
47. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA, MODe Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932–2937.

48. Varma N, Manne M, Nguyen D, He J, Niebauer M, Tchou P. Probability and magnitude of response to cardiac resynchronization therapy according to QRS duration and gender in nonischemic cardiomyopathy and LBBB. *Hear. Rhythm* 2014; 11:1139–1147.
49. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN, Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143:1085–1091.
50. Fantoni C, Kawabata M, Massaro R et al. Right and left ventricular activation sequence in patients with heart failure and right bundle branch block: a detailed analysis using three-dimensional non-fluoroscopic electroanatomic mapping system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:112–119.
51. Ginks M, Shetty A, Lambiase PD et al. Benefits of endocardial and multisite pacing are dependent on the type of left ventricular electric activation pattern and presence of ischemic heart disease: insights from electroanatomic mapping. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2012; 5:889–897.
52. Shetty A, Sohal M, Chen Z et al. A comparison of left ventricular endocardial, multisite, and multipolar epicardial cardiac resynchronization: an acute haemodynamic and electroanatomical study. *Europace* 2014; 16:873–879.
53. Aiba, T., Hesketh, G. G., Barth, A. S., Liu, T., Daya, S., Chakir, K., et al. Electrophysiological consequences of dyssynchronous heart failure and its restoration by resynchronization therapy. *Circulation* 2009; 119: 1220–1230.
54. Gold MR, Thébault C, Linde C et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the resynchronization reverses remodeling in systolic left ventricular dysfunction (REVERSE) study. *Circulation* 2012; 126:822–829.
55. Kandala, J. QRS morphology, left ventricular lead location, and clinical outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* 2013; 12:46-50.
56. Kalra PR, Sharma R, Shamim W, Doehner W, Wensel R, Bolger AP, Genth-Zotz S, Cicoira M, Coats AJS, Anker SD. Clinical characteristics and survival of patients with chronic heart failure and prolonged QRS duration. *Int J Cardiol* 2002; 86:225–231.
57. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, Thibault B, Wells G, Tang A. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy results from the resynchronization defibrillation for ambulatory heart failure trial (RAFT). *Circ Hear Fail* 2013; 6:1190–1198.

58. Kass D, Chen CH, Curry C et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999; 99:1567–73.
59. 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. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:2026–33.
60. Leclercq C, Faris O, Tunin R et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation* 2002; 106: 1760–63.
61. Sawhney, N. S. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2004; 122-133.
62. Ellenbogen, K. A. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010; 124:191-192.
63. Dekker, A. L. Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: optimal pace site selection with pressure-volume loops *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127:1641-7.
64. Spragg DD, Dong J, Fetters BJ, Helm R, Marine JE, Cheng A, Henrikson CA, Kass DA, Berger RD. Optimal left ventricular endocardial pacing sites for cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:774–781.
65. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, Huvelle E, Spinelli J, Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104:3026–3029.
66. Thébault C, Donal E, Meunier C et al. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. *Eur Heart J* 2012; 33:2662–2671.
67. Bogaard, M. D. Baseline left ventricular dP/dtmax rather than the acute improvement in dP/dtmax predicts clinical outcome in patients with cardiac resynchronization therapy. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13:1126-1132.
- 68.

69. Frazier DW, Krassowska W, Chen PS, Wolf PD, Danieleley ND, Smith WM, Ideker RE. Transmural activations and stimulus potentials in three-dimensional anisotropic canine myocardium. *Circ Res* 1988; 63:135–146.
70. Echt, D. S., Cowan, M. W., Riley, R. E., Briskin, A. F. Feasibility and safety of a novel technology for pacing without leads. *Heart Rhythm*, 2006; 3:1102-6.
71. Hyde E, Behar JM, Claridge S et al. Beneficial effect on cardiac resynchronization from left ventricular endocardial pacing is mediated by early access to high conduction velocity tissue: electrophysiological simulation study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2015; 8:1164–1172.
72. Myerburg RJ, Gelband H, Nilsson K, Castellanos A, Morales AR, Bassett AL. The role of canine superficial ventricular muscle fibers in endocardial impulse distribution. *Circ Res* 1978; 42:27–35.
73. Chalil S, Yousef ZR, Muyhaldeen SA, Smith REA, Jordan P, Gibbs CR, Leyva F. Pacing-induced increase in QT dispersion predicts sudden cardiac death following cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2486–2492.
74. László Gellér, Zoltán Salló, Levente Molnár, Béla Merkely et al. Long-term single-centre large volume experience with transseptal endocardial left ventricular lead implantation. *Europace*. 2019; 21(8): 1237–1245.
75. Tim R. Betts, FRCP; James H.P. Gamble, Raj Khiani, Yaver Bashir,; Kim Rajappan. Development of a Technique for Left Ventricular Endocardial Pacing via Puncture of the Interventricular Septum. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7:17-22.
76. Imre Kassai, Csaba Foldesi, Andrea Szekely, Tamas Szili-Torok. New method for cardiac resynchronization therapy: transapical endocardial lead implantation for left ventricular free wall pacing. *EP Europace* 2008; 7:882–883.
77. Rademakers, L. M., van Gelder, B. M., Scheffer, M. G., Bracke, F. A. Mid-term follow up of thromboembolic complications in left ventricular endocardial cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2014; 9:122-136.
78. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010; 362: 228–238.
79. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–1675.
80. Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto K, Goto D, Yokota T, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H. Spironolactone use at discharge was

associated with improved survival in hospitalized patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2010; 160: 1156– 1162.

81. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–1658.
82. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial–the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587.
83. Sabri A, Hughie HH, Lucchesi PA. Regulation of hypertrophic and apoptotic signaling pathways by reactive oxygen species in cardiac myocytes. *Antioxid Redox Signal* 2003; 5: 731–740.
84. Sawyer DB. Oxidative stress in heart failure: what are we missing? *Am J Med Sci* 2011; 342: 120–124.
85. Sawyer DB, Colucci WS. Mitochondrial oxidative stress in heart failure: “oxygen wastage” revisited. *Circ Res* 2000; 86: 119–120.
86. Heymes C, Bendall JK, Ratajczak P, Cave AC, Samuel JL, Hasenfuss G, Shah AM. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Cardiology* 2003 41: 2164–2171.
87. Tang WH, Tong W, Troughton RW, Martin MG, Shrestha K, Borowski A, Jasper S, Hazen SL, Klein AL. Prognostic value and echocardiographic determinants of plasma myeloperoxidase levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2364–2370.
88. Keith ME, Jeejeebhoy KN, Langer A, Kurian R, Barr A, O’Kelly B, Sole MJ. A controlled clinical trial of vitamin E supplementation in patients with congestive heart failure. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 219–224.
89. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, Ross C, Arnold A, Sleight P, Probstfield J, Dagenais GR. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1338–1347.
90. Marchioli R, Levantesi G, Macchia A, Marfisi RM, Nicolosi GL, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa F. Vitamin E increases the risk of developing heart failure after

myocardial infarction: Results from the GISSI-Prevenzione trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006; 7: 347–350.

91. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, Schuler G, Coats AJ, Anker SD, Hambrecht R. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002; 105: 2619– 2624.
92. Hamza Sunman, Adem Özkan, Hikmet Yorgun, U_r Canpolat, Erdem Karabulut, Tülin Bayrak, Ergün Barış Kaya, Lale Tokgözo, Necla Özer, Asuman Özkara, Kudret Aytemir, Ali Oto. Evaluating the effects of cardiac resynchronization therapy on pathophysiological pathways of heart failure using surrogate biomarkers. *Cardiology Journal* 2018; 25: 42–51.
93. Wojciech Krupa, Małgorzata Rozwodowska, Sławomir Sielski, Ewa Czarnecka-Żaba, Tomasz Fabiszak, Gerard Drewa, Michał Kasprzak, Jacek Kubica. Influence of cardiac resynchronization therapy on oxidative stress markers in patients with chronic heart failure *Cardiology Journal* 2014; 21:576–582.
94. Yonathan F. Melman, MD, PhD et al. Circulating MicroRNA-30d is Associated with Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure and Regulates Cardiomyocyte Apoptosis: A Translational Pilot Study. *Circulation*. 2015; 131(25): 2202–2216.
95. Amaury Edgardo Mont’Serrat Ávila Souza Dias¹, MD, MSc; Petr Melnikov², PhD; Lourdes Zélia Zanoni Cônsolo¹, MD, PhD. *Braz J Cardiovasc Surg* Oxidative stress in coronary artery bypass surgery 2015; 30(4):417-24.
96. Tsutsui H, Ide T, Shiomi T, Kang D, Hayashidani S, Suematsu N, Wen J, Utsumi H, Hamasaki N, Takeshita A. 8-oxo-dGTPase, which prevents oxidative stress-induced DNA damage, increases in the mitochondria from failing hearts. *Circulation* 2001; 104: 2883–2885.
97. Nadja C. de Souza-Pinto; Lars Eide; Barbara A. Hogue; Tanja Thybo; Tinna Stevnsner; Erling Seeberg; Arne Klungland & Vilhelm A. Bohr. "Repair of 8-Oxodeoxyguanosine Lesions in Mitochondrial DNA Depends on the Oxoguanine DNA Glycosylase (OGG1) Gene and 8-Oxoguanine Accumulates in the Mitochondrial DNA of OGG1-defective Mice". *Cancer Research* 2001; 61(14): 5378–5381.
98. Swenberg, J. A.; Lu, K.; Moeller, B. C.; Gao, L.; Upton, P. B.; Nakamura, J.; Starr, T. B. "Endogenous versus Exogenous DNA Adducts: Their Role in Carcinogenesis, Epidemiology, and Risk Assessment". *Toxicological Sciences* 2011; 120: S130–S145.

99. Hamilton ML, Guo Z, Fuller CD, Van Remmen H, Ward WF, Austad SN, Troyer DA, Thompson I, Richardson A (2001). "A reliable assessment of 8-oxo-2-deoxyguanosine levels in nuclear and mitochondrial DNA using the sodium iodide method to isolate DNA". *Nucleic Acids Res.* 2001; 29(10): 2117–26.
100. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K, Loridas S (2013). "Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms". *Int J Environ Res Public Health.* 2013; 10(9): 3886–907.
101. Nie B, Gan W, Shi F, Hu GX, Chen LG, Hayakawa H, Sekiguchi M, Cai JP (2013). "Age-dependent accumulation of 8-oxoguanine in the DNA and RNA in various rat tissues". *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 10: 1155.
102. Krupa W, Rozwodowska M, Sielski S, Czarnecka-Żaba E, Fabiszak T, Drewa G, Kasprzak M, Kubica J Influence of cardiac resynchronization therapy on oxidative stress markers in patients with chronic heart failure. *Cardiol J.* 2014; 21(5):576-82.
103. Knuuti J, Sundell J, Naum A, Engblom E, Koistinen J, Ylitalo A, Stolen KQ, Kalliokoski R, Nekolla SG, Bax KE, Airaksinen KE. Assessment of right ventricular oxidative metabolism by PET in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy undergoing cardiac resynchronization therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31(12):1592-8.
104. Vondráková D, Málek F, Ošťádal P, Vránová J, Sedláčková L, Šedivá L, Petrů J, Škoda J, Neužil P. Short term effect of CRT on biomarkers of cardiac remodelling and fibrosis: NT-proBNP, sST2, galectin-3, and a marker of oxidative stress--ceruloplasmin--a pilot study. *Int J Cardiol.* 2012; 159(2):159-60.
105. Sultan A, Wörmann J, Lüker J, V D Bruck J-, Plenge T, Rudolph V, Klinker A, Heijman J, Mollenhauer M, Ravekes T, Baldus S, Steven D. Significance of myeloperoxidase plasma levels as a predictor for cardiac resynchronization therapy response. *Clin Res Cardiol.* 2020; 10:392-400.
106. Truong QA, Januzzi JL, Szymonifka J, Thai WE, Wai B, Lavender Z, Sharma U, Sandoval RM, Grunau ZS, Basnet S, Babatunde A, Ajijola OA, Min JK, Singh JP. Coronary sinus biomarker sampling compared to peripheral venous blood for predicting outcomes in patients with severe heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy: the BIOCRT study. *Heart Rhythm.* 2014; 11(12):2167-2175.

Lista lucrărilor științifice publicate/comunicate

- Congresul EHRA, Lisabona 2019 - poster intitulat **“Is it possible to predict CRT response by analyzing damaged DNA in blood taken from coronary sinus?”**
Sergiu Șipoș, Corina Grigore, Carmen Ginghină, Radu Ciudin
- Congresul Mondial de Cardiologie Dubai 2019, poster intitulat **“Oxidative Stress In Heart Failure Patients Undergoing Invasive Therapy”**
Sergiu Șipoș, Corina Grigore, Carmen Ginghină, Radu Ciudin
- Bucharest Arrhythmia Conference 2019 – poster premiat (locul I) intitulat **“New predictors in CRT response – local expertise”**
Sergiu Șipoș, Carmen Ginghină, Radu Ciudin
- Articol original nr. I intitulat **“Cardiac resynchronization therapy – current status and perspectives**, publicat în Revista Română de Cardiologie nr. 4/2015
<https://www.romanianjournalcardiology.ro/arhiva/cardiac-resynchronization-therapy-current-status-and-perspectives/>
Sergiu Șipoș, Radu Ciudin, Carmen Ginghină
- Articol original nr. II intitulat **“Novel potential biomarkers with predictive power on response to therapy in cardiac resynchronization therapy – cardiac oxidative stress assessment”** apărut în numărul 2/2020
<https://www.romanianjournalcardiology.ro/arhiva/novel-potential-biomarkers-with-predictive-power-on-response-to-therapy-in-cardiac-resynchronization-therapy-cardiac-oxidative-stress-assesment/>
Sergiu Șipoș, Radu Ciudin, Corina Grigore, Carmen Ginghină