

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

***IMPORTANȚA FUNCȚIEI VENTRICULUI DREPT ÎN PROGNOSTICUL
ȘI EVOLUȚIA PACIENȚILOR TRATAȚI PRIN TERAPIE DE
RESINCRONIZARE CARDIACĂ***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. MARIA DOROBANȚU

Student -Doctorand:

Dr. STAVARACHE (DEACONU) SILVIA

2021

Introducere

Insuficiența cardiacă (IC) reprezintă una dintre cele mai importante patologii cardiovasculare, fiind grevată de prevalență în creștere și morbi-mortalitate semnificative. IC determină în timp complicații care pot duce la spitalizări repetate, afectează calitatea vieții pacienților și implică și un consum ridicat al sistemelor de sănătate. Tratamentul IC cu FE redusă include de asemenea o serie de tehnici intervenționale cum sunt implantarea defibrilator automat și terapia de resincronizare cardiacă (CRT).

CRT este una din tehnicile inovative dezvoltate în ultimii ani cu eficiența dovedită în IC cu FE redusă care asociază și tulburare de conducere intraventriculară stângă. Răspunsul la CRT poate fi definit clinic (prin ameliorarea calității vieții, scăderea clasei NYHA), ecocardiografic prin revers remodelarea VS și creșterea fracție de ejeție VS, dar și prin ameliorarea prognosticului lui acestor pacienți cu reducerea mortalității a morbidității

Rolul și evoluția ventriculului stâng (VS) și efectele CRT asupra revers remodelării VS au fost extensiv studiate de-a lungul timpului. Ce rol joacă ventriculului drept (VD) la pacienții cu IC cu FE redusă și CRT este mai puțin cunoscut. Disfuncția sistolică de VD este un element de prognostic negativ cunoscut la pacienții cu IC, însă rolul evaluării pre procedurale a VD , efectele CRT asupra VD sunt mai puțin clare. Obiectivul principal al lucrării de față a fost identificarea rolului evaluării VD anterior procedurii de CRT în ceea ce privește răspunsul la CRT (definit clinic, ecocardiografic) și prognosticul pe termen lung, prin analiza apariției de evenimente cardiovasculare în evoluția pacienților resincronizați (deces și internări de cauză cardiovasculară). Programarea stimulatorilor tricamerale poate fi realizată în modul bi-ventricular (cu stimularea ambilor ventriculi) sau *LV only* (stimulare doar la nivelul ventriculului stâng).

Tehnica imagistica cea mai utilizată pentru evaluarea pacienților care urmează să fie supuși CRT rămâne ecocardiografia , prin intermediul căreia se evaluează fracția de ejeție VS, o valoare < 35% fiind criteriu de selecție pentru efectuarea CRT. Datorită formei sale particulare, evaluarea VD prin ecocardiografie presupune utilizarea a multiple incidente ecografice și a unei multitudini de parametri ecografici.

Lucrarea de față își propune să analizeze rolul evaluării ecocardiografice a VD , atât prin parametri clasici, cât și prin tehnici ecocardiografice noi (cum sunt tehnica speckle tracking și ecocardiografia tridimensională) înainte de efectuarea CRT, valoarea prognostică a acestor parametri, cât și efectul CRT asupra VD. Tehnicile ecocardiografice noi au crescut valoarea ecocardiografiei și și-au arătat utilitatea în diverse patologii cardiovasculare.

Cercetarea de față își propune să identifice printre acești parametri de funcție sistolică a VD care ar fi cei mai relevanți pentru evaluarea în CRT.

În acest sens pe lângă parametrii cunoscuți lucrarea de față analizează și rolul cuplajului între VD și circulația pulmonară la pacienții cu IC cu FE redusă și CRT. Cuplajul ventriculului arterial reflectă relația între contractilitatea VD și post sarcina VD, la nivelul circulației pulmonare. Acest parametru standard este evaluat prin cateterism cardiac ca raportul între elastața VD și elastața arterială. În ultimii ani însă o serie de studii au demonstrat că acest cuplaj între VD și circulația arterială pulmonară poate fi evaluat și ecocardiografic prin raportul între un parametru de funcție sistolică a VD și presiunea în artera pulmonară calculată ecocardiografic. De aceea în cercetare ne-am propus să analizăm dacă evaluarea cuplajului ventriculo arterial înainte și după procedura de CRT aduce informații asupra răspunsului la CRT și asupra prognosticului acestor pacienți. În studiul nostru cuplajul ventriculo-arterial a fost analizat prin trei parametri : raportul TAPSE/PASP , raportul între *strainul* global/ PASP și *strainul* de perete liber VD/PASP.

În urma analizei efectuate am constatat că prezența disfuncției sistolice de VD premergătoare procedurii de resincronizare cardiacă se asociază cu un nivel mai sever al IC cuantificată prin clasificarea NYHA.

Pacienții care prezintă disfuncție sistolică de VD și reducerea parametrilor de cuplaj ventriculului arterial preprocedural sunt mai degrabă cei care nu beneficiază și nu răspund prin revers remodelare modelare optimă (reducerea volumului telesistolic al VS cu peste 15% la 1an) la CRT. Practic lucrarea noastră demonstrează că prezența disfuncției sistolice de VD poate prezice lipsa de răspuns la CRT.

. În lotul nostru singurul parametru care se ameliorează ușor la un an este *strainul* global de VD. La o analiză mai atentă între modurile de programare bi-ventricular versus *LV only* , am constatat că funcția VD se ameliorează la 1 an (prin TAPSE, fracția de schimbare a ariei VD si *strainul* global VD) la pacienții stimulați *LV only*

Această concluzie, faptul că funcția VD se ameliorează la pacienții programați *LV only*, conduce la întrebarea dacă atunci când identificăm disfuncție vede modul de programare preferat nu ar trebui să fie *LV only*. Această ipoteză lansată de datele premergătoare ale studiului nostru va trebui confirmată în studii ulterioare.

Studiul nostru este unul prospectiv și își propune să identifice elemente de prognostic care să aibă aplicabilitate clinică în evaluarea pacienților cu FE redusă și indicație de CRT. .

Cercetarea noastră indică faptul că există o utilitate practică directă în analizarea ventriculului drept anterior procedurii pentru că astfel vom putea identifica acei pacienți care beneficiază mai puțin în urma terapiei de resincronizare. Și un aspect care emerge din datele studiului nostru și are o înaltă aplicabilitate clinică , este că pacienții care asociază disfuncție sistolică VD și a decuplaj între VD și circulația pulmonară anterior CRT, ar putea beneficia de modul de stimulare *LV only* pare pare să protejeze VD.

Noutatea studiului nostru este adusă însă de acești parametri compoziți care reflectă cuplajul ventriculo- arterial care s-au dovedit a fi foarte valoroși în prezicerea răspunsului la CRT și ca elemente de prognostic. Mai mult *strainul* global și de perete liber raportat la PASP s-au dovedit a avea valoare prognostică independentă.

Studiul nostru demonstrează că ecocardiografia își păstrează valoarea în evaluarea ventriculului drept la pacienții cu IC și CRT și că utilizarea atât de parametrii obținuți prin tehnici clasice cât și prin tehnicile noi și combinații ale acestora în parametrii compoziți putem obține noi elemente cu valoare clinică și prognostică aditivă.

1. Ipoteza de lucru

Insuficiența cardiacă (IC) reprezintă una din principalele probleme de sănătate publică, cu o incidență în creștere după vârsta de 65 de ani și morbi-mortalitate semnificative. Terapia de resincronizare cardiacă (CRT) reprezintă unul dintre cele mai mari progrese realizate în tratamentul IC cu FE redusă cu eficiența dovedită în ameliorarea prognosticului și scăderea mortalității pacienților cu IC cu FE redusă și indicație de CRT conform ghidurilor în vigoare(1).CRT îmbunătățește funcția sistolică VS, funcția diastolică și presiunile de umplere, reduce regurgitarea mitrală și induce revers remodelare a VS(2). Cele mai multe studii

referitoare la CRT s-au concentrat asupra ventriculului stâng și rolul acestuia. Caracteristici ale funcției sistolice VS, cum este FEVS, sunt inclusiv incluse în criteriile de selecție a pacienților candidați pentru CRT. Pe de altă parte, rolul VD în CRT este mai puțin studiat și de asemenea, tratamentul disfuncției VD asociate este empiric(3). Este cunoscut faptul că disfuncția sistolică VD reprezintă un element de prognostic negativ independent asociat cu creșterea mortalității la pacienții cu IC(4). Relația între disfuncția sistolică VD și răspunsul la CRT și de asemenea efectul CRT asupra VD sunt mai puțin cunoscute.

Răspunsul la CRT este influențat de dis-sincronia intraventriculară stângă, extinderea cicatricii miocardice și poziția sondei VS(5)(6). În plus față de aceste elemente determinante ale răspunsului CRT, câteva studii au arătat că funcția VD anterioară CRT ar putea influența răspunsul la CRT(7). Prezența disfuncției sistolice VD ar putea reduce beneficiile CRT asupra VS(7). Evaluarea VD ecocardiografică este mult parametrică, și include parametri efectuați prin tehnici ecocardiografice clasice (cum este TAPSE) sau mai noi cum este evaluarea *strainului* VD prin *speckle tracking* sau ecocardiografia 3D, O altă perspectivă în evaluarea VD și a circulației pulmonare este oferită de parametri de cuplaj ventriculo-arterial. Cuplajul ventriculo-arterial este evaluat prin metode invazive, dar în ultimii ani există studii care arată că poate fi evaluat și prin ecocardiografie prin raportul TAPSE/PASP(8) și *strain* global și perete liber VD /PASP(9).

2. Obiectivele generale

Studiul de față și-a propus să analizeze importanța evaluării funcției sistolice VD evaluată atât prin parametri ecocardiografici clasici cât și prin tehnici noi în prognosticul și evoluția pacienților cu CRT.

Obiectivele principale ale studiului sunt:

Obiectivele principale ale studiului sunt:

- Stabilirea influenței funcției sistolice a VD și a parametrilor de cuplaj ventriculo-arterial evaluate ecocardiografic asupra apariției evenimentelor cardiovasculare (deces și spitalizări secundare decompensării IC) în evoluția pacienților post implant CRT;

- Stabilirea influenței funcției sistolice VD și a parametrilor de cuplaj ventriculo-arterial evaluate ecocardiografic asupra răspunsului la CRT.

Obiectivele secundare sunt :

- Stabilirea influenței etiologiei IC asupra răspunsului CRT și asupra evoluției clinice a pacienților;
- Relația între etiologia IC și funcția sistolică a VD;
- Relația între dis- sincronia VS și funcția sistolică a VD.
- Evoluția funcției sistolice VD după procedura de CRT
- Influența modului de programare a CRT (*LV only* versus biventricular) asupra funcției sistolice VD

3. Metodologia generală a cercetării

Studiul realizat este prospectiv și a inclus pacienți candidați pentru CRT internați în secția de cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență București în perioada ianuarie 2017 și noiembrie 2019.

Criterii de includere :

- Pacienții cu IC clasa NYHA II, III sau IV aflați în ritm sinusal cu durată QRS > 130ms și morfologie tip bloc major de ram stâng (BRS) și FEVS < 35% , aflați pe tratament medicamentos optim- indicațiile CRT conform ghidurilor europene de tratament a IC (1);

- Pacienții cu IC clasa NYHA II, III sau IV aflați în ritm sinusal cu durată QRS > 150ms și morfologie non BRS și FEVS <35% , aflați pe tratament medicamentos optim- indicațiile CRT conform ghidurilor europene de tratament a IC (1);

- Tratatamentul medicamentos optim include: IECA sau blocant al receptorilor de angiotensină , beta blocant, blocant al receptorilor de mineralocorticoid;

- În cazul pacienților cu etiologie ischemică a IC au fost incluși cei cu revascularizare completă sau la care revascularizarea nu mai era posibilă;

- Pacienții cu imagine ecografică optimă pentru evaluare ecocardiografică completă care să includă tehnicile ecografice avansate;

- Pacienții care au semnat consimțământul de efectuare a procedurii de implant CRT;

- Pacienții care au acceptat și au colaborat pentru urmărirea clinică și ecocardiografică post implant.

Criterii de excludere:

- Pacienții aflați în ritm de fibrilație atrială;
- Pacienții cu valvulopatii semnificative stenozante , cu regurgitare aortică severă sau regurgitare mitrală severă organică;
- Pacienții cu hipertensiune pulmonară, altă cauză decât disfuncția sistolică VS (trombembolism pulmonar asociat , bronșită cronică obstructivă);
- Pacienții cu regurgitare tricuspidiană liberă care să nu permită calcularea presiunii sistolice in artera pulmonară utilizând gradientul între AD și VD;
- Pacienții cu fereastră ecografică dificilă, care nu a permis măsurarea tuturor parametrilor funcției sistolice VD prin ecografie convențională și avansată;
- Pacienții care nu au colaborat pentru urmărirea post implant clinică sau ecocardiografică.

Evaluare pre procedurală a inclus:

- Evaluare prin anamneza cu stabilirea clasei NYHA, prezenței comorbidităților (hipertensiune arterială, diabet zaharat, tabagism activ), notarea tratamentului administrat;
- Stabilirea etiologiei și împărțirea ischemic / non ischemic s-a realizat în funcție de istoricul pacientului (istoric de infarct miocardic, aspectul coronarografiilor anterioare, istoric de by-pass aorto coronarian) și de coronarografia realizată cel mai recent acolo unde a fost cazul. Au fost considerați ischemici pacienții cu leziuni coronariene care au depășit 70% nivelul stenozei și unde a fost nevoie de intervenție terapeutică;
- Efectuare electrocardiogramă cu notarea morfologiei QRS, împărțirea BRS / non- BRS , a duratei QRS și a duratei intervalului PR;
- Efectuare ecocardiografie.

Evaluarea post procedurală :

- În anii care au urmat procedurii de implant CRT ,prin comunicarea cu pacienții s-au notat evenimentele cardiovasculare apărute și momentul apariției acestora: spitalizări secundare decompensării fenomenelor de IC, deces de cauză cardio-vasculară.

- La un an de zile post implant s-a repetat evaluarea clinică (cu notarea clasei NYHA post procedurală), electrocardiograma (cu notarea duratei QRS post implant) și ecocardiografia completă.

Urmărirea clinică

După realizarea CRT, pacienții au fost urmăriți pentru apariția evenimentelor cardiovasculare până la încheierea studiului. Au fost considerate evenimente adverse cardiovasculare spitalizările datorate insuficienței cardiace și moartea de cauză cardiovasculară. Durata totală a perioadei de followup a fost de 33 ± 12.9 luni.

Analiza statistică

.Analiza statistică a fost realizată utilizând STATA Statistical Software, (StataCorp, College Station, TX, USA; version 16for macOS).

4. Rezultate

4.1. Caracteristici inițiale ale lotului

Au fost incluși în studiu 54 de pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă și indicație de CRT. Vârsta medie a fost 64.0 ± 13.8 ani , 58% au fost bărbați, etiologia ischemică a fost prezentă la 28% dintre pacienți. Majoritatea pacienților au fost în clasă NYHA III și IV și au avut morfologie tipică de BRS pe ECG. Peste jumătate dintre pacienți au fost hipertensivi , fumători și au avut diabet zaharat asociat.

Prezența disfuncției sistolice VD (evaluată prin TAPSE, unda S, FAC VD , RVGLS, RVfwS) se asociază cu prezența de evenimente adverse cardiovasculare în perioada de urmărire.

4.2. Funcția VD pre procedurală

Parametrii funcției sistolice VD pre procedural au valori medii care se încadrează în limitele normalului, însă cu diferențe în funcție de statusul clinic al pacientului, funcția VD fiind redusă la cei cu clasă NYHA avansată.

4.4. Răspunsul la CRT

61% dintre pacienți au răspuns favorabil la CRT, prezentând revers remodelarea volumului telesistolic al VS la 1 an post procedural. În ceea ce privește răspunsul clinic cu reducerea clasei NYHA cu cel puțin o unitate, acesta este superior răspunsului volumetric, fiind de 87%. Non-responderii au fost predominant în clasa NYHA IV preprocedural, bărbați cu volume ventriculare mari și FEVS mai redusă și cu disfuncție diastolică VS mai importantă preprocedurală decât responderii. Funcția sistolică VD variază semnificativ între cele două loturi, non-responderii prezentând valori mai reduse ale parametrilor de funcție sistolică VD

4.5. Funcția VD și răspunsul la CRT

Întrucât există diferențe semnificative ale parametrilor de funcție sistolică a VD între responderi și non responderi, ne-am propus să analizăm valoarea predictivă pentru răspunsul la CRT a funcției sistolice VD . Am inclus în această analiză TAPSE, dar și parametrii indicatori ai cuplajului ventriculo-arterial al VD : TAPSE/PASP, RVGLS/PASP și RVfwS/PASP. Tabelul IV.4 reunește rezultatele analizei ROC pentru prezicerea răspunsului la CRT. Se observă ca cea mai importanta arie de sub curbă (AUC) o raportează strainul global longitudinal, parametrii de cuplaj ventriculo arterial RVGLS/PASP.

4.6. Evoluția la 1an

În tot lotul de pacienți se observă ameliorarea strain-ului global de VD la 1 an de zile post implant. Analizând conform modului de stimulare : *LV -only* și biventricular, se observă o tendință de ameliorare a funcției sistolice VD în cazul pacienților stimulați singular la nivelul ventriculului stâng

4.7. Analiza de supraviețuire

Din cei 54 de pacienți 18 au avut evenimente – 14 spitalizări și 4 decese. Utilizând analiza de regresie Cox univariată am studiat valoarea prognostică pentru apariția de evenimente cardiovasculare a diverselor variabile incluzând parametri de funcție sistolică a ventriculului drept

În cadrul analizei de regresie multivariată am utilizat un model care include parametrii descriși anterior ca având valoare prognostică (sexul feminin, etiologia ischemică, durata și morfologia QRS(1)) pentru pacienții cu CRT , iar parametrii care reflectă cuplajul ventriculo-arterial își păstrează valoarea prognostică independentă.

4.8. Importanța etiologiei ischemice

Majoritatea pacienților incluși în studiu au avut etiologie non-ischemică adisfuncției sistolice VS. Pacienții ischemici sunt mai degrabă bărbați, cu morfologie a complexului QRS non-BRS pe ECG. Însă există diferențe semnificative în ceea ce privește evoluția și apariția evenimentelor cardiovasculare, pacienții ischemici având un prognostic mai prost.

5. Discuții

5.1. Rolul cuplajului ventriculo -arterial la pacienții cu IC și CRT

Cuplajul ventriculo-arterial (VD-AP) se referă la relația între contractilitatea VD și post sarcina VD. Pentru ca relația VD-AP să funcționeze corespunzător trebuie să existe o concordanță între contractilitatea VD și nivelul postsarcinii. *Gold standardul* pentru evaluarea cuplajului VD-AP este măsurătoarea prin tehnici invazive-cateterism cardiac-cu evaluarea prin curbele de presiune - volum a raportului între elastața sistolică a VD și elastața arterială (Ees/Ea)(10). Elastața sistolică a VD exprimă contractilitatea VD și atunci când devine mai mică decât elastața arterială care reflectă post sarcina VD determină apariția decuplajului VD de circulație arterială pulmonară(11). La pacienții cu boli congenitale cardiace care asociază hipertensiune pulmonară, dar cu VD cu funcție sistolică conservată, prognosticul este similar cu cei fără hipertensiune pulmonară(12). Odată cu apariția disfuncției sistolice VD, prognosticul acestor pacienți devine negativ(12).

La pacienții cu IC creșterea presiunilor de umplere intra ventriculare determină apariția hipertensiunii pulmonare cu creșterea post sarcinii VD (13). Plecând de la studiul invaziv al cuplajul VD-AP, câteva studii au analizat posibilitatea estimării cuplajul VD-AP non invaziv , utilizând raportul a doi parametri, unul care să reflecte contractilitatea VD (așa cum este TAPSE) și unul care să reflecte post sarcina VD(PASP) . Un studiu recent publicat de Tello et al. a demonstrat că raportul TAPSE/PASP evaluat ecocardiografic s-a corelat foarte bine cu măsurătorile invazive ale cuplajului VD-AP (10). Valoarea cut off identificată a discrimina de cuplajul VD-AP a fost de 0.31mm/mmHg (10). Aceleași date de corelare cu măsurătorile invazive au fost confirmate de Guazzi et al., plus că raportul TAPSE/PASP are semnificație prognostică la pacienții cu IC cu FE atât redusă, cât și prezervată(14)(8).

Funcția sistolică VD poate fi evaluată prin mulțimea parametrilor ecocardiografici, datorită formei și modului specific de contractilitate(15). TAPSE este cel mai utilizat parametru în studiile efectuate de-a lungul timpului și de aceea a fost și primul utilizat în evaluarea cuplajului VD-AP. Evaluarea prin *speckletracking* a strain-ului longitudinal VD (global- RVGLS, și de perete liber VD -RVfwS) oferă o evaluare mai globală a contractilității VD(16). Astfel, un studiu condus de Iacoviello et al. a estimat cuplajul VD-AP prin raportul între strain-ul(global și de perete liber) VD și PASP la pacienți cu IC cu FE redusă. Studiul a arătat că acest parametru este independent asociat cu creșterea mortalității în IC cu FE redusă(17). În studiul de față, am analizat cuplajul VD-AP utilizând ca parametrii TAPSE/PASP, RVGLS/PASP șiRVfwS/PASP. În studiul nostru un raport TAPSE/PASP, RVGLS/PASP și RVfwS/PASP scăzut s-a corelat cu risc crescut de evenimente cardiovasculare și cu lipsa de răspuns ecocardiografic la CRT. Toți acești parametri de cuplaj ventriculului arterial s-au dovedit a fi bun predictor al răspunsului la CRT utilizând curbele ROC.

Parametrii ecocardiografici care reflectă cuplajul între ventriculul drept și circulația pulmonară la pacienții unesc într-un singur parametru compozit date despre funcția sistolică a VD și nivelul hipertensiunii pulmonare. Studiul nostru arată o utilitate clinică a efectuării acestor parametri la pacienții care urmează să fie supuși CRT.

5.2. Relația între VD și gradul de IC , funcția VS și presiunile de umplere intraVS

În lotul studiat, prezența unei clase NYHA de IC mai avansată s-a asociat cu disfuncție sistolică de VD, evaluată ecocardiografic, și cu reducerea parametrilor de cuplaj VD-AP. De asemenea, prezența disfuncției sistolice VD (evaluată prin TAPSE, FAC VD și unda S) s-a asociat cu disfuncție sistolică mai severă VS evaluată prin FEVS.

Parametrii de cuplaj VD-AP (TAPSE/PASP, RVGLS/PASP, RVfwS/PASP) se corelează semnificativ cu presiunile de umplere intraVS (evaluate prin raportul E/e) și mai mult, valoarea acestor parametri diferă semnificativ între gradele de disfuncție diastolică , cele mai mici valori fiind constatate în disfuncția diastolică grad III (Figura 4.2). De asemenea, parametrii de cuplaj VD-AP au valori mai reduse cu cât regurgitarea mitrală este mai importantă. Un studiu efectuat de Braganca et al. a arătat aceeași relație inversă între

TAPSE/PASP și presiunile de umplere intra VS (raportul E/e) la pacienți cu IC cu FE redusă (18).

5.3. Evolutia la 1 an post CRT

La 1 an post procedural, s-a constatat ameliorarea clinică cu reducerea clasei NYHA cu cel puțin un nivel la 80% dintre pacienți, iar 61% au fost responderi la CRT prin reducerea volumului telesistolical VS cu cel puțin 15%. S-au modificat semnificativ statistic la 1 an durata QRS, parametrii de dis-sincronie intra VS și se observă revers remodelare semnificativă nu numai a VS, cât și a volumului AS. În ceea ce privește funcția sistolică VD, singurul parametru care se modifică semnificativ la 1 an este strain-ul global de VD, care se ameliorează. Niciunul din parametrii cuplajului VD-PA nu se modifică semnificativ la 1 an post CRT.

Efectul CRT asupra VD este contradictoriu prezentat în studiile efectuate de-a lungul timpului, unele studii arată o ameliorare a funcției VD, iar altele nu indică modificări semnificative ale funcției VD după CRT. Leong et al. au arătat că ameliorarea funcției VD după CRT este independentă de ameliorarea funcției sistolice VS(19). Abdelhamid et al. au demonstrat revers remodelare a VD și ameliorarea funcției sistolice la responderii volumetrici ai CRT(20). Pe de altă parte, un studiu important CARE-HF (*Cardiac Resynchronization in Heart Failure*) efectuat pe 814 pacienți a arătat efectul CRT de ameliorare a VS, dar nu și a structurii sau funcției VD.

Rezultatele contradictorii ale CRT asupra VD ar putea fi explicate de faptul că CRT biventricular crește sarcina de lucru a VD(21)(22) și atunci evoluția în timp a funcției VD cel mai probabil depinde de funcția VD de bază.

În studiul de față singurul parametru al funcției sistolice VD care s-a ameliorat la un an post CRT a fost RVGLS. Restul parametrilor nu au suferit modificări semnificative.

5.4. Rolul modului de stimulare asupra VD

Modul de programare a stimulatorului tricameral cel mai utilizat în studiile prezentate este cel biventricular. În studiul nostru însă majoritatea pacienților sunt stimulați doar la nivelul ventriculului stâng – *LV only*. Modul de programare *LV only* s-a dovedit a fi non inferior modului

de programare biventricular în ceea ce privește răspunsul clinic și ecocardiografic al pacienților.(23)(24).

Un studiu efectuat de Varma et al a comparat activarea VD în timpul conducerii intrinseci (așa cum se întâmplă în programarea LV only) versus pacing de VD la pacienții cu IC. Concluzia a fost că la pacienții cu IC fără disfuncție VD, activarea peretelui liber VD în ritmul intrinsec a indicat depolarizare mediată de ramul drept al fasciculusului Hiss. Totuși VD a fost vulnerabil la dezvoltarea de întârzieri în activare în timpul pacingului atât direct la nivelul VD cât și asociat pacigului biventricular. Aceste întârzieri în activarea VD au fost evitate la pacienții cu CRT-LV only(25).

În studiul de față am analizat dacă există un efect diferit al modului de stimulare *LV only* față de biventricular. Storsten și Lumens et al. au efectuat studii privind modificările mecanice suferite de VD, în prezența BRS și a CRT pe modele animale și umane și pe inimă artificiale și au pus în evidență o scădere a sarcinii de lucru a VD odată cu prezența BRS și o creștere a acesteia în CRT biventricular(22).

Foarte interesant în studiul nostru, parametrii de funcție sistolică VD (TAPSE, FAC VD, RVGLS) s-au ameliorat semnificativ la 1 an doar în lotul cu stimulare *LV-only*. Coroborat cu datele din studiile lui Storsten(21) și Lumens(22) este posibil ca în cazul stimulării *LV only* să nu se înregistreze aceeași creștere a sarcinii de lucru a VD dovedită în stimularea biventriculară. Studiul efectuat de Varma et al (25) discutat anterior ridică aceeași ipoteză că depolarizarea VD este perturbată în modul de programare a simulatorului biventricular și nu în *LV only*.

Studii ulterioare sunt necesare pentru a dovedi această ipoteză.

5.5. Importanța VD asupra răspunsului la CRT

Există un consens în literatură că prezența disfuncției sistolice VD este asociată cu un prognostic mai sever la pacienții cu IC cu FE redusă însă în plus, prezența disfuncției sistolice VD a fost asociată în unele studii și cu lipsa de răspuns la CRT(26)(7). Un studiu efectuat de Ghio et al. tot pe o subanaliză a studiului CARE-HF a arătat că revers remodelare VS și creșterea FEVS au fost mai reduse la pacienții cu TAPSE sub 14mm(26). Scuteri et al. au arătat o corelație negativă între funcția VD preprocedurală și revers remodelare VS (7). Un alt studiu recent care

a analizat parametrul de cuplaj VD-AP , TAPSE/PASP, la pacienți cu CRT , a demonstrat că acest parametru este un bun predictor al răspunsului la CRT(18).

În studiul nostru există diferențe semnificative în ceea ce privește funcția VD evaluată ecocardiografic și parametrii de cuplaj VD-AP între responderi și non responderi la CRT. Prezența disfuncției sistolice VD și reducerea parametrilor de cuplaj ventriculo-arterial se asociază cu lipsa răspunsului la CRT. Mai mult,majoritatea parametrilor de funcție sistolică VD și parametrii de cuplaj VD-APs-au dovedit foarte bunipredictori ai răspunsului la CRT, utilizând curbele ROC. Cele mai bune AUC le-au raportat RVGLS si RVGLS/PASP.

5.6. Rolul VD asupra prognosticului pacienților tratați prin CRT

Este cunoscut faptul că disfuncția sistolică VD este asociată cu prognostic negativ și risc crescut de evenimente cardiovasculare adverse la pacienții cu ICcu FE redusă și CRT (19)(27).

Principalul parametru al funcției sistolice VD utilizat este TAPSE(19), dar și unda S(28) , FAC VD , PASP și dimensiunile VD(7). O lucrare recentă realizată de Patel et al. propune evaluarea vizuală a funcției sistolice VD efectuată de ecocardiografiști certificați. Studiul arată că funcția sistolică VD normală este asociată cu supraviețuire superioară, comparativ cu pacienții cu disfuncție VD și CRT(29).

Parametrul de cuplaj VD-AP,TAPSE/PASP,a fost de asemenea asociat cu prognosticul pacienților cu IC(14). De asemenea, noii parametri care estimează cuplajul VD-AP, RVGLS/PASP și RVfws/PASP, și-au dovedit valoarea prognostică la pacienții cu IC cu FE redusă (9).

În studiul nostru,dintre parametrii de funcție sistolică VD,doar scăderea TAPSE s-a dovedit semnificativă statistic asociată cu un prognostic mai sever la analiza univariată.

În schimb, toți parametrii de cuplaj VD-AP (TAPSE/PASP, RVGLS/PASP și RVfws/PASP)au valoare prognostică, scăderea lor fiind asociată cu prezența de evenimente adverse la analiza univariată. Mai mult, utilizând un model de analiză multivariată care include variabilele cunoscute a avea valoare prognostică la pacienții cu CRT (sexul feminin, etiologia ischemică, morfologia și durata QRS), RVGLS/PASP și RVfws/PASP au dovedit valoare prognostică independentă.

TAPSE/PASP a fost studiat și la pacienții cu CRT într-un studiu efectuat de Braganca et al. în care s-a arătat valoarea predictivă a acestuia pentru răspunsul la CRT, dar nu referitor la supraviețuire și evenimente adverse.

Din cunoștințele noastre, acesta este primul studiu care analizează valoarea prognostică la pacienții cu CRT a raportului între strain-ul de VD și PASP (RVGLS/PASP și RVFwS/PASP).

5.7. Importanța etiologiei și relația cu funcția VD

Este cunoscut faptul că etiologia ischemică presupune un risc crescut de evenimente adverse la pacienții cu IC și CRT(1), acest lucru fiind confirmat și în studiul nostru.

Datele studiate arată în plus că etiologia ischemică este asociată cu morfologie atipică non BRS a QRS pe ECG și cu o disfuncție diastolică a VS mai severă de bază. Un studiu efectuat de Wang et al. a descoperit că pacienții cu etiologie ischemică au prezentat presiunii de umplere crescute intra VS, pattern-ul restrictiv fiind predominant(30).

Rezultatele în ceea ce privește răspunsul la CRT în funcție de etiologie sunt diverse, sunt studii care relatează o revers remodelare post CRT redusă la pacienții cu etiologie ischemică (31)(32), dar și studii care raportează un răspuns similar(33). În lotul nostru răspunsul la CRT a fost similar între ischemici și non- ischemici. Wikstrom et al. a studiat peste 800 de pacienți cu CRT și a concluzionat că pacienții cu ischemice au beneficii similare ca urmare a CRT, dar au un prognostic mai sever(32).

Foarte interesant în studiul nostru, pacienții ischemici prezintă disfuncție sistolică a VD mai importantă decât non- ischemicii, cu TAPSE semnificativ mai redus la ischemici. În studiul CARE-HF, s-a observat o prevalență a etiologiei ischemice la pacienții cu disfuncție de VD (34). Un alt studiu efectuat de Damy et al. raportează o asociere statistică puternică între scăderea TAPSE și prevalența etiologiei ischemice(27). Tabereaux et al. notează că deși pacienții ischemici cu disfuncție sistolică VD beneficiază clinic ca urmare a CRT, prezența disfuncției sistolice a VD presupune un prognostic negativ în ansamblu, la acești pacienți.

6. Concluziile cercetării

Concluziile principale ale cercetării sunt :

1. Disfuncția de VD (analizată prin TAPSE, FAC VD , unda S) este asociată cu o disfuncție sistolică mai severă a VS, cu disfuncție diastolică VS mai avansată, și cu regurgitare mitrală mai importantă.
2. Parametrii de cuplaj între VD și circulația pulmonară: TAPSE/PASP, RVGLS/PASP și RVfwS/PASP au valori mai joase cu cât disfuncția diastolică VS este mai severă.
3. Parametrii de funcție sistolică VD și parametrii de cuplaj între VD și circulația pulmonară TAPSE/PASP, RVGLS/PASP și RVfwS/PASP sunt buni predictorii ai răspunsului la CRT utilizând curbele ROC . Cei mai buni predictorii sunt RVGLS și RVGLS/PASP .
4. Cercetarea de față stabilește valori cut-off ale TAPSE/PASP (0.58mm/mmHg), RVGLS/PASP (0.35) și RVfwS/PASP (0.41) în prezicerea răspunsului la CRT, ceea ce oferă niște repere de început pentru valorile acestor parametri. Stabilirea unor valori de referință pentru acești parametri va necesita studii ulterioare.
5. Ecocardiografia tridimensională cu măsurarea FEVD păstrează trendul celor la alți parametri de identificare a non responderilor la CRT și a pacienților cu risc de evenimente risc de evenimente, dar nu pare să aducă informații suplimentare față de parametrii standard (TAPSE, FAC VD, unda S tricuspidiană).
6. CRT induce revers remodelare VS, dar și a volumului AS la 1 an post procedural.
7. Parametrii de funcție sistolică a VD (TAPSE, unda S tricuspidiană și FAC VD) și parametrii de cuplaj între VD și circulația pulmonară TAPSE/PASP, RVGLS/PASP și RVfwS/PASP prezic apariția de evenimente cardiovasculare post CRT la analiza de regresie Cox univariată.
8. Parametrii compoziți ai cuplajului VD-AP: RVGLS/PASP și RVfwS/PASP au valoare prognostică independentă de sexul pacientului, etiologia IC, durata și morfologia QRS, la analiza de regresie multivariată .
9. La 1 an post CRT, singurul paramteru al funcției sistolice VD care se ameliorează este RVGLS. Restul parametrilor inclusiv cei care reflectă cuplajul între VD și circulația pulmonară rămân neschimbați.

10. La pacienții cu CRT programați *LV only* funcția VD se ameliorează la 1 an (TAPSE, FAC VD, RVGLS), spre deosebire de programarea CRT- biventricular.

Concluzia studiului de față este că există utilitate clinică în evaluarea ecocardiografică a funcției sistolice VD și a parametrilor de cuplaj VD - circulația pulmonară, anterior procedurii de CRT. Disfuncția sistolică VD și reducerea parametrilor de cuplaj ventriculo-arterial identifică acei pacienți cu risc crescut de evenimente și care nu vor răspunde optim la CRT. Mai mult, modul de programare a stimulatorului cardiac tricameral pare să influențeze evoluția funcției sistolice VD în timp.

7. Limitele studiului

Limitele principale ale studiului efectuat sunt determinate de numărul redus de pacienți și de faptul că este un studiu mono-centric.

Numărul redus de pacienți a fost determinat în primul rând de necesarul de a efectua la toți pacienții fără excepție toate tehnicile ecocardiografice noi care sunt dependente de colaborarea cu pacientul și calitatea ferestrei ecografice.

Rata redusă de evenimente secundară numărului mic de pacienți poate influența analiza de supraviețuire.

O altă limită a studiului este raportul disproporționat între pacienții programați în modul CRT- *LV only* versus biventricular, ceea ce pune la îndoială concluziile referitoare la comparația între cele două moduri de programarea stimulatorului tricameral.

Calcularea PASP este dependentă de prezența regurgitării tricuspidiene și de calcularea presiunii la nivelul AD, ceea ce poate influența rezultatul final al valorii PASP și calculul parametrilor de cuplaj ventriculo-arterial.

Studiului nostru îi lipsește corelarea cu makeri biologici (BNP, NT-pro-BNP) care poate ar fi adăugat valoarea clinică cercetării.

Cu toate acestea, studiul de față oferă date preliminare despre valoarea clinică a evaluării funcției sistolice și a parametrilor de cuplaj ventricul drept - circulație pulmonară anterior procedurii de CRT și aduce noi ipoteze referitor la evoluția VD după CRT în funcție de modul de programare al stimulatorului tricameral.

7. Contribuția personală

Majoritatea studiilor ecocardiografice care au căutat predictorii de răspuns favorabil al pacienților cu indicație de CRT au investigat intuitiv parametrii de funcție VS din momentul refacerea funcției contractile a acestuia constituie scopul terapiei de resincronizare.

Cercetarea de față și-a propus să analizeze utilitatea clinică a evaluării ecocardiografice a VD anterior CRT atât prin tehnici ecocardiografice clasice, prin tehnici avansate, cât și imaginând parametri noi prin combinarea celor existenți pentru a rezona cu mecanismele fiziologice.

Lotul de pacienți studiat a inclus pacienți cu IC cu FE redusă candidați pentru CRT care au fost evaluați clinic, electrocardiografic și ecocardiografic înainte și la 1 an post CRT și la care a fost urmărită în timp și apariția de evenimente cardiovasculare: deces sau spitalizare de cauză cardiovasculară.

Evaluarea ecocardiografică a VD a constat în măsurarea parametrilor standard (TAPSE, FAC VD, indicele TEI, unda S tricuspidiană), precum și a *strain-ului* global și de perete liber VD evaluat prin *speckle tracking* și a măsurării FE VD prin ecocardiografie tridimensională.

Unul din punctele forte ale cercetării este analizarea ecocardiografică a cuplajului între VD și circulația pulmonară la pacienții supuși CRT care s-a dovedit a avea valoare prognostică. Aceasta combinație de parametri a fost imaginată pentru a evalua relația între contractilitatea VD și postsarcina VD. Cuplajul între VD și circulația pulmonară a fost investigat printr-un raport dintre un parametru de funcție sistolică a VD și presiunea sistolică în artera pulmonară și astfel au fost analizați 3 parametri: TAPSE/PASP și raportul între *strain-ul* VD global și de perete liber VS și PASP (RVGLS/PASP și RVfWS/PASP).

Analiza utilității raportului între *strain-ul* de VD global și de perete liber și PASP (RVGLS/PASP și RVfWS/PASP) la pacienții cu CRT a fost publicată pentru prima dată în literatură cu datele din cercetarea de față.

Evaluarea ecocardiografică a cuplajului între VD și circulația pulmonară s-a dovedit a fi un puternic element prognostic și predictor al răspunsului la CRT.

Cercetarea identifică inclusiv valori cut-off (0.58- TAPSE/PASP, 0.35- RVGLS/PASP, 0.41- RVfWS/PASP) pentru parametrii de cuplaj ventriculo-arterial studiat care ajută la

identificarea pacienților care nu vor răspunde optim la CRT. Aceste valori obținute oferă un reper inițial pentru cuantificarea acestor parametri la pacienții candidați pentru CRT.

O altă caracteristică a cercetării care îi oferă valoare clinică este analiza apariției evenimentelor cardiovasculare la lotul studiat și corelarea acestora cu funcția ventriculului drept. Studiul indică faptul că disfuncția sistolică de VD (evaluată prin TAPSE, FAC VD, unda S tricuspidiană, FE VD 3D) și reducerea parametrilor de cuplaj între VD și circulația pulmonară se corelează cu risc crescut de evenimente cardiovasculare. Această constatare are valoare clinică așa cum precizăm, întrucât evaluarea VD anterior efectuării CRT va identifica acei pacienți cu risc crescut de evenimente și care vor necesita o supraveghere mai atentă și o conducere meticuloasă a tratamentului medicamentos asociat CRT.

O noutate adusă de studiul de față este analiza evoluției VD post CRT în funcție de modul de programare a stimulatorului tricameral, CRT- biventricular versus CRT- *LV only*. Se cunoaște că stimularea de VD are potențialul de a induce disfuncție sistolică de VS, însă efectul asupra funcției VD a programării CRT- *LV only* nu a fost documentat.

Cercetarea indică faptul că funcția sistolică VD se ameliorează la pacienții programați CRT- *LV only* spre deosebire de cei programați CRT- biventricular. Aceasta observație are implicații clinice valoroase. Se ridică întrebarea dacă pacienții cu disfuncție VD premergătoare CRT ar avea un beneficiu în urma programării *LV only* care pare să protejeze funcția sistolică VD.

Cercetarea de față demonstrează valoarea evaluării ecocardiografice a VD anterior și după efectuarea procedurii de CRT și deschide calea mai multor perspective de cercetare. Studiul nostru oferă date clare că măsurarea parametrilor ecocardiografici de cuplaj între VD și circulația pulmonară ajută la identificarea pacienților cu risc crescut de evenimente cardiovasculare post CRT. Se naște astfel perspectiva de a evalua acești parametri cu regularitate la pacienții cu insuficiență cardiacă candidați pentru CRT dar și de a studia valoarea parametrilor de cuplaj VD-AP în alte patologii cardiovasculare.

O altă perspectivă lansată de studiul de față și care va necesita cercetări ulterioare este analiza evoluției VD între modurile de programare CRT *LV-only* versus biventricular. Studiul actual arătat o evoluție favorabilă a funcției VD la pacienții cu programare CRT *LV only* comparativ cu CRT-biventricular, dar are limita numărului mic de pacienți, și de aceea considerăm necesară continuarea cercetării pe loturi mai mari de pacienți.

O astfel de concluzie, că la pacienții cu disfuncție de VD anterior CRT, modul de programare CRT- *LV only* ar permite ventriculului drept să-si amelioreze a funcția sistolică în timp, ar avea un impact clinic major în practica zilnică, atunci când se decide modul de programare al CRT.

Bibliografie

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37(27^3):2129–2200m.
2. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. *Journal of Cardiac Failure*. 2000;
3. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I. *Circulation*. 2008 Mar 18;117(11):1436–48.
4. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nogue O, Marchandise X, Ducloux GR, et al. Right Ventricular Ejection Fraction Is an Independent Predictor of Survival in Patients With Moderate Heart Failure Downloaded From: <http://content.onlinejacc.org/> on 12/24/2014. *JACC*. 1998.
5. Bleeker GB, Schalij MJ, Nihoyannopoulos P, Steendijk P, Molhoek SG, van Erven L, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts right ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 20;46(12):2264–9.
6. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJW, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 10;53(6):483–90.
7. Scuteri L, Rordorf R, Marsan NA, Landolina M, Magrini G, Klersy C, et al. Relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular function in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Aug;32(8):1040–9.
8. Guazzi M, Dixon D, Labate V, Beussink-Nelson L, Bandera F, Cuttica MJ, et al. RV Contractile Function and its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Stratification of Clinical Phenotypes and Outcomes. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(10):1211–21.
9. Iacoviello M, Monitillo F, Citarelli G, Leone M, Grande D, Antoncecchi V, et al. Right ventriculo-arterial coupling assessed by two-dimensional strain: A new parameter of right ventricular function independently associated with prognosis in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2017 Aug 15;241:318–21.

10. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(9):1–11.
11. Borgdorff MAJ, Dickinson MG, Berger RMF, Bartelds B. Right ventricular failure due to chronic pressure load: What have we learned in animal models since the NIH working group statement? *Heart Fail Rev*. 2015;20(4):475–91.
12. Sathananthan G, Grewal J. The Complex Relationship That Is RV-PA Coupling and Its Relevance to Managing Congenital Heart Disease. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019;
13. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2016;
14. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvechchio S, Menicanti L, Ghio S, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: An index of right ventricular contractile function and prognosis. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2013;305(9).
15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233–71.
16. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;
17. Iacoviello M, Puzzovivo A, Guida P, Forleo C, Monitillo F, Catanzaro R, et al. Independent Role of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Predicting Prognosis of Chronic Heart Failure Patients. *Echocardiography*. 2013;30(7):803–11.
18. Bragança B, Trêpa M, Santos R, Silveira I, Fontes-Oliveira M, Sousa MJ, et al. Echocardiographic assessment of right ventriculo-arterial coupling: Clinical correlates and prognostic impact in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Journal of Cardiovascular Imaging*. 2020;28(2):109–20.
19. Leong DP, Höke U, Delgado V, Auger D, Witkowski T, Thijssen J, et al. Right ventricular function and survival following cardiac resynchronisation therapy. *Heart*. 2013 May;99(10):722 LP – 728.

20. Abdelhamid MA, Ghanem MT, Abdelmotaleb AM. Assessment of right ventricular systolic function prior to cardiac resynchronization therapy: Does it make any difference? *Indian Heart Journal*. 2017;69(6):731–5.
21. Storsten P, Aalen JM, Boe E, Remme EW, Gjesdal O, Larsen CK, et al. Mechanical Effects on Right Ventricular Function From Left Bundle Branch Block and Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(7):1475–84.
22. Lumens J, Willemen E, Prinzen FW. Does the Right Go Wrong During Cardiac Resynchronization Therapy? *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;
23. Boriani G, Kranig W, Donal E, Calo L, Casella M, Delarche N, et al. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. *Am Heart J*. 2010 Jun;159(6):1052-1058.e1.
24. Boriani G, Gardini B, Diemberger I, Reggiani MLB, Biffi M, Martignani C, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials evaluating left ventricular vs. biventricular pacing in heart failure: effect on all-cause mortality and hospitalizations. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(6):652–60.
25. Varma N, Jia P, Ramanathan C, Rudy Y. RV electrical activation in heart failure during right, left, and biventricular pacing. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 Jun;3(6):567–75.
26. Ghio S, Gavazzi A, Campana C. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *ACC Current Journal Review*. 2001;
27. Damy T, Ghio S, Rigby AS, Hittinger L, Jacobs S, Leyva F, et al. Interplay between right ventricular function and cardiac resynchronization therapy: An analysis of the care-HF trial (Cardiac resynchronization-heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(21):2153–60.
28. Bernard A, Donal E, Leclercq C, Ollivier R, Schnell F, De Place C, et al. Impact of right ventricular contractility on left ventricular dyssynchrony in patients with chronic systolic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2011;148(3):289–94.
29. Patel D, Trulock K, Kumar A, Kiehl E, Toro S, Moennich LA, et al. Baseline Right Ventricular Dysfunction Predicts Worse Outcomes in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy Implantation. *Journal of Cardiac Failure*. 2020;
30. Wang Q, Chen K-Y, Yu F, Su H, An C-S, Hu Y, et al. Abnormal diastolic function underlies the different beneficial effects of cardiac resynchronization therapy on ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017 Jul;72(7):432–7.

31. McLeod CJ, Shen W-K, Rea RF, Friedman PA, Hayes DL, Wokhlu A, et al. Differential outcome of cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2011 Mar;8(3):377–82.
32. Wikstrom G, Blomström-Lundqvist C, Andren B, Lönnerholm S, Blomström P, Freemantle N, et al. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *Eur Heart J*. 2009 Apr;30(7):782–8.
33. Yokoshiki H, Mitsuyama H, Watanabe M, Mitsuhashi T, Shimizu A. Cardiac resynchronization therapy in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *J Arrhythm*. 2017 Oct;33(5):410–6.
34. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The CARE-HF study (CARDiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail*. 2001 Aug;3(4):481–9.

Lista articolelor publicate și a lucrărilor prezentate

1. Articole din cercetarea doctorală publicate în reviste cotate în sistemul ISI

- 1.1. Deaconu S**, Deaconu, A, Scarlatescu, A, et al. Right ventricular-arterial coupling – A new perspective for right ventricle evaluation in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography*. 2021; 38: 1157– 1164 , <https://doi.org/10.1111/echo.15096>. **Impact factor 1.724**
- 1.2. Deaconu Silvia**, Alexandru Deaconu, Alina Scarlatescu, Ioana Petre, Sebastian Onciul, Aura Vijiic, Diana Zamfir, Gabriela Marascu, Corneliu Iorgulescu, Andrei D. Radu, Stefan Bogdan, and Radu Vatasescu. 2021. "Ratio between Right Ventricular Longitudinal Strain and Pulmonary Arterial Systolic Pressure: Novel Prognostic Parameter in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy" *Journal of Clinical Medicine* 10, no. 11: 2442. <https://doi.org/10.3390/jcm10112442>, **Impact factor 4.241**
- 1.3. Vijiic, Aura**, Sebastian Onciul, Claudia Guzu, Alina Scarlatescu, Ioana Petre, Diana Zamfir, Roxana Onut, **Silvia Deaconu**, and Maria Dorobantu. 2021. "Forgotten No More—The Role of Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure with Reduced

Ejection Fraction: An Echocardiographic Perspective" *Diagnostics* 11,no. 3:548.<https://doi.org/10.3390/diagnostics11030548>, **Impact Factor 3.706**

1.4. Aura Vîjîiac, Sebastian Onciul, Claudia Guzu, Violeta Verinceanu, Vlad Bătăilă, **Silvia Deaconu**, Alina Scărlătescu, Diana Zamfr, Ioana Petre, Roxana Onuț · Alexandru Scafa-Udriste, Radu Vătășescu, Maria Dorobanțu, The prognostic value of right ventricular longitudinal strain and 3D ejection fraction in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* (2021). <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02322-z>, **Impact factor 1.969**

2. Articole din cercetarea doctorală publicate în reviste cotate în sistemul BDI

2.1. Silvia DEACONU, Alexandru DEACONU, Aura VIJIIAC, Alexandra ACOSTACHIOAIEI, Maria DOROBANTU, Right Ventricle and Cardiac Resynchronization Therapy. Spectator or Actor? *Romanian Journal of Cardiology* | Vol. 31, No. 2, 2021 https://www.romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2021/07/RRC_art-5-2.pdf

2.2. Silvia DEACONU, Alexandru DEACONU, Alina SCARLATESCU, Ioana PETRE, Sebastian ONCIUL, Aura VIJIIAC, Amalia PETRE, Gabriela MARASCU, Corneliu IORGULESCU, Andrei Dan RADU, Stefan BOGDAN, Radu VATASESCU, Maria DOROBANTU, Heart Failure Etiology in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy: Is It Relevant? *Modern Medicine* | 2021, Vol. 28, No. 2, <https://medicinamoderna.ro/wp-content/uploads/2021/06/Heart-Failure-Etiology-in-Patients-Undergoing-Cardiac-Resynchronization-Therapy.pdf>

3. Articole publicate pe perioada studiilor doctorale - conexe cercetării doctorale

- 3.1.**Petre, I., Onciul, S., **Iancovici, S.** *et al.* Left Atrial Strain for Predicting Atrial Fibrillation Onset in Hypertensive Patients. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 26, 331–337 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40292-019-00326-4>
- 3.2.**Basil (Vasilios) D. Thanopoulos, Vlassis Ninios, Petros Dardas, Andreas Giannopoulos, Dan Deleanou, **Silvia Iancovici**, Catheter Closure Through a Venous Approach of Patent Ductus Arteriosus in Small Pediatric Patients Using Combined Angiographic and Echocardiographic Guidance, *The American Journal of Cardiology*, Volume 118, Issue 10, 2016, Pages 1558-1562, SSN 0002-9149, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.023>.
- 3.3.**Ioana Petre, Adriana Alexandrescu, **Silvia Iancovici**, Sebastian Onciul, Oana Florentina Tăutu, Maria Dorobantu, Left Atrial Structural and Functional Remodeling in Hypertensives - An Echocardiographic Study, *Modern Medicine*. 2016, Vol. 23, No. 1 : 5-11 <https://medicinamoderna.ro/wp-content/uploads/2018/12/2016-01-006.pdf>
- 3.4.**Deaconu A, **Iancovici S**, Wellnhofer E, et al. Interventricular septum aneurysm: Two differently managed cases and association with bicuspid aortic valve. *International Journal of Cardiology*. 2015 Dec;201:438-440. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.039
- 3.5.**Alexandru Ioan Deaconu, **Silvia Iancovici** , Alexandrina Nastasa, Alexandra Acostachioae, Diana Zamfir, Tudor Constantinescu, Claudia Toma, Dragos Zaharia, Miron Bogdan, Maria Dorobantu, Utility of TEI index in patients with pulmonary arterial hypertension: prognostic parameter and correlation with treatment, clinical parameters and right heart catheterization, *Romanian Journal of Cardiology* | Vol. 26, No. 2, 2016, http://www.romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2016/07/RRC_art-5.pdf
- 3.6.**Roxana Onut, Monica Stoian, Sebastian Onciul, Diana Zamfir, Cristina Marinescu, Ioana Petre, **Silvia Iancovici**, Alexandra Paval, Alexandru Scafa, Lucian Calmac, Vlad Bataila, Maria Dorobanțu Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography - a Useful Non-Invasive Method in Predicting Significant Coronary Artery Disease in Low Risk Acute Coronary Syndrome, *Modern Medicine*

| 2016, Vol. 23, No. 3, <https://medicinamoderna.ro/wp-content/uploads/2018/12/2016-03-181.pdf>

3.7.Alexandru Deaconu, **Silvia Iancovici**, Diana Zamfir, Tudor Constantinescu, Dragos Zaharia, Claudia Toma, Miron Bogdan, Maria Dorobantu, “Cardiovascular autonomic dysfunction: a possible prognostic marker in patients with arterial pulmonary hypertension”, “Modern Medicine”, Nr.2/2015

4. Capitle de carte publicate pe subiecte conexe cercetării doctorale

4.1.Iancovici S., Dorobanțu M. (2018) Congenital Heart Disease and Right Heart. In: Dumitrescu S., Țintoiu I., Underwood M. (eds) Right Heart Pathology. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-73764-5_14

4.2.Iancovici S., Dorobantu M. (2019) Role of Echocardiography. In: Dorobantu M., Mancia G., Grassi G., Voicu V. (eds) Hypertension and Heart Failure. Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-93320-7_11

4.3.S. Iancovici, M. Dorobantu – “Heart failure in pregnancy” – Heart failure – the old and new paradigm, Ed. Academiei Romane, 2015

4.4.S. Iancovici, St. Bogdan, M. Dorobantu – “Heart failure etiology”- Heart failure – the old and new paradigm, Ed. Academiei Romane, 2015

4.5.S. Iancovici, M. Dorobantu – “Pretransplant Evaluation” – “Heart failure etiology”- Heart failure – the old and new paradigm, Ed. Academiei Romane, 2015

5. Lucrări prezentate la manifestări științifice în cadrul cercetării doctorale :

5.1.S. Deaconu, AI. Deaconu, A. Scarlatescu, S. Onciul ,I. Petre, A. Vijiatic, S. Bogdan, AD. Radu, D. Zamfir, C. Iorgulescu, M. Dorobantu, R. Vatasescu - Ratio between right ventricle longitudinal strain and pulmonary arterial systolic pressure: a new prognostic parameter in patients undergoing cardiac resynchronization therapy, ESC Congress 2021 - The Digital Experience, poster presentation

- 5.2.S. Iancovici** A. Deaconu, A. Scarlatescu, A. Amza, A. Acostachioaie, C. Iorgulescu, S. Bogdan, AD. Radu, R. Vatasescu, M. Dorobantu - Role and evolution of the right ventricle in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy delivered by left ventricle pacing alone, EuroEcho 2019, poster presentation
- 5.3.S. Iancovici**, A. Deaconu, D. Zamfir I. Petre, O. Tautu, D. Zaharia, T. Constantinescu, C. Toma, M. Bogdan, M. Dorobantu - Right atrial volume - a surrogate marker for estimating right atrial pressure, ESC CONGRESS 2015, moderated poster
- 5.4.S. Iancovici** A I. Deaconu, G. Giannakoulas, D. Parcharidou, C. Feloukidis, O. Tautu, SA. Mouratoglou, M. Bogdan, H. Karvounis, M. Dorobantu - A new equation for deriving right atrial pressure from right atrial volume in patients with pulmonary arterial hypertension, ESC CONGRESS 2016, poster presentation
- 5.5.**Vijiiac AE, **Iancovici S**, Onciul S, Petre I, Zamfir D, Onut R, et al. P1385 Mechanical dispersion of the right atrium in dilated cardiomyopathy: does the etiology matter? Eur Hear J - Cardiovasc Imaging [Internet]. 2020 Jan 17;21(Supplement_1). Available from: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez319.818>