Původní sdělení | Original research article

Srdeční resynchronizační léčba, porovnání optimalizace nitrokomorového zpoždění pomocí 3D echokardiografie s využitím systolic dyssynchrony indexu a dle šíře komplexu QRS v odstupu 6 měsíců od implantace SRL

(Cardiac resynchronization therapy – A comparison of VV delay optimization by 3D echocardiography using systolic dyssynchrony index and QRS width assessment at 6 months after CRT implantation)

Jiří Vondrák^a, Dan Marek^{b,c}, Jan Večeřa^{a,d}, Klára Benešová^e, Petr Vojtíšek^a

^a Kardiologické oddělení, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., Pardubická nemocnice, Pardubice, Česká republika

^b I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

^c Interní oddělení, Středomoravská nemocniční, a.s., Nemocnice Přerov, Přerov, Česká republika

^d Kardiologické centrum Agel, a.s., Pardubice, Česká republika

^e Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 30. 8. 2017

Přepřeván: 24. 11. 2017

Přijat: 25. 11. 2017

Dostupný online: 17. 12. 2017

Klíčová slova:

3D echokardiografie

Dyssynchronie

Klinická odpověď

Optimalizace

Respondéři

Srdeční resynchronizační léčba

Systolic dyssynchrony index

SOUHRN

Cíl: Cílem této studie bylo porovnat nastavení mezikomorového zpoždění pomocí trojrozměrné echokardiografie (3DE) s využitím systolic dyssynchrony indexu (SDI) oproti nastavení dle šíře komplexu QRS u nemocných s nově implantovaným biventrikulárním kardiostimulátorem (srdeční resynchronizační léčbou, SRL). Sledovali jsme vliv na redukci objemů levé komory (LK) a počet echokardiografických respondérů v odstupu šesti měsíců od implantace.

Metodika: Do této randomizované otevřené studie bylo zařazeno 63 nemocných s nedávno implantovanou SRL. Nemocní byli rozděleni do dvou skupin dle způsobu nastavení mezikomorového zpoždění: v první skupině dle šíře komplexu QRS ($n = 31$) s cílem dosáhnout nejúžšího komplexu QRS, ve 2. skupině pomocí SDI ($n = 32$) s cílem dosáhnout jeho nejnižší hodnoty. Nemocní před implantací SRL a po šesti měsících od implantace podstoupili 3DE vyšetření ke zhodnocení objemů levé komory (LK), ejekční frakce LK (EFLK) a SDI. Hodnotili jsme též klinickou odpověď a měřili koncentraci N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP).

Výsledky: Po šesti měsících nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v redukci end-systolického objemu LK (-33 ± 55 ml vs. -48 ± 43 ml, $p = 0,367$), ve zlepšení EFLK ($+7,3 \pm 10,9$ % vs. $+10,2 \pm 9,4$ %, $p = 0,210$), v klinické odpovědi a v poklesu koncentrace NT-proBNP mezi oběma skupinami. Počet echokardiografických respondérů byl v obou skupinách podobný (14 vs. 18, $p = 0,612$).

Závěr: Individuální optimalizace mezikomorového zpoždění pomocí SDI nepřinesla v odstupu šesti měsíců oproti nastavení dle šíře komplexu QRS signifikantní zlepšení echokardiografických a klinických parametrů

© 2017, ČKS. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Adresa: MUDr. Jiří Vondrák, Kardiologické oddělení, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., Pardubická nemocnice, Kyjeveská 44, 530 03 Pardubice,

e-mail: jiiri.vondrak@centrum.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.11.006

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to compare the setting of interventricular (VV) delay by 3D echocardiography (3DE) using systolic dyssynchrony index (SDI) versus QRS width measurement in new cardiac resynchronization therapy (CRT) recipients. We observed the impact on the reduction of left ventricle volumes and increase in volumetric responders (defined as a $\geq 15\%$ reduction in left ventricular end-systolic volume (LVESv) at the 6-month follow-up.

Methods: We included 63 patients with recently implanted CRT in this open-label, randomized trial. Patients were randomized into two groups. VV delay was set by the QRS width in the group 1 ($n = 31$) to obtain the narrowest QRS complex and by SDI in the group 2 ($n = 32$) to achieve the lowest possible value. We evaluated LVESv, left ventricular ejection fraction (LVEF) by 3DE, before CRT implantation and at 6-month follow-up, in all patients. We also obtained clinical parameters and the level of NT-proBNP.

Results: The second group showed only a trend towards greater reduction of LVESv (-33 ± 55 ml vs. -48 ± 43 ml; $p = 0.367$), increase in LVEF ($+7.3 \pm 10.9\%$ vs. $+10.2 \pm 9.4\%$; $p = 0.210$) and greater number of volumetric responders (14 vs. 18; $p = 0.612$) compared with the group 1 at 6-month follow-up. There were also no significant differences in clinical outcomes and the level of NT-proBNP.

Conclusion: Individual CRT optimization using SDI compared with QRS duration assessment did not reveal any significant differences in echocardiographic parameters and clinical outcomes at 6-month follow-up.

Keywords:

3D echocardiography
Cardiac resynchronization therapy
Clinical outcome
Dyssynchrony
Optimization
Systolic dyssynchrony index
Volumetric responders

Úvod

Srdeční resynchronizační léčba (SRL) u nemocných s pokročilým srdečním selháním a rozšířeným komplexem QRS vede ke zlepšení parametrů srdeční kontrakce a zvýšení srdečního výdeje.

Dochází ke snížení mortality, počtu hospitalizací pro zhoršení chronického srdečního selhání, zlepšuje výkonost a kvalitu života [1]. Odpověď na SRL není garantovaná, přibližně u 30–40 % nedochází ke klinickému zlepšení – tzv. nonrespondéři [2]. Mezi příčiny, které mohou přispět k selhání SRL, patří nepřesná selekční kritéria výběru pacientů, suboptimální nastavení přístroje (síňokomorového zpoždění, AV delay a mezikomorového zpoždění, VV delay), rozsáhlá jizevnatá tkáň v myokardu levé komory, suboptimální pozice levokomorové elektrody [3].

Jednou z cest, jak zlepšit terapeutickou odpověď na SRL, je optimalizace síňokomorového a mezikomorového zpoždění [3]. K optimalizaci mezikomorového zpoždění bylo navrženo několik metod (algoritmus přístroje, EKG, echokardiografie). Individuální nastavení síňokomorového a/nebo mezikomorového zpoždění vedlo v menších, randomizovaných studiích ke krátkodobému, ale i dlouhodobému zlepšení hemodynamických, klinických i echokardiografických parametrů [3–8].

Nicméně tato zjištění nebyla podpořena výsledky velkých randomizovaných studií, dle kterých rutinní optimalizace síňokomorového a mezikomorového zpoždění má omezený vliv na klinický či echokardiografický výsledek oproti fixnímu nastavení AV zpoždění (100–120 ms) a simultánní biventrikulární stimulaci [9].

Nové možnosti na poli resynchronizační léčby přinesl rozvoj 3D echokardiografie (3DE). Kapetanakis a spol. vyvinuli metodu, využívající 3DE, která umožňuje vyšetření a kvantifikaci pohybu endokardu všech segmentů LK v průběhu srdečního cyklu. Z této metody bylo odvozeno potenciálně přesnější měření mechanické dyssynchronie levé komory nazývané systolic dyssynchrony index (SDI). SDI je počítán jako rozptýl času potřebného k dosažení minimálního objemu ve všech 16 segmentech LK [10].

Na základě metaanalýzy provedené autory Kleijn a spol. jsou referenční hodnoty pro SDI u zdravých jedinců $2,7 \pm 0,9\%$ a u pacientů vhodných k SRL $10,7 \pm 3,6\%$ [11]. Některé studie prokázaly silnou negativní korelaci mezi ejekční frakcí levé komory (EFLK) a SDI [10,12]. Dle jiných prací nemocní s vysokou hodnotou SDI mají větší užitek z resynchronizační léčby než nemocní s nízkou hodnotou tohoto indexu [10,13].

Tento index jsme v naší studii použili k optimalizaci mezikomorového zpoždění. Stejným způsobem bylo nastavení mezikomorového zpoždění provedeno ve dvou studiích autorů Sonne a spol. Autoři pozorovali větší redukci dyssynchronie LK, end-systolického objemu levé komory; (LVESV) a zlepšení její ejekční frakce (EF) akutně (oproti simultánní stimulaci) a v odstupu tří měsíců od implantace SRL (ve srovnání s nastavením mezikomorového zpoždění dle šíře komplexu QRS) [14,15]. Ve studii autorů Nitsche a spol. vedla optimalizace mezikomorového zpoždění pomocí SDI u 17 nemocných, původně nonrespondérů k léčbě SRL, po třech měsících k významnému echokardiografickému a klinickému zlepšení [16].

V současné době není evidence, zda způsob optimalizace mezikomorového zpoždění pomocí SDI povede k významnému zlepšení echokardiografických parametrů a vzestupu echokardiografických respondérů ve střednědobém sledování oproti nastavení dle šíře komplexu QRS. Cílem naší práce bylo porovnat šestiměsíční odpověď na resynchronizační léčbu, kde mezikomorové zpoždění bylo nastaveno dvěma způsoby, dle hodnoty SDI a dle šíře komplexu QRS.

Soubor nemocných a metodika**Protokol studie**

Studie probíhala na dvou pracovištích – na I. interní kardiologické klinice FN Olomouc a na Kardiologickém oddělení Pardubické nemocnice.

Do studie byli prospektivně zařazeni nemocní, u nichž byla indikována implantace SRL dle aktuálních doporučení (EFLK $\leq 35\%$, funkční třída New York Heart Association [NYHA] II–IV navzdory adekvátní farmakoterapii,

šíře komplexu QRS ≥ 120 ms; dle doporučení Evropské kardiologické společnosti [ESC] a Evropské asociace srdečního rytmu [EHRA] pro SRL z roku 2013) [9]. Vylučujícími kritérii k zařazení byla fibrilace síní, významná chlopenní vada, neúspěšné zavedení levokomorové elektrody transvenózně a obtížná vyšetřitelnost při 3D echokardiografii.

Vlastní implantace biventrikulárního kardiostimulátoru s defibrilátorem či bez defibrilátoru probíhala též na dvou pracovištích, na I. interní kardiologické klinice FN Olomouc a Kardiologickém oddělení Pardubické nemocnice, dle platných doporučení a zvyklostí.

Náběr pacientů probíhal od června 2014 do ledna 2016. Pacienti byli randomizováni do dvou větví v poměru 1 : 1 (obr. 1). Pacienti s lichým pořadovým číslem byli zařazeni do první skupiny (skupina EKG) a se sudým pořadovým číslem do druhé skupiny (skupina 3DE). V obou skupinách bylo síňokomorové zpoždění nastaveno echokardiograficky, iterativní metodou (dle studie autorů Lane a spol. [17]). Mezikomorové zpoždění bylo poté v první skupině

nastaveno elektrokardiograficky (dle šíře komplexu QRS), ve druhé skupině pomocí SDI, detailní popis viz níže.

Tato studie byla povolena etickou komisí Fakultní nemocnice Olomouc a Pardubické nemocnice. Všichni pacienti před vstupem do této studie podepsali informovaný souhlas.

Vstupní a kontrolní hodnocení

U všech nemocných byla při zařazení do studie manuálně měřena šíře komplexu QRS ve svodu II (posun papíru 25 mm/s). Dále před implantací kardiostimulátoru, při kontrole po jednom a šesti měsících od implantace byly odebrány standardní anamnestické údaje, proveden šestiminutový test chůzí, vyplněn dotazník kvality života (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, MLHFQ). Z laboratorních parametrů byla měřena hodnota N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP). Měření hodnoty NT-proBNP bylo provedeno imunochemickou metodou.

Tabulka 1 – Základní charakteristika souboru

	Skupina EKG (n = 31)	Skupina 3DE (n = 32)	Hodnota p
Věk (roky)	69 ± 11	71 ± 9	0,601
Mužské pohlaví	25 (80 %)	22 (69 %)	0,387
Třída NYHA II/III/IV	9/15/7	12/17/3	0,108
Paroxysmální fibrilace síní	9 (29 %)	13 (40 %)	0,430
ICHS	18 (58 %)	12 (38 %)	0,133
Šíře komplexu QRS (ms)	176 ± 28	168 ± 20	0,263
LBBB	17 (55 %)	21 (66 %)	0,446
Stimulovaný rytmus	9 (29 %)	5 (16 %)	0,237
End-diastolický objem LK (ml)	288 ± 82	283 ± 67	0,891
End-systolický objem LK (ml)	214 ± 78	213 ± 61	0,655
EFLK (%)	27 ± 8	25 ± 6	0,335
SDI (%)	15,4 ± 5	16 ± 5,1	0,630
LAVI (ml/m ²)	55 ± 14	57 ± 20	0,891
6MWT (m)	323 ± 140	354 ± 140	0,376
MLHFQ	39 ± 17	36 ± 16	0,822
NT-proBNP (ng/l)	6 571 ± 6 390 5 853 (302; 19 201) ^a	5 007 ± 5 371 2 807 (438; 8 435) ^a	0,594
Léčba			
Beta-blokátory	26 (84 %)	31 (97 %)	0,104
ACEI/blokátory AT ₁	24 (77 %)	27 (84 %)	0,536
Diuretika	31 (100 %)	30 (94 %)	0,492
Antagonisté aldosteronu	28 (90 %)	29 (91 %)	0,999
Umístění levokomorové elektrody (anteriorně/laterálně/posteriorně/antero-laterálně)	7/19/5/0	6/19/5/2	
Q-LV (ms)	148 ± 19	144 ± 26	0,569

Jednotlivé parametry jsou popsány absolutními a relativními četnostmi nebo je uveden průměr ± SD.

^a U parametrů s výrazně asymetrickým rozložením hodnot je doplněn navíc medián (5. percentil; 95. percentil).

6MWT – šestiminutový test chůzí; ACEI – inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu; EFLK – ejekční frakce levé komory; ICHS – ischemická choroba srdeční; LAVI – indexovaný objem levé síně; LBBB – blokáda levého Tawarova raménka; MLHFQ – Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; NYHA – New York Heart Association; Q-LV – čas od začátku QRS na povrchových svodech k potenciálu snímanému z levokomorové elektrody; SDI – systolic dyssynchrony index.

Obr. 1 – Vývojový diagram studie

Diagnóza ischemické choroby srdeční (ICHS) byla stanovena v případě asociace systolické dysfunkce levé komory (LK) s anamnézou prodělaného infarktu myokardu nebo s angiograficky prokázanou ICHS (> 50% stenóza u $\geq$ jedné koronární tepny).

Všichni nemocní též podstoupili echokardiografické vyšetření včetně 3DE, jednak před implantací přístroje, dále za jeden měsíc a šest měsíců od implantace. Kardio-stimulátor byl optimalizován dle randomizace v den implantace nebo následující den.

Implantace kardiostimulátoru

U všech nemocných se umístění levokomorové elektrody řídilo skiaskopicky. Levokomorová elektroda byla zavedena cestou koronárního sinu s cílovou oblastí laterálně či posterolaterálně s nejdelším možným intervalem Q-LK (čas od začátku QRS na povrchových svodech k potenciálu snímanému z levokomorové elektrody). Poloha levokomorové elektrody byla hodnocena z levé přední šikmé

projekce (45°). Konečné umístění levokomorové elektrody v každé skupině shrnuje tabulka 1. Multipolární elektroda byla implantována 94 % pacientům, nicméně vícebodová stimulace použita nebyla. Pravokomorová či defibrilační elektroda byla u 57 nemocných umístěna midseptálně, u šesti do oblasti hrotu pravé komory. Pravosíňová elektroda byla umístěna do ouška pravé síně. Přístroj byl následně nastaven na pravokomorovou back-up stimulaci VVI 40 tepů/min.

Bezprostředně po implantaci bylo v elektrofyziologické laboratoři měřeno mezikomorové zpoždění. Všechna EKG hodnocení byla měřena na monitoru při posunu 25 mm/s a amplitudě 10 mm/mV pomocí digitálního kurzoru. Šíře komplexu QRS (ms) byla definována jako interval od první výchylky komplexu QRS k její terminální izoelektrické komponentě ve svodu II. Šíře komplexu QRS byla měřena při sedmi různých mezikomorových zpožděních: jednak při simultánní stimulaci (mezikomorové zpoždění 0), dále při offset LK v intervalech -20, -40, -60 ms (levá před pravou) a naopak offset pravé komory (pravá před levou) v intervalech +20, +40, +60 ms. Jednotlivé hodnoty byly zaznamenány. Jako optimální nastavení mezikomorového zpoždění dle této metody byl zvolen ten s nejužším komplexem QRS. Aktivaci a nastavení SRL jsme provedli až po echokardiografickém vyšetření, podrobněji viz níže.

Echokardiografie

Všem nemocným jsme provedli standardní 2D a 3D echokardiografické vyšetření (Philips EPIQ 7), 2D i 3D data byla získána transthorakální sondou X5-1. 3D dataset byl standardně nahrán v apikální čtyřdutinové projekci na konci klidového výdechu a byl složen ze šesti srdečních cyklů. Snahou bylo minimalizovat úhel a hloubku ke zlepšení časového rozlišení za předpokladu nahrávání celého objemu LK. Výsledný 3D dataset byl odeslán na pracovní stanici k offline analýze (QLab v. 10, 3; DQ-Advanced plugin).

Software umožňuje semi-automatickou delineaci hranice endokardu na konci systoly a diastoly. Tuto hranici sleduje v průběhu srdečního cyklu a vytváří dynamický 3D model LK, z kterého je vypočítán end-diastolický (LVEDV) a end-systolický (LVESV) objem LK a ejekční frakce LK (EFLK). Dále je levá komora rozdělena na 17 segmentů (dle doporučení American Society of Echocardiography [18]). Pro každý segment je konstruována časově-objemová křivka. Hodnocení SDI vychází ze sledování změn objemu jednotlivých segmentů v průběhu srdečního cyklu. SDI je počítán jako standardní odchylka času potřebného k dosažení minimálního objemu (TmSv) v 16 segmentech LK. Oblast hrotu je ze 17segmentového modelu vynechána. SDI je korigován k intervalu R-R a je vyjádřen v procentech.

Součástí protokolu bylo i hodnocení objemu levé síně ze standardní apikální čtyř- a dvoudutinové projekce pomocí Simpsonovy metody.

Nastavení SRL jsme provedli v den implantace nebo následující den. Prvním krokem bylo nastavení síňokomorového zpoždění pomocí iterativní metody vedené mitrálním plněním [17]. Následně jsme optimalizovali mezikomorové zpoždění. Nemocným ve skupině EKG, kde se nastavení mezikomorového zpoždění řídilo šíří komplexu QRS, bylo vybráno mezikomorové zpoždění s nejužším komplexem QRS. Nemocným v 3DE bylo mezikomorové

Obr. 2 – Nastavení mezikomorového zpoždění u skupiny EKG (levé sloupce) a skupiny 3DE (pravé sloupce). Offset LK: simultánní stimulace (VV = 0 ms), preaktivace pravé komory (20, 40, 60 ms), preaktivace levé komory (-20, -40, -60 ms).

vé zpoždění nastaveno dle hodnoty SDI. SDI byl měřen při sedmi různých mezikomorových intervalech, stejně jako měření šíře komplexu QRS: při simultánní stimulaci (mezikomorové zpoždění 0), dále při offset levé komory v intervalech -20, -40, -60 ms a při offset pravé komory v intervalech +20, +40, +60 ms. Za optimální byl vybrán interval s nejnižším SDI.

Pacienti byli považováni za echokardiografické respondéry v případě $\geq 15\%$ redukce end-systolického objemu levé komory $\geq$ šest měsíců od implantace kardiostimulátoru [19].

Za reverzní remodelaci levé síně byla považována redukce objemu o $\geq 10\%$ v odstupu $\geq$ šesti měsíců od implantace přístroje [20].

Na studii se podíleli dva echokardiografisté se zkušenostmi s programováním přístrojů.

Statistická analýza

Kategoriální proměnné jsou popsány absolutními a relativními četnostmi. Rozdílnost četností mezi skupinami byla testována pomocí Fisherova exaktního testu. Spojité proměnné jsou vyjádřeny jako průměr $\pm$ směrodatná odchylka, u parametrů s výrazně asymetrickým rozložením hodnot je doplněn navíc medián (5. percentil; 95. percentil). Pro ověření, zda jsou naměřené rozdíly mezi skupinami statisticky významné, byl použit neparametrický Mannův-Whitneyho test. Statistická významnost změny parametrů v čase byla v rámci jednotlivých skupin hodnocena Wilcoxonovým párovým testem. Za statisticky významnou byla považována hodnota $p < 0,05$.

Data byla statisticky zpracována pomocí počítačového programu SPSS Statistics for Windows, verze 24.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

Tabulka 2 – Porovnání vývoje ve skupině EKG a 3DE po jednom a šesti měsících

	Jeden měsíc			Šest měsíců		
	Skupina EKG (n)	Skupina 3DE (n)	Hodnota p	Skupina EKG (n)	Skupina 3DE (n)	Hodnota p
Změna šíře komplexu QRS (ms)	-40 $\pm$ 20 (31)	-26 $\pm$ 24 (32)	0,052			
Změna LVEDV (ml)	-20 $\pm$ 37 (28)	-13 $\pm$ 36 (31)	0,595	-28 $\pm$ 51 (30)	-34 $\pm$ 44 (32)	0,554
Změna LVESV (ml)	-24 $\pm$ 40 (28)	-27 $\pm$ 36 (31)	0,976	-33 $\pm$ 55 (30)	-48 $\pm$ 43 (32)	0,367
Změna EFLK (%)	4,3 $\pm$ 8,0 (28)	6,9 $\pm$ 7,6 (31)	0,186	7,3 $\pm$ 10,9 (30)	10,2 $\pm$ 9,4 (32)	0,210
Změna SDI (%)	-5,0 $\pm$ 6,3 (28)	-5,7 $\pm$ 7,0 (31)	0,616	-5,2 $\pm$ 6,2 (29)	-7,9 $\pm$ 6,4 (31)	0,096
Změna LAVI (ml/m ²)	49 $\pm$ 14 (28)	53 $\pm$ 16 (31)	0,421	48 $\pm$ 16 (30)	52 $\pm$ 20 (30)	0,568
Změna třídy NYHA	-0,6 $\pm$ 0,4 (29)	-0,5 $\pm$ 0,4 (31)	0,177	-0,8 $\pm$ 0,6 (30)	-0,5 $\pm$ 0,5 (32)	0,061
Změna 6MWT (m)	77 $\pm$ 80 (25)	73 $\pm$ 98 (25)	0,736	75 $\pm$ 94 (27)	43 $\pm$ 100 (25)	0,172
Změna MLHFQ	-11 $\pm$ 14 (29)	-10 $\pm$ 22 (31)	0,784	-15 $\pm$ 15 (30)	-11 $\pm$ 19 (32)	0,657
Změna NT-proBNP (ng/l)	-3 326 $\pm$ 4 691 -1 849 ^a [-14 617; 763] (25)	-941 $\pm$ 5 165 -217 ^a [-15 785; 6 987] (31)	0,019	-3 152 $\pm$ 7 566 -1 110 ^a [-15 700; 3 258] (30)	-1 424 $\pm$ 7 208 -1 094 ^a [-16 798; 3 046] (32)	0,414

Jednotlivé parametry jsou popsány absolutními a relativními četnostmi nebo je uveden průměr $\pm$ SD.

^a U parametrů s výrazně asymetrickým rozložením hodnot je doplněn navíc medián (5. percentil; 95. percentil).

6MWT – šestiminutový test chůze; EFLK – ejekční frakce levé komory; LAVI – indexovaný objem levé síně; LVEDV – end-diastolický objem LK; LVESV – end-systolický objem LK; MLHFQ – Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; NYHA – New York Heart Association; SDI – systolic dyssynchrony index.

U prvních dvaceti nemocných jsme hodnotili inter- a intraindividuální variabilitu. K tomuto hodnocení byl počítán vnitrotřídní koeficient korelace (intra-class correlation, ICC).

Variabilita byla vyjádřena jako absolutní rozdíl mezi dvěma měřeními, dělený průměrem těchto dvou měření. Data byla statisticky zpracována pomocí počítačového programu GraphPad InStat 3 (GraphPad Software, California, USA).

Výsledky

Nábor pacientů probíhal od června 2014 do ledna 2016. Z 85 nemocných vhodných k zařazení do studie bylo 11 vyřazeno pro fibrilaci síní, tři pro významnou chlopenní vadu a tři pro špatnou vyšetřitelnost při 3DE. Celkem 68 nemocných splnilo vstupní kritéria. U pěti nemocných se nepodařilo zavedení LK elektrody transvenózně a byli odesláni k chirurgické implantaci levokomorové elektrody. Randomizováno bylo 63 nemocných, 31 do skupiny EKG (nastavení mezikomorového zpoždění dle šíře komplexu QRS) a 32 do skupiny 3DE (optimalizace mezikomorového zpoždění dle SDI) (obr. 1).

V základních sledovaných parametrech nebyl mezi oběma skupinami nalezen signifikantní rozdíl (tabulka 1).

Nastavení síňokomorového zpoždění bylo u obou skupin podobné (senzovaný interval: 117 ± 13 ms vs. 119 ± 24 ms; $p = 0,685$; stimulovaný interval: 155 ± 19 ms vs. 158 ± 23 ms; $p = 0,739$). V obr. 2 je uvedeno výsledné nastavení mezikomorového zpoždění v obou skupinách.

Při kontrole po šesti měsících bylo procento biventrikulární stimulace v obou skupinách podobné (96 ± 7 % vs. 95 ± 6 %, $p = 0,517$).

Po optimalizaci došlo v obou skupinách k významné redukci šíře komplexu QRS oproti vstupnímu vyšetření (skupina EKG: 176 ± 28 ms vs. 134 ± 18 ms; $p < 0,001$; skupina 3DE: 168 ± 20 ms vs. 142 ± 21 ms; $p < 0,001$) s trendem k větší redukci ve skupině EKG (-40 ± 20 ms vs. -26 ± 24 ms; $p = 0,052$).

Při kontrole po jednom a šesti měsících jsme v obou skupinách zaznamenali také významné zlepšení v echokardiografických a klinických parametrech (třída NYHA, dotazník kvality života, šestiminutový test chůze) a v poklesu hodnoty NT-proBNP. Výjimkou byl nevýznamný pokles indexovaného objemu levé síně a pokles hodnoty NT-proBNP v prvním měsíci, zlepšení šestiminutového testu chůze v šestém měsíci, vše ve skupině 3DE (podrobně obr. 3 a 4).

Po šesti měsících byl počet echokardiografických respondérů v obou skupinách podobný ($n = 14$ [45,2 %] vs. $n = 18$ [56,2 %]; $p = 0,612$). Taktéž nebyl zjištěn významný rozdíl v absolutní změně echokardiografických, klinických parametrů a hodnotě NT-proBNP v prvním a šestém měsíci oproti vstupním hodnotám. Výjimkou byl významný rozdíl v poklesu hodnoty NT-proBNP mezi oběma skupinami v prvním měsíci (tabulka 2).

Hodnotili jsme též reverzní remodelaci levé síně. Počet nemocných s reverzní remodelací levé síně byl v obou skupinách obdobný ($n = 15$ [50 %] vs. 16 [50 %]; $p = 0,999$).

Během sledovaného období 207 ± 26 dnů (IQR 187–217 dnů) byl počet nemocných, kteří zemřeli či byli hospitalizováni z jakékoliv příčiny, čtyři v každé skupině (12,9 % ve skupině EKG a 12,5 % ve skupině 3DE), $p = 1,000$. V průběhu studie zemřel jeden pacient ve skupině EKG ($p = 0,492$). Hospitalizaci pro srdeční selhání jsme zaznamenali u tří nemocných, všichni ze skupiny 3DE ($p = 0,238$). Čtyři nemocní byli hospitalizováni z dalších kardiovaskulárních příčin: jeden pacient pro nestabilní anginu pectoris ve skupině EKG, pro arytmogenní při-

Obr. 3 – Echokardiografické parametry při vstupním vyšetření, v prvním a šestém měsíci.

EFLK – ejekční frakce levé komory; LVEDV – end-diastolický objem LK; LVESV – end-systolický objem LK; SDI – systolic dysynchrony index. Uvedena je hodnota p^1 Wilcoxonova párového testu pro významnost změny od vstupního vyšetření zvlášť pro skupinu EKG (světle modrá) a skupinu 3DE (tmavě modrá) a hodnota p^2 Mannova–Whitneyho U testu porovnávající hodnoty v daném časovém bodě.

Obr. 4 – Echokardiografické a klinické parametry, hodnota NT-proBNP při vstupním vyšetření, v prvním a šestém měsíci. 6MWT – šestiminutový test chůze; LAVI – indexovaný objem levé síně; MLHFQ – Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; NYHA – New York Heart Association. Uvedena je hodnota p^1 Wilcoxonova párového testu pro významnost změny od vstupního vyšetření zvlášť pro skupinu EKG (světle modrá) a skupinu 3DE (tmavě modrá) a hodnota p^2 Mannova–Whitneyho U testu porovnávající hodnoty v daném časovém bodě.

hodu s nutností elektrické léčby ICD dva ve skupině EKG a jeden pacient ve skupině 3DE ($p = 0,750$).

Ve skupině 3DE byl medián času potřebný k offline analýze 3D datasetu všech sedmi mezikomorových intervalů 125 min (IQR 85–150 min). Medián času měření šíře komplexu QRS ve všech 7 mezikomorových intervalech byl 17 min (IQR 14–19 min).

Inter- a intraindividuální variabilita 3DE měření

Interindividuální variabilita pro LVEDV, LVESV a EFLK byla $4,5 \pm 4 \%$, $4,1 \pm 3 \%$ a $9,4 \pm 7 \%$. Koeficient ICC byl 0,97 pro LVEDV, 0,98 pro LVESV a 0,96 pro EFLK. Pro SDI byla interindividuální variabilita 15,2 %, ICC 0,95.

Intraindividuální variabilita pro LVEDV, LVESV a EFLK byla $3,2 \pm 2 \%$, $2,6 \pm 2 \%$ a $3,8 \pm 3 \%$. Koeficient ICC byl 0,98 pro LVEDV, 0,98 pro LVESV a 0,97 pro EFLK. Pro SDI byla intraindividuální variabilita 11,2 %, ICC 0,96.

Diskuse

Sínokomorové a mezikomorové zpoždění jsou nastavitelné parametry biventrikulárního kardiostimulátoru. Základem pro optimalizaci SRL bylo zjištění, že funkce LK se mění v závislosti na nastavení mezikomorového zpoždění [21].

Většina pacientů nemá variabilní pouze interven-trikulární a intraventrikulární poruchu vedení, ale také rozdílné umístění pravokomorové a levokomorové elektrody. Tyto aspekty stěžují odhad vhodného nastavení mezikomorového zpoždění [22]. Navíc observační studie identifikovaly jako jeden z možných faktorů horší odpovědi na resynchronizační léčbu suboptimální nastavení mezikomorového zpoždění [23]. To vše podporuje koncept individuální a cílené optimalizace mezikomorového zpoždění.

V multicentrických studiích individuální nastavení mezikomorového zpoždění nevedlo k dlouhodobému přínosu oproti standardnímu nastavení [24–26]. Naopak většina menších, monocentrických studií prokázala potenciální přínos optimalizace mezikomorového zpoždění oproti simultánní stimulaci jak bezprostředně po zapnutí SRL, tak i ve střednědobém sledování [5–8].

Hodnocení mechanické dyssynchronie LK je lákavé. Předpokládá se, že opožděná aktivace LK vede k mechanické dyssynchronii. Přítomnost mechanické dyssynchronie před léčbou SRL a její následná korekce je spojena s lepší prognózou ve srovnání s pacienty, u kterých došlo ke zhoršení mechanické dyssynchronie v důsledku SRL či v případech, že nebyla SRL korigována [27,28].

VV optimalizace využívající echokardiografické markery dyssynchronie je významně limitována časovou náročností a zkušenostmi hodnotitele [29]. Například ve studii PROSPECT, která hodnotila predikci odpovědi na resynchronizační léčbu u echokardiografických markerů dyssynchronie, byla variabilita v kvalitě tkáňové dopplerovské echokardiografie (TDI) významná navzdory intenzivnímu tréninku ve studijních centrech [30].

Rozvoj 3DE přináší nové možnosti hodnocení kinetiky srdečních oddílů a nové přístupy k optimalizaci SRL, jak ukazují i slibné výsledky některých studií [14–16]. K nastavení mezikomorového zpoždění jsme použili SDI, který přináší přesnější hodnocení globální mechanické dyssynchronie LK (ve srovnání s dvojrozměrnou TDI), bez úhlové závislosti a s rozumnou intra- a interobservační variabilitou [11]. Autoři této studie věří, že individuální optimalizace SRL s možností preaktivace jedné z komorových elektrod je přínosná. Je zde ale několik nevyřešených problémů, jak a kdy optimalizovat SRL [31].

V naší práci jsme k nastavení síňokomorového zpoždění použili iterativní metodu, která byla použita ve studii SMART-AV [32] a CARE-HF [33]. Abychom snížili možný vliv rozdílných způsobů optimalizace síňokomorového zpoždění, byla tato metoda použita v obou skupinách. Nastavení mezikomorového zpoždění pomocí SDI jsme porovnali s běžně užívaným nastavením dle šíře komplexu QRS, který je považovaný za zjednodušený, náhradní ukazatel mechanické dyssynchronie [34].

Ve studii Sonne a spol. vedlo nastavení mezikomorového zpoždění pomocí 3DE s využitím SDI v odstupu tří měsíců k signifikantnímu zvýšení počtu klinických respondérů, k výraznějšímu vzestupu EFLK a výraznější redukci dyssynchronie LK v porovnání s nastavením mezikomorového zpoždění pomocí šíře komplexu QRS [15].

Odpověď na resynchronizační léčbu je běžně hodnocena tzv. reverzní remodelací LK. Tento termín je definován jako relativní redukce objemu LK na konci systoly o 15 % oproti vstupnímu vyšetření a je spojena s lepšími dlouhodobými výsledky [35]. V naší studii tohoto cíle dosáhlo 32 nemocných (51 % všech pacientů). Tento výsledek byl lepší než ve studii Kapetanakis a spol., kde reverzní remodelace LK byla pozorována u 41,5 % pacientů při simultánní biventrikulární stimulaci u všech nemocných [36]. V obou studiích byl použit stejný způsob hodnocení objemu LK, pomocí 3DE.

Počet echokardiografických respondérů byl v obou skupinách podobný (47 % vs. 56 %, $p = 0,446$), s naznačeným trendem k větší redukci objemu LK a SDI a větší vzestup EFLK ve skupině 3DE (tabulka 2). Naše výsledky mohou naznačovat, že korekce primárně elektromechanické dyssynchronie pomocí SDI může navodit větší redukci LVESV a vzestup EFLK oproti korekci primárně elektrické dyssynchronie (dle šíře komplexu QRS).

Jedním z vysvětlení výsledků naší studie je rozdílné nastavení mezikomorového zpoždění v obou skupinách. Ve skupině EKG 30 nemocných (97 %) mělo nastavení mezikomorového zpoždění od -20 ms do $+20$ ms. Ve skupině 3DE u 11 nemocných (33 %) bylo výsledné mezikomorové zpoždění mimo tento rozsah nastavení (obr. 2). V této podskupině 11 nemocných bylo 6 echokardiografických respondérů (55 %).

Na rozdíl od echokardiografických výsledků byl trend k lepší klinické odpovědi naopak ve skupině EKG (tabulka 2). Tato pozorování pravděpodobně odráží skutečnost, že část zlepšení lze přičíst placebo efektu. Jak ukázaly srovnávací studie, není korelace mezi klinickou a echokardiografickou odpovědí na SRL [30]. Zmíněný placebo efekt časem zeslábně a zůstane skutečný výsledek resynchronizační léčby [37].

Z laboratorních parametrů jsme sledovali hodnotu NT-proBNP. Jeho pokles byl v prvním měsíci výraznější ve skupině EKG. Nicméně při kontrole po šesti měsících nebyl rozdíl v poklesu mezi oběma skupinami již statisticky významný (tabulka 2). Podobně nebyl zjištěn rozdíl při porovnání hodnot NT-proBNP v šestém měsíci mezi echokardiografickými respondéry a nonrespondéry obou skupin (skupina EKG vs. skupina 3DE: respondéři $1\,405 \pm 1\,176$ $\mu\text{g/l}$ vs. $1\,813 \pm 2\,506$ $\mu\text{g/l}$; $p = 0,587$; nonrespondéři $4\,626 \pm 7\,398$ $\mu\text{g/l}$ vs. $5\,857 \pm 8\,167$ $\mu\text{g/l}$; $p = 0,668$). Je však třeba počítat s výraznou intraindividuální variabilitou hodnoty tohoto peptidu i u zdravých jedinců [38].

Ve studii Kapetanakis a spol. byla inter- a intraobservační variabilita a vnitřitřdní korelační koeficient (ICC) 6,4 % a 0,954, respektive 8,1 % a 0,932 [36]. V naší práci byla naměřena variabilita vyšší, nicméně srovnatelná s prací Sonne a spol. [15]. Pro nemocné, u nichž je indikována SRL, je doporučována hraniční hodnota pro SDI 10,7 % [11]. Vyšší hodnotu SDI mělo v našem souboru 52 nemocných (83 %).

Kromě hodnocení reverzní remodelace LK je též doporučeno hodnocení reverzní remodelace levé síně. Je definována jako pokles objemu levé síně o 10 % oproti vstupní hodnotě. Sledování tohoto parametru může přinést další informace při stanovení úspěšnosti resynchronizační léčby [20]. V naší studii jsme v odstupu šesti měsíců od implantace SRL nezjistili rozdíl v počtu pacientů s reverzní remodelací levé síně mezi oběma skupinami (15 vs. 16, $p = 0,999$). Ve studii MADIT-CRT byla po jednom roce sledování u > 20 % nemocných zjištěna diskordance mezi reverzní remodelací levé síně a levé komory [39]. V naší studii po šestiměsíčním sledování došlo k diskordanci u tří nemocných (4 %). U dvou pacientů došlo pouze k reverzní remodelaci levé komory a u jednoho pouze k reverzní remodelaci levé síně.

Limitace

Individuální nastavení SRL pomocí SDI je časově náročná metoda. V skupině s 3DE byl medián času potřebný k offline analýze 3D datasetu všech mezikomorových zpoždění u jednoho nemocného 125 min (IQR 85–150). Ve studii Nitscheho a spol. z roku 2014, kde optimalizovali nastavení SRL a polohu levokomorové elektrody u nonrespondérů k této léčbě, byl medián času potřebný k offline analýze 3D datasetu spolu s integrací dat z hodnocení pozice elektrody u jednoho nemocného 180 min (IQR 135–210) [16]. Pro srovnání, medián času potřebný k změření šíře komplexu QRS ve všech sedmi mezikomorových intervalech byl 17 min (IQR 14–19 min). Limitace naší studie také vycházejí ze současných možností 3D echokardiografie. Oproti 2D echokardiografii má nižší časové i prostorové rozlišení, má stále výraznou závislost na vyšetřitelnosti pacienta. Repro-

ducibilita měření SDI je lepší u pacientů s dobrou kvalitou datasetu oproti nemocným se středně kvalitním získaným datasetem [40]. Z důvodů špatné vyšetřitelnosti při 3DE jsme tři nemocné vyřadili, jak již bylo uvedeno výše.

Dále tato metoda není schopna od sebe odlišit pasivní a aktivní pohyb stěny LK. Navíc zatím nebyl standardizován protokol pro hodnocení SDI mezi výrobci softwaru [34]. V naší studii jsme též neporovnávali optimalizované mezikomorové zpoždění se simultánní stimulací komor.

Limitací této práce je i krátké, šestiměsíční hodnocení účinku SRL. Jak vyplývá ze studie CARE-HF [33] či REVERSE [35], největší změny v objemu LK probíhají v prvním roce. V následujícím roce remodelační procesy v levé komoře pokračují a plného vlivu SRL je dosaženo v tomto časovém období. Proto plánujeme prodloužit naši studii na minimálně 12 měsíců.

Klinický přínos

Naše zkušenosti ukazují, že tuto novou echokardiografickou metodu lze použít k optimalizaci SRL vzhledem k tomu, že bylo dosaženo podobných výsledků jako při nastavení mezikomorového zpoždění dle šíře komplexu QRS.

Podle našich nejlepších znalostí se jedná o první randomizovanou studii porovnávající šestiměsíční účinky optimalizace mezikomorového zpoždění pomocí SDI (3DE), oproti EKG metodě, kdy u všech pacientů byla provedena optimalizace síňokomorového zpoždění.

Závěr

Individuální optimalizace mezikomorového zpoždění pomocí SDI nepřinesla oproti nastavení dle šíře komplexu QRS signifikantní zlepšení echokardiografických a klinických parametrů. Zaznamenali jsme pouze trend k větší redukci objemu LK a dyssynchronie ve skupině optimalizované dle 3DE.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů
Žádný střet zájmů.

Financování

Tato práce byla podpořena grantem Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. Číslo projektu IGA_LF_2016_002. Název: Dlouhodobý klinický efekt resynchronizační léčby po optimalizaci mezikomorového zpoždění elektrokardiograficky nebo pomocí 3D echokardiografie.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

Informovaný souhlas

Všichni účastníci studie poskytli svůj informovaný souhlas před vstupem do studie.

Literatura

- [1] T.V. Salukhe, K. Dimopoulos, D. Francis, Cardiac resynchronisation may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTAK-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC, *International Journal of Cardiology* 93 (2004) 101–103.
- [2] W.T. Abraham, W.G. Fisher, A.L. Smith, et al., MIRACLE Study Group, Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure, *New England Journal of Medicine* 346 (2002) 1845–1853.
- [3] A. Dominique, H. Ulas, B. Jeroen, et al., Effect of atrioventricular and ventriculoventricular delay optimization on clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis, *American Heart Journal* 166 (2013) 20–29.
- [4] S.E. Hardt, S.H. Yazdi, A.R. Bauer, et al., Immediate and chronic effects of AV-delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy, *International Journal of Cardiology* 115 (2007) 318–325.
- [5] A.R. Leon, W.T. Abraham, S. Brozena, et al., Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 46 (2005) 2298–2304.
- [6] W.T. Abraham, A.R. León, M.G. St John Sutton, et al., Randomized controlled trial comparing simultaneous versus optimized sequential interventricular stimulation during cardiac resynchronization therapy, *American Heart Journal* 164 (2012) 735–741.
- [7] P. Sogaard, H. Egeblad, A.K. Pedersen, et al., Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging, *Circulation* 106 (2002) 2078–2084.
- [8] G.B. Perego, R. Chianca, M. Facchini, et al., Simultaneous vs. sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study, *European Journal of Heart Failure* 5 (2003) 305–313.
- [9] M. Brignole, A. Auricchio, G.B. Esquivias, et al., 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy, *European Heart Journal* 34 (2013) 2281–2329.
- [10] S. Kapetanakis, M.T. Kearney, A. Siva, et al., Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony, *Circulation* 112 (2005) 992–1000.
- [11] A. Kleijn, M.F.A. Aly, D.L. Knol, et al., A meta-analysis of left ventricular dyssynchrony assessment and prediction of response to cardiac resynchronization therapy by three-dimensional echocardiography, *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 13 (2012) 763–775.
- [12] M. Takeuchi, A. Jacobs, L. Surging, et al., Assessment of left ventricular dyssynchrony with real-time 3-dimensional echocardiography: comparison with Doppler tissue imaging, *Journal of the American Society of Echocardiography* 20 (2007) 1321–1329.
- [13] D. Auger, U. Hoke, J.J. Bax, et al., Effect of atrioventricular and ventriculoventricular delay optimization on clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis, *American Heart Journal* 166 (2013) 20–29.
- [14] C. Sonne, L. Bott-Flügel, S. Hauck, et al., Acute beneficial hemodynamic effects of a novel 3D-echocardiographic optimization protocol in cardiac resynchronization therapy, *PLoS One* 7 (2012) e30964.
- [15] C. Sonne, L. Bott-Flügel, S. Hauck, et al., Three-Dimensional Echocardiographic Optimization Improves Outcome in Cardiac Resynchronization Therapy Compared to ECG Optimization: A Randomized Comparison, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 37 (2014) 312–320.
- [16] B. Nitsche, C. Eitel, K. Bode, et al., Left ventricular wall motion analysis to guide management of CRT non-responders, *Europace* 17 (2015) 778–786.
- [17] R.E. Lane, A.W. Chow, D. Chin, J. Mayet, Selection and optimisation of biventricular pacing: the role of echocardiography, *Heart* 90 (Suppl. 6) (2004) vi10–vi16.
- [18] J. Gorcsan 3rd, T. Abraham, D.A. Agler, et al., 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, Journal of the American Society of Echocardiography 21 (2008) 191–213.
- [19] C. Stellbrink, O.A. Breithardt, A. Franke, et al., Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances, Journal of the American College of Cardiology 38 (2001) 1957–1965.
- [20] M. Kloosterman, M. Rienstra, B.A. Mulder, et al., Atrial reverse remodeling is associated with outcome of cardiac resynchronization therapy, Europace 18 (2016) 1211–1219.
- [21] A. Auricchio, C. Stellbrink, M. Block, et al., Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group, Circulation 99 (1999) 2993–3001.
- [22] S. Cazeau, C. Leclercq, T. Lavergne, et al., Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators, Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay, New England Journal of Medicine 344 (2001) 873–880.
- [23] W. Mullens, R.A. Grimm, T. Verga, et al., Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program, Journal of the American College of Cardiology 53 (2009) 765–773.
- [24] R.K. Rao, U.N. Kumar, J. Schafer, et al., Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing, Circulation 115 (2007) 2136–2144.
- [25] W.T. Abraham, D. Gras, C.M. Yu, et al., FREEDOM Steering Committee, Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM) trial, American Heart Journal 159 (2010) 944–948.
- [26] D.O. Martin, B. Lemke, D. Birnie, et al., Adaptive CRT Study Investigators, Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial, Heart Rhythm 9 (2012) 1807–1814.
- [27] W. Zareba, H. Klein, I. Cygankiewicz, et al., MADIT-CRT Investigators, Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT), Circulation 123 (2011) 1061–1072.
- [28] I. Stankovic, C. Prinz, A. Ciarka, et al., Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PREDICT-CRT), European Heart Journal – Cardiovascular Imaging 17 (2016) 262–269.
- [29] W.W. Brabham, M.R. Gold, The role of AV and VV optimization for CRT, Journal of Arrhythmia 29 (2013) 153–161.
- [30] E.S. Chung, A.R. Leon, L. Tavazzi, et al., Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial, Circulation 117 (2008) 2608–2616.
- [31] P. Houthuizen, F.A. Bracke, B.M. van Gelder, Atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy: physiological principles and overview of available methods, Heart Failure Reviews 16 (2011) 263–276.
- [32] K.A. Ellenbogen, M.R. Gold, T.E. Meyer, et al., 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 122 (2010) 2660–2668.
- [33] J.G. Cleland, J.C. Daubert, E. Erdmann, et al., The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure, New England Journal of Medicine 352 (2005) 1539–1549.
- [34] N.M. Hawkins, M.C. Petrie, M.R. MacDonald, et al., Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony?, European Heart Journal 27 (2006) 1270–1281.
- [35] M.R. Gold, C. Daubert, W.T. Abraham, et al., The effect of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: results of the REVERSE study, Heart Rhythm 12 (2015) 524–530.
- [36] S. Kapetanakis, A. Bhan, F. Muratroyd, et al., Real-time 3D echo in patient selection for cardiac resynchronization therapy, JACC: Cardiovascular Imaging 4 (2011) 16–26.
- [37] C. Linde, M.R. Gold, W.T. Abraham, et al., 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, European Heart Journal 34 (2013) 2592–2599.
- [38] F. Leyva, S. Nisam, A. Auricchio, 20 years of cardiac resynchronization therapy, Journal of the American College of Cardiology 64 (2014) 1047–1058.
- [39] A. Mathias, A.J. Moss, S. McNitt, et al., Clinical implications of complete left-sided reverse remodeling with cardiac resynchronization therapy. A MADIT-CRT substudy, Journal of the American College of Cardiology 68 (2016) 1268–1276.
- [40] O.I. Soliman, B.M. van Dalen, A. Nemes, et al., Quantification of left ventricular systolic dyssynchrony by real-time three-dimensional echocardiography, Journal of the American Society of Echocardiography 22 (2009) 232–239.

Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.