

Most k transplantaci srdce kombinací levosimendanu a biventrikulární stimulace u pacienta v terminální fázi refrakterního srdečního selhání

Dan Marek, Alan Bulava, Jan Lukl

I. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc, Česká republika

Marek D, Bulava A, Lukl J. **Most k transplantaci srdce kombinací levosimendanu a biventrikulární stimulace u pacienta v terminální fázi refrakterního srdečního selhání.** *Cor Vasa* 2011;53:158–162.

Osmačtyřicetiletý muž s dilatační a ischemickou kardiomyopatií byl přijat pro recidivu dekompenzace srdečního selhání při vyčerpání možností farmakoterapie. Rok předtím měl implantovaný biventrikulární stimulátor/defibrilátor, ale po časně dislokaci levokomorové elektrody byla revize zakončena bifokální stimulací (hrot + výtokový trakt pravé komory). Ortotopická transplantace byla kontraindikována pro tělesnou hmotnost 124 kg (limit 100 kg). Kromě příznaků bilaterální dekompenzace měl pacient při přijetí hypotenzi 90/60 mm Hg při komorové tachykardii 140/min, byl oligurický. Ejekční frakce po kardioverzi byla 19 %. Intravenózní furosemid měl jen dočasný účinek a nízký srdeční výdej vedl postupně k anurii. Přes nepříznivou prognózu (terminální fáze srdečního selhání) a existující kontraindikace (renální insuficience, hypotenze a komorová tachykardie) byl podán levosimendan (kalciový senzitizer a otevírač draslíkových kanálů, který vede ke zvýšení kontraktility a k vasodilataci). Echokardiograficky byl dokumentován vzestup srdečního výdeje, obnovila se diuréza. Proto byl po pěti dnech podniknut nový pokus o repozici levokomorové elektrody do koronárního sinu (úspěšný), neboť biventrikulární stimulace je hemodynamicky výhodnější než bifokální stimulace. Echokardiograficky pak byla dokumentována úprava synchronie stahu a další zlepšení hemodynamických parametrů (zvýšení srdečního výdeje, zmenšení levé komory a síně, zmenšení mitrální regurgitace). Pacient byl propuštěn kardiálně kompenzován s hmotností 94 kg a za 12 měsíců mu byla provedena úspěšná transplantace. Nyní žije ve stabilním stavu již pátý rok. Tento článek (a podrobná obrazová dokumentace včetně tkáňové dopplerometrie) demonstruje nejen použití relativně nových metod léčby srdečního selhání, které dokáží zvrátit nepříznivý průběh u dříve infaustních případů, ale především skutečnost, že v kritické situaci po důkladné patofyziologické analýze a rozvaze lze postupovat i proti standardním doporučením.

Klíčová slova: Refrakterní srdeční selhání – Most k transplantaci – Levosimendan – Komorová tachykardie – Renální insuficience – Biventrikulární stimulace – Bifokální stimulace – Echokardiografie

Marek D, Bulava A, Lukl J. **Bridge to heart transplantation by a combination of levosimendan and biventricular pacing in a patient with end-stage refractory heart failure.** *Cor Vasa* 2011;53:158–162.

A 48-year-old man with dilated and ischemic cardiomyopathy was admitted for recurrent heart failure decompensation after all previous drug therapy regimens had failed. A year before, he had biventricular pacemaker/defibrillator implantation; however, after early dislodgement of the left ventricular electrode, revision was completed with bifocal pacing (apex + right ventricular outflow tract). Orthotopic transplantation was contraindicated because of a body weight of 124 kg (limit of 100 kg). In addition to symptoms of bilateral decompensation, the patient had hypotension with blood pressure levels of 90/60 mmHg on admission, ventricular tachycardia with a rate of 140/min, and was oliguric. Following cardioversion, the ejection fraction was 19%. Intravenous furosemide had but a transient effect and the low cardiac output was progressively resulting in anuria. Despite the grim prognosis (end-stage heart failure) and contraindications (renal failure, hypotension, and ventricular tachycardia), the patient received levosimendan (a calcium sensitizer and potassium channel opener improving contractility and vasodilation). Echocardiography showed an increase in cardiac output and diuresis was restored. Due to that promising progress, a new attempt (successful) at repositioning the left ventricular electrode into the coronary sinus was made after five days, as the biventricular pacing is hemodynamically more advantageous than bifocal pacing. Echocardiography demonstrated resolved contractile synchrony and further improvement of hemodynamic parameters (rise in cardiac output, reduced size of left ventricle and atrium, reduced mitral regurgitation). The patient was discharged with compensated heart failure, and a body weight of 94 kg to have successful transplantation 12 months later. He has now been in stable condition for five years. The paper (together with detailed scans including tissue Doppler scans) documents not only the use of relatively new techniques of heart failure management capable of reversing an unfavorable course in what were formerly fatal cases but, most importantly, the fact that, in emergencies, one can go even against standard recommendations after a critical pathophysiological analysis and consideration of all the pros and cons.

Key words: Refractory heart failure – Bridge-to-transplantation – Levosimendan – Ventricular tachycardia – Renal failure – Biventricular pacing – Bifocal pacing – Echocardiography

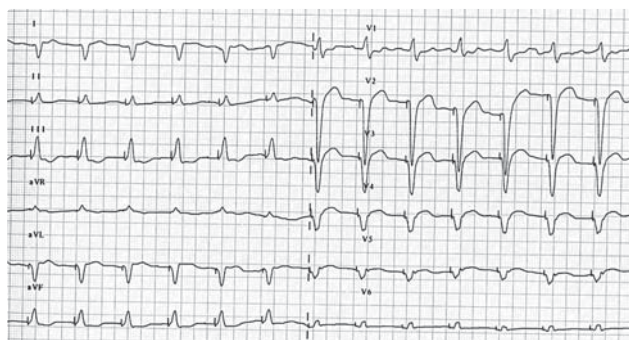
Adresa: MUDr. Dan Marek, I. interní klinika, FN Olomouc a LF UP, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: audiodan@centrum.cz

Osmáctýřicetiletý muž se základní diagnózou dilatační kardiomyopatie, s chronickým srdečním selháním a metabolickým syndromem prodělal dvakrát přední infarkt myokardu (1998 – streptokináza, 1999 – rtPA), s následnou koronární angioplastikou a stentingem (PCI) ramus interventricularis anterior (RIA) levé koronární větve. V roce 2001 mu byl implantován kardioverter-defibrilátor (ICD) pro komorové tachykardie (KT), v květnu 2003 byl upgradován na biventrikulární (BiV) ICD. Pro časnou dysfunkci levokomorové stimulace a technické potíže s reimplantací byla revize v srpnu 2003 zakončena pouze bifokální (BiF) stimulací (výtokový trakt pravé komory + hrot PK cestou ICD elektrody – *obrázky 1, 2 a 3*).

Od návrhu k ortotopické transplantaci srdce (OTS) v říjnu 2003 se ustoupilo kvůli hmotnosti 124 kg (požadovaná hmotnost 100 kg). Pokračovala medikamentózní terapie (furosemid 125 mg, spironolacton 100 mg, isosorbid mononitrát 50 mg, quinapril 20 mg, hydrochlorothiazid 25 mg, carvedilol 25 mg, digoxin 0,25 mg denně) a redukční dieta a nemocný podstoupil elektivní PCI na ramus circumflexus. V mezidobí byl opakovaně hospitalizován pro oběhovou dekompenzaci a KT.

V dubnu 2004 byl opět přijat pro těžkou dušnost, v objektivním nálezu dominoval rychlý nárůst hmotnosti o 10 kg – na 111 kg, nízká diuréza, otoky, dušnost, krevní tlak 90/60 mm Hg a KT 145/min (*obrázek 4*). Laboratorně měl hyperglykémii, hepatopatii, hypokalemii 3,5 mmol/l a hyponatremii 129 mmol/l, ureu 7,6 mmol/l, kreatinin 107 µmol/l. Hemodynamické parametry ukazuje *tabulka 1*.

Zavedená terapie kontinuálním furosemidem 500 mg/den i.v. vedla k negativní bilanci tekutin (–osm litrů/pět dnů, hmotnost poklesla na 104 kg). Opakovaná monomorfní KT o frekvenci 145/min byla před reprogramací ICD pod detekčním limitem ICD. Vždy končila spontánně před aplikací externího elektrického výboje, jednou způsobila krátké bezvědomí. Postupné převedení na perorální furosemid vedlo nakonec k anurii, se vzestupem azotemie (urea 15,4 mmol/l, kreatinin 155...451 µmol/l). Současně byla přítomna hypotenze 85/50 mm/Hg a přetrvávající městnavý poslechový nálezn na plicích. Zvažováno bylo přechodné podávání katecholaminů, nicméně se zdálo, že léčebné postupy jsou prakticky vyčerpány a naplní se nepříznivá prognóza pacienta v terminální fázi srdečního selhání, aniž by se dalo dosáhnout takového setrvalého klinického a laboratorního stavu, který by umožnil OTS.



Obrázek 1 EKG křivka bifokální stimulace

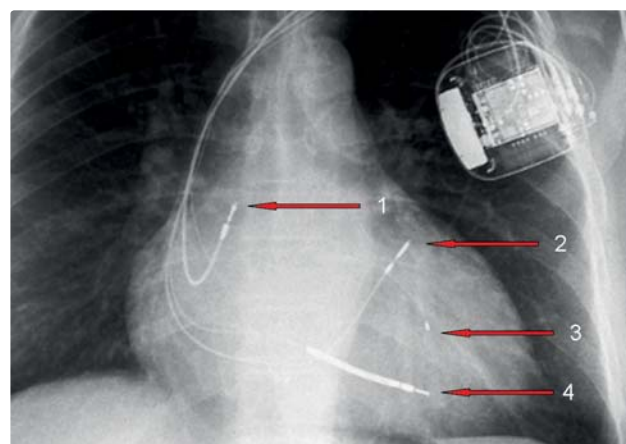


Obrázek 2 Koncept bifokální stimulace. Pravá (a levá) komora je stimulována proximálně z místa výtokového traktu a distálně z hrotu.

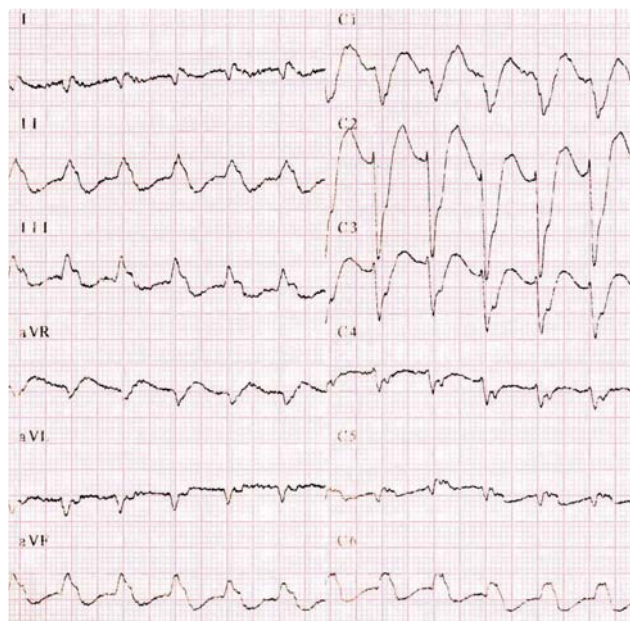
Předpokládali jsme, že se u pacienta uplatňují tyto patofyziologické mechanismy:

- › Srdeční slabost a vysoká hmotnost omezují pohyb, a tím znesnadňují také redukci hmotnosti.
- › Nadváhu však způsobuje nejen tuk, ale především chronická retence tekutin.
- › Spouštěčem aktuální dekompenzace mohly být opakované paroxysmy komorové tachykardie v předhospitální fázi.
- › Bifokální stimulace bohužel není adekvátní alternativou biventrikulární stimulace.
- › Na podkladě preexistující, byť laboratorně vstupně nevyjádřené nefropatie se zhoršuje funkce ledvin působením diuretik – restrikcí intravaskulárních tekutin a při nízkém srdečním výdeji, s následnou refrakterností na diuretika.
- › Hypoperfuze myokardu při hypotenzi nevyhnutelně roztáčí spirálu vedoucí ke kardiogennímu šoku.

Za této situace bylo rozhodnuto přes existující kontraindikace o podání levosimendanu (Simdax) v dávce 12,5 mg/24 h.



Obrázek 3 RTG snímek elektrod (po zavedení levokomorové elektrody – upgrade z bifokální na biventrikulární stimulaci). 1 – síňová elektroda, 2 – ponechaná elektroda ve výtokovém traktu pravé komory, sloužící původně k bifokální stimulaci, 3 – elektroda zavedená do laterální větve koronárního sinu (levokomorová), 4 – defibrilační elektroda v hrotu pravé komory.



Obrázek 4 Obraz komorové tachykardie vstupně

Podání levosimendanu v kombinaci s intravenózním diuretikem bylo bez komplikací, již po několika hodinách od zahájení terapie došlo k obnovení dostatečné diurézy. Systolický krevní tlak postupně vzrostl nad 100 mm Hg. Levosimendan zvýšil kontraktilitu myokardu a srdeční výdej, což bylo dokumentováno vzestupem longitudinálních myokardiálních systolických rychlostí tkáňovou dopplerometrií, kalkulací srdečního výdeje, který se prakticky zdvojnásobil, a zvýšením dP/dT levé komory při kontrolní echokardiografii ve srovnání se vstupním echokardiografickým vyšetřením (tabulky 1 a 2). Subjektivní stav i objektivní nález pacienta se zlepšil, hmotnost klesla. Tkáňové dopplerovské vyšetření (TDI) však samozřejmě stále vykazovalo asynchronii kontrakce myokardu levé komory (obrázek 5).

Vzhledem k tomuto dílčímu úspěchu infuze levosimendanu, ale s vědomím jeho dočasnosti, jsme se rozhodli

Tabulka 1 Srovnání parametrů levého srdce vstupně, po infuzi levosimendanu a po repozici levokomorové stimulace

	Vstupně	20 h Simdax	+ 5 dní + BiV
LVd (mm)	69	65	61
LVEDV (ml)	190	192	171
LVESV (ml)	153	122	105
LVEF (%)	19	36	38
LP (mm)	50	47	45
MiR (délka jetu)	½	½	¼
MiR dP/dT (mm Hg/s)	375	510	410
CO (l/min)	3,2	6,0	6,1

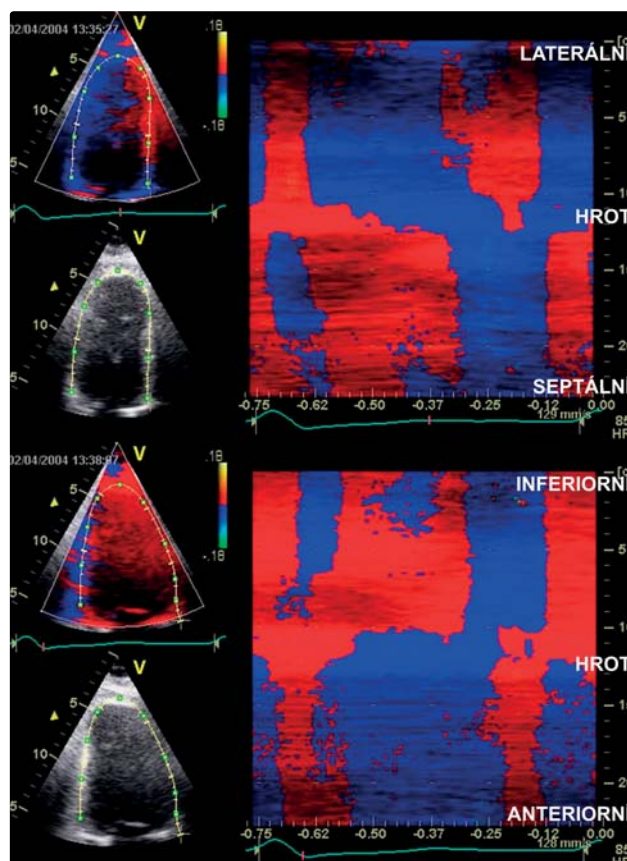
CO – srdeční výdej, dP/dT – nárůst tlaku v čase v systole levé komory, LP – levá předstíň v základní projekci, LVd – rozměr levé komory, LVEDV – objem levé komory na konci diastoly, LVEF – ejekční frakce levé komory, LVESV – objem levé komory na konci systoly, MiR – mitrální regurgitace

Tabulka 2 Srovnání systolických longitudinálních rychlostí kontrakce bazálních segmentů levé a pravé komory v apikální projekci (cm/s)

	Vstupně	20 h Simdax	+ 5 dní + BiV
Septálně	2	4	5
Laterálně	5	6	6
Inferiorně	3	4	5
Anteriorně	7	7	5
Pravá komora	7	8	8

Po infuzi levosimendanu narostly rychlosti prakticky všech segmentů vyjma dříve infarzované přední stěny. Po repozici levokomorové elektrody do laterální větve koronárního sinu došlo k dalšímu nárůstu rychlosti septa a spodní stěny, poklesla rychlost kontrakce přední stěny.

provést ještě další pokus o repozici LK elektrody do koronárního sinu a zlepšit synchronii stahu levé komory BiV stimulací. Reimplantace byla provedena úspěšně pět dní po podání infuze levosimendanu (obrázky 3 a 6); TDI mapy ukazují, že synchronie kontrakce při BiV se zlepšila

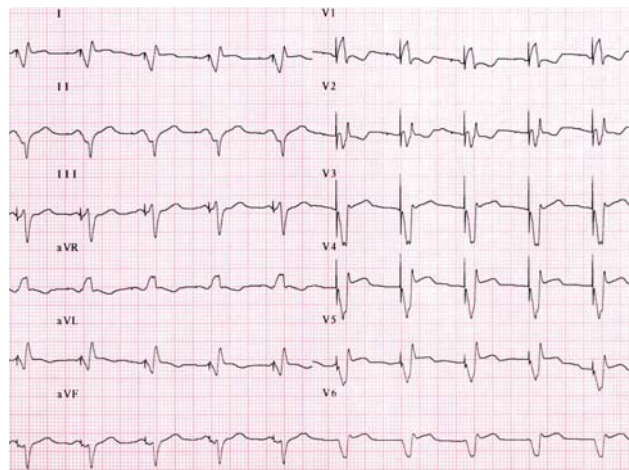


Obrázek 5 Bifokální stimulace tkáňovou dopplerometrií. Asynchronie stahu lateroseptálně (horní polovina dvojobrázku) a inferoanteriorně (dolní polovina dvojobrázku) metodou „curved M-mode“ z apikální projekce. Červená barva indikuje stah směrem k hrotu, modrá směrem dolů k bazi komory. Při ideální synchronii by měla být ve vertikální ose časové mapy s výjimkou hrotových oblastí v zásadě současně buď červená (převážně v systole), anebo modrá barva (v diastole). Zde se kontrakce laterální proti septální a inferiorní proti anteriorní stěně jasně časově rozcházejí, proti červené stojí vždy modrá a naopak.

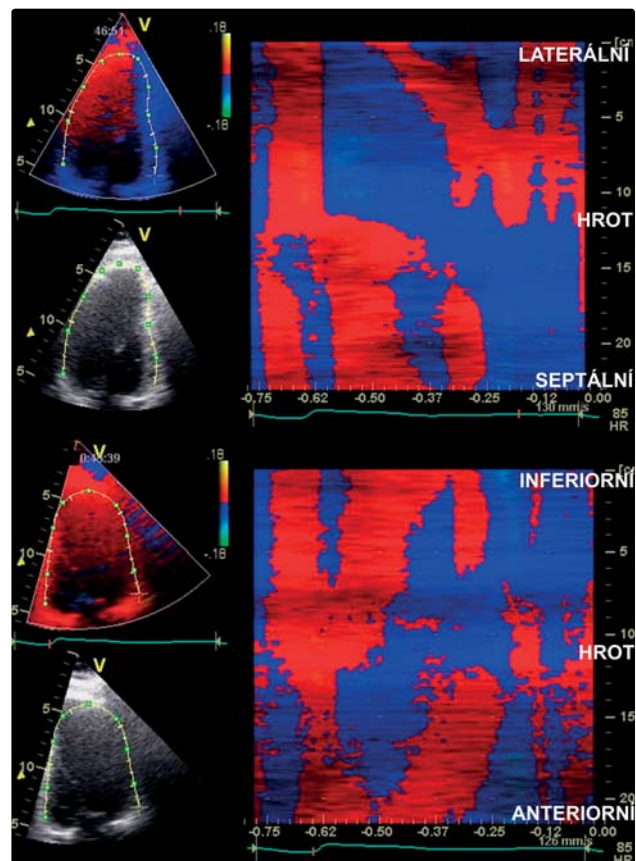
ve srovnání s původní BiF, i když zdaleka nebyla ideální (obrázky 5 a 7). Tato komplexní léčba však měla za následek další zmenšení velikosti levé komory, levé síně a zmenšení mitrální regurgitace při měření bezprostředně po BiV implantaci (tabulka 1). Od té chvíle již nebyla podávána žádná intravenózní diuretika, přesto trvala diuréza kolem dvou litrů za den, hmotnost poklesla až na 94 kg. Pacient byl stabilizovaný, kardiopulmonálně kompenzován s tlakem kolem 120/80 mm Hg. Jeho fyzikální i metabolický stav se natolik zlepšil, že byl přeložen do transplantačního kardiocentra s novým návrhem k OTS. Během následujících deseti měsíců byl sice přijat třikrát pro nakupené KT (přes medikaci amiodaronem), ale pouze jednou pro oběhovou dekompenzaci po neobvyklé fyzické námaze. Transplantace srdce proběhla úspěšně v únoru 2005. Nyní žije v kompenzovaném stavu již pět let po transplantaci.

Diskuse

Levosimendan i biventrikulární stimulace v současné době neodmyslitelně patří do palety léčebných metod srdečního selhání, zakotvených i v odborných doporučeních (českých i evropských). Levosimendan a jeho aktivní metabolit mají dvojí účinek: jsou „kalciovým senzitizerem“ (mění konformaci troponinu, tím jeho citlivost k vápníku, a tím zvyšují kontraktilitu) a „otvíračem ATP-závislých kaliových kanálů“ (influx draslíku způsobí vasodilataci, a tím snížení preloadu i afterloadu). Tyto dva účinky dohromady způsobí zvýšení srdečního výdeje, a to bez zvýšení nároků na spotřebu kyslíku v myokardu. Největší účinek lze očekávat v průběhu infuze, ale příznivý vliv může díky aktivnímu metabolitu přetrvávat i více dnů. Levosimendan se používá v léčbě akutní dekompenzace bez ohledu na etiologii (akutní infarkt, pooperační stavy, myokarditida, postpartální kardiomyopatie, selhání po transplantaci srdce, odpojování z mimotělního oběhu atd.). V případě podání levosimendanu došlo ve velkých firemních studiích ke zlepšení průběhu nemoci, zvýšení kvality života a také ke snížení šestiměsíční mortality ve srovnání s placebem (LIDO)¹ a ještě výrazněji s dobutaminem (CASINO). Dobutamin sám zvyšuje mortalitu kriticky nemocných



Obrázek 6 EKG křivka při biventrikulární stimulaci



Obrázek 7 Funkční biventrikulární stimulace tkánovou dopplerometrií. Zlepšení synchronie stahu: laterální stěna (zcela horní část dvojobrázku), která se předtím nekontrahovala prakticky vůbec, vykazuje nyní pozdní systolickou kontrakci, stejně jako nově i anteriorní stěna (zcela spodní část). Septum a inferiorní stěna mají relativně normální kontrakční mapu. Tyto rychlostní mapy však neukazují deformaci myokardu, pouze pohyb. V případě přední stěny (předpokládaná jizva) může jít o pasivní pohyb (tethering).

ve srovnání s placebem. Účinnost levosimendanu pak byla ověřena i v nezávislých klinických studiích.^{2,3} Dlouhodobější snížení mortality se sice neprokázalo ve studiích REVIVE-2⁴ a SURVIVE,⁵ ale v recentní metaanalýze 27 studií u kriticky nemocných byla určitá redukce mortality dokumentována (17,6 versus 22,4 %).⁶

Renální insuficience (clearance kreatininu < 30 ml/min) je uváděna výrobcem jako kontraindikace podání levosimendanu. Důvodem je kumulace metabolitů levosimendanu^{7,8} (viz také informace výrobce o přípravku). V případě sekundární renální insuficience při nízkém srdečním výdeji lze ovšem očekávat zlepšení diurézy a pokles azotemie,⁹⁻¹¹ a to nejen díky vzestupu srdečního výdeje, ale také pro přímou vasodilataci systémových arterií.¹² Prolomení rezistence na diuretika zvýšením prokrvení ledvin bylo také zlomovým bodem ve hře o osud našeho pacienta. Přestože byl pacient de facto anurický, nebyl uplatněn čistě mechanický přístup k této kontraindikaci, neboť nešlo primárně o významnou nefropatii. Druhým zásadním rozhodnutím bylo rovněž ignorovat kontraindikaci podání levosimendanu ve smyslu dokumentované vstupní a pak recidivující KT (s potenciální vyvolatelností i jiné arytmie). V menších klinických studiích

levosimendan zvyšoval incidenci komorových arytmií,¹³ podobně jako tomu bylo i ve studii REVIVE-2 se 600 pacienty.¹⁴ V současnosti se podání nedoporučuje u pacientů s KT typu „torsade de pointes“. U našeho pacienta jsme toto riziko podstoupili s vědomím, že arytmie jsou většinou řešitelné, a s tím, že bez tohoto terapeutického kroku by byla jeho prognóza quoad vitam velmi špatná. Třetím diskutabilním bodem byl pacientův nízký krevní tlak v době zahájení terapie levosimendanem. Levosimendan sám může způsobit závažnou hypotenzi a jeho podání se u hypotenzních pacientů nedoporučuje, případně je namíste tlak korigovat noradrenalinem. Ostatně, právě pozdější analýza výše uvedených studií ukázala, že největší mortalitu v levosimendanové skupině měli právě ti pacienti, kteří měli v době zahajování infuze hypotenzi, což bohužel ovlivnilo mortalitu při celkovém hodnocení a způsobilo zklamání odborné veřejnosti. Tato subanalýza nebyla v době léčení našeho pacienta ještě známa, nicméně naše rozhodnutí podat levosimendan jako ultimum refugium by to zřejmě neovlivnilo.

Implantace biventrikulární stimulace je ve velkých studiích provázena nejen zlepšením symptomů^{15–19} a snížením počtu hospitalizací,^{18–20} ale i poklesem dlouhodobé mortality.²¹ Hlavním mechanismem účinku je synchronizace kontrakce jednotlivých segmentů levé komory, a tedy zvýšení celkové systolické výkonnosti levé komory (zvýšení rychlosti kontrakce, ejekční frakce, srdečního výdeje, dP/dT, zmenšení mitrální regurgitace aj.). Bifokální stimulace – tedy současná stimulace proximálního septa, resp. výtokového traktu PK a hrotu pravé komory – je alternativou v případě, že levokomorovou elektrodu nelze zavést. Koncept BiF, který představil Pachón,²² vychází z teorie stimulace levé komory ze dvou různých „stran“ pravé komory tak, jak to dovolí anatomie pravé komory (viz *obrázek 2*). I když je BiF výhodnější než klasická hrotová stimulace, nemá takový hemodynamický účinek jako BiV.²³

Předpokladem uplatnění BiV stimulace je, že excitujeme svalovinu laterální stěny, která musí být viabilní. V našem případě byl pacient po opakovaných infarktech v povodí RIA. Tkáňové dopplerovské vyšetření z laterální stěny sice neukázalo po zavedení elektrody do koronárního sinu úplně ideální synchronizaci – to ovšem v dané situaci ani nebylo možné předpokládat, nicméně bylo dokumentováno určité zlepšení synchronie (viz *obrázek 7*) a další zlepšení levokomorových parametrů, zejména zvýšení longitudinální rychlosti kontrakce a zmenšení mitrální regurgitace (viz *tabulky 1 a 2*). Jsme přesvědčeni, že levosimendan nastartoval hemodynamické zlepšení a vliv BiV stimulace se později podílel na udržení pacienta v kompenzovaném stavu po další téměř celý rok – kdy se již účinek levosimendanu zcela jistě neuplatňoval – a překlenul období do OTS.

Případ našeho pacienta ukázal, že moderní léčebné metody mohou zlepšit prognózu i v případě, kdy jsou klasické prostředky již vyčerpány, a také demonstruje vzácnou situaci, kdy v kritické situaci po důkladné patofyziologické analýze a rozvaze lze postupovat i proti standardním doporučením.

Literatura

1. Follath F. Levosimendan in patients with low-output heart failure: lessons from the LIDO trial. *Ital Heart J* 2003;4(Suppl 2):345–385.
2. Silva-Cardoso J, Ferreira J, Oliveira-Soares A, et al. Effectiveness and safety of levosimendan in clinical practice. *Rev Port Cardiol* 2009;28:143–154.
3. Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, et al. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2007;35:2732–2739.
4. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. American Heart Association Scientific Sessions November 13–16, 2005, Dallas, Texas.
5. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297:1883–1891.
6. Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, et al. Levosimendan reduces mortality in critically ill patients. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:276–286.
7. Puttonen J, Kantele S, Kivikko M, et al. Effect of severe renal failure and haemodialysis on the pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:235–246.
8. Follath F. Newer treatments for decompensated heart failure: focus on levosimendan. *Drug Des Devel Ther* 2009;3:73–78.
9. Papadopoulos G, Baikoussis NG, Tzimas P, et al. Intravenous levosimendan-norepinephrine combination during off-pump coronary artery bypass grafting in a hemodialysis patient with severe myocardial dysfunction. *J Cardiothorac Surg* 2010;5:9.
10. Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C, et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:431–435.
11. Zemljic G, Bunc M, Yazdanbakhsh AP, Vrtovc B. Levosimendan improves renal function in patients with advanced chronic heart failure awaiting cardiac transplantation. *J Card Fail* 2007;13:417–421.
12. Zager RA, Johnson AC, Lund S, et al. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F1453–F1462.
13. Flevari P, Parissis JT, Leftheriotis D, et al. Effect of levosimendan on ventricular arrhythmias and prognostic autonomic indexes in patients with decompensated advanced heart failure secondary to ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;98:1641–1645.
14. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, et al. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J* 2006;27:1908–1920.
15. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026–2033.
16. Gras D, Leclercq C, Tang ASL, et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:311–320.
17. Kuhlkamp V. Initial experience with an implantable cardioverter-defibrillator incorporating cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:790–797.
18. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111–118.
19. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.
20. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026–2033.
21. Tushar VS, Konstantinos D, Darrel F. Cardiac resynchronization may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTAQ-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC. *Int J Cardiol* 2004;93:101–103.
22. Pachon Mateos JC, Albornoz RN, Pachon Mateos EI, et al. Right ventricular bifocal stimulation in the treatment of dilated cardiomyopathy with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 1999;73:485–498.
23. Bulava A, Lukl J. Bifocal pacing – a novel cardiac resynchronization therapy? Results of bifocal pacing study and review of the current literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006;150:303–312.

Došlo do redakce 30. 7. 2010

Přijato 4. 2. 2011