Absence efektu srdeční resynchronizační léčby u části nemocných – stále nevyřešený problém

Miloš Táborský, Vlastimil Doupal

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

Táborský M, Doupal V. **Absence efektu srdeční resynchronizační léčby u části nemocných – stále nevyřešený problém.** *Cor Vasa* 2011;53:360–364.

Proměnlivé procento pacientů s pokročilým srdečním selháním a komorovou dyssynchronií, kteří jsou léčeni srdeční resynchronizační léčbou (SRL), nemá z této terapie žádný přínos (tzv. non-responderi). Snahy o dokonalejší výběr pacientů, který by umožnil maximální využití lidských a finančních zdrojů, nebyly zatím příliš úspěšné. Je však možné, že spíše než určení „univerzálně“ platné hraniční hodnoty (cut-off) může pro určení non-responderů lépe posloužit kombinace několika kritérií, jako např. některých echokardiografických parametrů, etiologie základního onemocnění, detekce rozsahu a lokalizace jizvy pomocí magnetické rezonance a late enhancementu a řada dalších. Výsledky by případně mohlo zpřesnit jednoduché klinické skóre, které by umožnilo přesnější předpověď odpovědi na SRL v každodenní praxi u jednotlivých pacientů, a to již v době indikace této léčby. Přes intenzivní využívání sofistikovaných metod zobrazování myokardu pro zajištění příznivějšího výsledku pro pacienta se zdá, že současné způsoby měření mechanické a elektrické dyssynchronie mají svá technická omezení a jsou poznamenány obtížnou interpretací výsledků, vysokou intra- a interindividuální variabilitou. Další bariérou individualizovaného umístění levokomorové elektrody je anatomie srdečního žilního systému, která je velmi variabilní, a neumožní tak v některých případech implantaci elektrody v optimálním segmentu levé komory.

Klíčová slova: Srdeční resynchronizační léčba – Srdeční selhání – Implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD) – Morbidita – Mortalita

Táborský M, Doupal V. **Lack of effect of cardiac resynchronization therapy in some patients – still unresolved problem.** *Cor Vasa* 2011;53:360–364.

A variable percentage of patients with advanced heart failure and ventricular dyssynchrony treated with cardiac resynchronization therapy (CRT) do not benefit from this treatment (the so called non-responders). Efforts to select more eligible patients to maximize the use of human and financial resources have not been very successful. It may be better to define non-responders using a combination of several criteria, such as certain echocardiographic parameters, etiology of the underlying disease, detection of the size and location of the scar by magnetic resonance imaging and late enhancement, and many others, than setting a “universal” cut-off value. More accurate results may also be obtained using a simple clinical score, more accurately predicting individual patients’ response to CRT in everyday practice as early as at the time of its indication. Despite the intensive use of sophisticated methods for myocardial imaging to ensure better outcomes for patients, current ways of measuring mechanical and electrical dyssynchrony seem to have their technical limits and are characterized by difficult interpretation of results, and high intra- and interindividual variability. Another barrier to left ventricular pacing site is the anatomy of the cardiac venous system which is very variable and thus prevents the lead being implanted in the optimal left ventricular segment in some cases.

Key words: Cardiac resynchronization therapy – Heart failure – Implantable cardioverter-defibrillator (ICD) – Morbidity – Mortality

Adresa: Doc. MUDr. Miloš Táborský, Ph.D, FESC, I. interní klinika – kardiologická, FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

Současná situace v definici odpovědi na srdeční resynchronizační léčbu

Patnáct let zkušeností se srdeční resynchronizační léčbou (SRL) u pacientů s pokročilým srdečním selháním, maximální tolerovanou farmakoterapií a komorovou dyssynchronií jasně ukazuje, že určité procento pacientů přicházejících pro tuto léčbu v úvahu z ní nemá žádný přínos („non-responderi“). Obvykle uváděné procento non-responderů

(20–30 %) se sice může zdát nízké v porovnání s nepříznivou odpovědí na farmakoterapii (např. neschopností pacienta snášet klinicky ověřené dávky, nežádoucími účinky, lékovými interakcemi, kontraindikacemi apod.), ale v případě léčby, která reprezentuje ekonomicky náročnou terapii by byla žádoucí optimální odpověď u naprosté většiny takto léčených nemocných. Problém non-responderů SRL bude narůstat, protože stávající doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu srdečního selhání zahrnují

ve svých indikacích třídy I také nově nemocné ve funkční třídě I nebo II klasifikace NYHA.¹

S definicí a hodnocením non-responderů na SRL souvisí několik problémů. Nemůžeme očekávat, že pozitivní odpověď na SRL bude mít 100 % pacientů a že všichni pacienti léčení SRL budou reagovat stejně. Jednou z příčin suboptimální odpovědi na tuto nefarmakologickou léčbu srdečního selhání je jistě biologická a genetická variabilita nemocných a předpokládá se, že další významnou proměnnou je typ základního onemocnění (např. idiopatická dilatační kardiomyopatie ve srovnání s ischemickou kardiomyopatií). Řada dalších faktorů ovlivňujících dlouhodobý účinek SRL není zatím zcela jasně definována.

První překážkou pro přesné určení výsledku je to, že neumíme předpovědět kolísavý průběh srdečního selhání a s tím související hemodynamické aspekty. Progrese nemoci je nestejnorodá nejen mezi pacienty, ale i u téhož pacienta, kdy lze běžně klinicky pozorovat, jak po krátkých obdobích exacerbace následují relativně dlouhá období klinické stability, během nichž zůstávají při adekvátní farmakoterapii a režimových opatřeních hemodynamika a symptomy nezměněny. Navíc dosažení hemodynamické stability při zlepšení kvality života, a to i za přetrvávající dušnosti nebo absence výrazné reverzní remodelace levé komory, jak ukázali Mullens a spol.,² může také být žádoucím cílem SRL a nemusí být nezbytně považováno za selhání této léčby. Nemocní s pokročilým srdečním selháním hledají především úlevu od symptomů. Mnoho pacientů v tomto stadiu nemoci je ochotno vzdát se několika měsíců života za možnost prožít nějaký čas s lepší kvalitou života.

Parametry pro hodnocení odpovědi na SRL

Mortalita

Jedním z nejdůležitějších výsledků terapie je reálné prodloužení doby přežívání nemocných. Často se podceňuje skutečnost, že pacienti s pokročilým srdečním selháním mají velmi omezenou dobu přežití, a to tak krátkou, že se dá přirovnat k některým typům maligních nádorů. Proto i malé prodloužení doby přežití, jak pozorujeme i u onkologických pacientů, může být považováno za významné zlepšení dosažené léčbou. Jak studie MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy),³ tak studie REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction)⁴ prokázaly nízkou celkovou mortalitu z jakýchkoli příčin a neprokázaly u nemocných s mírným srdečním selháním (NYHA I-II) významnou změnu mortality u skupiny léčené kardioverterem-defibrilátorem (ICD) s možností resynchronizační léčby (CRT-D) proti stejně definované skupině pacientů léčených standardním jednodutinovým ICD. Oproti tomu studie COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure)⁵ a CARE-HF (Cardiac Resynchronization-Heart Failure),⁶ které zahrnovaly populaci s pokročilejším srdečním selháním (NYHA II–IV), vykazovaly významné snížení celkové mortality při léčbě

CRT-D. Kdybychom si pro posuzování odpovědi na SRL zvolili jako hodnocený parametr mortalitu, přiblížilo by se při krátkodobém sledování (12 měsíců) procento pacientů ve funkční třídě I nebo II dle NYHA, kteří neodpovídají na SRL, ke 100 %, a implantace resynchronizačního by tak byla velmi problematická. Data z dlouhodobého sledování této skupiny pacientů nejsou zatím k dispozici, předpokládá se však, že nemocní budou mít prospěch z antiremodelačního účinku SRL.

Změna funkční klasifikace

Z hlediska pacienta je hlavním symptomem, který omezuje jeho aktivitu, dušnost, která je také nejčastějším důvodem, proč pacient přichází k lékaři. SRL zmírňuje významně symptomy pouze u pacientů ve funkční třídě NYHA III nebo vyšší, naopak studie REVERSE vykazovala ve srovnání s optimální farmakoterapií nezměněné symptomy u pacientů zařazených do funkční třídy I nebo II léčených SRL.⁵ Lze říci, že na SRL z hlediska funkční klasifikace neodpovídá asi 20–30 % pacientů ve funkční třídě III nebo IV,⁶ ale tento podíl bude výrazně vyšší u pacientů se srdečním selháním zařazeným do třídy I nebo II dle NYHA.⁵

Reverzní remodelace levé komory

Úplně jiná situace vyvstane, použijeme-li jako kritérium hodnocení účinnosti léčby reverzní remodelaci levé komory nebo počet rehospitalizací. Od doby, kdy byla zavedena SRL do klinické praxe, je za jeden z klíčových prvků v pozitivním přínosu přisuzovanému SRL považována právě reverzní remodelace levé komory (RRLK) srdeční. V mnoha různých studiích lze detekovat shodný účinek SRL na RRLK (tabulka 1). Rozsah redukce end-systolického objemu levé komory navíc koreluje se snížením počtu příhod během následného sledování. Yu a spol.⁷ byli první, kdo ukázali, že redukce levokomorového end-systolického objemu (LVESV) po SRL alespoň o 10 % vede ke klinickému i objektivnímu zlepšení. Pacienti, kteří vykazovali významnou reverzní remodelaci, přežívali při kontrole po třech letech téměř z 90 % ve srovnání asi s 50% přežitím ostatních pacientů. K podobnému závěru dospěli Ypenburg a spol.,⁸ kteří prokázali, že hospitalizace i mortalita se vztahují k velikosti změny LVESV; pacienti, kteří vykazovali další dilataci LVESV, měli

Tabulka 1 Závislost výsledků SRL na funkční klasifikaci NYHA

Parametry	Pacientova funkční klasifikace v době implantace			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Změna funkční klasifikace	–	+/-	+	+
Reverzní remodelace LK	+	+	+	+/-
Hospitalizace pro srdeční selhání	–*	+	+	+
Mortalita	–*	+	+	+

* Populace není hodnotitelná kvůli nedostatečnému zastoupení ve studiích.

největší počet příhod (asi 70 % při kontrole po třech letech) ve srovnání s těmi, u nichž došlo k významné redukci (téměř normalizaci) LVESV (asi 6 %). Zajímavé je, že spontánní redukce end-diastolického objemu levé komory (LVEDV) u pacientů léčených SRL byla také spojena se snížením počtu příhod,⁹ což jasně naznačuje úzkou vazbu mezi patofyziologií a klinickým výsledkem. Použije-li se jako parametr hodnocení SRL reverzní remodelace, bude procento odpovídajících na léčbu téměř nezávislé na funkční třídě dle NYHA a u závažnějšího srdečního selhání bude mít dokonce tendenci se snižovat, což poskytuje určité důkazy pro potřebu včasné intervence (*viz tabulku 1*).

Vzhledem k současné tendenci provádět včasnejší intervence, má většina studií sklon používat reverzní remodelaci jako důležitý parametr. S měřením reverzní remodelace však souvisí několik technických problémů. Hodnocení objemu LK a LVEF za použití dvojrozměrné echokardiografie vykazuje dosti značnou interindividuální variabilitu. Studie PROSPECT (Predictors of Response to CRT) použila dvojrozměrnou echokardiografii pro kvantifikaci objemů LK;¹⁰ variační koeficient při měření LVESV byl v případě variability u jednoho pozorovatele 3,8 %, ale interindividuální variabilita byla až 14,5 %. Hodnocení objemů LK pomocí trojrozměrné echokardiografie by sice mohlo snížit variabilitu mezi pozorovateli, avšak takové hodnocení se ve většině echokardiografických laboratoří v současné době neprovádí.

Etiologie základního onemocnění

Dalším významnou proměnnou v předpokladu odpovědi na SRL je etiologie základního onemocnění. Naprostá většina kontrolovaných i observačních studií naznačuje, že pacienti s ischemickou kardiomyopatií vykazují značně menší změnu objemu LK a zlepšení ejekční frakce (EF) než neischemičtí pacienti. Je zajímavé povšimnout si, že ve studii CARE-HF měli pacienti s ischemickou kardiomyopatií horší prognózu bez ohledu na typ léčby (optimální farmakoterapie proti CRT-D) a malou změnu objemů LK a EF během SRL, ale větší snížení mortality při léčbě CRT.⁶ Multicentrická studie MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) prezentuje střední zmenšení LVESV o 8,3 % při kontrole po šesti měsících u ischemických pacientů (217 ml oproti 199 ml) a o 24,6 % u neischemických pacientů (256 ml oproti 193 ml).¹¹

Ačkoli ve velké většině studií týkajících se srdečního selhání převládá ischemická etiologie, zahrnovala většina randomizovaných studií se SRL neobvykle dobře vyváženou populaci pacientů s ischemickou a neischemickou etiologií. V důsledku toho by bylo možné v různých studiích očekávat významný posun v počtu responderů (posuzováno podle změny LVESV), pokud by v dané studii převládala jedna z obou etiologií.

Prediktory odpovědi na SRL

Predikce odpovědi na konkrétní léčbu závisí na detailní analýze mechanismů, na nichž daná léčba spočívá. Při SRL

to tak jednoduché není. SRL koriguje srdeční dyssynchronii na různých úrovních: síňokomorové, interventrikulární a intraventrikulární.¹² Studie z nedávné doby o účincích SRL významně rozšířily mechanismy účinku o další faktory, jako např. vliv na genovou expresi, metabolické faktory a řadu dalších.¹³ Naše znalosti o vlivu SRL na buněčné, biologické a biohumorální faktory jsou stále velmi omezené, předpokládá se však, že se budou rozvíjet a v blízké budoucnosti sehrají důležitou úlohu.

Komplex QRS

Subanalýzy studií COMPANION,⁵ CARE-HF,⁶ RethinQ (Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and Narrow QRS),¹⁴ MADIT-CRT,³ REVERSE⁴ a naposledy RAFT (Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial)¹⁵ prokázaly, všechny velmi konzistentně, že SRL se zkracováním trvání komplexu QRS progresivně méně efektivně snižuje LVESV, četnost hospitalizací a mortalitu.

Analýza komorové aktivace za použití 12svodového EKG

Podle současných znalostí elektromechanických vlastností komor je škodlivá zejména sekvence elektrické a mechanické aktivace zprava doleva, což je sekvence, která se při blokádě levého Tawarova raménka (BLRT) nebo kardiostimulaci z PK vyskytuje nejčastěji. Sweeney a spol. nedávno prokázali, že morfologie na elektrokardiogramu (EKG) typická pro BLRT je dosti spolehlivým prediktorem odpovědi na SRL.¹⁶ Recentně publikovaná práce Sea a spol., která analyzovala nejlepší echokardiografický index dyssynchronie, ukázala, že morfologie EKG poukazující na BLRT je lepším prediktorem odpovědi na SRL než jakýkoli echokardiografický parametr nebo dokonce kombinace dvou nejlepších echokardiografických parametrů.¹⁷

Echokardiografie

Přestože definice parametrů mechanické dyssynchronie komor je složitá, mohou některé echokardiografické parametry sloužit jako další pomůcka pro posouzení poruchy vedení jevící se jako BLRT. V tomto ohledu bychom si měli uvědomit, že ne všechny mechanické dyssynchronie znamenají možnost ovlivnění SRL.¹⁸ Indexy, které používají jednoduše čas začátku krácení, mohou generovat defektní informaci, jelikož zpožděný začátek zkrácení vykazují i ischemické a infarktové oblasti (jev známý jako elastický recoil). Ukazatelé hodnotící asynchronii stahu, jako je index CURE nebo septální „rebound stretch“ zřejmě poskytují přesnější predikci odpovědi na SRL než indexy dyssynchronie. Gorcsan a spol. nedávno hodnotili vztah mezi několika indexy mechanické dyssynchronie a dlouhodobým přežitím po SRL.¹⁹ U pacientů, kteří vykazovali mechanickou dyssynchronii, se projevil výrazný trend většího zastoupení žen a významně většího počtu pacientů s neischemickou kardiomyopatií, a to nezávisle na zvoleném echokardiografickém parametru. Toto zjištění dále potvrzuje, že stanovení mechanické dyssynchronie nelze úplně oddělit od jiných,

velmi důležitých charakteristik. Další velmi zajímavé zjištění této studie byla skutečnost, že jak „speckle tracking“, tak směrodatná odchylka vykazovaly při 12svodovém záznamu při rychlosti vrcholového plnění relativně nízké hodnoty AUC (0,65; $p < 0,003$ u „speckle trackingu“, a 0,55; $p < 0,27$ u rychlosti vrcholového plnění), což naznačuje nepříliš velkou senzitivitu a specifitu jednotlivých indexů ve vztahu k velké srdeční příhodě. Ještě více překvapující byla skutečnost, že „speckle tracking“ nedokázal rozlišit výsledek u pacientů s trváním QRS komplexu delším než 150 ms, dokázal však dobře predikovat příhody u pacientů s trváním QRS v rozmezí 120–150 ms. Toto druhé zjištění naznačuje, že analýza mechanické dyssynchronie v časové doméně může být považována spíše za sekundární než primární diagnostický nástroj pro predikci odpovědi na SRL.

Definice rozsahu a lokalizace jizvy

Zatímco výše uvedené indexy jsou prediktory pozitivní odpovědi na SRL, množství jizevnaté tkáně se zdá být prediktorem absence odpovědi na SRL.²⁰ Důležité informace lze získat změřením místa a velikosti tkáně jizvy, tj. analýzou, kde se může uplatnit magnetická rezonance (MR) s použitím late enhancementu. Většina studií, které použily MR, však nebyla koncipována jako řádné prospektivní randomizované studie kontrolované placebem. Vzhledem k tomu, že umístění stimulační elektrody může být důležité ve vztahu k místu jizvy, bylo by vhodné spojit preprocedurální výpočetní tomografii, MR, nebo event. 3D echokardiografii s fluoroskopickým zobrazením koronárního sinu srdečního žilního systému.²¹

Poloha stimulačních elektrod

Kromě splnění indikačních kritérií jsou důležitou predikcí odpovědi na CRT i kritéria týkající se situace po implantaci systému pro SRL. Nejzřejmějším předpokladem je přítomnost elektrické a mechanické resynchronizace. To lze určit zjištěním redukce trvání komplexu QRS a změny tvaru komplexu QRS (naznačující fúzi aktivačních vln vznikajících v pravé a v levé komoře). Správná fúze těchto dvou čel vln vyžaduje správné umístění stimulačních elektrod víceméně proti sobě (nebo fúzi s intrinsickým vedením). O roli umístění stimulační elektrody pro dosažení co nejdokonalejší resynchronizace se stále diskutuje. Preklinická data jsou ve vzájemném rozporu, a totéž platí pro data klinická. Studie PATH-CHF I a II ukázaly, že největší akutní

hemodynamické odpovědi na SRL se dosahuje stimulací na posterolaterální stěně levé komory.^{22,23} Na druhé straně data z dlouhodobého sledování ze studií COMPANION a MADIT-CRT nevykazují žádný významný rozdíl ve výsledcích pacientů se stimulací na různých místech komory. Singhova subanalýza vztahu polohy levokomorové elektrody a dlouhodobého výsledku léčby ze studie MADIT-CRT ukazuje, že nejhorší výsledek měli pacienti se stimulací v oblasti hrotu LK.²⁴ Neméně důležitá bude jistě i poloha pravokomorové elektrody při biventrikulární stimulaci. Ve studii HO-BIPACE prokázali významnější zlepšení systolické funkce LK pouze ti nemocní, kteří měli pravokomorovou elektrodu implantovanou v oblasti středního septa.²⁵ Pravděpodobnost odpovědi SRL v závislosti na různých parametrech před implantací je shrnuta v *tabulce 2*.

Srdeční resynchronizační léčba v České republice

V České republice máme více než desetileté zkušenosti se SRL. Všechna pracoviště s akreditací pro léčbu ICD realizují standardně srdeční resynchronizační léčbu. Navíc některá moderně vedená kardiostimulační centra se věnují také problematice biventrikulární stimulace. V roce 2010 bylo v ČR implantováno celkem 2 596 ICD, z toho bylo 1 163 s možností biventrikulární stimulace, tj. 45 % (*obrázek 1*). Další rozvoj této léčby směrem k prevenci remodelace levé komory s novými indikacemi ESC pro SRL bude jistě limitován plátcí zdravotní péče a nebude jednoduché ho prosadit.

Závěr

Odpověď na SRL je významná, dosud však nevyřešená otázka. Část tohoto složitého problému se vztahuje ke skutečnosti, že vývoj srdečního selhání je u jednotlivých pacientů stále nepředvídatelný. Úsilí zlepšit výběr pacientů za účelem dosažení maximálního využití lidských a finančních zdrojů se zatím zcela nedaří. Je však možné si představit, že spíše než identifikace „univerzálně“ použitelné hraniční hodnoty může záměru určit non-respondera lépe posloužit zahrnutí metody pro stanovení objemů LK, etiologie základního onemocnění, trvání a morfologie komplexu QRS atd. Potenciálně jednoduchá skóre, jako je Heart Failure Seattle Score, pokud spolehlivě predikují výsledek a způsob úmrtí pacien-

Tabulka 2 Pravděpodobnost odpovědi na SRL

	Parametry				Odhadovaný relativní význam
Z prospektivních randomizovaných studií	délka komplexu QRS	≥150 ms	120–150 ms	< 120 ms	Velmi vysoký
	morfologie QRS	LBBB	RBBB	IVCD	
	etiologie	Dilatační KMP	ICHS		Vysoký
Z observačních studií	septal rebound stretch	přítomná	nepřítomná	nepřítomná	Vysoký
	posterolaterální jizva	nepřítomná nebo minimální	přítomná	přítomná	
	dyssynchronie	přítomná	minimální	nepřítomná	Mírný

Obrázek 1 Srdeční resynchronizační léčba v České republice v roce 2010

ta léčeného SRL, mohou pomoci zdokonalit výsledek a tím umožnit přesnější měření odpovědi na SRL v každodenní praxi u jednotlivého pacienta v době před vlastní implantací systému. Ačkoli se pro zlepšení výsledku léčby intenzivně používají sofistikované způsoby zobrazování myokardu, zdá se, že mnohá měřítka mechanické a elektrické dyssynchronie mají svá technická omezení a jsou spojena s obtížnou interpretací složitých signálů, které nejsou, s výjimkou některých vysoce specializovaných laboratoří, reprodukovatelné. Mnohem důležitější je uvědomit si, že pozdní indikace SRL u nemocných s renální insuficiencí, vysokými dávkami diuretik, jaterním poškozením, dekompenzovaným diabetem a dalšími komorbiditami, pokud nejsou primárně indikovány k provedení srdeční transplantace, nevede ke zlepšení subjektivního ani objektivního stavu pacienta, neprodlouží jeho přežití, a není tedy indikována.

Literatura

1. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 focussed update of ESC guidelines on device therapy in heart failure. *Eur Heart J*, doi:10.1093/eurheartj/ehq337.
2. Mullens W, Grimm RA, Starling R, et al. Persistent hemodynamic benefits of cardiac resynchronization therapy with disease progression in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:600–607.
3. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al., MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338.
4. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al., REVERSE Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834–1843.
5. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al., COMPANION Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.

6. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al., CARE-HF Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
7. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112:1580–1586.
8. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJW, 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;53:483–490.
9. Solomon S, Foster E, Bouroun M, et al., for the MADIT-CRT Investigators. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial: Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation* 2010;122:985–992.
10. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608–2616.
11. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al., MIRACLE Study Group; Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.
12. Sweeney MO, Prinzen FW. Ventricular pump function and pacing: Physiological and clinical integration. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:127–139.
13. Bilchick KC, Saha SK, Mikolajczyk E, et al. Differential regional gene expression from cardiac dyssynchrony induced by chronic right ventricular free wall pacing in the mouse. *Physiol Genomics* 2006;26:109–115.
14. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al., for the RethinQ Study Investigators. Cardiac resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;357:2461–2471.
15. Tang ASL, Wells GA, Taljic M, et al., for the RAFT investigators. Cardiac resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–2395.
16. Sweeney MO, van Bommel RJ, Schalij MJ, et al. Analysis of ventricular activation using electrocardiography to predict left ventricular reverse remodeling during cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;121:626–634.
17. Seo Y, Ito H, Nakatani S, et al., for the J-CRT investigators. The role of echocardiography in predicting responders to cardiac resynchronization therapy: Results from the Japan Cardiac Resynchronization therapy registry Trial (J-CRT). *Circ J* 2011 (in press).
18. Kass DA. An epidemic of dyssynchrony: But what does it mean? *J Am Coll Cardiol* 2008;51:12–17.
19. Gorsan J 3rd, Oyenuga O, Habib PJ, et al. Relationship of echocardiographic dyssynchrony to longterm survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2011;122:1910–1918.
20. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:969–976.
21. Goiten O, Lacomme JM, Gorsan J III, et al. Left ventricular pacing lead implantation: Potential utility of multimodality image integration. *Heart Rhythm* 2006;3:91–93.
22. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure: The Pacing Therapies for Congestive Heart failure Study Group: The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999;99:2993–3001.
23. 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.
24. Singh J, Klein HU, Huang DT, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the MADIT-CRT trial. *Circulation* 2011 (in press).
25. Kindermann M, Hennen B, Jung J, et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1927–1937.
26. Moss AJ. What we have learned from the family of multicenter automatic defibrillator implantation trials. *Circ J* 2010;74:1038–1041.

Došlo do redakce 23. 5. 2011

Přijato 23. 5. 2011