

Universita Palackého v Olomouci

Lékařská fakulta



Lékařská fakulta

Universita Palackého
v Olomouci

I. interní klinika - kardiologická

DISERTAČNÍ PRÁCE

Jiří Vondrák

2018

Universita Palackého v Olomouci

Lékařská fakulta

Doktorský studijní program

Vnitřní nemoci

3D volumetrie a synchronie levé komory v různých režimech kardiostimulace sledovaná echokardiografií

3D volumetry and left ventricle synchrony in different modes of cardiac stimulation evaluated by echocardiography

MUDr. Jiří Vondrák

Školitel: Doc. MUDr. Dan Marek, Ph.D., FESC

Olomouc, 13.4.2018

Obhajoba dne:.....

(doplň studijní oddělení)

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UP v Olomouci a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze své práce v informačním systému Univerzity Palackého v Olomouci.

Olomouc, 13.4.2018

Poděkování

Poděkování náleží všem, kteří jakýmkoliv způsobem, radou či pomocí, přispěli ke vzniku této práce.

Na prvním místě bych chtěl poděkovat doc. MUDr. Danu Markovi, Ph.D., FESC – mému školiteli, který mi od roku 2013 předával své odborné znalosti a dlouholeté zkušenosti s problematikou resynchronizační léčby a přispěl svým vedením a cennými radami k této práci.

Rovněž bych chtěl poděkovat primáři MUDr. Petrovi Vojtíškovi, CSc. a primáři MUDr. Janu Matějkovi, Ph.D., kteří mi umožnili absolvovat postgraduální studium a snažili se vždy vyjít vstříc všem mým požadavkům.

Velký dík patří celému týmu oddělení elektrofyzologie a kardiostimulace FN Olomouc a Kardiocentrum Agel, s.r.o. za trvalou pomoc a podporu při realizaci disertační práce, zejména mým kolegům MUDr. Janu Večeřovi a MUDr. Alešovi Havlíčkovi.

Velice jsem zavázán paní Mgr. Kláře Benešové za pomoc při statistickém zpracování dat.

Zvláštní poděkování si zaslouží celá má rodina, která mi vytvořila nezbytné zázemí a po řadu let projevovala velkou dávku tolerance a trpělivosti.

Jiří Vondrák

Projekt vznikl za podpory grantu LF UP v Olomouci IGA_LF_2016_002.

Obsah:

	Strana
Obsah	5
Seznam použitých zkratk	8
1. Úvod do problematiky	10
1.1. Mechanismus dyssynchronie	10
1.2. Léčba srdečního selhání pomocí kardiostimulace	12
1.3. Biventrikulární kardiostimulace, mechanismus účinku a klinický přínos	12
1.3.1. Mechanismus účinku	12
1.3.2. Klinický přínos	14
1.3.2.1. CRT u pokročilého srdečního selhání (NYHA III-IV) a elektrické dyssynchronie	16
1.3.2.2. CRT u méně pokročilého srdečního selhání (NYHA I-II) a elektrické dyssynchronie	17
1.4. Současná doporučení resynchronizační léčby	18
1.5. Resynchronizační terapie, implantace a komplikace	20
1.6. Optimalizace výběru pacientů a resynchronizační léčby	22
1.6.1. Měření odpovědi na resynchronizační léčbu	22
1.6.1.1. Hodnocení funkční a kvality života	22
1.6.1.2. Hodnocení založené na událostech	22
1.6.1.3. Hodnocení remodelace	22
1.6.2. Výběr pacientů	23
1.6.3. Optimalizace CRT	24
1.6.3.1. Pravokomorová elektroda	24
1.6.3.2. Levokomorová elektroda	25
1.6.3.3. Multisite pacing	26
1.6.3.4. Optimalizace biventrikulárního kardiostimulátoru	27

1.6.3.4.1. Optimalizace AV zpoždění	27
1.6.3.4.2. Optimalizace VV zpoždění	32
1.7. 3D echokardiografie a dyssynchronie levé komory	38
1.7.1. Ukazatele mechanické dyssynchronie, akvizice a hodnocení	39
1.7.2. Optimalizace VV zpoždění pomocí systolic dyssynchrony indexu	43
2. Cíle disertační práce	45
3. Soubor nemocných, statistická analýza	46
3.1. Základní soubor nemocných	46
3.2. Vstupní vyšetření, sledované parametry	48
3.3. Implantace a optimalizace kardiostimulátoru	49
3.4. Statistická analýza	51
4. Vlastní výsledky	52
4.1. Výsledné nastavení AV a VV zpoždění	52
4.2. Změny sledovaných parametrů při kontrole po 1 měsíci	52
4.3. Změny sledovaných parametrů při kontrole po 6 a 12 měsících	54
4.4. Sledování parametrů v definovaných podskupinách	60
4.5. Inter- a intraindividuální variabilita	61
5. Diskuze	68
5.1. Limitace	73
6. Závěry	74
6.1. Souhrn z hlediska přínosu výzkumu, přínosu doktoranda k řešení disertační práce, zdůvodnění původnosti	76
7. Použitá literatura	77
8. Souhrn	94
9. Summary	96
10. Seznam tabulek, obrázků a grafů	98
11. Přehled publikací a přednášek autora	100

11.1. Publikace související s dizertační prací	100
11.2. Ostatní publikace	101
12. Přílohy	104

Zkratky:

CHSS	Chronické srdeční selhání
AV	Síňokomorové (atrio – ventricular)
ms	Milisekundy
LK	Levá komora
QRS	Komplex QRS na EKG
EKG	Elektrokardiogram
LBBB	Blokáda levého Tawarova raménka
VV	Komoro – komorové (ventriculo – ventricular)
IV	Mezikomorové (interventricular)
PK	Pravá komora
EF LK	Ejekční frakce levé komory
CRT	Srdeční desynchronizační léčba (cardiac resynchronization therapy)
ACEI	Inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu
6MWT	6 minutový test chůze
HFrEF	Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory (heart failure with reduced ejection fraction)
ICD	Implantabilní kardioverter – defibrilátor
FS	Fibrilace síní
LS	Levá síň
CS	Koronární sinus (coronary sinus)
RVP	Pravokomorová stimulace (right ventricular pacing)
MSP	Multisite pacing
VTI	Integrál rychlosti proudění v průběhu jeho trvání (velocity time integral)
IEGM	Nitrosrdeční elektrogram (intracardiac electrogram)
QoL	Skóre kvality života (Quality of life)

TDI	Tkáňové dopplerovská echokardiografie (tissue Doppler imaging)
3DE	Trojrozměrná echokardiografie (3-dimensional echocardiography)
SDI	Systolic dyssynchrony index
LVEDv	Objem LK na konci diastoly (left ventricular enddiastolic volume)
LVESv	Objem LK na konci systoly (left ventricular endsystolic volume)

1. Úvod do problematiky

Chronické srdeční selhání (CHSS) je spojeno se závažnou morbiditou a vysokou úmrtností. Výskyt srdečního selhání zejména v chronické podobě je odhadován ve státech střední a západní Evropy na 1-2%. V důsledku prodloužení střední délky života a lepší léčby celé řady akutních stavů se stále více nemocných dostává do stádia CHSS. To se tak často stává terminálním onemocněním a je jednou z vedoucích příčin mortality a nákladů na zdravotní péči [1].

V léčbě CHSS došlo v posledních letech k významným pokrokům. Moderní léčebné postupy nejenom zmírňují potíže nemocných a zlepšují jim tak kvalitu života, ale dokážou také významně ovlivnit prognózu a prodloužit nemocným život. Prospěšnost většiny léčebných postupů u CHSS je podložena výsledky velkých randomizovaných klinických studií, a splňuje tak požadavky medicíny založené na důkazech. Kromě pokroku ve farmakoterapii prognózu nemocných s CHSS významně ovlivnilo zavedení resynchronizační léčby a implantabilních defibrilátorů do klinické praxe.

1.1. Mechanismus dyssynchronie

Koordinovaná postupná kontrakce srdečních oddílů je podpořena rychlou aktivací specializovaného převodního systému. Za fyziologických podmínek akční potenciál vychází ze sinusového uzlu a dosáhne atrioventrikulární uzel (AV uzel) během 100 milisekund (ms). Zpomalení šíření vzruchu v AV uzlu přibližně o 80ms přispívá k optimálnímu předtížení komor. Následné rychlé šíření vzruchu Hisovým svazkem, Tawarovými raménky a Purkyňovými vlákny vede k aktivaci celého myokardu levé komory směrem z endokardu k epikardu během 60 – 80ms [2].

K poklesu srdečního výdeje nemusí dojít pouze v důsledku snížení kontrakce myokardu. Jednou z možných příčin je porucha šíření srdečního vzruchu. První skupinu tvoří nemocní s poruchou koordinace aktivace síní a komor se suboptimálním načasováním kontrakce síní (AV dyssynchronie).

Kontrakce síní zlepšuje předtížení komor optimalizací délky sarkomer pracovního myokardu před vlastním stahem, což vede ke zvýšení tepového objemu. Navíc zvýšení enddiastolického objemu levé komory (LK) se děje při relativně nízkém

středním žilním tlaku chránící plicní cirkulaci před edémy [3]. Prodloužení či zkrácení vedení vzruchu AV uzlem způsobuje snížení či ztrátu této podpory předtížení. Kontrakce síní také přispívá ke správnému uzavěru AV chlopní. Při prodloužení vedení AV uzlem může dojít k předčasnému otočení síňo-komorového gradientu a ke vzniku diastolické mitrální regurgitace [4].

Druhou skupinu tvoří nemocní s poruchou šíření vzruchu na úrovni komor, převážně s blokádu levého Tawarova raménka (LBBB). Příčina poruchy šíření akčního potenciálu v komorách může být rozličná, od blokády proximálně po difuzní zpomalení vedení. Následkem je elektrická aktivace LK cestou vlastní svalové tkáně, která je oproti přirozené aktivaci převodním systémem pomalejší a šíření vzruchu je preferenčně vedeno po obvodu komory než v kolmém směru [5,6]. Vzhledem k tomu, že QRS komplex představuje obraz depolarizace komor, jeho rozšíření registrované na 12-svodovém EKG naznačuje významnější poruchu rychlosti šíření vzruchu a její následek, elektrickou dyssynchronii. Ta může vést ke vzniku mechanické mezikomorové (VV) a intraventrikulární dyssynchronie [7].

Dyssynchronní elektrická aktivace LK v případě LBBB vede k poruše průběhu kontrakce komory. Nejprve dochází ke zkrácení vláken mezikomorového (IV) septa v době izovolumické kontrakce, což způsobuje pasivní distenzi (stretching) protilehlé posterolaterální stěny LK, která doposud nebyla aktivována. K aktivaci této stěny dochází opožděně, někdy i postsystolicky, po zmíněném časném systolickém protažení. Tato intraventrikulární dyssynchronie snižuje účinnost LK jako pumpy. Část energie se neefektivně spotřebuje k přesouvání určitého procenta objemu krve v levé komoře, než aby byla využita k vypuzení krve do aorty [8]. Zároveň dochází k časné aktivaci pravé komory (PK) před LK (VV dyssynchronie), což vede k předčasnému vzestupu tlaku v pravostranných oddílech, k následnému přesunu IV septa směrem do LK a k dalšímu zhoršení její funkce [9].

Vlivem dlouhotrvající srdeční dyssynchronie dochází k patologickým změnám na různé úrovni, zahrnující expresi genů a proteinů, buněčnou signalizaci, změny strukturální, metabolické a hemodynamické. Následkem je patologický proces zvaný remodelace, který se manifestuje dilatací LK, zhoršením systolické a diastolické funkce, rozvojem sekundární mitrální regurgitace a zhoršením CHSS [7,10]. Existuje přímý vztah mezi šíří QRS komplexu a snížením ejekční frakce LK (EF LK) [11].

Navíc šíře QRS komplexu koreluje s tíží symptomů. Zatímco prevalence prodloužení QRS komplexu nad 120ms se vyskytuje přibližně u 20% obecné populace nemocných s CHSS, u nemocných se závažnějšími symptomy CHSS je to až u 35% [12].

1.2. Léčba srdečního selhání pomocí kardiostimulace

Z patofyziologie elektrické dyssynchronie je opodstatněné předpokládat, že korekce AV, inter- a intraventrikulární dyssynchronie zlepší účinnost a funkci srdce [13].

Dvoudutinová stimulace u zachované sinusové aktivace síní je obecně hemodynamicky výhodnější než AV dyssynchronie při jednodutinové stimulaci, což bylo prokázáno mnoha studii již před érou biventrikulární stimulace. Jednodutinová pravokomorová stimulace narušuje časovou návaznost mezi síněmi a komorami a vede ke snížení výkonu komory, především v přítomnosti srdeční slabosti [14]. Proto bylo navrženo využití DDD stimulace u specifické populace nemocných s refrakterním srdečním selháním a dlouhým AV intervalem. Předpokládalo se, že při úpravě AV dyssynchronie, dojde i k celkovému zlepšení nemocných s CHSS. Nicméně, následné práce prokázaly, že očekávaný benefit je devalvován rozvojem či zhoršením jak inter-, tak i intraventrikulární dyssynchronie [15,16]. Tato pozorování dala základ současné srdeční resynchronizační léčbě (CRT).

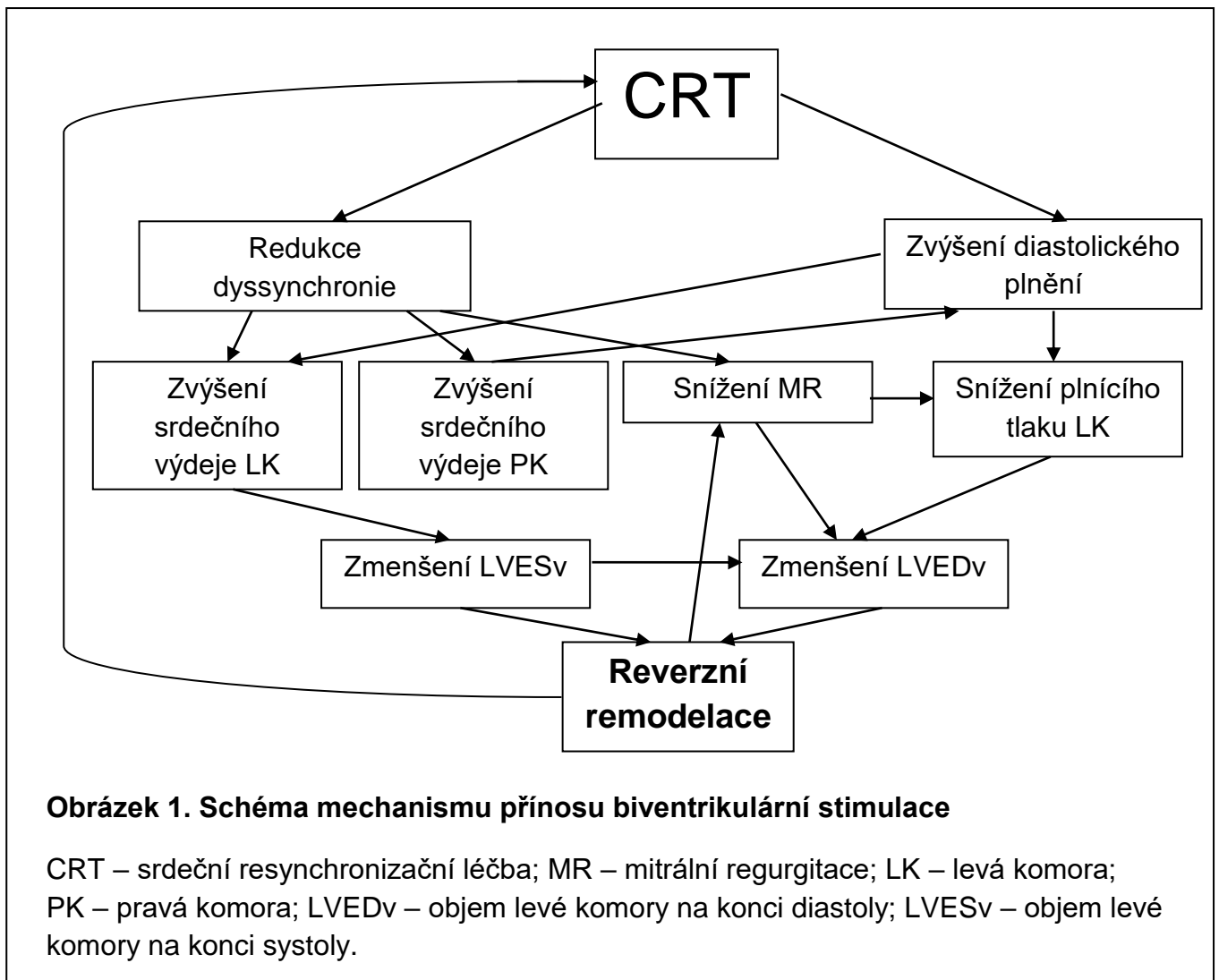
1.3. Biventrikulární kardiostimulace, mechanismus účinku a klinický přínos

1.3.1. Mechanismus účinku

Po aktivaci CRT dochází k redukci všech tří typů srdeční dyssynchronie: AV, inter- a intraventrikulární [17]. Koordinovaná kontrakce srdečních komor, která dříve byla dyssynchronní, přináší okamžitou mechanickou výhodu, která vede k zvýšení srdečního výdeje. Vedle okamžitého hemodynamického zlepšení přináší CRT v průběhu několika měsíců zlepšení i ve struktuře a funkci srdce (Obr. 1). Tyto dlouhodobé změny se obecně nazývají reverzní remodelace a jsou kvantifikovány redukcí velikosti LK a zlepšením její funkce. Výsledné geometrické změny vedou

také k zmenšení mitrálního anulu a následně k snížení významnosti mitrální regurgitace, která se často vyskytuje u nemocných s CHSS [7].

Reverzní remodelace je pravidelně pozorována u nemocných, kteří před CRT byli symptomatictí a u nichž na EKG byl přítomen široký QRS komplex [18]. Autory Yu et al. bylo také prokázáno, že tento benefit zmizí po ukončení CRT [19]. Stupeň reverzní remodelace při léčbě CRT je obdobný jako při léčbě inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI) a beta blokátory. Tento příznivý efekt je spojen s redukcí morbidity a mortality ve všech třídách funkční klasifikace srdečního selhání. Proto je reverzní remodelace považována za jednu z příčin, vedoucí ke klinickému zlepšení a poklesu mortality, podpořené pozorováním v klinických studiích s CRT [20].



Na buněčné úrovni CRT zvyšuje vrcholové hodnoty vápníku, čímž zlepšuje zkrácení sarkomer, zlepšuje srdeční kontraktilitu a systolickou funkci komory. CRT také zlepšuje odpověď beta-adrenergických receptorů cestou zvýšení jejich počtu na buněčném povrchu kardiomyocytu (up-regulace). Zvýšení počtu beta receptorů je poměrně důležité. Kardiomyocyty v selhávajícím srdci mají obecně sníženou citlivost na adrenergní stimulaci, která vede k zvýšení hladiny cirkulujících katecholaminů a může zhoršit srdeční selhání. U zvířecího modelu se srdečním selháním a dyssynchronií vedlo CRT téměř k normalizaci hodnot cirkulujících katecholaminů [21]. CRT může také zvýšit aktivitu adenosintrifosfát syntázy reverzí mitochondriální oxidativní posttranslační modifikací. Tato enzymatická up-regulace vede k zlepšení funkce kardiomyocytů a zefektivnění energetického metabolismu [22].

1.3.2. Klinický přínos

Na začátku 90. let 20. století bylo z předchozích studií zřejmé, že levokomorová stimulace je z hemodynamického hlediska lepší než pravokomorová stimulace. Byl zde ale malý zájem opustit tradiční místo stimulace [23]. Befeler a kolektiv jako první popsali dočasnou simultánní biventrikulární stimulaci při zkoušení jejího antiarytmického účinku [24]. V roce 1983, de Teresa a kolektiv jako první popsali sekvenční AV stimulaci LK u pacientů s AV blokem a LBBB, bez srdečního selhání. Klíčovým nálezem v této práci bylo zjištění, že simultánní kontrakce mezikomorového septa a volné stěny LK byla hemodynamicky výhodnější než dyssynchronní kontrakce, a dále pak, že nejlepší hemodynamický efekt nastal při fúzi stimulace LK s endogenním vedením při LBBB [25]. V roce 1987 Mower vymyslel a nechal si patentovat koncept biventrikulární stimulace výslovně určený pro léčbu srdečního selhání. Jeho koncept biventrikulární stimulace představoval stimulaci obou komor při přednastaveném AV intervalu. Komorové elektrody byly zapojeny v sérii, jedna elektroda v PK a druhá okolo volné stěny LK [23]. Následně Bakker a kolektiv použili dvoudutinový kardiostimulátor s Y adapterem k léčbě 12 pacientů s CHSS. U těchto nemocných (sledování začalo v roce 1993) vedla CRT k zlepšení funkční kapacity a funkce LK [26]. Dalším mezníkem v CRT bylo zavedení implantace biventrikulárního kardiostimulátoru zcela transvenózním přístupem [27]. Spolu s inovativní tzv. „over-wire“ technikou popsanou Auricchio et al. započala nová éra CRT [28].

Tabulka 1. Klinické studie CRT u pacientů se sníženou EF LK

Studie	Hlavní vstupní kritéria	Design studie	Počet pacientů	Doba sledování / léčby (měsíce)	Efekt CRT
CRT v třídě NYHA III-IV					
<i>MUSTIC SR</i> (29)	EF ≤ 35% LVEDD > 60mm QRS ≥ 150ms	1:1 CRT ON/OFF crossover	67	3/12	Zlepšení 6MWT, QoL, pVO ₂ , snížení hospitalizace pro CHSS
<i>MUSTIC AF</i> (30)	EF ≤ 35% LVEDD > 60mm QRS ≥ 150ms	1:1 CRT ON/OFF crossover	37	3/12	Zlepšení 6MWT, QoL, pVO ₂ , snížení hospitalizace pro CHSS
<i>PATH-CHF</i> (31)	EF ≤ 35% QRS ≥ 120ms PR ≥ 120ms	CRT vs. stimulace PK vs. epikardiální LK stimulace crossover	41	12	Zlepšení pVO ₂ a 6MWT
<i>CONTAK CD</i> (32)	EF ≤ 35% QRS ≥ 120ms	1:1 CRT ON/OFF	290	6	Zlepšení NYHA, VE/CO ₂ , objemy LK, EF LK
<i>MIRACLE</i> (33)	EF ≤ 35% LVEDD > 55mm QRS ≥ 130ms	1:1 CRT ON/OFF	453	6	Zlepšení NYHA, pVO ₂ , 6MWT
<i>MIRACLE-CD</i> (34)	NYHA III a IV EF ≤ 35% QRS ≥ 130ms	1:1 CRT ON/OFF	555	6	Zlepšení NYHA, VE/CO ₂ , objemy LK, EF LK
<i>COMPANION</i> (35)	EF ≤ 35% QRS ≥ 120ms	1:2:2 OMT/CRT-P/CRT-D	1520	15	Snížení primárního endpointu (smrt nebo hospitalizace)
<i>CARE-HF</i> (36)	EF ≤ 35% QRS ≥ 120ms	1:1 OMT vs. CRT-P	813	30	Snížení úmrtí a KV mortality
CRT v třídě NYHA (I) – II					
<i>REVERSE</i> (18)	EF ≤ 40% LVEDD ≥ 55mm QRS ≥ 120ms	2:1 CRT ON/OFF	610	12-24	Reverzní remodelace a delší čas do 1. hospitalizace
<i>MADIT-CRT</i> (37)	EF < 30% QRS ≥ 130ms	3:2 CRT-D vs. ICD	1820	28,8	Snížení kombin. hospitalizace a úmrtí
<i>MADIT-CRT</i> (extended) (38)	EF < 30% QRS ≥ 130ms	3:2 CRT-D vs. ICD	854	84	Snížení mortality
<i>RAFT</i> (39)	EF ≤ 30% QRS ≥ 120ms (stimulovaný > 200ms)	1:1 CRT-D vs. ICD	1798	40	Snížení hospitalizace a mortality

EF – ejekční frakce levé komory; LVEDD – rozměr levé komory na konci diastoly; 6MWT – 6 minutový test chůze; QoL – dotazník kvality života; pVO2 – vrcholová spotřeba kyslíku; LK – levá komora; PK – pravá komora; ms – milisekundy; NYHA – funkční klasifikace New York Heart Association; OMT – optimální medikamentózní terapie; VE/CO2 – koncentrace CO2 ve vydechaném vzduchu.

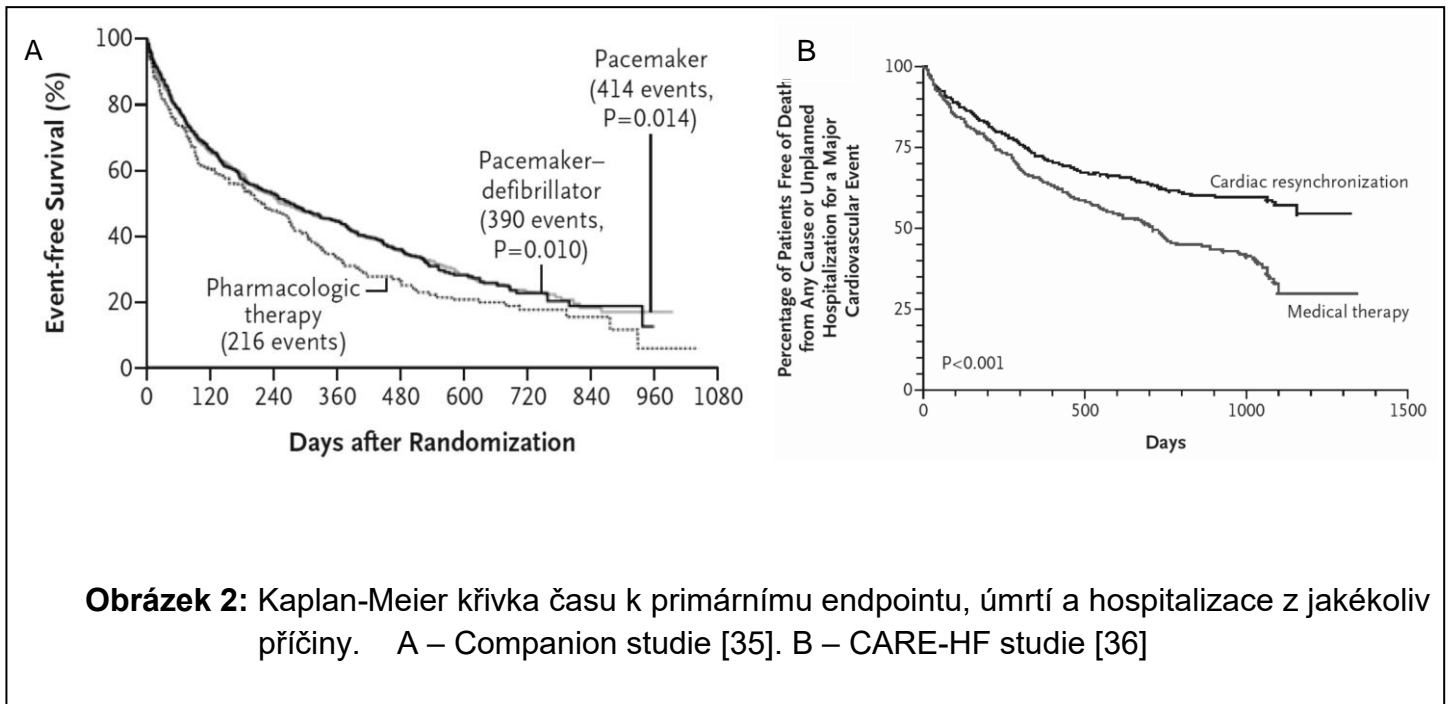
Za posledních 15 let bylo zahrnuto téměř 9000 pacientů do klíčových randomizovaných kontrolovaných klinických studií hodnotící efekt CRT u nemocných s CHSS, sníženou EF LK a rozšířeným QRS komplexem (10). Seznam významných studií je uveden v Tabulce 1.

1.3.2.1. CRT u pokročilého srdečního selhání (NYHA III-IV) a elektrické dyssynchronii

První randomizované kontrolované klinické studie se zaměřovaly na pacienty se středně závažným až závažným CHSS s EF LK $\leq 35\%$, ve funkční třídě NYHA III až IV a s přítomnou elektrickou dyssynchronií (QRS komplex $\geq 120\text{ms}$). První z těchto studií byla studie MUSTIC. Tato randomizovaná, kontrolovaná, dvojité slepá studie s cross-over designem zahrnovala celkem 67 nemocných. U nemocných se CRT došlo k signifikantnímu zlepšení v 6 minutovém testu chůze (6MWT), což byl primární endpoint, a v kvalitě života. Další studie u podobných pacientů prokázaly benefit CRT ve smyslu snížení morbiditu [30 - 34].

Následovaly dvě klíčové, randomizované, kontrolované klinické studie, které prokázaly příznivý vliv CRT na morbiditu a mortalitu. Studie COMPANION zahrnovala celkem 1520 pacientů s CHSS, s EF LK $\leq 35\%$, v NYHA třídě III – IV a s QRS $\geq 120\text{ms}$. Pacienti byli randomizováni k zavedení CRT s defibrilátorem (CRT-D), k CRT bez defibrilátoru (CRT-P) a k optimální medikamentózní terapii. Po 12 měsících došlo ve skupině CRT-D a CRT-P k významnému snížení složeného primárního endpointu: kombinace smrt a hospitalizace z jakékoliv příčiny (Obr. 2) [35]. Do studie CARE-HF bylo randomizováno 813 pacientů k CRT-P nebo k optimální medikamentózní léčbě. Vstupní kritéria byla podobná jako ve studii COMPANION. Průměrná doba sledování byla 30 měsíců. Opět došlo ve skupině s CRT k významné redukci mortality z jakékoliv příčiny (Obr. 2) [36]. Navíc, při dlouhodobém sledování vedla CRT v obou

studiích k reverzní remodelaci LK. Tato zjištění vedla k úvahám o možném benefitu CRT u nemocných s méně pokročilým CHSS cestou zpomalení či zastavení přirozeného vývoje onemocnění [35-36].



1.3.2.2. CRT u méně pokročilého srdečního selhání (NYHA I-II) a elektrické dyssynchronii

Výše zmíněné studie vydláždily cestu CRT k jejímu stanovení jako důležité léčebné metody u selektovaných pacientů s pokročilým CHSS a sníženou EF LK (HFrEF). Následující studie sledovaly, zda CRT povede ke zpomalení progresu onemocnění a dále ke snížení klinických příhod u pacientů s méně pokročilým HFrEF. Klinická účinnost CRT u této skupiny nemocných byla prokázána třemi velkými klinickými studiemi [18, 37-39].

Do těchto studií byli zařazeni pacienti s HFrEF (EF \leq 30, 35, 40%), s rozšířeným QRS komplexem (cut-off hodnota 120 – 130ms) a přednostně ve třídě NYHA II. Ve studii REVERSE nevedla CRT ke snížení primárního endpointu (klinické složené skóre), nicméně byla spojena s významnou reverzní remodelací LK a významným prodloužením času do první hospitalizace [18]. Ve studii MADIT-CRT, 1820 pacientů s EF \leq 30%, s QRS komplexem \geq 130ms, ve třídě NYHA II bylo randomizováno buď k CRT-D nebo k samotnému implantabilnímu kardioverteru – defibrilátoru (ICD). Během průměrného sledování 2,4 roků vedlo přidání resynchronizační léčby

k signifikantnímu snížení složeného primárního endpointu - úmrtí z jakékoliv příčiny a klinické příhody se srdečním selháním (Poměr rizik (HR) [95% interval spolehlivosti]: 0,66 [0,52 – 0,84]) [37]. V této první analýze byl zmíněný příznivý výsledek způsoben snížením klinických příhod se srdečním selháním, zatímco úmrtí z jakékoliv příčiny sníženo nebylo. Pokud však sledování bylo prodlouženo na 7 let, CRT u pacientů s LBBB vedla k redukci úmrtí z jakýchkoliv příčin (HR [95% interval spolehlivosti]: 0,56 [0,43 - 0,80]) [38].

Do studie RAFT bylo zařazeno celkem 1798 nemocných k CRT-D nebo pouze k ICD. Vstupní kritéria byla podobná jako ve studii MADIT-CRT, ale s třemi výjimkami. Do této studie byla zařazena malá skupina nemocných ve funkční třídě NYHA III. Dále byli zařazeni nemocní s HFrEF a upgradem pravokomorové stimulace (RVP) na biventrikulární stimulaci a poprvé byli do velké CRT studie také zařazeni nemocní s fibrilací síní (FS). Doba sledování byla v této studii delší než v MADIT-CR, průměrně 40 měsíců. Složený primární endpoint (úmrtí z jakékoliv příčiny a hospitalizace pro srdeční selhání) byl významně snížen v CRT skupině (HR [95% interval spolehlivosti]: 0,75 [0,64 – 0,87]) [39]. Důležitým nálezem byl pokles samotného úmrtí z jakékoliv příčiny, což odráželo delší dobu sledování. Analýza efektu CRT podskupin nemocných s FS či nemocných s upgradem pravokomorové stimulace na biventrikulární byla limitována malým počtem pacientů (13% s FS a 7% s upgradem z RVP). Nicméně nebyl zjištěn signifikantní nebo značný rozdíl v efektu CRT mezi jednotlivými podskupinami.

1.4. Současná doporučení resynchronizační léčby

Z výše uvedených významných nálezů velkých klinických studií vyplívají aktuální doporučení Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology – ESC) a Evropské asociace srdečního rytmu (European Heart Rhythm Association – EHRA) z roku 2013. Obecně je doporučeno pečlivé zhodnocení základní příčiny chronického srdečního selhání, posouzení celkového stavu nemocného, pátrání po důležitých komorbiditách, snaze o optimalizaci farmakologické léčby srdečního selhání a zhodnocení očekávané průměrné délky života [40]. Dostupná data ukazují vysokou účinnost CRT u nemocných s LBBB nezávisle na třídě NYHA a příčině.

CRT je zejména účinná, pokud je LBBB spojeno s ženským pohlavím, málo dilatovanou levou síní (LS), málo zvýšeným body mass indexem a neischemickou etiologií srdečního selhání. U tohoto fenotypu (někdy nazývaného super responder) často dochází po implantaci CRT téměř k normalizaci objemu LK a k přibližně 2% srdečních příhod ročně [41].

Výsledky studie Echo-CRT [42,43] a IPD meta-analýzy [44] naznačují možný nepříznivý účinek CRT, pokud je šíře QRS komplexu $< 130\text{ms}$. Proto v roce 2016 došlo k revizi doporučení pro resynchronizační léčbu, která byla publikována v rámci aktualizovaných doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání a která nedoporučuje CRT u nemocných s šíří QRS komplexu $< 130\text{ms}$ [1].

Indikace k implantaci biventrikulárního přístroje je definována následovně [1]:

I. CRT se doporučuje u symptomatických pacientů se srdečním selháním, sinusovým rytmem, šířkou komplexu QRS $\geq 150\text{ ms}$ a s obrazem LBBB, s EFLK $\leq 35\%$ i přes optimální medikamentózní léčbu s cílem zmírnit symptomy a snížit morbiditu a mortalitu. Třída doporučení I; úroveň důkazů A.

II. CRT je nutno zvážit u symptomatických pacientů se srdečním selháním, sinusovým rytmem, šířkou komplexu QRS $\geq 150\text{ ms}$, bez známek LBBB a s EFLK $\leq 35\%$ i přes optimální medikamentózní léčbu s cílem zmírnit symptomy a snížit morbiditu a mortalitu. Třída doporučení IIa; úroveň důkazů B.

III. CRT se doporučuje u symptomatických pacientů se srdečním selháním, sinusovým rytmem, šířkou komplexu QRS $130\text{--}149\text{ ms}$ a s obrazem LBBB a s EFLK $\leq 35\%$ i přes optimální medikamentózní léčbu s cílem zmírnit symptomy a snížit morbiditu a mortalitu. Třída doporučení I; úroveň důkazů B.

IV. CRT lze zvážit u symptomatických pacientů se srdečním selháním, sinusovým rytmem, šířkou komplexu QRS $130\text{--}149\text{ ms}$ a bez známek LBBB a s EFLK $\leq 35\%$ i přes optimální medikamentózní léčbu s cílem zmírnit symptomy a snížit morbiditu a mortalitu. Třída doporučení IIa; úroveň důkazů B.

V. CRT spíše než stimulace PK se doporučuje u pacientů s HF rEF bez ohledu na třídu NYHA, u nichž je indikována stimulace komor v přítomnosti AV blokády

vysokého stupně, s cílem snížit morbiditu. Sem patří i pacienti s FS. Třída doporučení I; úroveň důkazů A.

VI. CRT je nutno zvážit u pacientů s EFLK $\leq 35\%$ ve třídě III–IV NYHA i přes optimální medikamentózní léčbu s cílem zmírnit symptomy a snížit morbiditu a mortalitu, pokud mají FS a šířku komplexu QRS ≥ 130 ms, pokud je namístě strategie zajišťující biventrikulární stimulaci nebo pokud lze předpokládat, že se pacient vrátí na sinusový rytmus. Třída doporučení IIa; úroveň důkazů B.

VII. Převedení na SRL lze zvážit u pacientů s HF_rEF, jimž byl implantován klasický kardiostimulátor nebo ICD s následným zhoršením srdečního selhání i přes optimální medikamentózní léčbu, s vysokým podílem stimulace PK. To neplatí pro pacienty se stabilním srdečním selháním. Třída doporučení IIb; úroveň důkazů B.

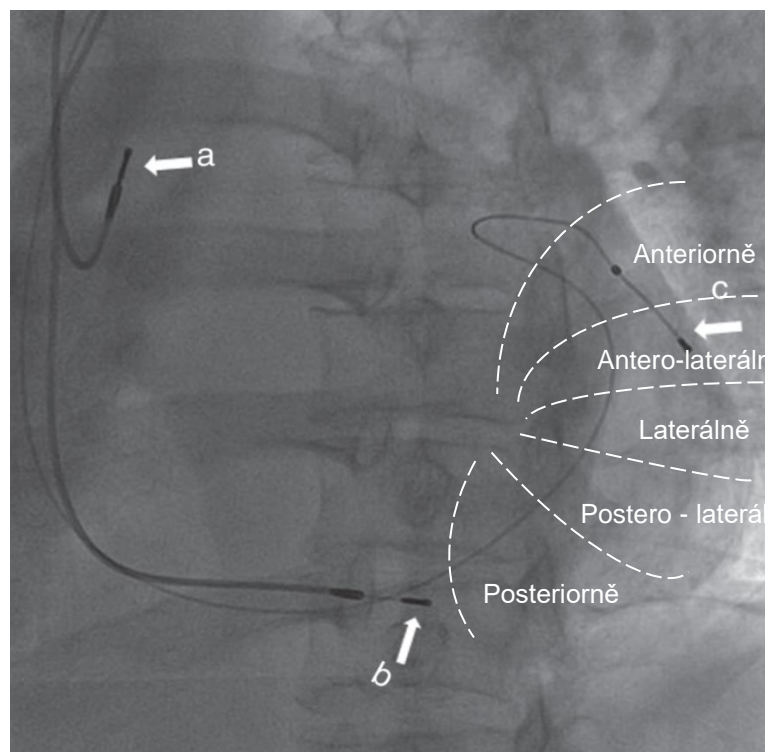
1.5. Resynchronizační terapie, implantace a komplikace

Implantace biventrikulárního kardiostimulátoru se provádí při vědomí, v lehké analgosedaci a v místním znecitlivění. Implantace probíhá nejčastěji transvenózním způsobem. Seldingerovou technikou jsou punkcí podklíčkové žíly zavedeny elektrody do jednotlivých srdečních dutin (pravá síň, pravá komora). Implantace levokomorové elektrody se nyní nejčastěji provádí přes koronární sinus (CS) do jedné z jeho větví (Obr. 3). Alternativou je implantace elektrody epikardiálně, buď při neúspěchu zavedení levokomorové elektrody přes CS nebo cíleně během kardiokirurgického zákroku. Existují i méně invazivní přístupy, minithorakotomie či videoasistovaný thorakoskopický výkon.

Implantace CRT přístrojů jsou bezpečnými výkony s minimem vážnějších periprocedurálních komplikací. Nejčastějšími komplikacemi jsou dislokace implantovaných elektrod. Vážnější komplikace souvisejí s punkcí podklíčkové žíly – pneumo- či hemothorax. Další možnou komplikací je perikardiální výpotek či tamponáda v souvislosti s penetrací elektrody až perforací stěny pravé síně či komory. Při zavádění levokomorové elektrody může dojít k disekci či perforaci CS. Komplikace v místě kapsy přístroje je nejčastěji krvácení s rozvojem časného či pozdního hematomu. Další komplikací je pak infekce kapsy přístroje.

Pozdní infekce mohou postihovat buď pouze kapsu přístroje, nebo může dojít k extenzi nebo primární infekci intravazálních komponent. Trombóza žíly po zavedení elektrod probíhá většinou asymptomaticky, naopak dráždění nervus phrenicus se záškuby bránice stimulací z levokomorové elektrody je pro mnoho pacientů velmi nepříjemná.

Se zvyšující se délkou života s přístrojem se stále častěji objevují dlouhodobé komplikace hardwarových komponent přístrojů, především mechanické poškození elektrod (infekce, fraktura, dezintegrace).



LAO

Obrázek 3: Angiografická klasifikace polohy levé komory

Levá přední šikmá projekce (LAO), projekce používaná k rozdělení stěny levé komory v krátké ose do 5 stejných částí; přední, anterolaterální, laterální, posterolaterální a posteriovní.

a - síňová elektroda; b – pravokomorová elektroda; c – levokomorová elektroda

1.6. Optimalizace výběru pacientů a resynchronizační léčby

S narůstajícím počtem nemocných s CRT se ukazuje, že u 30-45% nemocných není dosaženo očekávaného klinického zlepšení a/nebo echokardiografického průkazu reverzní remodelace [45,46]. Jednou z možností jak snížit počet těchto tzv. nonresponderů je jednak optimalizace výběru pacientů a dále optimalizace CRT v průběhu implantačního výkonu.

1.6.1. Měření odpovědi na resynchronizační léčbu

1.6.1.1. Hodnocení funkční a kvality života

Při klinickém hodnocení efektu CRT je preferováno hodnocení více položek, kam patří symptomy, hodnocení kvality života pomocí dotazníku, funkční kapacita než hodnocení jednoduchého libovolného ukazatele, jako například funkční klasifikaci NYHA [47]. Na druhé straně, kardiopulmonální zátěžové testy, které jsou užitečné při zkoumání patofyziologie, vyžadují zkušené hodnotitele a jsou navíc časově náročné a tím nepraktické pro rozsáhlé klinické studie, ale i do běžné praxe.

1.6.1.2. Hodnocení založené na událostech

Hodnocení odpovědi na resynchronizační léčbu pomocí úmrtí z jakýchkoliv příčin nevyhnutelně zahrnuje i události, které nesouvisí s CRT. Přesto patří mezi nejvíce nestranné způsoby hodnocení vlivu CRT na mortalitu. Výsledek hospitalizace pro srdeční selhání (počet neplánovaných hospitalizací či počet dnů v nemocnici z důvodu dekompenzace srdečního selhání) je vhodný pro monitorování účinnosti CRT na stav srdečního selhání. Může být ale zkreslený, především v otevřených klinických studiích [48].

1.6.1.3. Hodnocení remodelace

Echokardiografické měření reverzní remodelace levé komory je často používáno k hodnocení efektu CRT, ať již samostatně v mechanistických studiích nebo jako sekundární endpoint [49]. Za pozitivní odpověď je považováno zmenšení objemu LK na konci systoly $\geq 15 - 25\%$ [46,49]. Je zde obecná shoda hodnotit reverzní remodelaci po ≥ 6 měsících od implantace [49,50]. Srovnávací studie nicméně neprokázaly korelaci mezi echokardiografickou a klinickou odpovědí [46].

1.6.2. Výběr pacientů

Dle současných doporučení je CRT indikována ke snížení morbidity a mortality u nemocných se symptomatickým srdečním selháním, sníženou EF LK a prokázanou komorovou dyssynchronií na podkladě rozšířeného QRS komplexu [1]. Před úvahou o zavedení CRT je třeba vyloučit reverzibilní příčiny srdečního selhání (ischemie, arytmie, primární chlopenní vady, myokarditida). Doporučení také zdůrazňují, že morfologie QRS komplexu je důležitým prediktorem léčebné odpovědi a to především u pacientů s LBBB. Tato evidence vychází z analýzy podskupin CRT studií [38,51,52]. Je zajímavé, že základní CRT studie nepoužily QRS morfologii jako vstupní kritérium. Pouze ve studii RAFT byly prospektivně definovány podskupiny dle morfologie QRS komplexu [39,52]. Dle posledních evropských doporučení, není resynchronizační léčba indikována u nemocných s QRS komplexem < 130ms [1].

K hodnocení komorové dyssynchronie byly vedle jednoduchého povrchového EKG (šíře a tvar QRS komplexu) zkoumány i jiné metody s cílem zlepšit predikci příznivé odpovědi. Hodnocení mechanické dyssynchronie pomocí současných zobrazovacích metod je však nejisté a parametry mechanické dyssynchronie by tudíž neměly být používány jako selekční kritéria pro resynchronizační léčbu [40].

Některé klinické a echokardiografické proměnné mohou predikovat odpověď na CRT. Ischemická etiologie CHSS, mužské pohlaví, funkční třída NYHA IV, významná mitrální regurgitace, výrazná dilatace LS a krátké interventrikulární mechanické zpoždění jsou spojeny s horšími klinickými a echokardiografickými výsledky [53,54]. Většina těchto proměnných ale nejsou nezávislými prediktory odpovědi na resynchronizační léčbu, a proto jejich využití k přesnější selekci kandidátů k CRT je omezené.

Permanentní FS má v neselektované populaci 25% pacientů s CRT [55]. Tito nemocní jsou starší, s pokročilým srdečním selháním a vyšší prevalencí komorbidit, než pacienti se sinusovým rytmem. Pravděpodobně často nejsou ani vhodní ke katetizační ablacii FS. Vzhledem k tomu, že tato skupina pacientů není systematicky prospektivně studována, indikace k CRT je zde méně jasně definována. V jedné z analýz studie RAFT byli zařazení nemocní rozděleni dle přítomnosti či absence FS [56]. V předdefinované podskupině 229 nemocných s FS, což představovalo 12,7% celé studijní populace, nepřinesla CRT očekávaný jasný benefit ve srovnání s celou

populací, kde došlo k 25% snížení rizika úmrtí a hospitalizace. Při další analýze bylo zjištěno, že pouze 50% nemocných s FS mělo biventrikulární stimulaci > 90%. Analogicky s pacienty se sinusovým rytmem (i dle dat z registrů) je u těchto pacientů doporučeno dosáhnout pokud možno 100% biventrikulární stimulace. Pokud tohoto cíle není možno dosáhnout farmakologicky, je třeba zvážit ablaci AV uzlu [40]. Resynchronizační léčba by měla být dále zvážena u nemocných s FS, kteří jsou indikováni k ablaci AV uzlu ke kontrole frekvence z důvodu závažných symptomů a mají sníženou EF LK [40].

Existuje jasný konsensus u pacientů s implantovaným konvenčním kardiostimulátorem s vysokým procentem RVP, u kterých došlo k projevům srdečního selhání a poklesu EF LK < 35%. Těmto nemocným by měl být nabídnut upgrade na biventrikulární kardiostimulaci [40]. Této problematice se věnovaly dvě studie, které studovaly nemocné indikované primárně ke konvenční kardiostimulaci. Studie BLOCK-HF zahrnovala nemocné ve funkční třídě NYHA I – III a s EF LK < 50%, kteří byli zařazeni k biventrikulární či konvenční kardiostimulaci [57]. Po 3 letech sledování došlo ve skupině s biventrikulární kardiostimulací k 26% poklesu složeného endpointu, úmrtí z jakékoliv příčiny a klinických příhody se srdečním selháním. Další studií byla studie BIO-PACE, designovaná jako morbiditně- mortalitní studie u pacientů s průměrnou EF LK 55%, ve funkční třídě NYHA I-III a s chronickou symptomatickou AV blokádou [58]. Po 5.7 letech sledování nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi biventrikulární a konvenční kardiostimulací.

Při zkoumání neselektované skupiny nemocných s biventrikulární kardiostimulací byla míra off-label implantace CRT (spojená s horšími výsledky) u více jak 20% [59]. U těchto pacientů je vypnutí CRT jednou z možností při zhoršení symptomů [1]. Proto i jedna z cest, jak snížit počet nonresponderů, je řídit se aktuálními doporučeními.

1.6.3. Optimalizace CRT

1.6.3.1. Pravokomorová elektroda

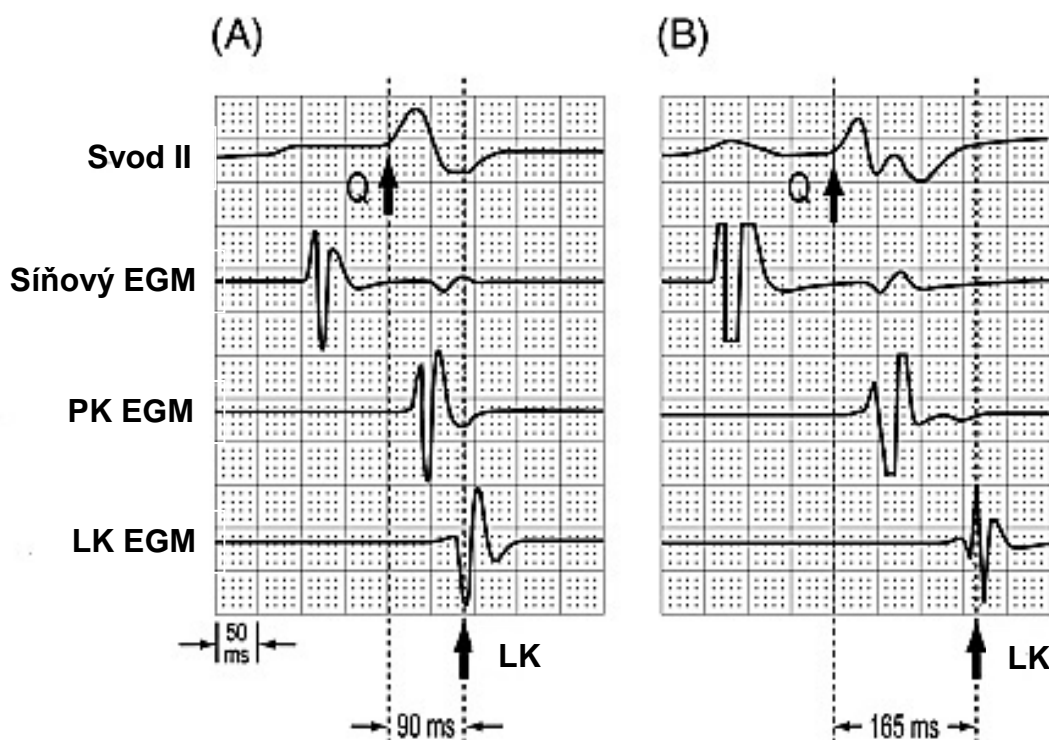
Pravokomorová elektroda byla obvykle implantována do hrotu PK. Při implantaci mimo hrot PK se předpokládá, že dojde k fyziologičtější aktivaci obou komor. Meta-analýza randomizovaných studií porovnávající pozici elektrody v hrotu a mimo hrot prokázala, že stimulace v oblasti septa či ve výtokovém traktu PK zachovává funkci

LK efektivněji, především u nemocných se sníženou EF LK [60]. Účinnost a bezpečnost byla potvrzena i u defibrilačních elektrod [61]. Post hoc analýza velkých CRT studií ale neprokázala signifikantní rozdíl v reverzní remodelaci a incidenci klinických endpointů mezi septální a apikální stimulací PK [62,63]. Multicentrická, randomizovaná studie SEPTAL-CRT, která porovnávala remodelaci LK při apikální a septální stimulaci PK, potvrdila též non-inferioritu mezi septální a apikální stimulací [64].

1.6.3.2. Levokomorová elektroda

Vzhledem k výrazné heterogenitě anatomie CS a posloupnosti elektrické aktivace se optimální místo levokomorové stimulace mezi pacienty liší. Obecným pravidlem je vyhnout se oblasti hrotu [40,62,63] a naopak spíše preferovat laterální a posterolaterální umístění [62]. Nově byly představeny quadripolární levokomorové elektrody, které umožňují větší počet stimulačních konfigurací. Použití těchto elektrod v randomizovaných studiích vedlo k významnému snížení počtu peri a postimplantačních komplikací jež vedlo všeobecně k vyššímu terapeutickému úspěchu [65].

Přínos cíleného umístění levokomorové elektrody do oblasti s nejpozdnější elektrickou nebo mechanickou aktivací byl extensivně zkoumán. Ve dvou randomizovaných studiích, s předimplantačním užitím speckle-tracking echokardiografie, došlo ke klinickému zlepšení, pokud byla elektroda umístěna do blízkosti nejpozdnější mechanické aktivace [66,67]. Tyto zobrazovací metody jsou však časově náročné s nejistou reprodučibilitou. Praktičtější a užitečnější se jeví využití měření intervalu Q-LV, který je určen jako interval od začátku QRS na povrchových svodech k snímanému signálu z levokomorové elektrody zavedené do jedné z větví CS (Obr. 4). Čím více se jeho hodnota blíží šíři QRS komplexu, tím později je tato oblast srdeční svaloviny aktivována a tím lepší resynchronizace bude pravděpodobně dosaženo. Stimulace v místě s nejdelším Q-LV intervalem přináší klinický benefit, zahrnující zmírnění symptomů a počet hospitalizací pro srdeční selhání a srdeční remodelaci [68,69]. Tato pozorování podporují cílené umístění levokomorové elektrody do oblasti s nejdelším Q-LV intervalem [40].



Obrázek 4: Příklad měří Q-LV intervalu

Dva příklady měření QLV. Přerušované čáry jsou zarovnané se začátkem QRS komplexu a vrcholem levokomorového elektrogramu. Hodnota QL-V byla vypočtena pro pacienta (A) 90 ms a pro pacienta (B) 165 ms.

IEGM – elektrogram; PK – pravokomorový; LK – levokomorový.

1.6.3.3. Multisite pacing

Multisite pacing (MSP) byl navržen ve snaze dosáhnout rychlejší homogenní aktivace LK. Toto stimulační schéma bylo testováno v několika konfiguracích. V malých pilotních studiích s přídatnou levo či pravokomorovou elektrodou byl pozorován trend k větší reverzní remodelaci [70]. Studie s MSP, ve které u nonresponderů byla ke standardní biventrikulární kardiostimulaci přidána další levokomorová elektroda, neprokázala ani klinický, ani echokardiografický benefit. Naopak byly pozorovány častější komplikace, zejména infekční [71]. Z těchto důvodů zůstává MSP v oblasti klinického výzkumu a neměl by být rutinně užíván. Novou možností, jak dosáhnout MSP je Multipoint pacing pomocí unikátní quadripolární elektrody. Tento přístup umožňuje různé algoritmy aktivace: levokomorová stimulace ze dvou samostatných dipólů ve stejné větvi CS a pravokomorová stimulace.

1.6.3.4. Optimalizace biventrikulárního kardiostimulátoru

Pro všechny pacienty s CRT je cílem dosáhnout 100% biventrikulární stimulace [1,40]. Zatímco procento biventrikulární stimulace je hodnoceno přístrojem, skutečný počet může být významně podhodnocen splynulými a pseudo-splynulými komplexy, které se mohou vyskytovat až u 50% CRT pacientů [48]. Skutečný počet biventrikulární kardiostimulace lze ověřit pomocí 24 hodinovým monitorováním EKG, zátěžovým EKG či obojím [40]. Povrchové EKG přináší i další důležité informace k hodnocení kvality elektrické resynchronizace, morfologii a trvání stimulovaného rytmu. Opakovaně bylo prokázáno, že úzký stimulovaný QRS komplex je spojen s nejlepší odpovědí k CRT [40,50]. Vysoká vlna R ve svodu V1 je téměř vždy spojena s efektivní CRT [40].

Časové zpoždění mezi stimulací či sensingem síní a stimulací komor nebo mezi oběma komorovými elektrodami, jakož i nastavení bazální frekvence jsou programovatelné parametry, které ovlivňují srdeční funkci a zároveň efekt CRT. Výsledky studií zabývající se optimalizací AV a VV zpoždění jsou ale nejednoznačné. Zatímco malé, často jednocentrové studie prokázaly akutní hemodynamický a klinický benefit, metaanalýzy studií s echokardiografickou optimalizací nastavení AV a VV zpoždění neprokázaly žádný efekt. Dle současných doporučení ve většině případů stačí ponechat nominální nastavení, AV zpoždění 100 - 120ms, VV zpoždění 0ms [40].

Optimalizaci by měla být naopak zvažena u nonresponderů. Jak bylo prokázáno, pečlivé nastavení biventrikulárního kardiostimulátoru navodilo příznivou odpověď na resynchronizační léčbu u 50% primárních nonresponderů. Důvodem selhání biventrikulární stimulace může být suboptimální pozice levokomorové elektrody, nedostatečná komorová resynchronizace, ztráta levokomorové stimulace či jizva v místě umístění levokomorové elektrody [72]. Navíc, individuální nastavení CRT je jednou z možností, jak se vyhnout reimplantaci systému, která je spojena s vysokým rizikem komplikací [10,73].

1.6.3.4.1. Optimalizace AV zpoždění

AV synchronie je důležitá k zachování jak pasivního, tak i aktivního plnění LK, jež přispívá k srdečnímu výdeji. První studie u pacientů s kompletním AV blokem a

dvoudutinovou kardiostimulací potvrdily změny tepového objemu při různé programaci AV zpoždění [74]. Podobně u pacientů s CRT, kde většina pacientů má zachovalý vlastní endogenní AV převod a naopak prodloužené inter- a intraventrikulární vedení, vedla různá programace AV zpoždění ke změnám funkce LK měřené invazivně pomocí dP/dt [75]. Většina studií, zaměřené na optimalizaci AV zpoždění, použila k optimalizaci hodnocení diastolické či systolické funkce LK pomocí Dopplerovské echokardiografie. Určitou metodu optimalizace AV intervalu, s výjimkou studie CONTAK-CD, použily i všechny základní studie s CRT [76].

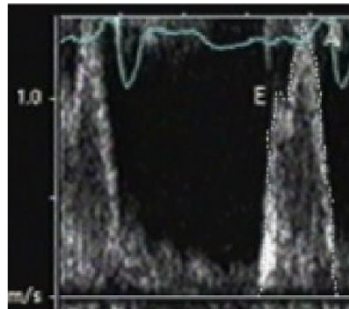
Optimalizace dle diastolického plnění

Existuje několik studiemi prověřených metod optimalizace AV zpoždění založené na diastolické funkci LK využívající dopplerovský záznam plnění LK. Mitrální průtok je závislý na synchronii systoly levé síně i komory, a proto jak mezisíňové, tak i mezikomorové zpoždění může významně tuto synchronii ovlivnit. Relativně krátké AV zpoždění má za následek zkrácení vlny A, představující systolu síní. Naopak prodloužení AV zpoždění vede ke zkrácení celkové doby plnění v průběhu diastoly. [77].

Jedna z prvních a často citovaných metod, která byla využita ve studii InSync III, je tzv. Ritterova metoda [76]. Původně byla validována u pacientů s dvoudutinovým kardiostimulátorem pro AV blokádu. Metoda je založena na měření intervalu od začátku QRS komplexu nebo od stimulačního artefaktu po konec vlny A na dopplerovském záznamu mitrálního průtoku při relativně dlouhém a krátkém AV zpoždění. Optimální AV zpoždění je vypočítáno odečtením rozdílu mezi těmito dvěma intervaly od "dlouhého" AV zpoždění. Cílem je dosáhnout optimální diastolické plnění bez zkrácení vlny A [74].

Nejčastěji používanou echokardiografickou metodou k optimalizaci AV zpoždění je tzv. iterativní metoda. Tato metoda byla použita ve studii CARE-HF [36] a SMART-AV [63]. U této metody se nejprve programuje relativně dlouhý AV interval s postupným zkracováním o 20 ms. Jakmile je pozorováno zkrácení A vlny na dopplerovském záznamu mitrálního průtoku, postupně se AV interval prodlužuje o 10 ms, dokud není dosaženo zpoždění s maximální separací vlny E a A (Obr. 5) [76].

Bez stimulace



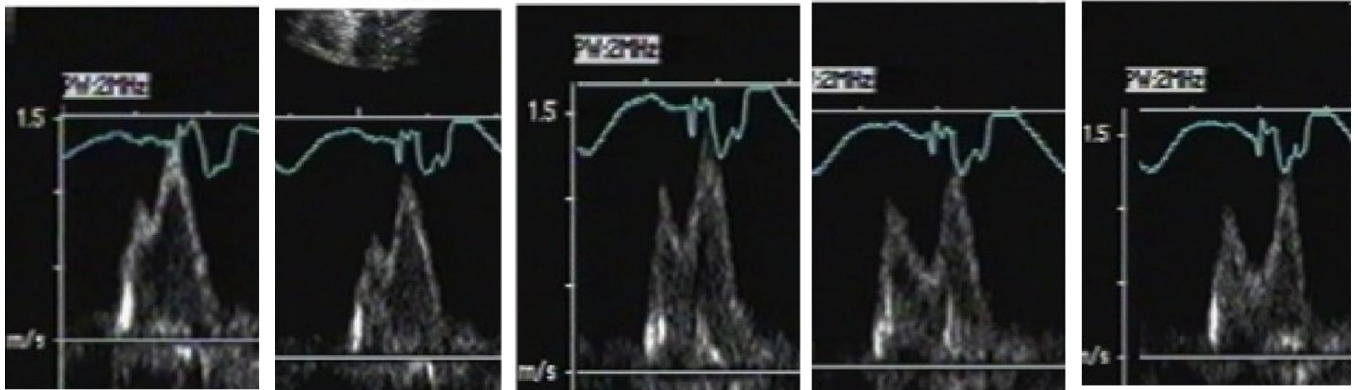
140ms

120ms

100ms

80ms

60ms



Obrázek 5: Iterativní metoda

Bez stimulace je na transmitrálním průtoku přítomna fúze E a A vlny. Při postupném zkracování AV zpoždění dochází k větší separaci E a A vlny, dokud se neobjeví patrné zkrácení A vlny, zde při AV zpoždění 60ms. Poté se opět prodlužuje AV zpoždění o 10ms dokud není dosažena maximální separace E a A vlny.

Nicméně, ve studii SMART-AV tato metoda nevedla ke zlepšení klinických či echokardiografických sledovaných parametrů oproti nominálnímu nastavení AV zpoždění. Navíc v jedné nedávné práci byla zpochybněna reprodukovatelnost a konzistence měření při této metodě i přes její relativně snadné použití ve srovnání s jinými metodami [78].

Optimalizace dle systolické funkce LK

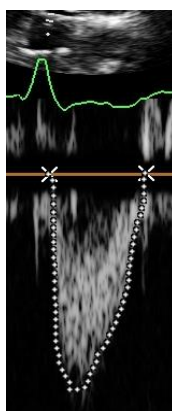
Další možností optimalizace AV zpoždění je měření integrálu rychlosti proudění v průběhu jeho trvání (VTI) na aortálním ústí pomocí Dopplerovské echokardiografie, který koreluje s tepovým objemem LK [79]. Principem metody je měření VTI na aortálním ústí při různých hodnotách AV zpoždění. Optimální AV zpoždění je to s nejvyšší hodnotou VTI (Obr. 6) [76].

Ostatní metody optimalizace

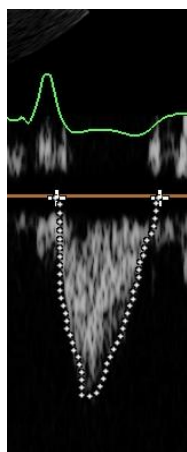
Výše uvedené metody optimalizace AV zpoždění se spoléhají na echokardiografii. Jsou většinou časově náročné, vyžadují značný trénink a dovednost. Jako alternativa bylo k optimalizaci AV zpoždění vyvinuto několik neinvazivních přístupů. Obecně se jedná o neinvazivní měření hemodynamiky a algoritmy kardiostimulátoru, které vychází z intrakardiálního elektrogramu (IEGM). Mezi neinvazivní metody měření hemodynamiky, které byly použity k nastavení AV zpoždění (mimo echokardiografii) byla jednak digitální fotoplethysmografie, vrcholová endokardiální akcelerace nebo akustická kardiografie [76].

Algoritmy AV zpoždění založené na IEGMjevily značný potenciál pro jejich začlenění do softwaru přístroje, možnosti rychlé optimalizace, případně nepřetržité úpravy. Takováto technologie snižuje náklady, čas a možnost chyby uživatele při používání složitějších metod, jakou je echokardiografie [76]. Byla uspořádána rozsáhlá studie SMART-AV, která randomizovala 980 pacientů s CRT k fixnímu AV zpoždění 120 ms, echokardiograficky optimalizovanému AV zpoždění pomocí iterativní metody nebo k AV zpoždění programovanému pomocí algoritmu SmartDelay™ (BostonScientific, Natick, Massachusetts, USA). Po 6 měsících nebyly žádné významné rozdíly ve zlepšení objemů LK, EF LK nebo v klinických endpointech, které zahrnovaly 6 minutový test chůze (6MWT), skóre kvality života (QoL) a NYHA klasifikaci [63].

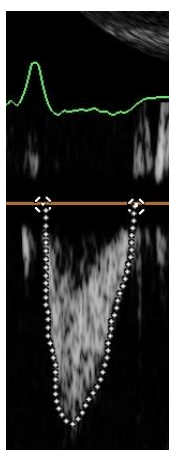
Bez stimulace



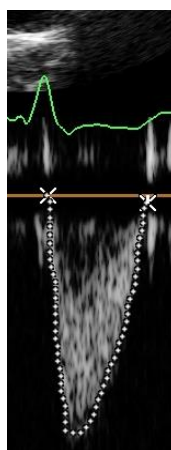
180 ms



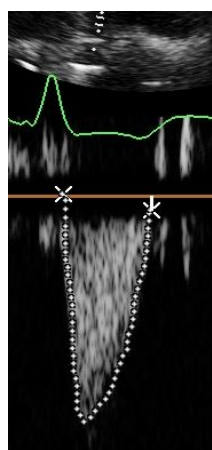
160 ms



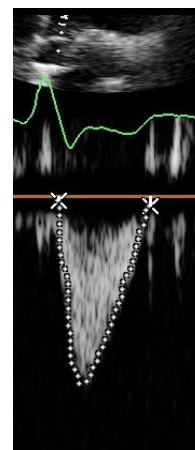
120 ms



100 ms



60 ms



Obrázek 6: Optimalizace AV zpoždění pomocí VTI na aortálním ústí

Na horním obrázku je znázorněn průtok na aortálním ústí bez stimulace (VTI 18,6 cm). Při postupném zkracování AV zpoždění od hodnoty 180ms dochází k postupnému narůstání průtoku na aortálním ústí s maximem při hodnotě 120ms (VTI 20,3 cm). Při dalším zkracování je patrné opět postupné snižování průtoku.

VTI – integrál rychlosti proudění v průběhu jeho trvání měřený na aortálním ústí pomocí Dopplerovské echokardiografie

Neurčitosti v oblasti AV optimalizace

Z výše uvedeného je zřejmé, že mnoho otázek týkajících se optimalizace AV zpoždění zůstává nevyřešeno. Přestože většina velkých průlomových studií s CRT začlenila do protokolu určitou formu optimalizace AV zpoždění při implantaci

kardiostimulátoru, jasné údaje podporující jejich superioritu nad fixním, nominálním nastavením AV zpoždění neexistuje. Převážná část dostupných údajů vychází z hemodynamických studií, které prokazují akutní hemodynamické zlepšení po optimalizaci [76]. Relevantnější jsou především dlouhodobé, randomizované, kontrolované studie. Studie SMART-AV neprokázala rozdíl v zlepšení klinických ani echokardiografických parametrů mezi nominálním a optimalizovaným nastavením AV zpoždění, alespoň metodami použitých ve studii [63]. To však samozřejmě nevyklučuje možnost přínosu této metody u určitých podskupin pacientů, jako jsou například CRT nonrespondeři.

Další nevyřešenou oblastí je stabilita optimálního AV zpoždění. Většina studií uvádí akutní hemodynamické účinky optimálního AV zpoždění při implantaci nebo krátce poté, s nedostatečným hodnocením dlouhodobé stability optimalizovaného AV zpoždění. Tři nezávislé studie prokázaly významný rozdíl optimalizace AV zpoždění pomocí dopplerovského transmitrálního průtoku v průběhu sledování oproti vstupnímu nastavení [80-82]. Tato data naznačují, že optimální AV zpoždění není v čase konstantní a může částečně vysvětlit nedostatečný dlouhodobý klinický přínos optimalizace oproti empirickému nastavení AV zpoždění ve studii SMART-AV. Dále, pokud je zvažována optimalizace AV zpoždění, není zatím jasné načasování této procedury a jakou metodou.

Při optimalizaci AV zpoždění je třeba počítat s rozdílnými hodnotami zpoždění pro síňovou stimulaci a sensing. Ve srovnání se síňovým sensingem, při stimulaci síní je třeba prolongovat AV zpoždění k dosažení stejné synchronizace. Optimální rozdíl AV zpoždění mezi síňovým sensingem a stimulací je u každého pacienta individuální. Jak bylo prokázáno v jedné práci, 88% pacientů mělo tento rozdíl nad nominálních 30ms [83].

1.6.3.4.2. Optimalizace VV zpoždění

Z předchozí kapitoly je zřejmé, že naprogramování AV zpoždění k zajištění optimální komorové preexcitace s optimálním diastolickým plněním a systolickou funkcí LK je komplexní a zvolení optimální metody, která by vedla k zlepšení výsledků pacienta je nejasná. Tyto nejasnosti jsou ještě více patrné ve studiích s VV optimalizací.

Moderní biventrikulární přístroje umožňují buď současnou stimulaci levé a pravé komory, tzv. simultánní stimulaci nebo stimulaci sekvenční, umožňující postupnou stimulaci komor s programovatelným mezikomorovým zpožděním, s možností předčasné levo- i pravokomorové stimulace. Průlomové CRT studie s CHSS prokázaly přínos simultánní biventrikulární stimulace v kombinaci s optimalizací AV zpoždění [29,33,35,36,37,39]. Je třeba ale vzít v úvahu, že inter-individuální variace poruchy vedení v selhávající komoře mohou ovlivnit vhodné načasování stimulace komory a tím ovlivnit optimální resynchronizaci a následně výsledek CRT [76].

Časná hemodynamická data 39 nemocných ze studie PATH-CHF neprokázala rozdíl ve zlepšení kontraktilní funkce LK (dP/dt) při simultánní biventrikulární stimulaci, či stimulaci pouze LK [84]. Stejný výsledek byl patrný po 12 měsících u 41 nemocných, kde opět nebyl rozdíl ve zlepšení funkční kapacity a kvality života [85]. Jak naznačují tyto nálezy, kritickou situací v CRT je načasování stimulace levé komory. Jiné studie naopak prokázaly akutní hemodynamické zlepšení invazivně měřeného dP/dt LK při optimalizaci VV intervalu oproti simultánní biventrikulární stimulaci, kdy rozdíly v nastavení tohoto intervalu byly mezi pacienty významné [86,87].

K VV optimalizaci bylo navrženo několik neinvazivních přístupů, každý s vlastním omezením.

Echokardiografické metody VV optimalizace

Stejně jako AV optimalizace, byla VV optimalizace ve studiích nejčastěji prováděna pomocí echokardiografie s cílem zlepšit ukazatele srdeční dyssynchronie. Pacienti mohou vykazovat oba typy komorové dyssynchronie, inter- a intra-ventrikulární, které sice spolu souvisí, ale jejich podstata je mírně odlišná. Podkladem inter-ventrikulární dyssynchronie je zpoždění kontrakce levé komory oproti pravé komoře a lze ji kvantifikovat jako rozdíl v preejekčním intervalu levé a pravé komory. Intraventrikulární dyssynchronie je vzájemné zpoždění kontrakce jednotlivých segmentů LK, které lze kvantifikovat pomocí M-mode, tkáňové dopplerovské echokardiografie či hodnocení rychlosti deformace (strain rate), speckle tracking [76]. Některé z těchto echokardiografických parametrů intraventrikulární dyssynchronie byly použity k optimalizaci VV zpoždění ve studiích.

Bordache et al. hodnotili u 41 nemocných s CRT vliv sekvenční VV stimulace na srdeční výdej (měřený VTI na aortálním ústí) a ukazatele inter- a intra-ventrikulární dyssynchronie pomocí pulzní a tkáňové dopplerovské echokardiografie (TDI). Zjistili, že zlepšení intraventrikulární dyssynchronie korelovalo se zvýšením srdečního výdeje, zatímco naopak u inter-ventrikulární dyssynchronie tuto korelaci nenašli. Navíc simultánní biventrikulární stimulace byla optimální pouze u 15% pacientů [88]. Tyto výsledky naznačily možnost optimalizace VV zpoždění pomocí TDI, která vede k lepší akutní hemodynamické odpovědi oproti simultánní stimulaci. Ve studii Sogaard P et al. pozorovali podobné akutní zlepšení intra-ventrikulární dyssynchronie při sekvenční stimulaci nastavené pomocí TDI oproti simultánní biventrikulární stimulaci [89]. Následující studie Vidal et al., která sledovala 100 pacientů po dobu 6 měsíců, ale neprokázala rozdíl v počtu CRT responderů mezi sekvenční stimulací nastavené dle TDI a simultánní stimulací [90]. Podobně v randomizované studii u 238 nemocných nebyl po 6 měsících prokázán signifikantní rozdíl v 6MWT, QoL a klinických událostech spojené se srdečním selháním mezi skupinou s optimalizovaným VV zpožděním a se simultánní biventrikulární stimulací. Zajímavé bylo, že ve větvi s optimalizovaným VV zpožděním pouze 18% nemocných mělo simultánní stimulaci [91]. Novější metodou hodnocení intraventrikulární dyssynchronie je metoda speckle tracking. Jedná se o úhlově nezávislou metodu, charakterizující a kvantifikující deformaci (kontraktilitu) myokardu ve všech segmentech [92]. Ve studii Bertini M. et al byla u 30 pacientů prokázána významná shoda v nastavení VV zpoždění pomocí této metody s nastavením dle parametrů TDI či VTI na aortálním ústí [93].

Zjednodušeným echokardiografickým přístupem k VV optimalizaci je použití VTI na aortálním ústí, podobně jako při optimalizaci AV zpoždění. Při této metodě se měří VTI na aortálním ústí při různých VV intervalech. Interval s nejvyšší hodnotou VTI se považuje za optimální [76]. Ve studii Mortensen et al., kam bylo zařazeno 34 pacientů, vedla VV optimalizace k vyšší hodnotě VTI na aortálním ústí oproti simultánní biventrikulární stimulaci. Přesto, 3 měsíční složený endpoint, definovaný funkční třídou NYHA a 6MWT, byl v obou skupinách stejný [94]. Studie InSync III porovnávala 322 pacientů s VV optimalizací pomocí VTI na aortálním ústí s populací studie MIRACLE [33], která sloužila jako kontrolní skupina. Ve větvi s VV optimalizací sice došlo k významnému zlepšení tepového objemu a 6 MWT, nicméně nedošlo

k významnému zlepšení ve funkční třídě NYHA či v QoL, oproti neoptimalizované větvi [95]. V následující RHYTHM II ICD studii byla opět VV optimalizace pomocí VTI na aortálním ústí spojena s lepší okamžitou hemodynamickou odpovědí než simultánní biventrikulární stimulace, přesto po 6 měsících nebyl rozdíl v počtu echokardiografických responderů a v klinickém zlepšení. Optimalizace obou AV i VV intervalů byla pacient specifická a optimální hodnoty se časem měnily [96,97].

Slabinou VV optimalizace pomocí různých echokardiografických parametrů je nejen značná časová i odborná náročnost, ale i poměrně významná inter- a intraindividuální variabilita naměřených hodnot [98]. Například ve studii PROSPECT, zkoumající prediktivní hodnotu echokardiografických markerů dyssynchronie v odpovědi na CRT, byla přítomna významná variabilita výsledků měřené pomocí TDI navzdory rozsáhlému výcviku studijních center [46]. Zajímavé zjištění přinesl průzkum optimalizačních AV / VV postupů v centrech, ve kterých probíhala studie FREEDOM. Pouze v necelých 14% centrech používali TDI k VV optimalizaci, což bylo jistě nadhodnoceno oproti reálné praxi [99]. Je tedy otázkou použitelnost echokardiografických ukazatelů dyssynchronie nejen k VV optimalizaci v běžné praxi.

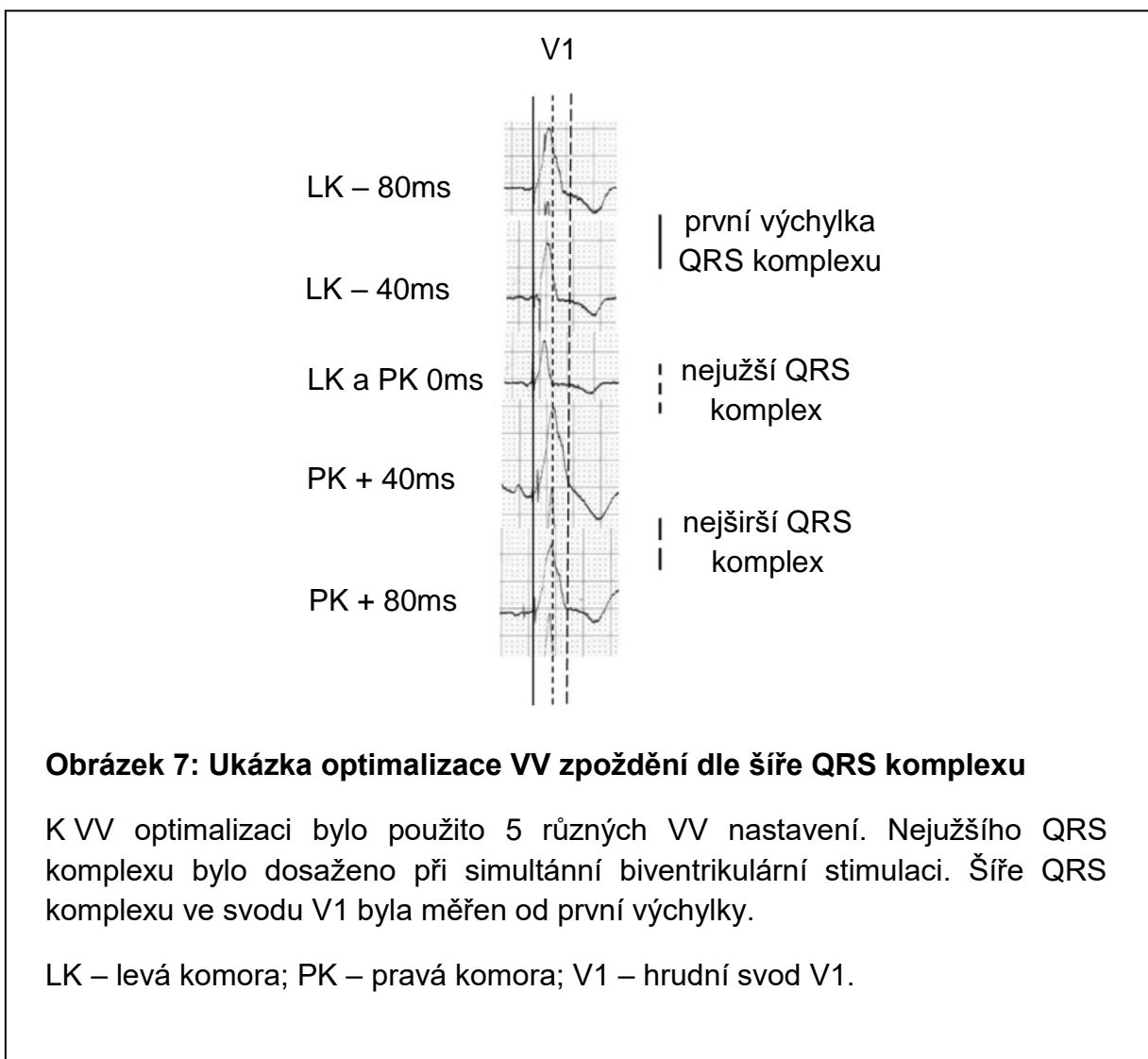
Novou echokardiografickou metodou je 3D echokardiografie. Dle dostupných výsledků studií se jedná o slibnou metodu, kterou lze použít k hodnocení mechanické dyssynchronie LK. Bylo provedeno i několik studií, ve kterých optimalizovaly VV zpoždění pomocí trojrozměrné echokardiografie. Publikované výsledky jsou též optimistické, nicméně byla hodnocena pouze akutní a krátkodobá odpověď na tuto VV optimalizaci. Podrobněji bude o 3D echokardiografii pojednáno v samostatné kapitole.

Další metody VV optimalizace

Velmi jednoduchou a poměrně rychlou metodou VV optimalizace je nastavení dle šíře QRS komplexu. Optimální VV interval je ten, při kterém je dosaženo nejužšího QRS komplexu. Šíři QRS komplexu lze měřit od stimulačního artefaktu nebo od první výchylky QRS komplexu (Obr. 7). Interval mezi stimulačním artefaktem a první výchylkou QRS komplexu představuje dobu, po kterou se vzruch šíří od katody elektrody k Purkyňovým vláknům, které následně zajistí rychlé rozšíření vzruchu komorou [100]. Šíře QRS neposkytuje doplňkové informace o rozměru, objemu a funkci LK jako echokardiografie. Její změna spíše odráží korekci elektrické

dyssynchronie, což je považováno za příliš zjednodušený náhradní marker mechanické dyssynchronie [101]. Přesto proběhlé studie naznačují, že EKG a echokardiografie mohou být srovnatelné při identifikaci ideálního VV zpoždění u pacientů s CRT.

Bertini et al. prokázal u 106 nemocných shodu dvou metod v optimalizaci VV zpoždění, dle echokardiografie (optimalizace dle VTI na aortálním ústí) a dle šíře QRS komplexu (měřeno od první výchylky QRS komplexu) [102]. Ve studii Tamborero et al. optimalizace VV zpoždění pomocí šíře QRS (opět měřeno od první výchylky QRS komplexu) vedla k lepší akutní hemodynamické odpovědi než simultánní biventrikulární stimulace či echokardiografická metoda VV optimalizace (dle TDI) [103] a dále vedla k vyšší pravděpodobnosti reverzní remodelace LK po CRT oproti VV optimalizace založené na TDI [104].



Také pro VV optimalizaci byly vyvinuty algoritmy založené na IEGM (Boston Scientific Expert Ease™, St. Jude Medical QuickOpt™, Medtronic Adaptive AlgorithmQuick). Proběhlé studie FREEDOM a Adaptive CRT však prokázaly pouze noninferioritu ve srovnání s nominálním či echokardiografickým nastavením [62,105].

Neurčitosti v oblasti VV optimalizace

Optimalizace VV zpoždění dostupnými metodami může zlepšit akutní hemodynamickou odpověď na CRT. Nicméně při dlouhodobém klinickém sledování nebyla prokázána superiorita „optimalizovaného VV zpoždění“ oproti nominální, simultánní biventrikulární stimulaci. To ale neplatí pro optimalizaci VV zpoždění metodou 3D echokardiografie, kde zatím nejsou k dispozici validní data. Existuje několik možných vysvětlení těchto nesrovnalostí ve zjištěných výsledcích.

Metody použité k VV optimalizaci nemusejí být zcela dostatečné k dosažení adekvátní inter- a intra-ventrikulární resynchronizace. Možným příkladem je již zmíněné užití TDI, které je operátor-dependentní. Dalším příkladem jsou algoritmy založené na IEGM, které do svého výpočtu nezahrnují umístění levokomorové elektrody, jež může ovlivnit stupeň preexcitace požadovaný pro maximální resynchronizaci [106]. Dalším metodickým problémem je sled AV a VV optimalizace. Téměř ve všech studiích s VV optimalizací byla nejprve provedena AV optimalizace. Oprávněnost této strategie byla testována ve studii, která testovala 45 různých kombinací AV a VV intervalů. Optimální nastavení identifikovaná touto metodou se výrazně lišilo dle toho, zda bylo nejprve optimalizováno AV či VV zpoždění [107].

Přestože mnoho studií prokázalo hemodynamické zlepšení při VV optimalizaci, toto zlepšení nemusí být dostatečné, aby bylo klinicky významné. Ve studii Mortensen et al. [94] sekvenční stimulace významně zvýšila tepový objem o 20% oproti simultánní stimulaci. Absolutní nárůst byl ale 12 ml, což nemusí být dostatečné k dosažení měřitelných rozdílů v klinických výsledcích.

Jak již bylo zmíněno i výše, optimální VV zpoždění se podobně jako AV zpoždění mění s časem [82,94,96] a s fyzickou námahou [108]. Optimalizovaný VV interval v době implantace biventrikulárního kardiostimulátoru lze při dlouhodobém sledování považovat za pevný, podobně jako nominálně nastavený. Tento problém řešila studie

FREEDOM, kde 1067 náhodně vybraných pacientů bylo randomizováno buď k běžnému nastavení CRT nebo k AV i VV optimalizaci každé 3 měsíce pomocí algoritmu QuickOpt™. Nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi oběma strategiemi ve sledovaných CRT parametrech [62]. Podobně algoritmus Medtronic Adaptive IEGM, který poskytuje prakticky nepřetržitou AV i VV optimalizaci nepřinesl benefit oproti optimalizovaným, nicméně pevným AV i VV zpožděním [105]. Tyto práce naznačují, že frekventní úpravy AV i VV zpoždění nepřináší žádný užitek oproti optimalizaci při implantaci. Nelze však vyloučit, že použité algoritmy byly nedostatečné.

Jak je ze studií patrné, většina nositelů CRT těží z biventrikulární nebo levé komorové stimulace, zejména v přítomnosti LBBB. Je tedy otázka, zda VV optimalizace byla použita u správné populace pacientů. V neselektované populaci VV optimalizace nemusí vést ke zlepšení míry odpovědi, zatímco u pacientů se suboptimální odpovědí či s nonLBBB morfologií by mohla být přínosná. Ve studii Response-HF 65 pacientů, původně nonresponderů k CRT, bylo randomizováno k simultánní nebo VV optimalizovaní biventrikulární kardiostimulaci. Přestože při 9 měsíčním sledování došlo ve větvi s optimalizovaným VV zpožděním k zvýšení počtu CRT responderů o 18,9% oproti větvi s nominálním nastavením, tento rozdíl nebyl statisticky významný. Navíc v kontrolní skupině došlo k 50% nárůstu CRT responderů dle zvolených kritérií [109].

1.7. 3D echokardiografie a dyssynchronie levé komory

Trojrozměrná echokardiografie (3DE) je neinvazivní kardiologická zobrazovací metoda, nabízející možnosti přesného a kvantitativního hodnocení globální a regionální funkce LK. Použitím multifrekvenční sondy typu matrix array tato technika umožňuje z jednoho akustického okna rychle získat dynamický trojrozměrný dataset, který zahrnuje celé srdce. Vedle hodnocení globální funkce LK (objemy a EF LK), poskytuje s použitím speciálního softwaru přesné informace o funkci jednotlivých segmentů LK [110]. Jak bylo opakovaně prokázáno, kvantifikace objemů LK a EF LK pomocí 3DE je přesnější, spolehlivější, více reprodučibilní a bez geometrického zkreslení oproti hodnocení 2D echokardiografií [111].

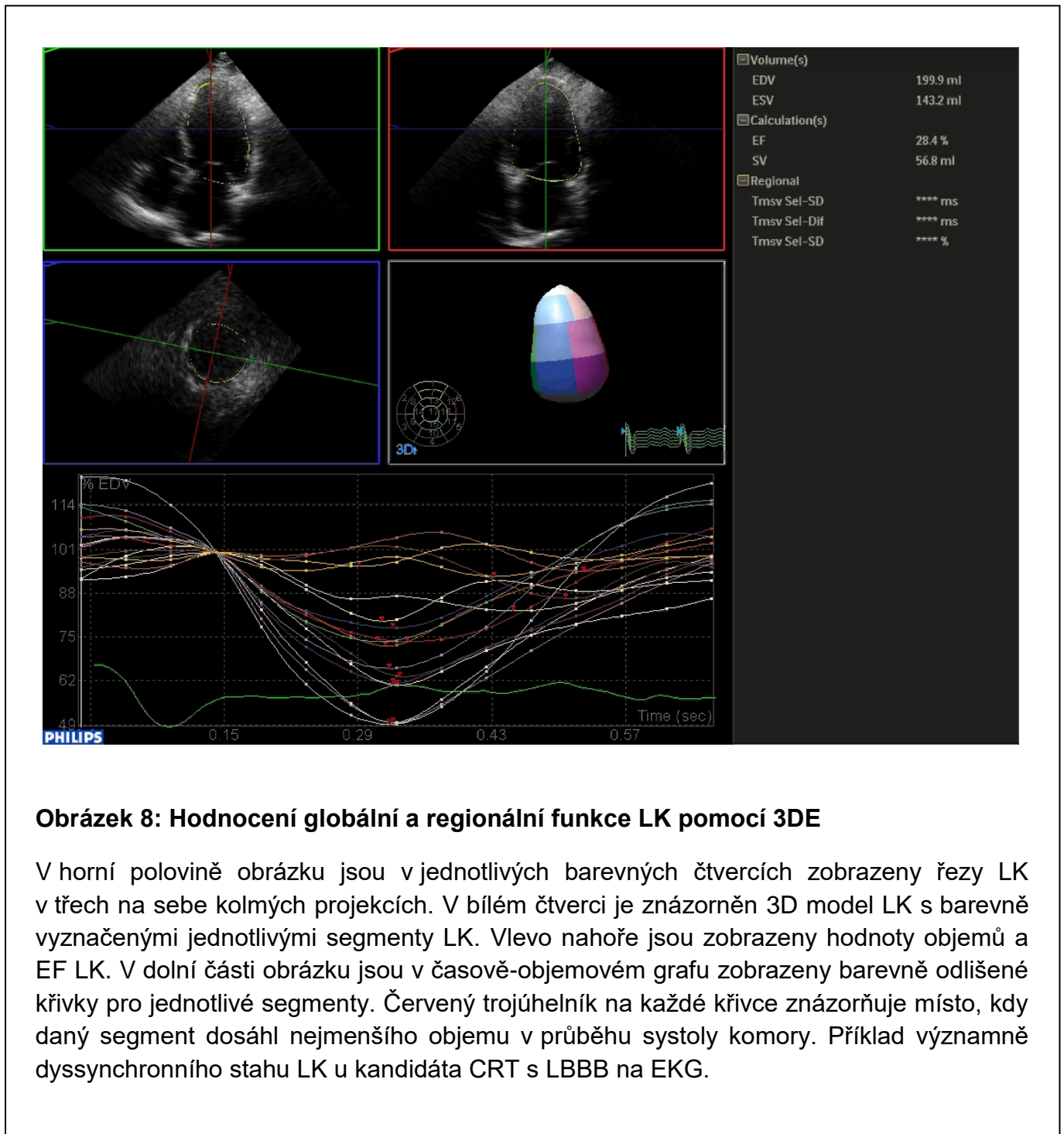
1.7.1. Ukazatele mechanické dyssynchronie, akvizice a hodnocení

Trojrozměrná akvizice celého objemu LK při zachování adekvátního časového a prostorového rozlišení nutná k hodnocení mechanické dyssynchronie LK není při současných technických limitech doporučena provést z jednoho srdečního cyklu. Je obecně doporučeno použít minimálně čtyři srdeční cykly. Pro zlepšení časového rozlišení je celý trojrozměrný objem LK skládán postupně z jednotlivých podobjemů (srdečních cyklů), které jsou softwarově spojeny dohromady. K omezení respiračních pohybových artefaktů je vhodné zadržet dech v průběhu nahrávání datasetu. Dalšími artefakty jsou tzv. „stitching“ artefakty. Podkladem těchto artefaktů je nepravidelný srdeční cyklus, jako například při FS či extrasystolách [111].

Vlastní zpracování nahraného datasetu LK s EKG synchronizací probíhá off-line. Nejprve operátor manuálně označí oblast mitrálního anulu (4 body) a hrotu LK na konci diastoly a systoly. 3D software následně provede semi-automatickou delineaci hranice endokardu v těchto fázích srdečního cyklu. Tuto hranici pak dále sleduje v průběhu srdečního cyklu a vytváří dynamický 3D model LK, z kterého vypočítává konečný diastolický (LVEDv) a systolický (LVESv) objem LK, tepový objem a EF LK. Dále levou komoru rozdělí na 17 segmentů (dle doporučení American Society of Echocardiography [111]). Software na podkladě zadaných bodů mitrálního anulu a hrotu levé komory vytvoří pomyslnou osu LK. Vytvoří virtuální kolmý hranol, kde bází tvoří endokard jednotlivých segmentů LK a boční hranu virtuální osa LK. Jak se v průběhu srdečního cyklu mění objem dutiny LK, tak se mění i objem jednotlivých hranolů. Tyto změny jsou pak graficky znázorněny časově-objemovou křivkou. Pro každý segment je konstruována časově-objemová křivka, která je barevně odlišená (Obr. 8).

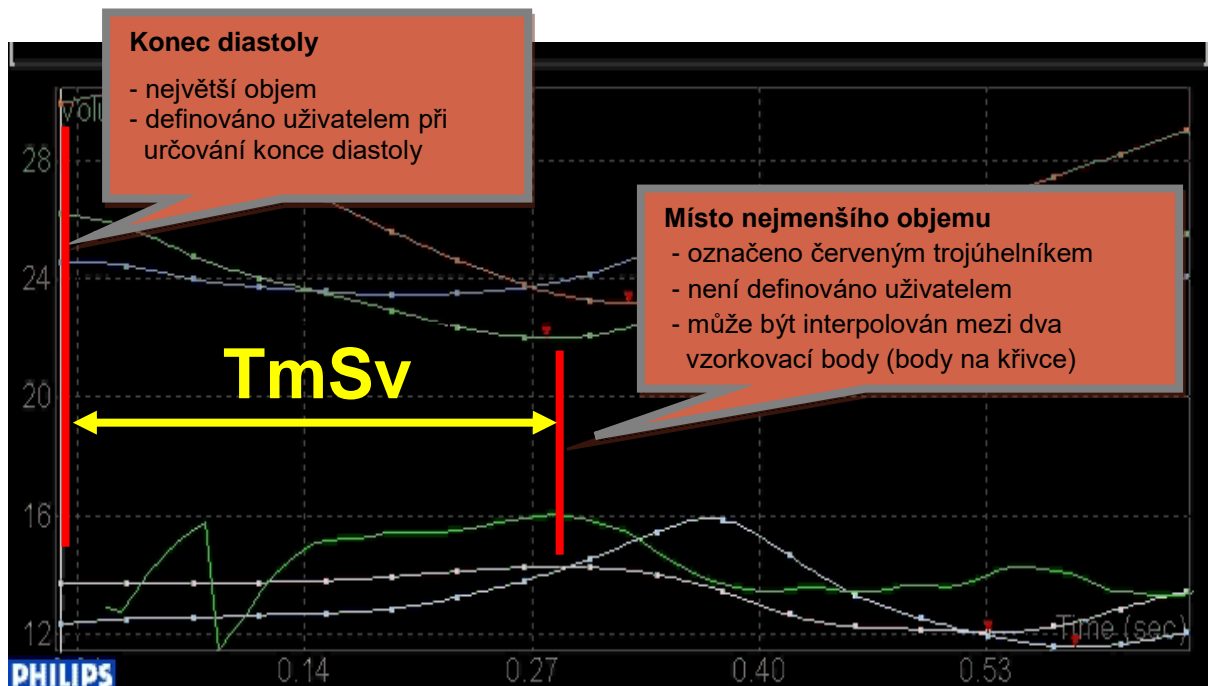
Jednou z možností hodnocení globální dyssynchronie LK pomocí 3DE je tzv. systolic dyssynchrony index (SDI). Hodnocení SDI vychází ze sledování změn objemu jednotlivých segmentů v průběhu srdečního cyklu. SDI je počítán jako standardní odchylka (SD) času potřebného k dosažení minimálního objemu (T_{msv}) v 16 segmentech LK (Obr. 9). Oblast hrotu je ze 17 segmentového modelu

vynechána. K omezení vlivu tepové frekvence je SDI korigován k RR intervalu a vyjádřen v procentech.



Obrázek 8: Hodnocení globální a regionální funkce LK pomocí 3DE

V horní polovině obrázku jsou v jednotlivých barevných čtvercích zobrazeny řezy LK v třech na sebe kolmých projekcích. V bílém čtverci je znázorněn 3D model LK s barevně vyznačenými jednotlivými segmenty LK. Vlevo nahoře jsou zobrazeny hodnoty objemů a EF LK. V dolní části obrázku jsou v časově-objemovém grafu zobrazeny barevně odlišené křivky pro jednotlivé segmenty. Červený trojúhelník na každé křivce znázorňuje místo, kdy daný segment dosáhl nejmenšího objemu v průběhu systoly komory. Příklad významně dyssynchronního stahu LK u kandidáta CRT s LBBB na EKG.



Obrázek 9: Ukázka výpočtu času potřebného k dosažení minimálního objemu jednotlivých segmentů z časově-objemové křivky

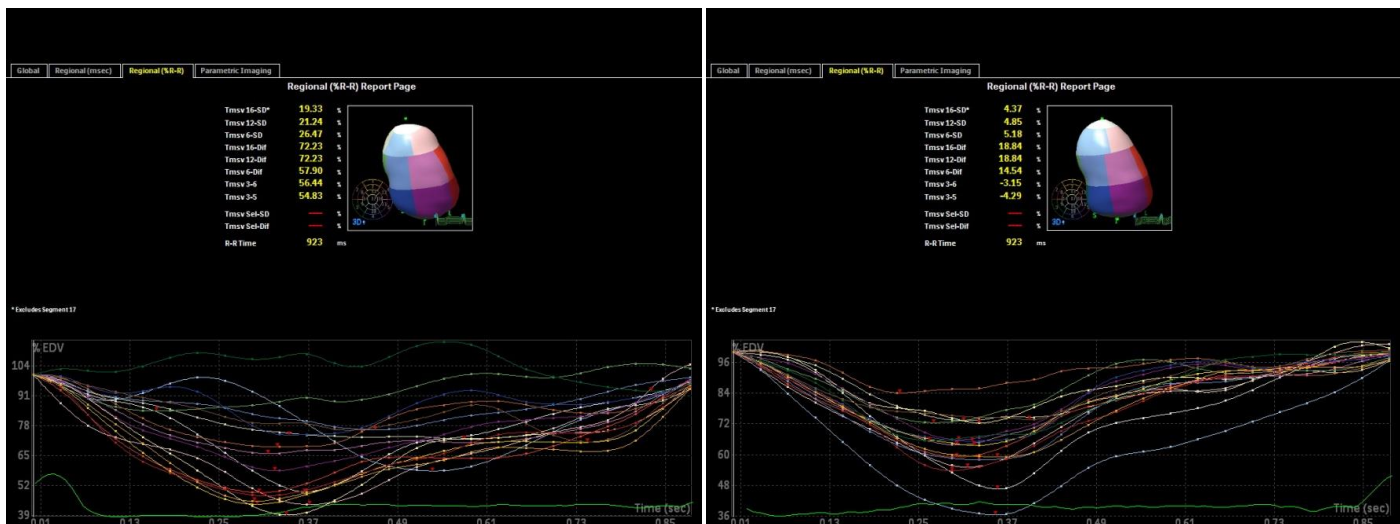
Konec diastoly je vybrán uživatelem při označování mitrálního anulu a hrotu LK na začátku 3D analýzy. Software automaticky označí místo nejmenšího objemu daného segmentu a vypočte tzv. TmSv. Čím více je kontrakce LK dyssynchronní, tím více se budou lišit jednotlivé hodnoty TmSv a tím větší bude hodnota SDI.

TmSv – time to minimal systolic volume.

Metoda byla vyvinuta a testována Kapetanakisem et al. V jejich studii byl SDI signifikantně vyšší ve skupině 143 nemocných s různým stupněm snížené EF LK oproti 78 zdravým dobrovolníkům. Jako arbitrární cutoff hranici pro signifikantní mechanickou dyssynchronii stanovili $SDI > 3 SD$ nad průměr pro zdravé dobrovolníky, což bylo 8.3%. Měření SDI bylo v této studii vysoce reprodučibilní, inter- a intraindividuální koeficient a variabilita byly 0,954 a 6,4% respektive 0,932 a 8.1% [112]. Ve studii Soliman et al. s 90 CRT pacienty, vstupní $SDI > 10\%$ predikoval reverzní remodelaci LK po 12 měsících CRT se senzitivitou 96% a specificitou 88%. Po 12 měsících sledování bylo 76% nemocných responderů k CRT. U responderů došlo k významnému snížení hodnoty SDI oproti nonresponderům [113]. Další práce Kapetanakise et al. u 187 nemocných dospěla k obdobným nálezům. Jimi navržená

cuttoff SDI 10,4% identifikovala přes 90% responderů se specificitou 67%. Při průměrném 7 měsíčním sledování byl SDI dobrým prediktorem klinické a echokardiografické odpovědi na CRT, zatímco šíře QRS komplexu neměla prediktivní schopnost rozlišovat mezi respondéry a nonrespondéry. Echokardiografických responderů bylo v této studii 41.6%. I zde byl zaznamenán významný pokles hodnoty SDI ve skupině responderů (Δ SDI $6,1 \pm 0,66\%$, $p=0,009$) [114]. Vysokou reprodukcibilitu SDI s dobrým inter- a intraobservačním koeficientem potvrdila rozsáhlá metaanalýza provedená Kleijn et al. V této práci byly stanoveny referenční hodnoty SDI pro zdravé subjekty na $2,7 \pm 0,9\%$ a pro nemocné vhodné k CRT na $10,7 \pm 3,6\%$ [115]. Z provedených studií dále vyplývá, že nemocní s vyšší hodnotou SDI mají větší pravděpodobnost příznivé odpovědi na CRT než nemocní s nižší hodnotou [112-115].

Nedostatky této metody vycházejí ze současných technických omezení 3D echokardiografie. Ve srovnání s 2D echokardiografií má 3DE nižší časové a prostorové rozlišení. Stále je silná závislost na kvalitě obrazu. Reprodukovatelnost měření SDI je lepší u pacientů s kvalitním datasetem ve srovnání se středně kvalitním datasetem [113]. SDI je globálním markerem dyssynchronie LK. Neumí rozlišit regionální poruchy kinetiky, není schopen rozlišovat mezi aktivním a pasivním pohybem. Možným omezením je výskyt střihových artefaktů v přítomnosti arytmií, zejména pokud je třeba provést vícenásobnou akvizici. Také není shoda mezi studiiemi v diskriminační hladině SDI pro resynchronizační léčbu [114,116]. Stále neexistuje standardizovaný protokol pro hodnocení SDI mezi dodavateli softwaru [112].



Obrázek 10: Ukázka 3DE analýzy dyssynchronie LK před a po zapnutí CRT

Vlevo výrazně dyssynchronní levá komora. Po zapnutí CRT došlo k významné synchronizaci kontrakce levé komory. Hodnota SDI-16 klesla z 19,33% na 4,37%.

Další možností hodnocení mechanické dyssynchronie pomocí 3DE je speckle tracking. Tento systém pomocí 3D pyramidálního datasetu kvantifikuje deformaci (strain) levé komory a dyssynchronii. Kombinace area strain dyssynchrony indexu (průměrný rozdíl mezi vrcholovou a endsystolickou plošnou deformací odvozenou z 16 segmentů LK) a 3D podélné a obvodové deformace je považována za nejcitlivější vůči změnám funkce myokardu u selhávajícího srdce a poskytuje zevrubnější informace. Omezením 3D speckle tracking je relativně pomalá vzorkovací rychlost, která může omezit analýzu rychlých částí srdečního cyklu, jakou je fáze izovolumické kontrakce a relaxace [117].

1.7.2. Optimalizace VV zpoždění pomocí systolic dyssynchrony indexu

Kromě predikce odpovědi na CRT, byl SDI testován k optimalizaci VV zpoždění. Na toto téma proběhlo několik studií. První, pilotní studií byla studie Sonne et al. V této studii bylo u 26 pacientů AV zpoždění nastaveno pomocí VTI na aortálním ústí při simultánní VV stimulaci. Následně bylo VV zpoždění nastaveno pomocí 3DE, dle nejnižší hodnoty SDI. Po individuálním nastavení biventrikulární stimulace došlo k poklesu SDI z $14,3 \pm 5,5\%$ na $6,1 \pm 2,6\%$ ($p < 0,001$). Pouze 28% nemocných mělo

simultánní VV stimulaci. Nedostatek této studie bylo chybění kontrolní skupiny [118]. Následně autoři provedli randomizovanou, dvojité slepou studii, kam bylo zařazeno 77 nemocných, indikovaných k CRT. Nemocní po optimalizaci AV zpoždění dopplerovskou echokardiografií byli randomizováni k optimalizaci VV zpoždění dle SDI či dle šíře QRS komplexu. Po 3 měsících došlo v 3DE větvi k významnému klinickému (dle NYHA) i echokardiografickému zlepšení (zlepšení EF LK) oproti kontrolní skupině [119]. Studií, zabývajících se optimalizací VV zpoždění u nonresponderů k CRT byla práce Nitsche et al. V této studii bylo VV zpoždění optimalizováno kombinací SDI a EF LK. Pokud reprogramace selhala, byla nemocným zavedena druhá levokomorová elektroda do místa největšího mechanického zpoždění. Po 3 měsících došlo k příznivé klinické odpovědi u 77% a echokardiografické odpovědi u 59% původních nonresponderů [120].

Dosud provedené studie s 3DE optimalizací VV zpoždění hodnotily akutní nebo maximálně tříměsíční odpověď. V dostupné literatuře chybí evidence o střednědobém sledování nemocných indikovaných k CRT s touto metodou optimalizace VV zpoždění. Jak vyplývá ze studie CARE-HF [36] či REVERSE [18], největší změny v objemu LK probíhají v prvním roce. V následujícím roce remodelační procesy v levé komoře pokračují a plného efektu CRT léčby je dosaženo v tomto časovém horizontu.

2. Cíle disertační práce

Hlavní cíl práce:

Na základě vlastních zkušeností a jejich porovnání s literárními údaji zhodnotit význam nejmodernějších parametrů 3D echokardiografie při optimalizaci VV zpoždění v porovnání s klasickými metodami, šíří QRS komplexu, u srdeční resynchronizační léčby.

Specifické cíle práce:

- 1) zhodnotit inter- a intra-individuální variabilitu 3DE hodnocení levé komory.
- 2) porovnat rozdíly v klinických a echokardiografických parametrech před a po implantaci CRT a stanovit počet echokardiografických responderů a nonresponderů v obou skupinách.
- 3) porovnat hodnocení velikosti a EF levé komory pomocí MRI a 3DE.
- 4) zhodnotit použitelnost VV optimalizace dle 3DE v běžné klinické praxi.

3. Soubor nemocných, statistická analýza

3.1. Základní soubor nemocných

Studie probíhala na dvou pracovištích - I. Interní-kardiologická klinika FN Olomouc a Kardiologické oddělení Pardubické krajské nemocnice a.s.

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

Do studie byli prospektivně zařazeni nemocní indikováni k implantaci CRT dle aktuálních doporučení (EF levé komory $\leq 35\%$, New York Heart Association (NYHA) funkční třída II – IV navzdory adekvátní farmakoterapii, šíře QRS komplexu $\geq 120\text{ms}$; dle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) a Evropské asociace srdečního rytmu (EHRA) pro CRT z roku 2013) [40]. Vylučujícími kritérii k zařazení byla permanentní fibrilace síní, významná chlopenní vada, obtížná vyšetřitelnost při echokardiografii a neúspěch zavedení levokomorové elektrody transvenózně.

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

Pacienti byli randomizováni do dvou větví v poměru 1:1. Pacienti s lichým pořadovým číslem byli zařazeni do 1. skupiny (EKG skupina) a se sudým pořadovým číslem do 2. skupiny (3DE skupina). V obou skupinách bylo AV zpoždění nastaveno echokardiograficky, iterativní metodou [121]. VV zpoždění bylo poté v 1. skupině nastaveno elektrokardiograficky (dle šíře QRS komplexu), v 2. skupině pomocí 3D echokardiografie (3DE) dle hodnoty systolic dyssynchrony indexu. V Tabulce 2 jsou uvedeny základní charakteristiky souboru.

Tabulka 2. Základní charakteristika souboru

	EKG skupina (n 31)	3DE skupina (n 32)	<i>P</i> -hodnota
Věk (roky)	69 ± 11	71 ± 9	0,601
Pohlaví mužské	25 (80 %)	22 (69 %)	0,387
NYHA třída 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
QRS (ms)	176 ± 28	168 ± 20	0,263
LBBB	17 (55 %)	21 (66 %)	0,446
Stimulovaný rytmus	9 (29 %)	5 (16 %)	0,237
Enddiastolický objem LK (ml)	288 ± 82	283 ± 67	0,891
Endsystolický objem LK (ml)	214 ± 78	213 ± 61	0,655
EF LK (%)	27 ± 8	25 ± 6	0,335
SDI (%)	15,4 ± 5	16 ± 5,1	0,630
Objem levé síně (ml/m ²)	55 ± 14	57 ± 20	0,891
RVEDd (mm)	41 ± 8	40 ± 7	0,337
s'PK (cm/s)	10,3 ± 2,8	10,1 ± 2,3	0,810
TAPSE (mm)	20 ± 6	22 ± 8	0,483
E + A interval (ms)	359 ± 129	383 ± 154	0,759
Plocha pravé síně (cm ²)	22 ± 7	20 ± 7	0,302
6MWT (m)	323 ± 140	354 ± 140	0,376
MLHFQ	39 ± 17	36 ± 16	0,822
NT-proBNP (ng/L)	6571 ± 6390 5853 (302; 19201) ^a	5007 ± 5371 2807 (438; 8435) ^a	0,594
Kreatinin (μmol/L)	103 ± 30	105 ± 43	0,693
Léčba:			
β blokátory	26 (84 %)	31 (97 %)	0,104
ACEI / AT1 blokátory	24 (77 %)	27 (84 %)	0,536
Diuretika	31 (100 %)	30 (94 %)	0,492
Antagonisté aldosteronu	28 (90 %)	29 (91 %)	0,999
pozice levokomorové elektrody (anteriorně/laterálně/posteriorně/antero- laterálně: n)	7 / 19 / 5 / 0	6 / 19 / 5 / 2	
Q-LV (ms)	148 ± 19	144 ± 26	0,569

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka, počet (procento). NYHA, New York Heart Association; ICHS, Ischemická choroba srdeční; LBBB, blok levého Tawarova raménka; EF, ejekční frakce; LK, levá komora; SDI, systolic dyssynchrony index; RVEDd, rozměr pravé komory na konci diastoly ve čtyřdutinové projekci; s'PK, vrcholová systolická rychlost pohybu boční části trikuspidálního anulu; TAPSE, rozsah exkurzí boční části trikuspidálního anulu v průběhu srdečního cyklu; E + A interval, interval od začátku E vlny po konec A vlny transmitrálního plnění levé komory; 6MWT, 6 minutový test chůze; MLHFQ, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; ACEI, inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu; Q-LV, čas od začátku QRS na povrchových svodech k potenciálu snímanému z levokomorové elektrody.

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

3.2. Vstupní vyšetření, sledované parametry

Před implantací kardiostimulátoru bylo všem nemocným natočeno 12 svodové EKG. Doba trvání QRS byla měřena ručně EKG pravítkem ve svodu II (posun papíru 25 mm/s, amplituda 10 mm). Dále všem nemocným byly před implantací kardiostimulátoru a při kontrole po jednom, 6 a 12 měsících od implantace odebrány standardní amnestické údaje, proveden 6 minutový test chůze (6MWT), vyplněn dotazník kvality života (MLHFQ). Z laboratorních parametrů byla provedena analýza hladiny kreatininu a NT-proBNP. Měření hladiny NT-proBNP bylo na obou pracovištích provedeno imunochemickou metodou.

Rutinní 2D a 3D echokardiografické vyšetření (Philips EPIQ 7) bylo u všech nemocných provedeno při vstupním vyšetření a dále v 1., 6. a 12. měsíci od implantace. 2D i 3D data byla získána transthorakální sondou X5-1. 3D dataset byl standardně nahrán v apikální 4 dutinové projekci na konci klidného výdechu a byl složen z 6 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 off-line analýze (QLab v. 10, 3; DQ-Advanced plugin).

Ve 2D echokardiografii kromě standardních parametrů byla dále hodnocena velikost pravé komory na konci diastoly (RVEDd) v čtyřdutinové projekci. Pomocí pulzní dopplerovské echokardiografie (PWD – Pulse Wave Doppler) bylo měřeno trvání plnění LK v průběhu diastoly (od začátku E vlny po konec A vlny – E + A interval). Pomocí TDI byla měřena vrcholová rychlost pohybu laterální části trikuspidálního anulu v průběhu systoly pravé komory (S_{tri}). Také byl měřen rozsah exkurzí laterální části trikuspidálního anulu v průběhu srdečního cyklu pomocí M modu (tricuspid annular plane excursion – TAPSE). Součástí protokolu bylo i hodnocení objemu levé síně ze standardní apikální čtyř a dvou dutinové projekce pomocí Simpsonovy metody. V 3D echokardiografii byly hodnoceny objemy a EF LK a hodnotu SDI.

Součástí předimplantačního vyšetření bylo i vyšetření srdce pomocí magnetické rezonance (MRI). Cílem bylo korelovat výsledné hodnoty velikosti LK a EF LK z 3DE s touto metodou.

Diagnóza ischemické choroby srdeční (ICHS) byla stanovena v případě asociace systolické dysfunkce levé komory s anamnézou prodělaného infarktu myokardu a/nebo jedné a více perkutánní koronární intervence (balon a/nebo stent) nebo chirurgické revaskularizace.

3.3. Implantace a optimalizace kardiostimulátoru

Implantace kardiostimulátoru

Umístění levokomorové elektrody se řídilo skiaskopicky cestou koronárního sinu. Cílem bylo umístit elektrodu do laterální či posterolaterální srdeční žíly s pokud možno nejdelším Q-LV intervalem. Pozice elektrody byla hodnocena z levé přední šikmé projekce (45°). Výsledné umístění levokomorových elektrod je ukázáno v Tabulce 2. V 94% byla implantována multipolární elektroda, nicméně multipoint pacing použit nebyl. Pravokomorová či defibrilační elektroda byla u 57 nemocných implantována do oblasti midseptu, u 7 do oblasti hrotu PK. Pravosíňová elektroda byla implantována do ouška pravé síně. Přístroj byl následně nastaven na pravokomorovou back-up stimulaci VVI 40.

Bezprostředně po implantaci kardiostimulátoru byla na implantačním sále všem pacientům změřena šíře QRS komplexu při sedmi různých VV intervalech, jednak při simultánní stimulaci (VV zpoždění 0), dále při offset LK v intervalech -20, -40, -60 ms (levá před pravou) a naopak při offset pravé komory (pravá před levou) v intervalech +20, +40, +60 ms. Šíře QRS komplexu byla měřena od první výchylky QRS komplexu po jeho terminální izoelektrickou komponentu ve svodu II, jak bylo popsáno a publikováno Bertinim et al. [102].

Aktivaci a nastavení CRT jsme provedli až po echokardiografickém vyšetření.

Optimalizace CRT

Nastavení CRT jsme provedli v den implantace nebo následující den. Prvním krokem bylo nastavení AV zpoždění pomocí iterativní metody. Všem nemocným bylo nastaveno VV zpoždění na 0 ms. AV zpoždění bylo analyzováno postupně od 180 do 60 ms po 20 ms. Při každém kroku jsme pomocí PWD hodnotili tvar křivky transmitrálního plnění LK. Jakmile došlo ke zkrácení A vlny, AV interval jsme prodlužovali o 10 ms. Jako optimální AV zpoždění bylo vybráno to s maximální separací E a A vlny. Následovalo nastavení VV zpoždění.

Nemocným v EKG skupině, kde se nastavení VV zpoždění řídilo šíří QRS komplexu, bylo jako optimální VV zpoždění nastaveno to s nejužším QRS komplexem získané měřením při implantaci. Po tomto nastavení byl nahrán 3D dataset k hodnocení objemů levé komory, EF LK a SDI bezprostředně po optimalizaci.

Nemocným v 3DE skupině bylo VV zpoždění nastaveno dle hodnoty SDI. SDI byl testován na 7 různých mezikomorových intervalech, jednak při simultánní stimulaci (VV zpoždění 0), dále při časně stimulaci LK před pravou komorou v intervalech -20, -40, -60ms a při předcházení PK před levou komorou v intervalech +20, +40, +60ms. Za optimální byl vybrán interval s nejnižším SDI. Opět bezprostředně po optimalizaci kardiostimulátoru byl nahrán 3D dataset ke zhodnocení objemů levé komory, EF LK a SDI.

Pacienti byli považováni za echokardiografické respondery v případě $\geq 15\%$ redukce endsystolického objemu levé komory ≥ 6 měsíců od implantace kardiostimulátoru [86].

Jako reverzní remodelace levé síně byla považována redukce objemu o $\geq 10\%$ v odstupu ≥ 6 měsíců od implantace přístroje [122].

Na studii se podíleli dva echokardiografisti se zkušenostmi s programováním kardiostimulátorů.

3.4. 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-Whitneyův test. Statistická významnost změny parametrů v čase byla v rámci jednotlivých skupin hodnocena Wilcoxonovým párovým testem. Hodnocení rozdílu mezi 3 skupinami bylo provedeno pomocí Kruskalova-Wallisova testu. 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).

U prvních dvaceti nemocných jsme hodnotili inter- a intraindividuální variabilitu. K tomuto hodnocení byl počítán vnitrotřídní koeficient korelace (ICC – intra-class correlation). Variabilita byla vyjádřena jako absolutní rozdíl mezi dvěma měřeními, dělené průměrem těchto dvou měření. Data byla statisticky zpracována pomocí počítačového programu GraphPad InStat 3 (GraphPad Software, California,USA).

4. Vlastní výsledky

Náběr pacientů probíhal od června 2014 do ledna 2016. Z 85 nemocných vhodných k zařazení do studie 17 nesplnilo vstupní kritéria. Jedenáct mělo perzistující FS, tři významnou chlopenní vadu a tři byli echokardiograficky obtížně vyšetřitelní. Zařazeno bylo 68 nemocných. U 5 nemocných se nepodařilo zavést levokomorovou elektrodu transvenózně a byli odesláni k chirurgické implantaci epikardiálně. Randomizováno bylo celkem 63 konsektivních nemocných a rozděleno do dvou skupin, skupina 1 - EKG skupina (31) s nastavením VV zpoždění dle šíře QRS komplexu a skupina 2 - 3DE skupina (32) s optimalizací VV zpoždění dle SDI (Obr. 11). V základních sledovaných parametrech nebyl mezi oběma skupinami nalezen signifikantní rozdíl (Tabulka 2).

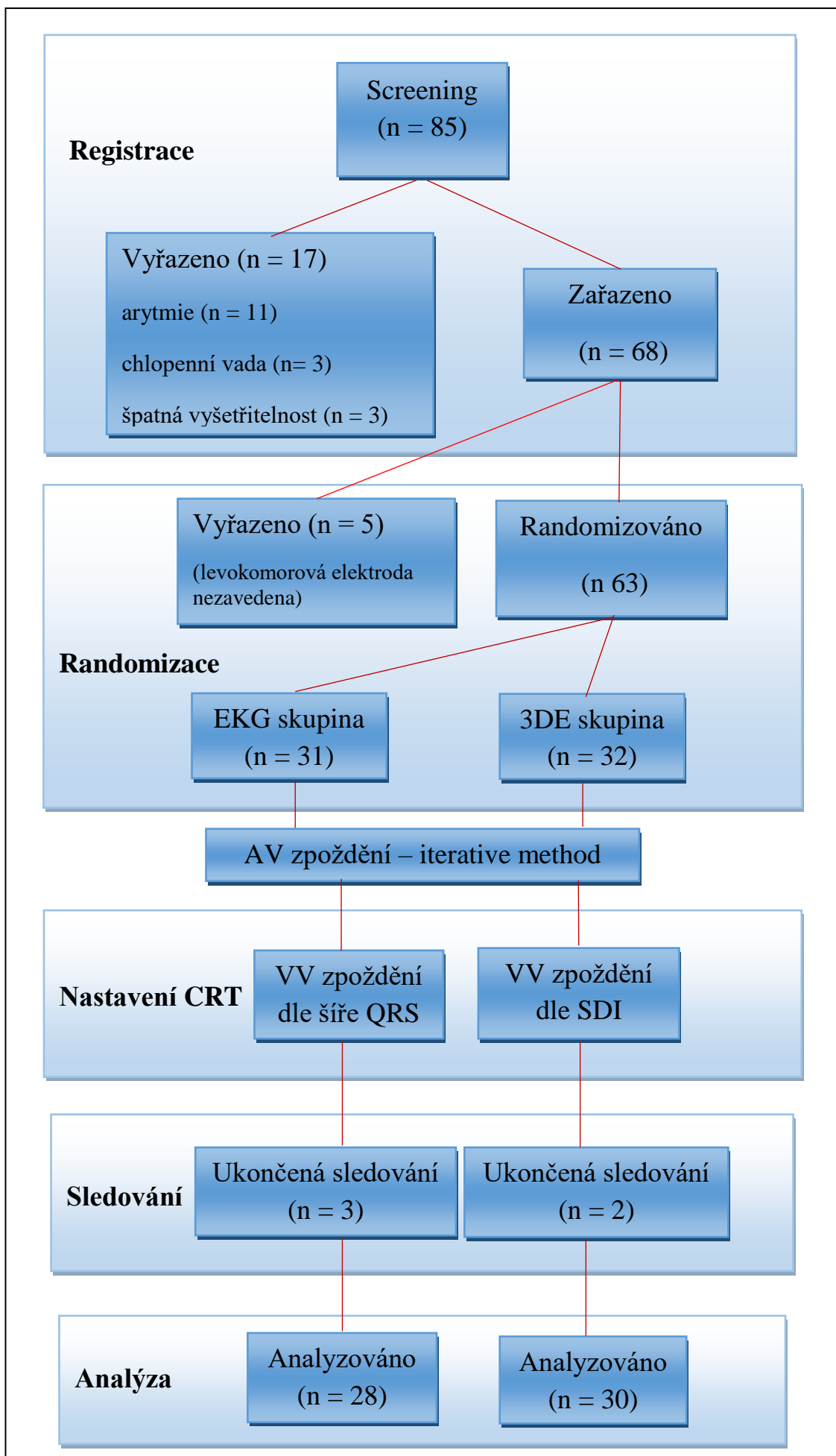
4.1. Výsledné nastavení AV a VV zpoždění

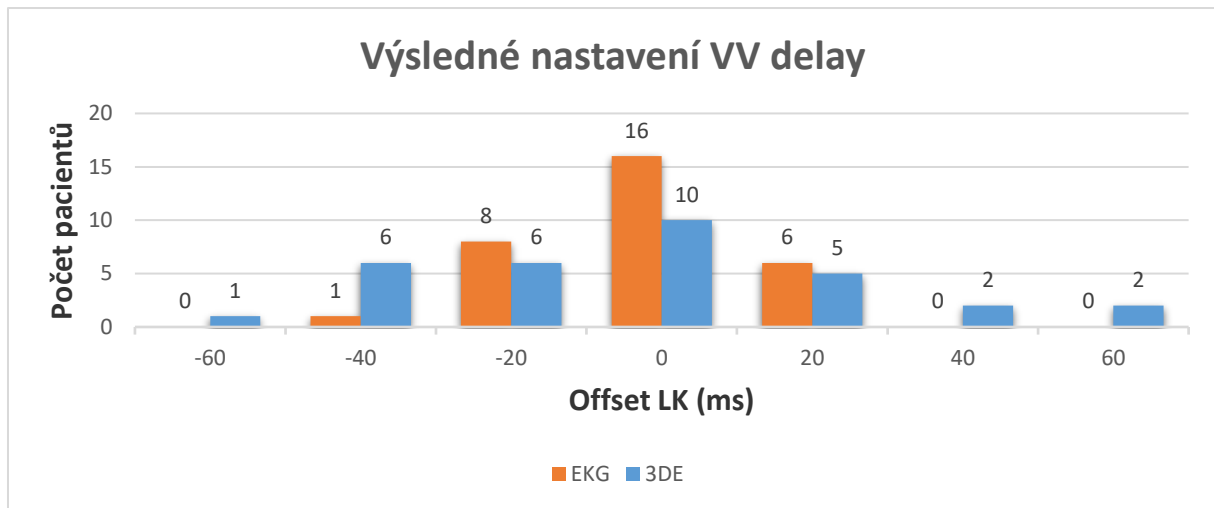
Nastavení AV intervalu bylo u obou skupin podobné (senzované AV zpoždění 117 ± 13 ms vs. 119 ± 24 ms; $P = 0,685$; stimulované AV zpoždění 155 ± 19 ms vs. 158 ± 23 ms; $P = 0,739$). Výsledné prodloužení diastolického plnění LK hodnocené změnou E + A intervalu bylo v obou skupinách taktéž srovnatelné ($+ 45,5 \pm 107,4$ vs. $29 \pm 111,8$ ms; $P = 0,696$). Výsledné nastavení VV zpoždění je detailně zobrazeno v Grafu 1.

4.2. Změny sledovaných parametrů při kontrole po 1 měsíci

Bezprostředně po optimalizaci CRT došlo v obou skupinách k významnému zúžení QRS komplexu (EKG skupina: 176 ± 28 ms vs. 134 ± 18 ms; $P < 0,001$; 3DE skupina: 168 ± 20 ms vs. 142 ± 21 ms; $P < 0,001$), s trendem k většímu zúžení v EKG skupině ($- 40 \pm 20$ ms vs. -26 ± 24 ms; $P = 0,052$). V obou skupinách též došlo k okamžitému zlepšení sledovaných echokardiografických parametrů, především k redukci SDI, LVESv a zlepšení EF levé komory. Nastolený trend přetrvával i při kontrolním vyšetření po jednom měsíci. V klinické i echokardiografické odpovědi se obě skupiny po 1 měsíci nelišily, k významnému poklesu NTpro-BNP došlo pouze v EKG skupině (Tab. 3, Graf 1,2,3).

Obrázek 11. Vývojový diagram studie





Graf 1. Nastavení VV delay u EKG skupiny (levé sloupce) a 3DE skupiny (pravé sloupce)

Offset LK: simultánní stimulace (VV = 0 ms), preaktivace pravé komory (20, 40, 60 ms), preaktivace levé komory (-20, -40, -60 ms).

4.3. Změny sledovaných parametrů při kontrole po 6 a 12 měsících

Procento biventrikulární stimulace bylo při kontrole po 12 měsících v obou skupinách podobné: $96 \pm 7\%$ v EKG a $96 \pm 8\%$ v 3DE skupině ($P = 0,639$). Podobně nebyl rozdíl v tepové frekvenci mezi oběma skupinami při kontrole v 6. a 12. měsíci (6. měsíc 72 ± 10 vs. 68 ± 8 tepů/min., $P = 0,120$; 12. měsíc 73 ± 9 vs. 70 ± 10 tepů/min., $P = 0,076$).

V odstupu 6 a 12 měsíců došlo v obou dvou skupinách ke statisticky významnému zlepšení ve všech echokardiografických, klinických (NYHA třída, MLHFQ, 6MWT) a laboratorních parametrech, vyjma nesignifikantního zlepšení v 6MWT v 6. měsíci a poklesu NT-proBNP v 12 měsíci, oba případy v 3DE skupině (Graf 2,3,4). Mezi skupinami nebyl zaznamenán významný rozdíl v absolutních změnách jak echokardiografických, tak i klinických a laboratorních parametrů (Tab. 4).

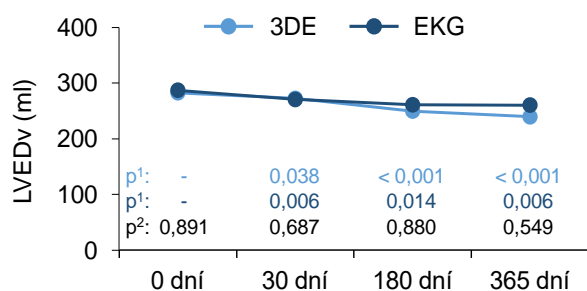
Tabulka 3. Porovnání vývoje v EKG a 3DE skupině bezprostředně po optimalizaci a po 1 měsíci

	<i>Po optimalizaci</i>			<i>1 měsíc</i>		
	EKG skupina (n)	3DE skupina (n)	<i>P</i> -hodnota	EKG skupina (n)	3DE skupina (n)	<i>P</i> -hodnota
LVEDv (ml)	- 3 ± 81 (31)	- 9 ± 64 (32)	0,577	-20 ± 37 (28)	-13 ± 36 (31)	0,595
LVESv (ml)	- 9 ± 79 (31)	- 20 ± 60 (32)	0,132	-24 ± 40 (28)	-27 ± 36 (31)	0,976
EF LK (%)	3 ± 7,9 (31)	6 ± 6,2 (32)	0,105	4,3 ± 8,0 (28)	6,9 ± 7,6 (31)	0,186
SDI (%)	- 5,1 ± 5,2 (31)	- 5,5 ± 4,8 (32)	0,821	-5,0 ± 6,3 (28)	-5,7 ± 7,0 (31)	0,616
Objem LS (ml)				-4,4 ± 9,9 (28)	-4,4 ± 13,3 (31)	0,988
NYHA třída				-0,6 ± 0,4 (29)	-0,5 ± 0,4 (31)	0,177
6MWT (m)				77 ± 80 (25)	73 ± 98 (25)	0,763
MLHFG				-11 ± 14 (29)	-10 ± 22 (31)	0,784
NT-proBNP (ng/L)				-3 326 ± 4 691 -1 849 ^a [-14 617; 763] (25)	-941 ± 5 165 -217 ^a [-15 785; 6 987] (31)	0,019
Kreatinin (μmol/L)				7 ± 24 (27)	12 ± 30 (30)	0,810

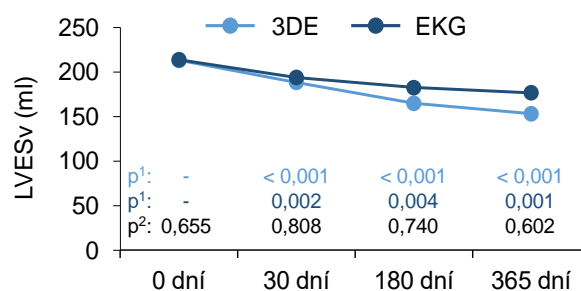
Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka, $p \leq 0,05$ statisticky významné. LVEDv, objem levé komory na konci diastoly; LVESv, objem levé komory na konci systoly; EF, ejekční frakce; LK, levá komora; SDI, systolic dyssynchrony index; LS, levá síň; NYHA, New York Heart Association; 6MWT, 6 minutový test chůze; MLHFG, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire.

^a *U parametrů s výrazně asymetrickým rozložením hodnot je doplněn navíc medián [5. percentil; 95. percentil].*

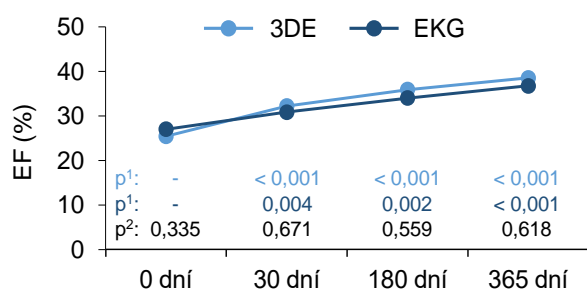
Vývoj průměrné hodnoty LVEDv (ml)



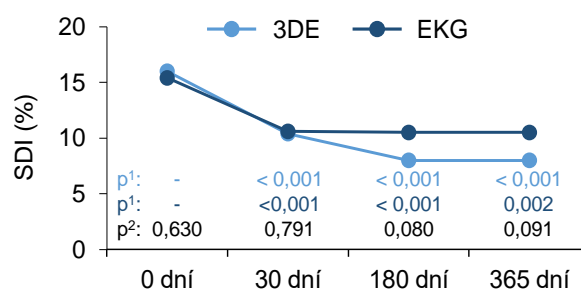
Vývoj průměrné hodnoty LVESv (ml)



Vývoj průměrné hodnoty EF (%)



Vývoj průměrné hodnoty SDI (%)

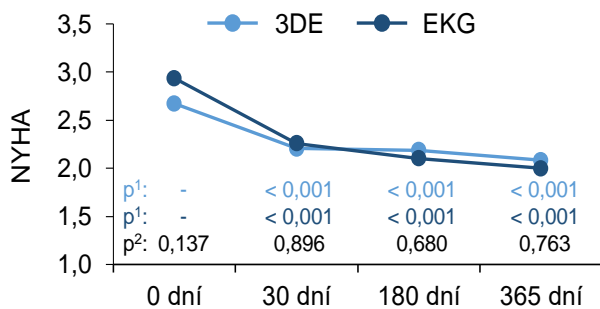


Graf 2. Vývoj echokardiografických parametrů hodnoceno trojrozměrnou echokardiografií při vstupu a dále v 1., 6., a 12. měsíci

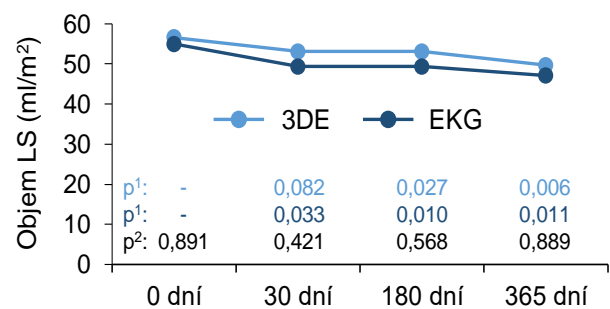
LVEDv, objem levé komory na konci diastoly; LVESv, objem levé komory na konci systoly; EF, ejekční frakce; LK, levá komora; SDI, systolic dyssynchrony index.

Uvedena je ¹p-hodnota Wilcoxonova párového testu pro významnost změny od vstupního vyšetření zvlášť pro 3DE skupinu (světle modrá) a EKG skupinu (tmavě modrá) a ²p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu porovnávající hodnoty v daném časovém bodě u pacientů s optimalizací mezikomorového zpoždění pomocí 3DE vs. EKG.

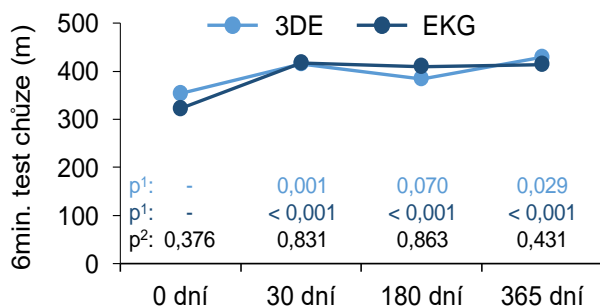
Vývoj průměrné hodnoty třídy NYHA



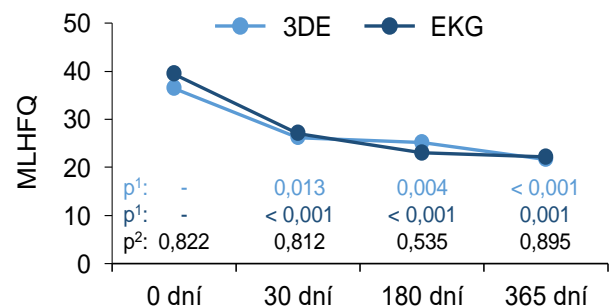
Vývoj průměrného objemu LS (ml/m²)



Vývoj průměrné hodnoty 6 minutový test chůze



Vývoj průměrné hodnoty dotazníku MLHFQ

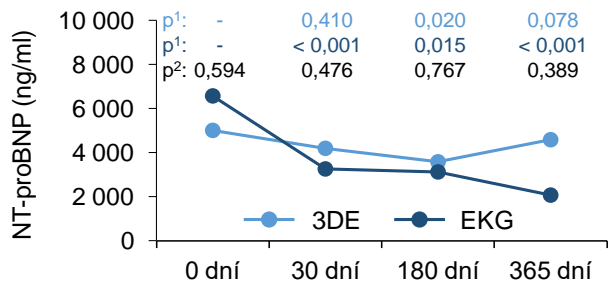


Graf 3. Vývoj echokardiografických a klinických parametrů při vstupu a dále v 1., 6., a 12. měsíci

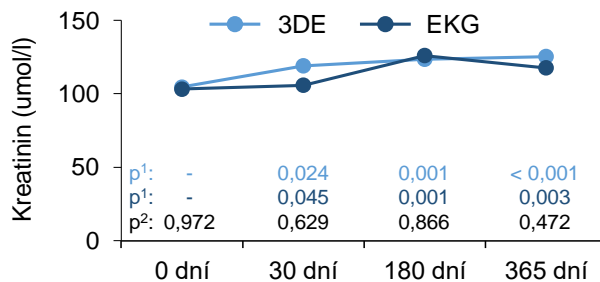
NYHA, New York Heart Association; LS, levá síň; 6MWT, 6ti minutový test chůze; MLHFQ, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire.

Uvedena je ¹p-hodnota Wilcoxonova párového testu pro významnost změny od vstupního vyšetření zvlášť pro 3DE skupinu (světle modrá) a EKG skupinu (tmavě modrá) a ²p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu porovnávající hodnoty v daném časovém bodě u pacientů s optimalizací mezikomorového zpoždění pomocí 3DE vs. EKG.

Vývoj průměrné hladiny NT-proBNP (ng/ml)



Vývoj průměrné hladiny kreatininu (umol/l)



Graf 4. Vývoj laboratorních parametrů při vstupu a dále v 1., 6., a 12. měsíci

Uvedena je ¹p-hodnota Wilcoxonova párového testu pro významnost změny od vstupního vyšetření zvlášť pro 3DE skupinu (světle modrá) a EKG skupinu (tmavě modrá) a ²p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu porovnávající hodnoty v daném časovém bodě u pacientů s optimalizací mezikomorového zpoždění pomocí 3DE vs. EKG.

Tabulka 4. Porovnání vývoje v EKG a 3DE skupině po 6 a 12 měsících

	6 měsíců			12 měsíců		
	EKG skupina (n)	3DE Skupina (n)	P-hodnota	EKG skupina (n)	3DE skupina (n)	P-hodnota
LVEDv (ml)	- 28 ± 51 (30)	- 34 ± 44 (32)	0,554	- 30 ± 50 (28)	- 44 ± 54 (30)	0,207
LVESv (ml)	- 33 ± 55 (30)	- 48 ± 43 (32)	0,367	- 41 ± 55 (28)	- 61 ± 51 (30)	0,111
EF LK (%)	7,3 ± 10,9 (30)	10,2 ± 9,4 (32)	0,210	10,1 ± 10,6 (28)	13,0 ± 9,9 (30)	0,213
SDI (%)	- 5,2 ± 6,2 (29)	- 7,9 ± 6,4 (31)	0,096	- 5,2 ± 7,1 (28)	- 8,2 ± 6,9 (30)	0,099
Objem LS (ml)	- 6,5 ± 12,5 (30)	- 4,3 ± 10,2 (32)	0,563	- 6,6 ± 12,5 (28)	- 7,0 ± 12,8 (30)	0,870
NYHA třída	- 0,8 ± 0,6 (30)	- 0,5 ± 0,5 (32)	0,061	- 0,8 ± 0,5 (28)	- 0,6 ± 0,6 (30)	0,120
6MWT (m)	75 ± 94 (27)	43 ± 100 (25)	0,172	76 ± 85 (25)	41 ± 87 (23)	0,129
MLHFG	- 15 ± 15 (30)	- 11 ± 19 (32)	0,657	- 14 ± 18 (28)	- 15 ± 17 (30)	0,620
NT-proBNP (ng/L)	- 3152 ± 7566 - 1110 ^a [-15700; 3258] (30)	- 1424 ± 7208 - 1094 ^a [-16798; 3046] (32)	0,414	- 4484 ± 5841 - 2615 ^a [-15189; 521] (28)	- 254 ± 12553 - 866 ^a [-16607; 10250] (30)	0,153
Kreatinin (μmol/L)	24 ± 34 (30)	19 ± 32 (32)	0,855	18 ± 28 (28)	21 ± 26 (30)	0,294

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka, $p \leq 0,05$ statisticky významné.

LVEDv, objem levé komory na konci diastoly; LVESv, objem levé komory na konci systoly; EF, ejekční frakce; LK, levá komora; SDI, systolic dyssynchrony index; LS, levá síň; NYHA, New York Heart Association; 6MWT, 6ti minutový test chůze; MLHFG, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire.

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

Jak již bylo dříve uvedeno, pokles hodnoty NT-proBNP byl při kontrole po 1 měsíci významně větší pouze v EKG skupině. Při kontrole po 6 resp. 12 měsících přetrvával i nadále trend k většímu poklesu tohoto peptidu v EKG skupině a při kontrole po 12 měsících došlo v 3DE skupině naopak k jeho nárůstu (viz. Graf 3). Vysvětlením tohoto vývoje je vzestup hodnoty NT-proBNP u non-responderů v 3DE skupině. Zatímco hodnota NT-proBNP je ve 12 měsíci u responderů v obou skupinách srovnatelná, u non-responderů došlo k významnému vzestupu v 3DE skupině (3168 ± 3105 vs. 10429 ± 18766 ng/l), podrobněji viz Tabulka 5.

4.4. Sledování parametrů v definovaných podskupinách

Počet echokardiografických responderů byl po 12 měsících v obou skupinách podobný ($n = 17$ (60%) vs. $n = 20$ (66%); $P = 0,786$). Ve vstupních echokardiografických, klinických i laboratorních hodnotách nebyl mezi respondery a nonrespondery v obou skupinách rozdíl, pouze rozdíl v hodnotě SDI byl na hranici statistické významnosti. Po 12 měsících došlo ve skupině responderů k významnému zlepšení všech sledovaných parametrů, u nonresponderů pouze v některých klinických parametrech (Tab. 5). Změna šíře QRS komplexu byla významně větší pouze v EKG skupině (respondeři vs. non-respondeři: EKG skupina $-48,5 \pm 20,3$ vs. $-31,9 \pm 11,4$; $P 0,042$. 3DE skupina $-22,1 \pm 24,8$ vs. $-30,7 \pm 22,4$; $P 0,661$).

Porovnávali jsme též nemocné s ischemickou a neischemickou příčinou dysfunkce levé komory a dále nemocné s různou vstupní morfologií QRS komplexu: nemocní s LBBB, vstupně se stimulovaným rytmem a tzv. non-LBBB. U nemocných s neischemickou dysfunkcí LK bylo numericky více responderů a trend k větší redukci objemů LK oproti nemocným s ICHS. V ostatních sledovaných parametrech nebyl významný rozdíl mezi skupinami (Tab. 6,7). Podobně u nemocných s LBBB a stimulovaným rytmem byl opět trend k větší reverzní remodelaci LK a ke zlepšení i v ostatních sledovaných parametrech (Tab. 8). Celkový počet echokardiografických responderů byl ve skupině s LBBB 23 (60%), ve skupině se stimulovaným rytmem 9 (69%) a ve skupině non-LBBB 5 (48%), $P = 0.675$. Vzhledem k malému zastoupení nemocných s nonLBBB a stimulovaným rytmem ($n < 10$) nebylo zde vzájemné srovnání statisticky spolehlivě hodnotitelné (Tab. 8).

Dále jsme hodnotili reverzní remodelaci levé síně. Tento údaj může poskytnout další prognostickou informaci stran stanovení odpovědi na CRT. Počet nemocných s reverzní remodelací levé síně byl v obou skupinách obdobný ($n = 15$ (50%) vs. 15 (53%); $P = 0.799$). V EKG a 3DE skupině jsme konkordanci v reverzní remodelaci mezi levou komorou a levou síní zaznamenali u 12 (43%) resp. 12 (40%) a diskordanci u 8 (28%) resp. 11 (36%) pacientů.

Součástí protokolu bylo i vyšetření srdce pomocí MRI. Celkem jsme vyšetřili touto metodou pouze 23 nemocných. U 14 nemocných jsme toto vyšetření nemohli provést pro přítomnost kardiostimulátoru a u dalších 26 nemocných byly příčiny různé

(klaustrofobie, dušnost vleže na zádech, odmítnutí vyšetření, technické problémy). Při porovnávání naměřených hodnot objemů levé komory a EF LK pomocí 3D echokardiografií a MRI, 3D echokardiografie významně podhodnocovala hodnoty objemů LK. Naopak v hodnotě EF LK nebyl mezi oběma metodami rozdíl (Tab. 9).

Průměrná délka sledování ve studii byla $13,8 \pm 1,8$ měsíců (IQR 12 - 15 měsíců). Počet nemocných, kteří zemřeli či byli hospitalizováni z jakékoliv příčiny, bylo 8 v obou skupinách (25,8% v EKG skupině a 25% v 3DE skupině, $P = 1.000$). Pět nemocných zemřelo (8% celého souboru). V EKG skupině zemřeli tři nemocní, dva v 3DE skupině. Pět nemocných bylo hospitalizováno pro srdeční selhání, jeden v EKG skupině, čtyři v 3DE skupině. Devět nemocných bylo hospitalizováno z ostatních kardiovaskulárních příčin: arytmogenní příhoda s nutností elektrické léčby u pěti nemocných (tři v EKG skupině, dva v 3DE skupině; $P = 0,704$), supraventrikulární tachyarytmie u dvou (oba v EKG skupině), akutní koronární syndrom u jednoho (EKG skupina) a neselektivní ablace AV junkce u jednoho (3DE skupina). Jeden nemocný z EKG skupiny byl hospitalizován pro jaterní selhání. Zaznamenali jsme i více než jednu hospitalizaci na pacienta.

4.5. Inter a intraindividuální variabilita

Inter- a intraindividuální variabilita byla celkově následující:

Interindividuální variabilita pro LVEDv, LVESv a EF LK byla $4,5 \pm 4\%$, $4,1 \pm 3\%$ a $9,4 \pm 7\%$. ICC koeficient byl 0,97 pro LVEDv, 0,98 pro LVESv a 0,96 pro EF LK. Pro SDI byla interindividuální variabilita 15,2%, ICC 0,95.

Intraindividuální variabilita pro LVEDv, LVESv a EF LK byla $3,2 \pm 2\%$, $2,6 \pm 2\%$ a $3,8 \pm 3\%$. ICC koeficient byl 0,98 pro LVEDv, 0,98 pro LVESv a 0,97 pro EF LK. Pro SDI byla intraindividuální variabilita 11,2%, ICC 0,96.

Tabulka 5. Echokardiografické a klinické parametry u echokardiografických responderů a nonresponderů při vstupu a kontrole po 12 měsících

	<i>EKG skupina</i>			<i>3DE skupina</i>		
	Respondeři (n = 17)	Nonrespondeři (n = 11)	<i>P</i> -hodnota	Respondeři (n = 20)	Nonrespondeři (n = 10)	<i>P</i> -hodnota
LVEDv (ml)						
vstup	271 ± 76	321 ± 95	0,213	292 ± 64	269 ± 78	0,567
kontrola	212 ± 60	336 ± 111	0,002	220 ± 72	280 ± 80	0,065
LVESv (ml)						
vstup	199 ± 77	247 ± 80	0,070	221 ± 60	199 ± 67	0,416
kontrola	124 ± 60	258 ± 108	< 0,001	130 ± 63	200 ± 64	0,009
EF (%)						
vstup	28 ± 9	24 ± 5	0,094	25 ± 6	26 ± 8	0,390
kontrola	44 ± 12	25 ± 7	< 0,001	43 ± 11	29 ± 5	< 0,001
SDI (%)						
vstup	17,3 ± 4,2	12,4 ± 5,4	0,060	17,6 ± 4,8	13,0 ± 3,7	0,083
kontrola	8,2 ± 4,1	13,9 ± 6,4	0,025	5,9 ± 3,5	12,2 ± 4,9	0,001
Objem LS (ml/m ²)						
vstup	52 ± 16	56 ± 12	0,525	56 ± 23	58 ± 17	0,582
kontrola	42 ± 18	56 ± 15	0,012	46 ± 16	57 ± 19	0,172
RVEDd (mm)						
vstup	40 ± 8	41 ± 8	0,637	40 ± 7	39 ± 7	0,758
kontrola	38 ± 5	41 ± 8	0,654	38 ± 5	43 ± 6	0,052
s'PK (cm/s)						
vstup	11 ± 2,2	9,2 ± 2,2	0,081	9,7 ± 2,5	13,5 ± 2,1	0,076
kontrola	11,9 ± 2,7	10,6 ± 3,2	0,194	11,7 ± 2,7	9,9 ± 2,3	0,060
TAPSE (mm)						
vstup	21 ± 6	19 ± 6	0,494	22 ± 9	21 ± 5	0,735
kontrola	22 ± 5	19 ± 4	0,194	22 ± 4	19 ± 6	0,102
NYHA třída						
vstup	2,5 ± 0,6	2,5 ± 0,5	0,667	2,4 ± 0,5	2,7 ± 0,5	0,667
kontrola	1,6 ± 0,6	2,1 ± 0,8	0,157	1,7 ± 0,7	2,8 ± 0,8	0,174
6MWT (m)						
vstup	350 ± 154	278 ± 119	0,236	368 ± 141	350 ± 146	0,677
kontrola	433 ± 131	384 ± 102	0,329	458 ± 101	370 ± 163	0,198
MLHFG						
vstup	38 ± 16	35 ± 15	0,729	33 ± 14	43 ± 18	0,118
kontrola	20 ± 17	26 ± 15	0,212	18 ± 11	29 ± 16*	0,064
NT-proBNP (ng/L)						
vstup	6872 ± 7212	6121 ± 6177	0,913	5508 ± 6534	3267 ± 1258	0,628
kontrola	1425 ± 1526	3168 ± 3105	0,056	1508 ± 1457	10429 ± 18766	0,005
Šíře QRS (ms)						
vstup	184 ± 30	171 ± 20	0,209	167 ± 17	168 ± 27	0,982
kontrola	132 ± 19	138 ± 19	0,873	144 ± 25	137 ± 14	0,234

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka, $p \leq 0,05$ statisticky významné.

LVEDv, objem levé komory na konci diastoly; LVESv, objem levé komory na konci systoly; EF, ejekční frakce; LK, levá komora; SDI, systolic dyssynchrony index; LS, levá síň; NYHA, New York Heart Association; 6MWT, 6ti minutový test chůze; MLHFQ, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; RVEDd, rozměr pravé komory na konci diastoly ve čtyřdutinové projekci; s'PK, vrcholová systolická rychlost pohybu boční části trikuspidálního anulu; TAPSE, rozsah exkurzí boční části trikuspidálního anulu v průběhu srdečního cyklu.

** $P < 0.05$ pro změny v 12 měsíci, ** $P < 0.001$ pro změny v 12 měsíci.*

Tabulka 6. Pacienti s prokázanou ICHS a bez ICHS v EKG skupině, porovnání vývoje po 6 a 12 měsících

	n	ICHS (18)	n	non-ICHS (13)	P-hodnota
Absolutní změna: vstup vs. kontrola po 6 měsících					
3DE LVEDv (ml)	17	-23 ± 52	13	-34 ± 51	0,558
3DE LVESv (ml)	17	-22 ± 54	13	-48 ± 54	0,137
3DE EF (%)	17	3,7 ± 10,1	13	12,1 ± 10,3	0,034
3DE SDI (%)	16	-3,5 ± 5,7	13	-7,2 ± 6,4	0,136
Objem LS (ml/m ²)	17	-7,0 ± 13,1	13	-5,7 ± 12,2	0,530
NYHA	17	-0,8 ± 0,7	13	-0,8 ± 0,6	0,931
6MWT (m)	15	82 ± 101	12	66 ± 88	0,696
MLHFQ	17	-14 ± 13	13	-15 ± 18	0,967
NT-proBNP (ng/l)	17	-3 765 ± 9 373 -2 696 ^a (-17 110; 23 664)	13	-2 350 ± 4 470 -234 ^a (-13 173; 1 916)	0,202
Hladina kreatininu (umol/l)	17	32 ± 39	13	12 ± 24	0,079
Absolutní změna: vstup vs. kontrola po 1 roce					
Respondeři	7	41,2 %	7	53,8 %	0,713
3DE LVEDv (ml)	15	-22 ± 44	13	-39 ± 57	0,475
3DE LVESv (ml)	15	-29 ± 48	13	-55 ± 61	0,279
3DE EF (%)	15	7,2 ± 10,0	13	13,4 ± 10,7	0,107
3DE SDI (%)	15	-3,7 ± 7,4	13	-6,9 ± 6,6	0,240
Objem LS (ml/m ²)	15	-6,8 ± 11,4	13	-6,3 ± 14,1	0,764
NYHA	15	-0,6 ± 0,5	13	-1,1 ± 0,4	0,013
6MWT (m)	13	90 ± 105	12	61 ± 58	0,683
MLHFQ	15	-12 ± 19	12	-16 ± 18	0,625
NT-proBNP (ng/l)	14	-5 799 ± 6 531 -5 102 ^a (-15 941; 6 814)	10	-2 642 ± 4 374 -327 ^a (-12 410; 521)	0,101
Hladina kreatininu (umol/l)	15	20 ± 34	12	15 ± 18	0,591

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka, $p \leq 0,05$ statisticky významné.

ICHS – Ischemická choroba srdeční, LVEDv, objem levé komory na konci diastoly; LVESv, objem levé komory na konci systoly; EF, ejekční frakce; LK, levá komora; SDI, systolic dyssynchrony index; LS, levá síň; NYHA, New York Heart Association; 6MWT, 6ti minutový test chůze; MLHFQ, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire;

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

Tabulka 7. Pacienti s prokázanou ICHS a bez ICHS v 3DE skupině, porovnání vývoje po 6 a 12 měsících

	n	ICHS (12)	n	Non-ICHS (20)	P-hodnota
Absolutní změna: vstup vs. kontrola po 6 měsících					
3DE LVEDv (ml)	12	-12 ± 32	20	-48 ± 45	0,017
3DE LVESv (ml)	12	-28 ± 28	20	-61 ± 46	0,039
3DE EF (%)	12	7,8 ± 8,2	20	11,6 ± 10,0	0,251
3DE SDI (%)	11	-5,2 ± 6,8	20	-9,3 ± 5,8	0,103
Objem LS (ml/m ²)	12	-1,6 ± 11,2	20	-5,9 ± 9,5	0,349
NYHA	12	-0,4 ± 0,5	20	-0,5 ± 0,5	0,570
6MWT (m)	10	29 ± 122	15	53 ± 86	0,173
MLHFQ	12	-10 ± 22	20	-12 ± 18	0,711
NT-proBNP (ng/l)	12	-2 622 ± 6 052 -598 ^a (-19 100; 3 046)	20	-706 ± 7 882 -1 094 ^a (-12 380; 15 276)	0,846
Hladina kreatininu (umol/l)	12	0 ± 29	20	31 ± 28	0,007
Absolutní změna: vstup vs. kontrola po 1 roce					
Respondeři	5	50,0 %	15	75,0 %	0,231
3DE LVEDv (ml)	10	-14 ± 50	20	-60 ± 49	0,043
3DE LVESv (ml)	10	-36 ± 46	20	-73 ± 50	0,071
3DE EF (%)	10	11,8 ± 10,7	20	13,6 ± 9,8	0,344
3DE SDI (%)	10	-6,3 ± 6,0	20	-9,1 ± 7,3	0,312
Objem LS (ml/m ²)	10	-8,8 ± 14,1	20	-6,1 ± 12,4	0,415
NYHA	10	-0,6 ± 0,6	20	-0,6 ± 0,5	0,999
6MWT (m)	8	54 ± 102	15	34 ± 80	0,795
MLHFQ	10	-16 ± 14	20	-14 ± 18	0,860
NT-proBNP (ng/l)	10	-2 961 ± 6 504 -1 028 ^a (-18 510; 3 579)	19	1 171 ± 14 756 -866 ^a (-16 607; 57 926)	0,927
Hladina kreatininu (umol/l)	10	9 ± 33	19	28 ± 19	0,191

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka, $p \leq 0,05$ statisticky významné.

ICHS – Ischemická choroba srdeční, LVEDv, objem levé komory na konci diastoly; LVESv, objem levé komory na konci systoly; EF, ejekční frakce; LK, levá komora; SDI, systolic dyssynchrony index; LS, levá síň; NYHA, New York Heart Association; 6MWT, 6ti minutový test chůze; MLHFQ, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire;

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

Tabulka 8. Echokardiografické, klinické a laboratorních parametry při vstupu a kontrole po 1 roce u pacientů v EKG a 3DE skupině dle vstupní morfologie QRS komplexu

EKG skupina	LBBB (N = 17)		Non-LBBB (N = 5)		Stimulovaný rytmus (N=9)		P ¹	P ²	P ³
	Vstup	12 měsíc	Vstup	12 měsíc	Vstup	12 měsíc			
QRS (ms)	174 ± 24	-	149 ± 25	-	195 ± 25	-	0.011	-	-
LVEDv (ml)	293 ± 90	271 ± 105	300 ± 68	291 ± 155	271 ± 79	232 ± 86*	0.604	0.508	0.497
LVESv (ml)	215 ± 83	187 ± 107*	226 ± 68	214 ± 155	205 ± 79	146 ± 86*	0.715	0.540	0.251
EF (%)	28 ± 8	35 ± 12*	26 ± 7	34 ± 22	26 ± 8	41 ± 14*	0.652	0.592	0.128
SDI (%)	15.0 ± 4.9	10.4 ± 5.4*	12.2 ± 3.5	13.0 ± 6.2	18 ± 4.7	9.8 ± 6.8*	0.238	0.621	0.205
Objem LS (mL/m ²)	53 ± 14	43 ± 13*	53 ± 17	43 ± 23	59 ± 13	56 ± 22	0.485	0.371	0.410
NYHA	2.8 ± 0.6	1.8 ± 0.7**	3.3 ± 0.8	2.3 ± 1.2	3.1 ± 0.5	2.2 ± 0.5*	0.173	0.227	0.498
6MWT (m)	366 ± 134	466 ± 106*	339 ± 187	355 ± 195	243 ± 105	339 ± 72*	0.068	0.036	0.385
MLHFQ	37 ± 17	23 ± 20*	48 ± 19	16 ± 10	40 ± 18	23 ± 7*	0.465	0.527	0.601

3DE skupina	LBBB (N = 21)		Non-LBBB (N = 6)		Stimulovaný rytmus (N = 5)		P ¹	P ²	P ³
	Vstup	12 měsíc	Vstup	12 měsíc	Vstup	12 měsíc			
QRS (ms)	165 ± 17	-	157 ± 16	-	197 ± 13	-	0.003	-	-
LVEDv (ml)	285 ± 67	249 ± 82*	293 ± 66	236 ± 59*	263 ± 77	201 ± 92*	0.814	0.342	0.885
LVESv (ml)	217 ± 63	161 ± 79**	218 ± 61	147 ± 36*	192 ± 57	124 ± 76	0.817	0.600	0.810
EF (%)	25 ± 7	38 ± 13**	27 ± 6	38 ± 7	27 ± 3	41 ± 13	0.514	0.869	0.835
SDI (%)	17.0 ± 4.9	7.7 ± 4.9**	12.8 ± 6.2	8.2 ± 2.5	15.8 ± 4.2	9.5 ± 8.5	0.295	0.785	0.163
Objem LS (mL/m ²)	56 ± 21	50 ± 19*	65 ± 22	52 ± 18	50 ± 12	44 ± 15	0.431	0.652	0.718
NYHA	2.7 ± 0.5	2.1 ± 0.6**	2.3 ± 0.4	1.8 ± 1.0	2.9 ± 0.5	2.4 ± 1.1	0.128	0.382	0.874
6MWT (m)	344 ± 131	394 ± 131	409 ± 131	507 ± 95	345 ± 211	528 ± 4	0.667	0.033	0.382
MLHFQ	37 ± 15	22 ± 10**	29 ± 18	12 ± 12	45 ± 14	33 ± 23	0.372	0.088	0.580

LVEDv, objem levé komory na konci diastoly; LVESv, objem levé komory na konci systoly; EF, ejekční frakce; LK, levá komora; SDI, systolic dyssynchrony index; LS, levá síň; NYHA, New York Heart Association; 6MWT, 6ti minutový test chůze; MLHFQ, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire;

Jednotlivé parametry jsou popsány pomocí průměru ± SD. U parametrů s výrazně asymetrickým rozložením hodnot je doplněn navíc medián (5. percentil; 95. percentil).

Uvedena je p-hodnota Kruskalova-Wallisova testu srovnávající ¹ vstupní hodnoty, ² hodnoty po 1 roce a ³ velikost roční změny mezi skupinami LBBB, nonLBBB a KS.

* $P < 0.05$ pro roční změnu, ** $P < 0.001$ pro roční změnu.

Tabulka 9. Srovnání měření objemů a funkce levé komory pomocí 3DE a MRI (N = 23)

Vstupní hodnoty	3DE	MRI	P - hodnota
LVEDv (ml)	277,9 ± 71,0	294,9 ± 77,5	0,005
LVESv (ml)	208,4 ± 74,3	221,9 ± 80,4	< 0,001
EF LK (%)	26,7 ± 8,4	26,2 ± 9,0	0,484

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka, $p \leq 0,05$ statisticky významné. LVEDv, objem levé komory na konci diastoly; LVESv, objem levé komory na konci systoly; EF, ejekční frakce; LK, levá komora.

5. Diskuze

VV zpoždění je programovatelný parametr, který může ovlivnit srdeční funkci a potenciálně také efekt CRT [10,73,76,86-89,100-104,118-120]. Odůvodněním, proč optimalizovat VV zpoždění, je skutečnost, že elektromechanické spřažení a elektrická aktivace selhávající levé komory mohou být u některých pacientů ovlivněny elektromechanickou latencí během stimulace LK, jež může být akcentována potenciálně suboptimálním umístěním elektrody a/nebo zpomalením vedení v důsledku jizvy v blízkosti místa komorové stimulace [118]. Většina monocentrických studií, hodnotících potenciální přínos optimalizace VV zpoždění, pozorovala jednak akutní, ale i střednědobý benefit VV optimalizace oproti nominálnímu nastavení [76,86-89,100-104,118-120].

Nicméně, multicentrické studie nepotvrdily ideu, že individuální optimalizace VV zpoždění má dlouhodobý přínos ve srovnání s nominálním nastavením [62,91,105,109,123]. Podobně v rozsáhlé metaanalýze Auger D et al. byl zjištěn neutrální efekt individuální optimalizace CRT ve srovnání s nominálním nastavením [116].

Nové technologie, jako je 3DE, přinesly nové možnosti zkoumání mechanické srdeční činnosti a nové slibné nástroje pro optimalizaci CRT, jak dokazují některé výsledky studií [118-120]. Výsledky zmíněných prací nás vedly k ideji, že individualizovaný přístup k programování CRT přístrojů s možností předčasné aktivace levo nebo pravokomorové elektrody, určené novými parametry mechanické dyssynchronie, by mohl snížit počet nonresponderů k této léčbě. Existuje však několik nevyřešených problémů, jak a kdy je třeba provést CRT optimalizaci.

K vyloučení potenciálního vlivu různých způsobů nastavení AV zpoždění, byl v této studii AV interval v obou skupinách nastaven pomocí iterativní metody. Použili jsme stejnou metodu, jaká byla použita ve studii SMART-AV [63] a CARE-HF [36].

CRT je elektrická terapie s cílem zlepšit její mechanickou činnost (resynchronizace). Podle nedávné studie byla přítomnost mechanické dyssynchronie levé komory před vstupem a její následná korekce CRT spojena s lepší prognózou ve srovnání s pacienty, u kterých CRT nevedla k její korekci či jí ještě zhoršovala [124]. K nastavení VV zpoždění byl v naší studii použit systolic dyssynchrony index,

který nabízí přesnější hodnocení globální mechanické dyssynchronie levé komory (ve srovnání s dvourozměrnou tkáňovou dopplerovskou echokardiografií) bez úhlové závislosti a při rozumné intra- a interobservační variabilitě [116,125].

Nastavení VV zpoždění pomocí SDI jsme porovnali s jednoduchou, často používanou metodou VV optimalizace, dle šíře QRS komplexu, která sice odráží korekci elektrické dyssynchronie, ale je považována za zjednodušený náhradní marker mechanické dyssynchronie [101]. Dostupné zprávy však naznačují, že echokardiografie a EKG mohou být ekvivalentní při určení ideálního VV zpoždění u CRT pacientů [102-104]. Šíří QRS komplexu jsme měřili stejným způsobem, jak bylo popsáno v těchto studiích.

Odpověď na CRT je běžně hodnocena tzv. reverzní remodelací LK. Reverzní remodelace LK, která je spojena s lepší dlouhodobou prognózou po CRT, je v klinické praxi definována jako relativní zmenšení LVESv ve srovnání se vstupními hodnotami o $\geq 15\%$ [20]. V naší studii jsme po 1 roce sledování zaznamenali celkem 37 responderů (58,7%). Výsledek byl lepší než ve studii Kapetanakis et al. (41,5%), kde u všech pacientů použili simultánní stimulaci a objemy LVES byly měřeny podobně jako v naší studii pomocí 3DE [114].

V nedávno publikované studii Sonne et al. 3D optimalizace pomocí SDI vedla po třech měsících k signifikantnímu zlepšení v klinické odpovědi a k vyššímu nárůstu EF spojené s výraznější redukcí dyssynchronie LK, ve srovnání s optimalizací dle EKG [119].

V naší studii jsme k podobným závěrům nedošli. Po 12 měsících jsme nezaznamenali významný rozdíl ve změně objemů LK, EF LK či počtu echokardiografických responderů mezi EKG a 3DE skupinou. Nejistili jsme ani významné rozdíly v klinických výsledcích (Tabulka 3,4, Graf 2-4). Naše výsledky jsou naopak v souladu s předchozími studiemi, které porovnávaly optimalizaci VV zpoždění dle šíře QRS komplexu a echokardiograficky (metoda založená na TDI a VTI aortálního ústí) a kde též nebyl zjištěn významný rozdíl mezi těmito metodami VV optimalizace [102-104].

Jedním z možných vysvětlení je, že rozdíly výsledných VV intervalů nastavené různými optimalizačními metodami jsou poměrně malé (10 - 20 ms rozdíl v AV a /

nebo VV zpoždění) [126]. V naší studii bylo 81% všech VV zpoždění nastaveno mezi - 20 až + 20 ms (Graf 1). U dvanácti pacientů bylo VV zpoždění mimo toto rozmezí. Sedm z této skupiny bylo echokardiografických responderů a dva zemřeli (všichni z 3DE skupiny). Podobně v již zmíněné studii Sonne et al. bylo přibližně 90% VV zpoždění nastaveno mezi -20ms až + 20ms, zbytek byl nastaven na -40ms. Redukce LVESv při 3 měsíční kontrole byla u obou skupin podobná (- 25 ± 25 ml vs. - 20 ± 20 ml, $P = 0,345$) [119].

Dalším možným vysvětlením je velikost hemodynamického zlepšení. Ve studii Mortensena et al. zvýšila sekvenční VV stimulace po 3 měsících tepový objem o 12 ml ve srovnání se simultánní biventrikulární stimulací [94]. V naší studii jsme porovnali dvě optimalizační metody VV zpoždění. Nastavení pomocí SDI vedlo pouze k nevýznamnému zvýšení tepového objemu ve srovnání s nastavením dle šíře QRS komplexu: 1. měsíc - EKG vs. 3DE skupina: $76,7 \pm 17$ ml vs. $84,2 \pm 20$ ml, $P = 0,224$; po jednom roce - EKG vs. 3DE skupina: 84 ± 15 ml vs. $86,6 \pm 20,1$ ml, $P = 0,652$. Velikost hemodynamického zlepšení je pravděpodobně příliš malá na to, aby mohla být klinicky významná. Toto zjištění může být částečně vysvětleno výše uvedenými skutečnostmi.

Jedním z problémů při echokardiografické či hemodynamické optimalizaci je skutečnost, že parametry, které měří účinek CRT, mají podobnou variabilitu jako parametry, které používají optimalizační metody [127]. Kapetanakis S et al. zjistili inter- a intraobservační koeficient konkordance a variabilitu u SDI 0,932 a 8,1% respektive 0,954 a 6,4% [112]. Kleijn SA et al. publikovali podobnou interobservační (ICC: 0,92) a intraobservační (ICC: 0,95) variabilitu [115]. Naše zjištěné hodnoty byly analogické.

V řadě studií vstupní hodnoty šíře QRS komplexu a některé echokardiografické dyssynchronní indexy nebyly schopny predikovat odpovědi na CRT [50,128-130]. Bylo publikováno několik prací, ve kterých pacienti s vysokým vstupním SDI měli lepší odpověď na CRT, než pacienti s nižší hodnotou [112-116,131]. Ve studii Kapetanakis et al. byl SDI dobrým prediktorem echokardiografické a klinické odpovědi, zatímco šíře QRS komplexu neměla prediktivní schopnost diskriminace mezi respondenty a nonrespondery. Navrhli cut-off hodnotu pro SDI 10,4%, která identifikovala více než 90% echokardiografických respondentů se specificitou více

než 67% [114]. V naší kohortě 95% respondentů (35 pacientů) mělo vstupní hodnotu SDI nad touto hranicí. Ve shodě s citovanými studiemi jsme nezaznamenali rozdíl ve vstupní hodnotě šíře QRS komplexu mezi respondery a nonrespondery (Tabulka 5).

Studie také prokázaly významný pokles SDI u echokardiografických respondentů, zatímco u pacientů bez odpovědi se buď nezměnil, nebo zhoršil [112-114,124]. Například ve studii Maffè et al. CRT respondeři vykazovali snížení SDI (z $10,8 \pm 3,9\%$ na $4,2 \pm 2,4$, $P < 0,01$), zatímco u nonresponderů zůstal SDI nezměněn (ze $7,6 \pm 1,8$ na $6,3 \pm 4,6$, $P = \text{NS}$) [131]. Naše výsledky byly podobné (Tabulka 5). Na rozdíl od těchto studií jsme však zjistili pouze nesignifikantní rozdíl ve vstupní hodnotě SDI mezi respondery a nonrespondery (tabulka 5).

U 50 až 60% pacientů s CRT je podkladem snížené systolické funkce levé komory ICHS s nebo bez předchozího infarktu myokardu [10]. Ve shodě s některými studiemi [18, 130,131] jsme pozorovali vyšší míru reverzní remodelace LK u pacientů s neischemickou kardiomyopatií oproti ischemické. Podle některých prací potřebují pacienti s ICHS častěji preaktivaci k dosažení optimální synchronní kontrakce [112,132]. V naší studii byl počet pacientů s ICHS, kteří vyžadovali simultánní a sekvenční komorovou stimulaci, podobný (14 vs. 16, $P = 0,529$). Naopak ve skupině s neischemickou kardiomyopatií byla častěji nastavena sekvenční stimulace před simultánní (21 vs. 12, $P = 0,027$).

Jak již bylo zmíněno v úvodu, morfologie QRS komplexu je důležitým prediktorem léčebné odpovědi, a to především u pacientů s LBBB a dále u nemocných s implantovaným konvenčním kardiostimulátorem s vysokým procentem RVP, u kterých došlo k projevům srdečního selhání a poklesu EF LK $< 35\%$ [38-40,51,52,57,58]. Ve shodě s těmito nálezy byl v naší studii patrný trend k příznivé odpovědi právě ve skupině s LBBB a ve skupině po upgrade z konvenčního kardiostimulátoru na CRT. V těchto podskupinách byl zaznamenán i větší počet echokardiografických responderů (ve skupině s LBBB 23 (60%), ve skupině se stimulovaným rytmem 9 (69%) a ve skupině non-LBBB 5 (48%), $P = 0.675$). Vzhledem k malému počtu nemocných v podskupině po upgrade z konvenčního kardiostimulátoru na CRT a nonLBBB mohou být naše statistické výsledky zavádějící.

Kromě echokardiografických a klinických parametrů jsme též sledovali hodnoty NT-proBNP, jakožto prognostický marker chronického srdečního selhání. Přestože vstupní sérové hladiny NT-proBNP nepredikují odpověď na CRT, kontrolní hodnoty významně korelují s echokardiografickou odpovědí k této léčbě [37,133]. Naše výsledky tato pozorování potvrzují (Tab. 5). Je však třeba počítat s výraznou intraindividuální variabilitou hladiny tohoto peptidu i u zdravých jedinců [23].

Spolu s hodnocením 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 [122]. V odstupu 1 roku od implantace CRT jsme nezjistili rozdíl v reverzní remodelaci levé síně mezi oběma skupinami (n = 15 (50%) vs. 15 (53%); P = 0,799). Ve studii MADIT-CRT byla kompletní reverzní remodelace (reverzní remodelace LK i LS) po jednom roce sledování u 39% nemocných, diskordance mezi reverzní remodelací levé síně a levé komory 22% a u 39% došlo k menší či žádné reverzní remodelaci jak LK tak i LS. Kompletní levostranná reverzní remodelace je spojena s významným poklesem rizika úmrtí a hospitalizace, naopak nemocní s malou či žádnou reverzní remodelací mají prognózu nejhorší [37]. V naší studii po jednorocím sledování došlo v EKG a 3DE skupině ke konkordanci u 12 (43%) resp. 12 (40%), k diskordanci u 8 (28%) resp. 11 (36%) pacientů, a k menší či žádné reverzní remodelaci jak LK tak i LS u 8 (28%) resp. 7 (23%).

Vedle příznivé účinku na velikost a funkci LK, má CRT též vliv na velikost a funkci pravé komory. Jak ukázala nedávná metaanalýza Sharma A et al., resynchronizační léčba vede ke zlepšení velikosti a funkce pravé komory a to napříč různými způsoby měření funkce PK [134]. Přesto, jak vyplývá z další metaanalýzy stejného autora, nejsou schopny určit odpověď na resynchronizační léčbu [135]. V naší práci jsme sledovali základní parametry velikosti a funkce PK (Tab. 2). Ve vstupních hodnotách nebyl významný rozdíl mezi oběma skupinami, ani mezi respondery a nonrespondery v obou skupinách. Při kontrole po jednom roce byl patrný pouze numerický trend ke zlepšení funkce a velikosti PK u responderů. Nicméně rozdíly mezi oběma podskupinami byl nevýznamný.

Individuální nastavení CRT pomocí SDI je časově náročná metoda. V 3DE skupině byl medián času potřebný k offline analýze 3D datasetu všech VV zpoždění u jednoho nemocného 125 minut (IQR 85 – 150). Ve studii Nitsche B et al. z roku 2014, kde optimalizovali nastavení CRT a polohu levokomorové elektrody u non-responderů k této léčbě, byl medián času potřebný k offline analýze 3D datasetu spolu s integrací dat z hodnocení pozice elektrody u jednoho nemocného 180min. (IQR 135 – 210) [115]. Pro srovnání, medián času potřebný k změření šíře QRS komplexu ve všech sedmi offset byl 17 minut (IQR 14 – 19 min.), dle zkušenosti hodnotitele.

Součástí protokolu této studie bylo i vyšetření srdce pomocí MRI. Cílem bylo jednak ověřit přesnost měření velikosti a funkce LK pomocí 3DE ve srovnání s MRI. Magnetická rezonance je v současné době považována za zlatý standard v hodnocení velikosti a funkci LK. Při srovnání s touto metodou je 3DE oproti 2D echokardiografii přesnější [111]. Ve studii Jenkins C et al. 3DE oproti MRI objemy LK nevýznamně podhodnocovala, LVEDv průměrně $0 - 4 \pm 29$ ml a LVESv $0 - 3 \pm 18$ ml. Naměřená ejekční frakce LK se mezi metodami nelišila, $0 \pm 7\%$ [136]. Z 63 nemocných, které jsme zařadili do této studie, MRI srdce podstoupilo pouze 23. Rozdíly v naměřených hodnotách objemů LK mezi MRI a 3DE zde byly výraznější, naopak v hodnotě EF LK byl rozdíl minimální (Tab. 9).

5.1. Limitace

Limitace této studie vychází ze současných technických omezení 3D echokardiografie, jak bylo popsáno v úvodní části. Dalším omezením je malý počet nemocných zařazených do této studie. Nebylo provedeno porovnání se skupinou s nominálním nastavením VV intervalu.

6. Závěry

Tato práce je unikátní v tom, že jako jediná sledovala vývoj pacientů po optimalizaci ventrikulo-ventrikulárního zpoždění pomocí systolic dyssynchrony indexu, parametru mechanické dyssynchronie hodnocené trojrozměrnou echokardiografií, přes 12 měsíců. Naše výsledky a zkušenosti ve shodě s literárními údaji ukazují na možnost použití této metody k optimalizaci resynchronizační léčby. Přesto, že se jedná o moderní, sofistikovanou metodu mezikomorové optimalizace, bylo dosaženo podobných výsledků jako při nastavením ventrikulo-ventrikulárního zpoždění dle šíře QRS komplexu.

Ad 1)

Dosažená inter- a intraindividuální variabilita 3D echokardiografických parametrů (velikosti a ejekční frakce levé komory, systolic dyssynchrony index) byla srovnatelná s publikovanými výsledky jiných autorů.

Ad 2)

Optimalizace ventrikulo-ventrikulárního zpoždění pomocí systolic dyssynchrony indexu vedla v odstupu jednoho roku k podobným echokardiografickým, klinickým a laboratorním výsledkům jako nastavení mezikomorového zpoždění dle šíře QRS komplexu. Oběma metodami optimalizace resynchronizační léčby bylo dosaženo podobného počtu echokardiografických responderů.

Ad 3)

Ve shodě s literárními údaji 3D echokardiografie podhodnocovala velikosti levé komory ve srovnání s hodnotami měřenými pomocí MRI, naopak hodnoty ejekční frakce levé komory byly srovnatelné.

Ad 4)

Optimalizace ventrikulo-ventrikulárního zpoždění pomocí 3D echokardiografie je časově nepoměrně náročnější než optimalizace podle dosažené šíře QRS komplexu, přičemž průměrný efekt na reversní remodelaci levé komory, případně levé síně, je prakticky stejný.

6.1. Souhrn z hlediska přínosu výzkumu, přínosu doktoranda k řešení disertační práce, zdůvodnění původnosti

CRT u nemocných s pokročilým srdečním selháním a rozšířeným QRS komplexem vede ke snížení mortality, počtu hospitalizací pro zhoršení chronického srdečního selhání, zlepšuje výkonnost a kvalitu života. Přestože se jedná o velmi sofistikovanou, ale i ekonomicky náročnou léčebnou metodu, až u 40% nedosahujeme kýženého léčebného výsledku. Problém odpovědi na SRL se jeví jako multifaktoriální. Jednou z cest, jak zlepšit terapeutickou odpověď na CRT, je optimalizace AV a VV zpoždění. Nicméně, současné dostupné metody optimalizace biventrikulární kardiostimulace nevedly k dlouhodobému zlepšení hemodynamických, klinických i echokardiografických parametrů oproti nominálnímu nastavení.

Naše výsledky potvrzují, že optimalizace AV a zvláště VV zpoždění je v praxi problematická a její aplikace na jednotlivce s biventrikulární kardiostimulací je obtížná. Optimalizace pomocí 3D echokardiografie, dle SDI, byla srovnatelná s nastavením dle šíře QRS komplexu. Naše výsledky nejsou v rozporu s nálezy v jiných studiích, zkoumající střednědobý efekt CRT po individuální optimalizaci biventrikulární kardiostimulace. Dle výsledků naší studie lze SDI použít k optimalizaci CRT s vědomím technických omezení 3DE a časové náročnosti offline analýzy získaného datasetu.

Během postgraduálního studia se doktorand postupně zapojil a podílel na několika aktivitách různě intenzivně spjatých s řešeným problémem; prováděl všechna echokardiografická vyšetření a nastavení biventrikulární kardiostimulace u sledovaného souboru; v letech 2016 - 2017 byl hlavním řešitelem grantu týkajícího se popisované problematiky „Dlouhodobý klinický efekt resynchronizační léčby po optimalizaci mezikomorového zpoždění elektrokardiograficky nebo pomocí 3D echokardiografie“ - č. grantu LF UP v Olomouci IGA_LF_2016_002.

Důkazem významu výzkumu a jeho původnosti jsou zejména tři původní práce (z toho jedna publikovaná v časopisech s IF) (viz přílohy), dále pak prezentace výsledků na kardiologických akcích.

7. Použitá literatura

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* (2016) 37,2129–2200.
2. Durrer D, van Dam RT, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaecher RC. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* (1970) 41(6),899-912.
3. Burchell H. A clinical appraisal of atrial transport function. *Lancet* (1964) 1(7337),775-779.
4. Skinner N Jr, Mitchell J, Wallace A, Sarnoff S. Hemodynamic effects of altering the timing of atrial systole. *Am J Physiol* (1963) 205,499-503.
5. Fung JW, Yu CM, Yip G, Zhang Y, Chan H, Kum CC, Sanderson JE. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart*. 2004 Jan;90(1):17-9.
6. Frazier DW, Krassowska W, Chen PS, Wolf PD, Danieley ND, Smith WM, Ideker RE. Transmural activations and stimulus potentials in three-dimensional anisotropic canine myocardium. *Circ Res*. 1988 Jul;63(1):135-46.
7. Jaffe LM, Morin DP. Cardiac resynchronization therapy: history, present status, and future directions. *Ochsner J*. 2014 Winter;14(4):596-607.
8. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, McVeigh ER. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May;33(6):1735-42.
9. Vernooij K, Verbeek XA, Cornelussen RN, Dijkman B, Crijns HJ, Arts T, et al. Calculation of effective VV interval facilitates optimization of AV delay and VV interval in cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2007 Jan;4(1):75-82.

10. Ståhlberg M, Braunschweig F, Gadler F, Mortensen L, Lund LH, Linde C. Cardiac resynchronization therapy: results, challenges and perspectives for the future. *Scand Cardiovasc J*. 2016 Oct - Dec;50(5-6):282-292.
11. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest*. 2002 Aug;122(2):528-34.
12. Silvet H, Amin J, Padmanabhan S, Pai RG. Prognostic implications of increased QRS duration in patients with moderate and severe left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2001 Jul 15;88(2):182-5, A6.
13. Houthuizen P, Bracke FA, van Gelder BM. Atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy: physiological principles and overview of available methods. *Heart Fail Rev*. 2011 May;16(3):263-76.
14. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002 Dec 25;288(24):3115-23.
15. Hochleitner M, Hörtnagl H, Ng CK, Hörtnagl H, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1990 Jul 15;66(2):198-202.
16. Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML. Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Oct;26(4):967-73.
17. Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail*. 2002 Jun;4(3):311-20.
18. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. 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 Dec 2;52(23):1834-43.

19. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*. 2002 Jan 29;105(4):438-45.
20. Leclercq C, Bleeker GB, Linde C, Donal E, Bax JJ, Schalij MJ, Daubert C. Cardiac resynchronization therapy: clinical results and evolution of candidate selection. *Eur Heart J Suppl*. 2007 Dec; 9, I94–I106.
21. Chakir K, Daya SK, Aiba T, Tunin RS, Dimaano VL, Abraham TP, et al. Mechanisms of enhanced beta-adrenergic reserve from cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2009 Mar 10;119(9):1231-40.
22. Zweier JL, Chen CA, Talukder MA. Cardiac resynchronization therapy and reverse molecular remodeling: importance of mitochondrial redox signaling. *Circ Res*. 2011 Sep 16;109(7):716-9.
23. Leyva F, Nisam S, Auricchio A.J. 20 years of cardiac resynchronization therapy. *Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 9;64(10):1047-58.
24. Befeler B, Berkovits BV, Aranda JM, Sung RJ, Moleiro F, Castellanos A. Programmed simultaneous biventricular stimulation in man, with special reference to its use in the evaluation of intraventricular reentry. *Eur J Cardiol*. 1979 May;9(5):369-78.
25. de Teresa E, Chamorro JL, Pulpon LA, Ruiz C, Bailon IR, Alzueta J, et al. An Even More Physiological Pacing: Changing the Sequence of Ventricular Activation. In: Steinbach K, Laskovics A, editors. *Proceedings of the 7th World Symposium on Cardiac Pacing*. Darmstadt, Germany: Steinkopff-Verlag, 1983:395-401.
26. Bakker PF, Meijburg HW, de Vries JW, Mower MM, Thomas AC, Hull ML, et al. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000 Jun;4(2):395-404.
27. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, Gras D, Leclercq C, Lazarus A, et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998 Jan;21(1 Pt 2):239-45.

28. Auricchio A, Klein H, Tockman B, Sack S, Stellbrink C, Neuzner J, et al. Transvenous biventricular pacing for heart failure: can the obstacles be overcome? *Am J Cardiol.* 1999 Mar 11;83(5B):136D-142D.
29. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001 Mar 22;344(12):873-80.
30. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau 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 Jul 3;40(1):111-8.
31. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Dec 17;42(12):2109-16.
32. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Oct 15;42(8):1454-9.
33. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002 Jun 13;346(24):1845-53.
34. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA.* 2003 May 28;289(20):2685-94.
35. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004 May 20;350(21):2140-50.

36. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Apr 14;352(15):1539-49. Epub 2005 Mar 7.
37. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1;361(14):1329-38.
38. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1694-701.
39. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010 Dec 16;363(25):2385-95.
40. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(29):2281-329.
41. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jun 19;59(25):2366-73.
42. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395–1405.
43. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J* 2015;36:1983–1989.

44. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:3547–3556.
45. Birnie DH, Tang AS. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2006 Jan;21(1):20-6.
46. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008 May 20;117(20):2608-16.
47. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Apr;35(5):1245-55.
48. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J*. 2017 May 14;38(19):1463-1472.
49. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, Serio A, Magrini G, Pasotti M, et al. Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2009 May;11(5):480-8.
50. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkevnik J, 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. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(33):2592-9.
51. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011 Mar 15;123(10):1061-72.
52. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2013 Nov;6(6):1190-8.

53. Cleland J, Freemantle N, Ghio S, Fruhwald F, Shankar A, Marijanowski M, et al. Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 5;52(6):438-45.
54. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, Foster E, Goldberger JJ, Santucci P, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011 Oct 4;124(14):1527-36.
55. Dickstein K, Bogale N, Priori S, Auricchio A, Cleland JG, Gitt A, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(20):2450-60.
56. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, Birnie DH, Parkash R, Connolly SJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2012 Sep 1;5(5):566-70.
57. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013 Apr 25;368(17):1585-93.
58. Funck RC, Mueller HH, Lunati M, Piorkowski C, De Roy L, Paul V, et al. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). *Europace*. 2014 Mar;16(3):354-62.
59. Fein AS, Wang Y, Curtis JP, Masoudi FA, Varosy PD, Reynolds MR; et al. Prevalence and predictors of off-label use of cardiac resynchronization therapy in patients enrolled in the National Cardiovascular Data Registry Implantable Cardiac-Defibrillator Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 31;56(10):766-73.
60. Shimony A, Eisenberg MJ, Filion KB, Amit G. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Europace*. 2012 Jan;14(1):81-91.

61. Mabo P, Defaye P, Mouton E, Cebron JP, Davy JM, Tassin A, et al. A randomized study of defibrillator lead implantations in the right ventricular mid-septum versus the apex: the SEPTAL study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Aug;23(8):853-60.
62. Abraham WT, Calò L, Islam N, Klein N, Alawwa A, Exner D et al. Randomized controlled trial of frequent optimisation of cardiac resynchronization therapy: results of the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt™ Method (Freedom) Trial. *Herat Rhythm* 2010;7:2-3.
63. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, Fernandez Lozano I, Mittal S, Waggoner AD, 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*. 2010 Dec 21;122(25):2660-8.
64. Leclercq C, Sadoul N, Mont L, Defaye P, Osca J, Mouton E, et al. Comparison of right ventricular septal pacing and right ventricular apical pacing in patients receiving cardiac resynchronization therapy defibrillators: the SEPTAL CRT Study. *Eur Heart J*. 2016 Feb 1;37(5):473-83.
65. Boriani G, Connors S, Kalarus Z, Lemke B, Mullens W, Osca AJ, et al. Cardiac resynchronization therapy with quadripolarelectrode lead decrease complications at 6 months: results of the MORE-CRT Randomized Trial. *JACC clin Electrophysiol* 2016;2:212-220.
66. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Apr 24;59(17):1509-18.
67. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, et al. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. *Circ Heart Fail*. 2013 May;6(3):427-34.

68. Gold MR, Birgersdotter-Green U, Singh JP, Ellenbogen KA, Yu Y, Meyer TE, et al. The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodelling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2011 Oct;32(20):2516-24.
69. Kandala J, Upadhyay GA, Altman RK, Parks KA, Orencole M, Mela T, et al. QRS morphology, left ventricular lead location, and clinical outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(29):2252-62.
70. Leclercq C, Gadler F, Kranig W, Ellery S, Gras D, Lazarus A, et al. A randomized comparison of triple-site versus dual-site ventricular stimulation in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 15;51(15):1455-62.
71. Bordachar P, Alonso C, Anselme F, Boveda S, Defaye P, Garrigue S, et al. Addition of a second LV pacing site in CRT nonresponders rationale and design of the multicenter randomized V(3) trial. *J Card Fail*. 2010 Sep;16(9):709-13.
72. Mullens W, Grimm RA, Verga T, Dresing T, Starling RC, Wilkoff BL, et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 3;53(9):765-73.
73. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, Chung MK, Uslan DZ, Borge R, et al. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation*. 2010 Oct 19;122(16):1553-61.
74. Kindermann M, Fröhlig G, Doerr T, Schieffer H. Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: mitral valve Doppler versus impedance cardiography. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997 Oct;20(10 Pt 1):2453-62.
75. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, 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 Jun 15;99(23):2993-3001.
76. Brabham WW, Gold MR. The role of AV and VV optimization for CRT. *Journal of Arrhythmia*. Volume 29, Issue 3, June 2013, Pages 153-161.

77. Ishikawa T, Sumita S, Kimura K, Kikuchi M, Kosuge M, Kuji N, et al. Prediction of optimal atrioventricular delay in patients with implanted DDD pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999 Sep;22(9):1365-71.
78. Nijjer SS, Pabari PA, Stegemann B, Palmieri V, Leyva F, Linde C, et al. The limit of plausibility for predictors of response: application to biventricular pacing. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012 Oct;5(10):1046-65.
79. Colocousis JS, Huntsman LL, Curreri PW. Noninvasive ultrasonic estimation of changes in cardiac output. *Surg Forum.* 1977;28:198-200.
80. O'Donnell D, Nadurata V, Hamer A, Kertes P, Mohamed U. Long-term variations in optimal programming of cardiac resynchronization therapy devices. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005 Jan;28 Suppl 1:S24-6.
81. Zhang Q, Fung JW, Chan YS, Chan HC, Lin H, Chan S, et al. The role of repeating optimization of atrioventricular interval during interim and long-term follow-up after cardiac resynchronization therapy. *Cardiol.* 2008 Feb 29;124(2):211-7. Epub 2007 Apr 17.
82. Valzania C, Biffi M, Martignani C, Diemberger I, Bertini M, Ziacchi M, et al. Cardiac resynchronization therapy: variations in echo-guided optimized atrioventricular and interventricular delays during follow-up. *Echocardiography.* 2007 Oct;24(9):933-9.
83. Gold MR, Niazi I, Giudici M, Leman RB, Sturdivant JL, Kim MH, et al. A prospective comparison of AV delay programming methods for hemodynamic optimization during cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007 May;18(5):490-6.
84. Auricchio A, Ding J, Spinelli JC, Kramer AP, Salo RW, Hoersch W, et al. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Apr 3;39(7):1163-9.
85. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, 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 Jun 19;39(12):2026-33.

86. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, 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. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1957-65.

87. Jansen AH, Bracke FA, van Dantzig JM, Meijer A, van der Voort PH, Aarnoudse W. Correlation of echo-Doppler optimization of atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006 Feb 15;97(4):552-7.

88. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, Sanders P, Jaïs P, Haïssaguerre M, et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Dec 7;44(11):2157-65.

89. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, Kim WY, Kristensen BO, Hansen PS, et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation.* 2002 Oct 15;106(16):2078-84.

90. Vidal B, Sitges M, Marigliano A, Delgado V, Díaz-Infante E, Azqueta M, et al. Optimizing the programming of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block. *Am J Cardiol.* 2007 Sep 15;100(6):1002-6.

91. Abraham WT, León AR, St John Sutton MG, Keteyian SJ, Fieberg AM, Chinchoy E, et al. Randomized controlled trial comparing simultaneous versus optimized sequential interventricular stimulation during cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J.* 2012 Nov;164(5):735-41.

92. Nesser HJ, Winter S. Speckle tracking in the evaluation of left ventricular dyssynchrony. *Echocardiography.* 2009 Mar;26(3):324-36.

93. Bertini M, Valzania C, Biffi M, et al. Interventricular delay optimization: a comparison among three different echocardiographic methods. *Echocardiography*. 2010; 27:38–43.
94. Mortensen PT, Sogaard P, Mansour H, Ponsonaille J, Gras D, Lazarus A, et al. Sequential biventricular pacing: evaluation of safety and efficacy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004 Mar;27(3):339-45.
95. León AR, Abraham WT, Brozena S, Daubert JP, Fisher WG, Gurley JC, et al. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 20;46(12):2298-304.
96. Boriani G, Müller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, Danschel W, et al. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J*. 2006 May;151(5):1050-8.
97. Boriani G, Biffi M, Müller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, et al. A prospective randomized evaluation of VV delay optimization in CRT-D recipients: echocardiographic observations from the RHYTHM II ICD study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Mar;32 Suppl 1:S120-5.
98. Lipoldova J, Ozabalova E, Meluzin J, Novak M, Vitovec J. Usefulness of left ventricle dyssynchrony assessment before cardiac resynchronization implantation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2010 Mar;154(1):39-46.
99. Gras D, Gupta MS, Boulogne E, Guzzo L, Abraham WT. Optimization of AV and VV delays in the real-world CRT patient population: an international survey on current clinical practice. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Mar;32 Suppl 1:S236-9.
100. Vidal B, Tamborero D, Mont L, Sitges M, Delgado V, Berruezo A, et al. Electrocardiographic optimization of interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: a simple method to optimize the device. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007 Dec;18(12):1252-7.

101. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Hogg KJ, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J*. 2006;27(11):1270-81.
102. Bertini M, Ziacchi M, Biffi M, Martignani C, Saporito D, Valzania C, et al. Interventricular delay interval optimization in cardiac resynchronization therapy guided by echocardiography versus guided by electrocardiographic QRS interval width. *Am J Cardiol*. 2008 Nov 15;102(10):1373-7.
103. Tamborero D, Mont L, Sitges M, Silva E, Berruezo A, Vidal B, et al. Optimization of the interventricular delay in cardiac resynchronization therapy using the QRS width. *Am J Cardiol*. 2009 Nov 15;104(10):1407-12.
104. Tamborero D, Vidal B, Tolosana JM, Sitges M, Berruezo A, Silva E, et al. Electrocardiographic versus echocardiographic optimization of the interventricular pacing delay in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Oct;22(10):1129-34.
105. Martin DO, Lemke B, Birnie D, Krum H, Lee KL, Aonuma K, et al. 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* 2012;9:1807–1814.
106. Khan FZ, Virdee MS, Read PA, Pugh PJ, Begley D, Fynn SP, et al. Impact of VV optimization in relation to left ventricular lead position: an acute haemodynamic study. *Europace*. 2011 Jun;13(6):845-52.
107. Zuber M, Toggweiler S, Roos M, Kobza R, Jamshidi P, Erne P. Comparison of different approaches for optimization of atrioventricular and interventricular delay in biventricular pacing. *Europace*. 2008 Mar;10(3):367-73.
108. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, Serri K, Garrigue S, Laborderie J, et al. Echocardiographic assessment during exercise of heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006 Jun 1;97(11):1622-5.
109. Weiss R, Malik R, Wish M, et al. V–V optimization in cardiac resynchronization therapy nonresponders: RESPONSE-HF trial results. *Heart Rhythm* 2010;7:S26.

110. Corsi C, Lang RM, Veronesi F, Weinert L, Caiani EG, MacEneaney P, et al. Volumetric quantification of global and regional left ventricular function from real-time three-dimensional echocardiographic images. *Circulation*. 2005 Aug 23;112(8):1161-70.
111. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 Jan;13(1):1-46.
112. Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, Gall N, Cooklin M, Monaghan MJ. Real-time three-dimensional echocardiography: A novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation*. 2005;112(7):992-1000.
113. Soliman OI, Geleijnse ML, Theuns DA, van Dalen BM, Vletter WB, Jordaens LJ, et al. Usefulness of left ventricular systolic dyssynchrony by real-time three-dimensional echocardiography to predict long-term response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2009 Jun 1;103(11):1586-91.
114. Kapetanakis S, Bhan A, Murgatroyd F, Kearney MT, Gall N, Zhang Q, Yu CM, et al. Real-Time 3D Echo in Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):16-26.
115. Kleijn SA, Aly MF, Knol DL, Terwee CB, Jansma EP, Abd El-Hady YA, et al. A meta-analysis of left ventricular dyssynchrony assessment and prediction of response to cardiac resynchronization therapy by three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(9):763-75.
116. Auger D, Hoke U, Bax JJ, Boersma E, Delgado V. Effect of atrioventricular and ventriculoventricular delay optimization on clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis. *Am Heart J*. 2013;166(1):20-9.
117. Tatsumi K, Tanaka H, Tsuji T, Kaneko A, Ryo K, Yamawaki K, et al. Strain dyssynchrony index determined by three-dimensional speckle area tracking can predict response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011 Apr 5;9:11.

118. Sonne C, Bott-Flügel L, Hauck S, Lesevic H, Barthel P, Michalk F, et al. Acute beneficial hemodynamic effects of a novel 3D-echocardiographic optimization protocol in cardiac resynchronization therapy. *PLoS ONE* 7(2):e30964.
119. Sonne C, Bott-Flügel L, Hauck S, Hadamitzky M, Lesevic H, Demetz G, et al. Three-Dimensional Echocardiographic Optimization Improves Outcome in Cardiac Resynchronization Therapy Compared to ECG Optimization: A Randomized Comparison. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(3):312-20.
120. Nitsche B, Eitel C, Bode K, et al. Left ventricular wall motion analysis to guide management of CRT non-responders. *Europace* 2015 May;17(5):778-86.
121. Lane RE, Chow AW, Chin D, Mayet J. Selection and optimisation of biventricular pacing: The role of echocardiography. *Heart* 2004;90 Suppl 6:vi10 –16.
122. Kloosterman M, Rienstra M, Mulder BA, Van Gelder IC, Maass AH. Atrial reverse remodelling is associated with outcome of cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2016;18:1211–1219.
123. Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Vilorio E, De Lurgio D, Foster E. 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.* 2007;115:2136-44.
124. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aaronson M, Szulik M, et al. Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PREDICT-CRT). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(3):262-9.
125. Tani T, Sumida T, Tanabe K, Ehara N, Yamaguchi K, Kawai J, Yagi T, et al. Left ventricular systolic dyssynchrony index by three-dimensional echocardiography in patients with decreased left ventricular function: comparison with tissue Doppler echocardiography. *Echocardiography.* 2012;29:346-52.
126. van Everdingen W.M., Schipper J.C., van 't Sant J., Ramdat Misier K., Meine M., Cramer M.J. Echocardiography and cardiac resynchronisation therapy, friends or foes? *Neth Heart J* (2016) 24:25–38.

127. Pabari PA, Willson K, Stegemann B, van Geldorp IE, Kyriacou A, Moraldo M et al. When is an optimization not an optimization? Evaluation of clinical implications of information content (signal-to-noise ratio) in optimization of cardiac resynchronization therapy, and how to measure and maximize it. *Heart Fail Rev.* 2011 May;16(3):277-90.
128. Alonso C, Leclercq C, Victor F, Mansour H, de Place C, Pavin D, et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 1999 Dec 15;84(12):1417-21.
129. Lecoq G, Leclercq C, Leray E, Crocq C, Alonso C, de Place C, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2005 Jun;26(11):1094-100.
130. Miyazaki C, Redfield MM, Powell BD, Lin GM, Herges RM, Hodge DO, et al. Dyssynchrony indices to predict response to cardiac resynchronization therapy: a comprehensive prospective single-center study. *Circ Heart Fail.* 2010 Sep;3(5):565-73.
131. Maffè S, Paffoni P, Dellavesa P, Perucca A, Kozel D, Paino AM, et al. Role of echocardiographic dyssynchrony parameters in predicting response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015 Nov;16(11):725-35.
132. Parreira L, Santos JF, Madeira J, Mendes L, Seixo F, Caetano F, Lopes C, Venâncio J, Mateus A, Inês JL, Mendes M. Cardiac resynchronization therapy with sequential biventricular pacing: impact of echocardiography guided VV delay optimization on acute results. *Rev Port Cardiol.* 2005;24(11):1355-65.
133. Brenyo A, Barsheshet A, Rao M, Huang DT, Zareba W, McNitt S, et al. Brain natriuretic peptide and cardiac resynchronization therapy in patients with mildly symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013 Sep 1;6(5):998-1004.
134. Sharma A, Bax JJ, Vallakati A, Goel S, Lavie CJ, Garg A, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on right ventricular function. *Int J Cardiol.* 2016 Apr 15;209:34-6.

135. Sharma A, Bax JJ, Vallakati A, Goel S, Lavie CJ, Kassotis J, et al. Meta-Analysis of the Relation of Baseline Right Ventricular Function to Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol.* 2016 Apr 15;117(8):1315-21.

136. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Marwick TH. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Aug 18;44(4):878-86.

8. Souhrn

Cíl:

Cílem této studie bylo porovnat nastavení mezikomorového zpoždění (VV zpoždění) trojrozměrnou echokardiografií (3DE) s využitím systolic dyssynchrony indexu (SDI) oproti nastavení dle šíře QRS komplexu u nemocných s nově implantovaným biventrikulárním kardiostimulátorem (CRT).

Byl sledován vliv na redukci objemů levé komory, zlepšení klinických parametrů a počet echokardiografických responderů (definované jako $\geq 15\%$ redukce objemu levé komory na konci systoly) v odstupu 12 měsíců od implantace.

Metodika:

Do této randomizované, otevřené studie bylo zařazeno 63 nemocných s recentně implantovaným CRT. Nemocní byli rozděleni do dvou skupin dle způsobu nastavení VV zpoždění: v 1. skupině dle šíře QRS komplexu (n 31) s cílem dosáhnout nejužšího QRS komplexu, v 2. skupině pomocí SDI (n 32) s cílem dosáhnout jeho nejnižší hodnoty.

Nemocní před implantací CRT a po 12 měsících od implantace podstoupili 3DE vyšetření ke zhodnocení objemů LK (konečný diastolický objem levé komory – LVEDv; konečný systolický objem levé komory – LVESv), ejekční frakce levé komory (EF LK) a SDI. Dále jsme hodnotily objem levé síně pomocí 2D echokardiografie, funkční klasifikaci dle New York Heart Association (NYHA), 6 minutový test chůze (6MWT), dotazník kvality života (MLHFQ) a hladinu NT-proBNP.

Výsledky:

V odstupu 12 měsíců došlo v obou dvou skupinách k významnému zlepšení ve všech **echokardiografických** (vstup vs. 12 měsíců: EKG skupina - LVEDv 287,5 vs. 260,8ml, $P = 0,006$; LVESv 213,9 vs. 176,8ml, $P = 0,001$; EF LK 27 vs. 36,7%, $P < 0,001$; SDI 15,4 vs. 10,5%, $P = 0,002$; *objem levé síně* 55 vs. 47,1ml, $P = 0,011$; 3DE skupina - LVEDv 283 vs. 239,8ml, $P < 0,001$; LVESv 213,2 vs. 153,2ml, $P < 0,001$; EF LK 25,4 vs. 38,5%, $P < 0,001$; SDI 16 vs. 8%, $P < 0,001$; *objem levé síně* 56,6 vs. 49,7ml, $P = 0,006$) a **klinických parametrech** (vstup vs. 12 měsíců: EKG skupina -

NYHA 2,9 vs. 2,0, $P < 0,001$; *6MWT* 322,5 vs. 414,2m, $P < 0,001$; *MLHFQ* 39,4 vs. 22,2, $P = 0,001$; 3DE skupina - *NYHA* 2,7 vs. 2,1, $P < 0,001$; *6MWT* 353,6 vs. 429m, $P = 0,029$; *MLHFQ* 36,4 vs. 21,6, $P < 0,001$). Hodnoty **NT-proBNP** významně poklesly pouze v EKG skupině (vstup vs. 12 měsíců: EKG skupina - 6571 vs. 2070,6 ng/l, $P < 0,001$; 3DE skupina - 5006,9 vs. 4584,4 ng/l, $P = 0,078$).

Počet echokardiografických responderů byl v obou skupinách stejný (17 vs. 20, $P = 0,786$). Nebyl prokázán ani významný rozdíl v redukci *LVESv* (-41 ± 55 ml vs. -61 ± 51 ml, $P = 0,111$), ve zlepšení *EF LK* ($+10,1 \pm 10,6\%$ vs. $+13,0 \pm 9,9\%$, $P = 0,213$), redukci *objemu levé síně* ($-6,6 \pm 12,5$ ml/m² vs. $-7 \pm 12,8$ ml/m², $P = 0,870$) nebo ve sledovaných klinických a laboratorních parametrech (*NYHA* ($-0,8 \pm 0,5$ vs. $-0,6 \pm 0,6$, $P = 0,120$); *6MWT* (76 ± 85 m vs. 41 ± 87 m, $P = 0,129$); *MLHFQ* (-14 ± 18 vs. -15 ± 17 ; $P = 0,620$); hladina *NT-proBNP* (-4484 ± 5841 ng/l vs. -254 ± 12553 ng/l, $P = 0,153$)) mezi oběma skupinami po 12 měsíčním sledování.

Závěr:

Optimalizace ventrikulo-ventrikulárního zpoždění pomocí systolic dyssynchrony indexu vedla v odstupu jednoho roku k podobným echokardiografickým, klinickým a laboratorním výsledkům jako nastavení mezikomorového zpoždění dle šíře QRS komplexu. Oběma metodami optimalizace resynchronizační léčby bylo dosaženo podobného počtu echokardiografických responderů.

Klíčová slova:

3D echokardiografie, dyssynchronie, srdeční resynchronizační léčba, systolic dyssynchrony index, optimalizace, klinická odpověď, respondéři

9. Summary

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.

Primary endpoint: the impact of CRT on the reduction of left ventricle volumes, improved clinical outcomes and number of volumetric responders (defined as a \geq 15% reduction in left ventricular endsystolic volume (LVESv)) at the 12-month follow-up.

Methods:

63 patients with recently implanted CRT were included in this randomized, open-label trial. Patients were randomized according to the VV delay optimisation method into 2 groups: group 1 (n=31) - the narrowest stimulated QRS complex obtained, based on QRS complex width measurement; and group 2 (n=32) – the lowest possible value of SDI achieved by 3DE

The left ventricular end-diastolic volume (LVEDv), left ventricular end-systolic volume (LVESv), left ventricular ejection fraction (LVEF) and SDI by 3DE was measured before CRT implantation and at a 12-month follow-up in all patients. Left atrial volume by 2D echocardiography, the New York Heart Association functional class (NYHA), the 6-minute walk test (6MWT), the quality of life questionnaire (MLHFQ) and the level of NT-proBNP were assessed.

Results:

There were significant improvements in all **echocardiographic parameters** (baseline vs. 12 months: ECG groups - LVEDv 287.5 vs. 260.8mL, P = 0.006; LVESv 213.9 vs. 176.8mL, P = 0.001; LVEF 27 vs. 36.7%, P < 0.001; SDI 15.4 vs. 10.5%, P = 0.002; *left atrial volume* 55 vs. 47.1ml, P = 0.011; 3DE group - LVEDv 283 vs. 239.8mL, P < 0.001; LVESv 213.2 vs. 153.2mL, P < 0.001; LVEF 25.4 vs. 38.5%, P < 0.001; SDI 16 vs. 8%, P < 0.001; *left atrial volume* 56.6 vs. 49.7mL, P = 0.006) and **clinical outcomes** (baseline vs. 12 months: ECG group - NYHA 2.9 vs. 2.0, P <

0.001; *6MWT* 322.5 vs. 414.2m, $P < 0.001$; *MLHFQ* 39,4 vs. 22.2, $P = 0.001$; 3DE group - *NYHA* 2.7 vs. 2.1, $P < 0.001$; *6MWT* 353.6 vs. 429m, $P = 0.029$; *MLHFQ* 36.4 vs. 21.6, $P < 0.001$). Significant decrease of **NT-proBNP** was only in ECG group (baseline vs. 12 months: ECG group - 6571 vs. 2070,6 ng/l, $P < 0,001$; 3DE group 5006,9 vs. 4584,4 ng/l, $P = 0,078$).

The number of volumetric responders was similar in both groups (17 vs. 20, $P = 0.786$). There were also no significant differences in the reduction of *LVESv* (-41 ± 55 mL vs. -61 ± 51 mL, $P = 0.111$), the improvement in *LVEF* ($+10.1 \pm 10.6\%$ vs. $+13.0 \pm 9.9\%$, $P = 0.213$), reduction of *left atrial volume* (-6.6 ± 12.5 mL/m² vs. -7 ± 12.8 mL/m², $P = 0.870$) or in clinical and laboratory outcomes (*NYHA* (-0.8 ± 0.5 vs. -0.6 ± 0.6 , $P = 0.120$); *6MWT* (76 ± 85 m vs. 41 ± 87 m, $P = 0.129$); *MLHFQ* (-14 ± 18 vs. -15 ± 17 ; $P = 0.620$); level of *NT-proBNP* (-4484 ± 5841 ng/L vs. -254 ± 12553 ng/L, $P = 0.153$)) between both groups at the 12-month follow-up.

Conclusion:

VV delay optimisation by the systolic dyssynchrony index led to similar echocardiographic, clinical and laboratory outcomes as setting by the QRS width. Both VV delay optimisation methods achieved a similar number of volumetric responses.

Key words:

3D echocardiography, dyssynchrony, cardiac resynchronization therapy, optimization, systolic dyssynchrony index, clinical outcome, volumetric responders.

10. Seznam tabulek, obrázků a grafů

Tabulka 1. Klinické studie CRT u pacientů se sníženou EF LK

Tabulka 2. Základní charakteristika souboru

Tabulka 3. Porovnání vývoje v EKG a 3DE skupině bezprostředně po optimalizaci a po 1 měsíci

Tabulka 4. Porovnání vývoje v EKG a 3DE skupině po 6 a 12 měsících

Tabulka 5. Echokardiografické a klinické parametry u echokardiografických responderů a nonresponderů při vstupu a kontrole po 12 měsících

Tabulka 6. Pacienti s prokázanou ICHS a bez ICHS v EKG skupině, porovnání vývoje po 6 a 12 měsících

Tabulka 7. Pacienti s prokázanou ICHS a bez ICHS v 3DE skupině, porovnání vývoje po 6 a 12 měsících

Tabulka 8. Echokardiografické, klinické a laboratorní parametry při vstupu a kontrole po 1 roce v EKG a 3DE skupině dle vstupní morfologie QRS komplexu

Tabulka 9. Srovnání měření objemů a funkce levé komory pomocí 3DE a MRI (N = 27)

Obrázek 1. Schéma mechanismu přínosu biventrikulární stimulace

Obrázek 2: Kaplan-Meier křivka času k primárnímu endpointu, úmrtí a hospitalizace z jakékoliv příčiny. A – Companion studie. B – CARE-HF studie

Obrázek 3: Angiografická klasifikace polohy levé komory

Obrázek 4: Příklad měří Q-LV intervalu

Obrázek 5: Iterativní metoda

Obrázek 6: Optimalizace AV zpoždění pomocí VTI na aortálním ústí

Obrázek 7: Ukázka optimalizace VV zpoždění dle šíře QRS komplexu

Obrázek 8: Hodnocení globální a regionální funkce LK pomocí 3DE

Obrázek 9: Ukázka výpočtu času potřebného k dosažení minimálního objemu jednotlivých segmentů z časově-objemové křivky

Obrázek 10: Ukázka 3DE analýzy dyssynchronie LK před a po zapnutí CRT

Obrázek 11. Vývojový diagram studie

Graf 1. Nastavení VV delay u EKG skupiny (levé sloupce) a 3DE skupiny (pravé sloupce)

Graf 2. Vývoj echokardiografických parametrů hodnoceno trojrozměrnou echokardiografií při vstupu a dále v 1., 6., a 12. měsíci

Graf 3. Vývoj echokardiografických a klinických parametrů při vstupu a dále v 1., 6., a 12. měsíci

Graf 4. Vývoj laboratorních parametrů při vstupu a dále v 1., 6., a 12. měsíci

11. Přehled publikací a přednášek autora

11.1. Publikace související s dizertační prací

Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech

Vondrak J, Marek D, Vecera J, Benesova K, Matejka J. Cardiac resynchronisation therapy optimisation of interventricular delay by the systolic dyssynchrony index: A comparative, randomised, 12-month follow-up study. Hellenic J Cardiol. 2017 Nov 14. doi: 10.1016/j.hjc.2017.11.003. [Epub ahead of print] (IF 1,343)

Jiri Vondrak, Dan Marek, Jan Vecera, Klara Benesova, Petr Vojtisek. 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. Cor et Vasa, In press, Available online 17 December 2017.

Vondrák J., Marek D., Vojtíšek P., Havlíček A., Táborský M. Optimalizace resynchronizační léčby pomocí 3D echokardiografie a dle EKG, porovnání odpovědi bezprostředně po implantaci a v odstupu 1 měsíce. Interv Akut Kardiol 2016; 15(3): 120-126.

Publikovaná abstrakta

Vondrák J., Marek D., Vojtíšek P., Havlíček A., Benešová K. Resynchronizační léčba, porovnání echokardiografických nálezů a klinických výsledků v odstupu šesti měsíců od implantace při optimalizaci pomocí 3D echokardiografie a dle šíře QRS komplexu. XXV. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, 7 – 10.5.2017, Brno. Sborník abstrakt.

J.Vondrák, D. Marek, P. Vojtíšek, A. Havlíček. Využití systolic dyssynchrony indexu k nastavení optimálního nitrokomorového zpoždění při resynchronizační léčbě. XXIII. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, 24 – 27.5.2015, Brno. Sborník abstrakt.

Seznam přednášek přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

J. Vondrák. Akutní dekompenzace chronického srdečního selhání. 20. Krajský kardiologický seminář, 20.10.16, Pardubice.

Vondrák J., Marek D., Vojtíšek P., Havlíček A., M. Táborský. Srdeční resynchronizační léčba, optimalizace pomocí 3D echokardiografie a dle EKG; porovnání odpovědi bezprostředně po implantaci a v odstupu 1 měsíce. XXIII. kongres České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně, 21. – 24.9.2016.

J.Vondrák, D. Marek, P. Vojtíšek A. Havlíček. Optimalizace nitrokomorového zpoždění pomocí systolic dyssynchrony indexu při resynchronizační léčbě. XXXIV. Dny mladých internistů; 4. – 5.6.15, Olomouc

J.Vondrák, D. Marek. Srdeční resynchronizační terapie a její optimalizace. Interní seminář , 11.6.2015, Přerov.

11.2. Ostatní publikace

Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech

Juraj Bujdák, **Jiří Vondrák**, Jan Matějka, Pavel Král, Bořivoj Korbel. Scimitar syndrome – A case report. Cor et Vasa, In press, corrected proof, Available online 15 February 2018.

L. Jukl, **J. Vondrák**, M. Kubrycht, M. Pavolko, J. Večeřa. The prognostic value of exercise stress echocardiography – Validation of a newly implemented method in our center. Cor et Vasa, In press, corrected proof, Available online 15 February 2018.

Vondrak J., Vojtisek P. Disekce aorty v běžné klinické praxi. Prakt. Lék. 2015, 95(3):100-105

Vondrák J, Vojtisek P. Významná aortální stenóza v běžné klinické praxi. Prakt. Lék. 2012, No. 5, pp. 280-283.

Bunčec L, **Vondrák J**, Vojtíšek P, Studnička J. Embolizační komplikace protézové endokarditidy. Cor Vasa 2009;51(5):348–349.

Vondrak J, Kvasnicka J, Vojtisek P. „Heart-type fatty acid-binding protein“ v kapilární krvi: časný průkaz poškození myocytů při akutním infarktu myokardu. Cor Vasa 2005;47(1):18–21.

Publikovaná abstrakta

Vondrák J, Vojtíšek P, Kvasnička J. Biochemický odhad trvání myokardiální nekrozy kombinací specifických biochemických kardiomarkerů "Human heart-type fatty acid-binding protein" a troponinu I (XVI. výroční sjezd České kardiologické společnosti 24. – 27. května 2008). Sborník abstrakt.

Seznam přednášek přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

J.Vondrák, P. Vojtíšek, Aortální disekce v běžné klinické praxi. VI. 15. symposium pracovní skupiny Chlopenní a vrozené srdeční vady v dospělosti České kardiologické společnosti, Pardubice, 21.–22. února 2013.

Vondrák J. Významná aortální stenóza v běžné klinické praxi. 13. symposium pracovní skupiny Chlopenní a vrozené srdeční vady v dospělosti České kardiologické společnosti, Pardubice, 24. 25. února 2011, Aula Univerzity Pardubice.

VONDRÁK J, VOJTÍŠEK P, STUDNIČKA J*, PIRK J**. *Kardiologické oddělení, *Patologicko-anatomické oddělení, Pardubická krajská nemocnice a. s., Pardubice, *Klinika kardiovaskulární chirurgie, IKEM, Praha. ÚSKALÍ V DIAGNOSTICE INFEKČNÍ ENDOKARDITIDY. 11. symposium pracovní skupiny Chlopenní a vrozené srdeční vady v dospělosti ČKS ve spolupráci s pracovní skupinou Arytmie a trvalá*

kardiostimulace ČKS pořádají odborné setkání SRDEČNÍ VADY A ARYTMIE, Pardubice, 26.–27. února 2009, Univerzita Pardubice.

Vondrák J, Vojtíšek P, Rozsival V, Brzek V*. *Kardiologické oddělení, Pardubická krajská nemocnice, a. s., Pardubice, *Kardiochirurgická klinika, FN Hradec Králové a LF UK, Hradec Králové. Abnormální útvar ve výtokovém traktu levé komory při významné aortální stenóze. Kazuistika. 10. sympozium pracovní skupiny Chlopenní a vrožené srdeční vady v dospělosti ČKS ve spolupráci s pracovní skupinou Arytmie a trvalá kardiostimulace ČKS pořádají odborné setkání SRDEČNÍ VADY A ARYTMIE, Pardubice, 28.–29. února 2008, Univerzita Pardubice.*

12. Přílohy

Jako přílohy jsou uvedeny publikované původní práce související s tématem disertační práce a dotazník pro pacienty se srdečním selháním.

Seznam příloh:

1. Dotazník pro pacienty se srdečním selháním
2. Kopie článku v časopisu *Intervenční a akutní kardiologie* (říjen 2016)
3. Kopie článku v časopisu *Hellenic Journal of Cardiology* (IF 1,343) (listopad 2017)
4. Kopie článku v časopisu *Cor et Vasa* (prosinec 2017)

Dotazník kvality života

Datum:	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input type="checkbox"/> Start <input type="checkbox"/> 6 měsíců <input type="checkbox"/> 18 měsíců	<input type="checkbox"/> 1 měsíc <input type="checkbox"/> 12 měsíců <input type="checkbox"/> 24 měsíců
	Den	Měsíc	Rok		

Pomocí těchto otázek lze zjistit, jak Vaše srdeční onemocnění Vám bránilo v posledním měsíci plnohodnotnému životu. Tyto otázky jsou vybrány tak, aby pokryly široké spektrum problémů. Pokud si nejste jisti odpovědí, zaškrtněte 0 (Ne) a přejděte na další otázku. V případě, že znáte odpověď, zakroužkujte číslo, podle toho, jak hodně Vás onemocnění limituje. Pamatujte však, že odpovídáte na stav v posledním měsíci, ne dříve.

Znemožňovalo Vám onemocnění srdce během posledního měsíce žít tak, jak jste chtěl(a):

	Ne	Velmi málo	Středně	Velmi mnoho		
1. pocení rukou, nohou a kloubů	0	1	2	3	4	5
2. zhoršení stavu při běžných domácích pracích	0	1	2	3	4	5
3. neschopnost stačit své rodině a přátelům	0	1	2	3	4	5
4. nutnost si častěji lehnout během dne	0	1	2	3	4	5
5. zvýšenou únavou a vyčerpaností	0	1	2	3	4	5
6. obtížnějším obstaráváním finančních prostředků	0	1	2	3	4	5
7. zhoršením chůze po rovině či do schodů	0	1	2	3	4	5
8. dušností	0	1	2	3	4	5
9. nespavostí	0	1	2	3	4	5
10. zhoršenou chutí k jídlu	0	1	2	3	4	5
11. namáhavou cestou z Vašeho domu	0	1	2	3	4	5
12. zhoršením sexuálního života	0	1	2	3	4	5
13. obtížnějším provozováním koníčků a sportů	0	1	2	3	4	5
14. zhoršením paměti a schopnosti koncentrace	0	1	2	3	4	5
15. vedlejšími účinky léků	0	1	2	3	4	5
16. častějším trápením a starostmi	0	1	2	3	4	5
17. pocitem deprese	0	1	2	3	4	5
18. nutností platit za lékařskou péči	0	1	2	3	4	5
19. pocitem ztráty kontroly nad svým životem	0	1	2	3	4	5
20. pobytem v nemocnici	0	1	2	3	4	5
21. pocitem obtěžování rodiny a přátel	0	1	2	3	4	5