

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Doktorský studijní program v biomedicině

Studijní obor: Zobrazovací metody



UNIVERZITA KARLOVA  
I. lékařská fakulta

**MUDr. Josef Marek**

**Role echokardiografie u srdeční resynchronizační léčby**

*Role of echocardiography in cardiac resynchronization therapy*

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Praha, 2022

## **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne 3.4.2022

MUDr. Josef Marek

Identifikační záznam:

MAREK, Josef. *Role echokardiografie u srdeční resynchronizační léčby. [Role of echocardiography in cardiac resynchronization therapy]*. Praha, 2022. 128 stran, 5 příloh. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK. Školitel: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

## Poděkování

Velmi rád bych především poděkoval mému školiteli prof. MUDr. Aleši Linhartovi, DrSc. za odborné vedení mého postgraduálního studia, za vedení při přípravě disertační práce, a za provázení všemi zákoutími echokardiografie.

Mé veliké díky patří prof. Johnu Gorcsanovi, pod jehož vedením jsem se naučil analýzu myokardiální mechaniky a deformace a pod kterým jsem měl čest na University of Pittsburgh pracovat na studii STARTER a na dalších pracích zabývajících se echokardiografií nejen v souvislosti se srdeční resynchronizační léčbou, ale i v dalších oborech, jako je peripartální kardiomyopatie a srdeční selhání všeobecně. Můj dík patří také Dr. Samiru Sabovi z University of Pittsburgh, který byl spolu s prof. Gorcsanem hlavním řešitelem studie STARTER. Z tohoto období bych také rád poděkoval zesnulému Dr. Janu Němcovi, který mi byl v cizině mnohokrát oporou.

Z pražských kolegů bych především chtěl moc poděkovat prof. Tomáši Palečkovi a doc. Josefu Kořínkovi, kteří mě naučili v echokardiografii to, co umím, a také doc. Kuchynkovi a Havránkovi, kteří jsou mými učiteli od počátku dodnes.

V neposlední řadě bych také chtěl poděkovat všem kolegům z Pittsburghu, s kterými jsem strávil mnoho chvil nad echokardiografií a kteří mě mnohé naučili – Tetsuari Onishi, Toshinari Onishi, Mohamed Ahmed, Kristina Haugaa, Lori Blauwett, Keiko Ryo, Antonia Delgado-Montero – a dalším mým spoluautorům.

Mé velké poděkování patří také mé rodině, za neúnavnou podporu, trpělivost a přinášenou radost – mým rodičům, mé ženě Tereze, a mým dětem Ondřejovi, Kateřině a Anně.

## Abstrakt

Srdeční resynchronizační léčba (CRT) je etablovanou léčbou pacientů se srdečním selháním, sníženou ejekční frakcí a prodlouženým QRS komplexem. Přesto zhruba 30 % pacientů nemá na CRT adekvátní odpověď; horší odpověď mají pacienti s kratším trváním QRS komplexu a jinou QRS morfologií než typická blokáda levého raménka Tawarova. Echokardiografie hraje klíčovou roli v péči o všechny tyto pacienty.

Echokardiografická analýza myokardiální mechaniky je schopna měřit deformaci segmentů levé komory v čase a je schopna nalézt segmenty, které se v levé komoře při dyssynchronním stahu kontrahují nejpozději. Umístění levokomorové elektrody do této lokality je spojeno s příznivou klinickou odpovědí na CRT. Naopak umístění levokomorové elektrody do zjizvené tkáně je spojeno se špatnou prognózou.

Cílem této práce bylo především ukázat, že levokomorová elektroda umístěná do místa nejpozdější mechanické aktivace je spojena s klinickým benefitem především u pacientů s kratším trváním QRS komplexu a/nebo atypickou morfologií QRS, a to analýzou dat randomizované studie STARTER, která srovnávala echo-cílenou implantaci levokomorové elektrody s rutinním postupem.

Studii STARTER se podařilo prokázat klinický benefit echo-cílené implantace levokomorové elektrody k místu nejpozdější aktivace. V naší analýze jsme především prokázali, že dobře umístěná elektroda do místa pozdní aktivace hraje roli právě u pacientů s kratším trváním QRS komplexu a/nebo jeho atypickou morfologií. U pacientů s trváním QRS komplexu  $< 150$  ms byla špatně umístěná elektroda asociována s výrazně horší prognózou stran hospitalizací pro srdeční selhání nebo úmrtí (HR 5,45; [95%CI 2,36 – 12,6];  $p < 0,001$ ;  $p = 0,028$  pro interakci oproti skupině s  $QRS \geq 150$  ms) i horšími výsledky kombinovaného

ukazatele mortality, transplantace či implantace levokomorové podpory (HR 9,35; [95%CI 3,8 – 28,4];  $p < 0,001$ ;  $p = 0,014$  pro interakci oproti skupině s  $QRS \geq 150$  ms).

Tento benefit byl patrný v dlouhodobém sledování pacientů s kratším trváním QRS komplexu, kdy pacienti s echo-cílenou implantací a kratším QRS komplexem měli srovnatelnou prognózu jako pacienti s širokým QRS, ale pacienti s rutinní implantací a kratším QRS měli prognózu horší. Krom místa nejpozdější aktivace byl prokázán i aditivní efekt umístění elektrody mimo zjizvené segmenty, které byly identifikovány pomocí myokardiální deformační analýzy.

Výsledky naší práce tedy podporují hypotézu, že echo-cílená implantace je klíčová u pacientů indikovaných k CRT s kratším QRS komplexem a/nebo atypickou morfologií QRS komplexu.

**Klíčová slova:** echokardiografie, srdeční resynchronizační léčba, dyssynchronie, cílení levokomorové elektrody, srdeční selhání

## **Abstract**

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an established treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction associated with QRS complex prolongation. However, about 30% of patients do not respond to CRT favorably, more so patients with shorter QRS duration and QRS morphology other than typical left bundle branch block. Echocardiography plays a crucial role in management of all those patients.

Echocardiographic assessment of myocardial mechanics can quantitate myocardial deformation and find myocardial segments that are latest mechanically activated in a dyssynchronously contracting left ventricle. Left ventricular (LV) lead placement in this area is associated with clinical response to CRT. On the other hand, lead placement within a scar has been associated with bad prognosis.

The aim of this work was to investigate whether left ventricular lead placed close to the site of latest mechanical activation is beneficial especially in patients with shorter QRS durations or atypical QRS morphology. This has been done by analyzing data of the randomized trial STARTER, which compared echo-guided LV lead navigation to routine empirical lead placement.

The STARTER trial proved clinical benefit of echo-guided LV lead placement towards the site of latest mechanical activation. In our analysis we have shown that a well-placed LV lead plays an important role especially in patients with shorter QRS duration and/or its atypical morphology: in patients with QRS duration < 150 ms a discordant placement of the LV electrode was associated with significantly worse prognosis in terms of heart failure hospitalizations or death (HR 5.45; [95%CI 2.36 – 12.6];  $p < 0.001$ ;  $p = 0.028$  for interaction compared to QRS  $\geq 150$  ms) and in terms of overall mortality, heart transplant or need for left

ventricular assist device implantation (HR 9.35; [95%CI 3.8 – 28.4];  $p < 0.001$ ;  $p = 0.014$  for interaction compared to  $QRS \geq 150$  ms).

This benefit was seen also in long term follow-up, where patients with  $QRS < 150$  ms with echo-guided LV lead implantation had prognosis comparable to patients with  $QRS \geq 150$  ms, but patients with  $QRS < 150$  ms and routine LV lead placement had the worst prognosis. Apart from the site of latest activation, LV lead location away from myocardial scar, as assessed by deformation analysis, was additive to the benefit of placing the lead towards the site of latest mechanical activation.

The results of our work support the hypothesis that echo-guided LV lead implantation is crucial in CRT patients with shorter QRS durations and/or atypical QRS morphology.

Keywords: echocardiography, cardiac resynchronization therapy, dyssynchrony, left ventricular lead targeting, heart failure



## Obsah

1	Úvod a struktura práce .....	12
1.1	Struktura práce .....	12
1.2	Úvod.....	13
1.2.1	Srdeční resynchronizační léčba a její efekt.....	13
1.2.2	Echokardiografie a CRT .....	26
2	Hypotéza a cíle.....	48
2.1	Studie STARTER a základní sledování .....	48
2.2	Analýzy s dlouhodobým sledováním.....	49
3	Studie STARTER a její hlavní výsledky .....	50
3.1	Cíle a hypotézy .....	50
3.2	Metodika .....	50
3.2.1	Studie STARTER.....	50
3.2.2	Zařazení pacienti.....	51
3.2.3	Echokardiografie.....	51
3.2.4	Implantace biventrikulárních kardiostimulátorů.....	54
3.2.5	Konkordance levokomorové elektrody .....	54
3.2.6	Echokardiografické sledování.....	55
3.2.7	Klinické sledování .....	55
3.2.8	Velikost vzorku a statistická analýza.....	56
3.3	Výsledky .....	56
3.3.1	Populace a procedurální data .....	56
3.3.2	Hlavní klinické výsledky .....	58
3.3.3	Analýza konkordance a remodelace .....	59
3.3.4	Efekt resynchronizace po CRT .....	62
4	Role trvání a morfologie QRS u pacientů s echo-cílenou implantací LK elektrody .....	65
4.1	Cíle a hypotézy .....	65
4.2	Metodika .....	65
4.2.1	Populace.....	65
4.2.2	Echokardiografie a hodnocení konkordance.....	66
4.2.3	Hodnocení QRS morfologie .....	66
4.2.4	Klinické sledování .....	66
4.2.5	Statistické hodnocení .....	66
4.3	Výsledky .....	67
4.3.1	Základní populace.....	67
4.3.2	Sledování.....	68

4.3.3	Role délky QRS komplexu .....	69
4.3.4	Role morfologie QRS komplexu .....	72
4.3.5	Adjustované analýzy .....	73
5	Myokardiální jizva a lokalizace levokomorové elektrody u pacientů ve studii STARTER .....	74
5.1	Cíle a hypotézy .....	74
5.2	Metodika .....	75
5.2.1	Populace .....	75
5.2.2	Echokardiografie .....	75
5.2.3	Perfuzní scintigrafie myokardu a validace .....	75
5.2.4	Lokalizace levokomorové elektrody ve vztahu k echokardiografické segmentaci .....	77
5.2.5	Dlouhodobé sledování .....	77
5.2.6	Statistická analýza .....	77
5.3	Výsledky .....	78
5.3.1	Validace oproti perfuzní scintigrafii .....	78
5.3.2	Primární ukazatel a vztah levokomorové elektrody k jizvě .....	79
5.3.3	Sekundární klinický ukazatel .....	84
5.3.4	Remodelace levé komory .....	84
5.3.5	Resynchronizace .....	84
5.3.6	Vztah jizvy a místa nejpozdější aktivace u ischemického srdečního selhání .....	85
6	Úmrtí či aktivace defibrilátoru u pacientů ve studii STARTER v dlouhodobém sledování .....	87
6.1	Cíle a hypotézy .....	87
6.2	Metodika .....	87
6.2.1	Populace .....	87
6.2.2	Echokardiografie .....	88
6.2.3	Klinické sledování .....	88
6.2.4	Statistická analýza .....	88
6.3	Výsledky .....	89
6.3.1	Populace .....	89
6.3.2	Dlouhodobé sledování .....	89
6.3.3	Resynchronizace a dlouhodobý průběh .....	92
6.3.4	Konkordance levokomorové elektrody a dlouhodobý průběh .....	93
7	Trvání QRS komplexu a úmrtí či aktivace defibrilátoru ve studii STARTER v dlouhodobém klinickém sledování .....	94
7.1	Úvod a hypotéza .....	94

7.2	Metodika .....	94
7.2.1	Populace .....	94
7.2.2	Echokardiografie .....	94
7.2.3	Klinické sledování .....	94
7.3	Výsledky .....	95
7.3.1	Základní charakteristiky populace .....	95
7.3.2	Klinické sledování – aktivace defibrilátoru či úmrtí .....	96
8	Diskuse .....	99
8.1	Hlavní výsledky práce .....	99
8.2	Echo-cílená implantace srovnání s ostatními studii .....	100
8.2.1	STARTER a TARGET, dlouhodobé sledování .....	100
8.2.2	Studie ImagingCRT .....	101
8.2.3	ElectroCRT .....	103
8.2.4	CRT Clinic .....	104
8.3	Role jizvy .....	105
8.4	Dlouhodobé sledování a arytmiické události .....	107
8.5	Limitace práce a výhled .....	108
9	Závěr .....	111
10	Literatura .....	112
11	Seznam zkratk .....	124
12	Seznam publikací autora .....	125

# 1 Úvod a struktura práce

## 1.1 Struktura práce

Základní téma této práce je analýza dat randomizované studie STARTER, která se zabývala echo-cílenou implantací levokomorové elektrody u srdeční resynchronizační terapie, především z hlediska trvání a morfologie QRS komplexu. Tato kapitola je teoretickým úvodem a shrnuje východiska studie STARTER a problematiku echokardiografie a resynchronizační léčby celkově. Shrnuje teoretické podklady k výsledkům všech originálních publikací z *Kapitol 3 – 7*.

*Kapitola 2* shrnuje jednotlivé hypotézy a cíle zabývající se aspekty studie STARTER, včetně hlavní hypotézy této práce.

*Kapitoly 3 – 7* poté popisují metody a výsledky jednotlivých publikací studie STARTER, včetně hlavní publikace této práce, které se věnuje *Kapitola 4*. Výsledky a metody odpovídají publikacím označeným v každé kapitole.

*Kapitoly 8 a 9* jsou společnou diskusí a závěrem všech výsledků publikací popsaných v *Kapitolách 3 – 7*.

## 1.2 Úvod

### 1.2.1 Srdeční resynchronizační léčba a její efekt

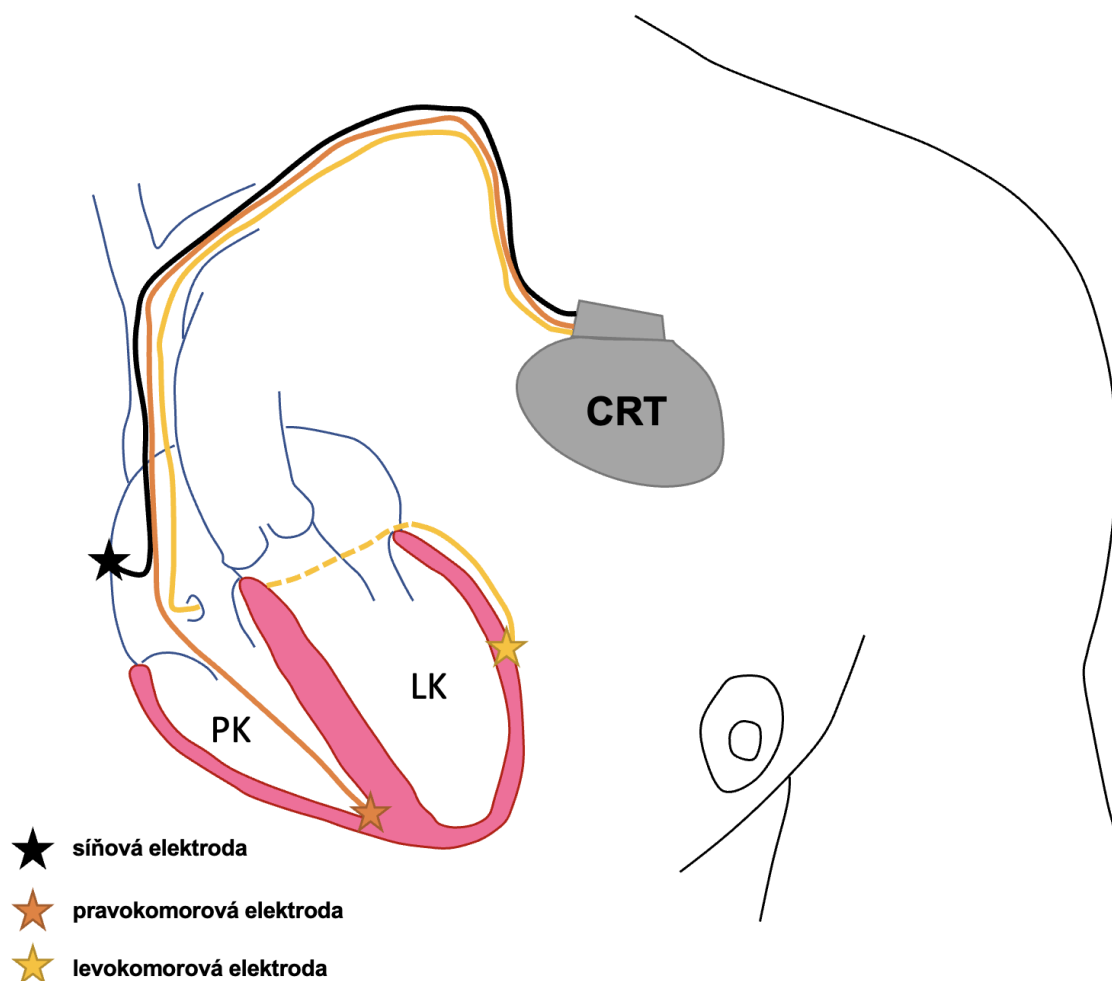
Srdeční resynchronizační léčba (cardiac resynchronization therapy – CRT), někdy také nazývaná biventrikulární stimulace, je jedním ze základních kamenů nefarmakologické léčby pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (EF) levé komory (LK) a prodlouženým QRS komplexem.<sup>1,2</sup>

Principem CRT je současná elektrická stimulace levé i pravé komory srdeční dvěma elektrodami. Třetí elektroda, zajišťující atrioventrikulární synchronii, tedy synchronní kontrakci mezi síněmi a komorami, je zavedena do pravé síně. Klasický CRT systém má proto tři elektrody, které jsou ve většině případů zaváděny transvenózně cestou v. subclavia. Síňová elektroda je zaváděna do oblasti ouška pravé síně, pravokomorová elektroda do septa či hrotu pravé komory, a levokomorová elektroda cestou koronárního sinu do některé z jeho větví. Typické zapojení ukazuje *Obrázek 1.1*.

#### 1.2.1.1 Kasuistiky, observační studie a mechanika

Počátky biventrikulární stimulace spadají do první poloviny devadesátých let, kdy se objevila první kasuistická sdělení u pacientů s bloádou levého raménka Tawarova o použití upravených dvoudutinových kardiostimulátorů k současné stimulaci obou síní i srdečních komor čtyřmi stimulačními elektrodami.<sup>3</sup> Touto léčbou bylo tehdy dosaženo významného zlepšení symptomů pacientů s těžkým srdečním selháním.

**Obrázek 1.1: Základní schéma zapojení srdeční resynchronizační terapie (CRT)**



**Pozn.:** Základní schéma CRT. Přístroj je uložen v podklíčkové jamce nad svalem a elektrody jsou zaváděny žilním přístupem. Síňová elektroda končí v oušku pravé síně. Pravokomorová elektroda je zaváděna do hrotu pravé komory a může fungovat i jako defibrilační elektroda. Levokomorová elektroda je zavedena skrze koronární sinus do epikardiálních žil levé komory. CRT – srdeční resynchronizační terapie (cardiac resynchronization therapy); LK – levá komora; PK – pravá komora

Připomeňme, že efektivita myokardiální kontrakce je dána do značné míry synchronní depolarizací myokardu elektrickým potenciálem šířícím se přes převodní systém směrem ke kardiomyocytům s jejich následnou koordinovanou kontrakcí. Porušení této synchronní depolarizace je často dáno bloádou vedení Tawarovými raménky, zejména levým. Takto navozená dyssynchronie je podkladem neefektivní kontrakce s následným zhoršením projevů srdečního selhání.<sup>4</sup>

Na konci devadesátých let ukázaly akutní hemodynamické studie, že resynchronizační léčba zlepšuje akutní hemodynamické parametry a zlepšuje tlakově-objemovou křivku levé komory u pacientů s blokádou levého raménka Tawarova (left bundle branch block – LBBB). Kass s kolegy prokázali, že biventrikulární stimulace u pacientů akutně zvyšuje plochu pod tlakově-objemovou křivkou práce levé komory a zvyšuje tedy práci (výkon) srdeční kontrakce.<sup>5</sup>

Jiné autorské skupiny prokázaly, že nárůst síly kontrakce levé komory při biventrikulární stimulaci není spojen s vyšším energetickým nárokem, a jedná se tudíž o zefektivnění kontrakce obnovou její synchronie. Nelson s kolegy ukázali, že pacienti s biventrikulární stimulací mají akutně zvýšenou rychlost nárůstu tlaku v komoře (dP/dt), ale že spotřeba kyslíku myokardem, měřeno saturací kyslíku z deoxygenované krve přitékající z koronárního sinu, je nezvýšena. To byl významný rozdíl oproti srovnávací skupině s inotropně pozitivní látkou dobutaminem, kde sice došlo k navýšení dP/dt, ale za cenu zvýšené kyslíkové spotřeby.<sup>6</sup>

Zvýšení efektivity kontrakce pomocí CRT je založeno na zefektivnění práce interventrikulárního septa, tak jak to v animálních studiích prokázali Prinzen s kolegy, kteří na modelu se stimulací pravé komory (kterou navodili situaci podobnou jako u LBBB) prokázali, že asynchronní šíření depolarizačního signálu vede především ke snížení efektivity práce interventrikulárního septa. Tato neefektivní mechanika byla částečně obnovena stimulací z laterální části levé komory, která částečně obnoví fyziologické šíření depolarizační vlny myokardem.<sup>7</sup>

### **1.2.1.2 Nerandomizované studie**

Od konce devadesátých let poté řada nerandomizovaných studií a sérií kazuistik publikovala zlepšení kvality života a remodelace levé komory u pacientů s biventrikulární stimulací. Nerandomizovaná studie InSync prokázala zlepšení NYHA (New York Heart

Association) třídy, výkonnosti a kvality života u 68 pacientů s pokročilým srdečním selháním a rozšířeným QRS komplexem.<sup>8</sup> Analýza Alonsa s kolegy na 26 pacientech naznačila důležitost dosaženého stupně resynchronizace při implantaci CRT, který hodnotila především stupněm zkrácení QRS komplexu proti výchozímu stavu a již naznačovala nutnost optimalizace lokalizace elektrod.<sup>9</sup> Leclercq s kolegy ukázal na 50 pacientech s pokročilým srdečním selháním zlepšení funkční třídy NYHA v průběhu více než ročního sledování.<sup>10</sup> Etienne s kolegy prokázal zlepšení ejekční frakce, reverzní remodelaci (zmenšení velikosti) levé komory a zlepšení mitrální regurgitace 6 měsíců po implantaci biventrikulární či levokomorové stimulace.<sup>11</sup> Podobný efekt, tedy reverzní remodelace levé komory, redukce mitrální regurgitace a zlepšení ejekční frakce, byl i na kratším tříměsíčním sledování pozorován na 11 pacientech Lauem s kolegy, kteří prokázali i zmírnění symptomů srdečního selhání a zlepšení výkonnosti.<sup>12</sup> Zlepšení po biventrikulární stimulaci bylo pozorováno i Braunschweigem, který krom zlepšení symptomů ukázal i na redukci hospitalizační péče u 16 pacientů s pokročilým srdečním selháním a QRS > 150 ms.<sup>13</sup>

### **1.2.1.3 Randomizované studie a jejich dopad na doporučení pro léčbu nemocných se srdečním selháním**

V částečné návaznosti na tyto studie a paralelně s nimi byly publikovány první klinické randomizované kontrolované studie, které prokázaly klinickou účinnost resynchronizační léčby. Dvě první malé studie byly založeny na cross-over designu, kdy byl pacientům implantován stimulační systém a potom byla resynchronizace střídavě vypínána a zapínána.

Studie MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies), publikovaná v roce 2001, byla první randomizovaná studie, která prokázala především symptomatický benefit pacientů při zavedení srdeční resynchronizační léčby. Randomizovala 67 pacientů se srdečním selháním v sinusovém rytmu, s EF ≤ 35 % a QRS trváním ≥ 150 ms v cross-over designu mezi zapnutím a vypnutím atriobiventrikulární stimulace. Po dvě tříměsíční periody prokázala nejen zlepšení



primárního ukazatele – zvýšení ujitě vzdálenosti v testu šestiminutové chůze, ale i zlepšení maximální spotřeby kyslíku ( $VO_2\max$ ) a kvality života. Pacienti také jasně preferovali režim se zapnutou biventrikulární stimulací. I na takto malém vzorku již došlo k snížení hospitalizací pro srdeční selhání.<sup>14</sup>

V těsné souvislosti s ní byla publikována studie PATH-CHF (The Pacing Therapies in Congestive Heart Failure), která randomizovala 47 pacientů cross-over metodou nejenom k biventrikulární resynchronizaci, ale i k optimalizované univentrikulární resynchronizaci, tedy ke stimulaci z místa, které bylo stanoveno jako nejlepší dle akutního hemodynamického efektu (ve většině případu levokomorová stimulace, ojediněle pravokomorová). Studie ukázala, že obě metody stimulace vedly k podobnému akutnímu hemodynamickému efektu a obě vedly ke zlepšení symptomů a zlepšení výkonu pacientů.<sup>15</sup>

Prakticky současně s těmito studii byla publikována první opravdu velká randomizovaná kontrolovaná studie na 453 pacientech, s klasickým designem bez cross-over strategie – MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation). Primární cílový ukazatel této klíčové studie bylo zlepšení symptomatologie hodnocené podle NYHA klasifikace, šestiminutovým testem chůze a hodnocením kvality života. Biventrikulární resynchronizační léčba prokázala zlepšení ve všech primárních ukazatelích. Navíc prokázala snížení frekvence hospitalizací pro srdeční selhání, zlepšení ejekční frakce, reverzní remodelaci levé komory a zmírnění mitrální regurgitace. Právě tato studie byla klíčem k indikaci biventrikulární stimulace u širší populace. Doba sledování ale byla ještě poměrně krátká – šest měsíců – a studie neprokázala rozdíl v mortalitě pacientů ani neosvětlila jejich dlouhodobý osud, přestože již zde byl patrný efekt na snížení hospitalizací pro dekompenzaci srdečního selhání.<sup>16</sup>

Další vývoj se odehrával především ve znamení dvou otázek: zda vede srdeční resynchronizační léčba ke zlepšení dlouhodobé prognózy – především ve smyslu celkové mortality – a zda je srdeční resynchronizační léčba aditivní k implantabilnímu kardioverteru defibrilátoru (ICD), který se paralelně etabloval v randomizovaných studiích pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí jako metoda snižující mortalitu nemocných. Terminologicky se tedy začíná odlišovat na jedné straně CRT-P (CRT-pacemaker), což je přístroj schopný resynchronizační terapie, ale ne defibrilačního výboje, a na druhé straně CRT-D (CRT-defibrillator), tedy přístroj, který slučuje funkci resynchronizační léčby a implantabilního kardioverteru defibrilátoru. Odpověď na tuto otázku nebyla nejprve jasná.

Srovnání CRT-D systému s ICD nejprve přinesla studie MIRACLE-ICD (Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation), která randomizovala 369 pacientů s obdobnými kritérii jako studie MIRACLE, ovšem navíc vysoce rizikových pro arytmiickou smrt. Všichni měli implantován CRT-D přístroj a randomizováni byli mezi zapnutí (CRT-ON) a vypnutí (CRT-OFF) resynchronizační léčby. Tato studie sice opět prokázala zlepšení kvality života, nicméně její šestiměsíční sledování bylo příliš krátké na hodnocení dlouhodobé prognózy.<sup>17</sup> Podobné sledování měla studie CONTAK-CD, která randomizovala 490 pacientů stejným způsobem jako studie MIRACLE-ICD – tedy CRT-ON a CRT-OFF. Efekt na mortalitu či progresi srdečního selhání se také při krátkodobém šestiměsíčním sledování nepodařilo prokázat, přestože některé parametry (reverzní remodelace levé komory, test šestiminutové chůze, VO<sub>2</sub>max) dosáhly významného zlepšení.<sup>18</sup>

Pro sledování dlouhodobé prognózy byly klíčové dvě velké randomizované studie: COMPANION a CARE-HF.

Studie COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure) randomizovala 1520 pacientů se srdečním selháním NYHA II-III,

prodlouženým QRS a LV EF  $\leq 35\%$  ke konzervativní farmakologické léčbě, srdeční resynchronizační terapii (CRT-P) a srdeční resynchronizační terapii s defibrilátorem (CRT-D). Přestože primární kompozitní cíl (úmrtí či hospitalizace z jakékoliv příčiny) byl výrazně ve prospěch CRT-P i CRT-D, celková mortalita oproti konzervativní léčbě byla významně nižší pouze u CRT-D větve. V CRT-P větvi byl sice patrný trend, ale výsledek nebyl signifikantní.<sup>19</sup>

Zlepšení celkové mortality se podařilo prokázat až studii CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure). Ta randomizovala 813 pacientů s EF LK  $\leq 35\%$ , v sinusovém rytmu a se srdečním selháním NYHA III-IV. Pacienti museli mít QRS  $\geq 120$  ms se známkami echokardiografické dyssynchronie nebo QRS  $\geq 150$  ms. Nemocní byli randomizováni k optimální farmakologické léčbě nebo k implantaci CRT-P. Studie nezkoumala efekt CRT-D. Tato studie prokázala nejen významné zlepšení kompozitního cíle zahrnujícího neplánovanou hospitalizaci z kardiovaskulárních příčin nebo úmrtí z jakýchkoli příčin, ale především výrazné snížení celkové mortality (HR – poměr rizik 0,64; 95%CI 0,48 – 0,85;  $p < 0,002$ ).<sup>20</sup>

Především na základě výše zmíněných studií byla srdeční resynchronizační terapie zařazena do starších doporučení americké kardiologické společnosti i evropské kardiologické společnosti jako doporučení třídy I u všech pacientů se srdečním selháním NYHA III-IV v sinusovém rytmu, s EF LK  $\leq 35\%$  a QRS trváním  $\geq 120$  ms.<sup>21–24</sup>

#### **1.2.1.4 Mírnější symptomy a zpřísnění kritérií QRS (studie MADIT-CRT a RAFT)**

V následujících letech se zaměření randomizovaných studií v srdeční resynchronizační léčbě zaměřilo na dva aspekty: především studie s resynchronizační léčbou začaly rutinně užívat kontrolní skupinu s ICD, a ne s konzervativní léčbou k prokázání efektu na dlouhodobou prognózu. Druhým aspektem pak byla snaha rozšířit indikace resynchronizační léčby na pole pacientů s méně symptomatickým srdečním selháním – tedy do třídy NYHA I a II. Paralelně

se ovšem i díky těmto studiím vyvíjelo poznání, že pacienti s hraničním QRS trváním nemají ve všech případech z CRT prospěch.

Studie MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation With Cardiac Resynchronization Therapy) randomizovala 1820 pacientů s mírnými symptomy srdečního selhání (NYHA II u neischemické etiologie, NYHA I a II u ischemické etiologie), těžkou dysfunkcí levé komory ( $EF_{LK} \leq 30\%$ ) a  $QRS \geq 130$  ms. U těchto pacientů studie prokázala zlepšení kombinovaného cíle hospitalizace pro srdeční selhání a mortality, a to díky snížení hospitalizací pro srdeční selhání. V prespecifikovaných analýzách byl tento benefit ale patrný pouze pro pacienty s typickou QRS morfologií blokády levého raménka Tawarova. Pacienti s jinou morfologií (nespecifická porucha nitrokomorového vedení a blokáda pravého raménka Tawarova – RBBB – right bundle branch block) klinický prospěch z léčby neměli, přestože i u nich byla pozorována reverzní remodelace levé komory.<sup>25</sup>

Tyto výsledky poté potvrdila studie RAFT (Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial), která randomizovala pacienty s intermediárními symptomy (pacienty s NYHA II či III),  $EF_{LK} \leq 30\%$  a prodlouženým QRS ( $\geq 120$  ms u nativního komplexu a  $\geq 200$  ms u stimulovaného) k léčbě CRT-D nebo jen k implantaci ICD. Kromě primárního cíle, tedy kombinace hospitalizace pro srdeční selhání či úmrtí, byla pozorována i redukce celkové mortality. Daní za to byl ovšem vyšší počet komplikací v době do 30 dní od implantace daný technickou komplexností procedury implantace CRT-D. Podobně jako ve studii MADIT-CRT byl efekt CRT pozorován především u pacientů s QRS komplexem nad 150 ms a/nebo u pacientů s LBBB morfologií.<sup>26</sup>

Naopak studii REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) u pacientů s mírným srdečním selháním či dokonce pouze s asymptomatickou dysfunkcí levé komory se benefit CRT přesvědčivě prokázat nepodařilo.

Tato studie randomizovala 610 pacientů ve třídě NYHA I-II,  $QRS \geq 120$  ms a  $EF_{LK} \leq 40$  %. Užila tedy výrazně mírnější kritéria stran tíže srdečního selhání než předchozí studie a ani počet pacientů nebyl příliš vysoký. Přístroj byl implantován všem nemocným, randomizace byla provedena zapnutím či nezapnutím CRT funkce. Přestože byl pozorován trend k prodloužení doby do první hospitalizace pro srdeční selhání, hlavní výsledek studie, kompozitní klinické zhoršení stavu, nebylo mezi skupinami významně odlišné. U pacientů s resynchronizací ale byla pozorována výrazná reverzní remodelace levé komory.<sup>27</sup>

V souhrnu vedly tyto studie, především RAFT a MADIT-CRT, k rozšíření indikací CRT i mezi pacienty ve funkční třídě NYHA II. Zároveň ale bylo patrné, že hlavní benefit z CRT mají především pacienti s typickou blokádou levého raménka Tawarova a/nebo velmi širokým QRS komplexem.

#### **1.2.1.5 Analýzy QRS komplexu z velkých studií**

Již ve studii MADIT-CRT bylo patrné, že efekt CRT se zdá být omezený primárně na pacienty s LBBB morfologií QRS komplexu. Podobná interakce byla později pozorována i ve studii RAFT. Již na základě těchto studií bylo rozšíření kritérií u pacientů s menšími symptomy (NYHA II a u ischemické etiologie dle studie MADIT-CRT i NYHA I) omezeno na pacienty s QRS trváním  $\geq 150$  ms.<sup>28,29</sup>

Následné metaanalýzy starších studií podpořily tento závěr. Metaanalýzy Sipahiho s kolegy z let 2011 a 2012 ukázaly, že benefit CRT se zdá být omezený na pacienty s typickou LBBB morfologií QRS komplexu a pro pacienty s trváním QRS nad 150 ms.<sup>30,31</sup> K podobnému závěru došla i pozdější rozsáhlá metaanalýza individuálních dat 12 638 pacientů z velkých randomizovaných CRT studií, kde byl největší benefit z CRT pozorován u pacientů s dlouhým QRS trváním, typickou LBBB morfologií a u žen.<sup>32</sup>

Zda je pro efekt CRT důležitější QRS trvání nebo morfologie není zcela jasné i vzhledem k těsné vazbě těchto proměnných. Například v individuální metaanalýze 3 872 pacientů z velkých studií sponzorovaných firmou Medtronic (MIRACLE, MIRACLE-ICD, CARE-HF, REVERSE a RAFT) bylo QRS trvání prediktorem efektu CRT a QRS morfologie nepřinesla žádnou další informaci.<sup>33</sup>

Tyto nové skutečnosti reflektovala evropská doporučení pro kardiostimulaci již z roku 2013, která nejsilnější doporučení (třída I) ponechala pouze pro pacienty s typickou LBBB morfologií QRS komplexu a trváním nad 120 ms. U pacientů s jinou QRS morfologií byla třída doporučení závislá na QRS trvání: doporučení IIa pro pacienty s  $QRS \geq 150$  ms a třída IIb pro pacienty s QRS trváním 120 – 149 ms.<sup>34</sup>

#### **1.2.1.6 CRT u pacientů s úzkým QRS komplexem**

V souběhu se studii hodnotícími efekt CRT u pacientů s rozšířeným QRS komplexem byla hodnocena užitečnost metody u pacientů s QRS komplexem úzkým. Hypotetickým podkladem efektu CRT u těchto pacientů měla být především mechanická dyssynchronie, hodnotitelná echokardiograficky. Nerandomizované práce na selektovaných populacích z jednotlivých center většinou čítající desítky pacientů popisovaly nadějně výsledky stran klinického zlepšení stavu, reverzní remodelace či kardiovaskulární výkonnosti.<sup>35–38</sup>

První významnou randomizovanou studií v této populaci byla studie RethinQ (Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Narrow QRS), která zařadila 172 pacientů se standardní indikací ICD ( $EF_{LVEF} \leq 35\%$ , NYHA III-IV), v sinusovém rytmu a s trváním QRS komplexu  $< 130$  ms; navíc museli mít všichni pacienti echokardiografické známky srdeční dyssynchronie (dle měření z M-mode hodnocené z parasternální projekce na dlouhou osu a definované jako zpoždění kontrakce zadní stěny – dosažení maximálního systolického pohybu – vs. septa  $\geq 130$  ms a tkáňovou dopplerovskou echokardiografií

hodnocené jako zpoždění  $\geq 65$  ms mezi aktivací oblastí zájmu cca 1 cm nad mitrálním anulem na protilehlých stěnách tj. na septu vs. laterální stěně a anteroseptu vs. zadní stěně).<sup>39,40</sup> Hlavním sledovaným parametrem bylo zlepšení kardiovaskulární výkonnosti 6 měsíců po implantaci, definováno jako zlepšení  $VO_2\text{max}$  alespoň o 1 ml/min/kg při spiroergometrickém vyšetření. Výsledek studie byl negativní – CRT nezlepšilo kardiovaskulární výkonnost těchto pacientů – primárního cíle dosáhlo 46 % pacientů oproti 41 % v kontrolní skupině ( $p = 0,41$ ). Byl pozorován nesignifikantní, lehce pozitivní trend v hospitalizacích pro srdeční selhání s nutností diuretické terapie (16 % oproti 21 %) u pacientů s CRT.

Další menší randomizované studie přinášely rozporuplné výsledky. Malá randomizovaná studie RESPOND (Resynchronization in Patients With Heart Failure and a Normal QRS Duration) na 60 pacientech zjistila zlepšení symptomů, zvýšení tolerance zátěže a zlepšení kvality života. Zajímavostí bylo užití magnetické rezonance (cardiovascular magnetic resonance – CMR) k vyloučení jizvy v místě implantace levokomorové elektrody.<sup>41</sup> Na rozdíl od předchozích prací nebyla selekce pacientů založena na mechanických parametrech dyssynchronie levé komory.

Nadějné byly i výsledky malé randomizované studie NARROW-CRT (Narrow QRS Ischemic Patients Treated With Cardiac Resynchronization Therapy). Ta na 56 pacientech s ischemickým srdečním selháním ( $EF\text{ LK} \leq 35\%$ ,  $QRS < 120$  ms) a přítomností mechanické intraventrikulární dyssynchronie ukázala zlepšení klinického stavu, a dokonce redukcii klinických událostí (kompozitní ukazatel úmrtí, hospitalizace pro srdeční selhání či fibrilace komor).<sup>42</sup>

Další menší studie však vyznívaly negativně. Kanadská studie LESSER-EARTH (The Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure) randomizovala CRT-D oproti ICD u pacientů s  $EF\text{ LK} \leq 35\%$  a testem šestiminutové chůze  $\leq 400$  m indikovaných k ICD.<sup>43</sup>

Pacienti měli QRS trvání  $< 120$  ms a nebyli selektováni na základě mechanické dyssynchronie. Studie byla předčasně zastavena po randomizaci 85 pacientů pro beznadějnost a možné poškození pacientů. Nedošlo ke zlepšení kardiovaskulární výkonnosti ani k remodelaci levé komory, a některé parametry (test šestiminutové chůze, hospitalizace pro srdeční selhání) měly dokonce tendenci se zhoršovat. Stejně tak byla neúspěšná studie ESTEEM-CRT (Evaluation of Screening Techniques for Electrically-Normal, Mechanically Dyssynchronous HF Patients Receiving CRT), která neprokázala akutní hemodynamický efekt ani reverzní remodelaci u podobných pacientů s QRS trváním  $< 120$  ms ale tentokrát s mechanickou dyssynchronií.<sup>44</sup>

Nejspíše finální odpověď na otázku, zda může být CRT účinné u selektovaných pacientů s úzkým QRS komplexem, podala studie EchoCRT (Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy).<sup>45</sup> Tato velká multicentrická randomizovaná studie stihla před svým předčasným ukončením rekrutovat 809 pacientů se srdečním selháním,  $EF_{LK} \leq 35\%$ ,  $QRS \leq 130$  ms a s echokardiografickými známkami mechanické dyssynchronie (rozdíl v aktivaci protilehlých stěn hodnocených pomocí tkáňové dopplerovské echokardiografie  $\geq 80$  ms a/nebo rozdíl v aktivaci septa vs. zadní stěny  $\geq 130$  ms hodnocený na středních segmentech pomocí radiálního strainu metodou speckle-trackingu z projekce na krátkou osu levé komory). Všichni pacienti měli implantovaný CRT-D přístroj a byli randomizováni mezi aktivaci pouze defibrilační funkce přístroje a mezi aktivaci defibrilační i resynchronizační funkce. Hlavní sledovaný ukazatel byla kombinace hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Po průměrné době sledování 19,4 měsíců nebyl pozorován příznivý efekt terapie CRT (28,7 % vs. 25,2 % pro hlavní cíl; HR 1,20 v neprospěch CRT; 95%CI 0,92 – 1,57;  $p = 0,15$ ). Navíc byla pozorována signifikantně vyšší mortalita v CRT větvi (11,1 % vs. 6,4 %; HR 1,81; 95%CI 1,11 – 2,93;  $p = 0,02$ ). Lepší výsledky navíc nebyly pozorovány ani u preselektované podskupiny s QRS trváním 120 – 130 ms.<sup>46</sup> Dá se říct, že na základě této studie byla myšlenka



implantace pacientů s úzkým QRS komplexem kompletně opuštěna a dolní hranice QRS trvání pro účely implantace CRT byla navíc posunuta z 120 na 130 ms.

Z dalších indikací CRT je nutno zmínit nemocné s dysfunkcí levé komory, kteří vyžadují implantaci kardiostimulátoru. Stimulace z pravé komory u nich může být spojena se zhoršením funkce, a je tedy doporučeno u nich preventivně využít implantaci CRT, implantace CRT má být zvažena i u nemocných u nichž při stimulaci z pravé komory k rozvoji dysfunkce došlo.<sup>1,2</sup> Většina těchto nemocných přitom mohou být kandidáty CRT-D. Je ovšem nutno zmínit, že data pro superioritu CRT-D oproti CRT-P nejsou tak robustní – studie COMPANION (v níž byli nemocní randomizováni v poměru 1:2:2 k optimální farmakoterapii, CRT-P a CRT-D) našla podobný benefit větví s přístrojovou léčbou (redukce primárního cíle úmrtí a hospitalizace o 19 a 20 %) ve srovnání s prostou medikamentózní terapií. Ve srovnání s CRT-P ovlivnila CRT-D strategie významněji sekundární cíl – mortalitu ze všech příčin (snížení o 36 vs. 24 %). Studie DANISH u nemocných s dilatační kardiomyopatií, v níž dostalo CRT 58 % však významně lepší výsledek CRT-D oproti CRT-P nenalezla.<sup>19,47</sup>

Závěrem je nutno podotknout, že efektivita CRT pravděpodobně závisí od procenta stimulované akce. To může mimo jiné znamenat i suboptimální management nemocných mimo klinické studie či neadekvátní techniku samotné implantace v běžné praxi.<sup>1,2</sup>

#### **1.2.1.7 Současný stav**

Výše zmíněné výsledky vědeckých studií jsou inkorporovány v nejnovějších doporučeních evropské i amerických kardiologických společností. Evropská doporučení týkající se CRT jsou nejnověji kodifikována v doporučeních pro léčbu srdečního selhání a v doporučeních pro kardiostimulaci, kde jsou reflektovány i výsledky studie EchoCRT a z ní vycházející posun spodní hranice QRS trvání pro indikaci CRT z 120 na 130 ms.<sup>1,2,48</sup> Tato kritéria jsou v doporučeních Evropské kardiologické společnosti z roku 2021 potvrzena.

Indikace CRT je uvedena ve třídě doporučení I se silou evidence A pro nemocné s QRS  $\geq$  150 ms a morfologií LBBB, a ve třídě doporučení IIa se silou evidence B pro nemocné s QRS  $\geq$  150 ms s morfologií non-LBBB a pro nemocné s QRS 130 – 149 a morfologií LBBB. Nemocní s non-LBBB morfologií a QRS 130 – 149 mají indikaci IIb v síle evidence B.<sup>2</sup>

V amerických doporučeních je indikace kodifikována v doporučeních z roku 2013 a některé specifické aspekty implantace (preventivní implantace u AV blokády, symptomy u pacientů s EF 36 – 50 %) jsou pokryty v doporučeních o bradykardii a stimulaci z roku 2018.<sup>49,50</sup>

### 1.2.2 Echokardiografie a CRT

Echokardiografické hodnocení srdeční struktury a funkce je základním kamenem kardiologie.<sup>51</sup> Hodnocení systolické i diastolické funkce levé komory, její remodelace, a dalších parametrů je klíčové u pacientů se srdečním selháním, ze kterých se rekrutuje populace kandidátů CRT.<sup>2</sup> Rutinní echokardiografické hodnocení je nedílnou součástí hodnocení srdeční resynchronizační léčby. Od úvodního měření ejekční frakce, která umožňuje CRT implantovat, přes sledování reverzní remodelace, až po hodnocení případných komplikací a komorbidit.<sup>4,52</sup>

Již od počátku CRT se echokardiografie u této populace soustředila nejen na základní, ale i na pokročilejší hodnocení kardiální mechaniky. Trvání a morfologie QRS komplexu jsou přes své neotřesitelné postavení stále nedokonalým obrazem poruch synchronie kontrakce a aktivace srdečních oddílů.<sup>53–58</sup> Echokardiografie dokáže poskytnout analýzu časové koordinace jak ejekce síní s komorami, tak i rozdílů v časování kontrakce levé a pravé komory, ale i (a to je nejspíše klíčový parametr) hodnocení koordinovanosti kontrakce levé komory samotné.<sup>59</sup>

Klíčovou roli v této analýze hrají v současnosti echokardiografické techniky analýzy myokardiální deformace (tzv. strain), které umožňují lokálně charakterizovat myokardiální mechaniku, dříve metodou tkáňové dopplerovské echokardiografie, v současnosti především metodou tzv. speckle-trackingu.<sup>60,61</sup>

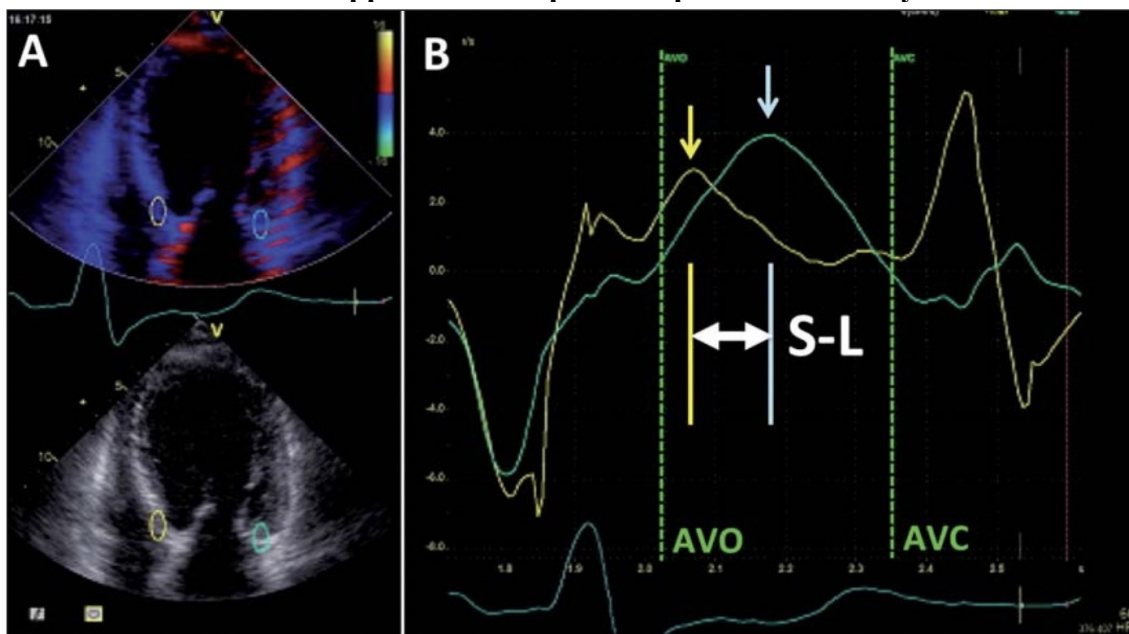
V rámci analýzy koordinace levé komory je navíc možné analyzovat časování jednotlivých segmentů levé komory, což umožňuje i stanovení místa s nejvíce opožděnou kontrakcí.<sup>62</sup> Cílená implantace levokomorové elektrody do daného místa je možným způsobem jak optimalizovat CRT.<sup>63,64</sup> Analýza lokální síly kontrakce také může být zástupným parametrem pro možnou myokardiální jizvu, která je pro implantaci levokomorové CRT elektrody nevhodná.<sup>65-67</sup>

#### **1.2.2.1 Specifické echokardiografické metody v kontextu CRT**

Mezi běžné technologické postupy užívané v echokardiografii patří dvourozměrná (B-mode) echokardiografie, jednorozměrná M-mode echokardiografie, kontinuální i pulzní spektrální dopplerovská echokardiografie zobrazující tok krve, tkáňová dopplerovská echokardiografie (TDI – tissue Doppler imaging), a barevné dopplerovské mapování. Všechny tyto metody hrají význam při vyšetřování pacientů se srdeční resynchronizační léčbou.

Kromě nich jsou ale především výzkumně využívány i pokročilejší echokardiografické metody. Jedná se o metody založené na tkáňové dopplerovské echokardiografii (tkáňové barevné mapování, *Obrázek 1.2*) a metody založené na algoritickém sledování myokardiálního pohybu z rutinních B-mode zobrazení (tzv. speckle-tracking a obdobné algoritmy).

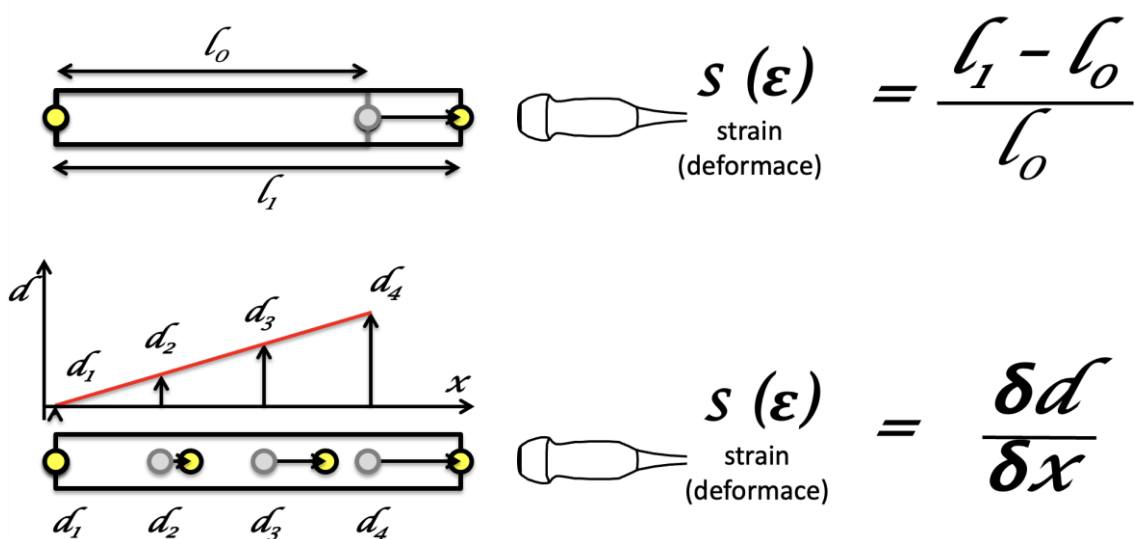
**Obrázek 1.2: Tkáňové dopplerovské mapování – příklad měření rychlostí**



**Pozn.:** Příklad analýzy myokardiálních rychlostí (nikoli deformace) pomocí tkáňové dopplerovské barevného mapování (TDI – tissue Doppler imaging), konkrétně při analýze intraventrikulární dyssynchronie levé komory. A – zobrazení levé komory v apikální čtyřdutinové projekci, žlutý a tyrkysový ovál označují místa, která analyzujeme. B – křivky tkáňových rychlostí v čase. Zobrazen je časový rozdíl mezi maximální rychlostí na septu a na laterální stěně (S-L), jeden ze starších parametrů dyssynchronie. AVO – otevření aortální chlopně, AVC – uzavěr aortální chlopně.

Obě tyto metody umožňují analyzovat a kvantifikovat pohyb jednotlivých myokardiálních segmentů v čase. Kromě pohybu (který může být jednoduše pasivní, způsobený tažením ostatními segmenty myokardu, nebo translační, kdy se hýbe celé srdce díky pohybu ostatních orgánů v hrudním koši) umožňují tyto metody i analýzu deformace – tzv. strain.<sup>60</sup> Jedná se o zkracování či prodlužování tkáně, a přesněji reflektuje samotnou kontrakci myokardu, i když také nedokáže principiálně rozlišit aktivní a pasivní deformaci (Obrázek 1.3).

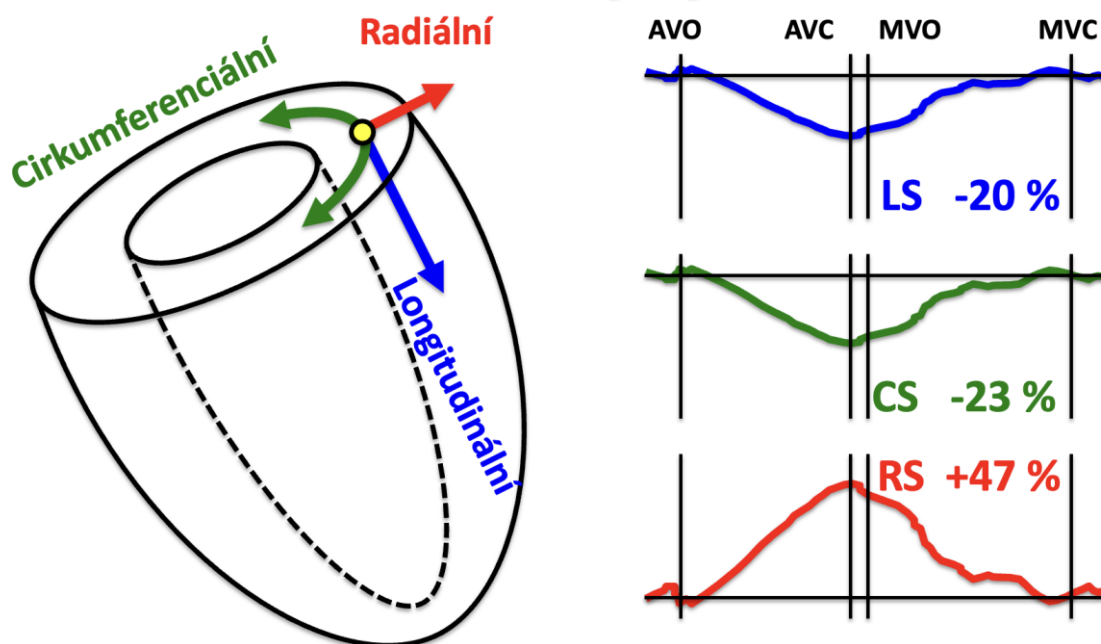
Obrázek 1.3: Definice strainu



**Pozn.:** V horní části obrázku zjednodušená definice strainu tak, jak je užívána v klinické echokardiografii – jedná se o procentuální změnu šířky nebo délky v poměru k počáteční velikosti. Tedy například 10% strain znamená prodloužení či rozšíření myokardu o 10%. V dolní části obrázku je poté patrné obecnější odvození – strain je změna posunu v prostoru. Pokud se část myokardu posouvá více než jiná, vzdálenost mezi nimi se zvětšuje a dochází k deformaci.

V myokardu levé komory většinou používáme zjednodušenou prostorovou představu s třemi typy deformace: strain longitudinální – v podélné ose komory – tedy zkracování celé komory mezi apexem a bazí; strain cirkumferenciální – po obvodu krátké osy – tedy zkracování obvodu levé komory; a strain radiální – kolmo na stěnu – tedy ztlušťování stěny komory při kontrakci (Obrázek 1.4 vlevo). Výstupem strainové analýzy pak jsou křivky tkáňové deformace jednotlivých myokardiálních segmentů v čase (Obrázek 1.4 vpravo). Ty mohou být potom analyzovány na dedikovaných stanicích nebo i exportovány k dalšímu pokročilejšímu zpracování.<sup>68</sup>

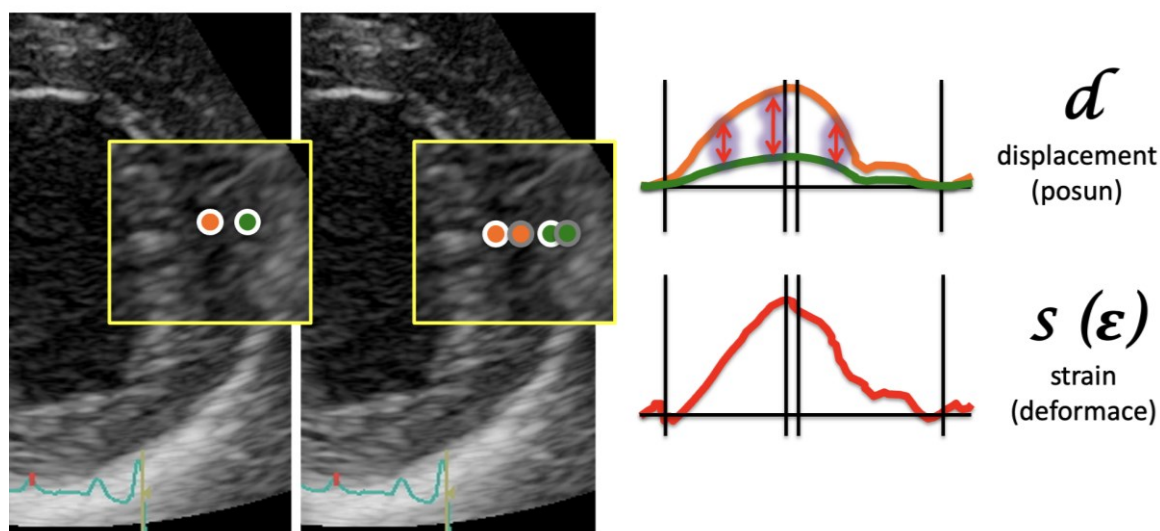
Obrázek 1.4: Souřadnicový systém strainu v levé komoře



**Pozn.:** Levá část obrázku ilustruje souřadnicový systém strainu v levé komoře. Vpravo jsou idealizované křivky deformace pro každý typ strainu. Longitudinální strain (změna v podélné ose levé komory) i cirkumferenciální strain (změna obvodu levé komory) mají negativní hodnoty, protože v systole dochází ke zkracování v longitudinální ose i v obvodu. Naopak radiální strain má hodnoty pozitivní, protože v systole dochází ke ztlušťování stěn levé komory. Hodnoty jsou ilustrativní a odpovídají normálním typickým hodnotám deformace u zdravých jedinců. AVO – otevření aortální chlopně; AVC – uzavěr aortální chlopně; CS – cirkumferenciální strain; LS – longitudinální strain; MVO – otevření mitrální chlopně; MVC – uzavěr mitrální chlopně; RS – radiální strain

V současné vědecké praxi je běžnější analýza deformace pomocí speckle-trackingu než pomocí tkáňové dopplerovské echokardiografie.<sup>61,69</sup> Výhodou speckle-tracking strainu je především jeho relativní úhlová nezávislost – můžeme tedy měřit deformaci v ose ultrazvukového paprsku i kolmo na něj (Obrázek 1.5). Naproti tomu tkáňová dopplerovská echokardiografie umožňuje hodnotit deformaci pouze ve směru ultrazvukového paprsku – k sondě a od ní. Navíc současné algoritmy speckle-trackingu často umožňují analýzu běžných dvourozměrných smyček od více výrobců a tím zjednodušují celý proces zpracování.<sup>70</sup>

**Obrázek 1.5: Metoda speckle-tracking strainu**



**Pozn.:** Speckle-tracking je schopen v průběhu echokardiografické smyčky sledovat pohyb jednotlivých echo odražečů (speckles) v myokardu (ilustrováno oranžově a zeleně). Ty se v průběhu cyklu pohybují, ale pokud dochází k deformaci, tak každý jinak daleko. Vpravo nahoře jsou pak idealizovaně zobrazeny křivky jejich posunu (displacement). Rozdíl mezi pohyby jednotlivých odražečů (červené šipky) je deformace tkáně – strain (vpravo dole).

Kromě běžnější dvourozměrné analýzy je možné analyzovat i trojrozměrné echokardiografické akvizice, včetně analýzy strainu (zde se již tkáňová dopplerovská echokardiografie neuplatňuje a deformace se hodnotí algoritmy podobnými speckle-trackingu). I zde je výstupem série křivek deformace v čase, které mohou být dále analyzovány.<sup>71</sup> Přes nadějně publikace je třírozměrný strain stále technologicky komplikovanější a méně vyspělý než dvourozměrná analýza deformace.<sup>72</sup>

### 1.2.2.2 Dyssynchronie a selekce pacientů pro CRT

Ve vztahu echokardiografie a pacientů s CRT hraje klíčovou roli pojem dyssynchronie. Definice dyssynchronie je široká a neustálená, nicméně obecně lze dyssynchronii definovat jako situaci, kdy nedochází k časově koordinované kontrakci srdečních oddílů či jejich částí.<sup>59</sup> Může být hodnocena více zobrazovacími metodami včetně CMR, výpočetní tomografie (CT – computed tomography) i jednofotonové emisní výpočetní tomografie (SPECT – single photon emission computed tomography), ale díky dostupnosti, absenci záření i vysokému časovému

rozlišení je echokardiografie vhodnou metodou.<sup>59,73–75</sup> Protože resynchronizace je stále považována za hlavní patofyziologický mechanismus účinku CRT, je hlavním vědeckým cílem kvantifikace dyssynchronie posouzení účinnosti CRT a optimalizace výběru kandidátů k CRT.<sup>4,52,76</sup> Přes postupné zlepšování a rozvoj parametrů však dyssynchronie stále není inkorporována do běžných indikačních kritérií implantace CRT.<sup>2</sup> Dyssynchronii můžeme rozdělit na 3 typy:

**Atrioventrikulární dyssynchronie** je porucha synergické kontrakce síní a komor, tedy situace, kdy se komory stahují po síních příliš brzo či příliš pozdě. Při brzké kontrakci dochází k předčasnému uzavření mitrální a trikuspidální chlopně a část síňového příspěvku se nedostane do srdečních komor, ale je naopak vypuzena zpět do systémového či plicního oběhu. Při příliš pozdní aktivaci komor dochází ke zbytečnému krácení diastatické fáze plnění komor a může docházet i k protosystolické mitrální regurgitaci. Echokardiograficky je atrioventrikulární dyssynchronie hodnocena především pomocí pulzní dopplerovské echokardiografie transmitrálního toku.<sup>77</sup> Hraje roli při optimalizaci atrioventrikulárních intervalů při nastavování srdeční resynchronizační léčby, podobně jako při implantaci běžných dvoudutinových kardiostimulátorů; při selekci pacientů se neuplatňuje.<sup>59,78</sup>

**Interventrikulární dyssynchronie** je porucha synergické kontrakce komor mezi sebou, tedy časový rozdíl mezi ejejkcí levé a pravé komory. Typicky vzniká, když se pravá komora kontrahuje časněji než komora levá při blokadě levého raménka Tawarova. Nejběžnějším indexem je interventricular mechanical delay, což je časový rozdíl mezi počátkem ejejkce pravé a levé komory, měřeno pomocí pulzní dopplerovské echokardiografie výtokových traktů.<sup>79</sup> Přes iniciální nadějně výsledky ustoupila tato metoda poměrně brzy do pozadí.<sup>80–82</sup>

**Intraventrikulární dyssynchronie** je porucha synergické kontrakce jednotlivých segmentů levé komory a pod obecným pojmem dyssynchronie je často rozuměna právě

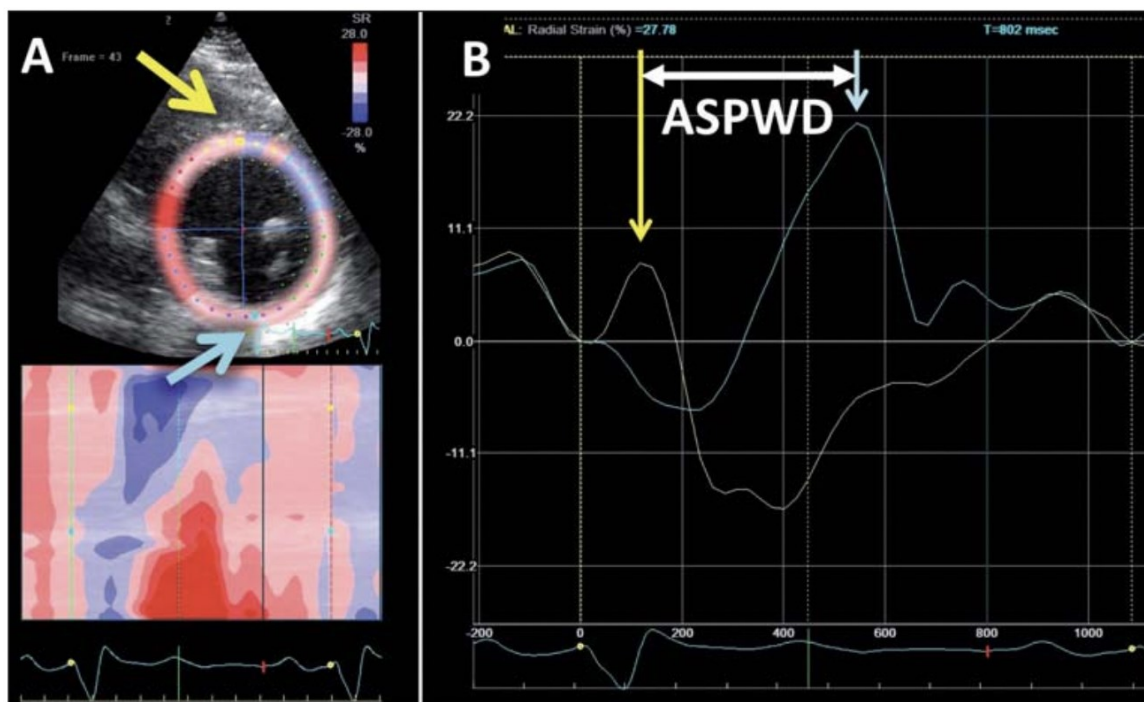


dyssynchronie intraventrikulární.<sup>59</sup> V průběhu doby byla měřena mnoha echokardiografickými metodami. Původní jednoduché postupy byly založeny na M-mode echokardiografii a měřily časový rozdíl mezi pohybem interventrikulárního septa a posterolaterální stěny.<sup>83</sup> Celé spektrum indexů se poté vyvinulo na základě měření časování systolických rychlostí segmentů levé komory pomocí tkáňové dopplerovské echokardiografie. Nejběžnější byly indexy založené na časovém rozdílu kontrakce protilehlých stěn.<sup>84,85</sup> Druhou běžnou variantou byly indexy založené na standardní deviaci časování jednotlivých segmentů levé komory.<sup>86,87</sup>

Tyto starší metody se v průběhu vývoje ukázaly jako nedostatečně reprodučibilní a nedostatečně prediktivní, aby mohly být rutinně využívány v praxi. To ukázala mimo jiné Mandysová s kolegy na 51 pacientech se srdečním selháním, kdy prokázala nízkou reprodučibilitu indexů založených na časování tkáňové dopplerovské echokardiografie.<sup>88</sup> Toto se projevilo v multicentrické studii PROSPECT, kde indexy založené na M-mode echokardiografii a dopplerovské echokardiografii selhaly ve spolehlivé predikci dobré klinické odpovědi na CRT.<sup>82</sup> Tato studie se snažila analyzovat dvanáct zde zmíněných parametrů interventrikulární a intraventrikulární dyssynchronie. Výsledek byl zklamáním – ukazatele měly velkou variabilitu i špatný výkon. Především na základě této studie se echokardiografické metody selekce dodnes nevyskytují v doporučeních amerických ani evropské kardiologické společnosti.

Echokardiografické metody se poté soustředily na novější analýzy myokardiální deformace a intraventrikulární dyssynchronie pomocí speckle-tracking strainu. Časový rozdíl mezi kontrakcí posteriorní a anteroseptální stěny levé komory nad 130 ms se ukázal jako silný prediktor CRT odpovědi ve více studiích (*Obrázek 1.6*).<sup>67,89–91</sup> Ne všechny výsledky ale byly pozitivní, a u pacientů s úzkým QRS komplexem i při přítomnosti speckle-tracking dyssynchronie nebyla odpověď na CRT dobrá.<sup>45,92</sup>

**Obrázek 1.6: Dyssynchronie pomocí speckle-tracking strainu**



**Pozn.:** A – krátká osa levé komory v úrovni papilárních svalů s označenou stěnou komory. Anteroseptální a posteriorní segment jsou označeny žlutě a tyrkysově. B – křivky radiálního strainu v čase. Je patrný časový rozdíl mezi deformací septa (žlutá), které se stahuje časně a zadní stěnou (tyrkysová), která se naopak stahuje pozdě. ASPWD – časový rozdíl mezi anteroseptem a zadní stěnou (anteroseptal to posterior wall delay)

Další echokardiografické metody využívají speckle-tracking ke komplexnější analýze myokardiální deformace. Diskoordinací indexy se snaží obejít limitaci běžných metod analýzy dyssynchronie, které jsou založené na rozdílech časování mezi maximální deformací. Využívají data z průběhu celé kontrakce a jejich zástupci jsou například internal stress fraction, septal rebound stretch nebo radial discoordination index.<sup>93-97</sup> Na podobném principu jsou založeny i analýzy vzájemné korelace signálu (cross-correlation), které také pracují s celým průběhem křivek tkáňové rychlosti či akcelerace.<sup>98,99</sup> Další metody pak přímo integrují odhad tlaku v levé komoře ke konstrukci neinvazivních tlakově-deformačních křivek a umožňují kvantifikaci práce, která je ztracena díky nekoordinované deformaci komory.<sup>100,101</sup> Výhodou těchto postupů je věrnější reprezentace patofyziologie neefektivní kontrakce, naopak nevýhodnou je poměrně větší náročnost na výpočet, která vyžaduje dedikovaný software nebo

naprogramované a upravené excelové tabulky, a větší prostor k nepřesnostem a chybám měření.

Principiálně odlišný trend v analýze dyssynchronie je výrazně zjednodušující a prakticky orientovaný – soustředí se na rozlišení typického pohybu levé komory při plně rozvinuté blokádě levého raménka Tawarova. Nejlépe je patrný z apikální čtyřdutinové projekce a je založen na kombinaci takzvaného „septal-flash“, což je rychlý pohyb interventrikulárního septa na počátku systoly, a „apical rocking“, což je kývavý pohyb hrotu levé komory daný právě časným výkyvem směrem k septu a pozdním výkyvem směrem k laterální stěně.<sup>102,103</sup> Tento charakteristický obraz může být prokázán i pomocí longitudinálního strainu.<sup>104</sup> Praktičtěji ale může být rozpoznán i kvalitativně pouhým okem. Multicentrická observační studie PREDICT-CRT (Relationship of Visually Assessed Apical Rocking and Septal Flash to Response and Long-term Survival Following Cardiac Resynchronization Therapy) s 1016 pacienty prokázala významnou asociaci tohoto typického pohybu s odpovědí na CRT.<sup>105</sup> Další analýzy vypadají optimisticky a užití těchto parametrů by mohlo zlepšit selekci kandidátů CRT i nad rámec současných doporučení Evropské kardiologické společnosti.<sup>106</sup> Výhodou tohoto přístupu je především jednoduchost a rychlost. Jeho nevýhodou je, že pouze identifikuje pohyb charakteristický pro blokádu levého raménka Tawarova a nemusí být tak účinný při složitějších poruchách koordinace levé komory, které by také mohly profitovat z resynchronizační terapie.

### **1.2.2.3 Echokardiografie a cílená implantace levokomorové elektrody**

Kromě celkového hodnocení a kvantifikace dyssynchronní kontrakce levé komory umožňuje echokardiografické hodnocení posoudit deformaci myokardiálních segmentů jednotlivě. To umožňuje definovat segmenty s kontrakcí časnou, a naopak segmenty s kontrakcí (mechanickou aktivací) opožděnou. Vzhledem k principu resynchronizační léčby se nabízí hypotéza cílit levokomorovou elektrodu do místa nejpozdější aktivace.

Pro tuto hypotézu jsou nutné dva předpoklady. První předpoklad je, že musí existovat individuální variabilita mezi místem pozdní aktivace u jednotlivých pacientů. Pokud by místo nejpozdější aktivace bylo u všech pacientů stejné, neměla by individualizace smysl. Druhým předpokladem je asociace mezi elektrodou lokalizovanou v místě pozdní aktivace a dobrou klinickou odpovědí na CRT. Pokud by tato asociace neexistovala, mohla by sice být místa variabilní, ale individuální cílení by z klinického hlediska nemělo přínos. Odpovědí zde může být myšlena jak akutní hemodynamická odpověď, tak zlepšená dlouhodobá reverzní remodelace a/nebo asociace s lepší prognózou těchto pacientů.

Krom cílení do míst opožděné kontrakce se nabízí užít nízkou lokální echokardiografickou amplitudu myokardiální deformace jako ukazatel přítomnosti myokardiální jizvy a implantaci do těchto segmentů se vyhnout. I zde jsou pro podporu této hypotézy klíčová observační data, především asociace pozice levokomorové elektrody mimo jizvu s lepší prognózou a lepším klinickým efektem.

Tato elektrofyziologická a observační echokardiografická data, která podporují design intervenční randomizované studie, jsou rozebrána v následujících oddílech.

#### **1.2.2.3.1 Variabilita místa pozdní aktivace elektrofyziologicky**

Elektrofyziologické invazivní studie ukazují, že poruchy nitrokomorového vedení na povrchovém EKG mohou skrývat výrazně heterogenní endokardiální aktivaci myokardu jak stran celkové aktivace, tak stran místa aktivace opožděné. Rodriguezová s kolegy v roce 2003 ukázala, že u pacientů s LBBB a srdečním selháním může být celá aktivace levé komory rozdílná – většina pacientů měla levou komoru aktivovanou pomalým transseptálním převodem, ale u menší části byla zachována pomalá aktivace levým raménkem Tawarovým.<sup>53</sup>

Auricchio s kolegy pomocí kontaktního i nekontaktního intrakardiálního mapování ukázal na variabilitu aktivace levé komory u 24 pacientů se srdečním selháním a LBBB indikovaným

k CRT. Variabilní byl transeptální převodní čas i místo nejčasnější endokardiální aktivace levé komory. Navíc pomocí unipolárního nekontaktního mapování objevil přítomnost funkčního bloku mezi septem a laterální stěnou, který byl variabilně lokalizován na přední, spodní i laterální stěně. Nastínil i možnost individuálního mapování místa implantace elektrody dle individuální linie bloku.<sup>107</sup>

Podobně Fung s kolegy v roce 2004 ukázal na 7 pacientech nekontaktním intrakardiálním mapováním heterogenní aktivaci levé komory, včetně variabilního místa nejpozdější aktivace. Místo časně i pozdní aktivace navíc korelovalo s místy takto identifikovanými pomocí tkáňové dopplerovské echokardiografie.<sup>54</sup>

Peichl s kolegy provedl biventrikulární kontaktní endokardiální mapování na 26 pacientech se srdečním selháním indikovaným k CRT, ischemické i neischemické etiologie, s QRS trváním  $\geq 130$  ms a s variabilní morfologií povrchového EKG. U pacientů s dilatační kardiomyopatií a typickou LBBB morfologií byla lokalizace pozdní aktivace homogennější v oblasti laterální a posterolaterální stěny, ale místo pozdní aktivace bylo výrazně variabilnější u pacientů s ischemickou etiologií srdečního selhání a u pacientů s QRS morfologií jinou než LBBB, nejspíše reflektující komplexnější substrát u těchto pacientů.<sup>55</sup>

Obdobné výsledky ukazuje i komplexní neinvazivní mapování EKG aktivity pomocí multielektrodových povrchových signálů. V práci na 8 pacientech se srdečním selháním indikovaných k CRT a s bloádou levého raménka Tawarova byla aktivace levé komory heterogenní. Pouze u 3 pacientů bylo místo nejpozdější aktivace lokalizováno bazolaterálně, u ostatních pacientů byly výsledky různé.<sup>56</sup>

V pozdější studii s přímým epikardiálním mapováním u 13 pacientů (85% LBBB, QRS trvání 133 – 183 ms) podstupujících chirurgickou implantaci levokomorové elektrody byla také prokázána variabilní lokalizace místa s nejpozdější epikardiální elektrickou aktivací.<sup>108</sup>

V tomto kontextu není překvapivé, že při pohledu na celou populaci pacientů s CRT nenacházíme zjevnou univerzální optimální lokalitu implantace levokomorové elektrody. V analýze studie COMPANION byl klinický efekt lokalizace elektrody více anteriorně obdobný k posterolaterální lokalizaci, stejně tak ve studii MADIT-CRT nebyl pozorován rozdíl mezi laterální, posteriorní a anteriorní lokalizací.<sup>109,110</sup> Apikální pozice elektrody byla asociována s nepříznivou prognózou v analýze studie MADIT-CRT, ale v pozdějším dlouhodobém sledování 1189 pacientů Leyva s kolegy naopak asocioval apikální pozici s lepší prognózou. Ani v této studii neměla lokalizace elektrody v krátké ose (posteriorní, laterální či anteriorní) žádnou asociaci s prognózou.<sup>110,111</sup>

#### **1.2.2.3.2 Akutní hemodynamická odpověď na rozdílnou lokalizaci**

Dekker s kolegy již v roce 2004 ukázal, že místo vedoucí k nejlepšímu akutnímu hemodynamickému efektu je u pacientů individuální. Na 11 pacientech podstupujících kardiologickou implantaci levokomorové elektrody provedl optimalizaci jejího místa pomocí současně užitého konduktančního katetru v levé komoře, který umožnil měřit tlakově objemové křivky. Místo vedoucí k nejlepší hemodynamické odpovědi bylo individuální. V nevhodných místech nebyl pozitivní hemodynamický efekt CRT patrný. U 18 % a 36 % pacientů byly střední laterální a bazální stěny místem nejhorší hemodynamické odpovědi.<sup>112</sup>

Derval s kolegy ukázal, že rozdílná místa endokardiální stimulace v levé komoře mohou vést k rozdílnému akutnímu hemodynamickému efektu u pacientů s neischemickou etiologií LBBB. Místo, které bylo asociováno s nejlepší akutní hemodynamickou odpovědí (měřeno  $dP/dt$ ), bylo variabilně umístěno ve všech segmentech volné stěny. Nezdál se být významný rozdíl mezi endokardiální stimulací a stimulací z koronárního sinu na stejném místě levé komory. Práce ale neměřila lokální elektrickou aktivaci a na rozdíl od práce Funga nepozorovala asociaci mezi tkáňově dopplerovsky odhadnutým místem pozdní kontrakce a akutním hemodynamickým efektem.<sup>113</sup>

Analogická práce Spragga s kolegy se s podobnou metodologií věnovala 11 pacientům s ischemickou etiologií srdečního selhání, v tomto případě již s implantovaným CRT. I oni ukázali, že individuálně lze u každého pacienta najít endokardiální lokalitu, která v průměru vede k lepší akutní hemodynamické odpovědi než rutinně zavedená levokomorová elektroda, a i zde při stejné lokalitě nebyl pozorován rozdíl mezi endokardiální a epikardiální stimulací. Elektroanatomický aktivační čas na endokardu nebyl zjevně asociován s maximálním  $dP/dt$ .<sup>114</sup>

Analogické údaje ukázal i Padeletti s kolegy pomocí konduktančního katetru a tlakově objemových křivek u 10 pacientů – místo nejlepší akutní hemodynamické odpovědi bylo variabilní, ale asociace s elektroanatomickým endokardiálním aktivačním časem byla popisována vzácně.<sup>115</sup>

Je nutné upozornit, že hodnocení pomocí individuální optimalizace maximálního  $dP/dt$  může být statisticky problematické – pokud vybíráme u každého pacienta nejlepší místo a měření je zatíženo chybou, může být lepší výsledek daný i pouhou náhodou, jak na to v případě obou posledně zmiňovaných studií upozornil Wichterle a Vančura.<sup>116</sup>

Přes možné zkreslení byly tyto výsledky reprodukovány i v novějších studiích srovnávajících optimalizovanou lokalizaci pomocí multipolárních CRT elektrod. Optimalizovaná lokalizace byla výrazně lepší oproti empirické stimulaci z distálního pólu multielektrodového katetru a srovnatelná se simultánní stimulací z více pólů.<sup>117</sup>

### **1.2.2.3.3 Q-LV čas**

V běžné klinické praxi lze lokalizaci levokomorové elektrody z hlediska elektrické aktivace levé komory posoudit časovým rozdílem mezi počátkem QRS komplexu na povrchovém EKG a mezi signálem na levokomorové elektrodě (tzv. Q-LV čas). Singh s kolegy

v roce 2006 ukázal, že tento čas je u rutinně implantovaných pacientů asociován s dlouhodobou prognózou a u neischemické kardiomyopatie i s akutní hemodynamickou odpovědí měřenou echokardiograficky.<sup>118</sup> Příznivý efekt na hemodynamiku ukázal i Gold pomocí invazivní mikromanometrické analýzy tlakově-objemových křivek.<sup>119</sup>

Asociaci Q-LV s reverzní remodelací a s kvalitou života prokázala v obecné populaci podstupující CRT podanalýza studie SMART-AV (The SmartDelay Determined AV Optimization: A Comparison to Other AV Delay Methods Used in Cardiac Resynchronization Therapy). U 426 pacientů z této studie bylo změřeno Q-LV a pacienti s nejdelšími Q-LV intervaly měli nejlepší reverzní remodelaci levé komory a nejmarkantnější zlepšení kvality života. Pacienti v nejvyšším kvartilu Q-LV časů měli signifikantně více remodelace, i po multivariabilní korekci na morfologii a trvání QRS komplexu a klinické charakteristiky.<sup>120</sup>

Dlouhodobou prognózu pacientů osvětila česká studie, která na 329 pacientech s průměrnou dobou sledování  $3,3 \pm 1,9$  roku prokázala významnou asociaci mezi Q-LV časem a mortalitou či hospitalizací pro srdeční selhání. Pacienti s krátkým Q-LV časem ( $\leq 70\%$  QRS trvání) měli statisticky signifikantně vyšší mortalitu i hospitalizace pro srdeční selhání.<sup>121</sup>

#### **1.2.2.3.4 Echokardiografie a místo opožděné aktivace/kontrakce**

Asociaci mezi echokardiograficky zjištěným místem opožděné kontrakce a klinickou odpovědí na resynchronizační léčbu lze podpořit více studiemi.

Jako první popsal tuto asociaci Ansalone s kolegy v roce 2002, ještě s užitím velmi jednoduché metodologie založené na běžné tkáňové pulzní dopplerovské echokardiografii bazálních segmentů podél mitrálního anulu. Celkem 31 pacientů s implantovaným CRT bylo rozděleno na pacienty s konkordantní a s diskordantní pozicí levokomorové elektrody. Pacienti s konkordantní pozicí dosáhli významně lepší reverzní remodelace a vyšší wattové zátěže na bicyklové ergometrii.<sup>64</sup>



Pokročilejším zobrazováním, ale stále ještě pomocí tkáňové dopplerovské echokardiografie prokázala podobnou asociaci studie Murphyho s kolegy. V této studii bylo využito barevné kódování časování rychlostí dle tkáňové dopplerovské echokardiografie (tissue synchronization imaging – TSI). Celkem 54 pacientů s CRT implantací bylo hodnoceno před a 6 měsíců po implantaci. Pacienti s levokomorovou elektrodou implantovanou v segmentu nejpozdější kontrakce dosáhli největší reverzní remodelace, nejhorší výsledky měli naopak pacienti s elektrodou vzdálenou od místa nejpozdější kontrakce.<sup>122</sup>

Ne všechny práce s tkáňovou dopplerovskou echokardiografií ale vycházely pozitivně. Krom výše zmíněné absence akutního hemodynamického efektu cílení dle tkáňové dopplerovské echokardiografie v práci Dervalo publikoval Fung s kolegy již v roce 2009 studii, kde konkordantní lokalizace měřená TDI nebyla významně asociována s reverzní remodelací a dlouhodobou prognózou u 101 pacientů s CRT.<sup>113,123</sup>

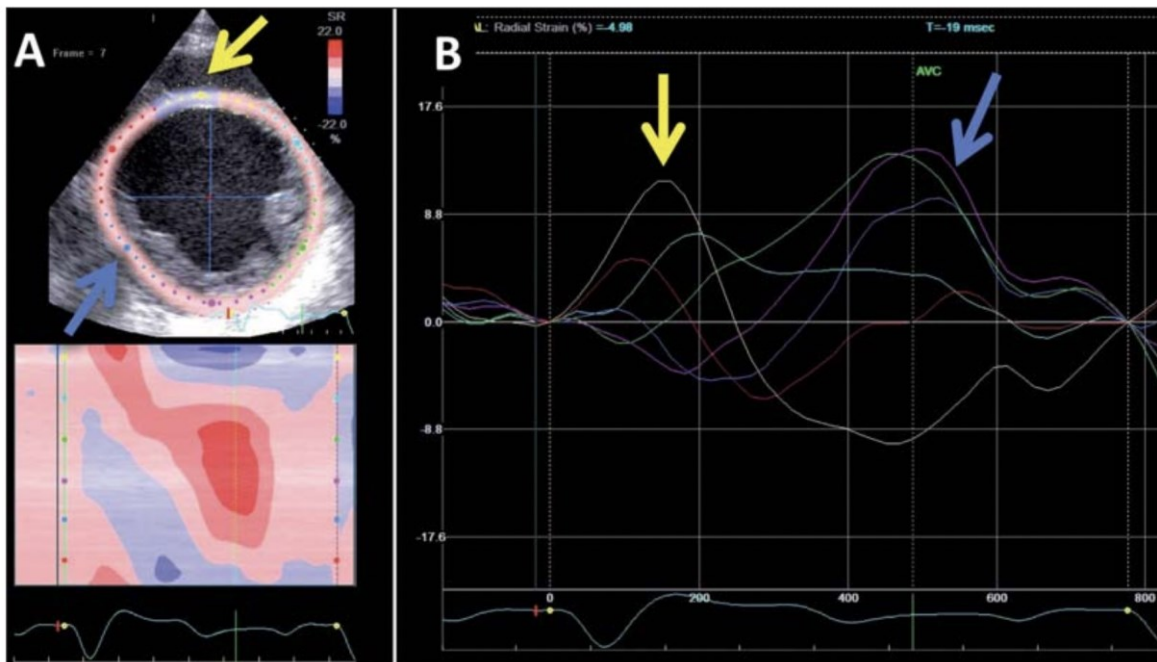
Přes některé pozitivní výsledky zůstává hlavní limitací stanovování rychlostí pomocí tkáňové dopplerovské echokardiografie především nemožnost rozlišit pasivní pohyb od skutečné deformace a také výrazná úhlová závislost vlastní všem dopplerovským metodám. Speckle-tracking je v tomto ohledu výhodnější – poskytuje možnost měření deformace a je navíc relativně úhlově nezávislý.<sup>68</sup>

První užití radiální deformace získané pomocí speckle-tracking strainu bylo popsáno Suffolettem a kolegy.<sup>89</sup> Místo nejpozdější kontrakce bylo analyzováno z jedné projekce na krátkou osu levé komory v úrovni papilárních svalů (*Obrázek 1.7*). V podanalýze 36 pacientů s dyssynchronií prokázali významný rozdíl ve zlepšení ejekční frakce levé komory mezi pacienty s konkordantně a diskordantně lokalizovanou levokomorovou elektrodou ( $10 \pm 5 \%$  vs.  $6 \pm 5 \%$ ;  $p < 0,05$ ).

Data podporující užití speckle-tracking analýzy podal i Becker s kolegy, kteří využili projekcí na krátkou osu a speckle-trackingu podobně jako Suffoletto, ale využili více krátkých řezů – celkem 4 (bazální úroveň mitrální chlopně, úroveň papilárních svalů, apikální úroveň a hrot LK). Místo radiální deformace také využili cirkumferenciální strain. I v této studii byla konkordantní lokalizace levokomorové elektrody asociována s lepší reverzní remodelací (větší navýšení EF i výraznější zmenšení objemů LK) a se zlepšením kardiovaskulární výkonnosti (měřeno výraznějším navýšením  $VO_2\max$ ).<sup>124</sup> Podobnou analýzu provedla stejná skupina i s využitím třírozměrné echokardiografie a segmentálních změn objemů na 58 pacientech, také s pozitivním výsledkem – pacienti s levokomorovou elektrodou umístěnou do místa nejvíce opožděné kontrakce měli výraznější reverzní remodelaci levé komory i markantnější zlepšení kardiovaskulární výkonnosti.<sup>125</sup>

Příznivý efekt konkordantní lokalizace levokomorové elektrody na dlouhodobou prognózu prokázala studie Ypenburgové s kolegy, která sledovala celkem 244 pacientů s implantovaným CRT po dobu  $32 \pm 16$  měsíců.<sup>63</sup> Metodologie stanovení místa pozdní aktivace byla obdobná jako ve studii Suffoletta.<sup>89</sup> Byl použit radiální strain a krátká projekce na levou komoru na úrovni papilárních svalů. Konkordantní pozice levokomorové elektrody byla významným prediktorem dlouhodobé prognózy (úmrť, transplantace či hospitalizace pro srdeční selhání) i v multivariabilní analýze s korekcí na věk, pohlaví, etiologii srdečního selhání, NYHA třídu, QRS trvání, LBBB morfologii, srdeční rytmus, objem levé komory i dyssynchronii. Stejně tak byla pozorována významná remodelace u pacientů s konkordantní pozicí levokomorové elektrody, která nebyla pozorována u pacientů s elektrodou umístěnou diskordantně.

**Obrázek 1.7: Místo nejpozdější mechanické aktivace pomocí speckle-trackingu**



**Pozn.:** Příklad stanovení nejpozdějšího místa aktivace. A – krátký řez levou komorou, kde je žlutou šipkou označeno septum kontrahující se časně a modrou nejpozději aktivovaný segment. V tomto případě spodní stěna. B – na křivkách radiálního strainu v čase je patrné, že kontrakce modrého segmentu (spodní stěny) je nejvíce opožděná.

Celkově lze tedy shrnout, že většina observačních studií podporovala hypotézu, že cílení levokomorové elektrody do místa pozdní aktivace pomocí speckle-trackingu by mohlo být asociováno s dlouhodobým klinickým benefitem pro pacienty podstupující implantaci CRT.

#### 1.2.2.3.5 Jizva v místě implantace levokomorové elektrody

Kromě cílení do místa nejpozdější kontrakce či aktivace bylo brzo patrné, že zjizvení, jak globálně, tak lokálně v místě levokomorové elektrody, je negativním prognostickým parametrem u pacientů podstupujících implantaci CRT.

Přítomnost globálního zjizvení jako nepříznivého faktoru odpovědi na CRT byla prokázána jak pomocí CMR, tak pomocí metod nukleární medicíny.

Bleeker s kolegy prokázali asociaci posterolaterální jizvy se špatnou odpovědí na CRT. Analyzovali 40 pacientů s ischemickou etiologií srdečního selhání a u 14 z nich prokázali pomocí CMR transmurní jizvu v posterolaterální oblasti. Pacienti bez jizvy měli lepší

reverzní remodelaci i lepší klinickou opověď. Nejlepší odpověď měli pacienti s dyssynchronií a bez posterolaterální jizvy.<sup>126</sup>

Ypenburgová s kolegy analyzovala viabilitu myokardu u 61 pacientů s ischemickou etiologií srdečního selhání před implantací CRT pomocí fluorodeoxyglukózového SPECT. Množství viabilních segmentů bylo asociováno s příznivou odpovědí na CRT a se zlepšením ejekční frakce levé komory po implantaci.<sup>127</sup> Stejná autorka na menší populaci 34 pacientů s ischemickým srdečním selháním prokázala negativní korelaci mezi množstvím celkové jizvy měřené CMR a reverzní remodelací levé komory (měřeno redukcí endsystolického objemu levé komory). Stejně tak měli pacienti s odpovědí na CRT menší zatížení jizvou než pacienti bez odpovědi.<sup>128</sup> Ve své další práci na 51 pacientech s dyssynchronií a ischemickým srdečním selháním potvrdila nejen asociaci mezi celkovým množstvím viabilní tkáně a klinickou odpovědí, ale i mezi lokalizací levokomorové elektrody a neviabilní tkání v místě její implantace. Celkem 15 pacientů mělo jizvu v místě lokalizace levokomorové elektrody a u této skupiny nedošlo k signifikantnímu zlepšení klinických či echokardiografických parametrů po CRT.<sup>129</sup>

Kombinovaný přístup publikovala Marsan s kolegy na 35 pacientech, kde byla pomocí CMR hodnocena jak dyssynchronie, tak celkové zjizvení levé komory. Jak přítomnost dyssynchronie, tak zjizvení levé komory byly asociovány s reverzní remodelací po CRT.<sup>73</sup>

Podobné kompozitní hodnocení ukázali Taylor s kolegy, kteří u 40 pacientů hodnotili pomocí CMR jak přítomnost zjizvení v anteroseptu a posterolaterální stěně, tak dyssynchronii mezi těmito stěnami. Pacienti s absencí jizvy a přítomností dyssynchronie byli hodnoceni jako optimální kandidáti. Autoři prokázali prediktivní hodnotu CMR jak pro klinickou odpověď na CRT, tak nově i zlepšení dlouhodobé prognózy pacientů, kteří byli hodnoceni jako optimální kandidáti.<sup>130</sup>

Ne všechny práce ale efekt posterolaterálně lokalizované jizvy prokázaly – v publikaci Jansenové z roku 2008 na 57 pacientech byla posterolaterální jizva asociována s reverzní remodelací, ale v multivariabilní analýze zůstala hlavním prediktorem odpovědi pouze dyssynchronie levé komory.<sup>131</sup>

Rozsáhlou práci na 620 pacientech se srdečním selháním ischemické i neischemické etiologie orientovanou především na dlouhodobou prognózu publikoval Adelstein s kolegy. U pacientů s ischemickou etiologií srdečního selhání (celkem 190 pacientů) byla pomocí SPECT hodnocena celková zátěž jizvou pomocí SRS (summed rest score). Pacienti byli sledováni  $2,1 \pm 1,6$  let a přestože měli pacienti s ischemickou kardiomyopatií v průměru horší prognózu, byla ve skupině výrazná heterogenita. Pacienti s menší zátěží jizvy (SRS pod 27) měli prognózu srovnatelnou s pacienty s neischemickou kardiomyopatií, naopak pacienti s významným zjizvením měli špatnou prognózu, srovnatelnou s kontrolní skupinou 27 pacientů s ischemickou kardiomyopatií, u kterých sice bylo CRT indikováno, ale levokomorová elektroda se z technických důvodů zavést nezdařila.<sup>132</sup>

Prokazatelný efekt lokalizace jizvy měřené CMR ukázala velká dlouhodobá studie Leyvy s kolegy z roku 2011. Ta hodnotila celkem 559 pacientů s ischemickou i neischemickou kardiomyopatií, kteří měli buď rutinní implantaci levokomorové elektrody, nebo implantaci levokomorové elektrody řízenou CMR, s cílem vyhnout se lokalitě s transmurální jizvou. Pacienti v CMR-řízené větvi s elektrodou mimo jizvu měli nejlepší prognózu, naopak pacienti s elektrodou v místě jizvy měli prognózu nejhorší.<sup>133</sup>

CMR a metody nukleární medicíny jsou v diagnostice ischemie, viability a myokardiálního zjizvení poměrně etablované.<sup>134,135</sup> Ale i prosté echokardiografické kvalitativní hodnocení jizvy jako ztenčení a akinezi tkáně může být asociováno s odpovědí na CRT.<sup>136</sup>

Komplexněji lze jako určitý korelát použít i hodnocení lokální myokardiální deformace, přestože ta není přímo schopna posoudit přítomnost viabilní tkáně či jizvy, ale odhaduje ji nepřímo dle amplitudy deformace. Speckle-tracking dokáže v některých případech predikovat viabilní myokard s podobnou efektivitou jako CMR. V práci Beckera s kolegy na 47 pacientech s ischemickou dysfunkcí levé komory měli pacienti s netransmurální a transmurní jizvou (zlatým standardem zde byla CMR) signifikantně nižší radiální strain v odpovídajících segmentech. Radiální strain byl schopen odlišit transmuralitu se 70% specificitou a 71% sensitivitou.<sup>137</sup> V pozdější práci na 53 pacientech s revaskularizací myokardu popsal stejný autor srovnatelnou prediktivní hodnotu radiálního strainu a CMR na regionální obnovu kontraktility po revaskularizaci.<sup>138</sup>

Tuto metodologii dále rozvíjely práce, které hodnotily ne časování, ale amplitudu deformace v místě implantace levokomorové elektrody jako nepřímý parametr myokardiálního zjizvení v místě implantace.

Khan s kolegy hodnotili amplitudu radiálního strainu v místě implantace levokomorové elektrody na celkem 140 pacientech s ischemickou i neischemickou kardiomyopatií, rozdělených na derivační (65 pacientů) a validační kohortu (75 pacientů). Amplituda radiálního strainu pod 9,8 % měla vysokou senzitivitu ale nízkou specificitu pro absenci odpovědi. Ve validační kohortě měli potom pacienti s amplitudou radiálního strainu pod 10 % v místě lokalizace levokomorové elektrody signifikantně horší odpověď na CRT. Lokalizace elektrody v místě nejpozdější aktivace a přítomnost nízkého radiálního strainu v místě elektrody byly nezávislými prediktory odpovědi na CRT.<sup>65</sup>

Podobně hodnotili Becker s kolegy přítomnost zjizvení v místě implantace levokomorové elektrody u 65 pacientů s ischemickou i neischemickou kardiomyopatií, na rozdíl od Khana ale pomocí cirkumferenciálního strainu s použitím hranice -11,8 %. I oni prokázali významnou

asociaci mezi takto definovanou jizvou v lokalizaci levokomorové elektrody a mezi absencí klinické odpovědi na CRT.<sup>66</sup>

Nezávislý efekt dyssynchronie, místa poslední aktivace oproti levokomorové elektrodě a zjizvení v místě levokomorové elektrody měřeno radiálním strainem popsala rozsáhlá studie Delgadové a kolegů. V dlouhodobém sledování 397 pacientů s ischemickou kardiomyopatií s mediánem délky sledování 21 měsíců byly všechny tři tyto parametry nezávisle asociovány s dlouhodobou prognózou měřenou dvěma způsoby – jeden byl kompozitní ukazatel hospitalizace pro srdeční selhání či úmrtí a druhý úmrtí z jakékoliv příčiny.<sup>67</sup>

#### **1.2.2.3.6 Závěr**

V souhrnu lze říct, že nerandomizovaná experimentální i observační data podporují domněnku, že implantace levokomorové elektrody do místa nejvíce opožděné aktivace může vést k lepší odpovědi a prognóze pacientů s implantovaným CRT.

Další data podporují i hypotézu, že zjizvená tkáň v místě implantované levokomorové elektrody je asociována s prognózou špatnou. Je nutné zopakovat, že myokardiální deformace fundamentálně není schopná detekovat viabilní tkáň jako takovou. Deformace by ale mohla být nepřímým parametrem zjizvení myokardu v dané oblasti a nízká amplituda myokardiální deformace v místě lokalizace levokomorové elektrody je asociována s horší prognózou.

V návaznosti na tyto studie bylo hlavním cílem studie STARTER ověřit prospěšnost echo-cílené implantace levokomorové elektrody u pacientů podstupujících CRT. Analýzy jsou pak zaměřeny na identifikaci profitujících pacientů (především stran QRS trvání a morfologie), roli amplitudy myokardiálního strainu jako surogátu jizvy a dlouhodobý benefit pacientů v této skupině, včetně arytmiických událostí.

## 2 Hypotéza a cíle

Hlavní cíl práce spočívá v analýze echo-cílené implantace levokomorové elektrody u pacientů se srdečním selháním, sníženou ejekční frakcí a rozšířeným komplexem QRS podstupujících CRT, především z pohledu trvání QRS komplexu a jeho morfologie. Tato práce ověřuje hlavní hypotézu, že u pacientů s QRS charakteristikami méně vhodnými k implantaci srdeční resynchronizační léčby je úspěšná echo-cílená implantace do místa nejpozdější aktivace minimálně stejně prospěšná jako u pacientů s širokým QRS trváním a/nebo typickou morfologií blokády levého raménka Tawarova. Tato hlavní hypotéza je součástí analýzy celé studie STARTER.

### 2.1 Studie STARTER a základní sledování

**Hypotéza 1:** U pacientů s rozšířeným QRS komplexem a indikacemi k implantaci CRT vede echo-cílená implantace LK elektrody do místa pozdní kontrakce ke zlepšení klinického výsledku, měřeno úmrtím, hospitalizací pro srdeční selhání či nutností pokročilé srdeční podpory (mechanická oběhová podpora, srdeční transplantace). *Touto hypotézou se zabývá Kapitola 3.*

**Hypotéza 2 (hlavní hypotéza):** U pacientů indikovaných k CRT s užším QRS komplexem či atypickou QRS morfologií je úspěšná implantace levokomorové elektrody do blízkosti místa pozdní kontrakce minimálně stejně prospěšná jako u pacientů s širším QRS komplexem a morfologií LBBB. *Touto hypotézou se zabývá Kapitola 4.*

**Hypotéza 3:** U pacientů ischemické etiologie indikovaných k CRT s LK elektrodou umístěnou v blízkosti myokardiální jizvy měřeno amplitudou kontrakce radiálního strainu bude klinický efekt menší než u pacientů s elektrodou mimo jizvu. Tento efekt by mohl být aditivní s konkordancí elektrody k místu nejpozdější aktivace. *Touto hypotézou se zabývá Kapitola 5.*



## 2.2 Analýzy s dlouhodobým sledováním

**Hypotéza 4:** U pacientů s CRT-D (CRT-defibrilátorem) ve studii STARTER bude při dlouhodobém sledování echo-cílená implantace asociována s menší četností nežádoucích arytmiických událostí: úmrtím či aktivací defibrilátoru (antitachykardickým pacingem či výbojem). *Touto hypotézou se zabývá Kapitola 6.*

**Hypotéza 5:** V dlouhodobém sledování bude efekt echo-cílené implantace u pacientů s kratším trváním QRS komplexu minimálně stejně tak dobrý jako u pacientů s delším trváním QRS komplexu. *Touto hypotézou se zabývá Kapitola 7.*

### **3 Studie STARTER a její hlavní výsledky**

*Saba S., Marek J., Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P. Oyenuga O. Onishi T, Soman P., Gorcsan J. 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.*

#### **3.1 Cíle a hypotézy**

Na základě výsledků observačních studií a experimentálních nerandomizovaných dat popsaných v úvodu je implantace levokomorové elektrody do místa nejpozdější mechanické aktivace asociována s reverzní remodelací levé komory a zlepšenou prognózou. Cílem studie bylo ověřit, že v randomizované dvojitě zaslepené studii povede prospektivní echo-cílení levokomorové elektrody do těchto míst ke zlepšení prognózy pacientů.

#### **3.2 Metodika**

##### **3.2.1 Studie STARTER**

Studie STARTER (Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region) je randomizovaná prospektivní unicentrická dvojitě zaslepená studie srovnávající efekt echo-cílené transvenózní implantace levokomorové elektrody oproti rutinní implantaci bez echokardiografického zacílení. Pacienti do této studie byli zařazováni v nemocničních zařízeních sítě UPMC (University of Pittsburgh Medical Center) v aglomeraci města Pittsburgh (Pensylvánie, USA) mezi červnem 2005 a březnem 2011. Kromě implantujícího lékaře byl ošetřující zdravotnický personál i pacienti zaslepeni k randomizačnímu zařazení.

### 3.2.2 Zařazení pacienti

Do studie STARTER byli zařazení pacienti starší 18 let se symptomatickým srdečním selháním (třída NYHA II, III či IV na optimální farmakoterapii), se sníženou ejekční frakcí levé komory ( $EF_{LK} \leq 35\%$ ) a rozšířeným QRS komplexem ( $\geq 120$  ms). Studie byla schválena etickou komisí University of Pittsburgh a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se zařazením. Do studie mohli být a byli zařazení i pacienti, kteří měli síňové arytmie (celkem 44 pacientů), pokud mohlo být dosaženo dostatečně vysoké biventrikulární komorové stimulace ( $> 90\%$ ), ať již díky dostatečně pomalé komorové odpovědi nebo pomocí ablace AV junkce. Do studie mohli být také zařazení pacienti kteří již měli implantovanou pravokomorovou stimulační elektrodu (celkem 40 pacientů). Kromě 4 pacientů (dva z každé větve), kteří byli indikováni k biventrikulární stimulaci bez defibrilátoru (CRT-P), byli všichni pacienti indikováni k biventrikulární stimulaci s defibrilátorem (CRT-D). Pacienti byli randomizováni do echo-cílené větve oproti rutinní větvi v poměru 3:2.

### 3.2.3 Echokardiografie

Všechna echokardiografická vyšetření byla provedena na přístrojích Vivid 7 (GE, Horten, Norsko) a analyzována centrální echokardiografickou laboratoří v Presbyterian Medical Center (UPMC a University of Pittsburgh). Objemy LK a EF byly měřeny biplanární Simpsonovou metodou a manuálním obtažením endokardiální hranice.<sup>139</sup>

Pro analýzu myokardiální deformace (strain) pomocí speckle-tracking metody byly užity digitalizované dvourozměrné projekce na krátkou osu na úrovni mitrální chlopně levé komory a na úrovni papilárních svalů ve výdechu. Snímkovací frekvence byly v pásmu 60 až 90 obrázků za sekundu a analýza byla prováděna off-line na pracovních stanicích EchoPAC BT08-BT11 (GE, Horten, Norsko).<sup>89,140,141</sup>

Deformační analýza byla definována polem zájmu (region of interest), které bylo ohraničeno endokardiálním a epikardiálním okrajem svaloviny levé komory a toto pole bylo dále manuálně optimalizováno k docílení nejlepších křivek myokardiální deformace v čase. Čas k maximální deformaci osmi segmentů volné stěny LK (4 z každé projekce) byl změřen z průměru minimálně tří srdečních cyklů.

Místo nejpozdější aktivace bylo definováno jako místo s nejpozdější maximální deformací (*Obrázek 3.1 A*). Pacienti, u kterých bylo místo nejpozdější aktivace detekováno ve více segmentech, byli takto označeni. U žádného pacienta nebylo zjištěno místo nejpozdnější aktivace v oblasti interventrikulárního septa.

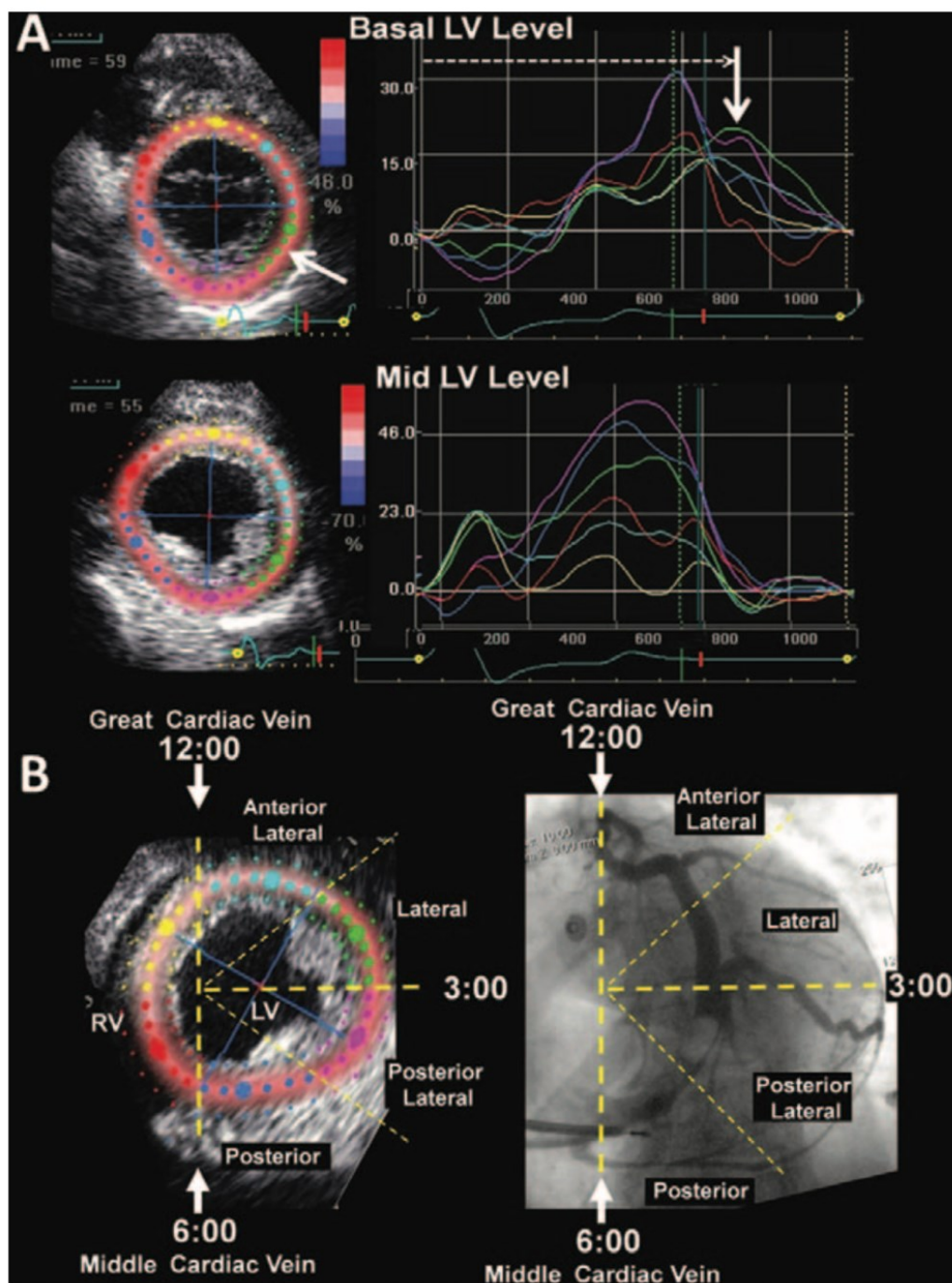
Dyssynchronie byla definována jako časový rozdíl mezi maximální deformací anteroseptálního segmentu a segmentu zadní stěny nad 130 ms, v souladu s předchozí literaturou.<sup>89,140–143</sup>

Intraobservační variabilita času k vrcholné deformaci z identických smyček byla  $6 \pm 6 \%$  a interobservační variabilita byla  $8 \pm 7 \%$ .

Formální vyloučení zjizvených segmentů levé komory dle systolické deformace nebylo prováděno, ale segmenty s pravděpodobnou jizvou dle rutinní echokardiografie (šíře stěny pod 5 mm, zvýšená echogenita), s nízkou amplitudou deformace a velkým šumem nebylo možno analyzovat, a tyto segmenty byly vyloučeny z analýzy.

Označení segmentů mezi speckle-tracking echokardiografií a nomenklaturou užívanou v intervenční elektrofyzilogii bylo jednoznačně stanoveno (anterior = anterolateral, lateral = lateral, posterior = posterolateral, inferior = posterior).

**Obrázek 3.1 Echo-cílená implantace levokomorové elektrody**



**Pozn.:** A – Projekce na krátkou osu na úrovni mitrální chlopně a papilárních svalů levé komory s 6 barevně kódovanými křivkami radiální deformace vpravo. Místo poslední mechanické aktivace (šipka vpravo nahoře) je bazálně laterálně. B – Segmentace střední krátké osy vlevo s odpovídající levou přední šikmou venografickou anatomii vpravo. Ke komunikaci byla užita analogie hodinového ciferníku s v. cordis magna na 12.00 a v. cordis media na 6.00. Anatomie volné stěny levé komory byla rozdělena na 4 segmenty (anterior = anterolateral, lateral = lateral, posterior = posterolateral, inferior = posterior). LV – levá komora; Great Cardiac Vein – v. cordis magna; Middle Cardiac Vein – v. cordis media. Levá komora v podélné ose byla rozdělena pomocí pravé přední šikmé projekce (nezobrazeno). *Se svolením autora.*

### 3.2.4 Implantace biventrikulárních kardiostimulátorů

CRT bylo implantováno běžným transvenózním přístupem. Pravokomorová elektroda byla implantována do lokality v blízkosti hrotu pravé komory. U 19 pacientů s perzistentními síňovými arytmiemi nebyla implantována síňová elektroda. Venografie koronárního sinu byla provedena v levé šikmé projekci u všech pacientů a tyto fluoroskopické snímky byly rozděleny do odpovídajících anatomických segmentů s užitím analogie ciferníku mezi 12.00 a 6.00 (*Obrázek 3.1 B*). Rozlišení lokalizace levokomorové elektrody na apikální, střední a bazální bylo provedeno v pravé šikmé projekci s rozdělením na shodné třetiny délky levé komory.

U pacientů randomizovaných do echo-cílené skupiny se intervenční elektrofyzikolog snažil pomocí těchto projekcí umístit levokomorovou elektrodu nad určený myokardiální segment. U pacientů v rutinní větvi byla levokomorová elektroda implantována dle uvážení elektrofyzikologa k posterolaterálním segmentům.

### 3.2.5 Konkordance levokomorové elektrody

Ke stanovení konkordance konečné implantace levokomorové elektrody byly zkonstruovány 16 segmentové polární mapy času maximální deformace dle echokardiografie a srovnány s lokalizací levokomorové elektrody dle fluoroskopických snímků. Přesná konkordance byla definována jako plná shoda pozice levokomorové elektrody do segmentu s nejpozdější aktivací. Sousední segmenty byly definovány jako segmenty v těsné blízkosti včetně diagonální, s užitím 10 segmentů volné stěny z celkového 16tisegmentového modelu.<sup>144</sup> Konkordance byla definována jako přesný souhlas či umístění LK elektrody v sousedním segmentu. Časování apikálních segmentů nebylo stanovováno prospektivně, a tak nemohli být tito pacienti úmyslně přesně konkordantní.

### 3.2.6 Echokardiografické sledování

Ejekční frakce levé komory a její objemy byly měřeny na plánované kontrolní echokardiografii 6 až 12 měsíců po implantaci CRT. Ke stanovení efektu CRT na resynchronizaci byla provedena post-hoc analýza u pacientů s dostupnou echokardiografií po implantaci. Dyssynchronie po implantaci CRT byla stanovena po implantaci shodnou metodou jako u počáteční echokardiografie. Resynchronizace byla definována jako 50% redukce oproti stavu před implantací CRT-D a vstupní dyssynchronie alespoň 95 ms, na základě podskupinové analýzy studie MADIT-CRT.<sup>145</sup>

### 3.2.7 Klinické sledování

Prospektivně definovaný hlavní klinický parametr byl složený ukazatel zahrnující úmrtí či hospitalizace pro srdeční selhání po implantaci. Klinické události byly nezávisle hodnoceny dvěma investigátory, kteří se přímo neúčastnili klinické péče. Předdefinovaný sekundární cíl byl klinický složený ukazatel zahrnující úmrtí, transplantaci srdce či nutnost implantace levokomorové podpory (LVAD – left ventricular assist device), dále echokardiografická změna v EF LK a změna end-systolického objemu levé komory (ESV LK). Dále byla hodnocena celková odpověď na CRT, která byla definována dvěma způsoby – jako snížení  $ESV\ LK \geq 15\%$  a absence primární klinické události; nebo jako zvýšení  $EF\ LK \geq 5$  procentních bodů a absence primární klinické události.

Výsledky byly analyzovány metodou intention-to-treat (tedy dle randomizace) a dále dle analýzy konkordance.

Primární studie byla ukončena 25. dubna 2012, kdy vnitřní analýza ukázala, že prespecifikované primární události dosáhlo více než 30 % pacientů a že rozdíl byl statisticky signifikantní.

### **3.2.8 Velikost vzorku a statistická analýza**

Odhad velikosti vzorku byl založen na předpokladu 67% přežití bez primární události 1 rok od implantace v kontrolní skupině. Při předpokladu přežití v echo-cílené skupině 80 % se dá očekávat, že by bylo potřeba 195 pacientů při předpokladu síly 90 % a alfa hladiny 5 %.

Všechny analýzy byly provedeny v režimu intention-to-treat. Spojité proměnné byly vyjádřeny pomocí průměru a standardní deviace a srovnávány pomocí t-testu či ANOVA analýzy. K dichotomizaci spojitých proměnných byl použit průměr. Kategorické proměnné byly analyzovány pomocí chi-square testů. Analýza přežití byla prováděna pomocí Kaplan-Meierovy metody a srovnávána pomocí log-rank testu a dle Coxova modelu proporcionálních rizik. Analýzy byly prováděny pomocí software IBM PASW verze 19 (Armonk, NY). Za signifikantní byla považována hladina  $p < 0,05$ .

## **3.3 Výsledky**

### **3.3.1 Populace a procedurální data**

Do studie STARTER bylo celkem randomizováno 187 pacientů (110 do echo-cílené a 77 do rutinní větve). Charakteristiky populace při vstupu do studie a srovnání těchto dvou skupin je uvedeno v *Tabulce 3.1*.



<b>Tabulka 3.1: Základní charakteristiky pacientů ve studii STARTER</b>			
<b>Parametry</b>	<b>Echo-cílená skupina (n = 110)</b>	<b>Rutinní skupina (n = 77)</b>	<b>p</b>
<b>Věk (roky)</b>	66 ± 11	67 ± 13	0,61
<b>Mužské pohlaví</b>	70 %	78 %	0,29
<b>NYHA třída (II/III/IV)</b>	16 % / 64 % / 20 %	8 % / 71 % / 21 %	0,21
<b>ICHS</b>	58 %	67 %	0,27
<b>Diabetes mellitus</b>	37 %	36 %	0,98
<b>LK EF</b>	26 ± 6	26 ± 7	0,80
<b>LK ESV (ml)</b>	140 ± 59	144 ± 63	0,57
<b>LK EDV (ml)</b>	186 ± 68	192 ± 73	0,73
<b>QRS trvání (ms)</b>	157 ± 27	162 ± 27	0,27
<b>PK stimulace</b>	20 %	23 %	0,77
<b>Síňové arytmie</b>	25 %	27 %	0,89
<b>Sérový kreatinin (μmol/l)</b>	106 ± 35	115 ± 53	0,20
EDV – end-diastolický volum; EF – ejekční frakce; ESV – end-systolický volum; ICHS – ischemická choroba srdeční; LK – levá komora; NYHA – New York Heart Association; PK – pravokomorová			

Většina pacientů v obou skupinách byla ve funkční třídě NYHA III a většina byla na léčbě betablokátory (88 %) a inhibitory angiotensinové osy (82 %). Kompletní údaje pro analýzu byly dostupné u 165 pacientů. V echo-cílené skupině to bylo 96 (87 %) pacientů (6 bylo vyloučeno pro nedostatečné echokardiografické zobrazení, u sedmi selhala implantace levokomorové elektrody a u jednoho k intervenci nedošlo). V rutinní skupině to bylo 69 (90 %) pacientů (dva byli vyloučení pro nedostatečné echokardiografické zobrazení, 3 měli selhání implantace levokomorové elektrody a u třech k intervenci nedošlo).

Celkový čas intervence (130 ± 60 minut vs. 134 ± 52 minut; p = 0,662) a celkový fluoroskopický čas (37 ± 27 minut vs. 32 ± 21 minut; p = 0,482) byl v obou skupinách srovnatelný.

V celém souboru se vyskytlo celkem 15 komplikací v souvislosti implantací CRT. Jednalo se o infekci soustavy s nutností explantace (n = 3), pneumotorax (n = 1), dislokace levokomorové elektrody (n = 4), dislokace síňové elektrody (n = 1), komplikace venografie koronárního sinu (n = 2) a diafragmatická stimulace s nutností přeprogramování přístroje (n = 4). Tyto komplikace nebyly významně ovlivněny skupinou.

V souladu s literaturou měli pacienti po implantaci CRT v průměru významné zlepšení jak v symptomatologii srdečního selhání (třída NYHA z  $2,9 \pm 0,5$  na  $2,0 \pm 0,8$ ;  $p < 0,001$ ), tak v echokardiografických parametrech levé komory (LK EF z  $27 \pm 6$  % na  $37 \pm 12$  %; enddiastolický objem LK – LK EDV z  $187 \pm 73$  ml na  $155 \pm 67$  ml; LK ESV z  $140 \pm 61$  ml na  $102 \pm 59$  ml;  $p < 0,001$  pro všechna srovnání).

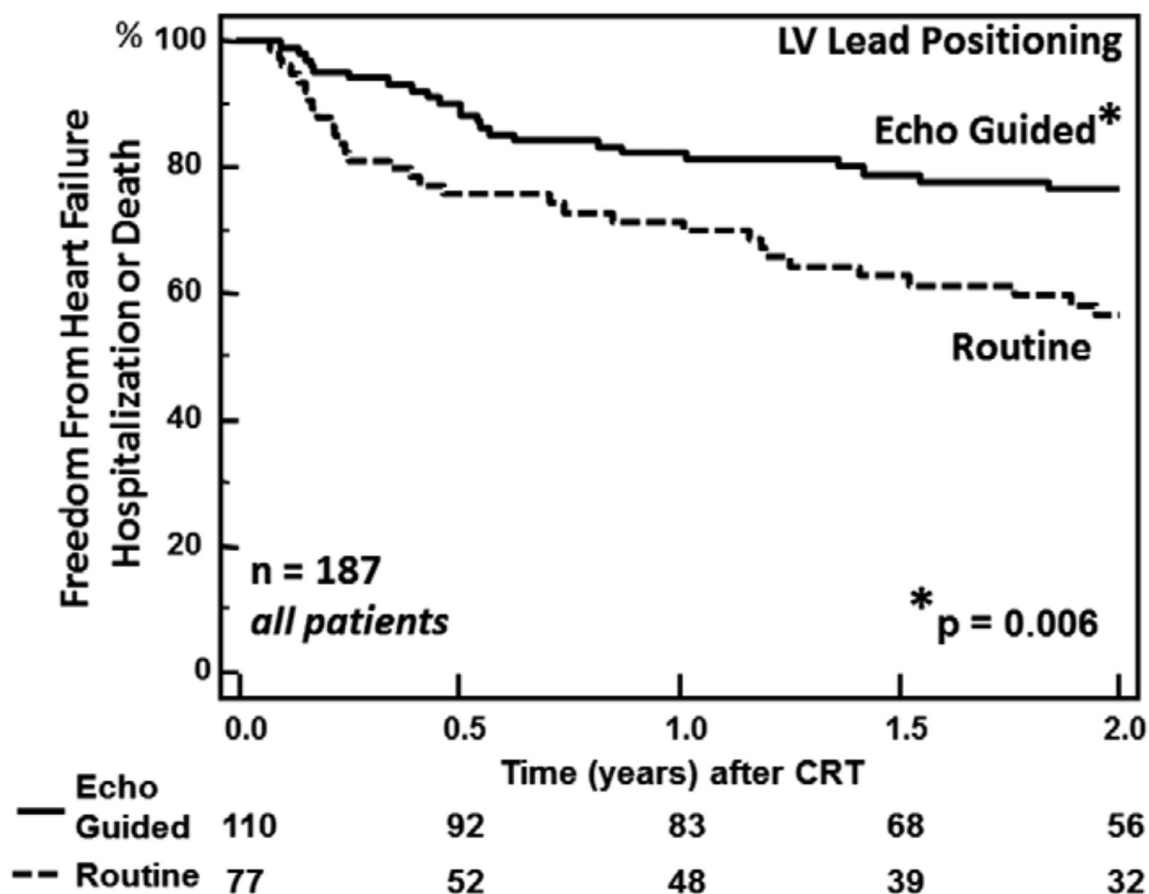
### 3.3.2 Hlavní klinické výsledky

Průměrná doba sledování pacientů byla  $1,8 \pm 1,3$  roku, 67 (36 %) pacientů mělo hlavní sledovanou klinickou událost. Celkem bylo přítomno 30 úmrtí (15 v echo-cílené a 15 v rutinní skupině;  $p = 0,19$ ) a 37 hospitalizací pro srdeční selhání (16 v echo-cílené skupině a 21 v rutinní skupině;  $p = 0,049$ ). Celkem 6 pacientů (3 v každé skupině), kteří byli hospitalizováni pro srdeční selhání, podstoupilo implantaci levokomorové podpory a 1 pacient v každé skupině podstoupil transplantaci srdce.

Přežití pro primární klinický ukazatel bylo statisticky významně lepší v echo-cílené skupině v porovnání s rutinní implantací (HR 0,48 [95%CI 0,28 – 0,82];  $p = 0,006$ ; *Obrázek 3.2*). Dvouleté přežití bez hospitalizace pro srdeční selhání bylo 77 % v echo-navigované skupině a 57 % v rutinní skupině, tedy 26% redukce událostí. Tento rozdíl nebyl zjevně odlišný v předdefinovaných skupinách věku, pohlaví, typu kardiomyopatie, echokardiografických parametrech (LK EF, LK ESV, LK EDV). Při rozlišení dle průměrné délky QRS (159 ms) byl pozitivní efekt echo-cílené implantace zjevnější u pacientů s užším QRS komplexem (HR 0,35

[95%CI 0,17 – 0,72]; p = 0,004 u QRS ≤ 159ms oproti HR 0,59 [95%CI 0,26 – 1,33]; p = 0,2 u QRS > 159 ms).

Obrázek 3.2: Echo-cílená implantace levokomorové elektrody



**Pozn.:** Kaplan-Meierovy křivky primárního ukazatele – přežití bez hospitalizace pro srdeční selhání (Freedom From Heart Failure Hospitalization or Death), pro všechny randomizované pacienty dle intention-to-treat analýzy. Pacienti randomizováni do echo-cílené skupiny (Echo Guided) měli výrazně příznivější klinický průběh v porovnání s kontrolní skupinou (Routine). *Se svolením autora.*

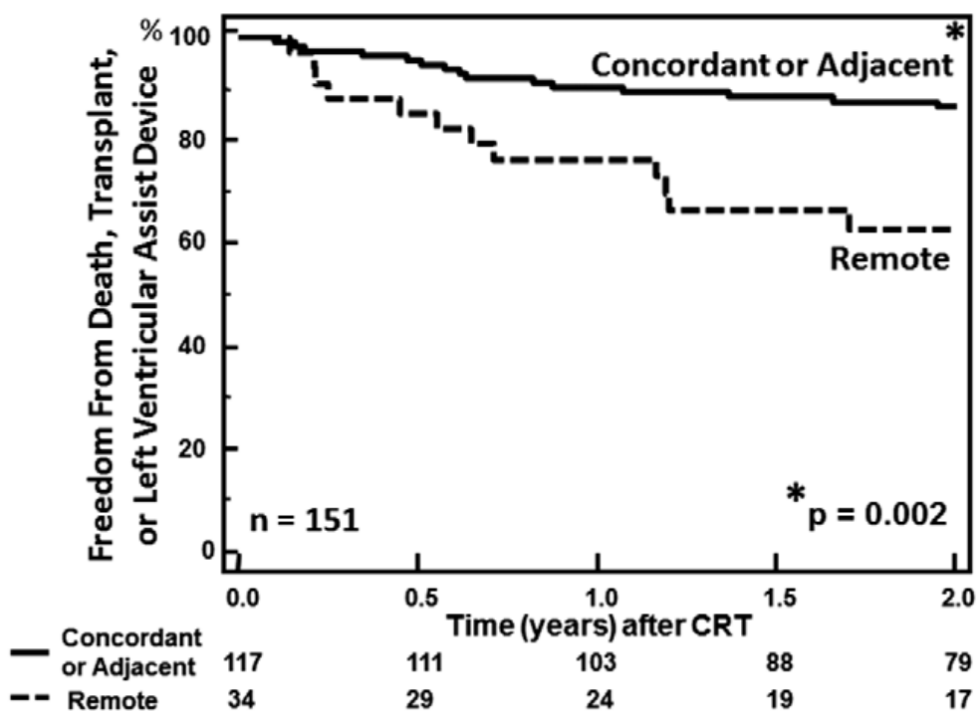
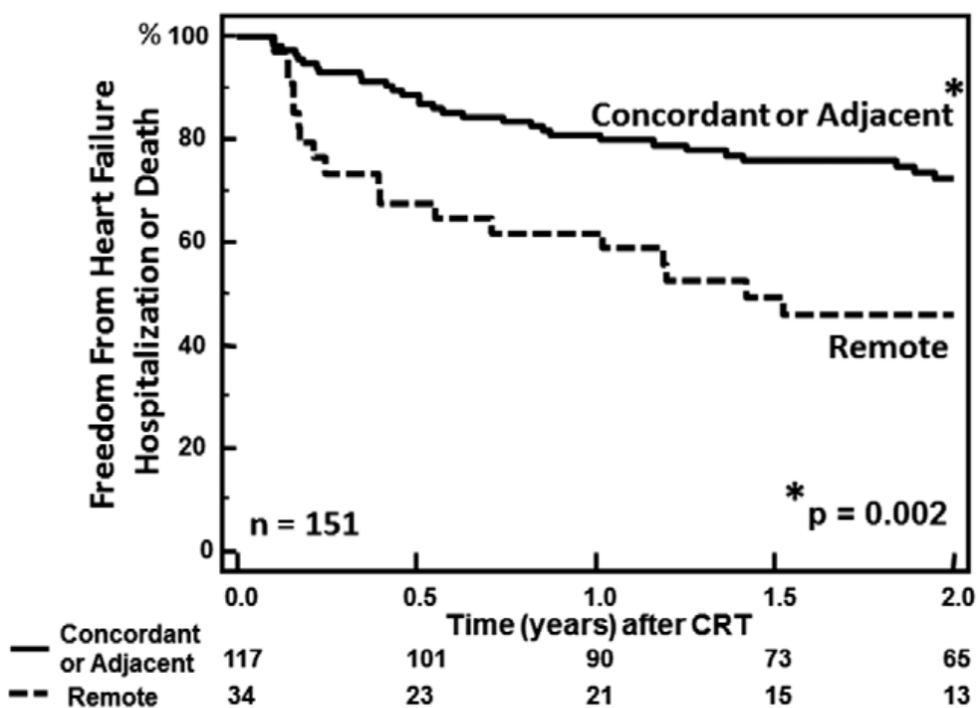
### 3.3.3 Analýza konkordance a remodelace

Nejpozdnější aktivace z osmi segmentů volné stěny byla bazálně anterolaterálně v 4 %, bazálně laterálně v 12 %, bazálně posterolaterálně v 20 %, bazálně posteriorně v 11 %, na úrovni papilárních svalů potom anterolaterálně v 3 %, laterálně v 15 %, posterolaterálně v 25 % a posteriorně v 10 %. Fluoroskopické rozložení je shrnuto v *Tabulce 3.2*. Pacienti s echo-

cílenou implantací měli významně častější konkordantní pozici elektrody oproti rutinní skupině ( $p < 0,05$  pro všechna srovnání).

<b>Tabulka 3.2: Lokalizace LK elektrody fluoroskopicky a konkordance k místu nejpozdnější aktivace</b>			
<b>Proměnná</b>	<b>Echo-cílená skupina (n = 96)</b>	<b>Rutinní kontrola (n = 69)</b>	<b>p</b>
<b>LAO projekce</b>			0,867
Anterolaterální	17 %	15 %	
Laterální	40 %	46 %	
Posterolaterální	36 %	30 %	
Posteriorní	7 %	9 %	
<b>RAO projekce</b>			0,114
Bazální	39 %	17 %	
Midventrikulární	39 %	43 %	
Apikální	23 %	33 %	
<b>Konkordance LK elektrody</b>			
Přesně konkordantní	30 %	12 %	0,011
Konkordantní	85 %	66 %	0,010
Diskordantní	15 %	33 %	0,010
LK – levokomorová; LAO – levá přední šikmá projekce; RAO – pravá přední šikmá projekce			

Obrázek 3.3: Konkordance levokomorové elektrody



**Pozn.:** Kaplan-Meierovy křivky klinických výsledků po CRT u pacientů s elektrodou v blízkosti místa pozdní aktivace (Concordant or Adjacent) pomocí speckle-trackingu oproti pacientům s elektrodou vzdálenou od místa pozdní aktivace (Remote). Pacienti s elektrodou v blízkosti místa pozdní aktivace měli lepší klinický výsledek jak v primárním ukazateli (Přežití bez hospitalizace pro srdeční selhání – Freedom From Heart Failure Hospitalization) tak v sekundárním ukazateli (Úmrtí, transplantace či levokomorová podpora – Freedom From Death, Transplant or Left Ventricular Assist Device).

Pacienti s konkordantní lokalizací levokomorové elektrody měli signifikantně lepší primární (HR 0,40 [95%CI 0,22 – 0,71];  $p = 0,002$ ; *Obrázek 3.3 A*) i sekundární klinický ukazatel (HR 0,31 [95%CI 0,15 – 0,67];  $p = 0,002$ ; *Obrázek 3.3 B*).

Dvouleté přežití bez primárního klinického ukazatele bylo 73 % v skupině s konkordantní elektrodou oproti 46 % v skupině s diskordantní elektrodou, relativně tedy 37% redukce. Dvouleté přežití bez sekundárního klinického ukazatele bylo 87 % oproti 67 %, tedy 27% redukce.

Celkem 121 pacientů mělo dostupnou analýzu remodelace levé komory z předdefinované echokardiografie 6 – 12 měsíců po implantaci. Jak je patrné v *Tabulce 3.3*, měli pacienti v echo-cílené skupině a pacienti s konkordantní LK elektrodou lepší parametry remodelace. Při užití kombinovaného cíle remodelace (definováno jako  $\geq 15\%$  relativní redukce ESV či  $\geq 5\%$  absolutní zlepšení EF) a absence klinické události ( $n = 151$ ) bylo dosaženo podobných výsledků.

### **3.3.4 Efekt resynchronizace po CRT**

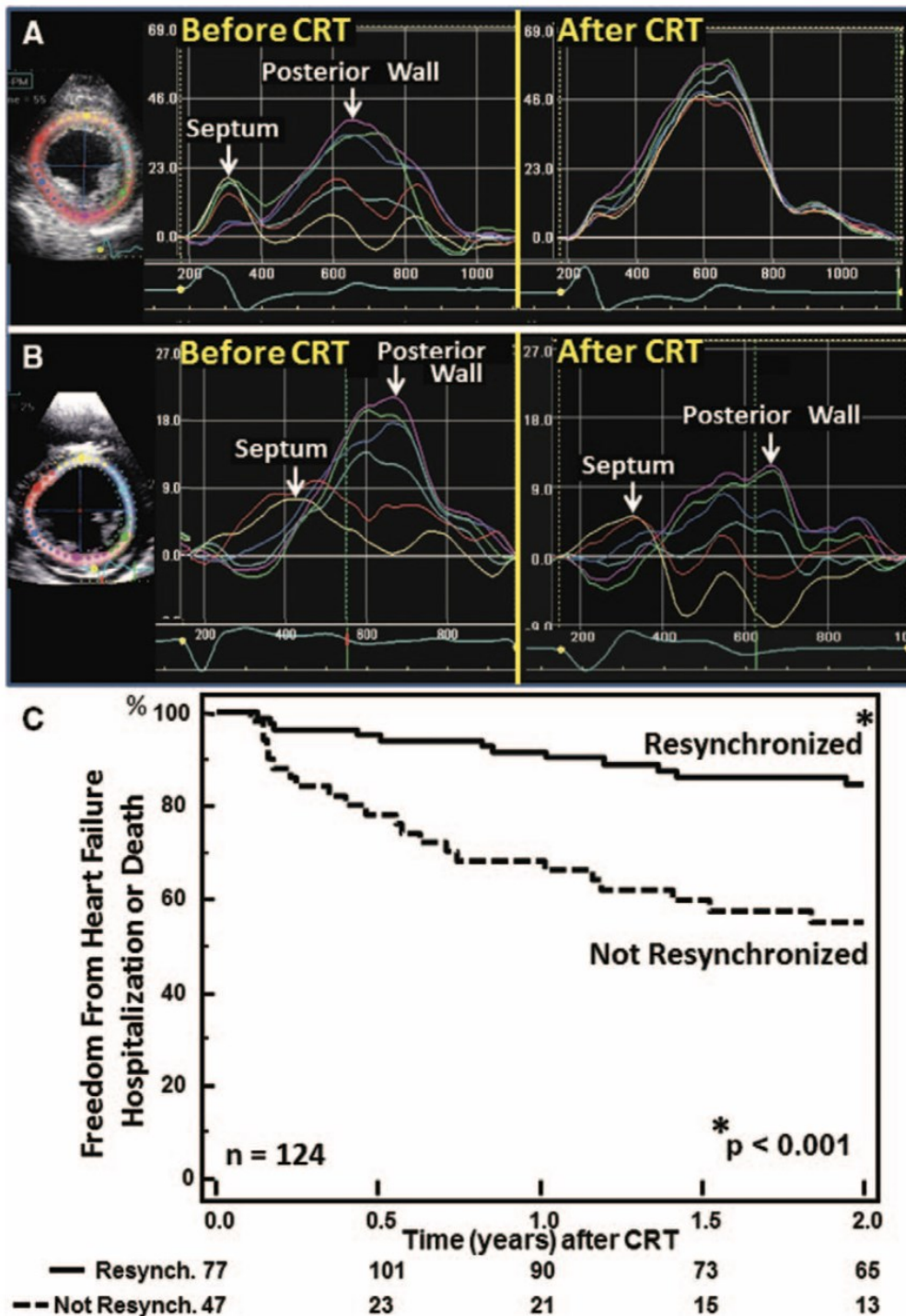
Změna dyssynchronie oproti základní hodnotě byla post-hoc hodnocena u skupiny 124 pacientů s párově hodnotitelnými echokardiogramy se speckle-trackingem pro data o dyssynchronii. Redukce dyssynchronie byla významně větší v echo-cílené skupině oproti rutinní ( $-158 \pm 179$  ms oproti  $-91 \pm 173$  ms;  $p = 0,038$ ).

Resynchronizace byla častější v echo-cílené skupině oproti rutinní (70 % vs. 48 %;  $p = 0,021$ ). Resynchronizace byla asociována s primárním (HR 0,28 [95%CI 0,14 – 0,56];  $p < 0,001$ ; *Obrázek 3.4*) i sekundárním (HR 0,30 [95%CI 0,11 – 0,80];  $p = 0,011$ ) klinickým ukazatelem.

**Tabulka 3.3: Objemy, ejekční frakce a kombinovaná odpověď na CRT**

	<b>Echo-cílená (n = 73)</b>	<b>Rutinní (n = 48)</b>	<b>Konkordantní LK elektroda (n = 85)</b>	<b>Diskordantní LK elektroda (n = 23)</b>
<b>Relativní redukce ESV (%)</b>	30 ± 29*	20 ± 25	30 ± 26†	11 ± 32
<b>Absolutní změna EF (%)</b>	12 ± 11	9 ± 10	13 ± 11†	6 ± 10
	<b>(n = 87)</b>	<b>(n = 62)</b>	<b>(n = 101)</b>	<b>(n = 31)</b>
<b>ESV redukce ≥ 15 % bez klinické události</b>	57 %*	35 %	54 %†	26 %
<b>EF zlepšení ≥ 5 % bez klinické události</b>	59 %*	39 %	57 %†	26 %
* p < 0,05 oproti rutinní; † p < 0,05 oproti diskordantní; CRT – srdeční resynchronizační léčba; EDV – end-diastolický volum; EF – ejekční frakce; ESV – end-systolický volum				

Obrázek 3.4: Resynchronizace



**Pozn.:** A – Ukázka pacienta s významnou septolaterální dyssynchronií před CRT (Before CRT) s resynchronizací po CRT (After CRT), při konkordantní pozici levokomorové elektrody. B – Ukázka pacienta s významnou septolaterální dyssynchronií bez resynchronizace, se vzdálenou polohou levokomorové elektrody. C – Kaplan Meierovy křivky primárního ukazatele u pacientů po CRT srovnávající pacienty s resynchronizací (Resynchronized) a pacienty bez resynchronizace (Not Resynchronized). Resynchronizace byla definována jako 50% redukce dyssynchronie a alespoň 95ms septolaterální dyssynchronie na před CRT. Pacienti s resynchronizací měli signifikantně lepší přežití bez hospitalizace pro srdeční selhání. *Se souhlasem autora.*



## **4 Role trvání a morfologie QRS u pacientů s echo-cílenou implantací LK elektrody**

*Marek J, Saba S, Onishi T, Ryo K., Schwartzman D, Adelstein E, Gorcsan J. Usefulness of Echocardiographically Guided Left Ventricular Lead Placement for Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Intermediate QRS Width and Non-Left Bundle Branch Block Morphology. Am J Cardiol. 2014 Jan 1;113(1):107-16.*

### **4.1 Cíle a hypotézy**

Tato část se zabývá analýzou subpopulace prospektivní, kontrolované, dvojitě zaslepené studie STARTER. Hlavní hypotézou studie bylo ověření, zda efekt konkordantně umístěné levokomorové elektrody není významnější u pacientů s hraniční šíří QRS komplexu (120 – 149 ms) a/nebo atypickou QRS morfologií.

### **4.2 Metodika**

#### **4.2.1 Populace**

Z celkové populace 187 pacientů randomizovaných do studie STARTER bylo v této části práce analyzováno 151 pacientů s dostupnými daty o konkordanci levokomorové elektrody. Z rutinní skupiny byli vyloučeni 2 pacienti pro nedostatečnou celkovou kvalitu echokardiografického zobrazení, 3 pro selhání implantace levokomorové elektrody a 3 pro zrušení výkonu. Z echo-cílené skupiny bylo vyloučeno 6 pacientů pro nedostatečnou kvalitu echo zobrazení, 7 pro selhání implantace levokomorové elektrody a u jednoho pacienta byl výkon zrušen. Celkem 14 pacientů (7 z každé skupiny) bylo vyloučeno pro neinterpretovatelná či chybějící fluorskopicko-echokardiografická data pro stanovení konkordance elektrody.

#### **4.2.2 Echokardiografie a hodnocení konkordance**

Echokardiografické hodnocení objemů levé komory, ejekční frakce a místa nejpozdější aktivace vycházelo se stejných principů a metod jako předchozí publikace a je popsáno v *Kapitole 3*.

#### **4.2.3 Hodnocení QRS morfologie**

Hodnocení 12 svodového EKG před implantací CRT bylo provedeno dvěma pozorovateli při zaslepení k ostatním klinickým datům. Typická blokáda levého raménka byla definována jako trvání QRS > 120 ms spolu s (1) širokou, rozeklanou vlnou R v laterálních prekordiálních svodech (V5 – V6) a obvykle i v I a aVL; (2) malou či chybějící iniciální R vlnou následovanou hlubokými vlnami S v pravých prekordiálních svodech (V1 – V2) a (3) absencí vln Q v laterálních levostranných svodech. Ostatní morfologie byly označeny jako atypická QRS morfologie.

#### **4.2.4 Klinické sledování**

Pacienti byli sledováni v průběhu 2 let se stejnými klinickými definicemi užitými při hlavních analýzách studie STARTER a při hodnocení dvěma zaslepenými pozorovateli, kteří se neúčastnili klinické péče o pacienty. Primární klinický ukazatel byl složený ukazatel zahrnující úmrtí z jakékoliv příčiny či hospitalizaci pro srdeční selhání. Sekundární klinický ukazatel byl složený ukazatel zahrnující úmrtí z jakékoliv příčiny, implantaci levokomorové oběhové podpory či srdeční transplantaci.

#### **4.2.5 Statistické hodnocení**

Kontinuální proměnné jsou prezentovány jako průměr ± standardní deviace. Kontinuální proměnné z nezávislých skupin byly srovnávány pomocí t-testu a v případě proporcí pomocí chi-square testu či Fisherova testu. Pro zakreslení průběhu klinických událostí byla užitá Kaplan-Meierova analýza. Pro výpočet poměrů rizik (hazard ratio – HR), pro adjustovanou

analýzu a pro analýzu interakce byl použit Coxův model proporcionálních rizik. Podmínky proporcionality rizik byly adekvátní. Vzhledem k omezenému počtu událostí byly na základě předchozích znalostí apriorně určeny dvě nejvýznamnější potenciálně ovlivňující proměnné – ischemická etiologie srdečního selhání a ejekční frakce levé komory. Hodnota  $p < 0,05$  byla považována za statisticky významnou.

## 4.3 Výsledky

### 4.3.1 Základní populace

V analyzované podskupině 151 pacientů mělo celkem 97 pacientů šíří QRS  $\geq 150$  ms a 54 pacientů QRS  $< 150$  ms. Celkem 80 pacientů mělo morfologii QRS komplexů charakteru typického bloku levého raménka Tawarova a 71 mělo atypickou morfologii (*Tabulka 4.1*). Při rozdělení dle QRS šíře měli pacienti podobné základní charakteristiky kromě větší incidence ischemické etiologie srdečního selhání u pacientů s QRS trváním  $< 150$  ms; pacienti s QRS  $< 150$  ms měli také z definice nižší průměrnou délku trvání QRS komplexu. Při srovnávání dle morfologie QRS komplexu měli pacienti s morfologií LBBB menší četnost ischemické etiologie srdečního selhání, větší objemy levé komory echokardiograficky a dle očekávání i delší trvání QRS komplexu.

Lokalizace levokomorové elektrody nebyla významně rozdílná u pacientů rozdělených dle trvání či morfologie QRS komplexu (*Tabulka 4.2*). Celkem 117 (77 %) pacientů mělo pozici elektrody v blízkosti místa nejpozdnější aktivace a 34 (23 %) pacientů mělo elektrodu vzdálenou od místa nejpozdnější aktivace. Z pacientů se vzdálenou polohou elektrody mělo 11 (32 %) trvání QRS  $\geq 150$  ms s typickou LBBB morfologií, 17 (50 %) mělo buď typickou LBBB morfologii nebo trvání QRS  $\geq 150$  ms a 6 (18 %) pacientů mělo QRS  $< 150$  ms a atypickou morfologii QRS.

<b>Tabulka 4.1: Základní charakteristiky dle QRS trvání a morfologie</b>						
	<b>QRS trvání</b>			<b>QRS morfologie</b>		
	<b>QRS ≥ 150 ms (n = 97)</b>	<b>QRS &lt; 150 ms (n = 54)</b>	<b>p</b>	<b>LBBB (n = 80)</b>	<b>Ne-LBBB (n = 71)</b>	<b>p</b>
<b>Věk (roky)</b>	66 ± 13	67 ± 11	0,46	65 ± 12	68 ± 12	0,061
<b>Ženské pohlaví</b>	29 %	22 %	0,38	32 %	20 %	0,076
<b>QRS šíře (ms)</b>	177 ± 19	131 ± 12	<0,01	156 ± 21	165 ± 33	0,045
<b>ICHS</b>	57 %	76 %	0,019	56 %	72 %	0,047
<b>Diabetes mellitus</b>	36 %	31 %	0,57	23 %	41 %	0,12
<b>EF</b>	25,6 ± 6,6	25,9 ± 5,6	0,84	25,3 ± 6,2	26,2 ± 6,4	0,39
<b>LK EDV (ml)</b>	198 ± 79	178 ± 64	0,11	205 ± 84	175 ± 60	0,014
<b>LK ESV (ml)</b>	150 ± 63	135 ± 47	0,15	155 ± 71	132 ± 52	0,027
<b>ACEI/ARB</b>	85 %	83 %	0,85	88 %	80 %	0,23
<b>Betablokátory</b>	87 %	91 %	0,45	91 %	85 %	0,2
<b>Kreatinin (μmol/l)</b>	111 ± 54	113 ± 35	0,84	111 ± 55	114 ± 38	0,74

ACEI/ARB – inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu / sartany; LBBB – blokáda levého raménka Tawarova; EDV – end-diastolický volum; EF – ejekční frakce; ESV – end-systolický volum; ICHS – ischemická choroba srdeční; LK – levá komora; p – hodnota p při srovnání dle QRS trvání či QRS morfologie

#### 4.3.2 Sledování

V průběhu dvouletého sledování mělo celkem 48 pacientů primární klinickou událost, z toho 26 hospitalizaci pro srdeční selhání, 15 zemřelo, 6 mělo implantaci levokomorové podpory a 1 transplantaci srdce. Všichni pacienti s transplantací srdce či implantací levokomorové podpory měli před touto událostí hospitalizaci pro srdeční selhání. Pět pacientů s hospitalizací pro srdeční selhání později zemřelo v průběhu dvouletého sledování. Sekundárního cílového ukazatele dosáhlo celkem 27 pacientů.

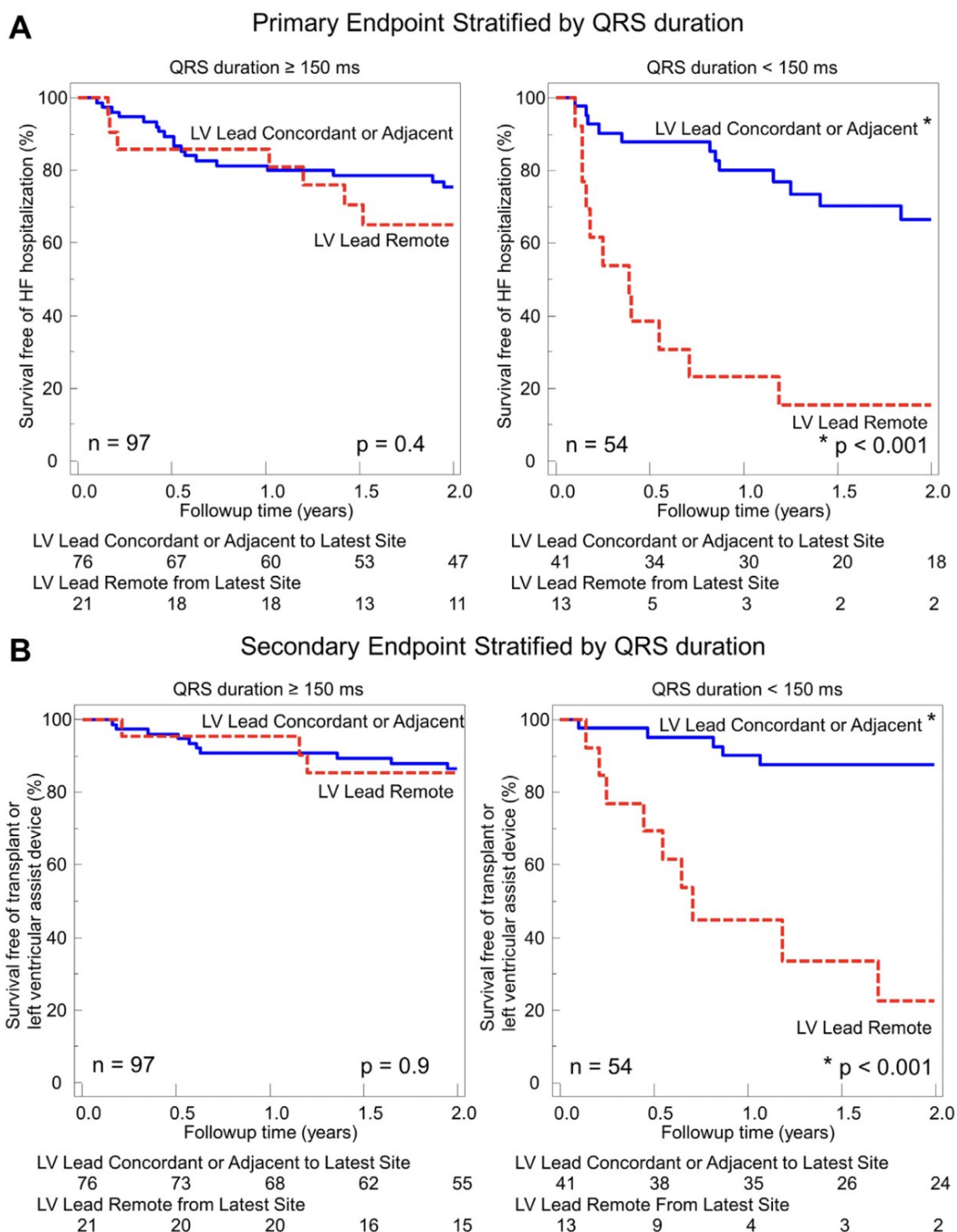
<b>Tabulka 4.2: Pozice LK elektrody dle QRS trvání a morfologie</b>						
	<b>QRS trvání</b>			<b>QRS morfologie</b>		
	<b>QRS <math>\geq</math> 150ms (n = 97)</b>	<b>QRS &lt; 150ms (n = 54)</b>	<b>p</b>	<b>LBBB (n = 80)</b>	<b>Ne-LBBB (n = 71)</b>	<b>p</b>
<b>LAO projekce</b>			0,69			0,87
Anterolaterální	7 %	4 %		6 %	6 %	
Laterální	41 %	39 %		38 %	43 %	
Posterolaterální	38 %	37 %		38 %	37 %	
Posteriorní	15 %	20 %		19 %	14 %	
<b>RAO projekce</b>			0,91			0,81
Bazální	37 %	35 %		35 %	38 %	
Střední	45 %	44 %		48 %	42 %	
Apikální	18 %	20 %		18 %	20 %	
<b>Konkordance LK elektrody</b>			0,73			0,99
Konkordantní	78 %	76 %		78 %	77 %	
Diskordantní	22 %	24 %		22 %	23 %	
LBBB – blokáda levého raménka Tawarova; LAO – levá přední šikmá; LK – levokomorová; RAO – pravá přední šikmá; p – p hodnota při srovnání dle QRS morfologie či trvání						

### 4.3.3 Role délky QRS komplexu

Pacienti s trváním QRS  $\geq$  150 ms měli oproti pacientům s QRS < 150 ms celkově lepší přežití bez primární klinické události (HR 0,49; [95%CI 0,28 – 0,87]; p = 0,014).

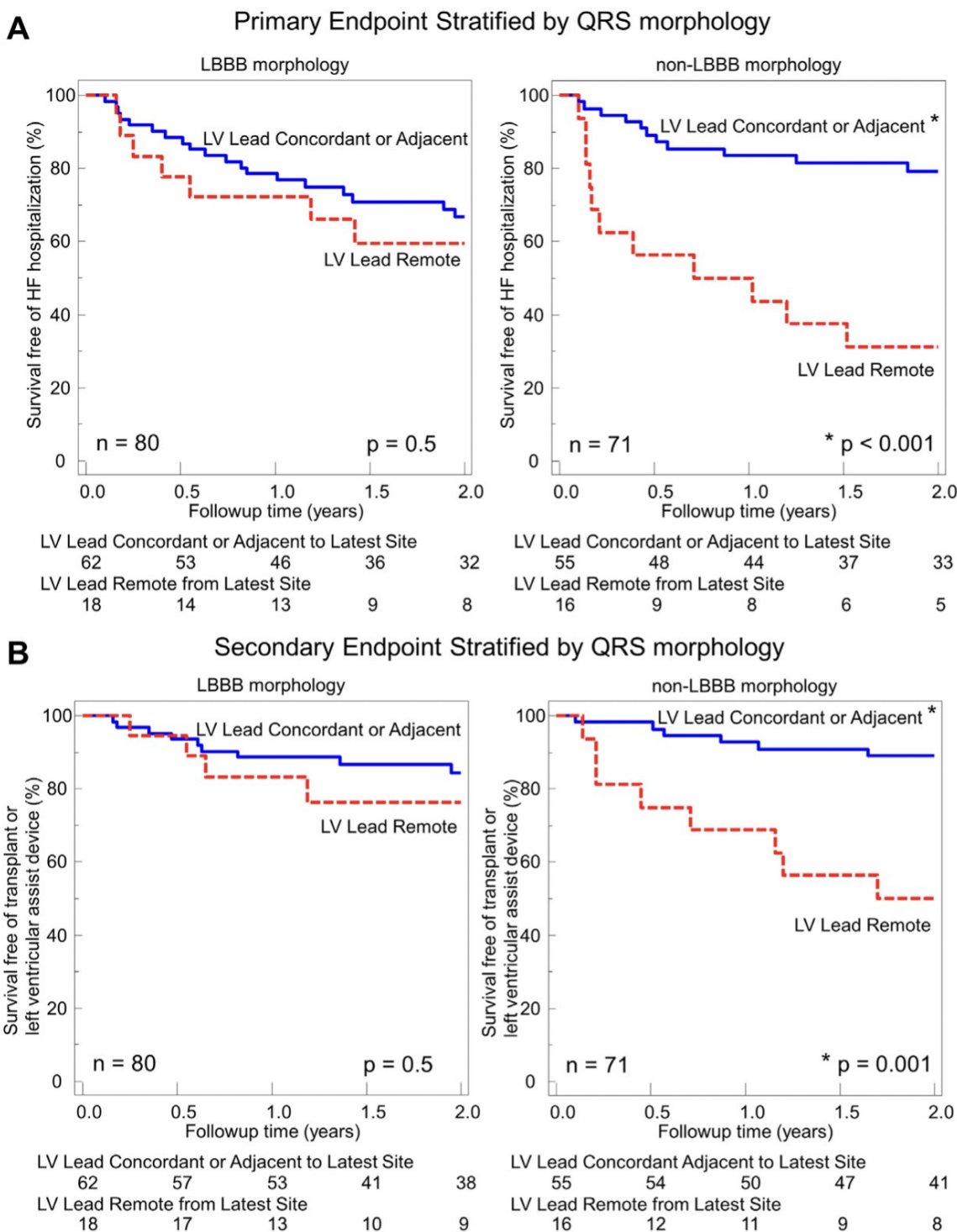
Jak je patrné z *Obrázku 4.1 A (modré linky)*, měli pacienti s trváním QRS < 150 ms a konkordantní levokomorovou elektrodou podobně dobrý primární klinický výsledek jako pacienti s QRS  $\geq$  150 ms. V podskupině s QRS trváním < 150 ms měli pacienti s diskordantní levokomorovou elektrodou velmi vysokou četnost primárních události v porovnání s pacienty

**Obrázek 4.1: Role QRS trvání**



**Pozn.:** Kaplan-Meierovy křivky klinických výsledků stratifikovaných dle délky trvání QRS komplexu a lokalizace levokomorové elektrody ve vztahu k místu nejpozdější mechanické aktivace. A – Primární ukazatel (Primary Endpoint) byla hospitalizace pro srdeční selhání či úmrtí. B – Sekundární ukazatel (Secondary Endpoint) bylo úmrtí, implantace levokomorové podpory či transplantace srdce. Pacienti s QRS < 150 ms měli signifikantně lepší výsledky, pokud byly jejich elektrody implantovány do místa nejpozdější mechanické aktivace. *Se souhlasem autora.*

**Obrázek 4.2: Role QRS morfologie**



**Pozn.:** Kaplan-Meierovy křivky klinických výsledků stratifikovaných dle morfologie QRS komplexu a lokalizace levokomorové elektrody ve vztahu k místu nejpozdější mechanické aktivace. A – Primární ukazatel (Primary Endpoint) byla hospitalizace pro srdeční selhání či úmrtí. B – Sekundární ukazatel (Secondary Endpoint) bylo úmrtí, implantace levokomorové podpory či transplantace srdce. Pacienti s atypickou QRS morfologií měli signifikantně lepší výsledky, pokud byly jejich elektrody implantovány do místa nejpozdější mechanické aktivace. *Se souhlasem autora.*

s konkordantní elektrodou (HR 5,45; [95%CI 2,36 – 12,6];  $p < 0,001$ ;  $p = 0,028$  pro interakci oproti skupině s QRS  $\geq 150$  ms).

Při sledování sekundárního kompozitního cíle (smrt, implantace levokomorové podpory či transplantace srdce) měli opět pacienti s konkordantní levokomorovou elektrodou a QRS  $< 150$  ms obdobný výsledek jako pacienti s QRS  $\geq 150$  ms (*Obrázek 4.1 B, modré linky*). V podskupině s QRS trváním  $< 150$  ms měli opět pacienti s diskordantní levokomorovou elektrodou velmi vysokou četnost úmrtí, implantace LVAD či transplantace srdce v porovnání s pacienty s konkordantní elektrodou (HR 9,35; [95%CI 3,8 – 28,4];  $p < 0,001$ ;  $p = 0,014$  pro interakci oproti skupině s QRS  $\geq 150$  ms). Z obrázků je patrné, že rozdíly mezi skupinami byly způsobeny především výrazně horším klinickým průběhem u pacientů s diskordantní elektrodou a kratším QRS trváním, nikoli lepším přežitím pacientů s krátkým QRS komplexem a konkordantní elektrodou.

#### 4.3.4 Role morfologie QRS komplexu

Pacienti, kteří neměli typickou LBBB morfologii, ale s konkordantní pozicí levokomorové elektrody, měli obdobnou četnost primárních událostí jako pacienti s typickou LBBB morfologií (*Obrázek 4.2 A, modré linky*). Pacienti s atypickou QRS morfologií a diskordantní pozicí elektrody měli vysokou četnost primárních událostí v porovnání s konkordantní pozicí a tento rozdíl byl větší než u pacientů s typickou LBBB morfologií (HR 4,92; [95%CI 2,12 – 11,39];  $p < 0,001$ ;  $p = 0,028$  pro interakci oproti pacientům s LBBB). Podobně měli pacienti bez typické LBBB morfologie ale s konkordantní levokomorovou elektrodou podobnou četnost sekundárního kompozitního cíle jako pacienti s LBBB (*Obrázek 4.3 B, modré linky*). Ve stejném trendu jako v případě primárních událostí měli pacienti s diskordantní lokalizací levokomorové elektrody a atypickou QRS morfologií velmi vysokou četnost sekundárních klinických událostí (HR 5,70; [95%CI 1,98 – 16,5];  $p = 0,001$ ;  $p = 0,12$  pro interakci oproti



LBBB). Podobně jako u QRS trvání byly rozdíly mezi skupinami způsobeny především výrazně horším klinickým průběhem u pacientů s diskordantní elektrodou a atypickou QRS morfologií, nikoli lepším přežitím pacientů s atypickou morfologií a konkordantní elektrodou.

#### 4.3.5 Adjustované analýzy

Analýzy byly také korigovány na ischemickou etiologii srdečního selhání a na vstupní ejekční frakci levé komory. Jak je patrné v *Tabulce 4.3*, byly výsledky porovnatelné s neadjustovanými analýzami, s významnými interakčními rozdíly mezi skupinami kromě QRS morfologie při sledování sekundárního klinického ukazatele, kdy byl pozorován trend k významné interakci ve stejném směru jako u ostatních analýz ( $p = 0,07$ ).

<b>Tabulka 4.3: Adjustované poměry rizik (HR) dle QRS morfologie a trvání</b>				
	<b>Primární klinický ukazatel*</b>		<b>Sekundární klinický ukazatel†</b>	
	<b>HR [95%CI] p-hodnota</b>	<b>p hodnota interakce</b>	<b>HR [95%CI] p-hodnota</b>	<b>p hodnota interakce</b>
<b>QRS trvání</b>		0,038		0,017
≥ 150 ms	1,41 [0,59 – 3,4] p = 0,4		1,07 [0,29 – 3,90] p = 0,9	
< 150 ms	5,1 [2,22 – 11,7] p <0,001		8,51 [2,80 – 25,85] p <0,001	
<b>QRS morfologie</b>		0,008		0,07
LBBB	1,13 [0,48 – 2,73] p = 0,8		1,41 [0,43 – 4,64] p = 0,6	
Ne-LBBB	6,0 [2,56 – 14,05] p <0,001		6,33 [2,18 – 18,42] p <0,001	
* - úmrtí či hospitalizace pro srdeční selhání; † - úmrtí, implantace jednostranné srdeční podpory či transplantace srdce; HR – poměr rizik (hazard ratio); 95%CI – 95% konfidenční interval				

## 5 Myokardiální jizva a lokalizace levokomorové elektrody u pacientů ve studii STARTER

*Sade LE, Saba S, Marek J, Onishi T, Schwartzman D, Adelstein EC, Soman P, Goresan J. The Association of Left Ventricular Lead Position Related to Regional Scar by Speckle-Tracking Echocardiography with Clinical Outcomes in Patients Receiving Cardiac Resynchronization Therapy. J Am Soc Echocardiogr. 2014 Jun;27(6):648-56.*

### 5.1 Cíle a hypotézy

Tato část práce se zabývá vztahem lokalizace implantované levokomorové elektrody vzhledem k myokardiálnímu zjizvení. Současně se studií STARTER byly publikovány výsledky studie TARGET (Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy), která s velmi podobnou metodologií testovala echo-cílené zavádění levokomorové elektrody nejen do místa nejpozdější aktivace, ale také do míst, které nebyly dle deformační analýzy zjizvené ( $> 10\%$  radiální strain).<sup>146</sup> Oproti studii TARGET nebyla v rámci hlavní studie STARTER primárně brána v potaz přítomnost možného myokardiálního zjizvení ve strategii echo-cílené implantace. Pouze segmenty se zjevnou jizvou patrnou již z prosté echokardiografie a neanalyzovatelnou deformační křivkou vzhledem k příliš malé amplitudě byly z cílení vyloučeny (viz *Kapitola 3*). To umožnilo částečně nezávislé posouzení efektu jizvy a místa nejpozdější aktivace na dlouhodobý výsledek pacientů ve studii STARTER.

Tato část práce proto nejprve validovala měření amplitudy radiálního strainu jako surogátu zjizvení v porovnání s klidovou perfuzní scintigrafií myokardu, a poté analyzovala dlouhodobé výsledky ve vztahu k přítomnosti levokomorové elektrody v blízkosti či v jizvě anebo daleko od ní.

## 5.2 Metodika

### 5.2.1 Populace

Celá populace studie STARTER je popsána v *Kapitole 3*. V této podanalýze bylo užito dat od celkem 149 pacientů (90 % ze skupiny 165 pacientů z per-protokol analýzy), s dostupnými kompletními údaji včetně speckle-tracking analýzy dostatečně kvalitní pro spolehlivé měření amplitudy signálů, párovanou fluoroskopickou pozicí elektrod a údaji o dlouhodobém sledování.

### 5.2.2 Echokardiografie

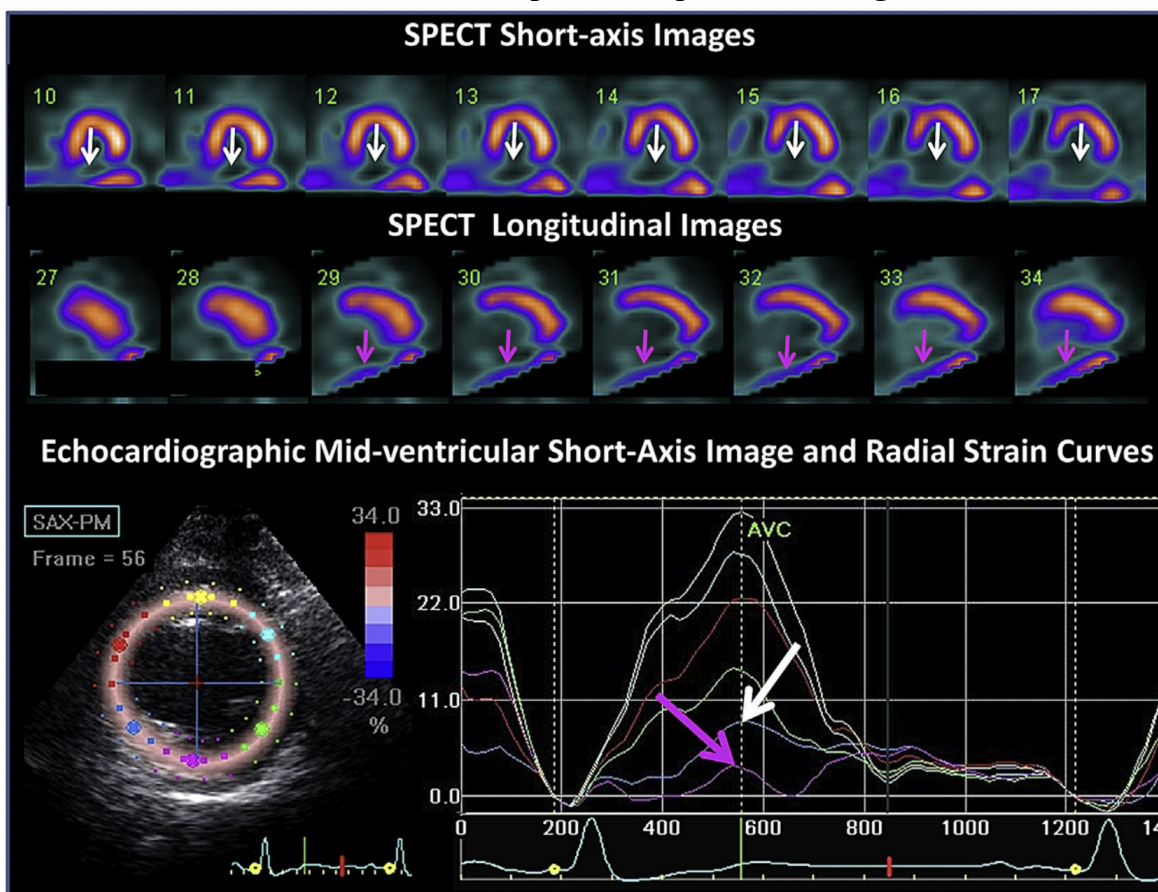
Metody echokardiografické akvizice byly shodné s hlavní studií (*Kapitola 3*). Analýza amplitudy radiální deformace byla prováděna analogicky k analýze dyssynchronie. Nejprve bylo manuálně stanoveno pole zájmu (region of interest), které bylo ohraničeno endokardiálním a epikardiálním okrajem svaloviny levé komory v projekcích na krátkou osu a toto pole bylo dále manuálně optimalizováno k docílení nejlepších křivek myokardiální deformace v čase. Dále byla z deformačních křivek měřena maximální amplituda radiální deformace a ta byla definována průměrem ze tří cyklů.

### 5.2.3 Perfuzní scintigrafie myokardu a validace

K ověření nejlepší hodnoty radiálního strainu k odlišení jizvy byla použita kohorta 64 pacientů ze studie STARTER, kteří měli zároveň dostupnou SPECT klidovou perfuzní scintigrafii myokardu pomocí  $^{99m}\text{Tc}$  značeného sestamibi (Philips Medical Systems, Andover, MA). Byla užita 180° cirkulární orbita (45° pravá přední šikmá projekce do 45° zadní levé projekce) se step-and-shoot formátem s 30 sekundami nahrávání na každém z 64 zastavení. Zjizvené segmenty byly definovány jako segmenty s akinezou či dyskinezou a kompletní absencí akumulace izotopu (*Obrázek 5.1*).

Pro účely validace radiálního strainu byla data z perfuzní scintigrafie srovnána se zaslepeným vizuálním hodnocením jizvy a amplitudou radiální deformace ve shodných segmentech dle 17 segmentového modelu levé komory, se zaměřením na segmenty volné stěny, jejichž data byla pro analýzu konkordance s levokomorovou elektrodou kritická.

**Obrázek 5.1: Srovnání SPECT klidové perfuze a speckle-tracking radiálního strainu**



**Pozn.:** V horním obrázku je patrná lokalizovaná absence izotopového signálu (fialová a bílá šipka). V dolním obrázku tomu v regionálních křivkách deformace radiálního strainu v krátké ose levé komory v úrovni papilárních svalů odpovídají lokality s amplitudou < 10 % (fialová a bílá šipka). *Se souhlasem autora.*

Byla analyzován předdefinovaná hranice 10 % na základě předchozí literatury.<sup>65</sup> Signifikantní celkové zjizvení bylo konstatováno pokud > 50% segmentů volné stěny mělo vrcholovou radiální deformaci < 10%.

#### **5.2.4 Lokalizace levokomorové elektrody ve vztahu k echokardiografické segmentaci**

Při analýze vztahu jizvy a levokomorové elektrody byl použit 16 segmentový model s metodikou popsanou v *Kapitole 3*. Byla analyzována echokardiografická data a data z fluoroskopických projekcí. Specificky pro myokardiální jizvu byla lokalizace levokomorové elektrody definována jako v jizvě (zjizvení přímo v segmentu), v blízkosti jizvy (pokud byl zjizvený vedlejší segment ve vztahu k levokomorové elektrodě) či daleko od jizvy (pokud byla jizva alespoň jeden segment daleko). Pro post-hoc analýzu byla užita i deformace z apikálních segmentů dostupná při krátkých i dlouhých projekcích apikálních segmentů.

#### **5.2.5 Dlouhodobé sledování**

Primární klinický ukazatel byl analogicky k hlavním publikačním výsledkům složený cílový ukazatel z hospitalizace pro srdeční selhání či úmrtí po dobu dvouletého sledování. Předdefinovaný sekundární klinický ukazatel bylo úmrtí, transplantace srdce či implantace levokomorové podpory. Dále byla zjišťována významná remodelace levé komory, která byla definována jako  $\geq 15\%$  redukce end-systolického objemu rok po implantaci. V neposlední řadě byl zjišťován efekt na změnu v mechanické dyssynchronii po implantaci CRT.

#### **5.2.6 Statistická analýza**

Spojité proměnné jsou prezentovány formou průměru  $\pm$  standardní deviace. Srovnání více podskupin bylo analyzováno pomocí metody ANOVA a při pozitivitě pomocí t-testů s užitím Bonferroniho korekce. Kategorické proměnné byly srovnávány chi-square testem.

K analýze sensitivity a specificity a ke stanovení optimální hranice definice jizvy pomocí radiálního strainu byla užita analýza ROC (receiver operator characteristics). Souhlas mezi vizuálním hodnocením jizvy a perfuzní scintigrafií byl hodnocen pomocí Cohenovy kappy.

Pro statistickou analýzu byli pacienti rozděleni dle etiologie kardiomyopatie na ischemickou a neischemickou vzhledem k významu myokardiální jizvy u ischemické kardiomyopatie.

Srovnání vývoje v čase bylo hodnoceno párovým t-testem a srovnání relativních změn v nezávislých skupinách pomocí nepárového t-testu.

K analýze dlouhodobého klinického vývoje byla užita Kaplan-Meierova analýza s log-rank testem. V multivariační analýze a k výpočtu poměrů rizik (HR – hazard ratio) byl užit Coxův model proporčních rizik. Hodnota  $p < 0,05$  byla považována za statisticky významnou.

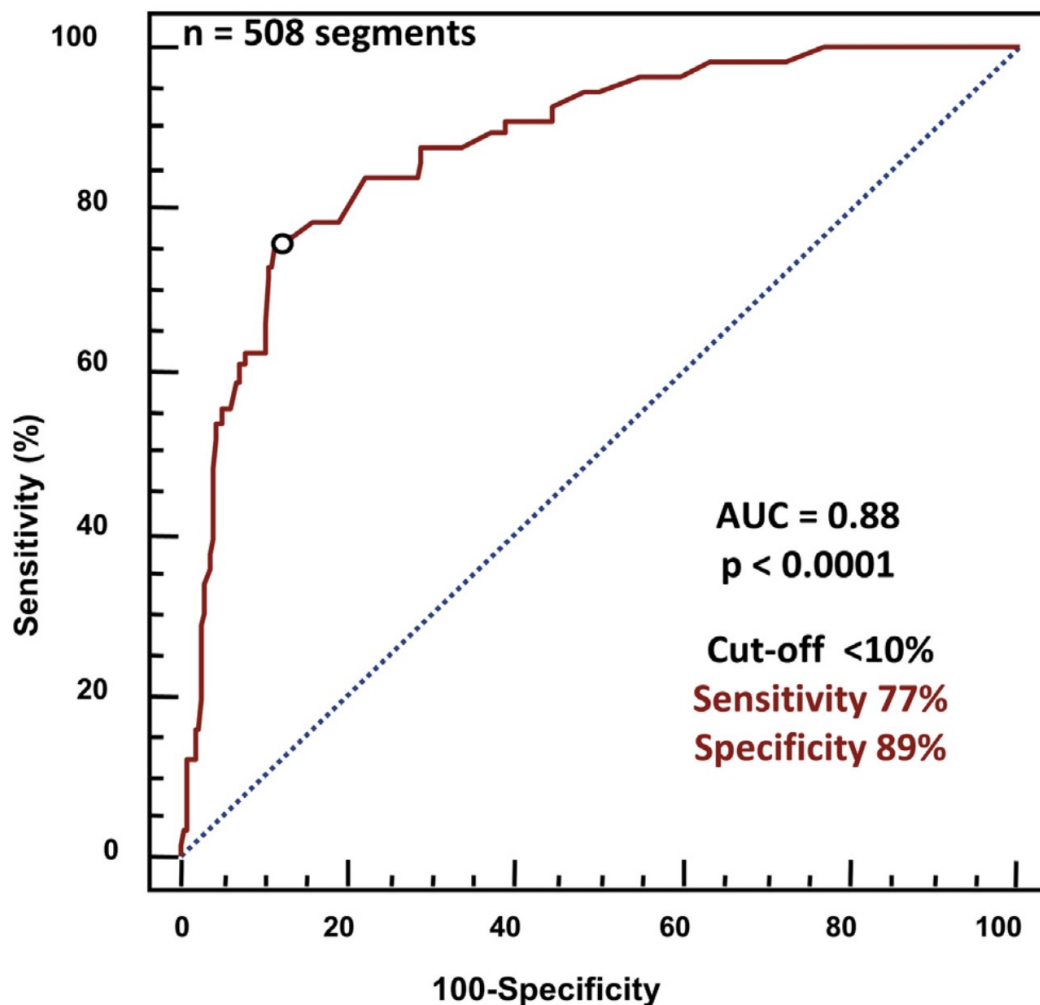
### **5.3 Výsledky**

#### **5.3.1 Validace oproti perfuzní scintigrafii**

Z celkového počtu 64 pacientů bylo dostupných 508 segmentů volné stěny k analýze a korelaci s echokardiografickým vizuálním hodnocením a s analýzou radiální deformace. Transmurální jizva byla na perfuzní scintigrafii popsána v 56 segmentech. Pomocí vizuálního echokardiografického hodnocení bylo zjizveno celkem 26 segmentů, z nichž 18 segmentů souhlasilo s perfuzní scintografií. Toto vedlo k velmi nízké senzitivitě (32 %). Vysoká specificita (98 %) byla částečně způsobena nižší prevalencí jizvy a celkově byl tedy souhlas mezi vizuálním hodnocením a perfuzní scintografií slabý (Cohenova kappa = 0,38).

Pomocí deformační analýzy byla průměrná amplituda radiální deformace ve zjizvených segmentech  $7,4 \pm 4,9$  % a v nezjizvených segmentech  $18,3 \pm 9,1$  % ( $p < 0,0001$ ). Radiální strain statisticky významně souvisel s přítomností jizvy na perfuzní scintigrafii (plocha pod křivkou 0,88;  $p < 0,0001$ ) a předefinovaná hranice 10% radiální deformace měla senzitivitu 77 % a specificitu 89 % (Obrázek 5.2). Pro analýzu strainu tedy byla užita hodnota 10 % jako zástupný parametr jizvy.

Obrázek 5.2: ROC křivka radiálního strainu pro detekci jizvy dle perfuzní scintigrafie



**Pozn.:** AUC – plocha pod křivkou (area under the curve); ROC – receiver operating characteristics. *Se souhlasem autora.*

### 5.3.2 Primární ukazatel a vztah levokomorové elektrody k jizvě

Celkem bylo analyzováno 96 (64 %) pacientů s ischemickou kardiomyopatií a 53 (36 %) s neischemickou kardiomyopatií a jejich základní charakteristiky jsou shrnuty v *Tabulce 5.1.*

V průběhu dvouletého sledování dosáhlo celkem 11 pacientů (21 %, celkem 2 úmrtí a 9 hospitalizací pro srdeční selhání) s neischemickou a 37 pacientů (39 %, 13 úmrtí a 24 hospitalizací pro srdeční selhání) s ischemickou kardiomyopatií primárního ukazatele ( $p = 0,026$ )

**Tabulka 5.1: Základní charakteristiky dle etiologie srdečního selhání a jizvy ve vztahu k LK elektrodě**

	Neischemická kardiomyopatie (n = 53)	Ischemická kardiomyopatie	
		LK elektroda v jizvě či v blízkosti (n = 58)	LK elektroda mimo jizvu (n = 38)
Věk (roky)	60,1 ± 13,1	70,7 ± 10,0*	68,9 ± 9,9*
Mužské pohlaví	53 %	88 %†	84 %‡
Trvání QRS (ms)	166 ± 26	157 ± 29	159 ± 29
NYHA třída (II/III/IV)	13 % / 74 % / 13 %	5 % / 60 % / 35 %	16 % / 79 % / 5 %
EF LK (%)	25,5 ± 6,8 %	24,2 ± 5,6	28,4 ± 5,6‡
LK EDV (ml)	191 ± 88	201 ± 71	174 ± 59
LK ESV (ml)	145 ± 78	156 ± 56	126 ± 19
PK stimulace	25 %	21 %	26 %
Práh LK elektrody (V)	1,8 ± 1,2	1,6 ± 0,9	1,7 ± 1,2
Radiální dyssynchronie (ms)	241 ± 135	188 ± 115	212 ± 112
Radiální deformace v místě LK elektrody (%)	18 ± 11	13 ± 8‡§	22 ± 11
Diabetes mellitus	26 %	40 %	39 %
Kreatinin (μmol/l)	101 ± 53	117 ± 35	124 ± 44
ACE inhibitory/sartany	83 %	88 %	82 %
Betablokátory	87 %	86 %	95 %

\* – p <0,001 vs. neischemická KMP; † – p <0,01 vs. neischemická KMP; ‡ – p <0,05 vs. neischemická KMP; § – p <0,0001 vs. LK elektroda mimo jizvu; || – p <0,001 vs. elektroda mimo jizvu; ACE – angiotensin konvertáza; EF – ejekční frakce; EDV – end-diastolický volum; ESV – end-systolický volum; LK – levá komora; PK – pravá komora

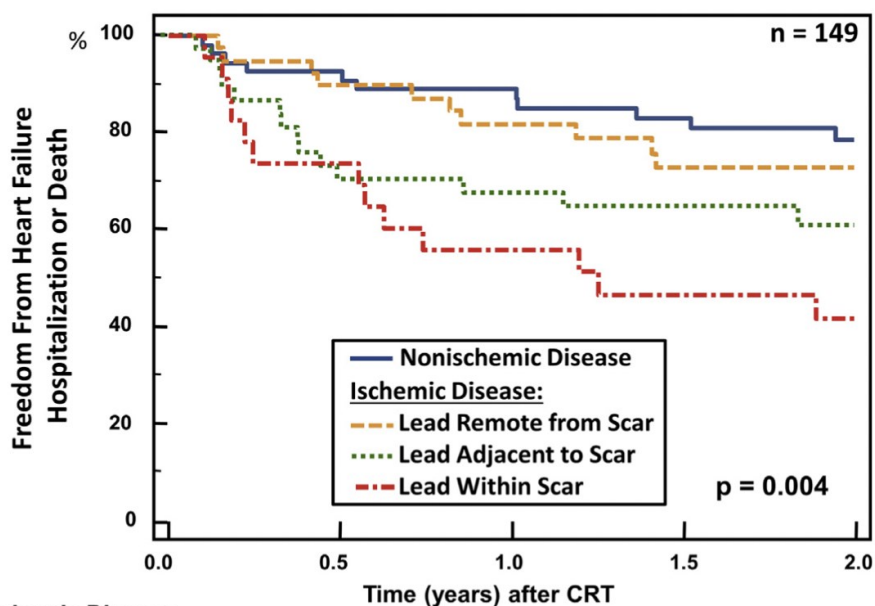


U pacientů s ischemickým srdečním selháním byla levokomorová elektroda lokalizována přímo v jizvě u 22 pacientů, poblíž jizvy u 36 pacientů a vzdálená od jizvy u 38 pacientů. Výskyt primárního ukazatele byl významně jiný ve skupinách ( $p = 0,008$ ): u ischemických pacientů s jizvou vzdálenou od místa implantace (26 %, 10 z 38 pacientů) byl srovnatelný s pacienty s neischemickou kardiomyopatií (21 %, 11 z 53 pacientů) a nižší než u pacientů s ischemickou kardiomyopatií a elektrodou v blízkosti jizvy (39 %, 14 z 36 pacientů) či přímo v jizvě (59 %, 13 z 22 pacientů).

Dvouleté přežití bez primárního ukazatele je pomocí Kaplan-Meierovy analýzy zobrazeno v *Obrázku 5.3*. Pacienti s ischemickou kardiomyopatií a elektrodou v blízkosti jizvy měli významně horší primární ukazatel než pacienti s neischemickou kardiomyopatií či elektrodou vzdálenou od jizvy (log rank  $p = 0,004$ ), stejně tak pacienti s elektrodou přímo v jizvě (log rank  $p = 0,004$  proti neischemické kardiomyopatii či elektrodě vzdálené od jizvy). Lokalizace elektrody mimo jizvu byla oproti lokalizaci v blízkosti či přímo v jizvě asociována s 55% redukcí poměru rizik (HR 0,46 [95%CI 1,78 – 4,65];  $p = 0,04$ ) a lokalizace přímo v jizvě byla oproti ostatním asociována s výrazným nárůstem poměru rizik (HR 2,34 [95%CI 1,78 – 4,65];  $p = 0,015$ ).

Asociace s lokalizací elektrody ve vztahu k jizvě zůstala významná po korekci na ostatní proměnné v multivariační analýze etablovaných prediktorů (*Tabulka 5.2*).

Obrázek 5.3: Vztah levokomorové elektrody k jizvě pro primární ukazatel



	Time (years) after CRT				
Nonischemic Disease	53	48	45	38	33
<b>Ischemic Disease:</b>					
Remote From Scar	38	33	30	22	21
Adjacent To Scar	36	25	22	17	14
Within Scar	22	16	12	9	8

**Pozn.:** Kaplan-Meierovy křivky zobrazující primární ukazatel (hospitalizace pro srdeční selhání či úmrtí; Freedom From Heart Failure Hospitalization or Death) ve vztahu k lokalizaci levokomorové elektrody u ischemické etiologie (Ischemic Disease) – v jizvě (Lead Within Scar), v blízkosti jizvy (Lead Adjacent to Scar) a mimo jizvu (Lead Remote from Scar) – a u neischemické etiologie (Nonischemic Disease). *Se souhlasem autora.*

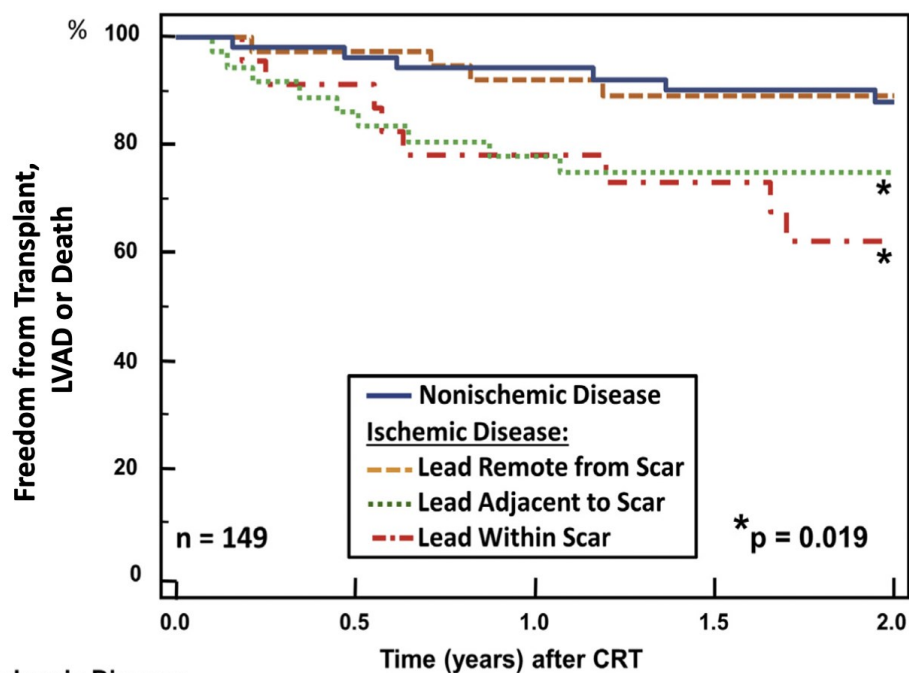
Tabulka 5.2: Univariační a multivariační analýza primárního ukazatele

Prediktor	Univariační		Multivariační	
	HR [95%CI]	p	HR [95%CI]	p
Věk	1,01 [0,98 – 1,03]	NS	–	
Ischemická choroba srdeční	2,15 [1,09 – 4,21]	0,026	1,52 [0,72-3,19]	NS
Mužské pohlaví	1,84 [0,86 – 3,94]	NS	–	
QRS šíře < 150 ms	1,98 [1,15 – 3,50]	0,018	2,1 [1,17 – 3,93]	0,14
Dyssynchronie > 130 ms	2,06 [1,15 – 3,70]	0,015	1,90 [1,05 – 3,41]	0,03
LK elektroda v jizvě či v blízkosti	2,1 [1,14 – 3,87]	0,017	2,01 [1,05 – 3,85]	0,03

95%CI – 95% konfidenční interval; HR – poměr rizik (hazard ratio); LK – levokomorová

Vzhledem k asociaci celkového množství jizvy s dlouhodobou prognózou u pacientů s CRT jsme analyzovali i dlouhodobý dopad celkového množství jizvy. Pacienti s významným množstvím jizvy (> 50 % segmentů, n = 32) měli trend k horší prognóze, který nedosáhl statistické signifikance (p = 0,131). I po korekci na množství jizvy zůstal vztah jizvy k lokalizaci elektrody významný (p = 0,031).

**Obrázek 5.4: Vztah levokomorové elektrody k jizvě pro sekundární ukazatel**



	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
<b>Nonischemic Disease</b>	53	50	48	42	39
<b><u>Ischemic Disease:</u></b>					
Remote From Scar	38	37	35	28	26
Adjacent To Scar	36	31	26	22	18
Within Scar	22	20	16	13	11

**Pozn.:** Kaplan-Meierovy křivky zobrazující sekundární ukazatel (úmrtí, implantace levokomorové podpory či transplantace; Freedom From Transplant, LVAD or Death) ve vztahu k lokalizaci levokomorové elektrody u ischemické etiologie (Ischemic Disease) – v jizvě (Lead Within Scar), v blízkosti jizvy (Lead Adjacent to Scar) a mimo jizvu (Lead Remote from Scar) – a u neischemické etiologie (Nonischemic Disease). *Se souhlasem autora.*

### 5.3.3 Sekundární klinický ukazatel

Sekundární ukazatel (smrt, implantace levokomorové podpory či transplantace srdce) byl významně ovlivněn pozicí elektrody ve vztahu k jizvě. Pacienti s levokomorovou elektrodou v místě jizvy či v blízkosti měli významně horší prognózu při porovnání s pacienty s neischemickou kardiomyopatií či elektrodou mimo jizvu ( $p = 0,019$ ; *Obrázek 5.4*).

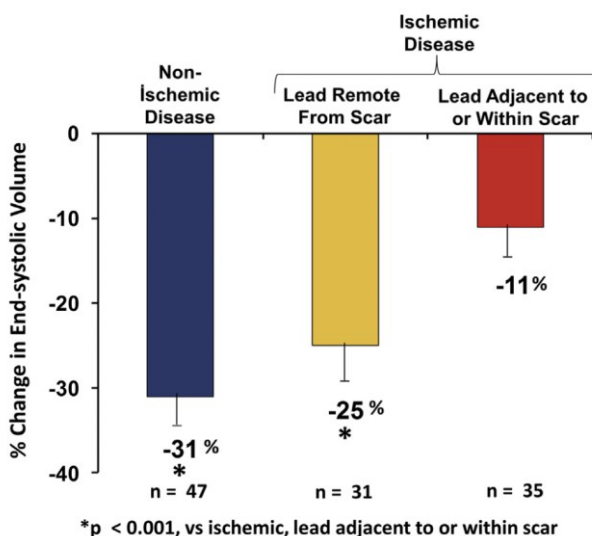
### 5.3.4 Remodelace levé komory

Pacienti s neischemickou etiologií srdečního selhání měli průměrnou redukci ESV  $31 \pm 26$  % oproti pacientům s ischemickou etiologií, kteří měli průměrnou redukci  $17 \pm 25$  % ( $p = 0,004$ ), což vedlo k větší četnosti významné remodelace levé komory (76 % vs. 52 %;  $p = 0,007$ ). Pacienti s ischemickou kardiomyopatií a elektrodou mimo jizvu měli větší reverzní remodelaci než pacienti s elektrodou poblíž či v jizvě (LK ESV redukce  $25 \pm 25$  % vs.  $11 \pm 25$ %,  $p = 0,027$ ) a stejně tak měli větší četnost redukce ESV o  $> 15\%$  (65% vs. 40%  $p = 0,047$ ). Průměrnou redukci LK ESV ve skupinách ilustruje *Obrázek 5.5*.

### 5.3.5 Resynchronizace

Radiální dyssynchronie klesla v párových srovnáních z  $245 \pm 133$  ms na  $73 \pm 80$  ms ( $p < 0,0001$ ) u pacientů s neischemickou kardiomyopatií a z  $217 \pm 117$  na  $90 \pm 80$  ms ( $p < 0,0001$ ) u pacientů s ischemickou kardiomyopatií a elektrodou mimo jizvu. Pacienti s ischemickou kardiomyopatií a elektrodou v jizvě či její blízkosti neměli významné snížení dyssynchronie ( $191 \pm 131$  na  $137 \pm 117$  ms;  $p = \text{NS}$ ).

**Obrázek 5.5: Reverzní remodelace dle etiologie a lokalizace elektrody ve vztahu k jizvě**



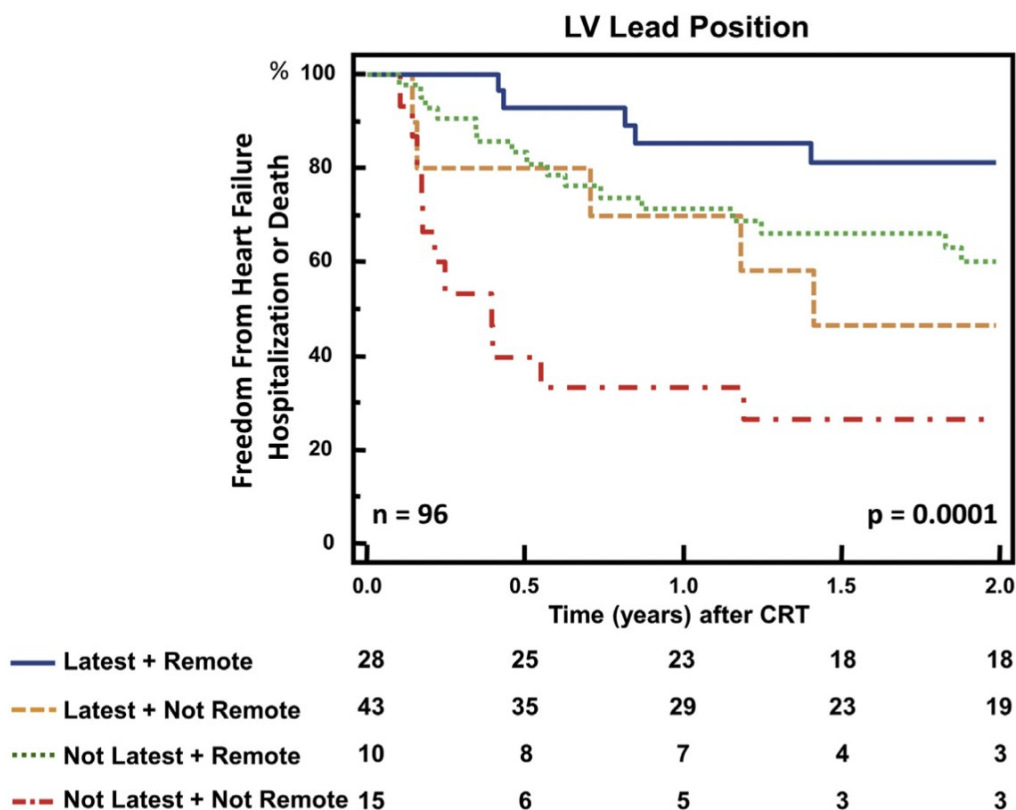
**Pozn.:** Reverzní remodelace měřena procentuální redukcí end-systolického objemu levé komory (% Change in End-Systolic Volume). Skupiny rozděleny na neischemickou etiologii (Nonischemic Disease), u ischemické etiologie (Ischemic Disease) byli pacienti rozděleni na pacienty s elektrodou vzdálenou od jizvy (Lead Remote From Scar) a elektrodu v blízkosti či v jizvě (Lead Adjacent to or Within Scar).

### 5.3.6 Vztah jizvy a místa nejpozdnější aktivace u ischemického srdečního selhání

Lokalizace elektrody v blízkosti či přímo v jizvě snižovala pozitivní efekt umístění levokomorové elektrody k místu nejpozdnější aktivace (Obrázek 5.6, log-rank  $p = 0,0001$  celkově).

Průměrné přežití bez primárního ukazatele bylo 59 % u pacientů s ischemickou etiologií, které se zlepšilo na 72 % u pacientů s elektrodou mimo jizvu (HR 0,47 [95%CI 0,23 – 0,96];  $p = 0,039$ ), podobně na 68 % u pacientů s konkordantní elektrodou (HR 0,32 [95%CI 0,17 – 0,61];  $p = 0,001$ ) a nejlépe na 81% u pacientů s konkordantní elektrodou mimo jizvu (HR 0,30 [95%CI 0,12 – 0,76];  $p = 0,012$  vs. ostatní).

**Obrázek 5.6: Levokomorová elektroda ve vztahu k jizvě a k místu nejpozdější aktivace**



**Pozn.:** Pacienti s elektrodou v nejpozdějším místě vzdáleném od jizvy (Latest + Remote) měli nejlepší prognózu, intermediární prognózu měli pacienti s elektrodou v místě nejpozdější aktivace ale blízko jizvy (Latest + Not Remote) a pacienti s elektrodou ne v místě nejpozdější aktivace, ale daleko od jizvy (Not Latest + Remote). Nejhorší prognózu měli pacienti s elektrodou ne v místě nejpozdější aktivace, a navíc v jizvě (Not Latest + Not Remote). Hodnocen byl primární ukazatel (přežití bez hospitalizace pro srdeční selhání; Freedom From Heart Failure Hospitalization or Death). Hodnocení pacienti s ischemickou kardiomyopatií. *Se souhlasem autora.*

## **6 Úmrtí či aktivace defibrilátoru u pacientů ve studii STARTER v dlouhodobém sledování**

*Adelstein EC, Alam MB, Schwartzman D, Jain S, Marek J, Gorcsan J, Saba S. Effect of Echocardiography-Guided Left Ventricular Lead Placement for Cardiac Resynchronization Therapy on Mortality and Risk of Defibrillator Therapy for Ventricular Arrhythmias in Heart Failure Patients (from the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region [STARTER] Trial). Am J Cardiol 2014; 113: 1518-1522*

### **6.1 Cíle a hypotézy**

Krom standardního sledování po dobu 2 let od počátku studie byli pacienti v rámci nemocničního systému sledování dlouhodobě především z hlediska implantovaných přístrojů. Cílem této části práce byla analýza dlouhodobého sledování pacientů zařazených ve studii STARTER, se zacílením na arytmiické události – úmrtí či aktivaci defibrilátoru (adekvátní výboj či antitachykardický pacing).

### **6.2 Metodika**

#### **6.2.1 Populace**

V této analýze byla zpracována podskupina pacientů sledovaných v rámci prospektivní randomizované studie STARTER. Z hodnocení byli vyloučeni pacienti indikovaní k biventrikulární stimulaci bez defibrilační elektrody (CRT-P), protože jejich přístroje vylučují sledování primárního parametru této studie. V každém rameni studie STARTER byli dva pacienti, kterým byl implantován CRT-P, a tudíž tato část analyzovala 183 pacientů z celkového počtu 187 zařazených do studie STARTER.

### **6.2.2 Echokardiografie**

Echokardiografická analýza pacientů byla shodná s primární metodikou studie STARTER popisované v *Kapitole 3*, včetně definice resynchronizace a následného echokardiografického sledování dostupných pacientů v prvním roce.

### **6.2.3 Klinické sledování**

Pacienti byli sledováni pro klinický kombinovaný ukazatel úmrtí z jakékoliv příčiny či první adekvátní aktivace defibrilační funkce CRT-D (antitachykardický pacing nebo defibrilační výboj). Události byly sledovány pomocí elektronické dokumentace sítě UPMC, kde byli pacienti s implantovanými přístroji sledováni, a toto sledování bylo uzavřeno v říjnu roku 2013. Záznamy z CRT-D byly hodnoceny klinickým elektrofyziologem při dané klinické události. Průměrná délka sledování byla  $3,7 \pm 2,1$  roku.

### **6.2.4 Statistická analýza**

Spojité proměnné jsou shrnuty s užitím průměru  $\pm$  standardní odchylky a byly srovnávány pomocí t-testu či analýzy variance. Kategorické proměnné jsou shrnuty procenty a testovány s užitím chi-square testu. Přežití bylo analyzováno Kaplan-Meierovou metodou a srovnáváno log-rank testem. K výpočtům poměrů rizik (HR – hazard ratios) byl užit Coxův model proporčních rizik. Všechny analýzy byly prováděny pomocí software SPSS, verze 19 (IBM Inc., Armonk, New York, USA). Za signifikantní byla považována hodnota  $p < 0,05$ .



## 6.3 Výsledky

### 6.3.1 Populace

Vzhledem k vyloučení pouze 4 pacientů indikovaných k biventrikulární stimulaci bez defibrilace byly základní charakteristiky prakticky totožné s celkovou populací studie STARTER. Průměrný věk byl  $66 \pm 12$  let, s dominantně mužskou populací (73 %). Vstupní EF LK byla  $26 \pm 7$  % a většina pacientů měla ischemickou kardiomyopatii (62 %). Pacienti byli vstupně v klinických třídách NYHA II, III a IV v 13 %, 71 % a 16 % a byli léčeni optimální dosažitelnou farmakologickou terapií v době implantace (88 % pacientů betablokátory, 82 % inhibitory osy angiotensin-aldosteron). V této subpopulaci mělo shodně s celkovou populací 44 pacientů perzistentní atriální arytmie a 40 % již zavedenou pravokomorovou stimulační soustavu.

### 6.3.2 Dlouhodobé sledování

V dlouhodobém sledování zemřelo 62 (33 %) pacientů, u 40 (22 %) došlo k adekvátní aktivaci defibrilační funkce přístroje a 10 mělo hospitalizaci pro komorovou arytmii. Základní charakteristiky rozdělené dle přítomnosti hlavního klinického cíle jsou dostupné v *Tabulce 6.1*. Jak je z tabulky patrné, pacienti, kteří zemřeli či měli aktivaci defibrilátoru, měli častěji ischemickou etiologii srdečního selhání a nižší ejekční frakci. Měli také trend k větší tíži symptomů. *Tabulka 6.2* shrnuje složky primárního klinického ukazatele dle primární randomizace studie STARTER (echo-cílená vs. rutinní).

	<b>Smrt či adekvátní aktivace defibrilátoru (n = 86)</b>	<b>Naživu a bez aktivace defibrilátoru (n = 97)</b>	<b>p</b>
<b>Věk (roky)</b>	67 ± 13	65 ± 11	0,27
<b>Mužské pohlaví</b>	73 %	72 %	0,54
<b>NYHA II/III/IV</b>	4 %/ 72 %/ 24 %	20 %/ 62 %/ 18 %	0,08
<b>ICHS</b>	72 %	53 %	0,014
<b>Fibrilace síní</b>	23 %	23 %	0,54
<b>Trvání QRS (ms)</b>	157 ± 27	161 ± 28	0,30
<b>Kreatinin (μmol/l)</b>	119 ± 47	107 ± 48	0,07
<b>LK EF (%)</b>	24 ± 6	27 ± 6	0,011
<b>LK EDV (ml)</b>	195 ± 72	184 ± 69	0,31
<b>LK ESV (ml)</b>	149 ± 63	136 ± 59	0,16

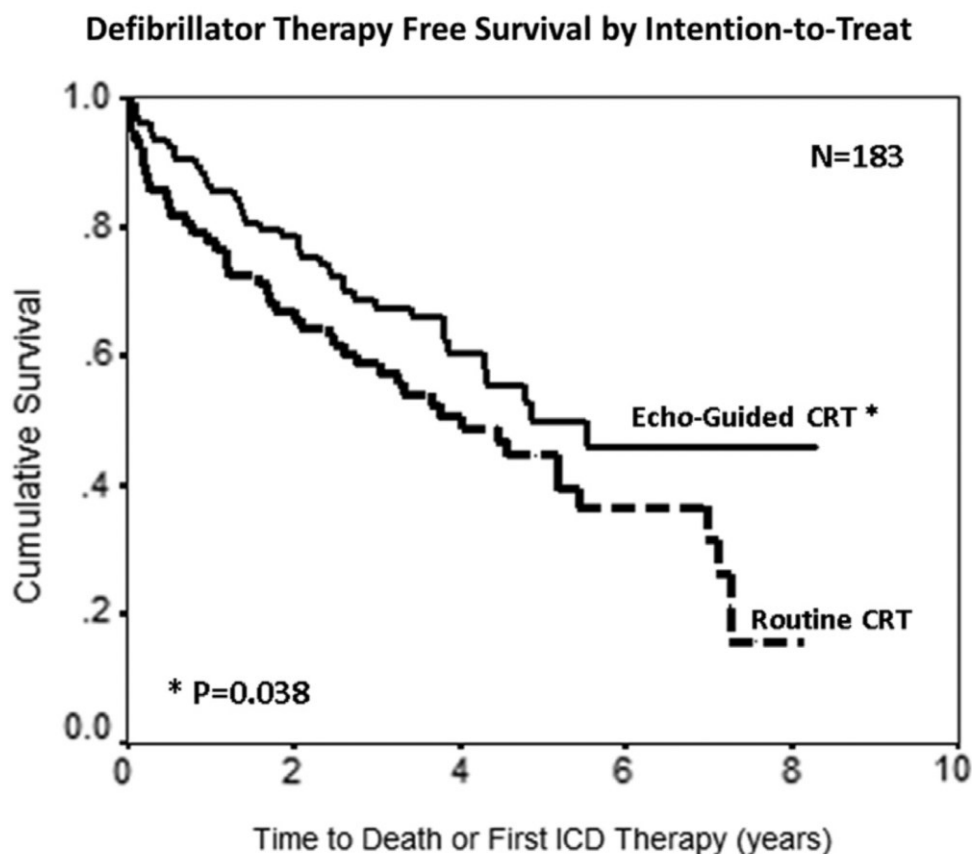
EF – ejekční frakce; EDV – end-diastolický volum; ESV – end-systolický volum; ICHS – ischemická choroba srdeční; LK – levá komora; NYHA – New York Heart Association

	<b>Echo-cílená strategie (n = 108)</b>	<b>Rutinní strategie (n = 75)</b>	<b>p</b>
<b>Úmrtí či aktivace defibrilátoru</b>	41 (38 %)	46 (61 %)	0,003
<b>Smrt</b>	30 (28 %)	32 (43 %)	0,03
<b>Aktivace defibrilátoru – celkem</b>	18 (17 %)	22 (29 %)	0,046
<b>Aktivace defibrilátoru – výboj</b>	8 (7 %)	11 (15 %)	0,14
<b>Aktivace defibrilátoru – antitachykardický pacing</b>	14 (14 %)	17 (23 %)	0,12
<b>Hospitalizace pro komorovou arytmií</b>	3 (3 %)	7 (9 %)	0,07
<b>Úmrtí či hospitalizace pro komorovou arytmií</b>	31 (29 %)	34 (45 %)	0,016

Jak je patrné, pacienti v echo-cílené skupině měli významně lepší prognózu s menší četností úmrtí či aktivace defibrilátoru. U hospitalizace pro komorovou arytmií stejný numerický trend při malém absolutním počtu nedosáhl statistické významnosti ( $p = 0,07$ ).

Při rozdělení aktivace defibrilátoru dle typu terapie (výboj či antitachykardický pacing) byl příznivý trend shodně patrný v obou podskupinách. Primární klinický ukazatel při analýze přežití byl v echo-cílené skupině významně lepší než ve skupině rutinní (HR 0,64; [95%CI 0,42 – 0,98];  $p = 0,038$ ; *Obrázek 6.1*)

**Obrázek 6.1: Přežití pacientů bez aktivace defibrilátoru dle strategie implantace levokomorové elektrody**



**Pozn.:** Echo-Guided CRT – echo-cílená implantační strategie; Routine CRT – rutinní implantace levokomorové elektrody k posterolaterálním segmentům; Cumulative Survival – přežití primárního ukazatele. *Se souhlasem autora.*

### 6.3.3 Resynchronizace a dlouhodobý průběh

Pro analýzu resynchronizace bylo dostupných 123 (66 %) pacientů s kontrolními echokardiogramem po implantaci CRT-D. U pacientů s echo-cílenou implantací docházelo častěji k resynchronizaci (72 % vs. 48 %;  $p = 0,006$ ; *Tabulka 6.3*).

	<b>Echo-cílená strategie</b>	<b>Rutinní strategie</b>	<b>p</b>
<b>Resynchronizace levé komory</b>	54 (72 %)	24 (48 %)	0,006
<b>Konkordantní levokomorová elektroda*</b>	77 (86 %)	41 (66 %)	0,005

\* – vzhledem k místu nejpozdější aktivace dle echokardiografie; LK – levokomorová

Resynchronizovaní pacienti byli zároveň pacienti s lepší dlouhodobou prognózou stran primárního klinického ukazatele (HR 0,49; [95%CI 0,28 – 0,86];  $p = 0,012$ ) a s lepšími parametry remodelace levé komory (*Tabulka 6.4*).

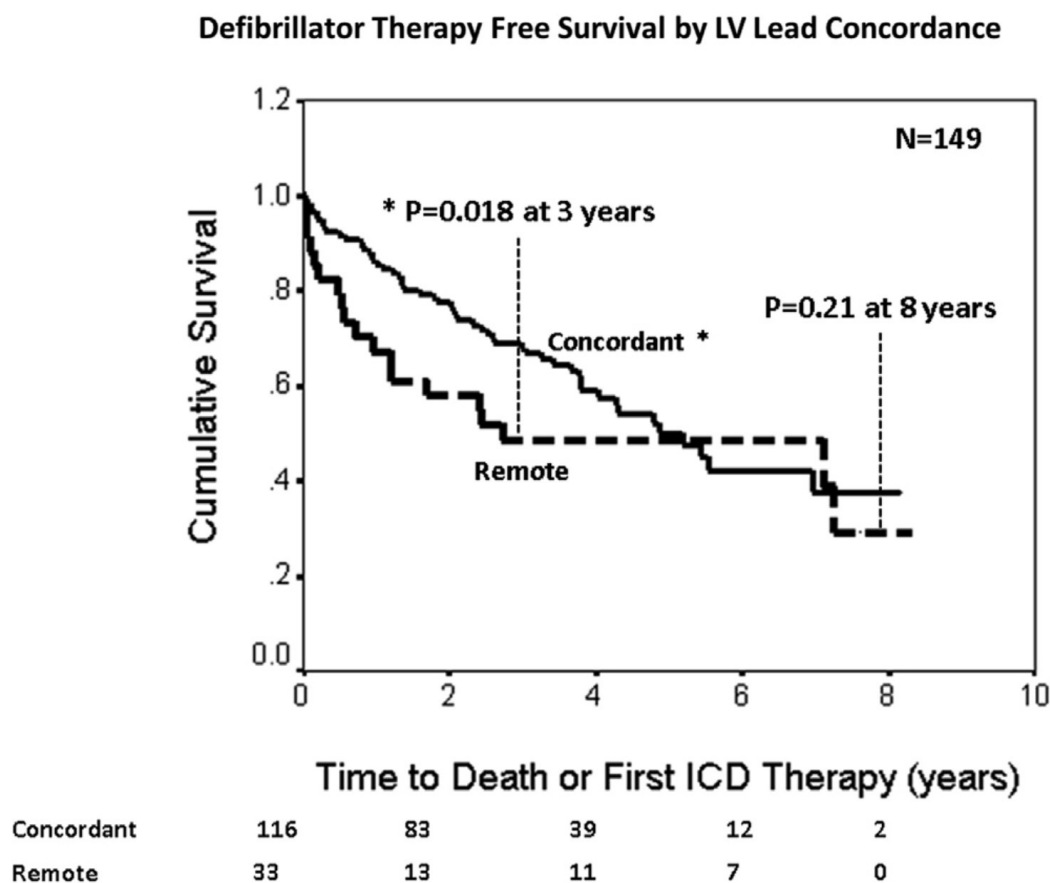
	<b>Resynchronizace LK (n = 77)</b>	<b>Bez resynchronizace LK (n = 46)</b>	<b>p</b>
<b>EF LK po implantaci CRT-D (%)</b>	39 ± 11	32 ± 10	0,001
<b>LK EDV po implantaci CRT-D (ml)</b>	150 ± 54	187 ± 81	0,004
<b>LK ESV po implantaci CRT-D (ml)</b>	95 ± 48	133 ± 73	0,001
<b>Změna EF LK po implantaci CRT-D (%)</b>	13 ± 10	6 ± 8	<0,001
<b>Redukce LK EDV po implantaci CRT-D (ml)</b>	40 ± 63	6 ± 43	0,002
<b>Redukce LK ESV po CRT-D (ml)</b>	47 ± 57	12 ± 36	0,001

CRT-D – resynchronizační léčba s kardioverterem-defibrilátorem; EDV – end-diastolický volum; EF – ejekční frakce; ESV – end-systolický volum; LK – levá komora

### 6.3.4 Konkordance levokomorové elektrody a dlouhodobý průběh

Celkem 149 pacientů mělo dostupnou analýzu konkordance levokomorové elektrody. V porovnání s rutinní skupinou měli pacienti s echo-cílenou strategií levokomorovou elektrodu častěji konkordantní s místem nejpozdnější aktivace (86 % vs. 66 %;  $p = 0,005$ ; *Tabulka 6.3*). Pacienti s konkordantní elektrodou měli výrazně lepší tříleté přežití bez primárního klinického ukazatele při porovnání s pacienty s diskordantní elektrodou (HR 0,51 [95%CI 0,28 – 0,90];  $p = 0,018$ ; *Obrázek 6.2*). V dlouhodobém sledování byl ve skupině s diskordantní elektrodou malý počet pacientů a rozdíl po 8 letech nebyl statisticky signifikantní.

**Obrázek 6.2: Přežití bez aktivace defibrilátoru dle konkordance**



**Pozn.:** Concordant – v blízkosti místa pozdní aktivace; Remote – vzdálené od místa poslední aktivace. *Se souhlasem autora.*

## **7 Trvání QRS komplexu a úmrtí či aktivace defibrilátoru ve studii STARTER v dlouhodobém klinickém sledování**

*Saba S, Marek J, Alam MB, Adelstein EC, Schwartzman D, Jain S, Gorcsan J. Influence of QRS duration on outcome of death or appropriate defibrillator therapy by strategy of left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy recipients. J Interv Card Electrophysiol (2014) 41:211–215*

### **7.1 Úvod a hypotéza**

Cílem této části práce je analýza dlouhodobého sledování pacientů zařazených ve studii STARTER se zacílením na arytmiické události ve vztahu k trvání QRS komplexu.

### **7.2 Metodika**

#### **7.2.1 Populace**

Základní populace v této analýze byla podskupina pacientů sledovaných v rámci prospektivní randomizované studie STARTER. V této analýze byli vyloučeni pacienti indikovaní k biventrikulární stimulaci bez defibrilační elektrody (CRT-P), protože jejich přístroje vylučují sledování primárního parametrů této studie. V každém rameni studie STARTER byli dva pacienti, kterým byl implantován CRT-P, a tudíž tato část analyzovala 183 pacientů z celkového počtu 187 zařazených do studie STARTER.

#### **7.2.2 Echokardiografie**

Echokardiografická analýza pacientů byla shodná s primární metodikou studie STARTER popsané v *Kapitole 3*.

#### **7.2.3 Klinické sledování**

Pacienti byli sledováni pro klinický kombinovaný ukazatel zahrnující úmrtí z jakékoliv příčiny či první adekvátní aktivaci defibrilační funkce CRT-D (antitachykardický pacing nebo

defibrilační vývoj). Události byly sledovány pomocí elektronické dokumentace sítě UPMC, kde byli pacienti s implantovanými přístroji sledováni, a toto sledování bylo uzavřeno v říjnu roku 2013. Průměrná délka sledování byla  $3,7 \pm 2,1$  roku.

## 7.3 Výsledky

### 7.3.1 Základní charakteristiky populace

Z celkového počtu pacientů mělo celkem 115 pacientů trvání QRS komplexu  $\geq 150$  ms a 68 pacientů mělo QRS trvání 120 – 149 ms. Základní parametry rozdělené dle trvání QRS komplexu jsou shrnuty v *Tabulce 7.1*. Jak je patrné, pacienti s trváním QRS 120 – 149 ms měli častěji ischemickou etiologii srdečního selhání (72 % oproti 57 %;  $p = 0,041$ ). Ostatní základní charakteristiky nebyly mezi skupinami významně odlišné.

<b>Tabulka 7.1: Základní charakteristiky populace dle trvání QRS komplexu</b>			
	<b>QRS 120 – 149ms (n = 68)</b>	<b>QRS <math>\geq 150</math> ms (n = 115)</b>	<b>p</b>
<b>Věk (roky)</b>	67 $\pm$ 11	66 $\pm$ 12	0,68
<b>Mužské pohlaví</b>	78 %	71 %	0,26
<b>Třída NYHA (II/III/IV)</b>	9 % /62 % /29 %	16 % /69 % /15 %	0,12
<b>Ischemická etiologie</b>	72 %	57 %	0,041
<b>Fibrilace síní</b>	29 %	21 %	0,93
<b>Šíře QRS (ms)</b>	131 $\pm$ 13	176 $\pm$ 18	<0,001
<b>EF LK (%)</b>	26 $\pm$ 6	25 $\pm$ 6	0,37
<b>LK EDV (ml)</b>	178 $\pm$ 57	195 $\pm$ 76	0,12
<b>LK ESV (ml)</b>	132 $\pm$ 46	147 $\pm$ 67	0,11
<b>Kreatinin (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	115 $\pm$ 35	115 $\pm$ 53	0,64
EDV – end-diastolický volum; EF – ejekční frakce; ESV – end-systolický volum; LK – levá komora; NYHA – New York Heart Association			

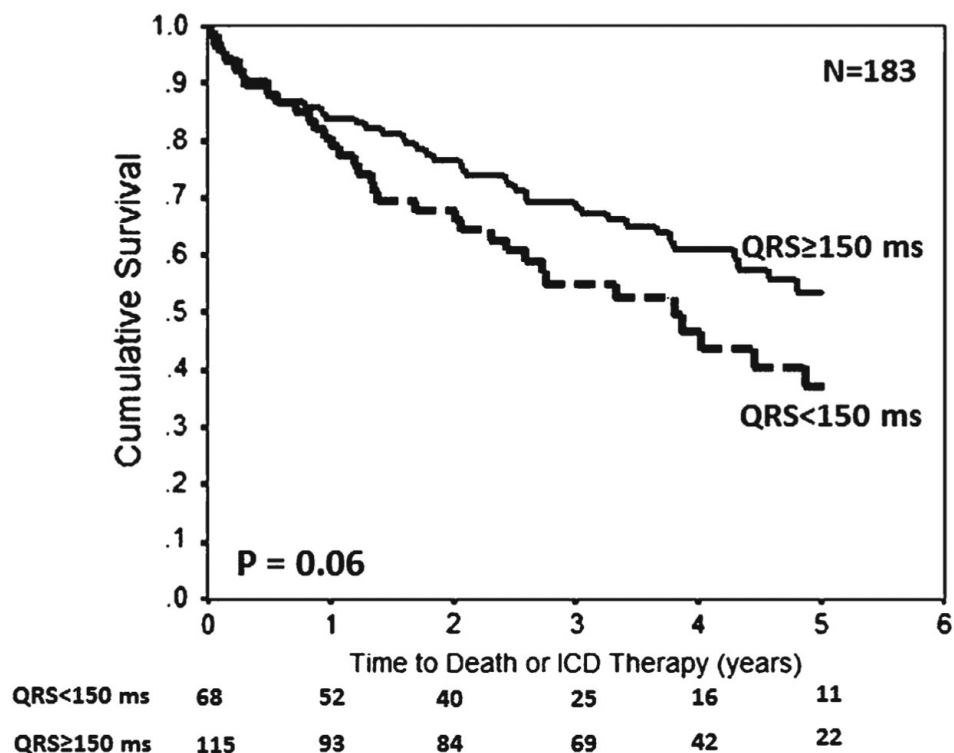
### 7.3.2 Klinické sledování – aktivace defibrilátoru či úmrtí

V průběhu klinického sledování 62 (33 %) pacientů zemřelo (35 s QRS  $\geq$  150 ms a 27 s QRS 120–149 ms;  $p = 0,17$ ). Dále celkem u 40 (22 %) pacientů došlo k adekvátní aktivaci defibrilátoru (23 pacientů s QRS  $\geq$  150 ms a 17 pacientů s QRS  $<$  150 ms;  $p = 0,43$ ).

V porovnání s trváním QRS  $>$  150 ms měli pacienti s QRS 120–149 ms v dlouhodobém sledování numericky větší četnost úmrtí či aktivace defibrilátoru, která však vykazovala pouze trend ke statistické významnosti (HR 1,48; [95%CI 0,99 – 2,21];  $p = 0,056$ , *Obrázek 7.1*).

Obrázek 7.1: Přežití bez aktivace defibrilátoru dle trvání QRS komplexu

#### Defibrillator Therapy Free Survival by QRS Duration



**Pozn.:** Kaplan-Meierovy křivky ukazují trend k horšímu přežívání bez aktivace defibrilátoru u pacientů s QRS  $<$  150 ms, který ale nedosáhl statistické významnosti. Cumulative Survival – přežití primární události (přežití bez aktivace defibrilátoru). *Se souhlasem autora.*

Četnost událostí dle trvání QRS komplexu je shrnuta v *Tabulce 7.2*. Četnost klinických událostí dle implantační strategie a QRS trvání je shrnuta v *Tabulce 7.3*. Nejvyšší četnost



událostí byla pozorována u pacientů s QRS 120 – 149 ms a rutinní implantací levokomorové elektrody.

	<b>QRS 120 – 149ms (n = 68)</b>	<b>QRS ≥ 150 ms (n = 115)</b>	<b>p</b>
<b>Úmrtí</b>	39 %	29 %	0,94
<b>Aktivace defibrilátoru celkem</b>	27 %	21 %	0,84
<b>Aktivace defibrilátoru – výboj</b>	12 %	10 %	0,77
<b>Aktivace defibrilátoru – ATP</b>	19 %	18 %	0,65
<b>Hospitalizace pro KT</b>	7 %	6 %	0,72
<b>Úmrtí či aktivace defibrilátoru</b>	55 %	43 %	0,08
<b>Délka sledování (roky)</b>	3,3 ± 2,0	3,9 ± 2,0	0,031

ATP – antitachykardický pacing; KT – komorová tachykardie

	<b>Úmrtí či aktivace defibrilátoru</b>	<b>Úmrtí či hospitalizace pro srdeční selhání</b>
<b>Rutinní strategie, QRS &lt; 150 ms (n = 26)</b>	20 (77 %)*	20 (77 %)*
<b>Echo-cílená strategie, QRS &lt; 150 ms (n = 42)</b>	21 (49 %)	20 (46 %)
<b>Rutinní strategie, QRS ≥ 150 ms (n=49)</b>	29 (59 %)	27 (55 %)
<b>Echo-cílená strategie, QRS ≥ 150 ms (n=66)</b>	28 (42 %)	29 (43 %)

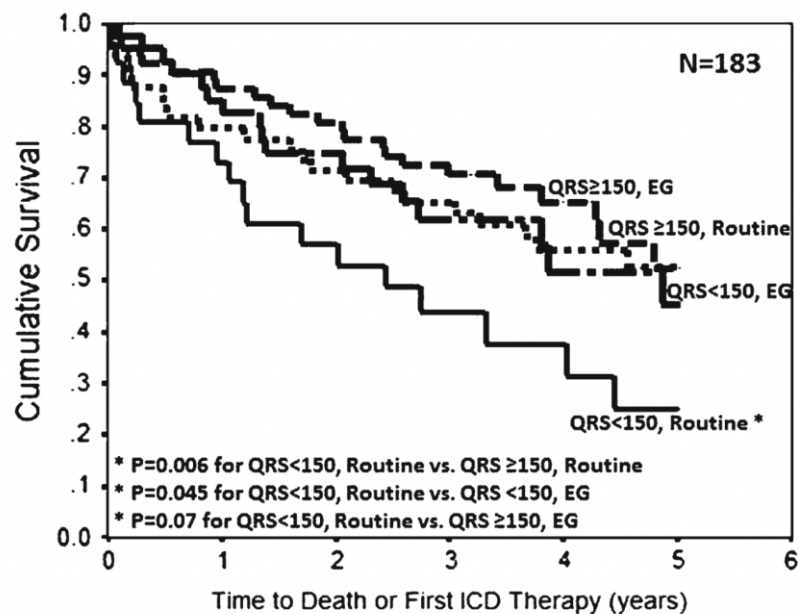
\* p < 0,05 oproti ostatním skupinám

Přežití bez primární klinické události bylo horší u pacientů s kratším trváním QRS komplexu randomizovaných do rutinní větve ve srovnání s ostatními pacienty (HR 2,08

[95%CI 1,21 – 3,56];  $p = 0,008$ ; *Obrázek 7.2*). Tento výsledek byl statisticky významný i po korekci na etiologii srdečního selhání (HR 1,86 [95%CI 1,08 – 3,21];  $p = 0,026$ ).

**Obrázek 7.2: Přežití bez aktivace defibrilátoru ve vztahu k trvání QRS komplexu a echo-cílené implantaci**

### Defibrillator Therapy Free Survival by Strategy of LV Lead Placement and QRS Duration



QRS < 150, Routine	26	19	14	7	5	4
QRS < 150, EG	42	32	26	18	10	7
QRS $\geq 150$ , Routine	49	39	35	30	21	13
QRS $\geq 150$ , EG	66	54	49	39	20	9

**Pozn.:** Kaplan–Meierovy křivky ukazující horší přežití bez aktivace defibrilátoru u pacientů s užším QRS komplexem v rutinní větvi (Routine), ve srovnání s pacienty s užším trváním QRS komplexu randomizovanými do echo-cílené větve (EG) nebo s pacienty s QRS trváním  $> 150$  ms nezávisle na implantační strategii. *Se souhlasem autora.*

## 8 Diskuse

### 8.1 Hlavní výsledky práce

Hlavní výsledky analýz lze shrnout takto:

- Echo-cílená implantace levokomorové elektrody k místu nejpozdější mechanické aktivace vedla ke zlepšení klinické prognózy pacientů indikovaných k CRT. Ve dvouletém sledování došlo k redukci hospitalizací pro srdeční selhání či úmrtí pacientů s echo-cílenou implantací levokomorové elektrody.
- Benefit je patrný u pacientů s levokomorovou elektrodou úspěšně lokalizovanou v blízkosti místa s nejpozdější mechanickou aktivací.
- Správná lokalizace levokomorové elektrody do místa pozdní aktivace je více důležitá u pacientů s hraničním trváním QRS komplexu anebo s atypickou morfologií QRS komplexu.
- Při dlouhodobém sledování trvá příznivý efekt echo-cílené implantace, měřeno celkovou mortalitou pacientů či aktivací defibrilačního přístroje. Tento efekt je patrný především u pacientů s QRS trváním pod 150 ms.
- Klinický benefit pacientů s ischemickou etiologií a levokomorovou elektrodou lokalizovanou místě jizvy byl menší než u pacientů s neischemickou etiologií či pacientů s ischemickou etiologií, ale levokomorovou elektrodou vzdálenou od místa jizvy. Tento efekt byl u pacientů s ischemickou etiologií srdečního selhání aditivní k lokalizaci levokomorové elektrody ve vztahu k místu pozdní aktivace.

## 8.2 Echo-cílená implantace: srovnání s ostatními studii

### 8.2.1 STARTER a TARGET, dlouhodobé sledování

Efekt echo-cílené strategie při implantaci levokomorové elektrody je v souladu s dřívějšími observačními studii, které asociovaly pozici levokomorové elektrody v místě pozdní aktivace s klinickým efektem CRT.<sup>63,67,89,122,124</sup> Studie STARTER doplnila tyto údaje v prospektivním, randomizovaném kontextu. Tato data jsou i v souladu se srovnatelnou paralelně probíhající a dříve ukončenou studií TARGET.<sup>146</sup> Ta randomizovala celkem 220 pacientů mezi rutinní implantaci levokomorové elektrody a mezi echo-cílenou implantaci. Metodika echo-cílené implantace byla obdobná studii STARTER – také bylo užito radiálního strainu na úrovni mitrální chlopně a papilárních svalů. Na rozdíl od studie STARTER ale studie TARGET programově vyřazovala i segmenty s amplitudou radiálního strainu < 10 % jako surogát jizvy. Studie STARTER vyřazovala pouze zjevně vizuálně zjizvené segmenty a/nebo segmenty kde pro nízkou amplitudu nebylo možné dosáhnout adekvátních deformačních křivek. Výsledky studie TARGET byly konzistentní s výsledky studie STARTER: pacienti s echo-cílenou implantací měli oproti kontrolní skupině častější klinickou odpověď, výraznější reverzní remodelaci i dlouhodobé přežití bez hospitalizace pro srdeční selhání. Tyto výsledky byli konzistentní i v prodlouženém sledování studie TARGET.<sup>147</sup>

I dlouhodobé výsledky studie STARTER jsou konzistentní s benefitem echo-cílené implantace – klinický benefit pro úmrtí či aktivaci defibrilátoru jsme prokázali při prodlouženém sledování s průměrným sledováním 3,7 roku. Nejvýraznější efekt na tato mortalitní data a defibrilační data je patrný v prvních 2 – 3 letech, obzvláště při analýze skutečně implantované konkordantní elektrody, jak je dokumentované na *Obrázku 6.2*. I zde jsou data podpořena dlouhým mortalitním sledováním ze studie TARGET. Zde byl medián sledování pacientů dokonce  $65 \pm 16$  měsíců. Pacienti s konkordantní elektrodou měli lepší

prognózu v tomto dlouhodobém sledování a podobně jako ve studii STARTER byl nejvýraznější efekt na mortalitu patrný v prvních 2 letech.<sup>148</sup>

Efekt částečně echo-cílené implantace levokomorové elektrody ukázal i Bertini s kolegy v roce 2016 na intervenční kontrolované studii se 100 pacienty.<sup>149</sup> U 50 pacientů byla provedena cílená implantace a u 50 pacientů byl užit rutinní postup. Metody se mírně lišily – k definici místa nejpozdější aktivace byla použita echokardiografie, ale místo radiálního strainu použit strain longitudinální. K posouzení zjizvení byla ale navíc užitá CMR a jako zjizvené segmenty byly kromě transmurální jizvy u ischemické kardiomyopatie vyloučena i místa subepikardiálního zjizvení u pacientů s neischemickým srdečním selháním. Tato studie ilustruje trend k vyloučení jizevnatého postižení pomocí CMR nebo metod nukleární medicíny. Výhodou je bližší vztah k patofyziologii – amplituda myokardiálního strainu je pouze zástupným parametrem předpokládaného zjizvení, nevýhodou je nutnost další modalitty, a v případě užití metod nukleární medicíny i radiační zátěž vyšetření. Studie prokázala významný efekt cílené implantace na reverzní remodelaci levé komory. U cílené implantace byl také větší počet super-respondérů (ESV redukce o 30 % či více). Stejně jako v naší populaci byla odpověď asociována s konkordancí levokomorové elektrody k místu nejpozdější aktivace.

### **8.2.2 Studie ImagingCRT**

Efekt echo-cílené implantace na klinickou odpověď ukázal i Sommer s kolegy na 187 pacientech ve studii ImagingCRT (Empiric vs. Imaging-guided Left Ventricular Lead Placement in Cardiac Resynchronization Therapy).<sup>150</sup> Místo nejpozdější aktivace bylo zjištěno echo-cílením s užitím radiálního speckle-tracking strainu. K vyloučení jizvy byl použit <sup>99m</sup>Techneium-sestamibi SPECT. Echo-cílená implantace vedla ke snížení množství non-respondérů oproti rutinní větvi. Redukci klinických událostí (hospitalizace pro srdeční selhání či úmrtí) se ale prokázat nepodařilo. Tuto diskrepanci lze vysvětlit několika důvody.

Klíčový rozdíl byl, že oproti studii STARTER a TARGET byli zařazení pouze pacienti s blokádou levého raménka Tawarova a podíl pacientů s QRS < 150 ms byl menší (26% oproti 37% v dlouhodobém sledování studie STARTER). Tomuto tématu se věnovala naše analýza studie STARTER ve vztahu ke QRS komplexu, kde jsme ukázali, že úspěšná echo-cílená implantace je klíčová právě u pacientů s atypickou morfologií QRS komplexu a s kratším QRS trváním.

To je v souladu s animálními studiemi, kde u experimentálně navozené vysoké blokády levého raménka přímo radiofrekvenční ablací dochází k místu pozdní aktivace v relativně širokém regionu.<sup>151</sup> Podobné výsledky jsou patrné i v klinických studiích, kde je aktivace při typické LBBB morfologii homogennější, a naopak u pacientů s kratším trváním či méně typickou morfologií je aktivace heterogenní, často navíc modifikovaná jizvou.<sup>55,58</sup> To vysvětluje relativně menší benefit dobře zacílené elektrody u pacientů s typickou LBBB a velmi dlouhou délkou trvání komplexu, a naopak důležitou roli právě u pacientů s méně typickou morfologií. Přestože mají tito pacienti slabší sílu indikace k implantaci CRT, signifikantní část má zjevnou elektrickou poruchu aktivace, která může být řešitelná resynchronizací.<sup>152</sup> Je také patrné, že současná indikační kritéria by u těchto pacientů mohla být individualizována komplexnějším zhodnocením elektromechaniky levé komory.<sup>106</sup> Stejně tak lze rozlišit i pacienty s atypickým LBBB do více skupin, z nichž některé mohou na CRT odpovídat více.<sup>153</sup>

Dalším komplikujícím faktorem bylo užití Q-LV elektrické navigace v kontrolní skupině – pacienti v kontrolní skupině tedy neměli čistě empirickou implantaci, ale i zde byla elektroda navigována.

### 8.2.3 ElectroCRT

V návaznosti na výsledky studie ImagingCRT stejná skupina srovnávala již primárně elektricky (Q-LV) navigované umístění levokomorové elektrody s navigací zobrazovacími metodami s cílem prokázat superioritu Q-LV navigace spojené s optimalizací stimulačních časů přístroje ve studii ElectroCRT (Electrically vs. Imaging-guided Implant of the LV Lead in Cardiac Resynchronization Therapy).<sup>154</sup> Zde bylo užito echo-cílení k definici místa nejpozdější aktivace pomocí radiálního strainu ve dvou úrovních krátké osy levé komory a zjizvení bylo vylučováno pomocí <sup>82</sup>Rubidium pozitronové emisní tomografie (Rb-PET). Celkem bylo zařazeno 122 pacientů, opět pouze s typickou LBBB morfologií (anebo trvalou PK stimulací, ale s QRS >180 ms), ischemické i neischemické etiologie. Z vědeckého hlediska bylo limitací, že oproti studii STARTER se jednalo o méně symptomatické pacienty (NYHA II 62 % v této studii oproti pouze 13 % ve studii STARTER). To snižuje potenciální prostor pro detekci rozdílu v klinickém zlepšení.

Výsledek studie byl neutrální – studie zjistila noninferioritu elektricky cílené navigace oproti navigace pomocí echo-cílení a Rb-PETu. Byl pozorován trend k větší změně EF, který ale nebyl významný v multivariační analýze. Naproti tomu byla Q-LV řízená implantace asociována s delším procedurálním časem. Obě metody byly asociovány s radiačním rizikem – u pacientů s Q-LK implantací byla vyšší radiační dávka periprocedurálně, naopak pacienti ve větvi řízené zobrazovacími metodami byli ozáření při CT vyšetření a Rb-PETu.

I zde je pozorování konzistentní s našimi analýzami, totiž že u pacientů s typickou LBBB morfologií QRS a/nebo QRS >150 ms hraje dobře umístěná levokomorová elektroda menší roli oproti pacientům s QRS 120 – 149 ms nebo atypickou morfologií. I zde jde navíc o srovnání nikoli s rutinní implantací, ale s implantací cílenou pomocí elektrického Q-LV intervalu. Absence pozitivního výsledku proto není překvapením.

Je potřeba říct, že role Q-LV v cílení levokomorové elektrody není ustálená. Na jednu stranu je dobře umístěná elektroda dle Q-LV navigace asociována s lepší akutní hemodynamickou i klinickou odpovědí a dlouhodobou prognózou po CRT.<sup>118–121</sup> Na druhou stranu není Q-LV při optimalizaci pólu elektrody u multipolárních elektrod schopno rozlišit nejlepší lokalizaci.<sup>155,156</sup> To může být dáno tím, že Q-LV dokáže odlišit velmi špatné lokality, ale není ideální pro detailnější cílení. Implantace cílená dle Q-LV také nebyla úspěšná u pacientů s atypickou LBBB morfologií v recentní randomizované studii.<sup>157</sup>

#### **8.2.4 CRT Clinic**

Posun v typu pacientů a nástrahy echo-cílené implantace levokomorové elektrody ukázala studie CRT Clinic (Combining Myocardial Strain and Cardiac CT to Optimize Left Ventricular Lead Placement in CRT Treatment).<sup>158</sup> Tato studie srovnávala cílenou implantaci levokomorové elektrody s rutinním postupem implantace k posterolaterálním segmentům bez Q-LV navigace. Navigace byla kombinací echo-cílení na místo nejpozdější aktivace a CMR k vyloučení transmurální jizvy. CT venografie byla užita k vytipování vhodné větve koronárního sinu. Zařazeno bylo celkem 102 pacientů randomizovaných 1:1. Celkem 89 % pacientů mělo QRS trvání > 150 ms a u 74 % pacientů byla morfologie QRS komplexu typická LBBB. Primární výsledek studie byl negativní – cílená implantace nevedla ke zlepšení klinického stavu pacientů. Rozdíl lze vysvětlit třemi faktory. Je důležité, že se opět jednalo o populaci s dominantně velmi dlouhým QRS a většinou s typickou morfologií levého raménka Tawarova, tedy o pacienty, u kterých se dle naší analýzy dá očekávat malý benefit cíleně lokalizované elektrody, neboť šance na adekvátní lokalizaci elektrody je i tak vysoká. Hlavním faktorem vysvětlujícím neúspěch studie je ale absence rozdílu v konkordantním umístění elektrody mezi rutinní a navigovanou větví. Základní patofyziologický mechanismus úspěchu navigace – tedy častější umístění levokomorové elektrody v optimálním místě, nebyl ve studii dosažen. U obou skupin byla konkordantní pozice dosažena u většiny pacientů. Pokud autoři



analyzovali data dle skutečného umístění levokomorové elektrody, byl u pacientů s konkordantní elektrodou prokázán významně lepší klinický výsledek ve smyslu hospitalizací pro srdeční selhání nebo úmrtí, tak jak to ukazují i studie STARTER a TARGET. Tyto výsledky ukazují nejen posun v indikačních kritériích CRT směrem k ideálním kandidátům, kde se echo-cílená navigace může méně uplatnit, ale i technické obtíže se samotným prováděním navigované implantace.

### 8.3 Role jizvy

Hlavní analýza studie STARTER prokázala efekt echo-cílené navigace do místa nejpozdější aktivace bez specifické analýzy myokardiálního zjizvení, přestože těžce zjizvené segmenty viditelné vizuálně a s nehodnotitelnými deformačními křivkami byly vyloučeny. Tento rozdíl proti studii TARGET, která se místům se zjizvením cíleně vyhýbala, umožnil analýzu s cílem rozlišit efekt cílení do místa nejpozdější aktivace od cílení mimo jizvu.

Lokalizace elektrody v místě jizvy může vést k pomalému vedení, poruše propagace kontrakce a může bránit resynchronizaci.<sup>129,159–163</sup> Stimulace v jizvě či v její blízkosti může být navíc potenciálně arytmogenní.<sup>133,164</sup>

V naší studii jsme byli schopni validovat amplitudu radiálního strainu pod 10 % jako akceptovatelný zástupný parametr detekce jizvy a ukázali jsme, že elektroda v místě jizvy u ischemické kardiomyopatie je nejen asociována se špatnou prognózou, ale že se tato asociace zdá být aditivní k cílení na místo nejpozdější aktivace. Přestože CMR je považována za superiorní metodu v detekci jizvy u pacientů indikovaných k CRT, klinická situace vedla k užití perfuzní scintigrafie.<sup>165</sup> I ta byla přes své limitace v předchozích studiích schopná rozlišit myokardiální zjizvení u kandidátů CRT.<sup>129,132</sup> Zjevná transmurální jizva může být u kandidátů CRT hodnocena i prostým okem. Procento segmentů s enddiastolickou šířkou stěny

levé komory < 5 – 6 mm bylo asociováno s reverzní remodelací po CRT.<sup>136,166</sup> Ale radiální strain má oproti vizuálnímu hodnocení především vyšší senzitivitu, jak bylo ověřeno našimi daty (32 % vizuálně oproti 77 % pomocí radiálního strainu). Studie Bleekera s kolegy popsala 16,5% hranici radiálního strainu jako vhodnou pro detekci transmurality jizvy a přítomnost elektrody v těchto segmentech byla asociována s horší prognózou.<sup>67</sup> Nami validovaná hranice 10% má srovnatelnou senzitivitu (77 % oproti 70 % v předchozí studii) a lepší specifitu (89 % oproti 71 % v předchozí studii) a je ve shodě s předchozí literaturou o echo-cílené implantaci.<sup>65,146</sup>

Stejně tak jsme ve shodě s ostatními prokázali menší klinickou odpověď, menší reverzní remodelaci, a horší celkovou prognózu u pacientů s elektrodou v místě jizvy nebo její blízkosti.<sup>65–67,129,133</sup>

Zda je hlavním mechanismem účinku echo-cílené implantace dosažení místa pozdní aktivace či primárně vyhnutí se jizvě, je stále kontroverzní. Taylor s kolegy užili CMR, kde pomocí tzv. feature-trackingu (analýza deformace z běžných cine-sekvencí CMR) a pomocí detekce jizvy pozdním syčením gadoliniem (LGE – late gadolinium enhancement) analyzoval jak zjizvení, tak místo nejpozdnější mechanické aktivace.<sup>167</sup> Na populaci 89 pacientů ukázali, že místo mechanické aktivace bylo asociováno s reverzní remodelací levé komory, ale ne s dlouhodobou prognózou, naopak elektroda mimo jizvu byla asociována spíše s dlouhodobou prognózou než s reverzní remodelací. V naší studii byly oba parametry s dlouhodobou prognózou asociovány a jejich efekt byl aditivní. Naše výsledky podporuje studie Kočkové s kolegy, kteří také analyzovali pomocí CMR jak místo pozdní aktivace, tak zjizvené segmenty.<sup>168</sup> V jejich randomizované studii srovnávali CMR-cílenou implantaci levokomorové elektrody (k místu nejpozdější aktivace a mimo jizvu) oproti Q-LV cílené implantaci. Prokázat superioritu CMR postupu se díky příliš optimistické analýze velikosti

vzorku a malému počtu událostí nepodařilo, přestože síla efektu cílené implantace pro klinický ukazatel úmrtí či hospitalizace pro srdeční selhání byla srovnatelná se studií STARTER – s HR 0,48 pro echo-cílenou implantaci ve studii STARTER a 0,40 pro CMR-cílenou implantaci ve studii Kočkové. V CMR-cílené větvi ale byla pozitivní redukce BNP a trend pro CMR-cílenou strategii vykazovalo i zlepšení NYHA třídy. V této studii byla prevalence jizvy ve sledované skupině nízká, a autoři dovozují, že rozdíly mezi CMR a Q-LV řízenou implantací lze tedy přičíst především lokalizaci do místa pozdní aktivace. To ukazuje na možný nezávislý efekt cílení do místa pozdní aktivace i na dlouhodobou prognózu, tak jak tomu odpovídají naše výsledky.

#### **8.4 Dlouhodobé sledování a arytmiické události**

V dlouhodobém sledování jsme prokázali efekt echo-cílené implantace na úmrtí či aktivaci defibrilačního systému. Role lokalizace levokomorové elektrody v arytmogenezí komorových arytmií je doložitelná z analýz studie MADIT-CRT, kde měli pacienti s anteriorní lokalizací levokomorové elektrody více komorových arytmií ve srovnání s ostatními lokalizacemi, přestože celková mortalita ovlivněna nebyla.<sup>169</sup> Stejně tak je lze očekávat proarytmogenní efekt u pacientů s levokomorovou elektrodou v místě jizvy. Pacienti s elektrodou v místě jizvy dle CMR mají nejenom vyšší riziko úmrtí z progresu srdečního selhání, ale i díky náhlé smrti.<sup>133</sup>

Jedním z hlavních mechanismů redukce arytmií se zdá být reverzní remodelace levé komory po CRT. U 398 CRT-D pacientů ve studii InSync byl výskyt komorových arytmií asociován s reverzní remodelací.<sup>170</sup> I další studie podporují nejen reverzní remodelaci, ale i resynchronizaci jako klíčový parametr redukce arytmiických událostí. U 201 pacientů s CRT byla ve studii z našeho centra absence resynchronizace asociována s vyšší četností komorových arytmií. Nejvíce komorových arytmií měli pacienti s nově vyvolanou dyssynchronií po CRT (35 %), vysoké procento arytmií měli i pacienti s perzistující

dyssynchronií (21 %). Naopak arytmie byly vzácnější u pacientů bez dyssynchronie před i po CRT (9 %) a u resynchronizovaných pacientů byly výsledky nejlepší (7 %).<sup>171</sup> To odpovídá datům ze studie STARTER, kde byla echo-cílená implantace asociována s četnější resynchronizací. Ta byla asociována nejen s lepší prognózou ve smyslu hospitalizace pro srdeční selhání, ale v tomto dlouhodobém sledování měli pacienti i lepší přežití bez aktivace defibrilátoru. Tyto výsledky jsou dále podporovány analýzou dyssynchronie ze studie MADIT-CRT. Pacienti s bloádou levého raménka Tawarova a resynchronizací na kontrolní echokardiografii po CRT měli nižší riziko komorových arytmií či úmrtí. Naopak pacienti bez resynchronizace měli riziko událostí střední. Pacienti se zhoršením dyssynchronie měli stran komorových arytmií či úmrtí nejhorší prognózu.<sup>169</sup>

## 8.5 Limitace práce a výhled

Studie STARTER byla sice randomizovaná a dvojitě zaslepená, ale jednalo se o studii s unicentrickým designem. Multicentrická studie by byla schopna lépe potvrdit přenositelnost konceptu cílení levokomorové elektrody do běžné klinické praxe, ale zatím takové výsledky publikovány nebyly. Logistiku koordinace mezi výsledky zobrazovacích metod a implantací elektrod je obtížné provést v multicentrickém rozvržení, a není proto překvapivé, že i další randomizované či intervenční studie na toto téma měly design unicentrický.

Další limitací bylo izolované použití echokardiografie k cílení levokomorové elektrody na rozdíl od některých pozdějších studií, které k detekci jizvy používaly u všech pacientů CMR či metody nukleární medicíny. Jak my, tak i studie TARGET jsme ale ukázali, že příznivých výsledků lze dosáhnout i pouze užitím echokardiografických metod. Přestože je CMR i nukleární medicína etablovanější v detekci zjizvení, je jejich využití logisticky náročnější, a v případě metod nukleární medicíny spojeno i s ozářením.

Kritickou limitací je náročná metodologie, která vyžaduje speciální echokardiografickou akvizici s vyšší snímkovací frekvencí, než je obvyklé, a poměrně náročné následné zpracování v dalším software pro deformační analýzu. Novější metodologie umožňují analýzu deformace přímo u ultrazvukového přístroje, ale jsou zaměřené především na stanovení systolické funkce pomocí longitudinální deformace levé komory. Pozitivní výsledky echo-cílení byly ale publikovány i s využitím longitudinální deformace.<sup>149</sup>

Pokud bychom využívali i CT, SPECT a CMR tak jako další studie, je nutný ještě další multimodalitní krok s integrací. Výsledné optimální místo levokomorové elektrody je pak nutné vhodným způsobem předat implantujícímu elektrofyzikovi. My jsme užívali analogii ciferníku, tak jak je ilustrováno v *Obrázku 3.1*. Všechny tyto kroky jsou potenciálním zdrojem chyb, které mohou efekt cílení elektrody eliminovat.

V budoucnu by byl ideální postup založen na přímé integraci zobrazovacích metod s fluoroskopií na sále, tak jak to je v některých případech již možné. Byly popsány technologie fúze dat jak z CMR, tak z echokardiografie přímo na fluoroskopické zobrazení na implantačním sále.<sup>172–174</sup>

Nověji se také vyvíjejí alternativní metody fyziologické stimulace mimo klasické CRT potenciálně použitelné u pacientů indikovaných k resynchronizační léčbě – jedná se o stimulaci převodního systému (přímá stimulace Hisova svazku, stimulace proximálního levého raménka Tawarova a septální stimulace) a také multipolární levokomorové elektrody schopné stimulovat z více míst.

Stimulace převodního systému je atraktivní především pro pacienty s klasickou bloádou levého raménka Tawarova. U zhruba 50 % pacientů s morfologií LBBB je anatomicky blok uložen proximálně již v Hisově svazku. V klinických datech byl prokázán výborný hemodynamický efekt stimulace Hisova svazku, bylo jí ale docíleno pouze u zhruba 75%

kandidátů.<sup>175</sup> Stimulace proximálního levého raménka se dá úspěšně docílit až u 98 % pacientů.<sup>176</sup> Obě metody se zdají být minimálně srovnatelné, a u pacientů s typickou LBBB i potenciálně lepší než klasická CRT.<sup>177</sup> Nadějně výsledky ukazuje i přímá stimulace septa levé komory.<sup>178</sup> Role klasické biventrikulární stimulace by se mohla v budoucnu posunout právě směrem k pacientům s distálnějšími formami blokády převodního systému levé komory, obzvláště u atypických morfologií QRS komplexu.

Multipolární systémy nabízejí dvě možnosti – jednak optimalizovat místo stimulace tím, že je možné stimulovat podél průběhu elektrody, a ne pouze na její špici, anebo je možné zapojit současnou stimulaci z více míst elektrody (MPP – multipoint pacing). U pacientů neodpovídajících na CRT ale MPP nedokázal spolehlivě navýšit odpověď.<sup>179</sup> Také změny v akutní hemodynamice nejsou významně lepší oproti optimalizované biventrikulární stimulaci, přestože některé podskupiny by z MPP profitovat mohly.<sup>117</sup> Role multipólové stimulace je tedy neustálená, ale minimálně nabízí možnost u CRT selektivně spustit pól umístěny v optimálním místě levé komory v průběhu žíly, kde je elektroda implantována, a tudíž dosáhnout lepší konkordance než u prosté bipolární elektrody.

## 9 Závěr

**Hypotéza 1 byla potvrzena:** u pacientů s rozšířeným QRS komplexem indikovaných k CRT vedla echo-cílená implantace elektrody ke zlepšení klinického průběhu a reverzní remodelace. Benefit byl asociován s dosažením konkordantní pozice levokomorové elektrody do místa nejpozdější mechanické aktivace.

**Hlavní hypotéza (hypotéza číslo 2) byla potvrzena:** konkordantní pozice levokomorové elektrody přináší největší klinický prospěch, měřeno hospitalizací pro srdeční selhání či úmrtím, právě pacientům s kratším trváním QRS komplexu a/nebo s atypickou morfologií QRS komplexu. Nejhorší prognózou mají pacienti s krátkým/atypickým QRS komplexem, u kterých je elektroda vzdálena místu nejpozdější aktivace.

**Hypotéza 3 byla také potvrzena:** Pacienti s levokomorovou elektrodou implantovanou v místě jizvy mají horší prognózu než pacienti s elektrodou implantovanou vzdáleně od místa jizvy. Efekt lokalizace levokomorové elektrody k místu nejpozdější aktivace a mimo jizvu je aditivní – nejlepší prognózu mají pacienti s elektrodou mimo jizvu a poblíž místa pozdní aktivace, nejhorší prognózu pacienti s elektrodou v jizvě a vzdálenou od místa pozdní aktivace.

**Hypotézy 4 a 5 byly také potvrzeny:** Echo-cílená implantace vede v dlouhodobém sledování k nižšímu výskytu aktivace defibrilátoru či úmrtí. Tento efekt je právě patrný u pacientů s kratším trváním QRS komplexu. Pacienti s kratším trváním QRS komplexu ale echo-cílenou implantací mají obdobnou prognózu jako pacienti s delším QRS. Špatnou prognózu mají pacienti s kratším trváním QRS a s rutinní implantací levokomorové elektrody.

## 10 Literatura

1. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, Barrabés JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo J-C, Delgado V, Diller G-P, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thylén I, Tolosana JM, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42:3427–3520.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–3726.
3. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Mundler O, Daubert JC, Mugica J. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 1994;17:1974–1979.
4. Vernooy K, van Deursen CJM, Strik M, Prinzen FW. Strategies to improve cardiac resynchronization therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:481–493.
5. Kass DA, Chen C-H, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetics B, Nevo E. Improved Left Ventricular Mechanics From Acute VDD Pacing in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Ventricular Conduction Delay. *Circulation*. 1999;99:1567–1573.
6. Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, Kass DA. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation*. 2000;102:3053–3059.
7. 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;33:1735–1742.
8. Gras D, Mabo P, Tang T, Luttikuis O, Chatoor R, Pedersen AK, Tscheliessnigg HH, Deharo JC, Puglisi A, Silvestre J, Kimber S, Ross H, Ravazzi A, Paul V, Skehan D. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 1998;21:2249–2255.
9. Alonso C, Leclercq C, Victor F, Mansour H, de Place C, Pavin D, Carré F, Mabo P, Daubert JC. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;84:1417–1421.
10. Leclercq C, Cazeau S, Ritter P, Alonso C, Gras D, Mabo P, Lazarus A, Daubert JC. A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. *Am Heart J*. 2000;140:862–870.
11. Etienne Y, Mansourati J, Touiza A, Gilard M, Bertault-Valls V, Guillo P, Bosch J, Blanc JJ. Evaluation of left ventricular function and mitral regurgitation during left ventricular-based pacing in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:441–447.
12. Lau CP, Yu CM, Chau E, Fan K, Tse HF, Lee K, Tang MO, Wan SH, Law TC, Lee PY, Lam YM, Hill MR. Reversal of left ventricular remodeling by synchronous biventricular pacing in heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2000;23:1722–1725.
13. Braunschweig F, Linde C, Gadler F, Rydén L. Reduction of hospital days by biventricular pacing. *Eur J Heart Fail*. 2000;2:399–406.
14. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC, Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344:873–880.
15. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schöndube F, Wolfhard U, Böcker D, Krahnefeld O, Kirkels H, Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:2026–2033.
16. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAttee P, Messenger J, MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845–1853.
17. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K, Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial



- Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289:2685–2694.
18. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1454–1459.
  19. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM, Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140–2150.
  20. Cleland JG, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539–1549.
  21. Hunt SA, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:e1-82.
  22. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Heart Rhythm*. 2008;5:e1-62.
  23. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388–2442.
  24. Vardas PE, Auricchio A, Blanc J-J, Daubert J-C, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M, European Society of Cardiology, European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2007;28:2256–2295.
  25. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NAM, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329–1338.
  26. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL, Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2385–2395.
  27. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1834–1843.
  28. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert J-C, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010;31:2677–2687.
  29. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, Rogers JG, Starling RC, Stevenson WG, Tang WHW, Teerlink JR, Walsh MN. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010;16:e1-194.

30. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2011;171:1454–1462.
31. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2012;163:260-267.e3.
32. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart Br Card Soc*. 2015;101:1800–1806.
33. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang ASL. 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.
34. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, Cleland J, Deharo J-C, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document Reviewers, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bänsch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert J-C, Dobreanu D, Faerstrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey J-Y, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 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;34:2281–2329.
35. Achilli A, Sassara M, Ficili S, Pontillo D, Achilli P, Alessi C, De Spirito S, Guerra R, Patruno N, Serra F. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and “narrow” QRS. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2117–2124.
36. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Marconi M, Genovese L, Faletta F, Simonini S, Klersy C, Coates R, Gronda E. Beneficial effects of biventricular pacing in patients with a “narrow” QRS. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2003;26:169–174.
37. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, Boersma E, van der Wall EE, Schlij MJ, Bax JJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2243–2250.
38. Yu C-M, Chan Y-S, Zhang Q, Yip GWK, Chan C-K, Kum LCC, Wu L, Lee AP-W, Lam Y-Y, Fung JW-H. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2251–2257.
39. Beshai JF, Grimm R. The resynchronization therapy in narrow QRS study (RethinQ study): methods and protocol design. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing*. 2007;19:149–155.
40. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ, RethinQ Study Investigators. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*. 2007;357:2461–2471.
41. Foley PWX, Patel K, Irwin N, Sanderson JE, Frenneaux MP, Smith REA, Stegemann B, Leyva F. Cardiac resynchronisation therapy in patients with heart failure and a normal QRS duration: the RESPOND study. *Heart Br Card Soc*. 2011;97:1041–1047.
42. Muto C, Solimene F, Gallo P, Nastasi M, La Rosa C, Calvanese R, Iengo R, Cancellio M, Sangiuolo R, Diemberger I, Ciardiello C, Tuccillo B. A randomized study of cardiac resynchronization therapy defibrillator versus dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator in ischemic cardiomyopathy with narrow QRS: the NARROW-CRT study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:538–545.
43. Thibault B, Harel F, Ducharme A, White M, Ellenbogen KA, Frasure-Smith N, Roy D, Philippon F, Dorian P, Talajic M, Dubuc M, Guerra PG, Macle L, Rivard L, Andrade J, Khairy P, LESSER-EARTH Investigators. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a QRS complex <120 milliseconds: the Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) trial. *Circulation*. 2013;127:873–881.
44. Donahue T, Niazi I, Leon A, Stucky M, Herrmann K, ESTEEM-CRT Investigators. Acute and chronic response to CRT in narrow QRS patients. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5:232–241.

45. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369:1395–1405.
46. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. 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.
47. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlo J, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbæk R, Hassager C, Svendsen JH, Høfsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221–1230.
48. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 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. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
49. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.
50. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, Goldschlager NF, Hamilton RM, Joglar JA, Kim RJ, Lee R, Marine JE, McLeod CJ, Oken KR, Patton KK, Pellegrini CN, Selzman KA, Thompson A, Varosy PD. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:e51–e156.
51. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233–270.
52. Mele D, Trevisan F, Fiorencis A, Smarrazzo V, Bertini M, Ferrari R. Current Role of Echocardiography in Cardiac Resynchronization Therapy: from Cardiac Mechanics to Flow Dynamics Analysis. *Curr Heart Fail Rep*. 2020;17:384–396.
53. Rodriguez L-M, Timmermans C, Nabar A, Beatty G, Wellens HJJ. Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:135–141.
54. Fung JWH, Yu C-M, Yip G, Zhang Y, Chan H, Kum C-C, Sanderson JE. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart Br Card Soc*. 2004;90:17–19.
55. Peichl P, Kautzner J, Cihák R, Bytesník J. The spectrum of inter- and intraventricular conduction abnormalities in patients eligible for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2004;27:1105–1112.
56. Varma N, Jia P, Rudy Y. Electrocardiographic imaging of patients with heart failure with left bundle branch block and response to cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol*. 2007;40:S174-178.
57. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, Beaser AD, Aziz Z, Ozcan C, Broman MT, Nayak HM, Tung R. Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns. *Circulation*. 2019;139:1876–1888.
58. Derval N, Duchateau J, Mahida S, Eschalier R, Sacher F, Lumens J, Cochet H, Denis A, Pillois X, Yamashita S, Komatsu Y, Ploux S, Amraoui S, Zemmoura A, Ritter P, Hocini M, Haissaguerre M, Jaïs P, Bordachar P. Distinctive Left Ventricular Activations Associated With ECG Pattern in Heart Failure Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:e005073.
59. Gorcsan J, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, Martin R, Steinberg JS, Sutton MSJ, Yu C-M, American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group, American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group, Heart Rhythm Society. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting--a report from the American

- Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:191–213.
60. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2000;1:154–170.
  61. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser H-J, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:351–369; quiz 453–455.
  62. Risum N, Kisslo J, Wagner G. Cardiac resynchronization therapy: Identifying an activation delay by regional strain analysis. *J Electrocardiol*. 2015;48:779–782.
  63. Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, Mollema SA, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, Bax JJ. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1402–1409.
  64. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:489–499.
  65. Khan FZ, Virdee MS, Read PA, Pugh PJ, O'Halloran D, Fahey M, Elsik M, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Effect of low-amplitude two-dimensional radial strain at left ventricular pacing sites on response to cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:1168–1176.
  66. Becker M, Zwicker C, Kaminski M, Napp A, Altiok E, Ocklenburg C, Friedman Z, Adam D, Schauerte P, Marx N, Hoffmann R. Dependency of cardiac resynchronization therapy on myocardial viability at the LV lead position. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:366–374.
  67. Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, Borleffs CJW, Marsan NA, Arnold CT, Nucifora G, van de Veire NRL, Ypenburg C, Boersma E, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2011;123:70–78.
  68. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt J-U, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2011;12:167–205.
  69. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:1021–1029.
  70. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Koliass TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:1–11.
  71. Seo Y, Ishizu T, Kawamura R, Yamamoto M, Kuroki K, Igarashi M, Sekiguchi Y, Nogami A, Aonuma K. Three-dimensional propagation imaging of left ventricular activation by speckle-tracking echocardiography to predict responses to cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:606–614.
  72. Nabeshima Y, Seo Y, Takeuchi M. A review of current trends in three-dimensional analysis of left ventricular myocardial strain. *Cardiovasc Ultrasound*. 2020;18:23.
  73. Marsan NA, Westenberg JJM, Ypenburg C, van Bommel RJ, Roes S, Delgado V, Tops LF, van der Geest RJ, Boersma E, de Roos A, Schalij MJ, Bax JJ. Magnetic resonance imaging and response to cardiac resynchronization therapy: relative merits of left ventricular dyssynchrony and scar tissue. *Eur Heart J*. 2009;30:2360–2367.
  74. Abu Daya H, Malhotra S, Soman P. Radionuclide Assessment of Left Ventricular Dyssynchrony. *Cardiol Clin*. 2016;34:101–118.
  75. Truong QA, Szymonifka J, Picard MH, Thai W-E, Wai B, Cheung JW, Heist EK, Hoffmann U, Singh JP. Utility of dual-source computed tomography in cardiac resynchronization therapy-DIRECT study. *Heart Rhythm*. 2018;15:1206–1213.

76. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JWH, Garrigue S, Gorcsan J, Hayes DL, Kass DA, Knuuti J, Leclercq C, Linde C, Mark DB, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Schalij MJ, Stellbrink C, Yu C-M. Cardiac resynchronization therapy: Part 1--issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2153–2167.
77. Naqvi TZ. Echocardiography-guided biventricular pacemaker optimization. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:1168–1180.
78. Sinner GJ, Gupta VA, Seratnahaei A, Charnigo RJ, Darrat YH, Elayi SC, Leung SW, Sorrell VL. Atrioventricular dyssynchrony from empiric device settings is common in cardiac resynchronization therapy and adversely impacts left ventricular morphology and function. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2017;34:496–503.
79. Rouleau F, Merheb M, Geffroy S, Berthelot J, Chaleil D, Dupuis JM, Victor J, Geslin P. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2001;24:1500–1506.
80. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, Sanders P, Jaïs P, Haïssaguerre M, Roudaut R, Garrigue S, Clementy J. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2157–2165.
81. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, Cleland JGF, Tavazzi L, CARE-HF Study Steering Committee and Investigators. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *Eur Heart J*. 2007;28:1827–1834.
82. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu C-M, Gorcsan J, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117:2608–2616.
83. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, Guida P, Andriani A, Mastropasqua F, Rizzon P. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1615–1622.
84. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Bleeker GB, van Erven L, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol*. 2003;92:1238–1240.
85. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1834–1840.
86. Yu C-M, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang M-O, Fung W-H, Lin H, Kong S-L, Lam Y-M, Hill MRS, Lau C-P. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*. 2002;105:438–445.
87. Yu C-M, Fung W-H, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau C-P. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2003;91:684–688.
88. Mandysová E, Mráz T, Táborsky M, Niederle P. Reproducibility of tissue Doppler parameters of asynchrony in patients with advanced LV dysfunction. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2008;9:509–515.
89. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;113:960–968.
90. Tanaka H, Nesser H-J, Buck T, Oyenuga O, Jánosi RA, Winter S, Saba S, Gorcsan J. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *Eur Heart J*. 2010;31:1690–1700.
91. Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, Tops LF, Mollema SA, Marsan NA, Bleeker GB, Schalij MJ, Bax JJ. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1944–1952.
92. Miyazaki C, Redfield MM, Powell BD, Lin GM, Herges RM, Hodge DO, Olson LJ, Hayes DL, Espinosa RE, Rea RF, Bruce CJ, Nelson SM, Miller FA, Oh JK. Dyssynchrony indices to predict response to cardiac resynchronization therapy: a comprehensive prospective single-center study. *Circ Heart Fail*. 2010;3:565–573.

93. Kirn B, Jansen A, Bracke F, van Gelder B, Arts T, Prinzen FW. Mechanical discoordination rather than dyssynchrony predicts reverse remodeling upon cardiac resynchronization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H640-646.
94. Wang C-L, Powell BD, Redfield MM, Miyazaki C, Fine NM, Olson LJ, Cha Y-M, Espinosa RE, Hayes DL, Hodge DO, Lin G, Friedman PA, Oh JK. Left ventricular discoordination index measured by speckle tracking strain rate imaging predicts reverse remodelling and survival after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:517-525.
95. Lumens J, Leenders GE, Cramer MJ, De Boeck BWL, Doevendans PA, Prinzen FW, Delhaas T. Mechanistic evaluation of echocardiographic dyssynchrony indices: patient data combined with multiscale computer simulations. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:491-499.
96. Leenders GE, Lumens J, Cramer MJ, De Boeck BWL, Doevendans PA, Delhaas T, Prinzen FW. Septal deformation patterns delineate mechanical dyssynchrony and regional differences in contractility: analysis of patient data using a computer model. *Circ Heart Fail*. 2012;5:87-96.
97. Leenders GE, De Boeck BWL, Teske AJ, Meine M, Bogaard MD, Prinzen FW, Doevendans PA, Cramer MJ. Septal rebound stretch is a strong predictor of outcome after cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail*. 2012;18:404-412.
98. Fornwalt BK, Arita T, Bhasin M, Voulgaris G, Merlino JD, León AR, Fyfe DA, Oshinski JN. Cross-correlation quantification of dyssynchrony: a new method for quantifying the synchrony of contraction and relaxation in the heart. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:1330-1337.e1.
99. Risum N, Williams ES, Khouri MG, Jackson KP, Olsen NT, Jons C, Storm KS, Velazquez EJ, Kisslo J, Bruun NE, Sogaard P. Mechanical dyssynchrony evaluated by tissue Doppler cross-correlation analysis is associated with long-term survival in patients after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:48-56.
100. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, Haugaa KH, Opdahl A, Fjeld JG, Gjesdal O, Edvardsen T, Smiseth OA. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J*. 2012;33:724-733.
101. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Gjesdal O, Edvardsen T, Smiseth OA. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305:H996-1003.
102. Gjesdal O, Remme EW, Opdahl A, Skulstad H, Russell K, Kongsgaard E, Edvardsen T, Smiseth OA. Mechanisms of abnormal systolic motion of the interventricular septum during left bundle-branch block. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:264-273.
103. Duckett SG, Camara O, Ginks MR, Bostock J, Chinchapatnam P, Sermesant M, Pashaei A, Lambiase PD, Gill JS, Carr-White GS, Frangi AF, Razavi R, Bijnens BH, Rinaldi CA. Relationship between endocardial activation sequences defined by high-density mapping to early septal contraction (septal flash) in patients with left bundle branch block undergoing cardiac resynchronization therapy. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2012;14:99-106.
104. Risum N, Jons C, Olsen NT, Fritz-Hansen T, Bruun NE, Hojgaard MV, Valeur N, Kronborg MB, Kisslo J, Sogaard P. Simple regional strain pattern analysis to predict response to cardiac resynchronization therapy: rationale, initial results, and advantages. *Am Heart J*. 2012;163:697-704.
105. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aarones M, Szulik M, Winter S, Belmans A, Neskovic AN, Kukulski T, Aakhus S, Willems R, Fehske W, Penicka M, Faber L, Voigt J-U. 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;17:262-269.
106. Beela AS, Ünlü S, Duchenne J, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aarones M, Szulik M, Winter S, Penicka M, Neskovic AN, Kukulski T, Aakhus S, Willems R, Fehske W, Faber L, Stankovic I, Voigt J-U. Assessment of mechanical dyssynchrony can improve the prognostic value of guideline-based patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:66-74.
107. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C, Kloss M, Klein H. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation*. 2004;109:1133-1139.
108. Polasek R, Skalsky I, Wichterle D, Martinca T, Hanuliakova J, Roubicek T, Bahnik J, Jansova H, Pirk J, Kautzner J. High-density epicardial activation mapping to optimize the site for video-thoracoscopic left ventricular lead implant. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:882-888.

109. Saxon LA, Olshansky B, Volosin K, Steinberg JS, Lee BK, Tomassoni G, Guarnieri T, Rao A, Yong P, Galle E, Leigh J, Ecklund F, Bristow MR. Influence of left ventricular lead location on outcomes in the COMPANION study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:764–768.
110. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, Barsheshet A, Cannom D, Goldenberg I, McNitt S, Daubert JP, Zareba W, Moss AJ. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation.* 2011;123:1159–1166.
111. Leyva F, Zegard A, Taylor RJ, Foley P, Umar F, Patel K, Panting J, van Dam P, Prinzen FW, Marshall H, Qiu T. Long-Term Outcomes of Cardiac Resynchronization Therapy Using Apical Versus Nonapical Left Ventricular Pacing. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008508.
112. Dekker AL a. J, Phelps B, Dijkman B, van der Nagel T, van der Veen FH, Geskes GG, Maessen JG. Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: optimal pace site selection with pressure-volume loops. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1641–1647.
113. Derval N, Steendijk P, Gula LJ, Deplagne A, Laborderie J, Sacher F, Knecht S, Wright M, Nault I, Ploux S, Ritter P, Bordachar P, Lafitte S, Réant P, Klein GJ, Narayan SM, Garrigue S, Hocini M, Haissaguerre M, Clementy J, Jaïs P. Optimizing hemodynamics in heart failure patients by systematic screening of left ventricular pacing sites: the lateral left ventricular wall and the coronary sinus are rarely the best sites. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:566–575.
114. Spragg DD, Dong J, Fetters BJ, Helm R, Marine JE, Cheng A, Henrikson CA, Kass DA, Berger RD. Optimal left ventricular endocardial pacing sites for cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:774–781.
115. Padeletti L, Pieragnoli P, Ricciardi G, Perrotta L, Grifoni G, Porciani MC, Lionetti V, Valsecchi S. Acute hemodynamic effect of left ventricular endocardial pacing in cardiac resynchronization therapy: assessment by pressure-volume loops. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:460–467.
116. Wichterle D, Vancura V. Statistical bias in seeking the left ventricular endocardial sweet spot for cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1000; discussion 1000-1001, author reply 1001.
117. van Everdingen WM, Zweerink A, Salden OAE, Cramer MJ, Doevendans PA, Engels EB, van Rossum AC, Prinzen FW, Vernooy K, Allaart CP, Meine M. Pressure-Volume Loop Analysis of Multipoint Pacing With a Quadripolar Left Ventricular Lead in Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4:881–889.
118. Singh JP, Fan D, Heist EK, Alabiad CR, Taub C, Reddy V, Mansour M, Picard MH, Ruskin JN, Mela T. Left ventricular lead electrical delay predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2006;3:1285–1292.
119. Gold MR, Leman RB, Wold N, Sturdivant JL, Yu Y. The effect of left ventricular electrical delay on the acute hemodynamic response with cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:624–630.
120. Gold MR, Birgersdotter-Green U, Singh JP, Ellenbogen KA, Yu Y, Meyer TE, Seth M, Tchou PJ. The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodeling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2011;32:2516–2524.
121. Roubicek T, Wichterle D, Kucera P, Nedbal P, Kupec J, Sedlakova J, Cerny J, Stros J, Kautzner J, Polasek R. Left Ventricular Lead Electrical Delay Is a Predictor of Mortality in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:1113–1121.
122. Murphy RT, Sigurdsson G, Mulamalla S, Agler D, Popovic ZB, Starling RC, Wilkoff BL, Thomas JD, Grimm RA. Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2006;97:1615–1621.
123. Fung JWH, Lam Y-Y, Zhang Q, Yip GWK, Chan WWL, Chan GCP, Chan JYS, Yu C-M. Effect of left ventricular lead concordance to the delayed contraction segment on echocardiographic and clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:530–535.
124. Becker M, Kramann R, Franke A, Breithardt O-A, Heussen N, Knackstedt C, Stellbrink C, Schauer P, Kelm M, Hoffmann R. Impact of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy on left ventricular remodeling. A circumferential strain analysis based on 2D echocardiography. *Eur Heart J.* 2007;28:1211–1220.
125. Becker M, Hoffmann R, Schmitz F, Hundemer A, Kühl H, Schauer P, Kelm M, Franke A. Relation of optimal lead positioning as defined by three-dimensional echocardiography to long-term benefit of cardiac resynchronization. *Am J Cardiol.* 2007;100:1671–1676.

126. Bleeker GB, Kaandorp TAM, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, de Roos A, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;113:969–976.
127. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, Steendijk P, Boersma E, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, van der Wall EE, Bax JJ. Extent of viability to predict response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2006;47:1565–1570.
128. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, Kaandorp TAM, de Roos A, Schalij MJ, van der Wall EE, Bax JJ. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99:657–660.
129. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, Steendijk P, Boersma E, Dibbets-Schneider P, Stokkel MPM, van der Wall EE, Bax JJ. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2007;28:33–41.
130. Taylor AJ, Elsik M, Broughton A, Cherayath J, Leet A, Wong C, Iles L, Butler M, Pflugler H. Combined dyssynchrony and scar imaging with cardiac magnetic resonance imaging predicts clinical response and long-term prognosis following cardiac resynchronization therapy. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2010;12:708–713.
131. Jansen AHM, Bracke F, van Dantzig JM, Peels KH, Post JC, van den Bosch HCM, van Gelder B, Meijer A, Korsten HHM, de Vries J, van Hemel NM. The influence of myocardial scar and dyssynchrony on reverse remodeling in cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2008;9:483–488.
132. Adelstein EC, Tanaka H, Soman P, Miske G, Haberman SC, Saba SF, Gorcsan J. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging on patient outcomes following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2011;32:93–103.
133. Leyva F, Foley PWX, Chalil S, Ratib K, Smith REA, Prinzen F, Auricchio A. Cardiac resynchronization therapy guided by late gadolinium-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:29.
134. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet J-P, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
135. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407–477.
136. Mele D, Agricola E, Galderisi M, Rigo F, Citro R, Dal Monte A, Della Valentina P, Calabrese A, Ferrari R, Study Group of Echocardiography, Italian Society of Cardiology. Echocardiographic myocardial scar burden predicts response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:702–708.
137. Becker M, Hoffmann R, Kühl HP, Grawe H, Katoh M, Kramann R, Bücken A, Hanrath P, Heussen N. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmural extent in chronic myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27:2560–2566.
138. Becker M, Lenzen A, Ocklenburg C, Stempel K, Kühl H, Neizel M, Katoh M, Kramann R, Wildberger J, Kelm M, Hoffmann R. Myocardial deformation imaging based on ultrasonic pixel tracking to identify reversible myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1473–1481.
139. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MSJ, Stewart WJ, Chamber Quantification Writing Group, American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee, European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440–1463.
140. Gorcsan J, Oyenuga O, Habib PJ, Tanaka H, Adelstein EC, Hara H, McNamara DM, Saba S. Relationship of echocardiographic dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010;122:1910–1918.



141. Hara H, Oyenuga OA, Tanaka H, Adelstein EC, Onishi T, McNamara DM, Schwartzman D, Saba S, Gorcsan J. The relationship of QRS morphology and mechanical dyssynchrony to long-term outcome following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2012;33:2680–2691.
142. Gorcsan J, Tanabe M, Bleeker GB, Suffoletto MS, Thomas NC, Saba S, Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1476–1483.
143. Gorcsan J. Echocardiographic assessment of ventricular dyssynchrony. *Curr Heart Fail Rep*. 2008;5:31–37.
144. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, Picard MH, Polk DM, Ragosta M, Ward RP, Weiner RB. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1126–1166.
145. Gorcsan J, Zareba W, Pouleur AC, Knappe D, Kutiyifa V, Moss AJ, Solomon SD. Baseline Radial Dyssynchrony by Speckle Tracking Echocardiography is Associated with Favorable Clinical Outcomes after Cardiac Resynchronization Therapy: Analysis from the MADIT-CRT Trial (Abstract). *Circulation*. 2012;126:A13288–A13288.
146. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, Read PA, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1509–1518.
147. Kydd AC, Khan FZ, Watson WD, Pugh PJ, Virdee MS, Dutka DP. Prognostic benefit of optimum left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy: follow-up of the TARGET Study Cohort (Targeted Left Ventricular Lead Placement to guide Cardiac Resynchronization Therapy). *JACC Heart Fail*. 2014;2:205–212.
148. Barra S, Yu E, Khan F, Dutka D, Virdee M. An individualized left ventricular lead-targeting strategy improves long-term survival of cardiac resynchronization therapy patients and influences the benefit of the implantable cardioverter-defibrillator: a long-term follow-up of the TARGET study. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2017;18:553–555.
149. Bertini M, Mele D, Malagù M, Fiorencis A, Toselli T, Casadei F, Cannizzaro T, Fragale C, Fucili A, Campagnolo E, Benea G, Ferrari R. Cardiac resynchronization therapy guided by multimodality cardiac imaging. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1375–1382.
150. Sommer A, Kronborg MB, Nørgaard BL, Poulsen SH, Bouchelouche K, Böttcher M, Jensen HK, Jensen JM, Kristensen J, Gerdes C, Mortensen PT, Nielsen JC. Multimodality imaging-guided left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1365–1374.
151. Helm RH, Byrne M, Helm PA, Daya SK, Osman NF, Tunin R, Halperin HR, Berger RD, Kass DA, Lardo AC. Three-dimensional mapping of optimal left ventricular pacing site for cardiac resynchronization. *Circulation*. 2007;115:953–961.
152. Salden OAE, Vernooij K, van Stipdonk AMW, Cramer MJ, Prinzen FW, Meine M. Strategies to Improve Selection of Patients Without Typical Left Bundle Branch Block for Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6:129–142.
153. Sabbag A, Morag Y, Beinart R, Bogdan S, Kuperstein R, Feinberg MS, Eldar M, Goldenberg I, Glikson M, Nof E. Do all intra-ventricular conduction defect ECG patterns respond equally to CRT? *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing*. 2020;58:87–94.
154. Stephansen C, Sommer A, Kronborg MB, Jensen JM, Nørgaard BL, Gerdes C, Kristensen J, Jensen HK, Fyenbo DB, Bouchelouche K, Nielsen JC. Electrically vs. imaging-guided left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: a randomized controlled trial. *Europace*. 2019;21:1369–1377.
155. Wisnoskey BJ, Varma N. Left ventricular paced activation in cardiac resynchronization therapy patients with left bundle branch block and relationship to its electrical substrate. *Heart Rhythm O2*. 2020;1:85–95.
156. van Everdingen WM, Zweerink A, Cramer MJ, Doevendans PA, Nguyễn UC, van Rossum AC, Prinzen FW, Vernooij K, Allaart CP, Meine M. Can We Use the Intrinsic Left Ventricular Delay (QLV) to Optimize the Pacing Configuration for Cardiac Resynchronization Therapy With a Quadripolar Left Ventricular Lead? *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e005912.

157. Singh JP, Berger RD, Doshi RN, Lloyd M, Moore D, Stone J, Daoud EG, ENHANCE CRT Study Group. Targeted Left Ventricular Lead Implantation Strategy for Non-Left Bundle Branch Block Patients: The ENHANCE CRT Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6:1171–1181.
158. Borgquist R, Carlsson M, Markstad H, Werther-Evaldsson A, Ostenfeld E, Roijer A, Bakos Z. Cardiac Resynchronization Therapy Guided by Echocardiography, MRI, and CT Imaging: A Randomized Controlled Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6:1300–1309.
159. Chalil S, Stegemann B, Muhyaldeen SA, Khadjooi K, Foley PW, Smith REA, Leyva F. Effect of posterolateral left ventricular scar on mortality and morbidity following cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2007;30:1201–1209.
160. Tedrow U, Maisel WH, Epstein LM, Soejima K, Stevenson WG. Feasibility of adjusting paced left ventricular activation by manipulating stimulus strength. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2249–2252.
161. Combes N, Combes S, Hausman P, Albenque JP, Boveda S, Marijon E. Slow conduction within lateral myocardial scar and response to cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2009;32:1479–1480.
162. Lambiase PD, Rinaldi A, Hauck J, Mobb M, Elliott D, Mohammad S, Gill JS, Bucknall CA. Non-contact left ventricular endocardial mapping in cardiac resynchronisation therapy. *Heart Br Card Soc*. 2004;90:44–51.
163. Rademakers LM, van Kerckhoven R, van Deursen CJM, Strik M, van Hunnik A, Kuiper M, Lampert A, Klersy C, Leyva F, Auricchio A, Maessen JG, Prinzen FW. Myocardial infarction does not preclude electrical and hemodynamic benefits of cardiac resynchronization therapy in dyssynchronous canine hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:361–368.
164. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, Gerstenblith G, Weiss RG, Marbán E, Tomaselli GF, Lima JAC, Wu KC. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2007;115:2006–2014.
165. Yokokawa M, Tada H, Toyama T, Koyama K, Naito S, Oshima S, Taniguchi K. Magnetic resonance imaging is superior to cardiac scintigraphy to identify nonresponders to cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2009;32 Suppl 1:S57-62.
166. Ascione L, Muto C, Iengo R, Celentano E, Accadia M, Rumolo S, D'Andrea A, Carreras G, Canciello M, Tuccillo B. End-diastolic wall thickness as a predictor of reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:1055–1061.
167. Taylor RJ, Umar F, Panting JR, Stegemann B, Leyva F. Left ventricular lead position, mechanical activation, and myocardial scar in relation to left ventricular reverse remodeling and clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy: A feature-tracking and contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study. *Heart Rhythm*. 2016;13:481–489.
168. Kockova R, Sedláček K, Wichterle D, Šikula V, Tintěra J, Jansová H, Pravečková A, Langová R, Krýže L, El-Husseini W, Seget'ová M, Kautzner J. Cardiac resynchronization therapy guided by cardiac magnetic resonance imaging: A prospective, single-centre randomized study (CMR-CRT). *Int J Cardiol*. 2018;270:325–330.
169. Kutiyafa V, Zareba W, McNitt S, Singh J, Hall WJ, Polonsky S, Goldenberg I, Huang DT, Merkely B, Wang PJ, Moss AJ, Klein H. Left ventricular lead location and the risk of ventricular arrhythmias in the MADIT-CRT trial. *Eur Heart J*. 2013;34:184–190.
170. Di Biase L, Gasparini M, Lunati M, Santini M, Landolina M, Boriani G, Curnis A, Bocchiardo M, Vincenti A, Denaro A, Valsecchi S, Natale A, Padeletti L, InSync/InSync ICD Italian Registry Investigators. Antiarrhythmic effect of reverse ventricular remodeling induced by cardiac resynchronization therapy: the InSync ICD (Implantable Cardioverter-Defibrillator) Italian Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1442–1449.
171. Haugaa KH, Marek JJ, Ahmed M, Ryo K, Adelstein EC, Schwartzman D, Saba S, Gorcsan J. Mechanical dyssynchrony after cardiac resynchronization therapy for severely symptomatic heart failure is associated with risk for ventricular arrhythmias. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:872–879.
172. Babic A, Odland HH, Gérard O, Samset E. Parametric ultrasound and fluoroscopy image fusion for guidance of left ventricle lead placement in cardiac resynchronization therapy. *J Med Imaging Bellingham Wash*. 2015;2:025001.
173. Salden OAE, van den Broek HT, van Everdingen WM, Mohamed Hoesein FAA, Velthuis BK, Doevendans PA, Cramer M-J, Tuinenburg AE, Leufkens P, van Slochteren FJ, Meine M. Multimodality imaging for

- real-time image-guided left ventricular lead placement during cardiac resynchronization therapy implantations. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35:1327–1337.
174. Behar JM, Mountney P, Toth D, Reiml S, Panayiotou M, Brost A, Fahn B, Karim R, Claridge S, Jackson T, Sieniewicz B, Patel N, O'Neill M, Razavi R, Rhode K, Rinaldi CA. Real-Time X-MRI-Guided Left Ventricular Lead Implantation for Targeted Delivery of Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3:803–814.
  175. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, Mao G, Vijayaraman P, Ellenbogen KA. Long-term outcomes of His bundle pacing in patients with heart failure with left bundle branch block. *Heart Br Card Soc*. 2019;105:137–143.
  176. Su L, Wang S, Wu S, Xu L, Huang Z, Chen X, Zheng R, Jiang L, Ellenbogen KA, Whinnett ZI, Huang W. Long-Term Safety and Feasibility of Left Bundle Branch Pacing in a Large Single-Center Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14:e009261.
  177. Wu S, Su L, Vijayaraman P, Zheng R, Cai M, Xu L, Shi R, Huang Z, Whinnett ZI, Huang W. Left Bundle Branch Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy: Nonrandomized On-Treatment Comparison With His Bundle Pacing and Biventricular Pacing. *Can J Cardiol*. 2021;37:319–328.
  178. Salden FCWM, Luermans JGLM, Westra SW, Weijs B, Engels EB, Heckman LIB, Lamerichs LJM, Janssen MHG, Clerx KJH, Cornelussen R, Ghosh S, Prinzen FW, Vernooij K. Short-Term Hemodynamic and Electrophysiological Effects of Cardiac Resynchronization by Left Ventricular Septal Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:347–359.
  179. Leclercq C, Burri H, Curnis A, Delnoy PP, Rinaldi CA, Sperzel J, Lee K, Calò L, Vicentini A, Concha JF, Thibault B. Cardiac resynchronization therapy non-responder to responder conversion rate in the more response to cardiac resynchronization therapy with MultiPoint Pacing (MORE-CRT MPP) study: results from Phase I. *Eur Heart J*. 2019;40:2979–2987.

## 11 Seznam zkratek

95%CI – 95% konfidenční interval (confidence interval)  
CMR – cardiovascular magnetic resonance  
CRT – srdeční resynchronizační léčba (cardiac resynchronization therapy)  
CRT-D – srdeční resynchronizační léčba s defibrilátorem (CRT-defibrillator)  
CRT-P – přístroj se srdeční resynchronizační léčbou bez defibrilačních schopností (CRT-pacemaker)  
CT – výpočetní tomografie (computed tomography)  
dP/dt – změna tlaku v čase  
EDV – end diastolický objem (volum)  
EF – ejekční frakce  
ESV – end systolický objem (volum)  
HR – poměr rizik (hazard ratio)  
ICD – implantabilní kardioverter defibrilátor (implantable cardioverter defibrillator)  
LAO – levá šikmá projekce (left anterior oblique)  
LBBB – blokáda levého raménka Tawarova (left bundle branch block)  
LGE – pozdní syčení na magnetické rezonanci srdce (late gadolinium enhancement)  
LK – levá komora  
MPP – multipolární stimulační elektrody (multipoint pacing)  
NYHA – New York Heart Association  
Q-LV – čas od Q vlny na QRS do aktivačního signálu na levokomorové elektrodě  
RAO – pravá šikmá projekce (right anterior oblique)  
Rb-PET – <sup>82</sup>Rubidiová pozitronová emisní tomografie  
RBBB – blokáda pravého raménka Tawarova (right bundle branch block)  
SPECT – jednofotonová emisní výpočetní tomografie (single photon emission computed tomography)  
SRS – klidové skóre zjizvení na SPECT (summed rest score)  
TDI – tkáňové dopplerovské mapování (tissue Doppler imaging)  
TSI – tkáňové dopplerovské barevné mapování synchronie (tissue synchronization imaging)  
UPMC – University of Pittsburgh Medical Center  
VO<sub>2</sub>max – maximální spotřeba kyslíku při zátěži

## 12 Seznam publikací autora

**Poznámka:** U publikace z roku 2021, kdy na Web of Science ještě není dostupný IF za 2021, je udán IF za 2020 v kurzívě.

### **Publikace s IF, vztahující se k tématu práce (12):**

1) **Marek JJ**, Saba S, Onishi T, Ryo K, Schwartzman D, Adelstein EC, Gorcsan J, 3rd. Usefulness of echocardiographically guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy in patients with intermediate QRS width and non-left bundle branch block morphology. *Am J Cardiol* 2014;113:107-16.

**(IF 2014; 3.276)**

2) Saba S, **Marek J**, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, Oyenuga OA, Onishi T, Soman P, Gorcsan J, 3rd. 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;6:427-34.

**(IF 2013; 5.945)**

3) Saba S, **Marek J**, Alam MB, Adelstein E, Schwartzman D, Jain S, Gorcsan J. Influence of QRS duration on outcome of death or appropriate defibrillator therapy by strategy of left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy recipients. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;41:211-5.

**(IF 2014; 4.468)**

4) Haugaa KH, **Marek JJ**, Ahmed M, Ryo K, Adelstein EC, Schwartzman D, Saba S, Gorcsan J, 3rd. Mechanical dyssynchrony after cardiac resynchronization therapy for severely symptomatic heart failure is associated with risk for ventricular arrhythmias. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:872-9.

**(IF 2014; 4.056)**

5) Sade LE, Saba S, **Marek JJ**, Onishi T, Schwartzman D, Adelstein EC, Soman P, Gorcsan J, 3rd. The association of left ventricular lead position related to regional scar by speckle-tracking echocardiography with clinical outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:648-56.

**(IF 2014; 4.056)**

6) Onishi T, Onishi T, **Marek JJ**, Ahmed M, Haberman SC, Oyenuga O, Adelstein E, Schwartzman D, Saba S, Gorcsan J, 3rd. Mechanistic features associated with improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy and their relation to long-term patient outcome. *Circ Heart Fail* 2013;6:685-93.

**(IF 2013; 5.945)**

7) Ahmed M, Gorcsan J, 3rd, **Marek J**, Ryo K, Haugaa K, D RL, Schwartzman D. Right ventricular apical pacing-induced left ventricular dyssynchrony is associated with a subsequent decline in ejection fraction. *Heart Rhythm* 2014;11:602-8.

**(IF 2014; 5.076)**

8) Tayal B, Gorcsan J, 3rd, Delgado-Montero A, **Marek JJ**, Haugaa KH, Ryo K, Goda A, Olsen NT, Saba S, Risum N, Sogaard P. Mechanical Dyssynchrony by Tissue Doppler Cross-Correlation is Associated with Risk for Complex Ventricular Arrhythmias after Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1474-81.  
(IF 2015; 4.254)

9) Delgado-Montero A, Tayal B, Goda A, Ryo K, **Marek JJ**, Sugahara M, Qi Z, Althouse AD, Saba S, Schwartzman D, Gorcsan J, 3rd. Additive Prognostic Value of Echocardiographic Global Longitudinal and Global Circumferential Strain to Electrocardiographic Criteria in Patients With Heart Failure Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9: e004241  
(IF 2016; 6.803)

10) Adelstein E, Alam MB, Schwartzman D, Jain S, **Marek J**, Gorcsan J, Saba S. Effect of echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy on mortality and risk of defibrillator therapy for ventricular arrhythmias in heart failure patients (from the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region [STARTER] trial). *Am J Cardiol* 2014;113:1518-22.  
(IF 2014; 3.276)

11) Onishi T, Saha SK, Ludwig DR, Onishi T, **Marek JJ**, Cavalcante JL, Schelbert EB, Schwartzman D, Gorcsan J, 3rd. Feature tracking measurement of dyssynchrony from cardiovascular magnetic resonance cine acquisitions: comparison with echocardiographic speckle tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:95.  
(IF 2013; 5.112)

12) Abu Daya H, Alam MB, Adelstein E, Schwartzman D, Jain S, **Marek J**, Gorcsan J, Saba S. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy in ischemic vs nonischemic cardiomyopathy patients. *Heart Rhythm* 2014;11:614-9.  
(IF 2014; 5.076)

**Publikace BEZ IF, vztahující se k tématu práce (3):**

1) **Marek J**, Gandalovicova J, Kejrova E, Psenicka M, Linhart A, Palecek T. Echocardiography and cardiac resynchronization therapy  
*COR ET VASA*; 58(3): E340-E351.

2) Gorcsan J, 3rd, **Marek JJ**, Onishi T. The Contemporary Role of Echocardiography in Improving Patient Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2012;5:462-472.

3) Bank AJ, Gage RM, **Marek JJ**, Onishi T, Burns KV, Schwartzman D, Saba S, Gorcsan J, 3rd. Mechanical dyssynchrony is additive to ECG criteria and independently associated with reverse remodeling and clinical response to cardiac resynchronisation therapy in patients with advanced heart failure. *Open Heart* 2015;2:e000246.

**Publikace s IF, nevztahující se k tématu práce (14):**

1) **Marek J**, Kuchynka P, Mikulenska V, Palecek T, Sikora J, Hulkova H, Lambert L, Linkova H, Zemanek D, Tesarova M, Linhart A, Zeman J, Magner M. Combined valve replacement

and aortocoronary bypass in an adult mucopolysaccharidosis type VII patient. *Cardiovasc Pathol.* Jan-Feb 2021;50:107297.  
**(IF 2020; 2.185)**

**2) Marek J, Lubanda JC, Cifkova R, Kuchynka P, Golan L, Nemcek E, Linhart A.** Normative reference ranges for echocardiographic chamber dimensions in a healthy Central European population: results from the Czech post-MONICA survey. *Cardiovasc Ultrasound.* 2019 Oct 30;17(1):22  
**(IF 2019; 2.051)**

**3) Marek J, Palecek T, Magne J, Lavergne D, Boulogne C, Fadel BM, Jaccard A, Linhart A, Mohty D.** Comparison of echocardiographic parameters in Fabry cardiomyopathy and light-chain cardiac amyloidosis. *Echocardiography* 2018;35:1755-1763.  
**(IF 2018; 1.287)**

**4) Cavalcante JL, Marek J, Sheppard R, Starling RC, Mather PJ, Alexis JD, Narula J, McNamara DM, Gorcsan J, 3rd.** Diastolic function improvement is associated with favourable outcomes in patients with acute non-ischemic cardiomyopathy: insights from the multicentre IMAC-2 trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1027-35.  
**(IF 2016; 5.99)**

**5) Rob D, Marek J, Dostalova G, Golan L, Linhart A.** Uric Acid as a Marker of Mortality and Morbidity in Fabry Disease. *PLoS One* 2016;11:e0166290.  
**(IF 2016; 2.806)**

**6) Lambert L, Marek J, Fingrova Z, Havranek S, Kuchynka P, Cerny V, Simek J, Burgetova A.** The predictive value of cardiac morphology for long-term outcome of patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2018;12:418-424.  
**(IF 2017; 3.316)**

**7) Rucka D, Marek J, Rucklova Z, Lubanda JC, Havranek S, Skvaril J, Varejka P, Chochola M, Karetova D, Korinek J, Linhart A.** Arterial stiffening contributes to impairment of cerebrovascular reactivity in patients with coronary artery disease without carotid stenosis. *Physiol Res* 2015;64:335-43.  
**(IF 2015; 1.643)**

**8) Fingrova Z, Marek J, Havranek S, Lambert L, Kuchynka P, Linhart A.** 3D electroanatomical mapping is less sensitive to atrial remodeling in estimation of true left atrial volume than echocardiography. *BMC Med Imaging* 2018;18:32.  
**(IF 2018; 1.622)**

**9) Fikrle M, Palecek T, Marek J, Kuchynka P, Linhart A.** Simplified apical four-chamber view evaluation of relative apical sparing of longitudinal strain in diagnosing AL amyloid cardiomyopathy. *Echocardiography* 2018;35:1764-1771.  
**(IF 2018; 1.287)**

**10) Cerny V, Kuchynka P, Marek J, Lambert L, Masek M, Palecek T, Ambroz D, Linhart A, Danes J.** Utility of cardiac CT for evaluating delayed contrast enhancement in dilated cardiomyopathy. *Herz* 2017;42:776-780.  
**(IF 2017; 0.936)**

11) Blauwet LA, Delgado-Montero A, Ryo K, **Marek JJ**, Alharethi R, Mather PJ, Modi K, Sheppard R, Thohan V, Pisarcik J, McNamara DM, Gorcsan J, 3rd. Right Ventricular Function in Peripartum Cardiomyopathy at Presentation Is Associated With Subsequent Left Ventricular Recovery and Clinical Outcomes. *Circ Heart Fail* 2016;9.

(IF 2016; 6.372)

12) Podzimkova J, Palecek T, Kuchynka P, **Marek J**, Danek BA, Jachymova M, Kalousova M, Zima T, Linhart A. Plasma osteopontin levels in patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Herz* 2017.

(IF 2017; 0.936)

13) Lubanda JC, Chochola M, Mlcek M, Neuzil P, **Marek J**, Havranek S, Kuchynkova S, Fingrova Z, Huang KA, Linhart A. The effect of renal denervation in an experimental model of chronic renal insufficiency, The REMnant kidney Denervation In Pigs study (REDIP study). *J Transl Med* 2017;15:215.

(IF 2017; 4.197)

14) McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, Damp J, Hsich E, Ewald G, Modi K, Alexis JD, Ramani GV, Semigran MJ, Haythe J, Markham DW, **Marek J**, Gorcsan J, 3rd, Wu WC, Lin Y, Halder I, Pisarcik J, Cooper LT, Fett JD; for the IPAC Investigators. Clinical Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:905-14.

(IF 2015; 17.759)

**Publikace BEZ IF, nevztahující se k tématu práce (3):**

1) **Marek J**, Linhart A, Rucklova Z, Haber J, Korinek J. [Cardiotoxicity of cancer therapy]. *Vnitr Lek* 2011;57:472-84.

2) Votavova R, Linhartova A, Korinek J, **Marek J**, Linhart A. Echocardiography in coronary artery disease. *COR ET VASA*; 57 (6): E408-E418.

3) Kuchynka P; Lambert L, Cerny V, **Marek J**, Ambroz D, Danek BA, Linhart A. Coronary CT angiography. *COR ET VASA*; 57 (6): E425-E432.