



Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

**Studium klinického vlivu různých forem
srdeční resynchronizační terapie u pacientů
s chronickým srdečním selháním**

MUDr. Lucie Burianová (roz. Popová)

Praha 2011

Doktorské studijní programy v biomedicíně

*Univerzita Karlova v Praze
a Akademie věd České republiky*

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště: Klinika kardiologie, Institut klinické
a experimentální medicíny

Školitel: Prof. MUDr. Josef Kautzner CSc., FESC

Konsultant (byl – li): -

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

OBSAH:

ABSTRAKT.....	4
ABSTRACT.....	5
1. ÚVOD.....	6
2. CÍLE.....	9
3. MATERIÁL A METODIKA.....	9
3.1 Soubor nemocných.....	9
3.2 Vstupní vyšetření před implantací přístroje pro SRL.....	10
3.3 Sledování po výkonu.....	10
3.4 Celkové hodnocení odpovědi na léčbu a "responder skore".....	11
3.5 Dlouhodobé prognostické sledování.....	11
3.6 Statistická analýza.....	11
4. VÝSLEDKY.....	12
4.1 Charakteristika zařazených pacientů.....	12
4.2 Vývoj klinického stavu pacientů během ročního sledování.....	12
4.3 Změny ve velikosti a funkci levé komory, známky remodelace.....	13
4.4 Vývoj parametrů dyssynchronie	15
4.5 Responder skore.....	15
4.6 Dlouhodobé prognostické sledování.....	16
4.7 Volumetrie levé komory dle kontrastní echokardiografie a CT angiografie.....	16
5. DISKUSE.....	18
5.1 Klinické proměnné, známky remodelace levé komory.....	18
5.2 Hodnocení parametrů dyssynchronie.....	20
5.3 Porovnání kontrastní echokardiografie a CT angiografie.....	22
5.4 Limity.....	24
6. ZÁVĚRY.....	24
7. POUŽITÁ LITERATURA.....	25
8. SEZNAM ZKRATEK.....	33
Publikace autora.....	34

ABSTRAKT:

Úvod: Srdeční resynchronizační léčba (SRL) pomocí biventrikulární stimulace (BiV) u pacientů s těžkým chronickým srdečním selháním (CHSS) snižuje mortalitu, zlepšuje kvalitu života a vede k reverzní remodelaci postiženého srdce. Hemodynamické a krátkodobé klinické studie naznačují, že obdobný efekt jako stimulace BiV by mohla mít i samotná levokomorová stimulace.

Cíl: Porovnat účinek BiV a levokomorové stimulace u pacientů s CHSS při dilatační kardiomyopatii včetně sledování známek dyssynchronie a remodelace levé komory. V metodické podstudii porovnat objemy levé komory získané pomocí 2-dimenzionální echokardiografie s použitím kontrastní látky (K-ECHO) a CT angiografie.

Metody: Pacienti indikovaní k SRL byli randomizováni k BiV nebo levokomorové stimulaci. Po zahájení SRL byli po dobu jednoho roku každé 3 měsíce sledováni klinicky a echokardiograficky. Čtyři roky od počátku studie byla dohledána data svědčící o nepříznivém průběhu. Byly porovnány výsledky objemu a ejekční frakce levé komory (EF LK) provedené pomocí K-ECHO a CT angiografie.

Výsledky: Zařadili jsme celkem 33 pacientů. V obou skupinách došlo ke zlepšení klinického stavu, více u pacientů s BiV stimulací. Znamky reverzní remodelace byly významně více vyjádřené též u BiV stimulace- EF LK střední rozdíl $12,5 \pm 2,6\%$ vs. $5,1 \pm 2,0\%$ ve skupině s levokomorovou stimulací ($p < 0,01$), enddiastolický rozměr levé komory střední rozdíl $8,7 \pm 1,8\text{mm}$ respektive $5,1 \pm 1,8\text{mm}$ ($p < 0,05$). Do čtyř let od počátku studie zemřeli celkem 4 pacienti- 3 s levokomorovou stimulací z kardiovaskulárních příčin, 1 pacient s BiV stimulací z jiné příčiny. K-ECHO v porovnání s CT angiografií nadhodnocuje EF LK ($23 \pm 7\%$ versus $17 \pm 8\%$, $p < 0.001$) a podhodnocuje objemy levé komory (enddiastolický objem levé komory $286 \pm 90\text{ml}$ versus $374 \pm 137\text{ml}$, endsystolický objem levé komory $223 \pm 83\text{ml}$ versus $316 \pm 127\text{ml}$, $p < 0.001$).

Závěr: V obou skupinách došlo ke zlepšení klinických parametrů a ke známkám reverzní remodelace, toto zlepšení bylo významně více vyjádřené ve skupině s BiV stimulací. Dlouhodobá prognostická studie naznačuje vyšší riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin při levokomorové stimulaci. K-ECHO v porovnání s CT angiografií nadhodnocuje EF LK a podhodnocuje objemy levé komory.

ABSTRACT:

Introduction: Biventricular (BiV) pacing decreases mortality and improves quality of life of patients with severe heart failure. Haemodynamic and short time clinical studies suggest that isolated leftventricular pacing could have the same effect.

Aims: Compare the effect of BiV and leftventricular pacing by subjects with dilated cardiomyopathy and severe heart failure with the attention to signs of dyssynchrony and remodeling of the left chamber. In methodical substudy compare the results of left chamber volumes and ejection fraction (EF LK) measured by CT angiography and 2-dimensional echocardiography with use of contrast agent (K-ECHO).

Methods: Patients indicated for cardiac resynchronization therapy were randomized for either BiV or leftventricular pacing. After implantation of the device they were examined clinically and by echocardiography every 3 months in the period of one year. Four years from the onset of the study the major adverse events in both groups were evaluated. The results of left chamber volumes and EF LK measured by K-ECHO and CT angiography were compared.

Results: We enrolled 33 patients. We found clinical improvement in both groups but more in the group with BiV pacing. Reverse remodeling was also more pronounced in BiV group- EF LK improved in BiV group for $12,5 \pm 2,6\%$ vs. $5,1 \pm 2,0\%$ in the group with leftventricular pacing ($p < 0,01$), main difference of left ventricular enddiastolic diameter in BiV group was $8,7 \pm 1,8\text{mm}$ versus $5,1 \pm 1,8\text{mm}$ in the group with leftventricular pacing ($p < 0,05$). During 3 year follow-up 4 patients died- 3 cardiovascular deaths occurred in the group with leftventricular pacing, 1 non-cardiovascular death in BiV group. In comparison with CT angiography K-ECHO overestimates the EF LK ($23 \pm 7\%$ versus $17 \pm 8\%$, $p < 0.001$) and underestimates volumes of the left chamber (LVEDV $286 \pm 90\text{ml}$ versus $374 \pm 137\text{ml}$, LVESV $223 \pm 83\text{ml}$ versus $316 \pm 127\text{ml}$, $p < 0.001$)

Conclusion: Clinical improvement and reverse remodeling was more pronounced in the group with BiV pacing. Long time follow-up suggests higher risk of cardiovascular death in the group with leftventricular pacing. In comparison with CT angiography echocardiography overestimates the EF and underestimates volumes of the left chamber.

1. ÚVOD

Srdeční resynchronizační léčba (SRL) pomocí biventrikulární (BiV) stimulace je účinnou léčbou u pacientů s chronickým srdečním selháním (CHSS). SRL zlepšuje kvalitu života nemocných, snižuje počet hospitalizací pro srdeční selhání [1,2], vede k reverzní remodelaci levé komory (tj. zmenšení velikosti levé komory srdeční a zlepšení její systolické funkce) [3] a především snižuje mortalitu pacientů s CHSS [4,5].

Cílem SRL je napravit dyssynchronii srdeční, která je do různé míry vyjádřena u pacientů se srdečním selháním, a tím zlepšit srdeční funkci. Jedná se o dyssynchronii elektrickou a o dyssynchronii mechanickou. Elektrická dyssynchronie je dána poruchou vedení elektrického vzruchu od sinusového uzlu až do svaloviny komor. Za normálních okolností se šíří elektrický signál převodním systémem srdečním. Po aktivaci pravokomorové části septa se aktivuje levá komora a to od hrotu k bazi a k laterální stěně (během cca 50- 80 ms). U pacientů s CHSS a blokádou Tawarova raménka se signál šíří do značné míry svalovými vlákny pracovního myokardu, a tedy pomaleji. Při blokádě levého Tawarova raménka (BLRT) se vzruch šíří z anterolaterální části pravé komory pomalu přes septum, poté přes přední stěnu k hrotu a nakonec dochází k aktivaci bazální části posterolaterální stěny (cca 80- 150 ms od počáteční aktivace septa) [6,7]. U pacientů s blokádou pravého Tawarova raménka (BPRT) dochází nejprve k aktivaci levokomorového septa s pomalým transeptálním převodem na pravou komoru. Levá komora může být aktivována normálně nebo též s určitým zpožděním [6]. Tato elektrická dyssynchronie bývá do značné míry spojena s dyssynchronií mechanickou. Může být vyjádřena mezi síněmi a komorami, mezi komorami nebo uvnitř levé komory. Ve zdravém srdci se levá a pravá komora stahuje prakticky simultánně. Při BLRT je výtok z levé komory zpožděn o 50-70 ms proti výtoku z pravé komory, a to v důsledku zpomaleného mezikomorového vedení vzruchu (interventrikulární dyssynchronie). Kromě toho je BLRT často spojen s nitrokomorovou (intraventrikulární) dyssynchronií levé komory, tj. poruchou časování kontrakce septa vůči laterální stěně [8]. Výsledná kontrakce levé komory je neefektivní, snižuje dále ejekční frakci (EF LK) a zvyšuje energetické nároky. Současně dochází ke zkrácení diastoly levé komory a ke zhoršení mitrální

regurgitace [9,10]. Je prokázáno, že intraventrikulární dyssynchronie je nezávislým prediktorem závažnosti onemocnění a rizika závažné srdeční příhody (smrt, nutnost transplantace srdce) [11,12]. Při BPRT je rozšíření komplexu QRS obvykle spojeno s menším stupněm nitrokomorové dyssynchronie levé komory. Určitý stupeň mechanické dyssynchronie může být přítomen i u pacientů s relativně štíhlým komplexem QRS. Vysvětlením pro tyto případy může být přítomnost poinfarktové jizvy, ischemie myokardu nebo přítomnost intraventrikulární dyssynchronie levé komory při krátkém času aktivace pravé komory. Chronická mechanická dyssynchronie vede k elektrofyziologické remodelaci a k regionálním změnám v molekulární expresi, což může nadále zhoršovat funkci komory a též zvyšovat pravděpodobnost vzniku arytmií [13]. Cílem SRL je napravit jak mezikomorovou, tak i nitrokomorovou dyssynchronii a tím zlepšit funkci levé komory a symptomatologii pacientů s CHSS. Zda dovede SRL zvrátit i molekulární a buněčné mechanismy rozvíjející se u CHSS zatím není zcela jisté, avšak k určitému ovlivnění jistě dochází. Některé studie prokázaly z nálezů intramyokardiální biopsie signifikantní pokles objemové frakce kolagenu, snížení exprese tumor necrosis faktoru alfa a apoetického indexu [14]. Jiné studie ověřily, že SRL vede k zlepšení funkce levé komory bez současného vzestupu spotřeby kyslíku v myokardu [15]. To je zásadní rozdíl od léčby katecholaminy, které zlepšují kontraktilitu myokardu na úkor vzestupu spotřeby kyslíku. V neposlední řadě existují studie, které dokumentují možnou úpravu významné systolické dysfunkce levé komory v důsledku zavedení SRL [3,16].

SRL je stále relativně novou metodou a řada principů a mechanismů zůstává zatím neobjasněna. Důležité je, že asi u 30% pacientů indikovaných k implantaci podle konvenčních kritérií nedochází po zahájení léčby k očekávanému zlepšení klinického stavu a zlepšení srdeční funkce. Proto probíhá řada studií s cílem upřesnit indikační kritéria a zabránit tak zbytečným implantacím u nemocných, kteří mají malou pravděpodobnost na léčbu příznivě zareagovat. Také se intenzivně studují různé možnosti nastavení přístroje a různé typy stimulačních programů ve snaze zvýšit procento responderů a maximalizovat pozitivní efekt léčby [17]. Jednou z možností zvýšení počtu responderů by mohla být samotná levokomorová stimulace spouštěná síněmi.

Podkladem úvah o možném využití levokomorové stimulace jsou data získaná z hemodynamických a akutních echokardiografických studií. Hemodynamické studie prokázaly, že levokomorová stimulace vede k obdobnému zlepšení jako stimulace BiV. Dochází při ní ke zvýšení srdečního výdeje, zvýšení systémového tlaku a parametru dP/dt , který je měřítkem kontraktility levé komory [18-20]. Ve studii z našeho pracoviště byl naměřen při zátěžové echokardiografii dokonce signifikantně vyšší srdeční výdej při samotné levokomorové stimulaci v klidu a při menší intenzitě zátěže a to zejména u pacientů s dilatační kardiomyopatií. Při vyšších intenzitách poté již tento rozdíl nebyl signifikantní, byť trend k vyššímu srdečnímu výdeji při levokomorové stimulaci přetrvával [21]. Podle Bordacharovy akutní echokardiografické studie je kontrakce levé komory při levokomorové stimulaci více homogenní a podstatně delší, což by mohlo vysvětlit obdobné hemodynamické zlepšení navzdory rozdílům v elektrické aktivaci při levokomorové a BiV stimulaci [22]. Důležité je též zjištění, že zlepšení mechanické dyssynchronie a funkce levé komory není podmíněno současným zlepšením elektrické dyssynchronie [20, 23].

Možným vysvětlením obdobného klinického zlepšení při síněmi spouštěné levokomorové stimulaci je fúze stimulační vlny se spontánním vedením přes pravé raménko Tawarovo. Časnou aktivací laterální stěny lze docílit resynchronizace kontrakce levé komory, což vede k zlepšení EF LK a poklesu mitrální regurgitace [23,24]. U pacientů s fibrilací síní a ablací AV junkce k této fúzi nedochází. Proto u nich má BiV stimulace v porovnání se samotnou levokomorovou stimulací lepší výsledky [25,26]. Dalším možným vysvětlením může být, že stimulací navozená preexcitace levé komory vede k jejímu dřívějšímu plnění oproti komoře pravé. To vede k prodloužení plnicí fáze, redukcii mitrální regurgitace a ke zvýšení tepového objemu [27]. Také skutečnost, že levokomorová stimulace vede ke snížení spotřeby kyslíku v myokardu, má pravděpodobně svůj vliv [15].

Původní úvaha také byla, že v případě průkazu srovnatelného působení obou typů stimulace by bylo možné u některých pacientů užití standardního dvoudutinového kardiostimulátoru s dvěma elektrodami místo kardiostimulátoru umožňujícího BiV stimulaci s implantací 3 elektrod, čímž by se snížily náklady na SRL, snížila by se radiační zátěž při výkonu a

riziko mechanických komplikací [28]. V současné době, kdy je u velkého procenta nemocných implantován systém umožňující SRL současně s funkcí kardioverteru-defibrilátoru tato potencionální výhoda částečně ztrácí na významu.

2. CÍLE

Vzhledem k výše popsaným poznatkům bylo cílem našeho projektu porovnat krátkodobý i dlouhodobý účinek BiV a levokomorové stimulace v randomizované studii, a to u přesně definované skupiny pacientů s CHSS při dilatační kardiomyopatii. Kromě hodnocení klinického stavu nemocných byla ověřována i bezpečnost levokomorové stimulace a sledován vývoj echokardiografických parametrů, které posuzují stupeň remodelace levé komory a komorové dyssynchronie. Remodelace levé komory byla posuzována i pomocí CT angiografie. V metodické podstudii jsme porovnávali výsledky získané pomocí echokardiografie a CT angiografie a analyzovali reprodukovatelnost měření velikosti a funkce levé komory.

3. MATERIÁL A METODIKA

3.1 Soubor nemocných

Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 18-75 let s CHSS při idiopatické dilatační kardiomyopatii, kteří byli symptomatictí námahovou dušností NYHA III-IV navzdory optimalizované farmakologické léčbě CHSS minimálně v posledních 3 měsících. Pacienti měli echokardiograficky popsanou EF LK < 30% s konečným diastolickým rozměrem (LVEDD) > 60mm. Byli zařazováni pouze pacienti se sinusovým rytmem a s vyjádřenou poruchou vedení nitrokomorového vzruchu s komplexem QRS > 150msec. Před zařazením do studie podepsali všichni pacienti informovaný souhlas se vstupem do studie. Nezařazovali jsme pacienty s těžkým srdečním selháním vyžadujícím podporu katecholaminy, pacienty s chronickou fibrilací síní, pacienty po operaci srdeční chlopně a pacienty s již implantovaným kardiostimulátorem z bradykardické indikace. Dále nebyli do studie zařazeni pacienti se závažnými dalšími onemocněními, které by ovlivňovaly prognózu nemocného.

3.2 Vstupní vyšetření před implantací přístroje pro SRL

Pacienti splňující vstupní kritéria do studie byli komplexně kardiologicky vyšetřeni na našem pracovišti. Bylo provedeno klinické vyšetření pacienta, EKG, spiroergometrie a šestiminutový test chůze (6WT). Kvalita života byla zhodnocena pomocí Minnesotského dotazníku pro pacienty se srdečním selháním (QOL). Dále bylo provedeno transthorakální echokardiografické vyšetření k posouzení funkce a velikosti srdečních oddílů a ke stanovení stupně dyssynchronie komorové kontrakce. Atrioventrikulární dyssynchronie byla popsána pomocí délky diastolického plnicího času (DFT). Mezikomorové zpoždění (IVD) jsme použili jako parametr vyjadřující stupeň interventrikulární dyssynchronie. Intraventrikulární dyssynchronie byla hodnocena podle pulzního, eventuelně barevného tkáňového dopplerovského vyšetření.

Pokud tato vyšetření potvrdila splnění vstupních kritérií, s pacientem bylo diskutováno zařazení do studie. Po podpisu informovaného souhlasu pacientem byla provedena CT angiografie a 2-dimenzionální echokardiografické vyšetření s použitím kontrastní látky (K-ECHO) k posouzení velikosti levé komory a její kontraktility.

3.3 Sledování po výkonu

Po úspěšné implantaci byl pacient randomizován a zařazen do jedné či druhé větve studie a zvolený režim byl naprogramován přímo na implantačním sále. Nemocný ani ošetřující kardiolog nebyl seznámen s tím, který režim byl u pacienta naprogramován. Druhý den po výkonu byla provedena optimalizace atrio-ventrikulárního zpoždění pomocí dopplerovské echokardiografie za sledování „velocity time integral“ v oblasti výtokového traktu levé komory. První klinická kontrola s kontrolou přístroje proběhla standardně 6 týdnů po implantaci. Následně byli pacienti sledováni v tříměsíčních intervalech po dobu jednoho roku (při obtížích dle potřeby častěji). Při každé plánované kontrole bylo provedeno klinické vyšetření s posouzením stavu kardiální kompenzace a aktuální farmakologické léčby, EKG, spiroergometrie, 6WT a vyplněn dotazník kvality života. Dále bylo provedeno echokardiografické vyšetření k posouzení vývoje velikosti a funkce levé komory a známek komorové dyssynchronie. V jednoročním odstupu bylo provedeno komplexní vyšetření shodné s vyšetřením

vstupním, včetně CT angiografie. Po této době byli pacienti dále sledováni a stimulační režim byl ponechán dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

3.4 Celkové hodnocení odpovědi na léčbu a "responder skóre"

K jasnějšímu popisu odpovědi na SRL jsme spočítali součet bodů vypovídajících o kladné odezvě na léčbu (responder skóre). Body byly přiděleny u každého pacienta za každý z těchto parametrů při jeho zlepšení: zlepšení EF LK o alespoň 5%, zmenšení LVEDD o nejméně 5mm, zlepšení symptomatologie dle NYHA o minimálně jeden stupeň, zlepšení maximální aerobní kapacity při spiroergometrii ($VO_2\max$) alespoň o 10% a prodloužení ušlé vzdálenosti při 6WT o alespoň 10%. Posléze jsme porovnali průměrný počet bodů přidělených na jednoho pacienta v jednotlivých skupinách. Vyšší počet bodů svědčí pro větší úspěch terapie. [16]

3.5 Dlouhodobé prognostické sledování

Po čtyřech letech od začátku studie byla vyhodnocena data o klinickém průběhu a byly především sledovány známky nepříznivého průběhu (úmrtí, zařazení na čekací listinu k transplantaci srdce, nutnost upgrade jejich přístrojokardiostimulátoru na kardioverter-defibrilátor) v období následujícím po ukončení 12 měsíců sledování v rámci studie. Tato data byla doplněna z několika zdrojů- z databáze našeho pracoviště, informace z jiných zdravotnických zařízení, od obvodních kardiologů pacienta, v několika případech přímo od pacienta či jeho rodiny. [16]

3.6 Statistická analýza

Výsledky jsou vyjádřeny jako aritmetický průměr \pm SD. Pro porovnání demografických dat byl použit t-test u spojitých proměnných a Fisherův exaktní test pro porovnání diskrétních proměnných. K porovnání vstupních klinických parametrů a hodnot v průběhu a na konci sledování pacientů byl použit párový t-test. Za statisticky významnou byla považována hodnota $p < 0,05$.

Při porovnávání výsledků CT a echokardiografie v posouzení velikosti levé komory byl použit Pearsonův korelační koeficient a lineární regresní model. Dále byla použita Blandt-Altmanova analýza k porovnání kvantitativních dat z echokardiografického a CT vyšetření [29]. Byly spočítány

intraclass korelační koeficienty (ICC) k popisu variability výsledků u opakovaných vyšetření různými vyšetřujícími a u opakovaných vyšetření jedním vyšetřujícím.

4. VÝSLEDKY

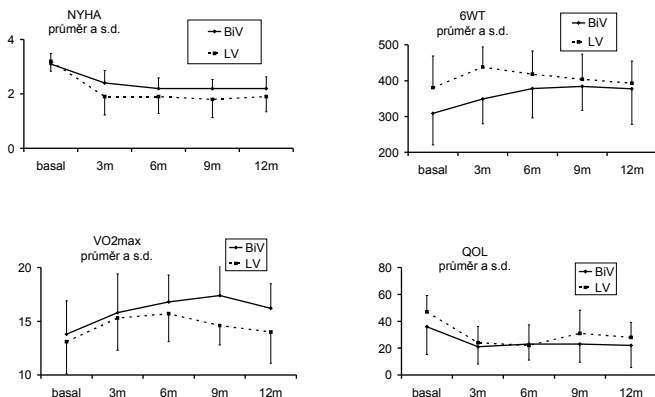
4.1 Charakteristika zařazených pacientů

Do studie bylo zařazeno 33 pacientů. Vstupní charakteristiky v obou skupinách se významně nelišily. Roční sledování dle protokolu studie dokončilo 29 pacientů. Ve skupině s BiV stimulací jeden pacient zemřel po autonehodě 4 měsíce po zařazení do studie (autonehoda nezaviněna pacientem), jeden pacient byl zařazen vzhledem ke zhoršujícímu se klinickému stavu na čekací listinu transplantace srdce a v 7. měsíci sledování byla transplantace provedena. U jedné pacientky z těžší skupiny byla z klinických důvodů při kontrole přístroje v 6. měsíci po implantaci změněna programace na levokomorovou. Ze skupiny pacientů s levokomorovou stimulací nedokončil plánované jednorocní sledování jeden pacient, který požádal o vyřazení ze studie vzhledem k nekardiálním zdravotním obtížím, které mu neumožnily absolvování kontroly 12 měsíců po implantaci přístroje.

4.2 Vývoj klinického stavu pacientů během ročního sledování

V obou skupinách došlo během sledování ke zlepšení příznaků srdečního selhání a ke zlepšení tolerance zátěže. Na obrázku č. 1 je graficky znázorněn vývoj základních klinických parametrů (NYHA, 6WT, VO₂max, QOL) ve zkoumaných skupinách v 3 měsíčních intervalech sledování. Při přímém porovnání vstupních výsledků a výsledků ve 12. měsíci pozorujeme lepší výstupy u pacientů s BiV stimulací. U pacientů v této skupině došlo ke statisticky významnému zlepšení ve všech zkoumaných klinických parametrech kromě 6WT. V tomto parametru došlo též ke zlepšení, ale toto zlepšení nedosáhlo statistické významnosti. Ve skupině s levokomorovou stimulací došlo ke statisticky významnému zlepšení pouze v NYHA a QOL. Při porovnání výstupních výsledků ve studovaných skupinách došlo u pacientů s levokomorovou stimulací pouze v jediném parametru k většímu zlepšení než u pacientů s BiV stimulací- a to v NYHA. Rozdíl mezi skupinami nedosáhl statistické významnosti. [16]

Obrázek č. 1 Vývoj základních klinických parametrů během ročního sledování ve skupině s BiV, respektive s levokomorovou (LV) stimulací

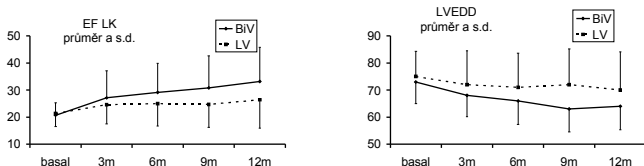


4.3 Změny ve velikosti a funkci levé komory, známky remodelace

Oba způsoby stimulace vedly k redukci velikosti levé komory a k vzestupu EF LK. Obrázek č. 2 znázorňuje vývoj EF LK a LVEDD hodnocených při pravidelných echokardiografických vyšetřeních v 3měsíčních odstupech.

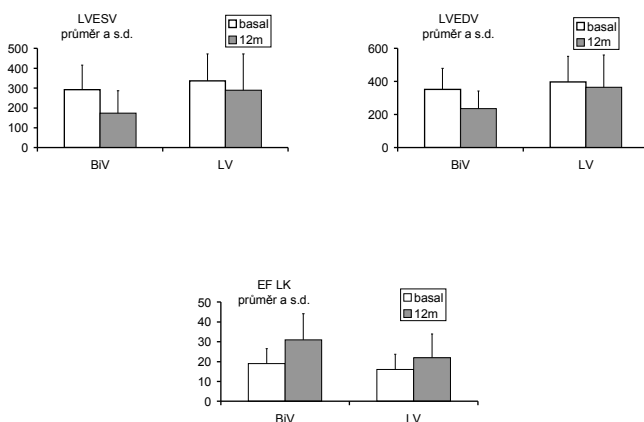
Podle konvenční echokardiografie došlo po 12 měsících sledování k statisticky signifikantně významnějšímu zlepšení EF LK i LVEDD ve skupině s BiV stimulací- EF LK střední rozdíl $12,5 \pm 2,6\%$ vs. $5,1 \pm 2,0\%$ ve skupině s levokomorovou stimulací ($p=0,01$). Pro LVEDD střední rozdíl $8,7 \pm 1,8\text{mm}$ respektive $5,1 \pm 1,8\text{mm}$ ($p=0,05$). [16]

Obrázek č. 2 Vývoj EF LK a LVEDD při BiV, respektive levokomorové (LV) stimulaci v průběhu jednoho roku (výsledky konvenční echokardiografie)



Podle provedené CT angiografie před implantací přístroje a 12 měsíců po jeho implantaci se zmenšil u obou typů stimulace jak endsystolický objem levé komory (LVESV) tak enddiastolický objem levé komory (LVEDV) se signifikantně lepšími výstupy u pacientů s BiV stimulací. Ejekční frakce se též zlepšila v obou skupinách, rozdíl v nárůstu nicméně nebyl statisticky významný mezi skupinami (obrázek č. 3).

Obrázek č. 3 Porovnání vstupních hodnot LVESV, LVEDV a EF LK a hodnot změřených po jednom roce BiV, respektive levokomorové (LV) stimulace (výsledky CT angiografie)

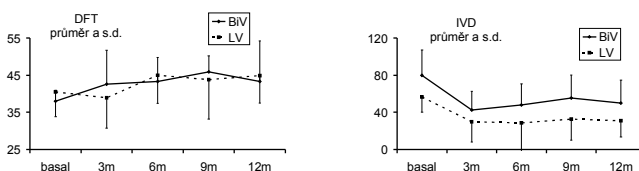


4.4 Vývoj parametrů dyssynchronie

Elektrická dyssynchronie byla po 12 měsících sledování vyjádřena signifikantně více ve skupině s levokomorovou stimulací. Šíře stimulovaného QRS byla v této skupině 163 ± 21 ms, ve skupině s BiV stimulací to bylo pouze 146 ± 22 ms ($p=0.04$).

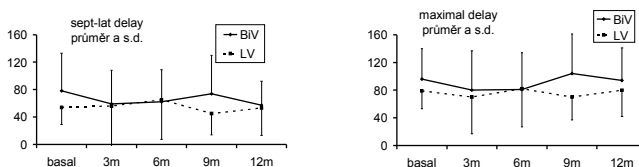
Po jednom roce byla atrioventrikulární dyssynchronie zlepšena v obou skupinách. Nicméně k signifikantnímu prodloužení DFT došlo pouze u pacientů s levokomorovou stimulací. Interventrikulární dyssynchronie popsaná pomocí IVD se za rok zmenšila signifikantně v obou skupinách (obrázek č. 4)

Obrázek č. 4 Vývoj parametru atrioventrikulární dyssynchronie (vlevo), parametru pro interventrikulární dyssynchronii (vpravo)



Ani v jedné ze sledovaných skupin nedošlo během ročního sledování k signifikantnímu zlepšení intraventrikulární dyssynchronie (obrázek č. 5).

Obrázek č. 5 Vývoj intraventrikulární dyssynchronie během ročního sledování



4.5 Responder score

Ke komplexnějšímu popisu odpovědi na terapii v jednotlivých zkoumaných skupinách pacientů jsme spočítali skóre

(viz metody). I při tomto hodnocení byly výstupy BiV stimulace lepší. Průměr $3,25 \pm 0,32$ bodů ve skupině s BiV stimulací, vs. $2,35 \pm 0,31$ bodů ve skupině s LV stimulací ($p=0,06$). [16]

4.6 Dlouhodobé prognostické sledování

Po 4 letech od započetí studie byla retrospektivně dohledána data o dalším vývoji zdravotního stavu pacientů a provedena průřezová analýza s 3 letou dobou sledování (průměr 1035 dnů, medián 1011 dnů). Během této doby podstoupil v každé skupině jeden pacient transplantaci srdce. Zemřeli celkem čtyři pacienti- jeden ve skupině s BiV stimulací (zemřel při autonehodě, která nebyla v souvislosti se srdečním onemocněním) a tři pacienti ve skupině s levokomorovou stimulací (dva pacienti zemřeli na progresi srdečního selhání, jeden pacient zemřel náhlou smrtí). Pacienti s levokomorovou stimulací byli častěji indikováni k upgrade přístroje na kardioverter-defibrilátor (pět ve skupině s levokomorovou stimulací versus jeden ve skupině s BiV stimulací), všechny tyto výměny proběhly až po ukončení základního dvanácti měsíčního sledování. Vzhledem k malému počtu pacientů ve skupinách nejsou rozdíly mezi skupinami statisticky signifikantní. [16]

4.7 Volumetrie levé komory dle kontrastní echokardiografie a CT angiografie

Nebyl významný rozdíl v tepové frekvenci během provádění kontrastní echokardiografie a CT vyšetření (71 ± 11 versus 72 ± 9).

Výsledky LVEDV, LVESV i EF LK velmi dobře korelovaly- korelační koeficient 0,85-0,93 (tabulka č.1, obrázek č.6). Kontrastní echokardiografie signifikantně podhodnocovala objemy (LVEDV i LVESV), EF LK byla naopak podhodnocena dle CT angiografie (obrázek č. 6). Zatímco u objemů levé komory je zřejmý trend rostoucího rozdílu mezi výsledky z CT angiografie a K-ECHO se vzrůstajícím objemem levé komory, při vyhodnocení EF LK obdobný trend nenacházíme. Nadhodnocení EF LK při echokardiografii bylo konstantní napříč celou skupinou.

Reprodukovatelnost výsledků byla signifikantně lepší u vyšetření CT angiografií. A to jak při porovnání opakovaného hodnocení různými vyšetřujícími (interpersonální variabilita), tak

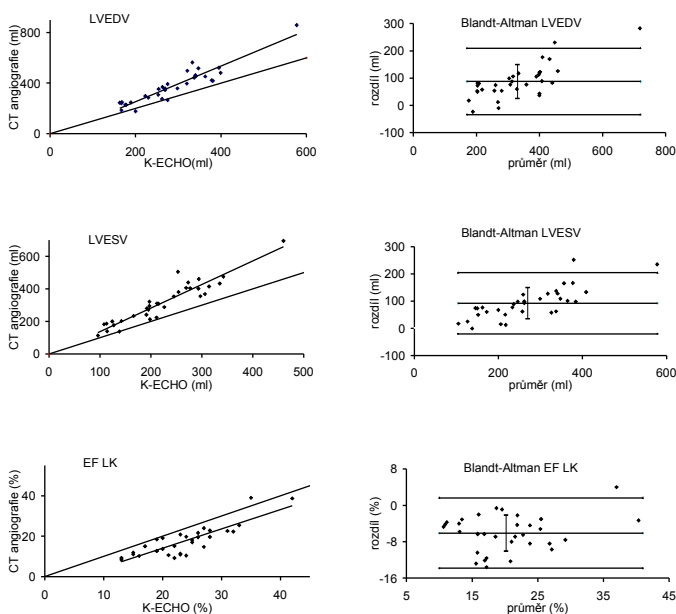
při opakovaných hodnoceních stejným vyšetřujícím (intrapersonální variabilita). ICC se u CT angiografie pohybovalo v rozmezí 0,95-1,00. Při K-ECHO bylo ICC významně nižší a to v rozmezí 0,48-0,96. Nejnižší hodnota ICC byla zjištěna v interpersonální variabilitě echokardiografického měření EF LK. [30]

Tabulka č. 1 Porovnání mezi objemy levé komory a EF LK dle K-ECHO a CT angiografie (upraveno z [30])

	K-ECHO	CT	korelační koeficient
LVEDV	286±90	374±137	0,93
LVESV	223±83	316±127	0,94
EF LK	23±7	17±8	0,85

CT angiografie vs. K-ECHO: všechna $p < 0.001$

Obrázek č. 6 Korelace výsledků CT angiografie a K-ECHO pro LVEDV, LVESV a EF LK (levý sloupec), Blandt-Altmanova analýza pro tytéž parametry (pravý sloupec) (upraveno z [30])



5. DISKUSE

Hlavní zjištění této studie lze shrnout následovně:

1) U pacientů s CHSS při dilatační kardiomyopatii se po zavedení SRL zlepšil klinický stav pacientů při obou sledovaných typech stimulace, toto zlepšení bylo významnější u pacientů s BiV stimulací. Také známky reverzní remodelace byly signifikantně více vyjádřené v této skupině. Analýza výsledků po 3 letech sledování ukázala vyšší kardiovaskulární mortalitu ve skupině s levokomorovou stimulací. Ve stejné skupině byl zaznamenán též vyšší počet indikovaných výměn kardiostimulátoru za kardioverter-defibrilátor. 2) Ve skupině s levokomorovou stimulací došlo k signifikantnímu prodloužení plnicího času levé komory. V obou skupinách se významně zkrátilo mezikomorové zpoždění. V parametrech nitrokomorové dyssynchronie nedošlo během sledování k signifikantním změnám ani v jedné sledované skupině. 3) Přestože spolu výsledky volumetrie levé komory pomocí kontrastní echokardiografie a CT angiografie dobře korelují, echokardiografie nadhodnocuje EF LK a současně podhodnocuje její objemy. U objemů levé komory rozdíl mezi výsledky jednotlivých metod roste spolu se vzrůstajícím objemem levé komory. Reprodukovatelnost byla signifikantně lepší u CT angiografie než u echokardiografie.

5.1 Klinické proměnné, známky remodelace levé komory

Při levokomorové i BiV stimulaci došlo během ročního sledování ke zlepšení sledovaných veličin. Zatímco při BiV stimulaci bylo zlepšení signifikantní téměř ve všech sledovaných klinických proměnných (s výjimkou 6WT, kde zlepšení nebylo signifikantní) a v obou základních echokardiografických parametrech (LVEDD, EF LK), při levokomorové stimulaci bylo zlepšení méně významné. Proměnné svědčící pro reverzní remodelaci levé komory (LVEDD, EF LK dle echokardiografie, LVEDV, LVESV dle CT angiografie) byly signifikantně víc zlepšené ve skupině s BiV stimulací. Navíc ve skupině s levokomorovou stimulací došlo k většímu počtu kardiovaskulárních úmrtí (3 versus 0 ve skupině s BiV stimulací) a u vyššího počtu pacientů bylo nutné vyměnit kardiostimulátor za kardioverter-defibrilátor pro záchyt komorových tachykardií nebo pro synkopy nejasné etiologie (5 versus 1 ve skupině s BiV

stimulací). K těmto všem závažným stavům došlo až po delším než ročním odstupu od zahájení SRL. Vzhledem k malému počtu pacientů zařazených do studie nejsou tyto rozdílné výsledky signifikantní. Nicméně toto zjištění bylo natolik podstatné, že jsme ostatní pacienty s doposud naprogramovanou levokomorovou stimulací přeprogramovali na stimulaci BiV.

V posledních deseti letech byly publikovány výsledky několika studií zabývajících se porovnáním BiV a levokomorové stimulace při resynchronizační léčbě. Řada z nich potvrdila v krátkodobém a střednědobém horizontu srovnatelné zlepšení klinického stavu při obou typech stimulace [24,31]. V roce 2006 byla publikována pilotní studie BELIEVE prokazující signifikantní nárůst EF LK při levokomorové stimulaci během 12ti měsíčního sledování. Toto zlepšení bylo srovnatelné s výsledky pacientů s BiV stimulací. Vzhledem ke srovnatelné jednorozměrné morbiditě a mortalitě a srovnatelnému počtu zachycených epizod komorových arytmií u pacientů v obou skupinách potvrdila i její bezpečnost [32]. Stejně tak podle závěrů studie B-left HF, do které bylo zařazeno 186 pacientů sledovaných 6 měsíců od zahájení resynchronizační léčby, je levokomorová stimulace stejně účinná a bezpečná jako stimulace BiV [33]. Nicméně některé studie dokládají menší známky reverzní remodelace levé komory při levokomorové stimulaci [24,34]. Takové výsledky přinesla i zatím nejrozsáhlejší studie na toto téma. Do studie DECREASE HF bylo zařazeno 306 pacientů a studie porovnávala levokomorovou stimulaci se simultánní BiV a sekvenční BiV stimulací. Během 6ti měsíčního sledování byl trend k většímu zlepšení objemů při simultánní BiV, naopak levokomorová stimulace vedla k méně významnému zmenšení objemů a k menšímu zlepšení funkce levé komory, u některých pacientů došlo též ke zhoršení mitrální regurgitace [35].

Odlišnost našich výsledků od dříve publikovaných studií je vysvětlitelná především délkou sledování pacientů. Zatímco studie BELIEVE sledovala pacienty po dobu jednoho roku, studie B-LEFT HF pouze po dobu šesti měsíců, naše výsledky hodnotí závažné kardiovaskulární příhody v tříletém horizontu. Ke všem zmiňovaným závažným příhodám (smrt, nutnost výměny přístroje za kardioverter-defibrilátor) došlo až po delší době než po jakou byli sledováni pacienti ve dvou zmiňovaných studiích. Také naši pacienti měli závažnější příznaky srdečního selhání (NYHA III a IV)

v porovnání s pacienty zařazovanými do studie BELIEVE- ta zařazovala pacienty se symptomatologií NYHA II. Jako možné vysvětlení horších výsledků ve skupině s levokomorovou stimulací se nabízí výraznější reverzní remodelace levé komory při BiV stimulaci, kterou popisuje naše studie v souladu s výsledky studií již dříve publikovaných [24,34,35]. Tato výraznější reverzní remodelace jistě může vést v dlouhodobém sledování k lepším výstupům u pacientů s BiV stimulací. Vzhledem k dlouhému časovému odstupu těchto závažných příhod od počátku levokomorové stimulace nepředpokládáme, že by tento výsledek byl způsoben vlastním proarytmogenním vlivem levokomorové stimulace. Ten je sice v literatuře opakovaně diskutován, ale nebyl v žádné studii prokázán.

5.2 Hodnocení parametrů dyssynchronie

Pouze u 70% pacientů léčených resynchronizační terapií se při léčbě zlepšil klinický stav a při zobrazovacích vyšetření nalezneme známky reverzní remodelace levé komory. Lepší pochopení patofyziologických souvislostí by mohlo upřesnit indikační kritéria této léčby a zamezit tak zbytečným implantacím u pacientů, kteří z léčby nemají užitek. Také by mohlo vést k lepšímu určení, jaký typ stimulace je pro kterého pacienta vhodný. Studium elektromechanických poměrů při SRL je proto předmětem intenzivního výzkumu posledních let.

Ve shodě s dalšími studii jsme potvrdili, že BiV stimulace vede k výraznější redukci elektrické dyssynchronie v porovnání se stimulací levokomorovou [24]. Nicméně podle publikovaných studií není korekce elektrické dyssynchronie nutná pro zlepšení funkce srdce a zlepšení mechanické dyssynchronie [23].

Byla zkoumána řada echokardiografických parametrů svědčících o mechanické mezikomorové a nitrokomorové dyssynchronii a jejich vztah ke kladné odpovědi na léčbu. Po dlouhou dobu se za velmi perspektivní považovaly metody používající měření tkáňových rychlostí různých segmentů levé komory. Ty byly použity v naší studii stejně jako v dalších citovaných echokardiografických studiích sledujících změny dyssynchronie během levokomorové a BiV stimulace. V naší studii jsme se zabývali změnami parametrů dyssynchronie při těchto dvou typech stimulace během 12 měsíců sledování. Podle našich výsledků

se signifikantně prodloužil plnicí čas levé komory pouze při levokomorové stimulaci, oba způsoby stimulace vedly k zmenšení mezikomorové dyssynchronie především díky signifikantnímu prodloužení preejekční periody pravé komory, zatímco nitrokomorová dyssynchronie se ani v jedné skupině signifikantně nezměnila a to ani v jednom ze sledovaných parametrů. Vinereanu sledoval akutní změny echokardiografických parametrů při levokomorové a BiV stimulaci [36]. Popsal srovnatelné zlepšení longitudinální intraventrikulární dyssynchronie při obou typech stimulace. Dle jeho výsledků byla interventrikulární dyssynchronie zlepšena u levokomorové stimulace, kde bylo systolické vrcholové rychlosti levé komory dosaženo před pravou komorou. Při BiV stimulaci bylo to samé zjištěno jen v 31%. Při obou typech stimulace se ve stejném rozsahu zlepšily EF LK, stejně tak jako se srovnatelně prodloužil plnicí čas a klesl plnicí tlak levé komory. Bordachar ve své práci též porovnával akutní echokardiografické změny při BiV a levokomorové stimulaci, jeho nálezy jsou však v některých bodech odlišné [22]. Potvrdil sice, že při BiV i levokomorové stimulaci došlo k signifikantnímu zlepšení EF LK, srdečního výdeje a k signifikantnímu poklesu míry mitrální regurgitace, ale podle jeho studie jsou výrazné elektromechanické rozdíly mezi oběma typy stimulace. Levokomorová stimulace sice zmenšuje nitrokomorovou dyssynchronii levé komory, ale zhoršuje mezikomorovou dyssynchronii. V porovnání s BiV stimulací zkracuje plnicí čas levé komory a prodlužuje postsystolickou kontrakci. Zatímco u BiV stimulace je podle této studie několik faktorů vedoucích ke zlepšení základních funkčních parametrů (zmenšení dyssynchronie, prodloužení plnicího času levé komory, zvětšení kontraktilní rezervy) u levokomorové stimulace předpokládá mechanismus jediný- prodloužení a homogenizaci kontrakce. Na rozdíl od těchto dvou studií popisujících akutní změny dyssynchronie při obou typech stimulace, Valzania porovnával parametry dyssynchronie po 3 měsících BiV respektive levokomorové stimulace. Podle jeho výsledků došlo v obou skupinách ke srovnatelnému snížení intraventrikulární dyssynchronie. Ale ve skupině s BiV stimulací došlo narozdíl od skupiny s levokomorovou stimulací i ke zmenšení interventrikulární dyssynchronie a ke zkrácení QRS [24].

Tato velká různorodost výsledků při porovnávání různých studií může být dána několika faktory. První dvě citované publikace

se zabývaly akutní změnou echokardiografických parametrů dyssynchronie, třetí z nich sledovala změny dyssynchronie v 3 měsíčním odstupu od zahájení resynchronizační léčby, zatímco my jsme sledovali vývoj parametrů dyssynchronie v průběhu jednoho roku. Dalším faktorem by mohla být etiologie srdečního selhání. Zatímco v naší studii byli zařazeni pouze pacienti s dilatační kardiomyopatií, kde probíhá relativně homogenní kontrakce levé komory, v citovaných studiích byl velký podíl pacientů s ischemickou kardiomyopatií. U těchto pacientů se dá předpokládat přítomnost různě rozsáhlých a lokalizovaných jizev ve svalovině srdeční a to může významně ovlivnit výsledky echokardiografického vyšetření dyssynchronie a také odpověď takto postiženého srdce na resynchronizační léčbu. Posledním a velmi významným faktorem způsobujícím různorodost výsledků je vlastní způsob vyšetřování dyssynchronie. Určení tkáňových rychlostí jednotlivých segmentů levé komory neumožňuje odlišit aktivní změnu tvaru srdeční stěny od pasivního pohybu jizvy. Toto vyšetření je též závislé na echokardiografické vyšetřitelnosti pacienta a je u něj doložena relativně vysoká variabilita mezi jednotlivými vyšetřujícími. To prokázala multicentrická studie PROSPECT, která potvrdila nízkou senzitivitu a specifitu výsledků [37]. Obdobně nízkou senzitivitu a specifitu popsala i pro parametr IVD, který jsme my i další autoři [22,24] použili k popisu mezikomorové dyssynchronie.

Do budoucna bude zřejmě nutno brát v potaz před implantací i další faktory, které mohou vést k určení přínosu léčby- dyssynchronie levé komory (již nyní se intenzivně studují nové metody, které by měli mít vyšší senzitivitu a specifitu), místo a rozsah poinfarktových jizev u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a také anatomie větví koronárního sinu [38].

5.3 Porovnání kontrastní echokardiografie a CT angiografie

Nejenom naše studie, ale i další publikace na toto téma dokládají, že dobrá korelace mezi výsledky těchto metod neznamena, že jsou změřené objemy a EF LK z těchto dvou metod volně zaměnitelné [39,40]. Faktorů, které k tomu vedou je několik. Základním rozdílem zkoumaných metod je různé časové a prostorové rozlišení. Při echokardiografickém vyšetření je hlavním problémem rozlišení prostorové. To je dáno dvěma faktory. Jednak to může být špatná echokardiografická vyšetřitelnost pacienta.

Druhým problémem je špatná reprodukovatelnost vyšetření vzhledem ke kulovitému tvaru remodelované levé komory [41]. Ohraničení dutiny levé komory v prostoru a předpoklad jejího tvaru z 2-dimenzionálního vyšetření je obtížný. Výsledek je též závislý na správném určení hranic endokardu. Publikované studie prokázaly, že podáním kontrastní látky se sice zpřesní ohraničení levé komory, nicméně i přesto dochází k podhodnocení jejich objemů v porovnání s výsledky magnetické resonance [42-45], která je v dnešní době pokládána za zlatý standard v tomto oboru. Stejně tak naše výsledky ukazují podhodnocení objemů levé komory při K-ECHO v porovnání s hodnotami naměřenými při CT angiografii. Při CT angiografii je rozdíl od echokardiografie hlavní limitací časové rozlišení. Isovolumická fáze endsystoly trvá jen 40-60ms. Je proto velice důležité přesné časové rozlišení, které umožní zachytit nejmenší měřitelný objem. V této studii byl použit 64detektorový CT skener s vysokou rychlostí otáček- 370ms na otáčku, s interpolací na polovinu otáčky činí časové rozlišení 185ms. Je tedy zřejmé, že v řadě případů nedojde k zachycení izovolumické fáze endsystoly a měřený nejmenší objem (LVESV) bude proti realitě nadhodnocen a tím EF LK podhodnocena. Toto potvrdily i jiné publikované studie porovnávající CT angiografii a magnetickou rezonanci [46-48]. K nadhodnocení LVEDV může také do určité míry vést přetížení levé komory po aplikaci bolusu kontrastní látky krátce před zahájením snímkování [47,49]. Výsledky prováděných vyšetření ovlivňuje také tepová frekvence během vyšetření. V našem případě však byly tepové frekvence pacientů při provádění K-ECHO a CT angiografie srovnatelné a k ovlivnění výsledků rozdílnou tepovou frekvencí tedy nedošlo.

Obě prováděná vyšetření mají své výhody a nevýhody. Echokardiografie je snadno dostupná, neinvazivní a levnější, ale reprodukovatelnost jejích výsledků je horší- závisí na vyšetřujícím a na vyšetřitelnosti pacienta. CT angiografie poskytuje dobře reprodukovatelné výsledky, které jsou podle řady studií v dobré shodě s výsledky magnetické resonance. Nevýhodou je samozřejmě radiační zátěž, potřeba aplikace kontrastní látky a v porovnání s echokardiografií také vyšší cena a horší dostupnost. Toto vyšetření je možno použít u pacientů, kde jiná vyšetření nelze provést (např. magnetickou rezonanci při přítomnosti kovových implantátů), nebo u pacientů echokardiograficky obtížně vyšetřitelných (chronické

plicní onemocnění, obezita). Vicedetektorové CT přístroje umožňují při jednom podání kontrastní látky vyhodnocení funkce a velikosti levé komory zároveň s vyšetřením koronárních tepen, což může do budoucna vést k rozšíření tohoto typu vyšetření.

5.4 Limitace

Hlavní limitací naší studie je relativně malý počet zařazených pacientů. Na druhou stranu se podařilo zařadit velmi homogenní skupinu pacientů. Vzhledem k tomu, že jsme zařazovali pouze pacienty s dilatační kardiomyopatií, nelze z našich výsledků vyvozovat závěry pro pacienty s jinou etiologií CHSS. Další limitací je retrospektivní charakter dlouhodobé prognostické studie, která nebyla plánována od počátku.

U podstudie porovnávací výsledky objemu levé komory pomocí K-ECHO a CT angiografie jsme neprovedli magnetickou rezonancí, která je v tomto oboru považována za zlatý standard. Důvodem byla nemožnost provedení kontrolních vyšetření pomocí magnetické rezonance po implantaci přístroje pro SRL. Vzhledem k již publikovaným studiím, které prokázaly velmi dobrou shodu mezi CT angiografií a magnetickou rezonancí, považujeme výsledky získané CT angiografií za přesné.

6. ZÁVĚRY

U pacientů s CHSS při dilatační kardiomyopatii došlo při obou typech stimulace směřující k SRL ke zlepšení klinických parametrů a ke známkám reverzní remodelace, nicméně toto zlepšení bylo signifikantně víc vyjádřené ve skupině pacientů s biventrikulární stimulací. Dlouhodobá prognostická studie naznačila vyšší riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin u pacientů s levokomorovou stimulací. Proto by měl být používán k SRL pouze biventrikulární způsob stimulace.

Při určování objemů levé komory a EF LK u pacientů s dilatační kardiomyopatií a těžkou dysfunkcí levé komory bylo prokázáno, že echokardiografie nadhodnocuje ejekční frakci levé komory a podhodnocuje její objemy v porovnání s CT angiografií. Reprodukovatelnost výsledků CT angiografie byla signifikantně lepší než výsledků echokardiografie. Pro přesná měření by proto měla být upřednostněna CT angiografie, nicméně pro běžnou praxi jistě postačuje echokardiografická metoda.

7. POUŽITÁ LITERATURA

[1] 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, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group: Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346(24):1845-53

[2] 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(12):873-80

[3] Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE, Abraham WT, Hayes DL, Chinchoy E: Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation.* 2006;113(2):266-72

[4] 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(21):2140-50

[5] Cleland JG, Daubert JC, 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(15):1539-49

[6] Bilchick KC, Helm RH, Kass DA: Physiology of biventricular pacing. *Curr Cardiol Rep.* 2007;9(5):358-65

- [7] Peichl, Kautzner J, Čihák R, Bytešník J: The spectrum of inter- and intraventricular conduction abnormalities in patients eligible for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27(8):1105-12
- [8] Stevenson WG, Sweeney MO: Single site left ventricular pacing for cardiac resynchronization. *Circulation.* 2004;109(14):1694-6
- [9] Kass DA: Ventricular resynchronization: pathophysiology and identification of responders. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 2:S3-S13
- [10] Verbeek XA, Vernooy K, Peschar M, Cornelussen RN, Prinzen FW: Intra-ventricular resynchronization for optimal left ventricular function during pacing in experimental left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(3):558-67
- [11] Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP: Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy: a prognostic study with fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(11):2022-30
- [12] Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jaïs P, Haïssaguerre M, Bonnet J, Clementy J, Roudaut R: Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(2):248-56
- [13] Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M, Faris OP, Tunin RS, DiSilvestre D, McVeigh ER, Tomaselli GF, Kass DA: Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation.* 2003;108(8):929-32
- [14] D'Ascia C, Cittadini A, Monti MG, Riccio G, Saccà L: Effects of biventricular pacing on interstitial remodelling, tumor necrosis

factor-alpha expression, and apoptotic death in failing human myocardium. *Eur Heart J*. 2006;27(2):201-6

[15] Nelson GS, Berger RD, Fetters 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(25):3053-9

[16] Sedláček K, Burianová L, Mlčochová H, Peichl P, Marek T, Kautzner J: Isolated left ventricular pacing results in worse long-term clinical outcome when compared with biventricular pacing: a single-centre randomized study. *Europace*. 2010;12(12):1762-8

[17] Lim SH, Lip GY, Sanderson JE: Ventricular optimization of biventricular pacing: a systematic review. *Europace*. 2008;10(8):901-6

[18] Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, Mansourati J, Munier S, Bosch J, Benditt DG, Lurie KG: Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation*. 1997;96(10):3273-7

[19] Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J: Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*. 1999;99(23):2993-3001

[20] Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetters B, Nevo E: Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation*. 1999;99(12):1567-73

[21] Riedlbauchova L, Fridl P, Kautzner J, Peichl P: Performance of left ventricular versus biventricular pacing in chronic heart failure

assessed by stress echocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27(5):626-31

[22] Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, Garrigue S, Sanders P, Roudaut R, Jaïs P, Haïssaguerre M, Clementy J: Biventricular pacing and left ventricular pacing in heart failure: similar hemodynamic improvement despite marked electromechanical differences. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(12):1342-7

[23] Leclercq C, Faris O, Tunin R, Johnson J, Kato R, Evans F, Spinelli J, Halperin H, McVeigh E, Kass DA: Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation.* 2002;106(14):1760-3

[24] Valzania C, Rocchi G, Biffi M, Martignani C, Bertini M, Diemberger I, Biagini E, Ziacchi M, Domenichini G, Saporito D, Rapezzi C, Branzi A, Boriani G: Left ventricular versus biventricular pacing: a randomized comparative study evaluating mid-term electromechanical and clinical effects. *Echocardiography.* 2008;25(2):141-8

[25] Hay I, Melenovsky V, Fetters BJ, Judge DP, Kramer A, Spinelli J, Reister C, Kass DA, Berger RD: Short-term effects of right-left heart sequential cardiac resynchronization in patients with heart failure, chronic atrial fibrillation, and atrioventricular nodal block. *Circulation.* 2004;110(22):3404-10

[26] Garrigue S, Bordachar P, Reuter S, Jaïs P, Kobeissi A, Gaggini G, Haïssaguerre M, Clementy J: Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: prospective haemodynamic study. *Heart.* 2002;87(6):529-34

[27] Bleasdale RA, Turner MS, Mumford CE, Middleton G, Paul V, Frenneaux MP, Morris-Thurgood JA (abstrakt): Left ventricular pacing improves diastolic filling by relief of ventricular interaction. *Europace Suppl.* 2002;3:156

[28] Etienne Y, Fatemi M, Blanc JJ: Left ventricular pacing in patients with congestive heart failure. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2006;6(1):44-8

[29] Bland JM, Altman DG: Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.* 1999;8:135-60

[30] Burianová L., Riedlbauchová L., Lefflerová K., Marek T., Lupínek P., Kautznerová D., Vedlich D., Lánská V., Kautzner J: Assessment of Left Ventricular Function in Non-dilated and Dilated Hearts: Comparison of Contrast-Enhanced 2-Dimensional Echocardiography with Multi-Detector Row CT Angiography. *Acta Cardiol.* 2009;64(6):787-94

[31] Sirker A, Thomas M, Baker S, Shrimpton J, Jewell S, Lee L, Rankin R, Griffiths V, Cooter N, James R, O'Nunain S, Hildick-Smith D: Cardiac resynchronization therapy: left or left-and-right for optimal symptomatic effect-the LOLA ROSE study. *Europace.* 2007;9(10):862-8

[32] Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, Ravazzi PA, Santini M, Zardini M, Signorelli S, Passardi M, Klersy C; BELIEVE Investigators: Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J.* 2006;152(1):155.e1-7

[33] Boriani G, Kranig W, Donal E, Calo L, Casella M, Delarche N, Lozano IF, Ansalone G, Biffi M, Boulogne E, Leclercq C; B-LEFT HF study group: A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. *Am Heart J.* 2010;159(6):1052-1058

[34] Touiza A, Etienne Y, Gilard M, Fatemi M, Mansourati J, Blanc JJ: Long-term left ventricular pacing: assessment and comparison with biventricular pacing in patients with severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1966-70

[35] Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Vilorio E, De Lurgio D, Foster E: Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation.* 2007;115(16):2136-44

[36] Vinereanu D, Bleasdale R, Turner M, Frenneaux MP, Fraser AG: Comparison of left ventricular-biventricular pacing on ventricular synchrony, mitral regurgitation, and global left ventricular function in patients with severe chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;94(4):519-21

[37] Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J: Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008;117(20):2608-16

[38] Bax JJ, Gorcsan J 3rd: Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(21):1933-43

[39] Bansal D, Singh RM, Sarkar M, Sureddi R, McBreen KC, Griffis T, Sinha A, Mehta JL: Assessment of left ventricular function: comparison of cardiac multidetector-row computed tomography with two-dimension standard echocardiography for assessment of left ventricular function. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008;24:327-9

[40] Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, Niel J, Ebner C, Steringer-Mascherbauer R, Schmidt F, Galuschky C, Schummers G, Lang RM,

Nesser HJ: Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference. *Circulation*. 2006;114:654-61

[41] Rumberger JA, Behrenbeck T, Bell MR, Breen JF, Johnston DL, Holmes DR, Jr., Enriquez-Sarano M: Determination of ventricular ejection fraction: a comparison of available imaging methods. The Cardiovascular Imaging Working Group. *Mayo Clin Proc*. 1997;72:860-70

[42] Hoffmann R, von Bardeleben S, ten Cate F, Borges AC, Kasprzak J, Firschke C, Lafitte S, Al-Saadi N, Kuntz-Hehner S, Engelhardt M, Becher H, Vanoverschelde JL: Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. *Eur Heart J*. 2005;26:607-16

[43] Thomson HL, Basmadjian AJ, Rainbird AJ, Razavi M, Avierinos JF, Pellikka PA, Bailey KR, Breen JF, Enriquez-Sarano M: Contrast echocardiography improves the accuracy and reproducibility of left ventricular remodeling measurements: a prospective, randomly assigned, blinded study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:867-75

[44] Malm S, Frigstad S, Sagberg E, Larsson H, Skjaerpe T: Accurate and reproducible measurement of left ventricular volume and ejection fraction by contrast echocardiography: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1030-5

[45] Lim TK, Burden L, Janardhanan R, Ping C, Moon J, Pennell D, Senior R: Improved accuracy of low-power contrast echocardiography for the assessment of left ventricular remodeling compared with unenhanced harmonic echocardiography after acute myocardial infarction: comparison with cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1203-7.

[46] Mahnken AH, Spuentrup E, Niethammer M, Buecker A, Boese J, Wildberger JE, Flohr T, Sinha AM, Krombach GA, Gunther RW: Quantitative and qualitative assessment of left ventricular volume with ECG-gated multislice spiral CT: value of different image reconstruction algorithms in comparison to MRI. *Acta Radiol.* 2003;44:604-11

[47] Schlosser T, Mohrs OK, Magedanz A, Voigtlander T, Schmermund A, Barkhausen J: Assessment of left ventricular function and mass in patients undergoing computed tomography (CT) coronary angiography using 64-detector-row CT: comparison to magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2007;48:30-5

[48] Heuschmid M, Rothfuss JK, Schroeder S, Fenchel M, Stauder N, Burgstahler C, Franow A, Kuzo RS, Kuettner A, Miller S, Claussen CD, Kopp AF: Assessment of left ventricular myocardial function using 16-slice multidetector-row computed tomography: comparison with magnetic resonance imaging and echocardiography. *Eur Radiol.* 2006;16:551-9

[49] Grude M, Juergens KU, Wichter T, Paul M, Fallenberg EM, Muller JG, Heindel W, Breithardt G, Fischbach R: Evaluation of global left ventricular myocardial function with electrocardiogram-gated multidetector computed tomography: comparison with magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2003;38:653-61

SEZNAM ZKRATEK

BiV	biventrikulární
BLRT	blokáda levého Tawarova raménka
BPRT	blokáda pravého Tawarova raménka
DFT	délka diastolického plnicího času
EF LK	ejekční frakce levé komory
CHSS	chronické srdeční selhání
ICC	intraclass korelační koeficient
IVD	mezikomorové zpoždění
K-ECHO	2-dimenzionální echokardiografické vyšetření s použitím kontrastní látky
LV	levokomorová stimulace (grafy)
LVEDD	enddiastolický rozměr levé komory
LVEDV	enddiastolický objem levé komory
LVESV	endsystolický objem levé komory
NYHA	funkční klasifikace závažnosti srdečního selhání
QOL	Minnesotský dotazník kvality života
SRL	srdeční resynchronizační léčba
VO2max	maximální aerobní kapacita při spiroergometrii
6WT	šestiminutový test chůze

Publikace autora

1) publikace, které jsou podkladem dizertace

a) s IF

Burianová L., Riedlbauchová L., Lefflerová K., Marek T., Lupínek P., Kautznerová D., Vedlich D., Lánská V., Kautzner J: Assessment of Left Ventricular Function in Non-dilated and Dilated Hearts: Comparison of Contrast-Enhanced 2-Dimensional Echocardiography with Multi-Detector Row CT Angiography. *Acta Cardiol.* 2009;64(6):787-94 (IF 0,604)

Sedláček K, Burianová L, Mlcochová H, Peichl P, Marek T, Kautzner J: Isolated left ventricular pacing results in worse long-term clinical outcome when compared with biventricular pacing: a single-centre randomized study. *Europace.* 2010;12(12):1762-8 (IF 1,839)

b) bez IF

Riedlbauchová L, Marek T, Popová L, Lánská V, Mlčochová H, Peichl P, Kautzner J: Levokomorová stimulace – alternativa srdeční resynchronizační terapie? *Interv Akut Kardiol.* 2008; 7(1): 10-16

2) publikace bez vztahu k tématu dizertace

a) s IF

Di Biase L, T. Fahmy, O. Wazni, R. Bai, D. Patel, D. Lakkireddy, J. Cummings, R. Schweikert, J. Burkhardt, C. Elayi, Kanj M, Popova L, Prasad S, Martin DO, Prieto L, Saliba W, Tchou P, Arruda M, Natale A: Pulmonary Vein Total Occlusion Following Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Clinical Implications After Long-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 2493-2499 (IF 9,701)

Di Biase L, Fahmy TS, Patel D. Bai R, Civello K, Wazni OM, Kanj M, Elayi CS, Ching CK, Khan M,

Popova L, Schweikert RA, Cummings JE, Burkhardt JD, Martin DO, Bhargava M, Dresing T, Saliba W, Artura M, Natale A: Remote magnetic navigation: human experience in pulmonary vein ablation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(9):868-74 (IF 11,054)

Riedlbauchova L, Brunken R, Jaber W, Popova L, Patel D, Lanska V, Civello K, Cummings J, Burkhardt JD, Saliba W, Martin DO, Schweikert R, Willkoff B, Grimm R, Natale A: The impact of myocardial viability on the clinical outcome of cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20(1):50-7 (IF 3,703)