

Marta Cvijić¹, David Žižek², Igor Zupan³

Zdravljenje napredovallega srčnega popuščanja z elektrostimulacijo srca na način resinhronizacije

Treatment of Heart Failure with Cardiac Resynchronization Therapy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: resinhronizacijska terapija, srčno popuščanje

Vse večja razširjenost srčnega popuščanja in vztrajno večanje obolevnosti in smrtnosti, kljub sodobnemu farmakološkemu zdravljenju, so privedli do razvoja novih terapevtskih pristopov pri zdravljenju srčnega popuščanja. Resinhronizacijska terapija z atrio-biventrikularno stimulacijo je tako koristna za bolnike s širokim kompleksom QRS (> 120 ms), oslabljeno funkcijo levega prekata (iztisni delež $< 35\%$) in napredovalim srčnim popuščanjem, kjer z zdravljenjem ne uspemo doseči zadovoljivega izboljšanja. Ta oblika zdravljenja izboljša preživetje in funkcionalne zmogljivosti bolnikov, zmanjša število sprejemov v bolnišnico in pripomore k reverzibilnemu preoblikovanju prekata; kljub temu pa pri približno 30% bolnikov ne opazimo simptomatskega izboljšanja. Med dejavnike, ki so povezani s slabim odzivom na zdravljenje, štejemo neprimerno izbiro bolnikov, neustrezen položaj elektrode, slabo nastavitev naprave za spodbujanje in prisotnost brazgotine srčne mišice. V prispevku želimo predstaviti zadnja spoznanja o resinhronizacijskem zdravljenju, osnovna načela in učinke omenjenega načina zdravljenja ter dejavnike, ki vplivajo na uspešnost zdravljenja srčnega popuščanja z atrio-biventrikularno stimulacijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: cardiac resynchronization therapy, heart failure

In view of increased prevalence of heart failure and the persistent unacceptably high morbidity and mortality associated with this condition despite current pharmacological treatments, novel therapeutic approaches have been sought. Cardiac resynchronization therapy offers proven benefit to patient with medically refractory symptomatic heart failure, severe left ventricular dysfunction (ejection fraction $< 35\%$), and wide QRS complex (> 120 ms). This treatment has the potential to improve survival and functional capacity, reduce hospital admissions, and promote left ventricular reverse remodeling. Although up to 30% of patients do not attain symptomatic benefit. Factors associates with poor response include inappropriate patient selection, suboptimal lead position, inadequate device setting and presence of myocardial scar. The aim of this article is to summarize the latest knowledge on the cardiac resynchronization therapy, from principles of the cardiac resynchronization therapy and its beneficial effects to different factors influence the response to cardiac resynchronization therapy.

¹ Marta Cvijić, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; marta.cvijic@gmail.com

² David Žižek, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

³ Prof. dr. Igor Zupan, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

S staranjem prebivalstva in podaljševanjem življenjske dobe postaja srčno popuščanje eno najpogostejših bolezenskih stanj razvitega sveta. Kljub napredku pri odkrivanju in zdravljenju srčnega popuščanja v zadnjih desetletjih je pri napredovali obliki še vedno visoka umrljivost (1). Do nedavnega so bili sprememba življenjskega sloga, zdravila in srčna kirurgija s presaditvijo srca edini načini zdravljenja. V zadnjem času pa se pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem uveljavlja resinhronizacijska terapija z atrio-biventrikularno stimulacijo (angl. *cardiac resynchronization therapy*, CRT) (2). Prvi opisan primer takšnega načina zdravljenja sega v leto 1994, medtem ko je v širšo uporabo v svetu prišel leta 2001 (2, 3). Od leta 2005 resinhronizacijsko terapijo rutinsko uporabljajo tudi v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani. V letu 2009 je bilo v Sloveniji (Univerzitetni klinični center Ljubljana in Univerzitetni klinični center Maribor) vstavljenih 67 atrio-biventrikularnih spodbujevalnikov, kar je pod evropskim povprečjem.

NAPRAVA ZA ATRIO-BIVENTRIKULARNO STIMULACIJO

Naprava za atrio-biventrikularno elektrostimulacijo srca je prirejena oblika srčnega spodbu-

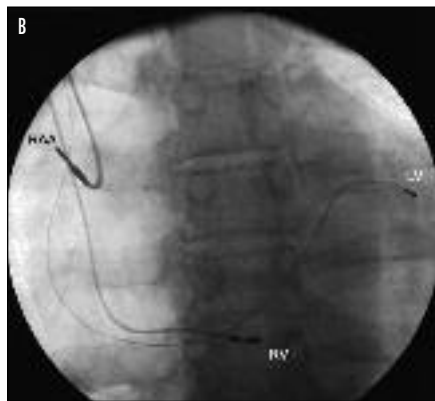
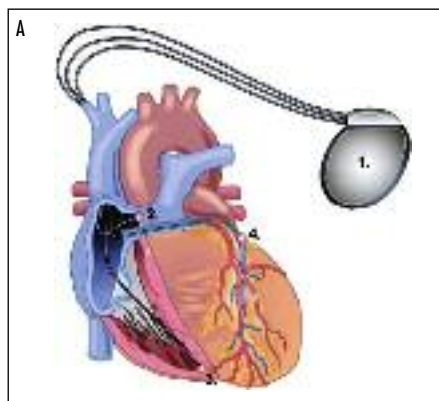
jevalnika, sestavljenega iz 3 elektrod. Od klasičnega srčnega spodbujevalnika se loči po dodatni epikardialni elektrodi za spodbujanje levega prekata (slika 1) (4). Tako s hkratnim proženjem v obeh prekatih dosežemo izboljšanje iztisne funkcije srca pri bolnikih s slabim in neusklajenim iztisom levega prekata.

Glavna razlika glede na klasičen način vstavitve srčnega spodbujevalnika je v nameščanju elektrode levega prekata. Namestitev elektrode poteka transvensko preko koronarnega sinusa v eno izmed velikih srčnih ven (slika 2). Pod nadzorom rentgenske diaskopije poizkušamo elektrodo levega prekata namestiti v distalni del lateralne oz. posterolateralne srčne vene, ki veljata za najustrežnejši mesti za spodbujanje levega prekata (5). Pri bolnikih z zapleteno anatomijo koronarnega sinusa in srčnih ven lahko z minimalno invazivno kirurgijo opravimo epikardialno namestitev elektrode levega prekata (6).

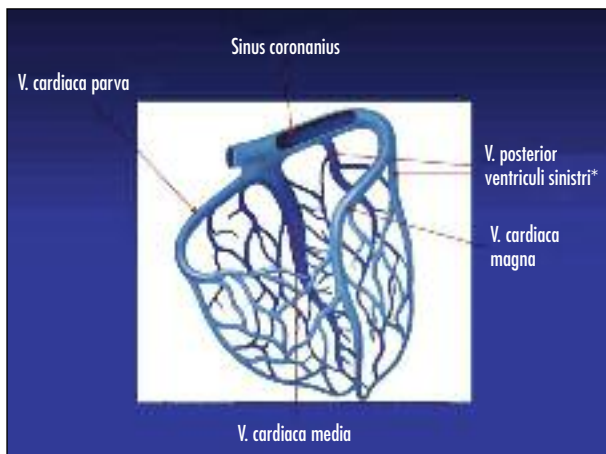
V zadnjem času se vse pogosteje vstavlja kombinirana naprava: atrio-biventrikularni spodbujevalnik v kombinaciji z defibrilatorjem (angl. *cardiac resynchronization therapy device and defibrillator*, CRT-D).

SRČNO POPUŠČANJE IN MEHANIZEM NEUSKLAJENEGA IZTISA SRCA

Bolniki z napredovalim srčnim popuščanjem imajo dilatiran prekat. Pogosto je lahko poleg



Slika 1. Naprava za atrio-biventrikularno stimulacijo. A: shematski prikaz pulznega generatorja (1) in položaja stimulacijskih elektrod v votlini desnega preddvora (2), votlini desnega prekata (3) ter na površini levega prekata, vstavljene preko koronarnega sinusa (4). B: rentgenski prikaz (AP projekcija) lege elektrod. LV – levi prekat, RAA – desni preddvor, RV – desni prekat.



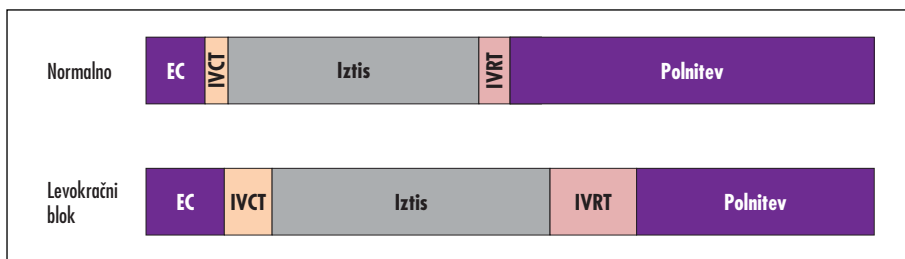
Slika 2. Prikaz anatomije srčnih ven. Izbira najprimernejše vene za stimulacijo levega prekata je označena z zvezdico (*).

oslabljenega krčenja prekata prisotna še električna zakasnitev, ki se najpogosteje kaže s širokim kompleksom QRS v EKG posnetku. Ta električna neusklajenost (angl. *dyssynchrony*) pogosto povzroča mehanično neusklajenost, ki poslabša učinkovitost srca (slika 3) (7). Za določitev mehanične neusklajenosti najpogosteje uporabljamo ultrazvočni pregled srca. Mehanična neusklajenost se lahko pojavlja na 3 nivojih:

- atrioventrikularna neusklajenost (neusklajenost v krčenju preddivora in polnitvi levega prekata) je prisotna, ko polnitveni čas levega prekata znaša manj kot 40 % trajanja celotnega srčnega cikla,
- interventrikularna neusklajenost (neusklajenost med krčenjem levega in desnega prekata) je določena z zakasnitvijo krčenja levega prekata za več kot 40 ms glede na desni prekat in

- intraventrikularna neusklajenost (neusklajenost med krčenjem različnih segmentov levega prekata), za določitev katere se uporablja več različnih parametrov. Eden izmed njih je določen s časovno zakasnitvijo kontrakcije zadnje stene prekata glede na kontrakcijo pretina za več kot 130 ms (8).

Električna zakasnitev v prevajanju med preddivorom in prekatom ter med prekatoma oslabi že tako zmanjšano srčno funkcijo. K temu lahko dodatno pripomore še prisotnost levokračnega bloka, ki poleg časovne neusklajenosti pri krčenju delov levega prekata povzroči tudi prerazporeditev miokardnega pretoka krvi, lokalno neenotnost v metabolizmu srčne mišice in lokalne spremembe v molekularnih procesih. Prekatna neusklajenost povzroči neusklajeno krčenje in sprostitve levega prekata, nepravilno delovanje mitralnega aparata in posledično mitralno regurgitacijo, ki je



Slika 3. Vpliv levokračnega bloka na kontrakcijo in relaksacijo. Pri bolnikih z levokračnim blokom se razmerje med časom iztisa in polnitve levega prekata spremeni. EC – čas električnega prevajanja, IVCT – čas izovolumske kontrakcije, IVRT – čas izovolumske relaksacije.

pogosto podaljšana na presistolo. Tudi prispevek atrijske kontrakcije k povečanju utripnega volumna je zaradi neusklajenosti zmanjšan (2, 4, 7, 9).

UČINKI RESINHRONIZACIJSKEGA ZDRAVLJENJA

Namen zdravljenja je zmanjšati neusklajenost ter izboljšati kontraktilno sposobnost srca in klinično stanje bolnikov. S stimulacijo levega prekata in nastavitvijo ustreznega časovnega presledka med krčenjem prekatov pripomoremo k usklajenemu krčenju obeh prekatov. S skrajšanjem oz. z ustrezno izbiro atrioventrikularnega intervala odpravimo presistolno mitralno regurgitacijo in podaljšamo polnitveni čas prekata. S spodbujanjem lateralnega dela levega prekata, kjer je zakasnitev depolarizacije najpogostejša, dosežemo usklajeno krčenje lateralne stene z medprekatnim pretinom in s tem zmanjšanje interventrikularne dissinchronije. Vse skupaj tako privede do mehaničnega in hemodinamskega izboljšanja delovanja srca (2, 5).

Učinki atrio-biventrikularne stimulacije na srčno funkcijo in strukturne spremembe srca

Dosedanje randomizirane raziskave kažejo na ugoden učinek CRT pri izboljšanju kontraktilne sposobnosti srca in reverzibilnega preoblikovanja prekata (10–12). Pri bolnikih s CRT po 3 mesecih zasledimo izboljšanje iztisnega deleža levega prekata (angl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) (10). Iz raziskav je razvidno, da je popravljanje funkcije srca dolg in napredujoč proces, saj je bilo izboljšanje LVEF zaslediti po različnih časovnih obdobjih (10–12). Bistveno so se zmanjšale vrednosti končnega sistoličnega in končnega diastoličnega volumna oz. premera levega prekata, stopnja mitralne regurgitacije in masa levega prekata (10). Te spremembe so bile prisotne tudi po 12 mesecih od vstavitve spodbujevalnika (11, 12). Tudi vrednosti N-končnega natriuretičnega propeptida tipa B (NT-pro-BNP) so bile pri bolnikih s CRT po 18 mesecih od začetka zdravljenja značilno nižje (10).

Klinični učinki atrio-biventrikularne stimulacije srca

Vse raziskave so potrdile klinično izboljšanje po CRT tako glede funkcionalnih parametrov kot kakovosti življenja. Prišlo je do izboljšanja funkcijskega razreda glede na newyorško kardiološko združenje (angl. *New York Heart Association*, NYHA), boljše kakovosti življenja, ki so ga ocenjevali s pomočjo Minnesota vprašalnika za srčno popuščanje in izboljšanja telesne zmogljivosti (6-minutni test hoje, test največje porabe kisika) (10, 13, 14). Spontomatsko izboljšanje se je pojavilo že v 1 mesecu po začetku CRT in je bilo prisotno tudi po daljšem spremljanju bolnikov (10, 13). Zmanjšalo se je tudi število hospitalizacij in njihovo trajanje. Pomemben podatek pa je, da je resinchronizacijska terapija vplivala na umrljivost zlasti, če je bila kombinirana z defibrilatorjem (CRT-D) (10, 14).

INDIKACIJE ZA RESINHRONIZACIJSKO ZDRAVLJENJE

Po zadnjih priporočilih evropskega in ameriškega kardiološkega združenja iz leta 2008 so za takšen način zdravljenja primerni bolniki, ki imajo kljub optimalnemu zdravljenju z zdravili (15, 16):

- LVEF manjši ali enak 35 %,
- širino kompleksa QRS enako ali daljšo od 120 ms in
- so v funkcijskem razredu NYHA III ali IV.

OCENJEVANJE ODZIVA NA ZDRAVLJENJE

Za vrednotenje odziva na CRT se v raziskavah uporabljajo številni parametri: klinični, funkcionalni in ultrazvočni. Odziv na zdravljenje se navadno ocenjuje 1, 3, 6 ali 12 mesecev po začetku CRT. V literaturi zasledimo vrednotenje odziva na zdravljenje z izboljšanjem funkcijskega razreda NYHA (za vsaj en razred) in izboljšanjem rezultata Minnesota vprašalnika za srčno popuščanje. Slabost teh 2 metod je predvsem v dnevni nihanji simptomov srčnega popuščanja in subjektivnosti pri uvrščanju bolnikov v funkcijski

razred (17). Pri testu največje porabe kisika je odziv na zdravljenje določen z izboljšanjem vrednosti za vsaj 1 ml/kg/min. Zahtevnost tega testa omejuje njegovo uporabo. Od funkcionalnih parametrov uporabljamo 6-minutni test hoje, kjer je meja za uspešen odziv vsaj 25 % podaljšanje prehojene razdalje glede na vrednost pred začetkom zdravljenja (18). Med ultrazvočnimi parametri na odziv kažejo predvsem meritve funkcije in velikosti levega prekata. Zmanjšanje končnega sistoličnega volumna levega prekata (LVESV) ali končnega diastoličnega volumna (LVEDV) za vsaj 15 % ali povečanje LVEF za vsaj 5 % je opredeljeno kot uspešen odziv na zdravljenje (19). Uspešen odziv na zdravljenje, vrednoten po kliničnih kriterijih, je dosežen pri približno 70 % bolnikov, medtem ko se glede na ultrazvočne kriterije delež giblje okoli 55 % (17, 20). Čeprav pri bolnikih lahko zasedimo tako simptomatsko izboljšanje kot reverzibilno preoblikovanje prekata, še ni jasno, ali so strukturne spremembe prekata potrebne za simptomatsko izboljšanje bolnikov. Ker še ni jasnih smernic za vrednotenje odziva na zdravljenje, so v nekaterih raziskavah uporabljeni drugačne mejne vrednosti, kar prav tako doprinese k različnemu deležu bolnikov s pozitivnim odzivom na zdravljenje.

DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA USPEŠEN OZIROMA NEUSPEŠEN ODZIV NA ZDRAVLJENJE

Ker je ob upoštevanju sedaj veljavnih izbirnih meril za CRT še vedno približno 30 % bolnikov, ki se ne odzovejo na zdravljenje, si raziskovalci prizadevajo izboljšati kriterije za izbor bolnikov oz. najti dejavnike, ki bi bolje napovedali odziv na zdravljenje. V grobem lahko dejavnike, ki vplivajo na uspešnost zdravljenja, razdelimo v naslednje:

- prisotnost mehanične neusklajenosti,
- delež viabilne srčne mišice in njena razporeditev,
- dejavniki, povezani z vstavitvijo spodbujevalnika in položajem elektrode za levi prekat in
- ostali, predvsem simptomatski dejavniki.

Širina kompleksa QRS (> 120 ms) sama po sebi ne zadošča za napoved odziva na zdrav-

ljenje. Vzrok je najverjetneje v tem, da električna neusklajenost ne odraža vedno mehanične neusklajenosti. Pri približno 28 % bolnikov s širino kompleksa QRS več kot 150 ms ni prisotna intraventrikularna neusklajenost. Trajanje kompleksa QRS kaže predvsem na interventrikularno in manj na intraventrikularno neusklajenost, ki je po podatkih številnih raziskav pomembnejši dejavnik za napoved odziva (8, 19). V obsežni multicentrični študiji se nobeden izmed preučevanih ultrazvočnih kriterijev za mehanično neusklajenost ni izkazal kot dovolj zanesljiv parameter za izboljšanje izbire bolnikov za CRT (21). Pri tem je potrebno omeniti, da je slabost omenjene raziskave v pomanjkljivi metodologiji pri vrednotenju ultrazvočnih parametrov in slabo izbranih vključitvenih kriterijih bolnikov. Novejša raziskava je pokazala, da ob hkratnem upoštevanju več ultrazvočnih parametrov neusklajenosti lahko zanesljivejše napovemo uspešnost zdravljenja (22). Za določanje mehanične neusklajenosti v literaturi zasledimo vse več različnih neinvazivnih slikovnih preiskav. Od ehokardiografskih tehnik največ obeta predvsem tkivni doppler. Vse pomembnejše pa postajajo tudi nuklearnomedicinske preiskave in magnetna resonanca, ki poleg neusklajenosti omogočajo vrednotenje viabilnosti srčne mišice in venske anatomije, ki prav tako vplivata na uspešno zdravljenje (19). Odziv na zdravljenje je neposredno vezan na obseg viabilne srčne mišice in obratnosorazmerno povezan z razsežnostjo brazgotine (23). Pri bolnikih z obsežno ishemično okvaro v mirovanju po vstavitvi spodbujevalnika ni opaziti kliničnega izboljšanja kot tudi ne izboljšanja funkcije levega prekata (24). Večji delež brazgotinskega tkiva in prisotnost transmuralne brazgotine napoveduje slab odziv (23–25).

Poleg velikosti je pomembno tudi mesto brazgotine. Bolniki z dokazano transmuralno brazgotino v področju posterolateralne stene, ki je najpogostejše najustreznejši položaj lege elektrode za levi prekat, se ne odzovejo na zdravljenje (18, 26). Pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo brez transmuralne brazgotine v področju stimulacije elektrode je opazno izboljšanje tako kliničnih in funkcijskih parametrov kot tudi ultrazvočnih, medtem ko je obsežna brazgotina na mestu stimu-

lacije elektrode povezana s slabim odzivom na zdravljenje (23). Pomembnost položaja elektrode dokazujejo rezultati raziskav, ki kažejo, da je položaj elektrode na sprednji strani levega prekata povezan s slabim odzivom na zdravljenje, poslabšanjem srčnega popuščanja in večjo smrtnostjo v primerjavi z lateralno oz. posterolateralno lego elektrode (27). Poznavanje srčne venske anatomije in izbor primerne vene za vstavev elektrode se tako zdi pomemben dejavnik, ki vpliva na uspešnost zdravljenja. Tudi neustrezna nastavitve parametrov spodbujevalnika, ki ne omogoča zadostne (vsaj 96 %) biventrikularne stimulacije, prispeva k slabšemu odzivu na zdravljenje (9).

V literaturi zasledimo še druge dejavnike, ki vplivajo na uspešnost zdravljenja. Bolniki s povišanimi vrednostmi kreatinina pred začetkom CRT se slabše odzovejo na zdravljenje (28). Manjši odziv na zdravljenje opisujejo pri bolnikih s kronično atrijsko fibrilacijo, bolnikih z anamnezo prekatne tahikardije in tistih v funkcijskem razredu NYHA IV, medtem ko je ženski spol povezan z večjim izboljšanjem vrednosti volumnov levega prekata tudi 12 mesecev po začetku zdravljenja (29, 30). Čeprav avtorji poročajo o podobnem deležu bolnikov z odzivom na zdravljenje pri ishemični in neishemični kardiomiopatiji, so nekatere druge študije pokazale, da osnovna etiologija srčnega popuščanja lahko vpliva na uspešnost zdravljenja (12, 30, 31). Večje izboljšanje vrednosti volumnov levega prekata in LVEF opisujejo predvsem v skupini bolnikov z neishemično kardiomiopatijo (30). Vzrok za slabši izid zdravljenja pri bolnikih z ishemično etiologijo je najverjetneje povezan s poslabšanjem funkcije levega prekata zaradi postopnega napredovanja ishemične bolezni srca in ne z izgubo učinka resinhronizacije (12).

Rezultati nekaterih raziskav kažejo, da učinki CRT niso prisotni zgolj pri bolnikih, ki izpolnjujejo sedaj veljavne kriterije za vstavev. Koristnost tega zdravljenja so ugotav-

ljali tudi pri bolnikih v funkcijskem razredu NYHA I in II, s širokim kompleksom QRS in sistolično disfunkcijo levega prekata (32, 33). Resinhronizacijsko zdravljenje pri omenjenih bolnikih prav tako zmanjša tveganje za poslabšanje srčnega popuščanja, zmanjša volumne levega prekata in izboljša funkcijo srca. To zdravljenje naj bi tako najverjetneje preko učinka reverzibilnega preoblikovanja levega prekata upočasnilo napredovanje srčnega popuščanja pri bolnikih v funkcijskem razredu NYHA I in II.

ZAKLJUČEK

Resinhronizacijska terapija pri zdravljenju napredovalega srčnega popuščanja postaja uveljavljena oblika zdravljenja, saj omogoča nov vpogled v patofiziološki mehanizem srčne neusklajenosti v sklopu srčnega popuščanja. Zdravljenje s CRT znižuje število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, izboljšuje funkcionalne parametre levega prekata, telesno zmogljivost in funkcionalni razred NYHA, kar prispeva k pomembnemu izboljšanju kvalitete življenja bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem. Dodatek CRT-D pa pomembno znižuje umrljivost teh bolnikov. Kljub upoštevanju kriterijev za izbor primernih bolnikov pa pri določenem številu bolnikov ne ugotovimo ugodnih učinkov zdravljenja. Tako ustreznost sedaj veljavnih izbirnih kriterijev na eni strani in rezultati zadnjih raziskav o koristnosti atrio-biventrikularne stimulacije pri bolnikih z blago obliko srčnega popuščanja na drugi strani odpirajo vprašanja o pomembnosti drugih dejavnikov, ki sodelujejo pri odzivu na zdravljenje. Odziv na zdravljenje je najverjetneje odvisen od kombinacije več dejavnikov in ne le neusklajenosti pri krčenju levega prekata. Ker je koristnost CRT pri bolnikih z blago obliko srčnega popuščanja še negotova, ostajajo za indikacijo CRT smernice evropskega in ameriškega kardiološkega združenja iz leta 2008.

LITERATURA

1. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2001; 22 (15): 1318–27.
2. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation*. 2003; 108 (21): 2596–603.
3. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994; 17 (11 Pt 2): 1974–9.
4. Barold SS. What is cardiac resynchronization therapy? *Am J Med*. 2001; 111 (3): 224–32.
5. Rossillo A, Verma A, Saad EB, et al. Impact of coronary sinus lead position on biventricular pacing: mortality and echocardiographic evaluation during long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15: 1120–5.
6. Navia JL, Atik FA, Grimm RA, et al. Minimally invasive left ventricular epicardial lead placement: surgical techniques for heart failure resynchronization therapy. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79 (5): 1536–44.
7. Auricchio A, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art: cost versus benefit. *Circulation*. 2004; 109 (3): 300–7.
8. Ghio S, Constantin C, Klersy C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J*. 2004; 25 (7): 571–8.
9. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy is important for all patients with congestive heart failure and ventricular dyssynchrony. *Circulation*. 2006; 114 (24): 2692–8.
10. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352 (15): 1539–49.
11. Duncan A, Wait D, Gibson D, et al. Left ventricular remodeling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) trial. *Eur Heart J*. 2003; 24 (5): 430–41.
12. Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE, et al. 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.
13. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39 (12): 2026–33.
14. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 350 (21): 2140–50.
15. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (21): e1–62.
16. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. 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 (19): 2388–442.
17. Bilchick KC, Lardo AC. Cardiac resynchronization therapy: application of imaging to optimize patient selection and assess response. *Curr Heart Fail Rep*. 2008; 5 (3): 119–27.
18. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006; 113 (7): 969–76.
19. Ypenburg C, Westenberg JJ, Bleeker GB, et al. Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy – part 1: selection of patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008; 31 (11): 1475–99.
20. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006; 97 (2): 260–3.
21. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008; 117 (20): 2608–16.
22. Lafitte S, Reant P, Zaroui A, et al. Validation of an echocardiographic multiparametric strategy to increase responder patients after cardiac resynchronization: a multicentre study. *Eur Heart J*. 2009; 30 (23): 2880–7.
23. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, et al. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2007; 28 (1): 33–41.
24. Sciagra R, Giaccardi M, Porciani MC, et al. Myocardial perfusion imaging using gated SPECT in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med*. 2004; 45 (2): 164–8.
25. Adelstein EC, Saba S. Baseline scintigraphic abnormalities by myocardial perfusion imaging predict echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in nonischemic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2008; 31 (5): 217–24.

26. Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52 (17): 1402–9.
27. Macías A, Gavira JJ, Castaño S, et al. Left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy: clinical follow-up and predictors of failed lateral implant. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10 (4): 421–7.
28. Shalaby A, El-Saed A, Voigt A, et al. Elevated serum creatinine at baseline predicts poor outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008; 31 (5): 575–9.
29. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, et al. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2004; 94 (12): 1506–9.
30. van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (predictors of response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J.* 2009; 30 (20): 2470–7.
31. Wikstrom G, Blomström-Lundqvist C, Andren B, et al. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *Eur Heart J.* 2009; 30 (7): 782–8.
32. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. 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 (23): 1834–43.
33. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009; 361 (14): 1329–38.

Prispelo 4. 3. 2010