

Optymalizacja opóźnienia międzykomorowego (VV delay) w stymulatorach dwukomorowych za pomocą elektrokardiografii wewnątrzsercowej

Kinga Gościńska-Bis¹, Bogusław Grzegorzewski¹, Mario Migschitz²,
 Jarosław Bis³ i Włodzimierz Kargul¹

¹Klinika Elektrokardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Saint Jude Medical

³I Klinika Kardiologii Serca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 305–310

Streszczenie

Optymalizacja opóźnienia międzykomorowego (VV delay) może przynieść dodatkowe korzyści po implantacji układu resynchronizującego, jednak obecnie stosowane metody optymalizacji są czasochłonne i w dużym stopniu zależą od subiektywnej oceny badającego. W niniejszej pracy zaprezentowano 2 przypadki, w których optymalizacji VV delay dokonano przy użyciu nowej metody z wykorzystaniem elektrokardiografii wewnątrzsercowej. (Folia Cardiologica Excerpta 2007; 2: 317–323)

Słowa kluczowe: terapia resynchronizująca serca, niewydolność serca

Wstęp

Terapia resynchronizująca stała się już standardem w leczeniu ciężkiej niewydolności serca z towarzyszącą dyssynchronią skurczu lewej komory [1, 2]. Mimo że w dużych badaniach klinicznych, w których udowodniono skuteczność tej metody, oceniano tylko sytuację, w której obie komory serca są stymulowane jednocześnie [3, 4], w ostatnio przeprowadzonych, zakrojonych co prawda na mniejszą skalę badaniach dowiedziono, że sekwencyjna stymulacja komór serca z wykonaną indywidualnie dla każdego chorego optymalizacją opóźnienia międzykomorowego (VV delay, ventricle to ventricle delay) może przynieść dodatkowe korzyści [5–8]. Obecnie najbardziej dostępną i powszechną metodą optyma-

lizacji czasu trwania VV delay jest echokardiografia — albo standardowa z wyznaczeniem całki prędkości w funkcji czasu dla drogi wypływu z lewej komory (VTI_{LVOT} , left ventricular outflow tract velocity-time integral) wykorzystanej w celu obliczenia objętości wyrzutowej (SV, stroke volume), wskaźnika pracy serca (MPI, myocardial performance index), szybkości wzrostu ciśnienia (dP) w czasie (dT) — dP/dT obliczonego na podstawie spektrum mitralnej fali zwrotnej (MR, mitral regurgitation) albo echokardiograficzne obrazowanie serca z zastosowaniem Dopplera tkankowego (TDI, tissue Doppler imaging) [6–8]. Metody echokardiograficzne mają jednak wiele ograniczeń: są bardzo czasochłonne, wymagają udziału przynajmniej 2 osób, a wyniki optymalizacji są w znacznym stopniu uzależnione od subiektywnej oceny echokardiografisty. Optymalne VV delay zmienia się w czasie i wymaga ponownej oceny podczas okresu obserwacji pacjenta [9]. Dlatego też w przypadku rutynowej kontroli układu resynchronizującego istnieje ogromna potrzeba opracowania prostej, szybkiej i taniej metody optymalizacji opóźnienia międzykomorowego.

Adres do korespondencji: Dr med. Kinga Gościńska-Bis
 Klinika Elektrokardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny
 ul. Ziołowa 47, 40–635 Katowice
 tel./faks (0 32) 359 88 93; e-mail: kindzia@mp.pl

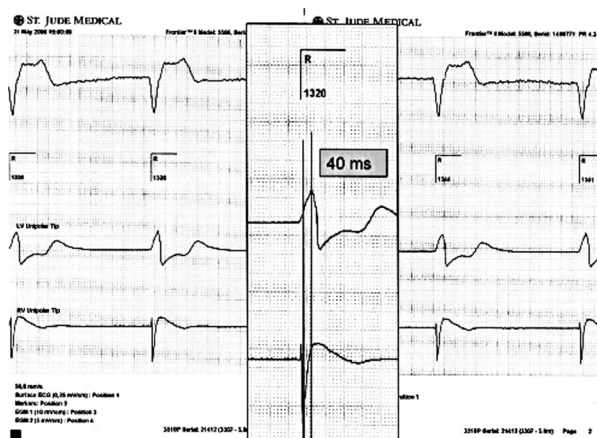
Ostatnio w piśmiennictwie opisano nową metodę ustalania optymalnej wartości opóźnienia międzykomorowego z zastosowaniem elektrokardiogramu wewnątrzsercowego (IEGM, *intracardiac electrogram*) [10]. Metoda ta zakłada, że z optymalnym VV delay mamy do czynienia wtedy, kiedy fale aktywacji mięśnia sercowego wywołane stymulacją z elektrody lewo- i prawokomorowej spotykają się w obrębie przegrody międzykomorowej [11]. Stosując tę metodę, najpierw na podstawie jednoczesnego zapisu IEGM z elektrody lewo- i prawokomorowej w czasie rzeczywistym, należy zmierzyć opóźnienie w milisekundach (Δ) pomiędzy szczytem depolaryzacji lewej i prawej komory podczas własnej (niewystymulowanej) aktywności serca. Następnie dokonuje się pomiaru czasu przewodzenia śródkomorowego ze strony lewej na prawą [IVCD-LR (*intraventricular conduction delay-left/right*): stymulacja odbywa się za pomocą elektrody lewokomorowej, natomiast elektroda w prawej komorze tylko rejestruje potencjały] oraz przebiegającej ze strony prawej na lewą [IVCD-RL (*intraventricular conduction delay-right/left*): stymulacja odbywa się za pomocą elektrody prawokomorowej, natomiast elektroda lewokomorowa tylko rejestruje potencjały]. Otrzymane podczas pomiarów wartości liczbowe odejmuje się jedna od drugiej ($\epsilon = \text{IVCD-LR} - \text{IVCD-RL}$). Optymalny czas VV delay wylicza się z następującego wzoru: $VV_{\text{opt}} = 0,5 \times (\Delta + \epsilon)$. W większości przypadków tzw. współczynnik korekcji (ϵ) jest równy lub bliski 0 ms, a formuła ulega uproszczeniu: $VV_{\text{opt}} = 0,5 \times \Delta$. Jako pierwsza powinna być stymulowana komora, której aktywacja elektryczna w trakcie rytmu własnego pojawia się później w wewnątrzsercowym zapisie elektrokardiograficznym. Powyższą metodę wykorzystano już w automatycznych algorytmach optymalizacji opóźnienia międzykomorowego w niektórych najnowszych układach resynchronizujących [12], jednak metodę tę można również zastosować w sposób „manualny” u każdego chorego z wszczepionym stymulatorem resynchronizującym, który umożliwia jednoczesną rejestrację wewnątrzsercowego zapisu elektrokardiograficznego z elektrody lewo- i prawokomorowej.

W niniejszej pracy zaprezentowano 2 przypadki chorych, których stymulatory resynchronizujące zostały zoptymalizowane według powyższej metody w klinice autorów.

Przypadek nr 1

Kobietę (Z.C.) w wieku 57 lat z kardiomiopatią rozstrzeniową przyjęto do kliniki z powodu narastającej duszności (NYHA III). W wykonanym przy

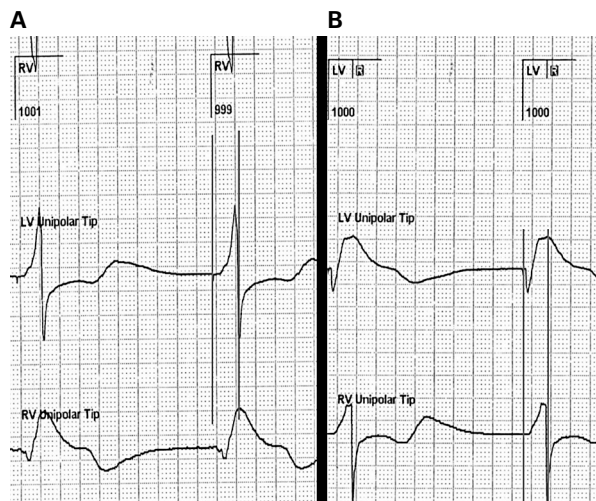
przyjęciu badaniu elektrokardiograficznym rejestrowano rytm zatokowy, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia (czas trwania odstępu PR = 240 ms), zespół QRS o morfologii bloku lewej odnogi pęczka Hisa i czasie trwania ok. 180 ms. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono poszerzenie wymiarów lewej komory współistniejące z ciężkim upośledzeniem funkcji skurczowej tej komory — frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) wynosiła 22%, ciężką (III°) czynnościową niedomykalność zastawki mitralnej; szacunkowe ciśnienie w tętnicy płucnej określono na 55 mm Hg. Zaobserwowano także istotną dyssynchronię międzykomorową oraz śródkomorową; opóźnienie międzykomorowe oceniono na 110 ms, różnica czasu upływającego do początku (*time to onset*) i do szczytu (*time to peak*) maksymalnej prędkości skurczowej między przegrodą międzykomorową a boczną ścianą mięśnia sercowego, mierzona za pomocą metody fali pulsacyjnej z zastosowaniem TDI wynosiła odpowiednio 155 ms i 165 ms. Mimo że chora stosowała optymalną farmakoterapię (lek z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, furosemid, karwedilol oraz spironolakton), pacjentkę przyjęto do szpitala z powodu zaostrzenia niewydolności serca już po raz trzeci w okresie ostatnich 6 miesięcy. Dlatego też podjęto decyzję o implantacji stymulatora resynchronizującego (FRONTIER™ II Model 5596, St. Jude Medical) z elektrodą lewokomorową umieszczoną w żyłę bocznej serca (QuickSite™ 1056T 86 cm, St. Jude Medical). Implantacja oraz okres pooperacyjny przebiegły bez powikłań. Terapia resynchronizująca zredukowała stopień niedomykalności zastawki mitralnej, obniżyła ciśnienie w tętnicy płucnej (do 48 mm Hg) oraz poprawiła frakcję wyrzutową lewej komory. Jednak wciąż obserwowano przetrwałą, nieznaczную dyssynchronię śródkomorową w zakresie lewej komory. Trzeciego dnia po wszczepieniu układu stymulującego przeprowadzono optymalizację opóźnienia międzykomorowego oraz opóźnienia przedsionkowo-komorowego (AV delay, *atrio-ventricular delay*) niezależnie i w sposób zaślepiony za pomocą metod standardowych (z użyciem badania echokardiograficznego) oraz metod wykorzystujących zapis wewnątrzsercowego elektrokardiogramu. Pierwsza osoba dokonała optymalizacji opóźnienia międzykomorowego, używając metod elektrokardiografii wewnątrzsercowej. Ta sama osoba wykonała także optymalizację opóźnienia przedsionkowo-komorowego, na podstawie elektrokardiogramu powierzchniowego, stosując metodę opisaną przez Kogleka [11, 13]. Najpierw zmierzono opóźnienie pomiędzy depolaryzacją prawej i lewej komory przy zastosowaniu



Rycina 1. Wydruk elektrokardiogramu wewnątrzsercowego podczas własnej (niewystymulowanej) aktywności elektrycznej serca z elektrod lewo- i prawokomorowej o konfiguracji unipolarnej. Zmierzona na podstawie zapisu z elektrod różnica między szczytem depolaryzacji prawej i lewej komory wynosi $\Delta = 40$ ms. Prędkość przesuwu papieru — 50 mm/s

IEGM podczas własnego rytmu komór (bez stymulacji): $\Delta = 40$ ms (ryc. 1). Następnie obliczono IVCD-LR = 140 ms (ryc. 2A) oraz IVCD-RL = 140 ms (ryc. 2B), współczynnik korekcji (ε) = IVCD-LR – IVCD-RL = 140 – 140 = 0. Optymalny czas opóźnienia międzykomorowego wyliczono, podstawiając do wzoru $VV_{opt} = 0,5 \times (40 - 0) = 20$ ms, z lewą komorą stymulowaną jako pierwszą. Optymalne AV delay wynosiło odpowiednio 120 ms w przypadku stymulacji przedsionka (*pacing*) i 80 ms w przypadku wyczuwania własnego rytmu przedsionkowego (*sensing*).

Druga osoba, nieświadoma wyników uzyskanych przez pierwszą, dokonała optymalizacji opóźnienia międzykomorowego, stosując standardowe metody echokardiograficzne. Mierzono całą prędkość w funkcji czasu dla drogi wypływu z lewej komory przez zastawkę aortalną (VTI_{LVOT}) w zakresie różnych wartości ustawień opóźnienia międzykomorowego. Rejestrowano kilka pobudeń, na podstawie których określano średnią wartość VTI z ostatnich 5 pobudeń. Także w tym przypadku ustalono optymalne opóźnienie międzykomorowe na 20 ms, z lewą komorą stymulowaną jako pierwszą (ryc. 3A–D). Następnie dokonano optymalizacji AV delay za pomocą metody Rittera [14], w tym przypadku optymalne AV delay wynosiło odpowiednio 110 ms dla stymulacji (*pacing*) i 60 ms dla sensingu przedsionka. Optymalne zaprogramowanie czasu trwania AV delay pozwoliło uzyskać dodatkowe korzyści (ryc. 3E). W tabeli 1 porównano czas, jaki poświęcono na optymalizację AV-delay i VV-delay



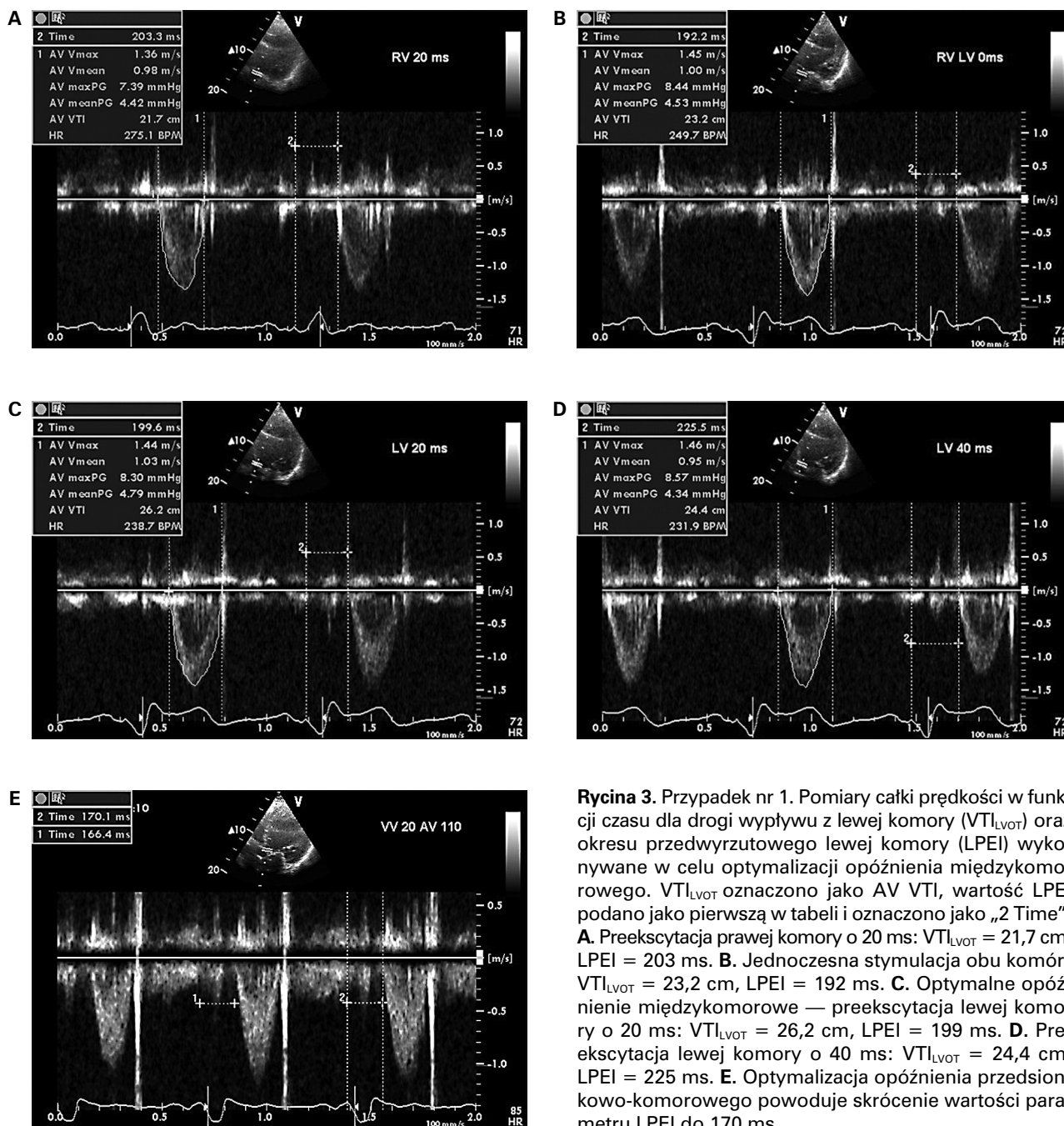
Rycina 2. Jednoczesny zapis elektrokardiogramu wewnątrzsercowego uzyskany z lewej (elektroda bipolarna) oraz prawej komory (elektroda unipolarna) za pomocą programatora. Prędkość przesuwu — 50 mm/s. **A.** Stymulacja wyłącznie prawej komory. Przy zastosowaniu metod elektrokardiografii wewnątrzsercowej zmierzono czas między iglicą stymulacji prawej komory a szczytem depolaryzacji zarejestrowanym przez elektrodę lewokomorową: IVCD-RL = 140 ms. **B.** Stymulacja wyłącznie lewej komory. Za pomocą metod elektrokardiografii wewnątrzsercowej zmierzono czas między iglicą stymulacji lewej komory a szczytem depolaryzacji zarejestrowanym przez elektrodę umieszczoną w prawej komorze: IVCD-LR = 140 ms; współczynnik korekcji w tym przypadku wynosi $\varepsilon = 140 - 140 = 0$ ms

w przypadku obydwu omawianych metod. Metoda optymalizacji opóźnienia przedsionkowo-komorowego oraz międzykomorowego przy użyciu metod wewnątrzsercowej oraz powierzchniowej echokardiografii (IEGM/EKG) wymagała poświęcenia 4-krotnie mniejszej ilości czasu w porównaniu z metodą echokardiograficzną (przy dużej zgodności wyników uzyskanych przy użyciu obu metod).

Stymulator zaprogramowano zgodnie z uzyskanymi wartościami opóźnień. W trakcie kontrolnej wizyty po okresie 6 miesięcy od czasu optymalizacji chorą zakwalifikowano do I/II klasy według NYHA, w badaniu echokardiograficznym zarejestrowano LVEF na poziomie 35%, istotne zmniejszenie stopnia niedomykalności zastawki mitralnej (I–II°) oraz prawie zupełny brak śródkomorowej dyssynchronii skurczu lewej komory.

Przypadek nr 2

Mężczyznę (K.B.) w wieku 75 lat przyjęto do kliniki w celu wymiany stymulatora serca typu VVI



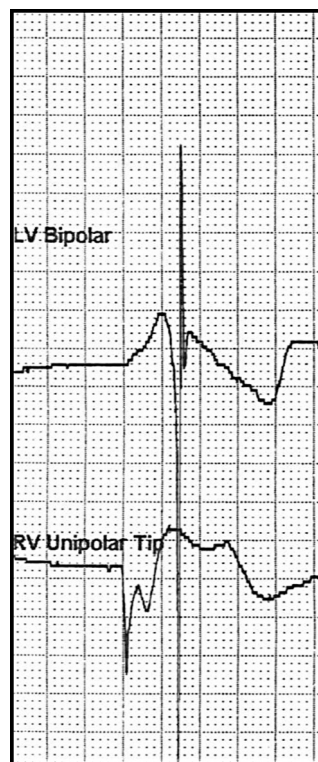
Rycina 3. Przypadek nr 1. Pomiary całki prędkości w funkcji czasu dla drogi wypływu z lewej komory (VTI_{LVOT}) oraz okresu przedwyrzutowego lewej komory (LPEI) wykonywane w celu optymalizacji opóźnienia międzykomorowego. VTI_{LVOT} oznaczono jako AV VTI, wartość LPEI podano jako pierwszą w tabeli i oznaczono jako „2 Time”. **A.** Preekscytacja prawej komory o 20 ms: $VTI_{LVOT} = 21,7$ cm, LPEI = 203 ms. **B.** Jednoczesna stymulacja obu komór: $VTI_{LVOT} = 23,2$ cm, LPEI = 192 ms. **C.** Optymalne opóźnienie międzykomorowe — preekscytacja lewej komory o 20 ms: $VTI_{LVOT} = 26,2$ cm, LPEI = 199 ms. **D.** Preekscytacja lewej komory o 40 ms: $VTI_{LVOT} = 24,4$ cm, LPEI = 225 ms. **E.** Optymalizacja opóźnienia przedsionkowo-komorowego powoduje skrócenie wartości parametru LPEI do 170 ms

Tabela 1. Porównanie uzyskanych wyników oraz ilości czasu poświęconego na optymalizację opóźnienia przedsionkowo-komorowego (AV delay) i międzykomorowego (VV delay) podczas zastosowania metody elektrokardiograficznej (IEGM/EKG) oraz tradycyjnej metody echokardiograficznej

	Wartości uzyskane przy zastosowaniu IEGM/EKG	Wartości uzyskane przy zastosowaniu metody echokardiograficznej	Czas potrzebny do wykonania optymalizacji przy zastosowaniu IEGM/EKG	Czas potrzebny do wykonania optymalizacji przy zastosowaniu metody echokardiograficznej
AV delay	AV 120 ms/PV 80 ms	AV 110 ms/PV 60 ms	8 min	10 min
VV delay	LV 20 ms	LV 20 ms	3 min	30 min
Czas całkowity			11 min	40 min

wszczepionego w 1979 r. z powodu migotania przedsionków przebiegającego z objawową bradykardią. W czasie, jaki minął od daty pierwszej implantacji stymulatora, u chorego stopniowo rozwijała się kardiomiopatia rozstrzeniowa spowodowana przez stymulację. W ostatnim okresie stan pacjenta był stabilny, pozostając w III klasie czynnościowej według NYHA. Mężczyzna w ciągu ostatnich 6 miesięcy stosował farmakoterapię składającą się z leku z grupy inhibitora konwertazy, beta-adrenolityku, spironolaktonu, digoksyny oraz acenokumarolu. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono istotne upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory (LVEF ok. 35%), poszerzenie lewej komory (końcoworozkurczowy wymiar lewej komory 71 mm) oraz względną niedomykalność zastawki mitralnej w stopniu umiarkowanym/ciężkim (II/III°). Stymulacja koniuszka prawej komory spowodowała wydłużenie czasu trwania zespołu QRS do 220 ms z istotną dyssynchronią widoczną w badaniu echokardiograficznym (opóźnienie międzykomorowe oceniono na 70 ms, różnica czasu upływającego do początku prędkości skurczowej oraz czasu upływającego do szczytu prędkości skurczowej między przegrodą międzykomorową a boczną ścianą mięśnia sercowego mierzona za pomocą metody fali pulsacyjnej z zastosowaniem TDI wynosiła odpowiednio 100 ms i 80 ms). Dlatego też podjęto decyzję o wymianie stymulatora VVI na stymulator dwukomorowy (resynchronizujący). Stymulator resynchronizujący (FRONTIER™ II Model 5596, St. Jude Medical) połączono z dotychczasową elektrodą znajdującą się w prawej komorze, natomiast elektrodę lewokomorową (QuickSite™ 1056 T 86 cm, St. Jude Medical) umieszczono w tylnobocznej żyły serca. Implantacja oraz okres pooperacyjny przebiegły bez powikłań. Natychmiast po implantacji układu stymulującego serce zaobserwowano skrócenie czasu trwania zespołu QRS do 150 ms i poprawę stanu klinicznego pacjenta (II klasa wg NYHA). Chorego wypisano ze szpitala 4 dni po zabiegu implantacji z LVEF wynoszącą ok. 38%, nie przeprowadzając optymalizacji VV delay.

Po 6 tygodniach pacjent zgłosił się do kliniki na badanie kontrolne układu resynchronizującego. Stan kliniczny chorego oceniono na II klasę według NYHA, w badaniu echokardiograficznym LVEF osiągała podobne wartości jak przy wypisie ze szpitala. Zadecydowano o optymalizacji czasu trwania VV delay w celu uzyskania dodatkowych korzyści z terapii resynchronizującej u tego chorego. Najpierw wyznaczono optymalne opóźnienie międzykomorowe, stosując wewnątrzsercowy zapis elektrokardiograficzny. Zmierzono opóźnienie pomiędzy



Rycina 4. Wydruk wewnątrzsercowego elektrokardiogramu podczas własnej (niewystymulowanej) aktywności elektrycznej serca z elektrody (konfiguracja bipolarna) lewokomorowej oraz starej elektrody (konfiguracja unipolarna) zlokalizowanej w prawej komorze. Zmierzona za pomocą elektrod lewo- i prawokomorowej różnica pomiędzy szczytem depolaryzacji lewej i prawej komory wynosi $\Delta = 90$ ms. Prędkość przesuwu papieru — 50 mm/s

depolaryzacją lewej i prawej komory (podczas własnego rytmu serca) za pomocą IEGM ($\Delta = 90$ ms). Nie wykonano pomiarów IVCD-RL i IVCD-LR, dlatego za wartość współczynnika korekcji ε przyjęto zero. Optymalne opóźnienie wyliczono, podstawiając do wzoru $VV_{opt} = 0,5 \times (90 + 0) = 45$ ms (z lewą komorą stymulowaną jako pierwszą) (ryc. 4).

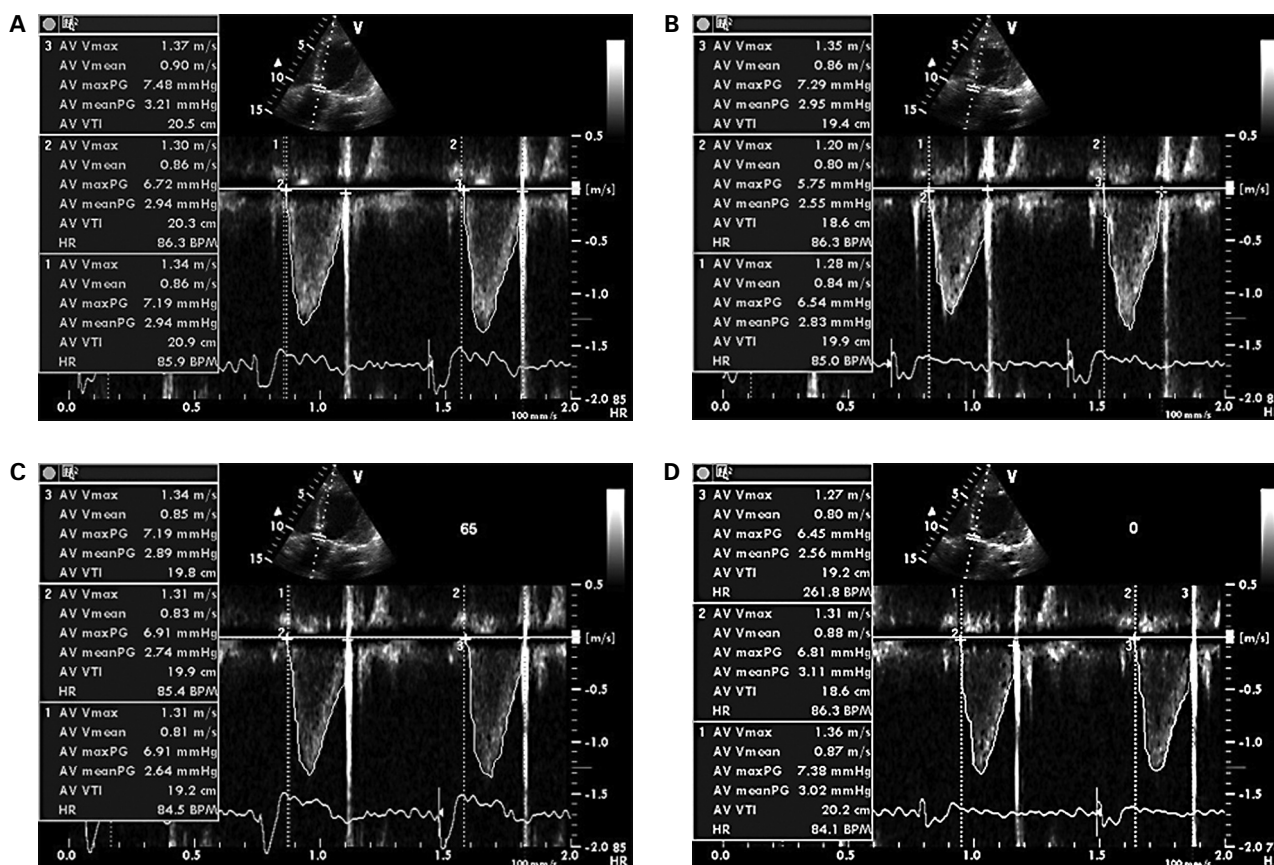
Następnie optymalizacji opóźnienia międzykomorowego dokonano za pomocą klasycznej metody echokardiografii dopplerowskiej. Zmierzono całkę prędkości w funkcji czasu dla drogi wypływu z lewej komory (VTI_{LVOT}) dla kolejnych 7 różnych wartości czasu opóźnienia międzykomorowego: 65 ms, 45 ms, 25 ms (prawa komora stymulowana jako pierwsza, jednoczesna stymulacja obu komór) oraz 25 ms, 45 ms, 65 ms (lewa komora stymulowana jako pierwsza). Po każdej zmianie wartości opóźnienia międzykomorowego czekali 5 min na ustabilizowanie się rytmu serca oraz parametrów hemodynamicznych. Dla kolejnych ustawień opóźnienia międzykomorowego wyliczono średnią

z 5 pomiarów VTI_{LVOT} . Uzyskane wartości usystematyzowano i przedstawiono w tabeli 2. Największą wartość VTI_{LVOT} przy jednoczesnej największej redukcji okresu przedwyrzutowego lewej komory (LPEI, *left preejection interval*) uzyskano podczas ustawienia czasu trwania *VV delay* na 45 ms (ryc. 5), co było zgodne z wynikami otrzymanymi podczas optymalizacji przy zastosowaniu elektrokardiografii wewnątrzsercowej. Zaprogramowano ustaloną wartość opóźnienia międzykomorowego, co spowodowało poprawę stanu klinicznego pacjenta w kolejnych dniach. Po 3 miesiącach chorego oceniono na I klasę według NYHA przy jednoczesnym dalszym postępie korzystnego remodelingu jam serca obserwowanym w badaniu echokardiograficznym.

Tabela 2. Wyniki optymalizacji opóźnienia międzykomorowego za pomocą metod echokardiograficznych u pacjenta nr 2. Dane przedstawiono jako średnią z 5 pomiarów. Optymalne opóźnienie międzykomorowe wynosi 45 ms (lewa komora stymulowana jako pierwsza)

VV delay — lewa komora stymulowana jako pierwsza	LPEI	Aortalna VTI
VV = 0 ms	163,0 ms	19,3 cm
VV = 25 ms	147,9 ms	19,3 cm
VV = 45 ms	133,1 ms	20,6 cm
VV = 65 ms	133,1 ms	19,55 cm

VTI_{LVOT} (*left ventricular outflow tract velocity-time integral*) — całka prędkości w funkcji czasu dla drogi wypływu z lewej komory; LPEI (*left preejection interval*) — okres przedwyrzutowy lewej komory; VV delay — opóźnienie międzykomorowe



Rycina 5. Przypadek nr 2. Pomiary całki prędkości w funkcji czasu dla drogi wypływu z lewej komory (VTI_{LVOT}) wykonywane w celu optymalizacji opóźnienia międzykomorowego (dane dotyczące jedynie 4 ustawień, pełen zakres wyników optymalizacji włącznie ze średnimi wartościami kolejnych 5 pomiarów zaprezentowano w tabeli 2). VTI_{LVOT} oznaczono jako AV VTI. Dane przedstawiono jako średnią z 3 pomiarów. **A.** Preekscytacja lewej komory o 45 ms: średnia wartość z 3 pomiarów VTI_{LVOT} = 20,6 cm (optymalne opóźnienie międzykomorowe). **B.** Preekscytacja lewej komory o 25 ms: średnia wartość z 3 pomiarów VTI_{LVOT} = 19,3 cm. **C.** Preekscytacja lewej komory o 65 ms: średnia wartość z 3 pomiarów VTI_{LVOT} = 19,6 cm. **D.** Jednoczesna stymulacja obu komór serca: średnia wartość z 3 pomiarów VTI_{LVOT} = 19,3 cm

Wnioski

W przedstawionych w niniejszej pracy przypadkach metoda optymalizacji opóźnienia międzykomorowego za pomocą elektrokardiografii wewnątrzsercowej pozwoliła na uzyskanie wyników zgodnych z tymi, które osiągnięto, posługując się metodami echokardiograficznymi; dlatego też metoda ta może znaleźć szerokie zastosowanie w praktyce klinicznej. Optymalizacja opóźnienia międzykomorowego za pomocą tej techniki zajmuje zaledwie kilka minut, co istotnie skraca czas kontroli układu resynchronizującego, nawet jeżeli nie jest on wyposażony w żaden z automatycznych algorytmów optymalizacji.

Piśmiennictwo

1. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult (<http://www.acc.org> and www.americanheart.org).
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure (update 2005) (www.escardio.org).
3. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. i wsp. 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.
4. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. i wsp. 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.
5. Leon A.R., Abraham W.T., Brozena S. i wsp. InSync III Clinical Study Investigators. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 2298–2304.
6. Van Gelder B.M., Bracke F.A., Meijer A., Lakerveld L.J., Pijls N.H. Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 1500–1503.
7. Sogaard P., Egeblad H., Pedersen A.K. i wsp. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2002; 106: 2078–2084.
8. Bordachar P., Lafitte S., Reuter S. i wsp. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 2157–2165.
9. O'Donnell D., Nadurata N., Hamer A., Kertes P., Mohammed W. Long-term variations in optimal programming of cardiac resynchronization therapy device. *PACE* 2005; 28: S24–S26.
10. Meine M., Min X., Paris M., Park E. An intracardiac EGM method for VV optimization during cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm J.* 2006; 3: AB30-5 (streszczenie).
11. Koglek W. Eine einfache Methode zur Bestimmung des AV-Intervalls bei Zweikammerschrittmacher. *Herzschr. Elektrophys.* 2000; 11: 244–253.
12. QuickOpt. Timing Cycle Optimization (www.sjm.com).
13. Strohmer B., Pichler M., Froemmel M., Migschitz M., Hintringer F.; ELVIS Study Group. Evaluation of atrial conduction time at various sites of right atrial pacing and influence on atrioventricular delay optimization by surface electrocardiography. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2004; 27: 468–474.
14. Ritter P., Padeletti L., Gillio-Meina L. i wsp. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing: comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Europace* 1999; 1: 126–130.