

Nghiên cứu hiệu quả điều trị của phương pháp tạo nhịp tái đồng bộ tim trong điều trị suy tim nặng

Phạm Quốc Khánh, Phạm Trần Linh, Phan Đình Phong, Lê Võ Kiên,
Trần Văn Đồng, Phạm Như Hùng, Trần Song Giang
Viện Tim mạch Việt Nam

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị của phương pháp tạo nhịp tái đồng bộ tim (CRT) trong điều trị suy tim nặng. **Đối tượng và phương pháp:** từ 2/2011 đến 2/2014 tiến hành nghiên cứu 51 trường hợp BN suy tim nặng được cấy CRT theo chỉ định của ACC/AHA/HRS 2008. Đánh giá các thông số lâm sàng, điện tâm đồ và siêu âm tim ngay sau cấy máy, sau 1 tháng, 6 tháng và 12 tháng. **Kết quả:** 51 BN tuổi trung bình $55 \pm 14,7$ gồm 36 nam (70,6%) và 15 nữ (29,4%). Tỷ lệ thành công 98,03%. Tỷ lệ sống của BN sau 12 tháng theo dõi là 94%. Sau cấy máy, độ rộng của QRS giảm từ $151 \pm 31,7$ còn $134,48 \pm 20,08$ ($p < 0,001$). Có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về độ NYHA, mức độ giãn buồng thất trái, chỉ số co ngắn sợi cơ, phân số tổng máu, mức độ hở hai lá, áp lực động mạch phổi, nồng độ NT-proBNP khi so sánh giữa thời điểm trước cấy máy và các thời điểm theo dõi sau cấy máy. **Kết luận:** Phương pháp cấy CRT có tỷ lệ thành công về mặt kỹ thuật là 98,03%. Tỷ lệ sống còn của các BN nghiên cứu sau 12 tháng là 94%. CRT giúp cải thiện nhiều thông số: giảm độ rộng của phức bộ QRS trên điện tâm đồ, cải thiện độ NYHA, giảm mức độ giãn của buồng tim, tăng phân số tổng máu thất trái, giảm mức độ hở hai lá, giảm áp lực động mạch phổi, giảm nồng độ NT-proBNP.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim là vấn đề sức khỏe của toàn nhân loại. Tại Hoa Kỳ, số người tử vong do suy tim hàng năm là 250.000 người [1]. Hầu hết các bệnh nhân suy tim đều cần được điều trị thường xuyên và lâu dài bằng các thuốc điều trị nội khoa tích cực như ức chế men chuyển, chẹn giao cảm beta, kháng aldosterone, thuốc lợi tiểu ... Trong những năm gần đây, đã có rất nhiều tiến bộ trong lĩnh vực điều trị suy tim đặc biệt là vai trò của máy tạo nhịp tái đồng bộ tim (Cardiac Resynchronization Therapy - CRT) đối với

các bệnh nhân suy tim nặng và có mất đồng bộ điện học trong tim. Nhiều nghiên cứu trên thế giới như CARE-HF [2], COMPANION [3], MIRACLE [4], MIRACLE-ICD [5], MUSTIC-SR [6], MUSTIC-AF [7], PATH-CHF [8]... đã chứng minh vai trò của CRT trong cải thiện triệu chứng suy tim, giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân, giảm số lần nhập viện hoặc kéo dài được thời gian phải tái nhập viện. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu về CRT này tại Viện Tim mạch Việt Nam nhằm mục tiêu đánh giá hiệu quả điều trị của phương pháp tạo nhịp tái đồng bộ tim trong điều trị suy tim nặng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Chúng tôi lựa chọn bệnh nhân cấy CRT dựa theo hướng dẫn của Hội Tim mạch Hoa Kỳ/ Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ (AHA/ACC) và Hội rối loạn nhịp tim Hoa Kỳ (HRS) năm 2008 [9]:

Bệnh nhân suy tim có độ NYHA III và IV.

Siêu âm tim có EF \leq 35%.

Nhịp xoang.

Có biểu hiện mất đồng bộ tim được chẩn đoán qua điện tâm đồ với dạng block nhánh trái có QRS \geq 120ms.

Bệnh nhân đã được điều trị tối ưu bằng các thuốc chống suy tim.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Rung nhĩ.
- Suy tim đang tiến triển.
- Viêm cơ tim cấp.
- Bệnh tim bẩm sinh.
- Suy tim mà có thể sửa chữa được bằng phẫu thuật như van tim, nối chủ vành.
- Hội chứng vành cấp dưới 3 tháng, mới được tái tạo mạch vành (dưới 6 tháng).
- Tai biến mạch não dưới 6 tháng.
- Bệnh mạch ngoại vi.
- Tiên lượng sống dưới 2 năm (mà những bệnh lý đó không liên quan đến bệnh lý tim mạch như ung thư, HIV, suy thận, ...).

Phương pháp nghiên cứu

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Viện Tim mạch Việt Nam từ tháng 2 năm 2011 đến tháng 2 năm 2014.

Các bước tiến hành nghiên cứu

- Khám lâm sàng, ghi điện tâm đồ 12 chuyển đạo, siêu âm Doppler tim, lấy mẫu máu làm xét

nghiệm tổng phân tích máu ngoại vi, đông máu cơ bản, sinh hóa máu.

- Tiếp tục cho BN sử dụng các thuốc điều trị nội khoa tình trạng suy tim.

- Cấy máy tạo nhịp tái đồng bộ tim và lập trình máy tạo nhịp.

- Khám lại lâm sàng, siêu âm tim, điện tâm đồ, xét nghiệm sinh hóa máu sau 1 tháng, 6 tháng, 12 tháng.

Xử lý số liệu

Các số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0 for Windows.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

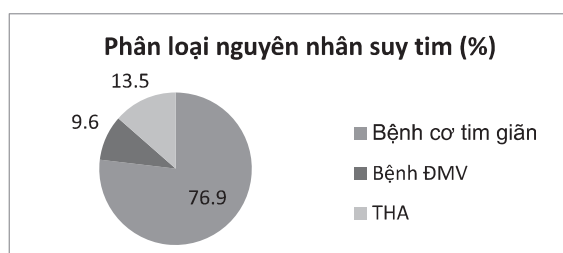
Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm BN nghiên cứu

Đặc điểm chung nhóm BN nghiên cứu

Nhóm BN nghiên cứu bao gồm 36 BN nam (chiếm 70,6%) và 15 BN nữ (chiếm 29,4%). Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $55 \pm 14,7$ năm. BN lớn tuổi nhất là 81 tuổi và BN nhỏ tuổi nhất là 18 tuổi.

Đặc điểm nguyên nhân suy tim của nhóm BN nghiên cứu

Trong số 51 BN thuộc nhóm nghiên cứu, chúng tôi có 40 BN suy tim do bệnh cơ tim giãn vô căn (chiếm 78,4%); 5 BN suy tim do bệnh lý động mạch vành (chiếm 9,8%) và 6 BN suy tim do tăng huyết áp (chiếm 11,8%).



Biểu đồ 1: Phân loại nguyên nhân suy tim trong nhóm BN nghiên cứu

Một số đặc điểm lâm sàng cơ bản của nhóm BN nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng nhóm BN nghiên cứu

Thông số	n	Tỷ lệ % hoặc Trung bình ± độ lệch chuẩn
NYHA III		28 BN (54,9%)
NYHA IV		23 BN (45,1%)
Tần số tim (chu kỳ/phút)	51	86,7 ± 14,4
Huyết áp tâm thu (mmHg)	51	98,4 ± 9,7
Huyết áp tâm trương (mmHg)	51	66,3 ± 7,1

Một số đặc điểm điện tâm đồ của nhóm BN nghiên cứu

Bảng 2. Một số đặc điểm điện tâm đồ của nhóm BN nghiên cứu

Thông số	n	Tỷ lệ % hoặc Trung bình ± độ lệch chuẩn	Trung vị	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Nhịp xoang	46/51	90,2%			
BAV III đã cấy máy 1 buồng từ trước	5/51	9,8%			
Block nhánh trái hoàn toàn ở các BN nhịp xoang	46/46	100%			
Độ rộng phức bộ QRS (ms)	51	160,98 ± 31,13	157	120	240

Trong số 51 BN nghiên cứu, chúng tôi có 46 BN nhịp xoang với dẫn truyền nhĩ thất bình thường và 5 BN có block nhĩ thất cấp III từ trước đã được cấy máy tạo nhịp 1 buồng thất và hiện tại có suy tim với chỉ định cấy CRT như đã đề cập ở trên.

Một số đặc điểm siêu âm tim của nhóm BN nghiên cứu.

Bảng 3. Một số đặc điểm siêu âm tim của nhóm BN nghiên cứu

Thông số	n	Trung bình ± độ lệch chuẩn
Dd (mm)	51	69,84 ± 7,9
Ds (mm)	51	60,06 ± 8,18
Vd (ml)	51	256,6 ± 64,88
Vs (ml)	51	183,6 ± 57,52
%D	51	13,77 ± 4,61
EF (%)	51	25,88 ± 6,88
ĐK nhĩ trái (mm)	51	45,3 ± 7,24
ĐK thất phải (mm)	51	26,44 ± 5,58
ALDMP tâm thu (mmHg)	51	46,9 ± 13,09
Diện tích HoHL	51	8,5 ± 4,18

Đặc điểm điều trị nội khoa của nhóm BN nghiên cứu

Các BN trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi đều được điều trị nội khoa tối ưu trước khi tiến hành cấy CRT bằng các thuốc điều trị suy tim như: thuốc lợi tiểu, ức chế men chuyển dạng angiotensin hoặc chẹn thụ thể AT1 của angiotensin II, kháng aldosteron, chẹn thụ thể giao cảm beta. Các BN có bệnh lý động mạch vành đều đã được điều trị tái tạo mạch bằng phương pháp đặt stent động mạch vành từ trên 1 năm trước và đang được điều trị thuốc chống kết tập tiểu cầu...

Kết quả của thủ thuật cấy máy tạo nhịp tái đồng bộ tim

Tỷ lệ thành công - thất bại của kỹ thuật cấy CRT

Trong số 51 BN nghiên cứu, chúng tôi cấy máy thành công cho 50 BN (chiếm 98,03%) và thất bại ở 1 BN (1,97%). Các tiêu chí cấy máy thành công bao gồm đặt được cả 3 dây điện cực vào các vị trí mong muốn trong quả tim, trong đó điện cực thất trái được đặt vào một trong ba nhánh của tĩnh mạch vành: nhánh trước bên, nhánh bên hoặc nhánh sau bên. Các BN thành công đều được thực hiện cấy máy với 1 lần thủ thuật.

Ca cấy máy thất bại là một BN nam 84 tuổi. Trong quá trình đặt ống thông dẫn đường (long-sheath) vào xoang tĩnh mạch vành, chúng tôi gặp hiện tượng lóc tách tĩnh mạch vành. Tiếp đó, chúng tôi đã cố gắng tìm cách lái dây dẫn vượt qua chỗ lóc tách nhằm đi vào sâu trong xoang tĩnh mạch vành nhưng không thành công. BN có tràn máu màng tim số lượng ít. Chúng tôi đã phải ngừng thủ thuật ở BN này và coi là thủ thuật thất bại.

Biến chứng trong quá trình thủ thuật

Bảng 4. Biến chứng trong quá trình làm thủ thuật

Biến chứng	Số BN gặp	Tỷ lệ %
Tách thành TM vành	2/51	3,9
Tràn dịch màng tim	1/51	1,9
Phù phổi cấp	2/51	3,9
Tụt huyết áp	1/51	1,9
Di chuyển điện cực thất trái	2/51	3,9

Hiệu quả của phương pháp CRT

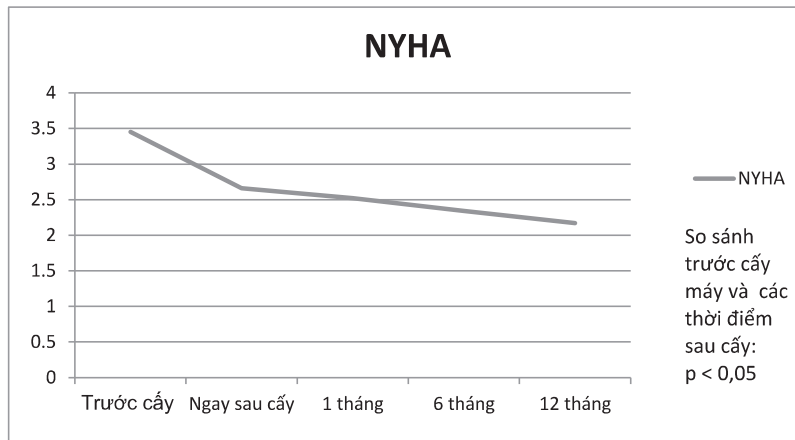
Thay đổi về độ rộng của QRS sau cấy máy

Bảng 5. Thay đổi QRS sau khi cấy CRT

	n	Trước cấy máy	Sau cấy máy	p
QRS	50	151 ± 31,7	134,48 ± 20,08	< 0,001

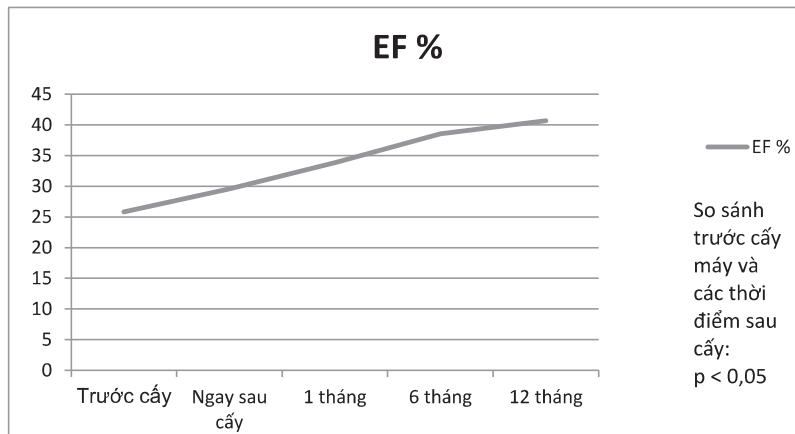
Sự thay đổi của một số chỉ số lâm sàng và siêu âm tim sau cấy máy khi theo dõi dọc theo thời gian

Sự cải thiện độ NYHA



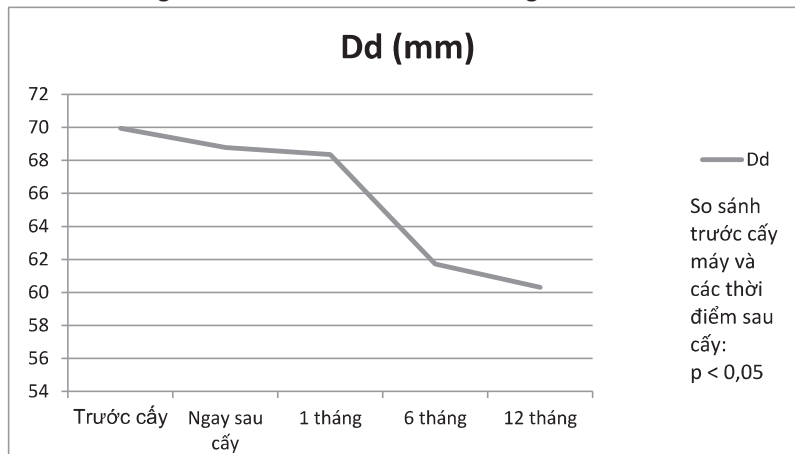
Biểu đồ 4: Sự thay đổi độ NYHA theo thời gian.

Sự cải thiện phân suất tổng máu thất trái



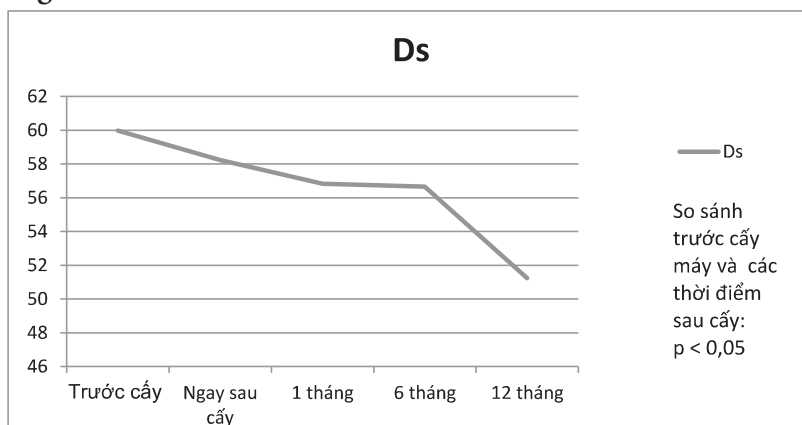
Biểu đồ 5: Sự thay đổi phân số tổng máu theo thời gian

Sự cải thiện chỉ số đường kính thất trái cuối tâm trương



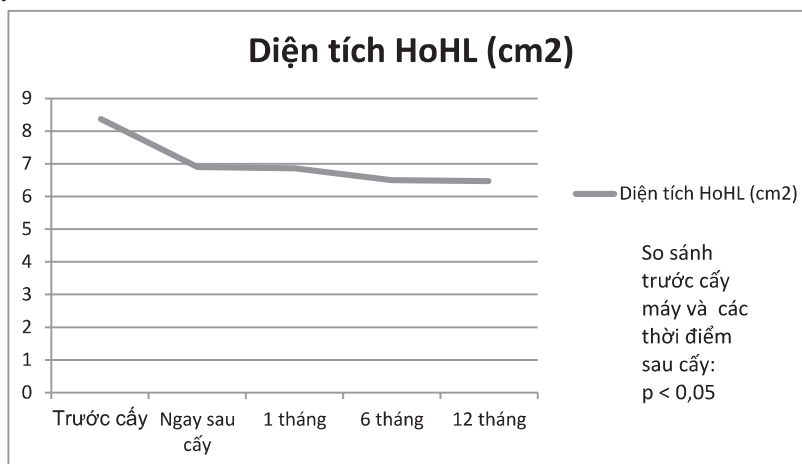
Biểu đồ 6: Sự thay đổi Dd theo thời gian

Sự cải thiện đường kính thất trái cuối tâm thu



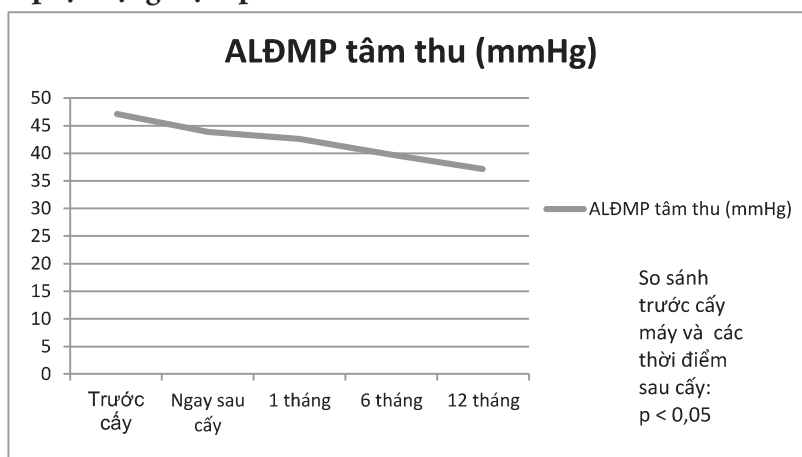
Biểu đồ 7: Sự thay đổi Ds theo thời gian

Sự cải thiện diện tích hồ van hai lá



Biểu đồ 8: Sự thay đổi mức độ hồ van hai lá theo thời gian.

Sự cải thiện áp lực động mạch phổi tâm thu



Biểu đồ 9: Sự thay đổi ALĐMP tâm thu theo thời gian

Thay đổi về nồng độ NT-proBNP trước cấy máy và sau cấy máy 1 tháng

Bảng 6: Sự thay đổi nồng độ NT-proBNP

	NT-proBNP trước cấy máy (pmol/l)	NT-proBNP sau cấy máy 1 tháng (pmol/l)	NT-proBNP sau 12 tháng (pmol/l)
n	50	50	47
$\bar{x} \pm s_x$	1061,7 ± 1256,34	472,14 ± 625,89	104 ± 65,85
Trung vị	378*	214**	80,6***
Nhỏ nhất	29	3,26	20
Lớn nhất	4138	2442	229

So sánh: * với ** : $p < 0,001$. ** với ***: $p < 0,001$.

BÀN LUẬN

Tỷ lệ thành công và mức độ an toàn của thủ thuật

Tỷ lệ thành công của thủ thuật

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 51 BN đã được theo dõi và tiến hành thủ thuật cấy CRT. 50 BN được chúng tôi cấy máy thành công. 1 BN thất bại. Tỷ lệ thành công là 98%.

Nói chung, các nghiên cứu trên thế giới đều cho tỷ lệ thành công > 90% [2], [10], [11], [12]. Nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ thành công là 98%. Tuy nhiên, do số BN trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn so với các nghiên cứu trên thế giới nên có thể chúng tôi chưa có cơ hội gặp nhiều tình huống khó khiến thủ thuật thất bại. Lý do khiến thủ thuật cấy CRT thất bại chủ yếu nằm ở việc gặp khó khăn hoặc biến chứng trong quá trình cấy điện cực thất trái qua xoang tĩnh mạch vành. Những năm gần đây, cùng với sự tiến bộ kỹ thuật, các nhà sản xuất đã thiết kế ra nhiều dụng cụ tiên tiến hơn nhằm trợ giúp một cách tốt nhất quy trình đưa điện cực thất trái vào xoang TM vành.

Biến chứng và tính an toàn của thủ thuật

Trong 51 BN của nghiên cứu, chúng tôi gặp 2 trường hợp lóc tách thành TM vành, 1 trường hợp tràn dịch màng tim, 2 trường hợp phù phổi cấp, 1 trường hợp tụt huyết áp, 2 trường hợp bị di lệch điện cực thất trái. Chúng tôi không gặp trường hợp nào tử vong liên quan đến thủ thuật.

Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỷ lệ biến chứng trong thủ thuật tương tự như của chúng tôi [13], [10]

Một biến chứng khá thường gặp khi làm CRT là tách thành TM vành. Tỷ lệ biến chứng này khoảng 2 - 4% tùy theo nghiên cứu. Nguyên nhân có thể do đưa ống thông dẫn đường vào xoang TM vành trong khi xoang TM vành bị hẹp, bơm bóng swan-ganz quá to, lá điện cực thất trái vào nhánh TM vành quá nhỏ ...

Hiệu quả của phương pháp cấy MTNTĐBT trong 12 tháng theo dõi

Trong thời gian 12 tháng theo dõi các trường hợp BN được cấy CRT trong nghiên cứu, chúng tôi đã tiến hành liên lạc và khám lại BN ở các thời điểm sau cấy máy 1 tháng, 6 tháng, 12 tháng. Số BN theo dõi được ở tháng thứ 6 là 48/50 BN (2 trường hợp tử vong). Số BN theo dõi được ở tháng thứ 12 là 47/50 BN (thêm 1 trường hợp tử vong).

46 BN trong nghiên cứu của chúng tôi có QRS giãn rộng ≥ 120 ms với dạng block nhánh trái hoàn toàn trên điện tâm đồ. 5 trường hợp còn lại được cấy máy tạo nhịp 1 buồng thất trước đó (do block nhĩ thất cấp 3) có phức bộ QRS của tạo nhịp ≥ 120 ms. Từ năm 1983, Bramlet và cộng sự đã nhận thấy những BN xuất hiện block nhánh trái khi gắng sức có sự giảm rõ rệt phân số tổng máu ngay cả khi không có bệnh tim cấu trúc [14]. Ngày nay, người ta đã thấy rõ sự chậm trễ dẫn truyền trong thất với QRS > 120 ms làm mất sự đồng bộ co bóp

của thất trái, lãng phí công cơ tim, gây hậu quả tái cấu trúc cơ tim [15], [16].

Bảng 6 cho thấy độ rộng trung bình của phức bộ QRS hẹp lại rõ rệt sau khi cấy CRT, từ $151 \pm 31,7$ còn $134,48 \pm 20,08$ ms. QRS hẹp lại cho thấy tâm thất đã bớt mất đồng bộ về mặt điện học, từ đó tăng hiệu quả nhát bóp và hiệu quả tổng máu, giảm bớt quá trình tái cấu trúc tâm thất.

Biểu đồ 4 đến 9 cho thấy CRT trên cơ sở kết hợp với các thuốc điều trị nội khoa tối ưu khác đã giúp cải thiện rõ rệt triệu chứng cơ năng (giảm độ NYHA), giảm kích thước các buồng tim, nâng cao phân suất tổng máu thất trái, giảm ALĐMP, giảm mức độ HoHL khi so sánh đôi một giữa thời điểm trước cấy máy với các thời điểm 1 tháng, 6 tháng và 12 tháng. Như vậy, ở tất cả các thời điểm theo dõi sau cấy máy, ta thấy CRT đã giúp cải thiện rõ rệt các thông số lâm sàng và siêu âm tim.

Biểu đồ 6 và 7 cho thấy ĐK cuối tâm trương và ĐK cuối tâm thu thất trái giảm dần rõ rệt từ sau 1 tháng đầu cấy CRT tới tháng thứ 6 và tiếp tới tháng thứ 12. Sự cải thiện kích thước các buồng tim song hành với sự gia tăng phân suất tổng máu. Kết quả nghiên cứu MIRACLE [4] cho thấy CRT giúp kéo dài thời gian đổ đầy thất sẽ cải thiện EF, làm rút ngắn thời gian dẫn truyền chậm trễ của hai thất giúp đồng bộ hóa và tối ưu hóa co bóp của hai thất.

Hở hai lá trong suy tim trái là một yếu tố tiên lượng xấu ở BN suy tim [17]. Nguyên nhân hở hai lá ở BN suy tim không có bệnh lý van tim là do giãn buồng thất trái. CRT giúp giảm kích thước

các buồng tim và giúp giảm diện tích hở hai lá. Đây là một yếu tố quan trọng giúp cải thiện tiên lượng cho BN suy tim.

Như vậy, qua 12 tháng theo dõi, cùng với điều trị nội khoa, CRT góp phần mang lại những kết quả tích cực trong việc cải thiện các thông số lâm sàng và cận lâm sàng cho BN suy tim.

Biến cố sau điều trị tái đồng bộ tim

Trong quá trình 12 tháng theo dõi sau cấy máy, chúng tôi ghi nhận được 3 trường hợp tử vong: 2 ca tử vong trong vòng 6 tháng đầu, 1 ca khác tử vong trong 6 tháng tiếp theo. Nguyên nhân tử vong bao gồm: một bệnh nhân xuất hiện rung nhĩ và suy tim mất bù, tử vong tại bệnh viện; một bệnh nhân đột tử tại nhà; một bệnh nhân tử vong do tai biến mạch não.

KẾT LUẬN

- Qua nghiên cứu chùm bệnh gồm 51 BN được cấy máy tạo nhịp tái đồng bộ tim ở Viện Tim mạch Việt Nam trong thời gian từ tháng 2/2011 đến tháng 2/2014, chúng tôi thấy
- Phương pháp CRT có tỷ lệ thành công về mặt kỹ thuật cao: 98,03%.
- Tỷ lệ sống còn của các BN nghiên cứu sau 12 tháng: 94%.
- CRT giúp cải thiện nhiều thông số: giảm độ rộng của phức bộ QRS trên điện tâm đồ, cải thiện độ NYHA, giảm mức độ giãn của buồng tim, tăng phân số tổng máu thất trái, giảm mức độ hở hai lá, giảm áp lực động mạch phổi, giảm nồng độ NT-proBNP.

ABSTRACT:

Objectives: To evaluate the effectiveness of cardiac resynchronization therapy (CRT) in the treatment of patients with severe heart failure.

Methods and design: from February, 2011 to February 2014, 51 patients with severe left ventricular systolic dysfunction were received CRT based on indications of ACC/AHA/HRS recommendations 2008. Data of clinical presentations, electrocardiograms, echocardiography, biochemical tests were obtained before CRT implantation and just after, 1 month, 6 month and 12 month after implantation.

Result: 51 patients with average ages of $55 \pm 14,7$ years. 36 males (70,6%) and 15 females (29,4%). Successful rate of procedures was 98,03%. Survival rate after 12 month follow-up duration was 94%. After implantation, QRS complexes on ECG significantly reduced from $151 \pm 31,7$ to $134,48 \pm 20,08$ ms ($p < 0,001$). After follow-up duration, there was significant reduction in NYHA function class, left ventricular end diastolic/systolic diameters, mitral regurgitation level, systolic pulmonary pressure, NT-proBNP concentrations ($p < 0,05$). There was also a significant increase of left ventricular ejection fraction ($p < 0,05$). **Conclusion:** Cardiac resynchronization therapy has a technical successful rate of 98,03%. Survival rate after 12 month was 94%. CRT significantly improves NYHA function class, reduces QRS complex duration, reduces left ventricular size, increases left ventricular ejection fraction, reduces mitral regurgitation level, reduces systolic pulmonary pressure, reduces NT-proBNP concentration.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Roger VL, Weston SA, Redfield MM et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community based population. *JAMA* 2004; 292:344-350.
2. Cleland JG, Daubert JC et al. Cardiac resynchronization - Heart Failure (CARE - HF) study investigators. The effect on cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539 - 9.
3. Bristow MR, Saxon LA et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with and without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140 - 2150.
4. Abram WT, Fisher WG et al. MIRACLE study group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845 - 1853.
5. Young JB, Abraham WT et al. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: MIRACLE - ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685 - 2694.
6. Cazeau S, Leclercq C et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) study investigators. Effects of multisite biventricular pacing in pts with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873 - 880.
7. Linde C, Leclercq C et al. Long term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: Results from the Multisite Stimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 111 - 118.
8. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle branch block. *Circulation* 2004; 109: 1133 - 39.

9. Epstein EA, DiMarco JP et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for Device - Based therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *JACC* 2008; 21: 1 - 62.
10. Daubert C, Gold MR, Abraham WT. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in pts with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reversed Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; Nov 10; 54 (20): 7 - 46.
11. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation*; 117: 2608 - 2616.
12. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF et al. RethinQ Study Investigators. Cardiac resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2461 - 71.
13. Leon AR, Abraham WT, Curtis AB et al. Safety of tranvenous Cardiac Resynchronization System Implantation in Pts with Chronic Heart Failure. *JACC* 2005; 46: 2348 - 56.
14. Bramlet DA, Morris KG, Coleman RE, Albert Dcobb FR. Effect of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function. *Circulation* 1983; 67: 1059-1065.
15. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T, Allessie MA, Reneman RS. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 1990; 259: H300-H308.
16. Wyman BT, Hunter WC, Prinzen FW, McVeigh ER. Mapping propagation of mechanical activation in the paced heart with MRI tagging. *Am J Physiol* 1999; 276: H881 - H891.
17. Bommel RA, Borleffs CJW, Ypenburg C et al. Morbidity and mortality in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy: influence of pre-implantation characteristics on long-term outcome. *Eur Heart J* 2010; 31 (22): 2783 - 2790.
18. Hjalmarson A, Goldstein S, Abraham WT. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.