

Terapia non farmacologica dell'insufficienza cardiaca: la resincronizzazione

Cesare Storti¹, Massimo Longobardi¹, Maria Paola Buzzi², Maria Claudia Negro¹, Emanuela Broglia Pilun¹, Andrea Baldi¹, Colomba Falcone²

¹Servizio di Elettrofisiologia e Cardioritmo, U.O. di Cardiologia, Istituto di Cura Città di Pavia, Pavia,

²Centro Interdipartimentale di Ricerca (CIRMC), Università degli Studi, Reparto di Cardiologia, Istituto di Cura Città di Pavia, Pavia

Key words:

Cardiac resynchronization therapy;
Heart failure.

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is a novel and effective therapy for patients with heart failure. The aim of CRT is to improve the heart's pumping efficiency by the resynchronization of the chambers. Electrical dyssynchrony shows itself as bundle branch block with prolongation of QRS >120 ms. Mechanical dyssynchrony (atrioventricular, interventricular and intraventricular) is evidenced by echocardiographic parameters. A cardioverter-defibrillator function can be included with the pulse generator in patients with high risk of sudden death. The estimate of perioperative death associated with CRT was 0.3% with a low rate of complications, similar to that seen in standard pacemaker placement. In 10% of patients there was an implant failure due to the difficulty in accessing the coronary sinus. Approximately one third of patients are non-responder with no significant improvement after implantation. The beneficial effect of CRT on soft endpoints and mortality (symptoms, NYHA class, 6-min walking test, quality of life score, ejection fraction) was demonstrated in the earliest randomized clinical trials. Current guidelines for CRT are based on inclusion and exclusion criteria in the large randomized trials that have been performed and patients with chronic atrial fibrillation are included.

Unresolved issues are the identification of non-responders and the efficacy of CRT in patients with mechanical dyssynchrony without electrical dyssynchrony and in NYHA functional class I/II patients with ejection fraction $\leq 35\%$.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-10): 123S-128S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Introduzione

Nonostante i continui miglioramenti della terapia medica, la gestione dello scompenso cardiaco rimane una delle maggiori sfide della pratica clinica per l'elevato numero di pazienti, per i costi elevati e per l'elevato tasso di mortalità. Questa sindrome è caratterizzata da una rilevante incidenza e prevalenza che tende ad aumentare con l'età dei pazienti e con il miglioramento delle terapie della cardiopatia ischemica. A tal proposito, dai dati rilevati dal Ministero della Salute relativi al 2001, si evince che ogni anno si hanno 170 000 nuovi casi di scompenso cardiaco, negli ultimi 5 anni il numero di ricoveri per scompenso è aumentato del 40% con un tasso giornaliero di oltre 500 ricoveri e infine il numero di persone che andranno incontro alla malattia è in crescita e si stima che raddoppierà entro il 2030. Da non dimenticare sono i tassi di mortalità. Si ritiene che il numero dei decessi ad 1 anno dalla diagnosi sia del 15% mentre a 5 anni del 50%. Se consideriamo la classe funzionale NYHA, la mor-

talità annua risulta del 5-10% nella classe II, del 10-20% nella classe III e del 40-50% nella classe IV¹. In classe NYHA II la morte è prevalentemente (50-80%) di tipo improvviso per lo più legata ad aritmie fatali, in classe NYHA IV è correlata alla progressione della disfunzione ventricolare (70-95%), mentre in classe NYHA III risulta di tipo intermedio².

Aspetti clinici associati allo scompenso cardiaco e presupposti della terapia di resincronizzazione

Le anomalie del sistema di conduzione sono comuni nei pazienti con scompenso cardiaco. Oltre il 50% dei soggetti con scompenso sistolico presenta blocco atrioventricolare di primo grado o blocco di branca sinistra (BBS); quest'ultimo è riscontrabile da solo in circa il 30% dei soggetti in classe funzionale NYHA III-IV³. Tali alterazioni determinano un effetto negativo sulla meccanica cardiaca; già Grines et al.⁴ nel 1989 evidenziavano come il BBS, oltre ad

Per la corrispondenza:

Dr. Cesare Storti

Servizio
di Elettrofisiologia
e Cardioritmo
U.O. di Cardiologia
Istituto di Cura
Città di Pavia
Viale Parco Vecchio, 27
27100 Pavia
E-mail:
cesare.storti@gmail.com

importanti alterazioni cinetiche del ventricolo sinistro, con prolungamento dei tempi sistolici e riduzione di quelli diastolici, provocasse una profonda asincronia di contrazione tra i due ventricoli.

Il quadro istopatologico tipico è costituito dalla presenza di una diffusa fibrosi interstiziale, zone focali di necrosi e miocitolisi associate a ipertrofia cellulare del muscolo indenne. Queste alterazioni, oltre a determinare una progressiva compromissione contrattile, alterano la normale conduzione intramiocardica degli impulsi elettrici, la quale a sua volta condiziona la comparsa di asincronie di contrazione a vari livelli. Questa situazione può essere svelata dall'ECG di superficie per la presenza di un progressivo slargamento del QRS fino alla comparsa di un BBS e di un progressivo allungamento del PQ fino al blocco atrioventricolare di primo grado. Queste anomalie hanno delle importanti ripercussioni emodinamiche che vengono meglio evidenziate dall'ecocardiografia. La presenza di un intervallo atrioventricolare allungato determina una sistole atriale così anticipata da rendere nullo il suo contributo al riempimento ventricolare⁵. Tale situazione viene documentata all'ecocardiografia Doppler dalla fusione delle onde E e A del flusso transmitralico e dall'accorciamento del tempo di riempimento ventricolare sinistro, dovuto alla chiusura prematura della valvola mitrale.

L'asincronia interventricolare e intraventricolare si evidenzia di solito quando è presente una durata del QRS >120 ms. Normalmente la sistole sinistra precede di 10-30 ms la sistole destra. In questi casi il rapporto si inverte e la sistole destra può precedere anche di 80 ms quella sinistra. Il ritardo può essere facilmente documentato all'eco-Doppler misurando gli intervalli di tempo che intercorrono tra l'inizio dell'onda Q e l'inizio del flusso polmonare e aortico rispettivamente. Il movimento delle pareti del ventricolo sinistro perde la normale sinergia, il setto contraendosi prematuramente si rilascia durante la contrazione isotonica e quindi non contribuisce alla fase elettiva. Le conseguenze di tutto ciò comportano un aumento dei volumi ventricolari, un aumento della fase pre-eiezione e un accorciamento

dei tempi di eiezione e di rilasciamento del ventricolo sinistro con conseguente riduzione della frazione di eiezione. A ciò si aggiunge la comparsa o un aggravamento del rigurgito mitralico dovuto a una dissinergia della contrazione dei muscoli papillari.

Su queste evidenze fisiopatologiche si basano i presupposti della terapia elettrica dello scompenso cardiaco; un'opportuna stimolazione cardiaca può correggere le varie desincronizzazioni che si verificano portando a una riorganizzazione della meccanica di contrazione cardiaca e di conseguenza ad un miglioramento della funzione di pompa.

Le indicazioni alla terapia di resincronizzazione

Le attuali indicazioni all'impianto di un dispositivo per la terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC) hanno subito nel corso degli ultimi anni delle modificazioni frutto dei risultati ottenuti dai numerosi trial fino ad ora effettuati.

Secondo le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)⁶ del 2002, i pazienti candidati alla TRC dovevano avere una cardiomiopatia dilatativa di qualsiasi eziologia con frazione di eiezione <35%, essere in classe funzionale NYHA III-IV nonostante una terapia medica massimale tollerata e avere un diametro telediastolico >55 mm. Dovevano essere in ritmo sinusale con PQ allungato, BBS con allungamento del QRS >120 ms o in alternativa una diagnosi ecocardiografica di dissinergia ventricolare. Nelle recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia⁷ del 2007, se da un lato i criteri ecocardiografici non vengono supportati dall'evidenza scientifica, i criteri clinici ed elettrocardiografici di inclusione restano sostanzialmente invariati ma vengono inclusi i pazienti con fibrillazione atriale e i pazienti candidati alla stimolazione ventricolare (Tabella 1).

Dal PATH-CHF trial⁸ del 1999, che è stato il primo studio clinico randomizzato condotto con la tecnica del

Tabella 1. Indicazioni alla terapia di resincronizzazione secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia del 2007⁷.

SC, classe NYHA III-IV in terapia medica ottimizzata, FE ≤35%, QRS ≥120 ms, dilatazione ventricolare sinistra, ritmo sinusale	Classe I, livello di evidenza A Classe I, livello di evidenza B per la TRC-D in pazienti con aspettativa di vita >1 anno
SC, classe NYHA III-IV in terapia medica ottimizzata, FE ≤35%, QRS ≥120 ms, dilatazione ventricolare sinistra, FA permanente e indicazione ad ablazione del NAV	Classe IIa, livello di evidenza C
SC, classe NYHA III-IV in terapia medica ottimizzata, FE ≤35%, dilatazione ventricolare sinistra, concomitante indicazione a pacing (primo impianto o "upgrade")	Classe IIa, livello di evidenza C
SC, classe NYHA III-IV in terapia medica ottimizzata, FE ≤35%, QRS ≥120 ms, dilatazione ventricolare sinistra e indicazione di classe I per ICD	Classe I, livello di evidenza B per TRC-D

FA = fibrillazione atriale; FE = frazione di eiezione; ICD = cardioverter-defibrillatore impiantabile; NAV = nodo atrioventricolare; SC = scompenso cardiaco; TRC-D = terapia di resincronizzazione cardiaca + defibrillatore.

“cross-over” per valutare sia in acuto che in cronico la miglior modalità di stimolazione, ad oggi, sono oltre 4000 i pazienti arruolati nei vari trial. I risultati hanno dimostrato come nei pazienti “responder” la TRC è in grado non solo di migliorare la qualità di vita, la classe funzionale e la frazione di eiezione ma anche di determinare una significativa riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità in particolare quando la TRC è associata all’impianto di defibrillatore. A questo proposito bisogna ricordare lo studio COMPANION⁹, il cui endpoint primario era quello di dimostrare che il pacing biventricolare associato o meno al defibrillatore era in grado di ridurre la mortalità. Lo studio è stato interrotto precocemente nel follow-up per il beneficio altamente significativo riguardo alla mortalità nel gruppo di pazienti con stimolazione biventricolare e defibrillatore. La mortalità per tutte le cause era infatti ridotta del 24% nel gruppo con stimolazione biventricolare e del 36% nel gruppo con stimolazione biventricolare e defibrillatore.

Un aspetto molto importante da considerare è la presenza di fibrillazione atriale, aritmia che condiziona pesantemente la prognosi dei pazienti affetti da scompenso cardiaco e che non veniva contemplata nelle linee guida dell’ACC/AHA⁶ del 2002.

La fibrillazione atriale è presente nel 20-40% dei pazienti con scompenso cardiaco ed è correlata alla classe funzionale: 5% nei pazienti in classe I, 10-25% in quelli in classe II-III e 50% in quelli in classe IV; l’incidenza annuale dell’aritmia in pazienti scompensati è del 5%^{10,11}. Le alterazioni strutturali e sovraccarichi di volume e pressione degli atri, presenti nello scompenso, favoriscono la comparsa dell’aritmia; la fibrillazione atriale a sua volta aggrava lo scompenso (per mancata sincronia atrio-ventricolare e risposta ventricolare irregolare che induce ulteriori asincronie) e ne raddoppia il rischio di morte¹².

Nel trial MUSTIC-AF¹³ sono stati arruolati 64 pazienti con le stesse caratteristiche clinico-strumentali dello studio principale, ma con fibrillazione atriale permanente a bassa frequenza ventricolare e indicazione alla stimolazione convenzionale; una durata del QRS stimolato >200 ms era considerata indice di dissincronia ventricolare.

In tutti i casi è stato impiantato uno stimolatore biventricolare: erano previsti 3 mesi di stimolazione biventricolare, alternati a 3 mesi di stimolazione convenzionale VVI. Sono stati randomizzati 43 pazienti e 37 hanno completato la fase di “cross-over”. Anche questo studio ha mostrato un significativo miglioramento di tutti gli endpoint, pur se di minore entità rispetto al MUSTIC-SR¹⁴.

In uno studio prospettico osservazionale condotto in due centri europei sono stati valutati 673 impianti consecutivi di TRC¹⁵. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi: 511 in ritmo sinusale; 48 in fibrillazione atriale cronica con frequenza cardiaca controllata farmacologicamente (almeno l’85% del tempo in pacing biventricolare) e 114 con fibrillazione atriale e ablazione del nodo atrioventricolare (con il 100% di pacing resincronizzante).

Tutti i parametri valutati (frazione di eiezione, volume telesistolico, classe NYHA, capacità funzionale) miglioravano in modo significativo e persistente sia nei pazienti in ritmo sinusale sia in quelli con fibrillazione atriale; tra questi ultimi però soltanto quelli con ablazione presentavano un significativo aumento della frazione di eiezione, un rimodellamento inverso e un miglioramento della tolleranza allo sforzo. I “non-responder” dopo 1 anno erano: 31% nel gruppo in ritmo sinusale, 32% nel gruppo con fibrillazione atriale e ablazione e 82% nel gruppo con fibrillazione atriale trattato farmacologicamente. In conclusione, i pazienti scompensati con fibrillazione atriale possono beneficiare della TRC purché il pacing biventricolare sia associato all’ablazione del nodo atrioventricolare. Questa conclusione va interpretata con cautela. Lo studio infatti non è randomizzato e i gruppi non sono paragonabili.

Un risultato simile è stato riportato in una serie di 263 pazienti consecutivi con TRC, 167 (63%) in ritmo sinusale e 96 (37%) in fibrillazione atriale cronica con simili caratteristiche cliniche di base¹⁶. Il 22% dei pazienti con fibrillazione atriale era stato sottoposto ad ablazione del nodo atrioventricolare (prima o dopo la TRC). Il beneficio della TRC, la sopravvivenza a lungo termine (iniziale, dopo 3 mesi e dopo 12 mesi) e la percentuale dei “non-responder” erano simili nei due gruppi.

Negli ultimi anni si è puntato molto sul ruolo dell’ecocardiografia per l’identificazione dei pazienti con desincronizzazione cardiaca (anche in assenza dei criteri elettrocardiografici) allo scopo di ridurre la percentuale dei “non-responder”. Accanto ai classici criteri (ritardo interventricolare al Doppler e ritardo intraventricolare all’M-mode) si sono affiancate nuove metodiche, per esempio il Doppler tissutale, l’imaging di sincronizzazione tissutale, lo “strain imaging” ed altre ancora (Figura 1)¹⁷⁻²⁴.

Nonostante siano stati pubblicati diversi lavori a favore di queste nuove metodiche, non vi è ancora con-

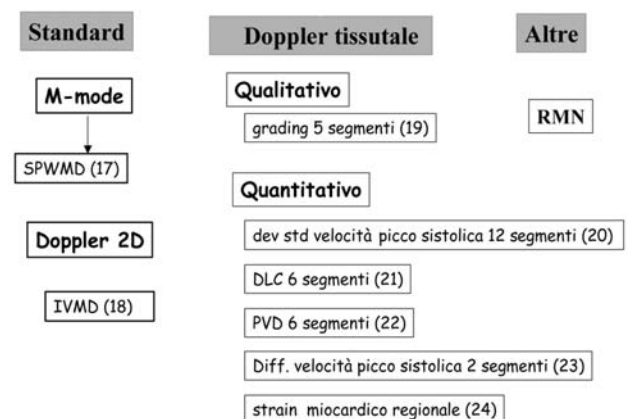


Figura 1. Tecniche di immagine per la determinazione della desincronizzazione ventricolare. DLC = contrazione longitudinale ritardata; IVMD = ritardo meccanico interventricolare; PVD = peak velocity difference; SPWMD = ritardo di movimento sotto-parete posteriore.

sensu sull'utilizzo dell'ecocardiografia per identificare l'asincronia cardiaca e predire la risposta alla TRC. Il trial osservazionale multicentrico PROSPECT^{25,26} era stato disegnato proprio per valutare i parametri ecocardiografici di asincronia e la loro capacità nel predire la risposta alla TRC. Le conclusioni dello studio sono state le seguenti:

- la durata del QRS rimane il principale criterio di identificazione di asincronia per la selezione dei pazienti candidati alla TRC;
- nessuna stima ecocardiografica di asincronia meccanica può attualmente migliorare la selezione di questi pazienti^{25,26}.

Per quanto riguarda l'associazione pacing biventricolare e defibrillatore, l'evidenza scientifica sembra rafforzare sempre di più questo binomio. Lo studio SCD-HeFT²⁷ aveva dimostrato la significativa riduzione della mortalità nei pazienti affetti da scompenso cardiaco e bassa frazione di eiezione, trattati con defibrillatore rispetto al placebo e all'amiodarone ma i benefici erano più evidenti nei pazienti in classe funzionale II.

In una metanalisi dei principali trial su TRC e defibrillatore di Al-Khatib et al.²⁸, la riduzione della mortalità nei pazienti in classe funzionale III è significativamente maggiore nel gruppo trattato con defibrillatore (Figura 2).

Casistica personale

Presso il nostro Centro dal 2001 ad aprile 2008 sono stati sottoposti a TRC 76 pazienti (58 maschi, 18 fem-

mine, età media 69 ± 12 anni) affetti da scompenso cardiaco refrattario a una terapia massimalizzata con frazione di eiezione $\leq 35\%$ in classe NYHA III-IV. Nei primi 18 casi la selezione si basava su criteri clinici ed elettrocardiografici mentre successivamente venivano anche valutati i criteri ecocardiografici classici (ritardo interventricolare all'eco-Doppler e ritardo intraventricolare all'ecocardiografia M-mode). La procedura ha avuto successo in 73/76 pazienti (96%), le cause di insuccesso sono state: in uno impossibilità di accesso al seno coronarico, in uno soglie di stimolazione elevate e nell'ultimo stimolazione del nervo frenico. In un paziente si è verificata una parziale dissezione del seno coronarico durante la venografia che però non ha precluso la prosecuzione dell'impianto.

Nel follow-up a 4 mesi la percentuale dei pazienti "responder" è stata del 78% ed è scesa al 72% al primo anno, al 68% al secondo, al 64% al terzo, al 60% al quarto e al 58% al quinto anno. Durante il follow-up si sono verificati 8 decessi per cause cardiache. La terapia di resincronizzazione si è dimostrata efficace con risultati sovrapponibili anche nei pazienti in fibrillazione atriale e in quelli con età >75 anni.

Conclusioni

La terapia elettrica dello scompenso cardiaco, come dimostrano i risultati ottenuti dai numerosi trial clinici, consente sorprendenti miglioramenti nei pazienti trattati fin dai primi giorni successivi all'impianto, con riduzione della dispnea, miglioramento della qualità di

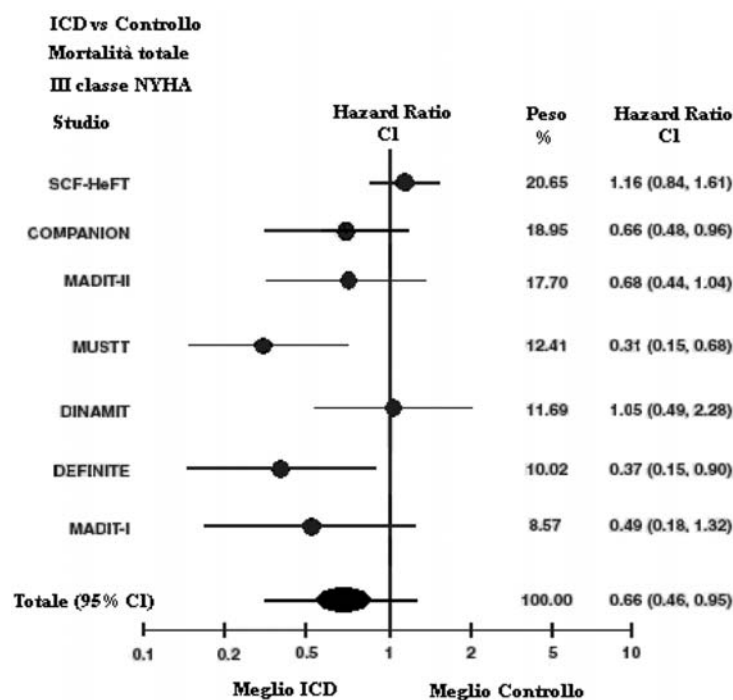


Figura 2. Metanalisi che valuta il beneficio della terapia con defibrillatore (ICD) vs controllo in termini di mortalità in pazienti in classe funzionale NYHA III. Da Al-Khatib et al.²⁸, modificata.

vita e incremento dell'efficienza fisica. I suoi effetti sono facilmente obiettabili, non ha sfavorevoli effetti sul metabolismo cardiaco e non ha sostanziali limitazioni legate all'età o a disfunzioni di altri apparati.

Restano ancora alcune problematiche aperte, in particolare una migliore identificazione in fase preimpianto dei pazienti "responder" e la valutazione dell'efficacia della TRC nei pazienti con dissincronia meccanica con o senza dissincronia elettrica e nei pazienti con ridotta frazione di eiezione ma in classe funzionale NYHA I-II.

Riassunto

Lo scompenso cardiaco congestizio è una sindrome clinica ad incidenza e prevalenza progressivamente crescente con l'aumentare dell'età e rappresenta una delle principali cause di morte nei paesi industrializzati. I grandi trial clinici hanno dimostrato che i pazienti affetti da scompenso cardiaco refrattario, una volta sottoposti ad adeguata terapia farmacologica, possono migliorare la loro prognosi e la qualità di vita grazie alla resincronizzazione cardiaca, in particolare se associata al defibrillatore automatico. Anche i pazienti scompensati con fibrillazione atriale possono beneficiare della resincronizzazione purché il pacing biventricolare sia associato all'ablazione del nodo atrioventricolare qualora non si raggiunga un'adeguata percentuale di battiti stimolati. Attualmente, grazie al miglioramento delle tecniche di impianto si riescono ad ottenere delle elevate percentuali di successo (>90%) con una bassa incidenza di complicanze (1% circa) e di mortalità periprocedurale. La percentuale di pazienti "responder" con gli attuali criteri di selezione, è tuttavia del 60-70%. Negli ultimi anni le nuove metodiche ecocardiografiche mediante Doppler tissutale hanno alimentato nuove speranze per una miglior identificazione dei pazienti "responder", ma i risultati sono ancora oggi di non univoca interpretazione.

Restano ancora alcune problematiche aperte, in particolare una migliore identificazione in fase preimpianto dei pazienti "responder" e la valutazione dell'efficacia della resincronizzazione nei pazienti con dissincronia meccanica con o senza dissincronia elettrica e nei pazienti con ridotta frazione di eiezione ma in classe funzionale NYHA I-II.

Parole chiave: Insufficienza cardiaca; Terapia di resincronizzazione cardiaca.

Bibliografia

1. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-15.
2. Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1589-97.
3. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al, for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-80.
4. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989; 79: 845-53.
5. Freedman RA, Yock PG, Echt DS, Popp RL. Effect of variation in PQ interval on patterns of atrioventricular valve motion and flow in patients with normal ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 595-602.
6. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to update the 1998 pacemaker guidelines). *Circulation* 2002; 106: 2145-61.
7. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28: 2256-95.
8. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. 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: 2993-3001.
9. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, for the 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: 2140-50.
10. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-e235.
11. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
12. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 2920-5.
13. Linde C, Leclercq C, Rex S, 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: 111-8.
14. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1780-7.
15. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 734-43.
16. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, et al. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1252-7.
17. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation

- tion of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1615-22.
18. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al, for the 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: 1539-49.
19. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 489-99.
20. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 677-84.
21. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2002; 106: 2078-84.
22. Notarbartolo D, Merlino JD, Smith AL, et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004; 94: 817-20.
23. Bax JJ, Molhoek SG, van Erven L, et al. Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 94-7.
24. Popovic ZB, Grimm RA, Perlic G, et al. Noninvasive assessment of cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure using myocardial strain and left ventricular peak power as parameters of myocardial synchrony and function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 1203-8.
25. Yu CM, Abraham WT, Bax J, et al, for the PROSPECT Investigators. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT) - study design. *Am Heart J* 2005; 149: 600-5.
26. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608-16.
27. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al, for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.
28. Al-Khatib SM, Sanders GD, Mark DB, et al. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction: randomized trial evidence through 2004. *Am Heart J* 2005; 149: 1020-34.