

Άρθρο Σύνταξης

Θεραπεία Καρδιακού Επανασυγχρονισμού σε Ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια και Στενό QRS Σύμπλεγμα

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Κ. ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΣ, ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΤΖΗΣ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ Α. ΠΑΡΖΑΚΩΝΗΣ, ΑΝΤΩΝΗΣ Σ. ΜΑΝΩΛΗΣ

Α' Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός» Αθήνα, Ελλάδα

Λέξεις ευρετηρίου:
**Θεραπεία
 επανασυγχρονισμού,
 αμφικολιακή
 βηματοδότηση,
 στενό QRS.**

Διεύθυνση
 Επικοινωνίας:
 Γεώργιος Κ.
 Ανδρικόπουλος

Παρενέλιος 18
 136 76
 Θρακομακεδόνες
 e-mail:
andrikop@hotmail.com

Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) είναι μια καθιερωμένη και αποτελεσματική θεραπεία για την προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, που είναι ανθεκτική στη βέλτιστη ανεκτή φαρμακευτική αγωγή. Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού έχει κερδίσει τα διαπιστευτήρια της βασισμένης σε αποδείξεις θεραπείας από τις μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, που έχουν παρουσιάσει σημαντικές μειώσεις της νοσηρότητας καθώς επίσης και της θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών με παρατεταμένο QRS σύμπλεγμα και μετρίου προς σοβαρού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁻⁶ Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής κοινότητας (ESC), έχοντας διατυπώσει τις συστάσεις βασισμένες στα υπάρχοντα στοιχεία, ταξινομούν ως ένδειξη κατηγορίας IA τη χρήση CRT σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III ή IV κατά NYHA, παρά τη βέλτιστη ανεκτή φαρμακευτική αγωγή, με κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) $\leq 35\%$, διάταση της αριστεράς κοιλίας (τελοδιαστολική διάμετρος > 55 mm ή > 30 mm/m²) και φλεβοκομβικό ρυθμό με ευρέα QRS (≥ 120 ms).⁷ Η αναγνώριση των κατάλληλων υποψηφίων, που αναμένεται να ανταποκριθούν ευνοϊκά και να ωφε-

ληθούν από τη CRT, αντιπροσωπεύει μια σημαντική πρόκληση και μια αναγκαία προϋπόθεση για την επέκταση των υπάρχουσών ενδείξεων σε άλλες υποομάδες ασθενών, ούτως ώστε αυτοί να αποκομίσουν το μέγιστο πιθανό όφελος από αυτή την επεμβατική και δαπανηρή θεραπεία.

Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού είναι μια ηλεκτρική θεραπεία, που κυρίως στοχεύει να καταργήσει τον καρδιακό δυσυγχρονισμό. Κατά συνέπεια, αναμένεται να είναι ευεργετική μόνο μεταξύ των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που εμφανίζουν καρδιακό δυσυγχρονισμό πριν από την εμφύτευση, η οποία προφανώς αποκαθίσταται μετά από την επιτυχή αμφικολιακή βηματοδότηση. Ένα από μακρού υφιστάμενο δίλημμα είναι εάν πρέπει να στοχεύσουμε στη διόρθωση του ηλεκτρικού ή του μηχανικού δυσυγχρονισμού αυτού καθ' εαυτού, ανεξάρτητα από τη διάρκεια του QRS. Παρά το γεγονός ότι από παθοφυσιολογική άποψη, ο μηχανικός δυσυγχρονισμός αντιπροσωπεύει το θεμελιώδη στόχο, η χρήση της καθυστέρησης της ηλεκτρικής αγωγής, όπως εκτιμάται από την παρατεταμένη διάρκεια του QRS συστήνεται και στις κατευθυντήριες οδηγίες της ACC και ESC ως συναινετικός ορισμός του καρδιακού δυσυγχρονισμού. Η εφαρμογή αυτού του τρέχοντος καθορισμού του δυσυγχρονισμού στην κλι-

νική πρακτική αποκλείει τη χρήση της CRT στους ασθενείς με στενό QRS.

Το QRS σύμπλεγμα επηρεάζεται από το ανυσματικό άθροισμα της ηλεκτρικής ενεργοποίησης που παράγεται από τη συνολική μυοκαρδιακή μάζα. Εντούτοις, χρονικά καθυστερημένα μυοκαρδιακά τμήματα χωρίς τέτοια κρίσιμη μυοκαρδιακή μάζα ώστε να επιτρέπεται η “ηλεκτρική αντιπροσώπευσή τους” στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας, είναι πιθανό να συμβάλλουν στην ασυνέργεια και δυσσυγχρονισμό της κοιλιακής συστολής. Κατά συνέπεια, όπως προτείνεται από Aurigchio και Yu,⁸ μυοκαρδιακές μάζες ανεπαρκούς όγκου για να καταδειχτεί στο τυποποιημένο ΗΚΓ επιφανείας, πρέπει να έχουν ενυπάρχουσα ανώμαλη κίνηση που μπορεί να ανιχνευθεί από απεικονιστικές μεθόδους. Αυτή η ανικανότητα του συμβατικού ΗΚΓ επιφανείας να εμφανίσει την καθυστερημένη ηλεκτρική ενεργοποίηση ορισμένων μυοκαρδιακών τμημάτων μπορεί τουλάχιστον εν μέρει να εξηγήσει την ελλιπή συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας QRS και μηχανικού δυσσυγχρονισμού και των άφθονων στοιχείων, που υποστηρίζουν ότι ένα ιδιαίτερο ποσοστό των ασθενών με κανονικό αγωγή εμφανίζουν κοιλιακό δυσσυγχρονισμό.⁹⁻¹¹

Κάτω από αυτό το πεδίο, αρκετές μελέτες αξιολόγησαν την επίδραση της CRT στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς παρατεταμένη διάρκεια του QRS, αλλά με ηχοκαρδιογραφικά τεκμηριωμένο καρδιακό δυσσυγχρονισμό. Υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα που καταδεικνύουν ότι η CRT μπορεί επίσης να είναι ευεργετική σε αυτήν την υποομάδα ασθενών, προκαλώντας βελτίωση της λειτουργικής κατηγορίας, του LVEF, της αναδιαμόρφωσης της LV, της σοβαρότητας της μιτροειδούς ανεπάρκειας και της απόστασης περπατήματος στα 6 min.¹²⁻¹⁵ Πρόσφατα, οι Beshai και συνεργάτες αξιολόγησαν την ίδια υπόθεση σε μια προοπτική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (μελέτη RethinQ).¹⁶ Συνολικά 172 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ένδειξη για ICD στη μελέτη SCD-HeFT,¹⁷ λειτουργικού σταδίου III κατά NYHA, διάρκειας QRS λιγότερο από 130ms και στοιχεία μηχανικού δυσσυγχρονισμού όπως μετράται υπερηχοκαρδιογραφικά, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε CRT είτε χωρίς. Σε 96% των περιπτώσεων η παρουσία καθυστέρησης ≥ 65 ms του οπίσθιου τοιχώματος καθορισμένη μέσω του ιστικού Doppler χρησιμοποιήθηκε ως εισαγωγικό κριτήριο,¹⁸ ενώ το υπόλοιπο 4% των ασθενών εμφάνιζε μια σημαντική μηχανική καθυστέρηση στο διαφραγματικό έναντι του οπισθίου τοιχώματος, που λήφθηκε από το M-mode κατά το μακρύ παραστερικό άξονα.¹⁹ Μετά από 6 μήνες, μεταξύ των 156

ασθενών που αξιολογήθηκαν (76 με CRT και 80 στην ομάδα ελέγχου), η CRT δεν φάνηκε να επιφέρει οποιοδήποτε όφελος στους ασθενείς με τη διάρκεια QRS < 120 ms, όπως αποδεικνύεται από την έλλειψη βελτίωσης στη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου.

Προφανώς, η μελέτη από την ομάδα Beshai εγείρει σημαντικά ερωτήματα σχετικά με το ποιες κλινικές επιπτώσεις μπορούν να έχουν μια επίδραση στην καθημερινή κλινική πράξη. Θα μπορούσε η ουδέτερη επίδραση της CRT να αποδοθεί σε μια έμφυτη ανικανότητα αυτής της θεραπευτικής παρέμβασης να βελτιώσει το στάδιο των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς καθυστέρηση στην ηλεκτρική αγωγή; Είναι αυτά τα αποτελέσματα μια συνέπεια των καλά γνωστών μεθοδολογικών ζητημάτων, που αφορούσαν τις μεθόδους απεικόνισης που χρησιμοποιούνται για να προσδιορίσουν μηχανικό δυσσυγχρονισμό;²⁰ Η απάντηση σε αυτές τις ερωτήσεις είναι μάλλον δύσκολη, αλλά υπάρχουν πραγματικά μερικά σημεία στη συγκεκριμένη μελέτη, που θα μπορούσαν τουλάχιστον εν μέρει να εξηγήσουν την έλλειψη οφέλους στην ομάδα εφαρμογής CRT.

Μια κρίσιμη αξιολόγηση της μελέτης κάτω από το πεδίο της αξιολόγησης των αναφερόμενων αρνητικών συμπερασμάτων πρέπει πρώτιστα να στραφεί στον τύπο της απεικονιστικής μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο εισαγωγής και ως δείκτης καρδιακού δυσσυγχρονισμού. Οι συντάκτες ανέφεραν ότι το κριτήριο ιστικού Doppler που χρησιμοποιήθηκε έχει χαμηλή ειδικότητα και μπορεί να συνέβαλλε στα ουδέτερα αποτελέσματα της CRT. Αυτοί οι περιορισμοί ελέγχονται επίσης από τη PROSPECT μελέτη, που κατέδειξε ότι ο υπερηχογραφικός δείκτης που χρησιμοποιήθηκε πρώτιστα στη μελέτη RethinQ (καθυστέρηση μεταξύ του χρόνου της μέγιστης συστολικής ταχύτητας στο βασικό διαφραγματικό και βασικό πλάγιο τοίχωμα) έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα και δεν μπορεί να βελτιώσει την επιλογή των κατάλληλων ασθενών για CRT.²¹ Τα πρόσφατα στοιχεία υποστηρίζουν ότι η συνδυασμένη ηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση του διαμήκους δυσσυγχρονισμού από την απεικόνιση με ιστικό Doppler (TDI) και ακτινωτού δυσσυγχρονισμού με την παράσταση στιγματικής πίεσης μπορεί να προβλέψει τη λειτουργική απάντηση της CRT καλύτερα από καθεμία τεχνική μόνο της.²² Αφ' ετέρου, αυτές οι απόψεις αναδύθηκαν μετά από την ολοκλήρωση της ανάλυσης της μελέτης, και η εφαρμοσμένη υπερηχογραφική μέτρηση του δυσσυγχρονισμού στη μελέτη RethinQ ήταν αυτή που υποστηρίχθηκε από τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά στοιχεία, όταν σχεδιάστηκε η μελέτη.²³

Επιπλέον, οι συντάκτες δεν εκθέτουν τα στοι-

χεία σχετικά με το βαθμό στον οποίο επετεύχθη καρδιακός επανασυγχρονισμός μετά την εμφύτευση των αμφικοιλιακών βηματοδοτικών συστημάτων. Να σημειωθεί ότι η έλλειψη των δεδομένων αυτών προκαλεί εντύπωση αν ληφθεί υπ' όψιν ότι στην αξιολόγηση της 14ης ημέρας και των 6 μηνών εκτελέστηκε υπερηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση. Κατά συνέπεια, είμαστε απληροφόροι εάν ο αρχικός μηχανικός δυσυγχρονισμός πράγματι διορθώθηκε από τις εφαρμοσμένες επεμβάσεις και εάν η έλλειψη ευεργετικής επίδρασης από την CRT μπορεί να συνδέεται με την ανικανότητα να αντιστραφεί το αρχικό χαρακτηριστικό γνώρισμα του καρδιακού δυσυγχρονισμού. Είναι αξιοσημείωτο, ότι η μείωση δυσυγχρονισμού της αριστερής κοιλίας αμέσως μετά από τη CRT, έχει αποδειχθεί πρόσφατα ότι προβλέπει επιτυχώς την απάντηση στη CRT.²⁴ Εντούτοις, και σε αντίθεση με τα υπάρχοντα στοιχεία, οι περισσότερες CRT μελέτες δεν αναφέρουν τα δεδομένα όσον αφορά στην αποκατάσταση τόσο του ηλεκτρικού όσο και του μηχανικού δυσυγχρονισμού μετά από την εμφύτευση. Δυστυχώς, η μεγάλη πλειονότητα των CRT μελετών, συμπεριλαμβανομένης αυτής των Beshai και συν., θεωρεί επιτυχή μια εμφύτευση αμφικοιλιακού βηματοδοτικού συστήματος όταν ο ασθενής εξέρχεται του νοσοκομείου με ένα λειτουργούν ηλεκτρόδιο μέσα σε έναν κλάδο του στεφανιαίου κόλπου. Σύμφωνα με την πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη από την ομάδα του Bleeker,²⁴ που είναι σε συμφωνία με την εμπειρία μας, η επιλογή ενός κατάλληλου κλάδου του στεφανιαίου κόλπου και η μετά την εμφύτευση υπερηχοκαρδιογραφικά καθοδηγούμενη βελτιστοποίηση των παραμέτρων της αμφικοιλιακής συσκευής είναι εξαιρετικά σημαντικοί παράμετροι προκειμένου να επιτευχθεί ο επανασυγχρονισμός και το κλινικό όφελος από τη CRT. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η CRT στοχεύει στον επανασυγχρονισμό των κοιλιών, και όχι μόνο να αλλάξουμε την αλληλουχία εκπόλωσης της αριστερής κοιλίας, δικαιούμαστε να απαιτήσουμε αυτά τα στοιχεία από τις μελέτες, που είναι σε θέση να επηρεάσουν ουσιαδώς την πρακτική μας.

Στη μελέτη RethinQ η διάρκεια QRS ήταν ένα από τα εισαγωγικά κριτήρια που έπρεπε να ικανοποιηθούν στην αξιολόγηση διαλογής. Επιπλέον, η ακριβής μέτρηση της διάρκειας QRS ήταν αρχικής σπουδαιότητας όχι μόνο για τον αποκλεισμό των ασθενών με QRS >130 ms αλλά και για την κατάλληλη τυχαιοποίηση των ασθενών, που εκτελέστηκε φίλτρα διαστρωμάτωσης από την ευρύτερη της διάρκειας του QRS (< 120 ή ≥120 ms) που μετριέται κατά τη διάρκεια της εγγραφής.²³

Εντούτοις, οι συντάκτες δεν εκθέτουν το συγκεκριμένο τρόπο αξιολόγησης ECG που εφαρμόστηκε στη διαδικασία διαλογής. Έχουμε παρουσιάσει προηγουμένως την παρουσία σημαντικής μεταβλητότητας της μέτρησης QRS καθώς επίσης και σημαντικών αποκλίσεων στη μέτρηση της διάρκειας του QRS συμπλέγματος ανάλογα με την ακολουθούμενη μέθοδο (συμβατική μέτρηση της μέγιστης διάρκειας QRS στο ΗΚΓ 12 απαγωγών έναντι της μέτρησης στην οθόνη βασισμένου σε υπολογιστή ΗΚΓ με τη χρήση ψηφιακών μετρητών διαστημάτων έναντι της συνολικής κοιλιακής ενεργοποίησης χρησιμοποιώντας ψηφιακή ηλεκτροκαρδιογραφία συγκερασμού σημάτων).²⁵ Αυτές οι παράμετροι λαμβάνονται υπόψη σπάνια και μπορούν εν μέρει να εξηγήσουν την έλλειψη συσχέτισης της διάρκειας του QRS με τον καρδιακό δυσυγχρονισμό και την ετερογένεια των μεθόδων που έχουν χρησιμοποιηθεί στην επιλογή των υποψηφίων για τη CRT θεραπεία.²⁶

Τέλος, τα αρνητικά συμπεράσματα της μελέτης μπορούν να αποδοθούν στη σχετικά ανεπαρκή στατιστική ισχύ της μελέτης. Ο πληθυσμός της RethinQ περιέλαβε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με στενό QRS, βάσει του οποίου καταδεικνύεται μια ευνοϊκότερη πρόγνωση και ένα χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από όλες τις αιτίες έναντι των ασθενών με παρατεταμένο QRS.²⁷ Είναι γνωστό ότι το όφελος που παρέχεται από μια θεραπευτική παρέμβαση συσχετίζεται με το επίπεδο κινδύνου των ασθενών στους οποίους εφαρμόζεται. Κατά συνέπεια, το μέγεθος του πληθυσμού 172 ασθενών (156 ασθενείς αξιολογήθηκαν τελικά σε 6 μήνες) είναι ανεπαρκές να εκτιμήσει μια μέτρια επίδραση της αξιολογούμενης θεραπείας σε ένα σχετικά χαμηλού κινδύνου υποπληθυσμό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ ο υπολογισμός μεγέθους δειγμάτων βασίστηκε σε μια μάλλον αυθαίρετα προεκτιμηθείσα διαφορά 23% μεταξύ των δύο ομάδων. Τέλος, οι συντάκτες περιόρισαν την αξιολόγηση της κλινικής βελτίωσης στην αξιολόγηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου στους έξι μήνες και δεν βρήκαν καμία διαφορά εντούτοις, η κατηγορία NYHA βελτιώθηκε στην CRT ομάδα (p=0.006). Επιπλέον, η υποομάδα διάρκειας QRS 120-130 ms ωφελήθηκε από την CRT. Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά και κυρίως οι μέθοδοι που υιοθετούνται για να καθορίσουν το δυσυγχρονισμό και ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων στη μελέτη δημιουργούν ορισμένες αμφιβολίες για τη δυνατότητα γενικότερης εφαρμογής των ευρημάτων και των συμπερασμάτων της μελέτης RethinQ.

Τα προαναφερθέντα ζητήματα υποστηρίζουν έντονα την πεποίθηση ότι απαιτούνται περαιτέρω, μεγάλης κλίμακας, προοπτικές, επαρκούς ισχύος, διπλές

τυφλές μελέτες προκειμένου να ελεγχθεί η πιθανή ευεργετική επίδραση της CRT στον υποπληθυσμό των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με στενό QRS, καθώς επίσης και η βέλτιστη υπερηχοκαρδιογραφική μέθοδος απεικόνισης που επιτρέπει τον ακριβέστερο καθορισμό του καρδιακού δυσυγχρονισμού και την επιλογή των ασθενών που ενδέχεται να αποκριθούν στην CRT. Εν τω μεταξύ, στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών μας πρέπει να ακολουθούμε τις πρόσφατα δημοσιευμένες οδηγίες της ESC/EHRA που αποκλείουν τους ασθενείς με στενό QRS από την CRT. Εντούτοις, πρέπει να λάβουμε υπόψη ότι η αναζήτηση περισσότερων και καλύτερης ποιότητας δεδομένων σε αυτό το ζήτημα συνεχίζει να είναι δικαιολογημένη καθώς τα υπάρχοντα ως τώρα στοιχεία, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης των Beshai και συν., στερούνται πειστικότητας. Αυτή η μελέτη κυρίως απηχεί τους υπάρχοντες μεθοδολογικούς περιορισμούς στα θεωρητικά και πρακτικά ζητήματα που σχετίζονται με την επιτυχή εφαρμογή της θεραπείας καρδιακού δυσυγχρονισμού, και έτσι, πρέπει να αξιολογηθεί στα πλαίσια των κύριων περιορισμών της.

Βιβλιογραφία

- Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al: Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289: 730-740.
- 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: 2140-2150.
- 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: 1539-1549.
- Manolis AS: Cardiac resynchronization therapy in congestive heart failure: Ready for prime time? *Heart Rhythm* 2004; 1: 355-363.
- Kolokathis F, Theodorakis G, Livanis E, et al: Initial experience of biventricular pacing in patients with chronic severe heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2003; 44: 317-325.
- Karagiannis S, Maounis T, Athanassopoulos G, et al: Cardiac resynchronization therapy decreases the mitral coaptation point displacement in heart failure patients. *Hellenic J Cardiol* 2006; 47: 198-205.
- 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. *Europace* 2007; 9: 959-998.
- Auricchio A, Yu CM: Beyond the measurement of QRS complex toward mechanical dyssynchrony: cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with a normal QRS duration. *Heart* 2004; 90: 479-481.
- Tzeis S, Andrikopoulos GK, Avramidis D, et al: Lack of association between QRS duration and cardiac asynchrony in candidates for cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 142A (abstract).
- 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: 571-578.
- Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE: High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003; 89: 54-60.
- Achilli A, Sassara M, Ficili S, et al: Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2117-2124.
- Yu CM, Chan YS, Zhang Q, et al: Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2251-2257.
- Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, et al: Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2243-2250.
- Turner MS, Bleasdale RA, Vinereanu D, et al: Electrical and mechanical components of dyssynchrony in heart failure patients with normal QRS duration and left bundle-branch block: impact of left and biventricular pacing. *Circulation* 2004; 109: 2544-2549.
- Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al: Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007 Nov 6; [Epub ahead of print].
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237.
- Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al: Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1834-1840.
- Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al: Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 65-69.
- Tzeis S, Kranidis A, Andrikopoulos G, Kappos K, Manolis AS: The contribution of echocardiography to cardiac resynchronization therapy. *Hellenic J Cardiol* 2005; 46: 289-299.
- Cleland JG, Abdellah AT, Khaleva O, Coletta AP, Clark AL: Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress 2007: 3CPO, ALOFT, PROSPECT and statins for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1070-1073.
- Gorcsan J 3rd, Tanabe M, Bleeker GB, et al: Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1476-1483.
- Beshai JF, Grimm R: The resynchronization therapy in narrow QRS study (RethinQ study): Methods and protocol design. *J Interv Card Electrophysiol* 2007; 19: 149-155.
- Bleeker GB, Mollema SA, Holman ER, et al: Left ventricular resynchronization is mandatory for response to cardiac resynchronization therapy: analysis in patients with echocardiographic evidence of left ventricular dyssynchrony at baseline. *Circulation* 2007; 116: 1440-1448.
- Avramidis D, Andrikopoulos GK, Tzeis S, et al: Methodological issues of QRS duration measurements in candidates for cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 138A (abstract).
- Tzeis S, Kranidis A, Andrikopoulos G, Kappos K, Manolis AS: The contribution of echocardiography to cardiac resynchronization therapy. *Hellenic J Cardiol* 2005; 46: 289-299.
- Kashani A, Barold SS: Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2183-2192.