

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ TÁI ĐỒNG BỘ TIM TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ

Hoàng Anh Tiến¹, Hồ Anh Tuấn¹, Huỳnh Văn Minh¹, Nguyễn Văn Điền²

(1) Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Phòng DSA Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Máy tạo nhịp đồng bộ tim là một phương pháp mới trong điều trị suy tim có rối loạn đồng bộ thất. **Mục tiêu:** 1. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân suy tim có rối loạn dẫn truyền trong thất. 2. Nghiên cứu hiệu quả của máy tạo nhịp tim đồng bộ trong điều trị suy tim có mất đồng bộ thất. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Từ tháng 2/2009 đến 2/2011 chúng tôi tiến hành nghiên cứu tái đồng bộ tim tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế trên 15 bệnh nhân suy tim NYHA III và IV, đã điều trị nội khoa tích cực, $EF \leq 35\%$, $QRS \geq 120ms$. **Kết quả:** Thành công 14/15 trường hợp, chức năng tim biến đổi tốt sau cấy máy tái đồng bộ cụ thể là EF tăng, đường kính thất trái giảm, áp lực động mạch phổi giảm có ý nghĩa qua theo dõi 1 năm. Nếu lấy điểm cắt là $EF < 30\%$ thì tỷ lệ $EF < 30\%$ giảm dần theo thời gian (theo dõi trong 1 năm). Triệu chứng cơ năng cải thiện rõ qua phân độ NYHA. Việc chọn thời gian A-V rất quan trọng ở đây chúng tôi chọn tối ưu sau theo dõi lập trình là $(152 \pm 8,33)ms$. Thời gian V-V là $(26,33 \pm 6,31)ms$ là thông số phù hợp cho quá trình theo dõi. **Kết luận:** Máy tạo nhịp tim đồng bộ có hiệu quả cải thiện suy tim có rối loạn đồng bộ thất.

Abstract:

EFFICACY OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY IN HEART FAILURE AT HUE UNIVERSITY HOSPITAL

Hoang Anh Tien¹, Ho Anh Tuan¹, Huynh Van Minh¹, Nguyen Van Dien²

(1) Internal department, Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) DSA Unit, Hue University of Medicine and Pharmacy

Background: Cardiac resynchronization therapy is one of new methods used to treating patients with heart failure who have ventricular dyssynchrony. **Objectives:** 1. To study clinical, laboratory characteristics of heart failure patients with ventricular dyssynchrony. 2. To study the efficacy of cardiac resynchronization therapy in treating such group of patients. **Materials and method:** From February 2009 to February 2011, we implanted biventricular pacemakers at Hue University Hospital for 15 patients who had NYHA class III and IV heart failure and had been treated with optimal medical therapy, $LVEF \leq 35\%$, $QRS \text{ duration} \geq 120ms$. **Result:** 14/15 cases succeeded, cardiac function improved after 1 year follow – up of biventricular pacemaker implantation, with significantly increased EF, decreased LVIDd, PAPs. At the cut off of $EF < 30\%$, the rate of patients with $EF < 30\%$ declined chronologically (1 year of follow – up). Functional symptoms improved overtly according to NYHA class. The choice of A-V delay

and V-V delay is very important. Optimal A-V delay and V-V delay after programming were (152 ± 8.33) ms and (26.33 ± 6.31) ms, retrospectively. **Conclusion:** Cardiac resynchronization therapy is effective in improving heart failure patients with ventricular dyssynchronization.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim là một trong ba dịch bệnh của nhân loại thế kỷ XXI. Hàng năm, tại Mỹ có gần 5 triệu người suy tim được điều trị và có 550.000 ca mới mắc suy tim. Tuy có nhiều tiến bộ trong điều trị suy tim nhưng tỷ lệ tử vong vẫn còn cao [2],[3],[9]. Xuất độ rối loạn dẫn truyền trong thất và giữa hai thất ở bệnh nhân suy tim vào khoảng 15%, ở những bệnh nhân suy tim vừa - nặng là $>30\%$ [11]. Sự tái lập đồng bộ bằng cách tạo nhịp 2 buồng thất góp phần khắc phục tình trạng bloc để cải thiện chức năng co bóp của cơ tim để giảm suy tim. Gần đây ACC/AHA đã có khuyến cáo tái đồng bộ trong điều trị suy tim là chỉ định loại IA, IIA. Tại Việt Nam, Viện Tim mạch học Quốc gia đã báo cáo 12 trường hợp cấy máy CRT. Gần đây, chúng tôi đã tiến hành kỹ thuật này tại Bệnh viện Trường ĐHYD Huế [1], [3], [8]. Chúng tôi tiến hành đề tài này với 2 mục tiêu:

1. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân suy tim có rối loạn dẫn truyền trong thất.*
2. *Nghiên cứu hiệu quả của máy tạo nhịp tim đồng bộ trong điều trị suy tim có mất đồng bộ thất.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Từ tháng 2/2009 đến 2/2011 chúng tôi tiến hành nghiên cứu tái đồng bộ tim tại Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế trên 15 bệnh nhân theo tiêu chuẩn của ACC/AHA 2008: Phân suất tống máu thất trái (LVEF) $<35\%$, độ rộng QRS >120 ms, NYHA độ III, IV, đã điều trị nội khoa tối ưu [9].

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

 Nghiên cứu tiến cứu

2.2.2. Kỹ thuật cấy máy tái đồng bộ tim (CRT)

Đầu tiên đặt điện cực thất phải, tiếp theo chúng tôi đặt điện cực xoang vành, chúng tôi chọn vị trí để đặt điện cực là ở nhánh chia của xoang vành xuống thành sau bên của thất trái. Đây là công đoạn quan trọng nhất quyết định sự thành công và thất bại của cấy máy CRT, sau đó tiếp tục đặt điện cực nhĩ. Tất cả các kỹ thuật đều được soi dưới màn tăng sáng DSA.

Chúng tôi lập trình bằng Programmer của hãng Biotronic và Merlin của hãng Metronic.

Bệnh nhân được tái khám làm các xét nghiệm điện tâm đồ để kiểm tra thời gian QRS, siêu âm tim (bằng Máy siêu âm tim CHD Envisor do Mỹ sản xuất có đủ các kiểu siêu âm M-Mode, 2D, Doppler xung, Doppler liên tục, Doppler màu và Doppler mô) đánh giá các thông số phân suất tống máu EF, đường kính thất trái tâm thu LVIDd, áp lực phổi PAPS... các thời điểm 1, 2, 3, 6, 9, 12 tháng sau khi ra viện.

2.2.3. Kỹ thuật đo trên siêu âm tim

2.2.3.1. *Đo phân suất tống máu thất trái (LVEF):* Thực hiện trên siêu âm tim TM sao cho: (1) Con trỏ vuông góc với vách liên thất và thất trái, (2) Đo các thông số tâm trương lúc bắt đầu phức bộ QRS, (3) Các thông số tâm thu đo ở điểm nội mạc thành sau thất trái nhô lên cao nhất [16].

2.2.3.2. *Các tiêu chuẩn đánh giá mất đồng bộ* [14],[15]

- Mất đồng bộ nhĩ - thất: Khi tỉ lệ thời gian đổ đầy tâm trương thất trái trong một chu chuyển tim/chu chuyển tim $<40\%$ (trên siêu âm Doppler xung).

- Mất đồng bộ giữa hai thất: Khi chênh lệch thời gian tiền tống máu giữa hai thất >40 ms (thời gian tiền tống máu được đo từ điểm bắt đầu của phức bộ QRS trên điện tâm đồ đến điểm bắt đầu dòng tống máu qua van động mạch chủ (đo trên mặt cắt 5 buồng) và van động mạch phổi (đo trên mặt cắt ngang cạnh ức qua van động mạch chủ).

- Mất đồng bộ trong thất: Sử dụng siêu âm TM và siêu âm Doppler mô. Trên siêu âm TM qua mặt cắt dọc cạnh ức, gọi là mất đồng bộ trong thất khi chênh lệch giữa đỉnh co bóp tối đa vào trong của vách liên thất và thành sau thất trái >130ms. Trên siêu âm Doppler mô, so sánh

thời gian từ bắt đầu phức bộ QRS đến đỉnh vận tốc tâm thu tối đa giữa các vùng cơ tim bên đối diện nhau trên cùng một mặt cắt (Ts). Nếu Ts ≥ 60 ms thì gọi là mất đồng bộ trong thất.

2.2.4. Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 16.0.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm chung	Số lượng (n=15)
Tuổi	55 $\pm$ 9
Giới (Nam/Nữ)	12/3
Mức độ suy tim	
Độ NYHA III/IV	7/8 (46,67/53,33)
Gan lớn	4/15 (26,67%)
Điện tâm đồ	
Nhịp xoang	14/15 (93,33%)
TST	96 $\pm$ 8,5 ck/phút
PR	292 $\pm$ 128 ms
QRS	169 $\pm$ 28 ms
Rối loạn nhịp khác	Rung nhĩ (1/15= 6,67%)
Huyết áp	
Huyết áp tâm thu (HATT)	90 $\pm$ 9,6 mmHg
Huyết áp tâm trương (HATTr)	60 $\pm$ 7,4 mmHg
Bệnh nguyên	
Tăng huyết áp	4/15
Bệnh cơ tim giãn	11/15
Siêu âm tim	
LVEF (Phân suất tổng máu thất trái)	20,67 $\pm$ 9,23%
LVIDd (Đường kính tâm trương thất trái)	70,11 $\pm$ 22 mm
PAPs (Áp lực động mạch phổi)	48 $\pm$ 11 mmHg
Hở 2 lá	15/15
Dùng thuốc	
Digital	10/15
Lợi tiểu	11/15
Ức chế men chuyển	9/15
Nitrat	8/15
Dobutamin	5/15
Loại máy cấy	
CRT-P (Máy tái động bộ tạo nhịp)	10/15
CRT-D (Máy tái đồng bộ kèm phá rung)	5/15

3.2. Thành công của thủ thuật cấy máy 2 buồng thất

Trong 15 bệnh nhân cấy máy chúng tôi đã thành công 14/15 bệnh nhân, hai bệnh nhân đã tử vong sau 12 tháng đặt máy.

Bảng 2. Số trường hợp thực hiện và dị dạng xoang vành

Đặc điểm	Số lượng (n=15)
Dị dạng xoang vành	2
Thành công	14
Thất bại	1

Nhận xét: số trường hợp dị dạng xoang vành chiếm tỉ lệ 13,3%

Bảng 3. Các thông số lâm sàng trước và sau cấy máy CRT

	Trước cấy máy	Sau cấy máy	p
TST	95± 21	84± 17	<0,05
HATT	90±9,6	100± 7,8	<0,05
HATTr	60±7,4	62± 4,7	NS
Gan lớn	4/15	1/15	

Nhận xét: Tần số tim và Huyết áp tâm thu thay đổi có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Phân độ NYHA trước và sau cấy máy CRT

ĐỘ NYHA	I	II	III	IV
Trước cấy máy			7	8
Sau cấy máy		12	3	

Nhận xét: Có sự cải thiện phân độ NYHA sau cấy máy CRT

Bảng 5. Hình thái chức năng tim qua siêu âm tim trước sau cấy máy CRT

	Trước cấy máy ^a	Sau 1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng	9 tháng	1 năm ^b	p (a-b)
EF(%)	20,67±4,9	27,99±5,7	32,22±6,8	37,44±5,9	40,7±5,6	40,5±6,1	39,6±4,8	<0,01
Dd(mm)	70,11±7,1	58±6,9	54±5,4	51±5,4	50±6,7	48±6,8	50±5,4	<0,01
PAPS	48±5,1	47,6±7,3	45±6,9	42±8,1	37±9,3	33±8,21	31±9,05	0,006
Hở 2 lá (cm ²)	7,9±4,1	5,7±1,3	5,3±1,0	4,9±0,7	4,5±0,4	4,3±0,6	4,2±0,8	<0,01

Nhận xét: Phân suất tổng máu tăng khoảng 92%, Dd giảm 29%, PAPs giảm 33%.

Bảng 6. Các biến cố sau đặt máy

Biến cố	Số lượng bệnh nhân	Tỉ lệ %
Nhập viện 01 lần	02	13,33
Nhập viện ≥ 02 lần	01	6,67
Tử vong	02	13,34
Khác	0	0

Nhận xét: Tỉ lệ biến cố sau đặt máy thấp

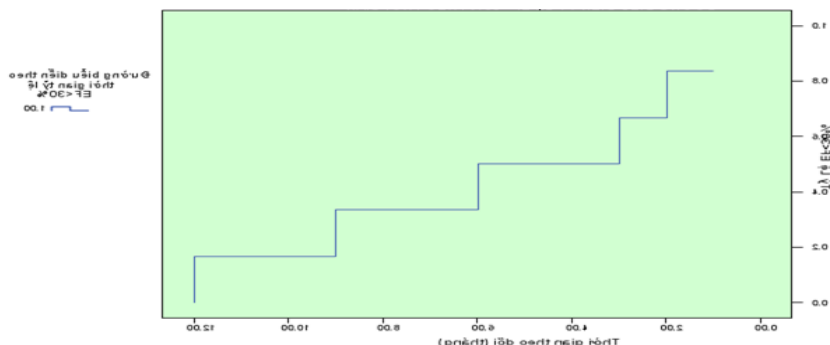
Bảng 7. Các thông số tối ưu được cài đặt qua quá trình theo dõi

Thời gian	Trước cấy máy	Sau 1 tháng	3 tháng	1 năm
Khoảng trễ A-V (ms)		155± 9,7	142± 10,4	152± 8,33
Khoảng trễ V-V (ms)		39,11± 5,21	34,12± 8,22	26,33± 6,31
Ngưỡng xung (mV)				
Nhĩ		2.5± 0,3	2.0± 0,21	2.0±0,17
Thất phải		3.5± 0.4	3.4± 0.3	3.2± 0,26
Thất trái				
QRS (ms)	135± 4,2	127± 9,4	116± 2,9	121± 1,2

Nhận xét: Ngưỡng xung nhĩ và thất giảm dần theo thời gian theo dõi

3.3. Theo dõi bệnh nhân

Nếu lấy điểm cắt phân suất tổng máu là 30% thì theo dõi trong vòng 1 năm theo các mốc thời gian là 1, 2, 3, 6, 9, 12 tháng, thì tỷ lệ bệnh nhân phân suất tổng máu <30% giảm dần theo thời gian.



Hình 1. Đường biểu diễn tỉ lệ EF<30% theo thời gian

4. BÀN LUẬN

4.1. Nhận xét về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

4.1.1. Nhận xét về đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trước cấy máy

Tuổi trung bình của các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là 55 ± 9 , nam chiếm ưu thế so với nữ (80% so với 20%). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Phạm Như Hùng và cộng sự trên 17 bệnh nhân, của Đỗ Kim Bảng và cộng sự trên 35 bệnh nhân. Các thử nghiệm lớn Lozano, Mustic, MIRACLE có tuổi trung bình vào khoảng 65 tuổi, nam giới ưu thế (63 – 87%). Các thử nghiệm ngẫu nhiên không cho thấy CRT có lợi cho nhóm người lớn tuổi hơn. [1],[4],[8],[14].

Nhóm nghiên cứu của chúng tôi có huyết áp tâm thu thấp. Phân tích sau nghiên cứu của thử nghiệm MADIT - CRT thấy rằng: Ở nhóm bệnh nhân cơ tim giãn do bệnh tim thiếu máu cục bộ thì huyết áp tâm thu <115mmHg là một trong 3 yếu tố tiên lượng đáp ứng với CRT. Trong khi đó, ở nhóm bệnh cơ tim giãn không do bệnh tim thiếu máu cục bộ thì huyết áp tâm thu không có ý nghĩa tiên lượng đáp ứng. Nhóm chúng tôi thuộc nhóm thứ hai (không do bệnh tim thiếu máu cục bộ) [7],[8].

4.1.2. Nhận xét về đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân trước cấy máy

Nghiên cứu CARE-HF, COMPANION, và PATH-CHF thấy rằng lợi ích của CRT ở nhóm QRS ≥ 150 ms cao hơn so với nhóm có QRS từ 120 – 150ms về các tiêu chí nghiên cứu chính. Nhóm nghiên cứu của chúng tôi có độ rộng QRS trung bình là 169 ± 28 ms, do đó kết quả đáp ứng của bệnh nhân cao. Lecoq và cộng sự nghiên cứu thấy QRS hẹp lại >50ms có độ đặc hiệu đáp ứng với CRT cao (88%). Độ rộng QRS của chúng tôi sau đặt máy chỉ giảm 14ms [13].

Bất đồng vận giữa hai thất đã được Yu cùng cộng sự và Bax cùng cộng sự chứng minh là không có giá trị tiên đoán đáp ứng với CRT [8].

4.2. Nhận xét về hiệu quả của CRT

4.2.1. Hiệu quả lâm sàng

Trong số các bệnh nhân chúng tôi thực hiện, tỉ lệ đặt thành công cả điện cực nhĩ phải, thất phải, xoang vành rất cao (93,3%). Tỉ lệ này tương tự như nghiên cứu của Phạm Mạnh Hùng (88,3%). Một bệnh nhân của chúng tôi không đặt được điện cực xoang vành là do xoang vành quá nhỏ không thể đưa điện cực vào được dù đã nong bằng bóng.

Sau đặt máy, phân độ NYHA của các bệnh nhân chúng tôi cải thiện tốt (bảng 4), huyết

áp tâm thu tăng và tần số tim giảm có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự nghiên cứu của Phạm Mạnh Hùng và cộng sự, Đỗ Kim Bảng và cộng sự, Abraham và cộng sự ($p < 0,05$). Cleveland cũng nghiên cứu thấy có sự cải thiện huyết áp tâm thu sau 6 tháng^{[1],[4],[5],[7],[10]}.

Theo dõi lâu dài cho thấy tỉ lệ biến chứng và nhập viện của các bệnh nhân thấp. Chúng tôi có 2 bệnh nhân tử vong sau 12 tháng do suy tim nặng dần lên, không có các biến chứng như bóc tách xoang vành, kích thích thần kinh hoành, tuột dây... Điều này có thể là do kỹ thuật cấy máy và số lượng bệnh nhân dị dạng xoang vành không nhiều (bảng 2).

4.2.2. Biến đổi cận lâm sàng

Hiệu quả của CRT được chia theo thời gian: ngắn hạn và lâu dài. Hiệu quả ngắn hạn là tăng phân suất tống máu thất trái, đường kính cuối tâm thu thất trái. Về lâu dài, CRT giúp làm đảo ngược hiện tượng giãn thất trái, giảm đường kính và thể tích cuối tâm thu, tâm trương thất trái, tiếp tục tăng phân suất tống máu thất trái. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phân suất tống máu tăng ngay từ tháng đầu sau đặt máy và tiếp tục cho đến 1 năm. Từ hình 1 có thể thấy sau 1 năm số bệnh nhân có EF < 30% chỉ < 20%. PAPs giảm dần sau 1 năm. Riêng đường kính tâm trương thất trái giảm cao nhất sau 9 tháng rồi tăng trở lại (bảng 5). Các nghiên cứu của Đỗ Kim Bảng và Phạm Mạnh Hùng cũng cho thấy có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) sau đặt CRT về EF, PAPs, LVIDd.

Mức độ hở hai lá trong nghiên cứu của chúng tôi giảm ngay sau 1 tháng đặt máy và tiếp tục giảm sau 1 năm. Mức độ hở hai lá có liên quan đến sự giãn thất trái, bất đồng vận thất trái và khoảng trễ AV kéo dài. Hiệu quả tức thì làm giảm mức độ hở hai lá của CRT có liên quan đến sự cải thiện nhanh chóng huyết động. Một số nghiên cứu cho thấy CRT

làm giảm nhanh tức thì thể tích dòng hở qua van hai lá lúc nghỉ khoảng 30 – 40%, sau vài tháng tiếp theo, CRT tiếp tục làm giảm thêm 10 – 20% thể tích dòng hở, khả năng liên quan đến sự tái cấu trúc thất trái. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và Đỗ Kim Bảng có kết quả tương tự^{[10],[16]}.

Kết quả siêu âm trên những bệnh nhân của chúng tôi giúp xác định có sự cải thiện đáng kể (bảng 5), tương tự kết quả của tác giả Nguyễn Thị Duyên và cộng sự tại Viện Tim mạch Quốc gia^[2].

4.2.3. Lập trình theo dõi sau cấy máy

Lập trình khoảng trễ A-V được xem là tối ưu bằng cách dựa vào siêu âm tim, lúc kết thúc sóng A trên siêu âm Doppler tổng máu động mạch chủ. Khoảng trễ A-V giúp tránh tình trạng thất trái co bóp khi đổ đầy thất chưa đạt tối ưu. Nghiên cứu của chúng tôi có PR dài nhất là 420ms, ngắn nhất là 124ms, trung bình là $(152 \pm 8,33)$ ms. Auricchio và cộng sự đã chứng minh rằng, phương pháp đo này có LVEF tối ưu^[6]. Thời gian V-V là $(26,33 \pm 6,31)$ ms là thông số phù hợp cho quá trình theo dõi. Theo một số nghiên cứu thì khoảng trễ A-V trong khoảng 125 – 250ms, và thời gian V-V trong khoảng 20-40ms tùy thuộc vào điện tâm đồ và phân suất tống máu của tim^{[6],[7],[12],[17]}.

5. KẾT LUẬN

- Cấy máy tái đồng bộ tim hiện tại là một phương pháp điều trị suy tim với mất đồng bộ thất khá hiệu quả

- Cần được chỉ định nghiêm ngặt theo ACC/AHA thì hiệu quả cải thiện sau cấy máy rất cao.

- Phân suất tống máu thất trái và đường kính thất trái cuối tâm trương cải thiện và duy trì đến 6 tháng sau đặt máy rồi giảm dần.

- Chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi chức năng tim sau vài năm để đưa ra kết quả chính xác hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Kim Bằng và cộng sự, “Điều trị suy tim trái nặng bằng máy tạo nhịp tái đồng bộ tim”, Đại hội Tim Mạch toàn quốc lần thứ 12, năm 2010.
2. Nguyễn Thị Duyên, Trương Thanh Hương, “Nghiên cứu sự cải thiện tình trạng mất đồng bộ cơ tim bằng siêu âm Doppler mô cơ tim ở bệnh nhân cấy máy tạo nhịp tim đồng bộ”, Kỷ yếu Hội nghị Tim mạch Miền Trung Quảng Bình, Tạp chí Tim mạch học số đặc biệt 2009.
3. Huỳnh Văn Minh, Nguyễn Văn Điền, Hoàng Anh Tiến, “Điện tâm đồ từ điện sinh lý đến chẩn đoán lâm sàng”. Nxb Đại học Huế 2009.
4. Phạm Như Hùng, Tạ Tiến Phước và cộng sự, “Bước đầu đánh giá mức độ thành công, thất bại và độ an toàn của kỹ thuật cấy máy tạo nhịp tái đồng bộ tim”, Tạp chí Tim mạch học Việt Nam, số 52, 2010, trang 19 – 26.
5. Abraham WT et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 2864-2868.
6. Auricchio A et al, “Clinical efficacy of CRT using LV pacing in HF patients stratified by severity of ventricular conduction” *delay JACC* 2003; 42: 2109 – 2116.
7. Brandon K. Fornwalt, PhD; William W. Sprague et al., “Agreement Is Poor Among Current Criteria Used to Define Response to Cardiac Resynchronization Therapy”, *Circulation*. 2010;121:1985-1991.
8. Chu-Pak Lau, Current Indications for CRT, ESC Congress 2007.
9. Epstein et al., ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities, *JACC* Vol. 51, No. 21, 2008, p.1-62
10. Gibson DG. Effect of change in ventricular activation on cardiac haemodynamic in man. *Br Heart J*; 33: 397-400.
11. Havranek E, Masoudi F, Westfall K, et al. *Am Heart J* 2002;143:412-417
12. Knight BP, Desai A, Coman J, Faddis M, Yong P SO, *Long-term retention of cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):72.
13. Lecoq G, et al. Clinical and ECG predictors of a positive response to CRT in advanced HF. *Eur Heart J* 2005;26:1094 –100.
14. Lozano I, VENTAK CHF/CONTAK CD InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-1854.
15. Maurizio Galderisi, Fabio Cattaneo (2007), “Doppler echocardiography and myocardial dyssynchrony: a practical update of old and new ultrasound technologies”, *Cardiovascular Ultrasound*, 28, 1476 – 1490
16. Miguel Angel García-Fernández and Pio Caso, “The European Society of Cardiology Textbook of Cardiovascular Imaging”, Chapter 1, *Echocardiography: Basic Principles*, p.7.
17. S. Serge Barold Et al. Device for cardiac Resynchronization Technologic and Clinical Aspects. 2008.