

MŮŽE BIVENTRIKULÁRNÍ STIMULACE VÉST K NORMALIZACI SYSTOLICKÉ FUNKCE LEVÉ KOMORY? DVA PŘÍPADY Z PRAXE

MUDr. Mgr. Alan Bulava, MUDr. Marcela Škvařilová, Ph.D., MUDr. Yvona Hřčková, MUDr. Marek Richter, MUDr. Dan Marek, Ph.D., prof. MUDr. Jan Lukl, CSc.

I. Interní klinika FN Olomouc a LF UP v Olomouci

Biventrikulární stimulace patří mezi invazivní metody léčby pokročilého srdečního selhání. Zlepšení ejekční frakce levé komory po implantaci biventrikulárního stimulatoru je dosahováno jak bezprostředně po implantaci díky mechanismu resynchronizace srdeční kontrakce, tak i s odstupem řady měsíců od implantace díky tzv. procesu reverzní remodelace levé komory. Autoři popisují dva případy extrémní reverzní remodelace vedoucí až k úplné normalizaci systolické funkce levé komory s odstupem řádu měsíců po implantaci biventrikulární stimulace.

Úvod

Biventrikulární stimulace (BVS) jako forma resynchronizační léčby (CRT) je novější formou invazivní léčby pokročilého srdečního selhání. V řadě studií byl prokázán její příznivý vliv na zlepšení funkční zdatnosti pacientů, snížení počtu rehospitalizací pro srdeční selhání a zlepšení funkce levé komory (LK) (1, 2, 6, 13). Zdá se, že zlepšení ejekční frakce levé komory (EF LK) je dosahováno jak bezprostředně díky mechanismu resynchronizace srdeční kontrakce, tak i s odstupem řady měsíců od implantace biventrikulárního kardiostimulátoru díky tzv. procesu reverzní remodelace LK (11). Nejnovější data získaná ze studie COMPANION hovoří i o příznivém vlivu BVS na celkovou mortalitu, zvláště v kombinaci s implantabilním defibrilátorem (5).

V našem sdělení popisujeme dva případy významné reverzní remodelace LK, která vedla až k úplné normalizaci systolické funkce

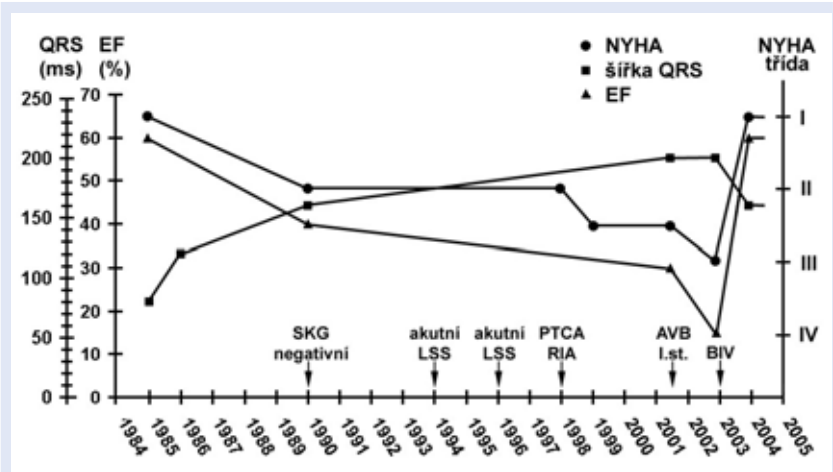
LK. Oba případy mají některé společné jmenovatele, které v rozboru diskutujeme.

Případ 1

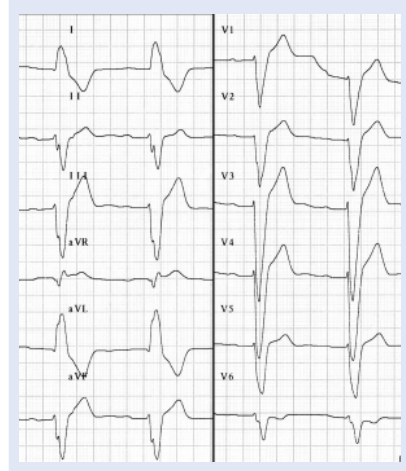
72letá pacientka byla na naší klinice sledována od r. 1985, kdy byla poprvé vyšetřována pro anamnézu bolesti na hrudi. Časový sled událostí v přehledu zachycuje obrázek 1. V roce 1986 byl na EKG poprvé zachycen intermitentní blok levého Tawarova raménka (BLTR) s šíří QRS 120 ms. Tehdejší echokardiografické vyšetření neodhalilo žádnou abnormalitu, systolická funkce LK byla zachovalá, bez regionálních poruch kinetiky s EF 60%. Pacientka pak byla příležitostně sledována a pro recidivující bolesti na hrudi a počínající námahovou dušnost (NYHA II) byla v r. 1990 provedena koronarografie, kde byl normální nález na levé věnčité tepně a pravá věnčitá tepna byla buď uzavřena a plnila se z heterokolaterál, nebo byla zcela aplastická, protože její odstup se nepodařilo

nalézt. Ventrikulografie prokázala již mírné zhoršení systolické funkce LK s difúzní hypokinezou a globální EF 40%. Na EKG bylo zaznamenáno další rozšíření QRS na 160 ms při trvajícím BLTR. Byla započata léčba nitráty, diuretiky a ACE-inhibitory. Mezi léty 1990 až 1998 byla dvakrát hospitalizována pro akutní levostranné srdeční selhání. Akcentace anginózních potíží v r. 1998 vedla k provedení rekonarografie, při níž byla nalezena 80% stenóza na ramus interventricularis anterior (RIA) a byla provedena perkutánní koronární angioplastika (PTCA) s implantací stentu. V dalších letech 1999–2001 byla pacientka oběhově stabilní, nicméně námahově dušná ve třídě NYHA II–III. Provedené kontrolní echokardiografické vyšetření v polovině r. 2001 odhalilo zhoršení systolické funkce LK s difúzní poruchou kinetiky s EF 30% a na EKG křivce bylo patrné další rozšíření šířky

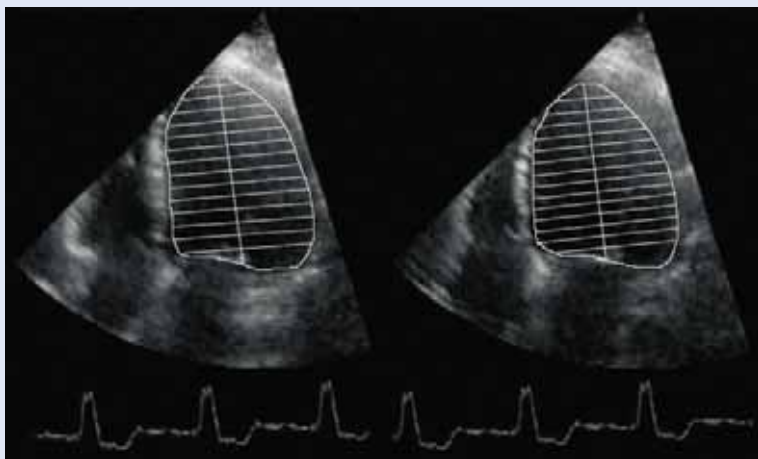
Obrázek 1. Časový průběh hodnot ejekční frakce levé komory (EF), šířky QRS komplexu a NYHA třídy u pacientky č. 1



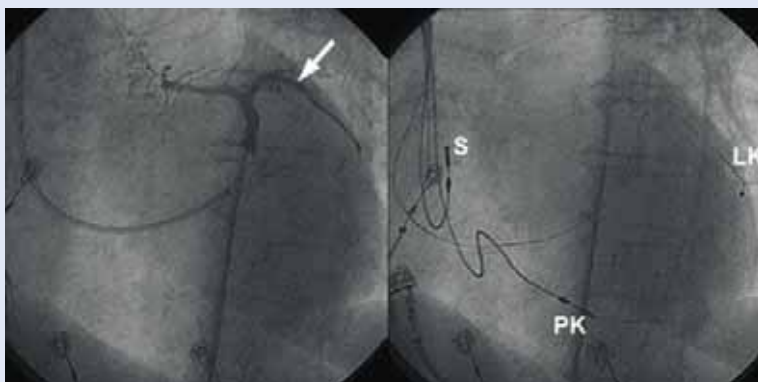
Obrázek 2. EKG křivka před implantací biventrikulárního kardiostimulátoru u pacientky č. 1. Přítomen je blok levého Tawarova raménka (QRS 200 ms) a AV blok I. stupně (PQ 260 ms).



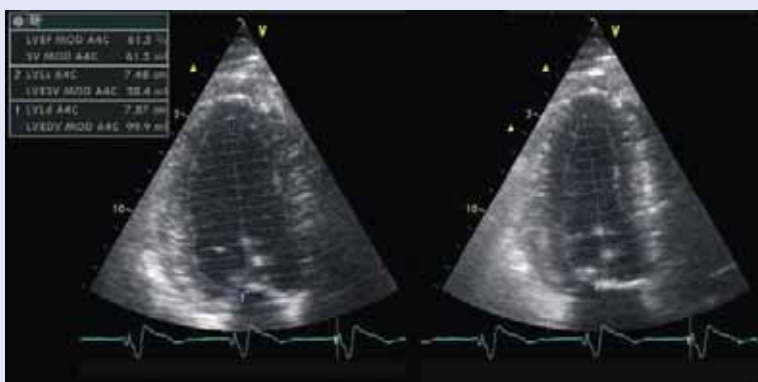
Obrázek 3. Apikální čtyřdutinová projekce před implantací biventrikulárního kardiostimulátoru u pacientky č. 1. Na levé části obrázku je zachycena end-diaštola a vpravo end-systola levé komory. Globální ejekční frakce je 15%.



Obrázek 5. Nástřík koronárního sinu v levé šikmé projekci (LAO 45°) u pacientky č. 1. Na levém panelu je patrná laterální větev koronárního sinu (šipka), do níž byla následně zavedena levokomorová elektroda (LK) – pravý panel. Pravokomorová elektroda (PK) byla zavedena do hrotu pravé komory a síňová elektroda (S) do ouška pravé síně.



Obrázek 7. Apikální čtyřdutinová projekce po implantaci biventrikulárního kardiostimulátoru u pacientky č. 1. Na levé části obrázku je zachycena end-diaštola a vpravo end-systola levé komory. Patrná je výrazná reverzní remodelace levé komory. Globální ejekční frakce je normální – 60%.



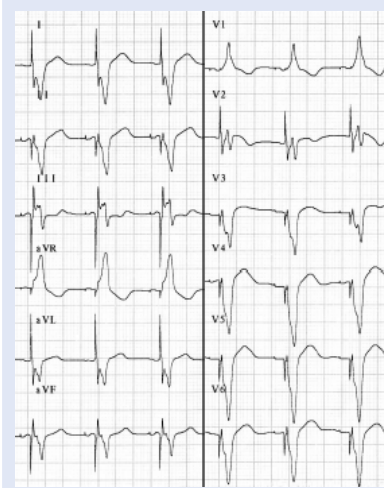
QRS na 200 ms (při BLTR) a objevil se i AV blok I. stupně (obrázek 2). Od konce r. 2001 se zhoršily symptomy chronického srdečního selhání do třídy NYHA III, kdy pacientka užívala ACE-inhibitor (Gopten 1x2mg), nitráty (Monosan 2x20mg), furosemid (Furon 1x40–80mg) a carvedilol (Dilatrend 2x12,5mg). V dubnu r. 2002 byla léčba po-

sílena o spironolakton (Verospiron 1x25mg), dávka carvedilolu byla zvýšena na 37,5mg/den a ACE-inhibitor byl zaměněn za sartan (Lozap 1x50mg). Pro přetrvávající symptomy těžkého srdečního selhání NYHA III a metotropně i NYHA IV bylo počátkem prosince r. 2002 aktualizováno echokardiografické vyšetření, kde byla nalezena další progresse

Obrázek 4. Koronarografie levé věnčité tepny u pacientky č. 1. Ramus interventricularis anterior (RIA) je bez stenóz a patrný je příznivý nálezn po provedené PTCA. Ramus circumflexus (RC) je gracilní a bez stenóz. RIA pokračuje až za hrot jako ramus interventricularis posterior. Pravá věnčitá tepna je zřejmě aplastická, neboť její odstup se nepodařilo opakovaně nalézt.



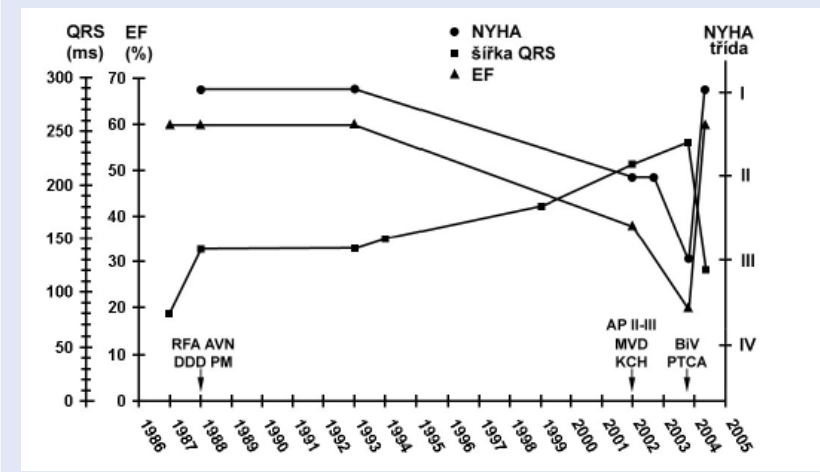
Obrázek 6. EKG křivka po implantaci biventrikulárního kardiostimulátoru u pacientky č. 1. QRS komplex se zúžil na 160 ms.



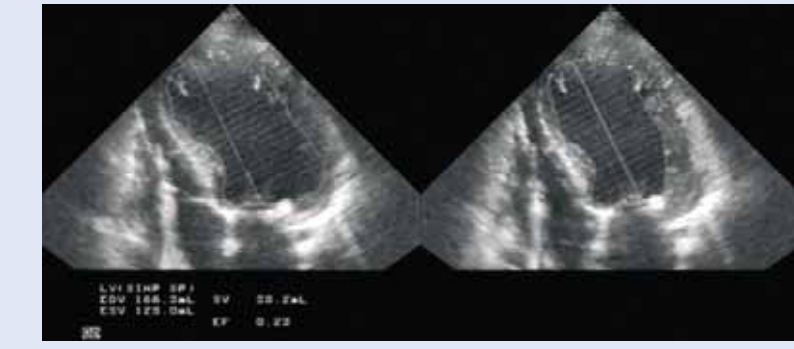
dilatace levostranných oddílů (end – diastolický rozměr levé komory – LVEDD 66mm, levá síň – LA 48mm) a deteriorace difúzně porušené systolické funkce LK s EF 15% (obrázek 3). Přítomná mitrální regurgitace byla hodnocena jako středně významná. Rekoronarografie prokázala příznivý nálezn po provedené PTCA na RIA a žádné další hemodynamicky významné stenózy (obrázek 4). Pacientka byla indikována k zavedení biventrikulární kardiostimulace, když vyšetření pomocí tkáňové dopplerometrie (TDI) prokázalo intra- i interventrikulární asynchronii.

Procedura byla provedena nekomplikovaně koncem prosince r. 2002. Pravostranné elektrody byly zavedeny standardně (síňová do ouška pravé síně, komorová do hrotu pravé komory) a levokomorová elektroda Attain OTW™ (Medtronic) byla zavedena endovaskulárně do laterální větve koronárního sinu (obrázek 5). Biventrikulární kar-

Obrázek 8. Časový průběh hodnot ejekční frakce levé komory (EF), šířky QRS komplexu a NYHA třídy u pacientky č. 2.



Obrázek 9. Apikální čtyřdutinová projekce před implantací biventrikulárního kardiostimulátoru u pacientky č. 2. Na levé části obrázku je zachycena end-diastola a vpravo end-systola levé komory. Globální ejekční frakce je 18%.



diostimulátor InSync III 8042™ (Medtronic) byl implantován subkutánně. Po implantaci se QRS zúžil na 160 ms (obrázek 6). V dalších měsících byla pacientka pravidelně sledována a bylo zaznamenáno postupné zlepšování jejích symptomů. Po 12 měsících od implantace již neudávala prakticky žádné potíže s námahovou dušností a vykonávala normální fyzickou aktivitu. Kontrolní echokardiografické vyšetření prokázalo zmenšení levostranných srdečních oddílů (LVEDD 52 mm, LA 36 mm), normální systolickou funkci LK s EF 55–60% (obrázek 7) a pouze stopovou mitrální regurgitací. Následně byla její léčba podstatně redukována (digoxin, spironolakton a furosemid vysazeny, sartan i carvedilol ponechány).

Případ 2

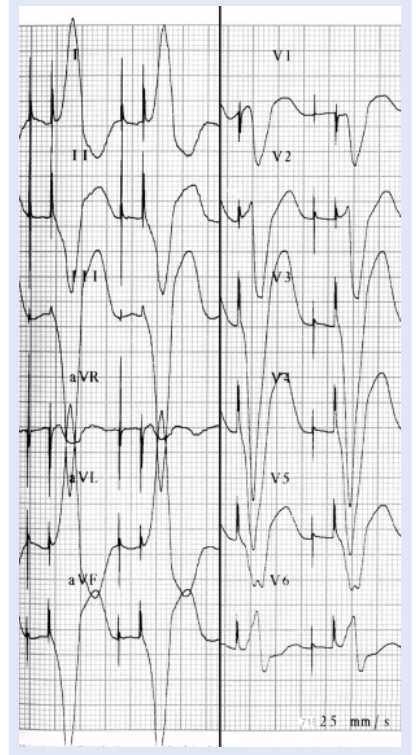
70letá pacientka byla na naší klinice sledována od r. 1988 (časový sled událostí v přehledu zachycuje obrázek 8), kdy byla pro nevládnutelné recidivy fibrilace síní s rychlou odpovědí komor provedena radiofrekvenční ablace atrioventrikulární (AV) junkce a implantace dvoudutinového kardiostimulátoru (DDD). Šířka stimulovaného QRS komplexu byla bezprostředně po implantaci

140 ms. Pacientka byla v následném období minimálně 1x ročně sledována a výměny kardiostimulátoru byly provedeny pro ukončení životnosti zdroje v letech 1993, 1999 a 2002. Od r. 1994 pacientka užívala amiodaron a pomocí této medikace se dařilo udržet stabilní SR se síněmi spouštěnou komorovou stimulací (VAT). První ze starší dokumentace dostupné echokardiografické vyšetření je z r. 1993, kdy byla popsána normální systolická funkce LK s EF 60%. Při výměně kardiostimulátoru v r. 1999 bylo již na EKG patrné prodloužení stimulovaného QRS komplexu na 180 ms. Echokardiografické vyšetření z té doby však není dostupné. V červnu r. 2002 byla pro syndrom námahové anginy pectoris II.–III. st. dle CCS klasifikace provedena koronarografie s nálezem významných stenóz na ramus interventricularis anterior (RIA), ramus marginalis sinister (RMS) a pravé věnčité tepně (ACD). EF LK byla dle provedené ventrikulografie 40% a pacientka byla indikována ke kardiochirurgické revaskularizaci. Dle echokardiografického vyšetření byla LK dilatována a její EF hodnocena na 38%, s difuzní poruchou kinetiky a obrazem dyskoordinované kontrakce. Šířka stimulovaného QRS komplexu dosahovala 220 ms. Pacientka

v té době užívala nitráty (Mono Mack Depot 1x100 mg), hydrochlorothiazid (1x25 mg), verapamil (Isoptin 240 mg SR 1x1) a ciprofibrát (Liponor 1x100 mg). Její funkční stav byl hodnocen jako NYHA II. V říjnu r. 2002 byl proveden nekomplikovaný trojnásobný aortokoronární bypass (IMA-RIA, RMS, RIVP) a pacientka byla dále sledována na naší klinice, přičemž verapamil byl vysazen a pro intoleranci ACE-inhibitorů (kašel) byla započata medikace telmisartanem (Micardis 1x80 mg).

V březnu r. 2003 (tedy již po kardiochirurgické revaskularizaci) bylo provedeno další echokardiografické vyšetření s nálezem dilatovaných levostranných oddílů a progresí systolické dysfunkce LK s EF 23%

Obrázek 10. EKG křivka před implantací biventrikulárního kardiostimulátoru u pacientky č. 2. Patrná je DDD stimulace s QRS šíří 240 ms.



a povšechnou hypokinezou (obrázek 9). Pro symptomy chronického srdečního selhání při absenci anginózních potíží byla postupně fortifikována medikamentózní léčba, kdy ke stávající léčbě sartanem a nitráty byl přidán furosemid (Furon 1x40 mg obden) a spironolakton (Verospiron 2x25 mg). V září r. 2003 byla pacientka hospitalizována pro akutní zhoršení globální srdeční slabosti. Kontrolní echokardiografické vyšetření prokázalo další zhoršení EF LK na 18%. Na EKG byl patrný stimulovaný rytmus (VAT) s šíří QRS 240 ms (obrázek 10). Po stabilizaci stavu byly zvýšeny dávky doma užívaných diuretik

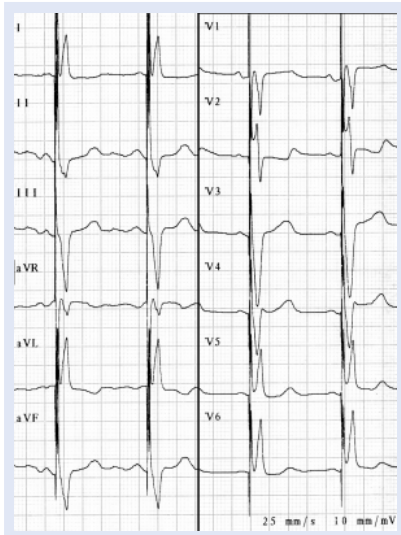
(Furon 1x80 mg). Pacientka byla nadále bez syndromu anginy pectoris, ale námahová dušnost III. st. dle NYHA klasifikace přes maximalizovanou tolerovanou farmakologickou léčbu (Furon 1x80 mg, Verospiron 2x25 mg, Micardis 1x80 mg, Mono Mack Dep. 1x100 mg) přetrvávala. Provedené tkáňové dopplerometrické vyšetření (TDI) prokázalo intra- i interventrikulární asynchronii a pacientka byla indikována k provedení up-grade stávajícího DDDR kardiostimulátoru na biventrikulární.

Výkon byl uskutečněn počátkem listopadu r. 2003. Do laterální větve koronárního sinu byla zavedena elektroda Attain OTW™ (Medtronic) – obrázek 11 – a biventrikulární kardiostimulátor InSync III 8042™ (Medtronic) byl

Obrázek 11. Nástřík koronárního sinu v levé šikmé projekci (LAO 45°). Na levém panelu je zachycena laterální větev (šipka), do níž byla následně zavedena levokomorová elektroda (LK) – pravý panel. Vzhledem k dlouhodobé kardiostimulaci a poruše předchozích elektrod jsou v pravé komoře zavedeny již tři elektrody (PK) a taktéž v pravé síni jsou přítomny již dvě elektrody (S).



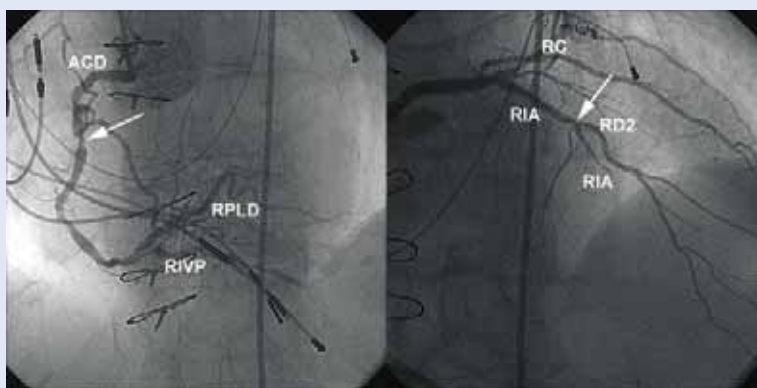
Obrázek 12. EKG křivka po implantaci biventrikulárního kardiostimulátoru u pacientky č. 2. QRS komplex se zúžil na 120 ms.



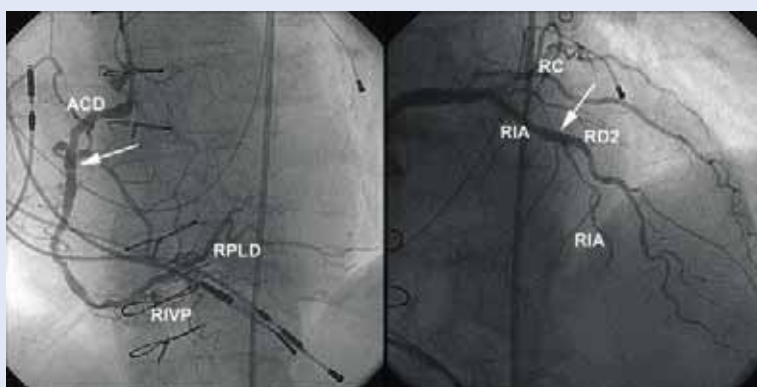
implantován subkutánně do místa adaptované původní kapsy. Po implantaci se QRS komplex zúžil na 120 ms (obrázek 12).

S odstupem týdne po implantaci biventrikulárního kardiostimulátoru byla provedena ještě rekonarografie, kdy všechny tři bypassy byly nalezeny volně průchodné, ovšem z bypassu na RIA se neplnil vůbec ramus diagonalis 2 (RD2) s relativně větším povodím, a tak bylo rozhodnuto o provedení PTCA na RIA-RD2, kde byl do místa stenózy implantován stent, s dobrým angiografickým výsledkem bez residuální stenózy. Na ACD byla ve střední části nalezena „de novo“ vzniklá 80% stenóza a protože bypass na ACD byl našit na ramus interventricularis posterior (RIVP) a zbývalo „nekryté“ povodí ramus posterolateralis dexter (RPLD), byla dále provedena PTCA na ACD s implantací stentu. Výsledný koronarografický nálezn před a po této revaskularizaci je zachycen na obrázcích 13 a 14.

Obrázek 13. Koronarografie u pacientky č. 2. Levý panel zachycuje pravou věnčitou tepnu (ACD), šipkou je označena „de novo“ vzniklá 80% stenóza. Za křížem je patrný pahýl ramus interventricularis posterior (RIVP), který je dobře plněn z bypassu (na tomto nástříku není zachyceno) a vlastní tepna zásobuje ramus posterolateralis dexter (RPLD). Pravý panel zachycuje levou věnčitou tepnu, šipkou je označeno místo stenózy na bifurkaci RIA-RD2 (ramus interventricularis anterior, ramus diagonalis). Vlastní RIA je pak od středního úseku dobře plněna arteriálním bypassem (IMA-RIA) – na tomto nástříku není zachyceno.



Obrázek 14. Koronarografie u pacientky č. 2. Výsledek po revaskularizaci. Levý panel zachycuje pravou věnčitou tepnu (ACD), šipkou je označena lokalizace provedené PTCA s implantací stentu. Pravý panel zachycuje levou věnčitou tepnu, šipkou je označeno místo provedené PTCA na bifurkaci RIA-RD2 (ramus interventricularis anterior, ramus diagonalis).

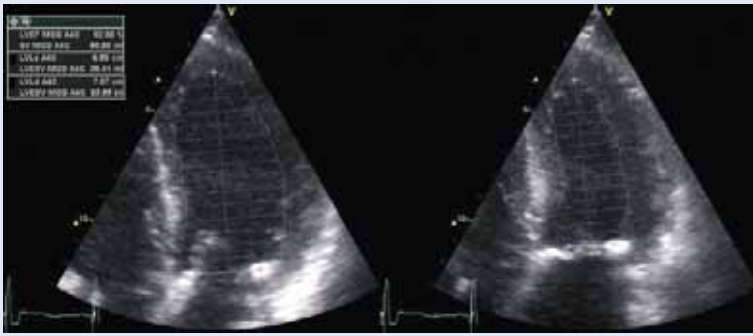


V dalším sledování pacientka jevila výrazné zlepšení a kontrolní echokardiografické vyšetření po 5 měsících od implantace prokázalo restituci EF LK k normálnímu 60% (obrázek 15). Kličková diuretika, spironolakton a nitráty byly vysazeny, sartan byl ponechán.

Diskuze

Popisované dva případy demonstrují příklad kompletní reverzní remodelace po implantaci biventrikulární stimulace doprovázené restitucí systolické funkce LK k normě a úlevou od symptomů chronického srdečního selhání.

Obrázek 15. Apikální čtyřdutinová projekce po implantaci biventrikulárního kardiostimulátoru u pacientky č. 2. Na levé části obrázku je zachycena end-diaštola a vpravo end-systola levé komory. Patrná je výrazná reverzní remodelace levé komory. Globální ejekční frakce je již zcela normální – 60%.



Patofyziologie takto pozorované kompletní reverzní remodelace LK je do určité míry spekulativní.

Je nepravděpodobné, že by reverzní remodelace LK mohla být způsobena farmakoterapií. Zavedená léčba chronického srdečního selhání neměla vliv na symptomatiku obou pacientek (resp. tuto stabilizovala do třídy NYHA III) a ani EF LK se při opakovaných echokardiografických kontrolách nelepšila, naopak prokázali jsme její postupné zhoršování. Navíc během sledování obou pacientek po implantaci biventrikulárního kardiostimulátoru až do kontrolní echokardiografie nebyla u žádné z nich měněna léčba.

U obou pacientek se jednalo o ischemickou kardiomyopatii. Žádná z pacientek však neprodělala akutní infarkt myokardu. U první pacientky byla ischemie myokardu (projevující se jako angina pectoris II. st. dle CCS) řešena záhy angioplastikou na RIA. Tato pacientka byla poté bez klinické symptomatologie námahových bolestí na hrudi a dobrý angiografický výsledek před léty intervenované léze byl prokázán i při rekonarografii bezprostředně před implantací biventrikulárního kardiostimulátoru. Z tohoto důvodu se domníváme, že eventuální ischemie u této pacientky nemohla hrát v progresi systolické dysfunkce LK téměř žádnou roli.

Složitější je již časová souslednost dějů u druhé pacientky. I u ní můžeme pozorovat postupnou progresi systolické dysfunkce LK během řady let po implantaci standardního DDD kardiostimulátoru doprovázenou postupně se horšícími symptomy chronického srdečního selhání. Námahová angina pectoris vedla u této pacientky k provedení koronarografie a k následné kompletní kardiochirurgické revaskularizaci. I přesto však kontrolní echokardiografické vyšetření s odstupem 5 měsíců po této revaskularizaci prokázalo další zhoršení systolické funkce LK. Je samozřejmě sporné, zda se další revaskularizace provedená de facto současně s implantací

biventrikulárního kardiostimulátoru nemohla odrazit na zlepšení funkce LK. Proti svědčí nepřítomnost anginy pectoris před revaskularizací, volná průchodnost všech bypassů a to, že povodí intervenovaných cév nebylo tak velké, aby přivedlo takto difúzní poruchu kinetiky LK zjištěnou při echokardiografii. Domníváme se tedy, že i u této pacientky případná ischemie myokardu hrála v deterioraci systolické funkce LK jen marginální roli.

Jaké tedy lze nalézt vysvětlení takto „úzdavného“ vlivu resynchronizační léčby? Proces reverzní remodelace LK po implantaci biventrikulární stimulace je v literatuře dobře dokumentován (14). U naší první pacientky je v anamnéze jasně vysledovatelný postupně progredující BLTR a současně s ním postupně se zhoršující systolická funkce LK. U druhé pacientky byla „raménková blokáda“ způsobena iatrogeně pravokomorovou stimulací po radiofrekvenční ablaci AV junkce. V obou případech vedla desynchronizace kontrakce LK během řady let k vyčerpání kontraktility schopnosti myokardu a ke zhoršení systolické funkce. Pokud bylo onemocnění myokardu LK etiologicky způsobeno pouze touto asynchronií, pak resynchronizační léčba mohla vést v obou případech ke znovuoobnovení normální systolické funkce.

Řada studií z konce minulého století prokázala nepříznivý vliv pravokomorové hrotové stimulace jak na diastolickou tak i na systolickou funkci LK (3, 4, 12). V dlouhodobém efektu při pravokomorové stimulaci dochází k regionálním poruchám perfuze LK a poklesu její EF, srdečního výdeje a zhoršení tolerance fyzické námahy. V experimentu na zvířeti byl histologicky dokladován nepříznivý účinek chronické stimulace (7). Dochází k desorganizaci (disarray) myofibril, vznikají dystrofické kalcifikace, hypertrofují Purkyňovy buňky a na buněčné úrovni dochází k desorganizaci mitochondrií. V chronicky stimulovaném srdci též byly prokázány zvýšené koncentrace tkáňového nonadrenalinu

(8). Echokardiografické studie prokázaly, že u pacientů s chronickou kardiostimulací dochází k remodelaci a k redistribuci masy svaloviny – ztenčují se v časně aktivovaných segmentech a naopak ztlustují se v segmentech aktivovaných pozdě (9). Všechny tyto změny by se daly shrnout do pojmu „desynchronizační“ kardiomyopatie, tedy onemocnění srdečního svalu klinicky podobné dilatační kardiomyopatii a způsobené ztrátou synchronie srdeční kontrakce.

Zdá se, že biventrikulární stimulace jako forma „nejfyziologičtější“ dosažitelné srdeční stimulace bude mít své místo nejen u pacientů s chronickým srdečním selháním, BLTR (či intraventrikulární poruchou vedení) s QRS nad 150 ms a nízkou ejekční frakcí pod 35%. Nedávná studie PAVE srovnávala biventrikulární stimulaci oproti konvenční pravokomorové stimulaci u pacientů po ablaci AV junkce pro fibrilaci síní (10). Nízká EF LK zde nebyla vstupním kritériem. Průměrná vstupní EF byla 44,9% ve skupině randomizované dále k implantaci konvenční pravokomorové stimulace a 45,6% ve skupině randomizované k implantaci biventrikulární stimulace. Ve skupině s pravokomorovou stimulací byl již po 6 měsících prokázán signifikantní pokles EF (40,7% z původních 44,9%, $p = 0,03$), zatímco ve větvi randomizované k biventrikulární stimulaci k poklesu systolické funkce LK nedošlo (46,0% vs. původních 45,6%, $p=NS$). Navíc biventrikulární stimulace vedla k signifikantnímu zvýšení maximální spotřeby kyslíku ($VO_2 \max$), délky kardiopulmonálního zátěžového testu a prodloužení maximální ušlé vzdálenosti při 6-ti minutovém testu chůze, zatímco ve větvi randomizované k pravokomorové stimulaci ke zlepšení těchto parametrů nedošlo. Pokud se tato data potvrdí i v dalších studiích, biventrikulární stimulace bude pacientům po ablaci AV junkce implantována zřejmě častěji.

Závěr

Představili jsme případ dvou pacientek, u nichž implantace biventrikulární kardiostimulace vedla k reverzní remodelaci levostranných srdečních oddílů a k normalizaci systolické funkce levé komory. Nejpravděpodobnější vysvětlení tohoto jevu je, že se u obou těchto žen jednalo o tzv. „desynchronizační“ kardiomyopatii způsobenou chronickou a dlouhodobou blokádou levého Tawarova raménka (ať již spontánní nebo iatrogeně způsobenou). U těchto pacientů může srdeční resynchronizace vést ke znovuoobnovení normální systolické funkce levé komory. Efekt lze očekávat již po několika měsících synchronní biventrikulární stimulace.

Literatura

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845–1853.
2. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026–2033.
3. Bedotto JB, Grayburn PA, Black WH, et al. Alterations in left ventricular relaxation during atrioventricular pacing in humans. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 658–664.
4. Betocchi S, Piscione F, Villari B, et al. Effects of induced asynchrony on left ventricular diastolic function in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1124–1131.
5. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail* 2000; 6: 276–285.
6. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873–880.
7. Karpawich PP, Justice CD, Cavitt DL, et al. Developmental sequelae of fixed-rate ventricular pacing in the immature canine heart: an electrophysiologic, hemodynamic, and histopathologic evaluation. *Am Heart J* 1990; 119: 1077–1083.
8. Lee MA, Dae MW, Langberg JJ, et al. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 225–232.
9. Prinzen FW, Cheriex EC, Delhaas T, et al. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: a study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block. *Am Heart J* 1995; 130: 1045–1053.
10. Rahul D, Emile D, Christopher F, et al. The PAVE Trial: The First Prospective, Randomized Study Evaluating BV Pacing After Ablate and Pace Therapy. Program and abstracts from the American College of Cardiology 53rd Annual Scientific Session; March 7–10, 2004; New Orleans, Louisiana. Late Breaking Clinical Trials. 8. 3. 2004.
11. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 723–730.
12. Tse HF, Lau CP. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 744–749.
13. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685–2694.
14. Yu CM. New insight into left ventricular reverse remodeling after biventricular pacing therapy for heart failure. *Cong Heart Fail* 2003; 9: 279–283.