

İleri Derecede Konjestif Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Biventriküler Kalp Pili'nin Kardiyak Performans ve Klinik Duruma Etkisi

Dr. Enis OĞUZ, Dr. Bahadır DAĞDEVİREN, Dr. Ahmet AKYOL, Dr. İzzet ERDİNLER, Dr. Tuba BİLSEL, Doç. Dr. Kadir GÜRKAN, Dr. Tuna TEZEL, Dr. F. Tanju ULUFER
Siyami Ersek Göğüs, Kalp-Damar Cerrahisi Merkezi, Haydarpaşa - İstanbul

ÖZET

Konjestif kalp yetersizliği (KKY) ve ventrikül içi iletici gecikmesi olan hastalarda biventriküler kalıcı kalp pili uygulamasının etkili bir yöntem olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, KKY ve ventrikül içi iletici gecikmesi olan hastalarda biventriküler kalp pilinin kardiyak performans ve klinik duruma etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. İleri derecede KKY (NYHA sınıf III-IV) ve intraventriküler iletici gecikmesi olan hastalar biventriküler kalp pili yerleştirilmesi için seçildi. Yerleştirme işlemi öncesi ve takip sonu NYHA sınıflaması, Naughton protokolü ile egzersiz testi, hayat kalitesi skoru ve ekokardiyografik ölçümler (sol ventrikül çapları, ejeksiyon fraksiyonu, dP/dt, diyastolik doluş zamanı, mitral regürjitasyonu süresi, QRS-aort ejeksiyon intervali) karşılaştırıldı. Toplam 23 hastada biventriküler kalp pilinin uzun dönem (11±8 ay) etkinliği değerlendirildi. Bazal ve takip sonu değerleri karşılaştırıldığında ortalama NYHA sınıf (3,6±0,5 / 2,6±1,1, p=0,0001), efor kapasitesi (1,9±1,4 / 3,5±2,2 MET, p=0,001) ve hayat kalitesi skoru (65±15 / 42±28, p=0,001) iyileşti. Biventriküler stimülasyon ile ortalama sol ventrikül dP/dt (484±150 / 744±312 mmHg/sn, p=0,007), ejeksiyon fraksiyonu (%25±8 / %32±8, p=0,004), diyastolik doluş zamanı (324±111 / 402±78 msn, p=0,004) arttı; ortalama QRS süresi (175±24 / 149±16 msn, p=0,0001), QRS-aort ejeksiyon intervali (163±36 / 135±34 msn, p=0,005), sistol sonu çapı (62±8 / 56±8 mm, p=0,02) azaldı. Sonuç olarak ileri derecede KKY ve ventrikül içi iletici gecikmesi olan hastalarda biventriküler kalp pili kardiyak performansı ve klinik durumu iyileştirebilen bir tedavi yöntemidir. *Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29: 756-761*

Anahtar kelimeler: Konjestif kalp yetersizliği, biventriküler kalp pili, ekokardiyografi

İleri derecede konjestif kalp yetersizliği olan dilate kardiyomyopati hastalarda güncel farmakolojik tedaviye rağmen morbidite ve mortalite oldukça yüksektir (1-4). Bu hastalarda kalp nakli en etkin tedavi yöntemi olmakla birlikte verici bulunmasındaki güç-

lükler yöntemin yaygın olarak uygulanabilmesini engellemektedir. Son yıllarda ventrikül içi iletici gecikmesi olan dilate kardiyomyopati hastalarda biventriküler kalp pili tedavisiyle semptomatik iyileşme ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme elde edilebileceği bildirilmektedir (5-7). Bu çalışmada ileri derecede konjestif kalp yetersizliği ve ventrikül içi iletici gecikmesi olan dilate kardiyomyopati hastalarında biventriküler kalp pilinin uzun dönemde klinik durum ve kardiyak performansa etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

MATERYEL ve METOD

Hasta Seçimi: İlaçlarla (ACE inhibitörü, digoksin, diüretikler ile optimal süre ve dozda) tedaviye rağmen NYHA'ya göre sınıf III, IV semptomatik, ekokardiyografik incelemede sol ventrikül diyastol sonu çapı 55 mm'den büyük, ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40'dan az ve ventrikül içi iletici gecikmesi (QRS > 120 msn) olan hastalara biventriküler kalp pili takılması planlandı. Yukarıdaki kriterlere uyan ve son bir yıl içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü, revaskülarizasyon yapılabilecek koroner arter hastalığı olmayan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul edenlere biventriküler kalp pili yerleştirildi.

Kalp pili yerleştirme işlemi: Subklavien ven ponksiyonu ile sağ atriyum, sağ ventrikül apeksine ve koroner sinüs yan dallarından sol ventrikül epikardına olmak üzere üç elektrot yerleştirildi. Sol ventrikül stimülasyonu için özel üretilmiş elektrotlar (Medtronic 2188, 2187 ve 4191; Pacesetter Aescula; Guidant Easytrak) kullanıldı. Sol ventrikül elektrotunun yerleştirilmesi öncesi koroner sinüs anjiyografisi yapıldı. Koroner sinüs içinden kayıt edilen sol ventrikül aktivasyonu yüzey EKG'ye göre en geç olan ve 3 Volt altında stimülasyon eşığı ölçülen koroner sinüs yan dalı uygun lokalizasyon olarak seçildi (Şekil 1). Sol ventrikül elektrotunun yerleştirilmesini takiben sağ atriyum ve sağ ventrikül elektrotları konuldu. İki farklı kalıcı kalp pili sistemi kullanıldı. Birincisi, klasik DDD kalp pilinin ventrikül girişine her iki ventrikül elektrotunun Y şeklinde adaptör yardımıyla bağlandığı (sol ventrikül elektrotu katod, sağ ventrikül elektrotu anod); ikincisi sağ ve sol ventrikül için ayrı girişleri olan 3 odal kalp pili sistemi (Medtronic InSync, Pacesetter Frontier ve Guidant Contak TR).

Alındığı tarih: 31 Temmuz, revizyon 30 Ekim 2001
Yazışma adresi: Dr. Enis Oğuz, Bağlar Yolu cad. Bulurlu mah. Ekşiöğlü Özyener Sit. A blok Daire 16, 81190 Ümraniye-İstanbul
Tlf: (0532) 384 5433 E-posta: enisoguz1@superonline.com
Bu çalışma XVI. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde (Ekim 2000, Antalya) sunulmuştur.

Yerleştirme işlemi sonrası AAI modda programlanan kalp pili atriyoventriküler interval optimizasyonunu takiben alt hızı 45/dakika olacak şekilde VDD modda ve optimal atriyoventriküler intervalde programlandı.

Ekokardiyografi: Ekokardiyografik değerlendirmeler Hewlett-Packard Sonos 1500 renkli Doppler ekokardiyografi cihazı ile 2,5 mHz probe kullanılarak yapıldı. M-Mod ölçümler Amerika Ekokardiyografi Cemiyeti'nin kriterlerine göre değerlendirildi (8). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Teicholz formülü kullanılarak hesaplandı. Transmitral doluş Doppler spektrumu mitral kapak yaprak uçlarından PW Doppler ile elde edildi. Mitral regürjitasyonu ve aort hız-zaman integrali renkli akım türbülansı rehberliğinde CW Doppler ile kayıt edildi. Tüm Doppler kayıtları 100 mm/sn süpürme hızında yapıldı.

Başlangıç ölçümleri kalp pili yerleştirilmesi öncesi ve sonrası ilk günde kalp pili AAI programlı iken yapıldı. Kalp pili VDD modda programlandıktan sonra AV interval değerleri PR intervalinin 20 msn altından başlayacak şekilde, her ölçüm sonrası 20 msn azaltılarak aort hız-zaman integrali hesaplandı. En yüksek hız-zaman integralini veren AV interval değeri kalıcı olarak programlandı. Bu yöntemle aort hız-zaman integralinde belirgin farklılaşma elde edilemeyen hastalarda transmitral doluş paternine göre optimizasyon yapıldı. Bu hastalarda sıklıkla tespit edilen E ve A dalgalarının içiçe girmesiyle karakterize diyastolik doluş süresi kısalmasının E ve A dalgalarının birbirini takip edecek şekilde düzeldiği ve diyastolik doluş süresinin maksimum olduğu AV interval değeri optimal kabul edildi. Optimizasyon öncesi ve sonrası sol ventrikül diyastol sonu çapı, sistol sonu çapı, ejeksiyon fraksiyonu M-mod kayıtlardan ölçüldü. Ayrıca transmitral PW Doppler kayıtlardan diyastolik doluş zamanı, mitral regürjitasyonu CW Doppler kayıtlarından mitral regürjitasyonu süresi ve sol ventrikül basınç yükselme hızı (+dP/dt) ve transaortik CW Doppler kayıtlarından ejeksiyon öncesi süre (QRS başlangıcı-ejeksiyon başlangıcı) saptandı. Diyastolik doluş zamanları Bazett formülü (9) kullanılarak kalp hızına göre düzeltilti. Mitral regürjitasyonu süreleri bir kalp siklüsü içindeki yüzde oranı olarak ifade edildi. Bu ölçümler kalp pili takılmasını takiben birinci, üçüncü, altıncı ay ve daha sonra 6 ayda bir tekrarlandı.

Klinik performansın değerlendirilmesi: Kalp pili yerleştirilmesi öncesinde anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları değerlendirilen hastalar koroner anjiyografide koroner arter hastalığının varlığına göre iskemik ve iskemik olmayan dilate kardiyomiopati olarak ayırt edildi. Fonksiyonel sınıfı NYHA sınıflamasına göre belirlendi. Minnesota Üniversitesi Kalp Yetersizliği Hastalarında Hayat Kalitesi Değerlendirme soruları ile hayat kalitesi skorlaması yapıldı (10). Fonksiyonel kapasitesi sınıf III olan hastalara Naughton protokolü ile egzersiz testi yapıldı ve efor kapasiteleri MET değerleri olarak kayıt edildi. Yerleştirme işlemi sonrası üçüncü, altıncı ay ve daha sonra 6 ayda bir fonksiyonel sınıflama, hayat kalitesi skorlaması ve fonksiyonel sınıflaması III ve daha iyi değerlendirilen hastalarda egzersiz testi tekrarlandı.

İstatistik analiz SPSS 7.5 programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama ve ± standart sapma olarak verildi. Kalp pili yerleştirilmesi sonrası farklı Wilcoxon testi ile belirlendi. Anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

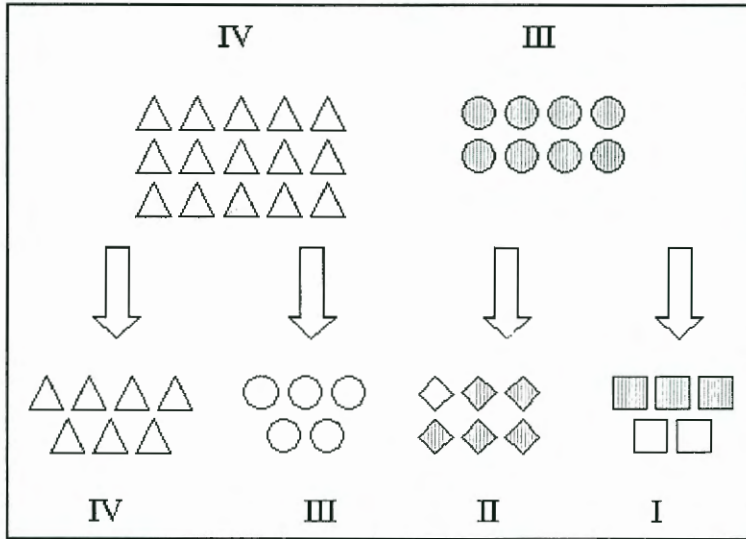
Biventriküler kalp pili yerleştirilen toplam 26 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ikisinde sol ventrikül elektrot dislokasyonu, bir diğerinde yüksek stimülasyon eşiği nedeniyle uzun dönem biventriküler pil çalıştırılmadı. Kalan 23 hastada takip süresince (11 ± 8 ay) biventriküler pil çalışması sorunsuz olarak izlendi. Bu 23 hastanın dördü kadın, ortalama yaş 59 ± 10 yıl, 15'i NYHA-sınıf IV; ortalama EF: $\%25 \pm 8$; sol ventrikül diyastol sonu çapı: 71 ± 9 mm, ortalama QRS süresi 175 ± 24 msn, ortalama PR intervali 204 ± 35 msn, 15 iskemik, 13 iskemik olmayan (10 idiopatik, 2 alkolik, 1 AVR operasyonu sonrası) dilate kardiyomiopati olarak tespit edildi.

Ondokuz hastada üç odacıklı kalp pili (16 Medtronic InSync, 2 Guidant Contak TR, 1 Pacesetter Frontier); diğer yedi hastada ise Y-adaptör yardımıyla iki odacıklı kalp pili (5 Medtronic Kappa DR 600, 2 Pacesetter Trilogy DR) yerleştirildi. Sol ventrikül elektrodu olarak Medtronic 2188 ($n=3$), 2187 ($n=15$), 4191 ($n=5$), Guidant Easytrak ($n=2$) ve Pacesetter Aescula ($n=1$) modelleri kullanıldı. Sol ventrikül elektrodu 2 hastada sol ventrikül ön yüzündeki venlere, 21 hastada serbest duvarındaki venlere ve 3 hastada arka yüzündeki venlere yerleştirildi.

Biventriküler uyarı ile QRS süresinde belirgin kısalma meydana geldi ($175 \pm 24 / 149 \pm 16$ msn, $p=0,0001$). Orta ve uzun dönem takipte kalan hastaların $\%70$ 'inin (16/23 hasta) NYHA fonksiyonel sınıflamasında ve efor kapasitesinde düzelme meydana geldi. Diğer hastalarda ($\%30$, 7/23 hasta) semptomatik iyileşme sağlanamamakla birlikte tüm grup değerlendirildiğinde fonksiyonel sınıflama, efor kapasitesi ve hayat kalitesi skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı (Tablo 1, Şekil 1). Semptomatik iyileşme görülmeyen hastalardan üçü 3. ay sonunda, biri 9. ay sonunda sol ventrikül pompa yetersizliğinden kaybedildi. Bir hastaya kalp pili

Tablo 1. Biventriküler kalp pilinin semptomlar ve egzersiz kapasitesine etkisi

	Kalp pili öncesi	Kalp pili sonrası	P değeri
NYHA sınıflandırılması	$3,6 \pm 0,5$	$2,6 \pm 1,1$	0,0001
Egzersiz testi (MET)	$1,9 \pm 1,4$	$3,5 \pm 2,2$	0,001
Hayat kalitesi skoru	65 ± 15	42 ± 28	0,001



Şekil 1. Üstte kalp pili yerleştirilmesi öncesi ve altta takip sonunda hastaların bulunduğu NYHA fonksiyonel kapasite gösterilmiştir. "Δ" NYHA fonksiyonel kapasitesi IV, "O" NYHA III, "◇" NYHA II ve "□" NYHA I olan hastaları temsil etmektedir. İçi taraflı işaretler kalp pili yerleştirilmesi öncesi NYHA fonksiyonel kapasitesi III olan hastaları işaret etmektedir.

yerleştirilmesi sonrası 8. ayda kalp transplantasyonu yapıldı. Diğer ikisi 12. ayda halen takipte kaldı. Klinik iyileşme elde edilen gruptaki 16 hastadan ise sadece biri 14. ayda ani ölüm nedeniyle kaybedildi.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, diyastolik doluş süresi, sol ventrikül dP/dt anlamlı düzelme gösterdi. QRS-aort ejeksiyon intervalı ve sol ventrikül sistol sonu çapında azalma tespit edildi. Mitral regürjitasyonu süresinde azalmanın istatistiksel anlamlılığı sınırdaydı (tablo 2, şekil 2, 3). Bununla beraber fayda gören hasta grubu incelendiğinde mitral regürjitasyonu süresinde kısalma belirgindi ($64 \pm 10 / 53 \pm 6$, $p=0,01$). Sol ventrikül diyastol sonu çapındaki

Tablo 2. Biventriküler kalp pilinin intraventriküler ileti gecikmesi ve ekokardiografi ölçümleri üzerine etkisi

	Kalp pili öncesi	Kalp pili sonrası	P değeri
QRS süresi (msn)	175 ± 24	149 ± 16	0,0001
SV EF (%)	25 ± 8	32 ± 9	0,004
SV diyastol sonu çapı (mm)	71 ± 9	67 ± 8	0,3
SV sistol sonu çapı (mm)	62 ± 8	56 ± 8	0,02
Diyastolik doluş zamanı (msn)	324 ± 111	402 ± 78	0,004
SV dP/dt (mmHg/sn)	484 ± 150	744 ± 312	0,007
MR (%)	59 ± 11	53 ± 6	0,05
QRS-aort ejeksiyon intervalı (msn)	163 ± 36	135 ± 34	0,005

Kısaltma: SV= sol ventrikül, MR= mitral regürjitasyonu, EF= ejeksiyon fraksiyonu

azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

TARTIŞMA

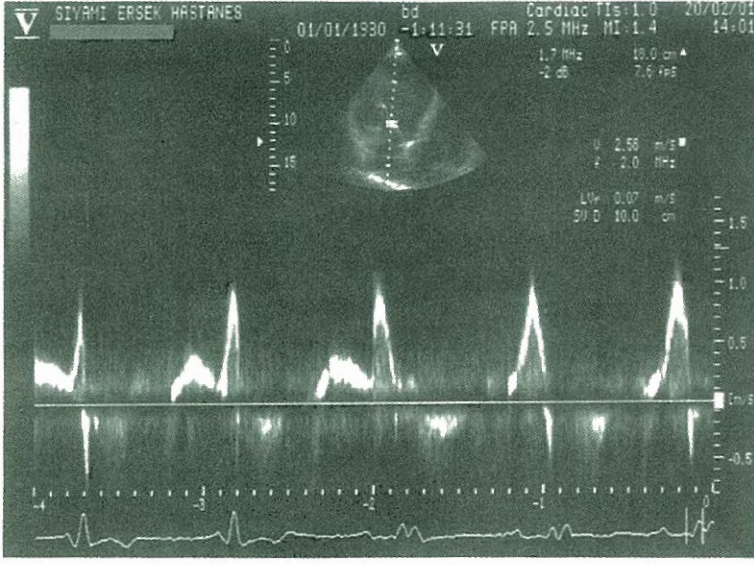
Bu çalışmada, ventrikül içi ileti gecikmesi olan ileri derecede konjestif kalp yetersizlikli dilate kardiyomyopati hastalarında biventriküler kalıcı kalp pili uygulaması ile semptomatik ve hemodinamik iyileşme sağlanabileceği gösterilmiştir.

Ventrikül içi ileti gecikmesinin sol ventrikül fonksiyonlarını bozduğu bilinmektedir (11,12). Dilate kardiyomyopati hastalarının önemli bir kısmında zamanla QRS süresi uzaması meydana geldiği ve bu durumun kalp yetersizliğinin ağırlaşması ve kötü prognozla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (13,14).

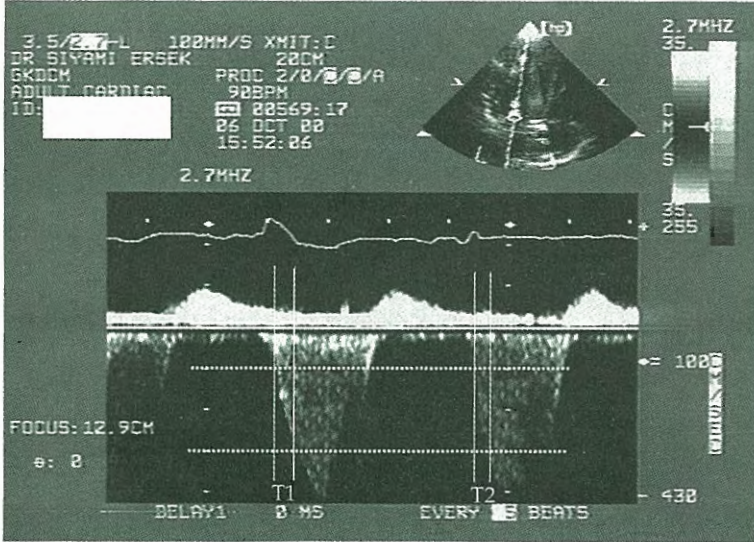
Biventriküler kalp pili tedavisinde amaç bozulan ventrikül içi iletiyi her iki ventrikülden eş zamanlı uyarımla düzeltmektir. Önceki çalışmalarda (5-7), ileri konjestif kalp yetersizlikli hastalarda biventriküler kalp pili uygulamasının NYHA sınıflamasına göre fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi, 6 dakika koridor yürüyüş süresi ve maksimal oksijen tüketiminde iyileşme ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Bizim hasta grubumuzda da fonksiyonel kapasitede, egzersiz kapasitesinde ve hayat kalitesinde belirgin düzelme tespit edildi. Hastalarımızın beşinde fonksiyonel kapasite sınıf I ve egzersiz kapasitesi 7 MET üzerinde olacak kadar belirgin düzelme saptandı. Bu durum dilate kardiyomyopati-

li hastaların bazılarında ileti gecikmesinin kalp yetersizliğine katkısının büyük olduğunu düşündürmektedir.

Ventrikül içi ileti gecikmesinin sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi sol ventrikül kontraksiyon süresinin artması, diyastolik doluş süresinin kısalması ve her iki ventrikül arasındaki zamanlamanın bozulmasına bağlanmaktadır (15-17). Önceki çalışmalarda biventriküler uyarmanın mitral regürjitasyonu süresini kısalttığı, sol ventrikül diyastolik doluş zamanını uzattığı ve ventriküller arası septumdaki paradoks hareketi düzelttiği gösterilmiştir (5,18).



Şekil 2. Optimize atriyoventriküler aralıklı (ilk iki vuru) ve kalp pili AAI modda iken mitral doluş PW Doppler kayıtları görölmektedir. Kalp pili kapalıyken E dalgasının görölmemesi ile karakterize diyastolik doluş süresi kısalması mevcuttur. Biventriküler stimölasyonunda ise QRS süresinin belirgin olarak kısalması ve sol ventrikül kontraksiyonunun P dalgasına göre erkene çekilmesine bağılı olarak pasif doluş fazına imkan sağlanması böylece diyastolik doluş süresinin uzaması meydana gelmiştir.



Şekil 3. Pil AAI modda (ilk vuru) ve biventriküler stimölasyon sırasında (sonraki vuru) mitral regürjitasyon CW Doppler trasesi görölmektedir. T1 ve T2 mitral regürjitasyonu CW Doppler trasesinin 1 m/sn velositeden 3m/sn velositeye ulaşana kadar geçen süreyi temsil etmektedir. Biventriküler stimölasyon ile bu sürede belirgin kısalma meydana gelmiştir. Bu kısalma sol ventrikül dP/dt'de artma anlamına gelmektedir.

Akut hemodinamik çalışmalarda biventriküler stimölasyonun sol ventrikül dP/dt'yi arttırdığı ortaya konmuştur (19-21). Bizim hastalarımızda da biventriküler stimölasyon ile dP/dt'de belirgin artış meydana geldi ve bu artış uzun dönemli takipte devam etti. Önceki çalışmalarda olduğu gibi sol ventrikül diyastolik doluş süresinin uzadığı gözlemlendi. Ayrıca QRS

dalgasının başına göre sol ventrikül ejeksiyonunun biventriküler stimölasyon ile erkene çekildiği tespit edildi. AV interval optimizasyonu ile sol atriyum kontraksiyonuna göre sol ventrikül aktivasyonunun daha da erken olması diyastolik doluş zamanını uzatan önemli bir faktör olarak görünmektedir. Bu şekilde diyastolik fonksiyonların optimizasyonunun Frank Starling mekanizması üzerinden sol ventrikül dP/dt'sini arttırabileceği söylenebilir. Akut hemodinamik çalışmalarda atriyo-biventriküler stimölasyon ile farklı AV intervallerde farklı sol ventrikül dP/dt değerleri elde edilmiştir (20). Bununla birlikte sadece sağ ventrikülden yapılan atriyoventriküler stimölasyonda diyastolik doluş zamanı optimizasyonunun sol ventrikül dP/dt üzerinde biventriküler stimölasyon kadar etkili olmadığı görölmüştür (20). Sol ventrikül kontraksiyonunun düzelmesinde esas etki her iki ventrikülün eş zamanlı stimölasyonuna bağılı görünmektedir (18,22,23).

Biventriküler stimölasyonun dilate kardiyomiyopati hastalarda sıklıkla görülen fonksiyonel mitral regürjitasyonunu azalttığı ileri sürölmektedir (5,18). Bizim hasta grubumuzda biventriküler stimölasyonla mitral kaçığının kalp siklusüne oranındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte semptomatik iyileşme gösteren hastalarda mitral regürjitasyonu süresinin kısaldığı saptandı. İki hastada ise mitral regürjitasyonunun tamamen kaybolduğu göröldü. Bu iki hastada sol ventrikül diyastol sonu çaplarında belirgin azalma tespit edildi. Biventriküler

stimölasyon ile mitral regürjitasyonu süresinde kısalma sol ventrikül sistol süresinin azalmasına ve dilate kardiyomiyopati hastalarda sıklıkla görülen diyastolik mitral kaçığının AV interval optimizasyonu ile önlenmesine bağlanabilir (24).

Konjestif kalp yetersizlikli hastalarda prognozu tahmin ettiren bağımsız faktörler arasında fonksiyonel

kapasite ve ejeksiyon fraksiyonu en önemli göstergelerdir (25,26). Hasta grubumuzda önceki çalışmalarda olduğu gibi her iki parametrede de iyileşme tespit edilmiştir. Bu durum biventriküler kalp pili tedavisi ile hayatta kalma beklentisinin artabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber bu soruya cevap verebilecek veri henüz mevcut değildir.

Bu çalışmada hastaların takip süreleri 3 ile 26 ay arasında değişmektedir. Değerlendirilen klinik ve hemodinamik parametreler zamana bağlı olarak anlamlı değişim gösterebilecek parametrelerdir. Bununla beraber takip süresinin artmasıyla klinik ve hemodinamik parametrelerde artan bir iyileşme eğilimi izlenmiştir. Hayat kalitesi değerlendirmesinde bizim ulusumuza göre hazırlanmış bir sorgulama sistemi kullanılmamıştır. Buna rağmen sorgulama sisteminin kalp yetersizliği hastalarına özel hazırlanmış olması bizim hasta grubumuzu değerlendirmek için bir avantaj teşkil etmektedir. Sol ventrikül fonksiyonları invaziv olmayan bir yöntemle değerlendirilmekle birlikte ekokardiyografik göstergelerle semptomatik göstergeler arasındaki uyumluluk biventriküler kalp pili hastalarında ekokardiyografinin önemli bir değerlendirme aracı olduğunu göstermektedir. Ayrıca invazif yöntemlerle değerlendirilmesi mümkün olmayan zamansal parametrelerin ekokardiyografi ile elde edilebilmesi ileti sistemi bozukluğunu düzelterek etkili olacak bir tedavi yöntemini değerlendirmede avantajlı bir durumdur.

Sonuç olarak ileri derecede konjestif kalp yetersizliği ve ventrikül içi ileti gecikmesi olan hastalarda kalıcı biventriküler kalp pili tedavisi semptomatik ve hemodinamik iyileşme sağlayabilen bir tedavi yöntemi olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kjekshus J, Swedberg K, Snapinn S: Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. CONSENSUS Trial Group. *Am J Cardiol* 1992; 69: 103-7
2. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al: Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-52
3. Goldman S, Johnson G, Cohn JN, Cintron G, Smith R, Francis G: Mechanism of death in heart failure. The Vasodilator-Heart Failure Trials. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87(6 Suppl): VI24-31

4. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R: Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344(8921): 493-8

5. Gras D, Mabo P, Tang T et al: Multi-site pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: Preliminary results of the Medtronic Inc. InSync study. *PACE* 1998;21(II): 2249-55

6. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al: Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *NEJM* 2001;344(12):873-80

7. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al: The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study: Rationale, Design, and Endpoints of a Prospective Randomized Multicenter Study. *Am J Cardiol* 1999;83:130D-135D

8. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A: The Committee on M-mode Standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-1083

9. Chung EK: *Electrocardiography: Self Assessment*. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1988

10. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN: Patients' self-assessment of their congestive heart failure: Content, reliability and validity of a new measure. The Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. In *Heart Failure*, Vol 3. 1987, p 198

11. Murkofsky RL, Dargas G, Diamond JA, Mehta D, Schaffer A, Ambrose JA: A prolonged QRS duration on surface electrocardiogram is a specific indicator of left ventricular dysfunction [see comment]. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 476-82

12. Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG: Effects of abnormal activation on the time course on the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992;68:403-7

13. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG: Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996; 53: 163-70

14. Cianfrocca C, Pelliccia F, Nigri A, Critelli G: Resting and ambulatory ECG predictors of mode of death in dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol* 1992; 25(4): 295-303

15. Grines C, Bashore T, Boudoulas H, et al: Functional abnormalities in isolated left bundle branch block : the effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79: 845-53

16. Xiao H, Brecker S, Gibson D: Effects of abnormal activation on the time course of left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992;68:403-7

17. Xiao Lee C, Gibson D: Effect of left bundle brunch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1991;66:443-47

18. Porciani MC, Puglisi A, Colella A, et al: Echocardiographic evaluation of the effect of biventricular pacing: the Insync Italian Registry. *Eur Heart J* 2000;21 (Suppl J): J23-J30.

19. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al: Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99:1567-73

20. 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. *Circulation* 1999;99:2993-3001

21. Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, et al: Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation* 2000;101:2703-9

22. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, et al: Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1221-7

23. Oto A, Yıldırım E, Sade M, Batur K, Aksöyek G, Kabakcı G: Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda kalıcı kalp pilinin etkisi (Abst). *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000;28;(Suppl) SB110.

24. Ishikawa T, Kimura K, Nihei T, et al: Relationship between diastolic mitral regurgitation and PQ intervals or cardiac function in patients implanted with DDD pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:1797-802

25. Cohn JN, Rector TS: Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988;62:25A-30A.

26. Francis GS, Kubo SH: Prognostic factors affecting diagnosis and treatment of congestive heart failure. *Curr Prob Cardiol* 1989;14(11):630-71