심장재동시화치료

김형준 · 신동구

영남대학교 의과대학 순환기내과학교실

Cardiac Resynchronization Therapy

Hyong Jun Kim, Dong Gu Shin

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Heart failure is a clinical syndrome comprised of a number of symptoms and signs associated with congestion and/or hypoperfusion. Specific pharmacologic therapies have been developed to slow disease progression from early to more advanced stages. Once symptoms have developed, aggressive multimodality interventions are instituted to alleviate symptoms and improve clinical status and quality of life; especially in those patients that present symptoms. Recently, an evolving adjunctive therapeutic modality, that involves using implanted electrical devices: cardiac resynchronization with or without implantable cardioverter defibrillators (ICD), has been used for management.

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is a proven treatment for selected patients with heart failure-induced conduction disturbances and ventricular dyssynchrony. When used in combination with stable, optimal medical therapy, CRT is designed to reduce symptoms and improve cardiac function by restoring the mechanical sequence of ventricular activation and contraction.

This review summarizes the rationale, procedure, clinical trials, and clinical indications for CRT.

Key Words: Cardiac resynchronization therapy, Heart failure

서 론

안지오텐신수용체 차단제나 알도스테론길항제, 베타차단제 등과 같은 약물의 사용으로 지난 수년간 심부전의 증상개선이나 사망률에 있어서 획기적인 발전이 있었으나 실제 임상에 있어서는 이러한 약물치료에도 반응하지 않는 환자들을 만날 수 있다. 이러한 환자들을 위해 기계적 도움이나 심장이식과 같은 치료방법을 사용해 볼 수 있지만 내제된 제한점으로 인하여 폭넓은 사용에는 문제점이 있다. 과거 서맥을 치료하기 위한 심장조율법이 심부전의 새로운 치료방법으로 떠오르고 있다.

이론적 배경

심부전 환자에서 심실 내 전도 지연과 비동시성 심실수축 및 심실 기능의 저하가 일어나는 기전에 대해서는 몇 가지 가설이 있다. 정상 심장에서의 전기적 자극 전도 과정과 달리 심실 내 전도 지연(intraventricular conduction delay), 특히 좌각차단(left bundle branch block)이 있는 경우 우심실의 수축은 정상에서와 동일하나, 좌심실에서는 등용적수축시간(isovolumic contraction time)과 등용적이완시간(isovolumic relaxation time)이 증가하고 수축 및 이완이 지연되며 좌심실 이완기가 짧아지고 이로 인한 비동시적 심실 수축으로 인해 좌심실 기능 부전의 악화가 온다고 알려져 있다. 즉 좌심실 이완기가 우심실에 비해 단축되면서 상대적으로 우심실의 용적이 증가되고, 좌심실의 이완기 말에 해당하는 시기에 이미 우심실 수축이 일어나 우심실 압력도 증가하게 되어 심실간의 용적-압력의 불균형이 생긴다. 이와 같이 심실

간의 비동시적 수축의 결과로 비정상적 운동양상을 보이는 심실 중격이 좌심실 수축에 제대로 기여하지 못하게 되면서 결국 좌심실내의 불균일한 수축(heterogeneous, discoordinate contraction) 및 좌심실 수축 기능의 감소를 진행시키는 것으로 설명되고 있다.¹⁾ 또 좌심실 국소벽의 긴장도가 증가하게 되어 승모판역류가 발생하게 된다. 또한 방실간 비동시성이 겹치게 되면 좌심실 충만에 장애를 일으켜 더욱 심한 혈액학적인 장애를 초래하게 된다. 실제 좌각차단은 심부전환자에 있어서 독립적 사망예측인자이다.²⁾ 이러한 연구를 토대로 심실활성화가 지연된 좌심실부전 환자에서 심실활성화를 빠르게 그리고 양쪽 심실을 동시화시켜 줌으로써 좀 더 이상적인 수축양상을 추구하고 방실간의 전도장애도 줄이려고 시도되는 방법이 심장 재동기화 치료(cardiac resynchronization therapy, CRT) 혹은 양심실 조율(biventricular pacing) 방법이다. 또한 이 방법으로 수축기를 줄이면 심근관류에 필요한 이완기를 충분히 갖도록 해주는 효과도 기대할 수 있다.

QRS간격이 120 ms이상이거나 심실간 전도장애로 인한 전기기계적 연결이상인 심실비동시화(ventricular dyssynchrony)의 유병율은 대략 27%-53%정도로 보고되고 있으며,³⁾ 이 모두가 심실재동기치료의 대상이 된다고 볼 수 있으나, 약물에 반응하지 않는 환자만을 고려한다면 약 10%-15%정도의 심부전환자가 치료 대상이 된다고 추정할 수 있다.

시술방법

기본적으로 우심방에 하나, 우심실(일반적인 심박동기 전극과 같이 우심실 첨부에 위치)과

좌심실을 조율할 수 있는 각각의 전극, 이렇게 3개의 전극을 삽입한 후, 심방 전극으로 심방에 전기적 흥분을 감지하여 일정한 시간 간격(방실 자극 간격)을 두고 우심실과 좌심실을 동시에 조율할 수 있도록 하는 것이다. 1990년대 중반 초기 연구에서는 수술적인 방법으로 심외막(epicardium)에 전극을 붙여 좌심실을 조율하였으나, 1998년 Daubert 등에 의해 경정맥(transvenous) 방법이 시도된 이래,⁴⁾ 최근에는 관정맥동(coronary sinus)을 통해 전극을 삽입하여 심내막 자극(endocardial stimulation) 방법이 일반적인 방법으로 자리잡게 되었다. 이러한 방법을 사용하기 위해서는 적절한 관정맥동의 분지에 잘 위치시킬 수 있고, 위치시킨 후에는 안정적으로 그 위치에 유지되어야 하며, 적절한 자극역치를 제공할 수 있는 새로운 전극이 필요하였고 현재도 지속적으로 개발이 진행중이다.

좌심실의 어느 부위를 조율하면 최상의 효과를 얻을 수 있는가에 대해서는 아직 명확한 답을 얻기는 어렵지만 이제까지의 연구에 의하면, 좌심실 측벽의 중간 부위를 조율하는 것이 효과적인 것으로 알려져 있는데, 이는 좌심실 측벽의 수축이 가장 늦게 일어난다는 점과 유두근(papillary muscle)을 조기 수축시켜 승모판 역류를 감소시킬 수 있다는 설명이 가능하다.⁵⁾

최근 개발된 전극을 이용한 이후, 관정맥동 내 전극 삽입 성공율이 과거 50%에서 85% 정도로 향상되었고, 이중 가장 이상적인 좌심실 측벽의 posterolateral 혹은 lateral vein에 성공적으로 위치시키는 경우가 75% 정도이다.⁶⁾ 그러나 많은 환자에서 우심실이 확장되고 관정맥동의 모양이 매우 다양하여 기술적인 어려움이

있다. 이 기술의 합병증은 그리 높지는 않아 심각한 합병증율은 0.9-2% 정도로 보고된다.⁷⁾ 그러나 이런 결과는 많은 시술경험이 있는 센터에서 나왔다는 점을 감안하여야 한다. 특히 심부전 환자들은 부정맥이나 관정맥동의 박리나 천공에 의한 cardiac tamponade와 같은 합병증이 발생할 경우, 회복이 쉽지 않다는 점에 유의하여야 한다.

자극역치가 문제가 되는 경우도 많은데 약 80-90% 정도의 환자에서 1-1.5 V 정도의 부위를 찾아 시술하게 된다. 최근 steerable sheath의 이용이나 transseptal 혹은 pericardial-epicardial 접근방법이 시도 되기도 한다. 그리고 양심실 조율이 조심실 단독 조율에 비해 우월한가에 대하여서는 논란의 여지가 있긴 하지만 대등하거나 조금 좋다는 연구가 많고, 이런 점에서 우심실 조율 위치도 이제까지의 대부분의 연구에서는 우심실 첨부를 선택하였지만 더 이상적인 위치에 대한 연구도 진행 중이다. 또한 최근에는 우심실-좌심실을 일정한 시간 간격을 두고 조율할 수 있는 방법도 개발되었다.⁸⁾

임상연구를 토대로 본 심장재동시화 치료의 효과

1) Clinical Improvement Trials

PATH-CHF,¹⁴⁾ CONTACT CD,²⁰⁾ InSync, InSync ICD, MUSTIC,¹⁵⁾ MUSTIC AF,¹⁶⁾ 연구와 최근에 시행된 MIRACLE,¹⁷⁾ MIRACLE ICD²¹⁾ 연구에서 심장재동시화치료로 functional capacity(6-min walk distance, peak VO₂) 향상, QOL(quality of life) 및 증상의 호전, 재입원을 감소 및 승모판역류가 감소하는 소견을 볼 수 있었으며, 좌심실구혈율도 감소하는 경향을

Table 1. 심장재동시화 치료의 무작위임상연구의 개요

Study	Design	Participants	Endpoints	Inclusion	Comments
PATH CHF-II ¹⁴⁾	Blind cross over	89	VO2, 6MWD	QRS >120-150ms or QRS >150 ms LVEF ≤30%	Significant for patients with QRS >150 ms only
MUSTIC ¹⁵⁾	Single blinded cross over	48	6MWD, VO2, QOL, Hospitalization	NYHA III, QRS >150 ms	First major evidence for benefit from CRT
MUSTIC-AF ¹⁶⁾	Single blinded cross over	41	6MWD, VO2, QOL, Hospitalization	NYHA III, QRS >150 ms	Also included RV paced patients with QRS >200 ms
MIRACLE ¹⁷⁾	Double blind parallel	453	NYHA, QOL, 6MWD	NYHA III-IV QRS ≥130, LVEF ≤ 35%	Significant reduction in hosp for device group
COMPANION ¹⁸⁾	Double blind parallel groups	1600	Death and all cause hosp	NYHA III-IV QRS >120, PR >150 ms & LVEDD >6cm	All cause mortality RR=24% (p=0.06) Significant result in the ICD group, CRT trend to benefit
CARE-HF ¹⁹⁾	Blinded parallel groups	816	Death & CVS hosp	NYHA III-IV QRS ≥120, LVEF ≤ 35%	QRS 120-150 requires echo evidence of dyssynchrony
CONTAK-CD ²⁰⁾	Double blind parallel	581	Composite of mortality, worsening HF, ICD shock, 6MWD, QOL, VO2	NYHA III-IV QRS >120, LVEF ≤ 35%	Trend to benefit
MIRACLE-ICD ²¹⁾	Double blind parallel	369	NYHA, QOL, 6MWD	NYHA III-IV QRS ≥130, LVEF ≤ 35%, ICD indication	No differences in ICD therapy rates due to CRT noted

관찰할 수 있었다. 이러한 효과는 1년 후에도 지속되었다(Table 1).

2) Mortality Trials

그러나 전술한 연구에서는 대상 환자수나 추적기간이 짧아 재동기치료의 사망률감소효과는 증명할 수 없었다. CONTAK CD, InSync ICD, MIRACLE study와 MUSTIC trials의 1,634명의 환자를 대상으로 분석한 Bradley등¹³⁾

의 메타연구에서 심장재동기치료로 심부전으로 인한 사망률이 대조군에 비해 51%(odd ratio 0.49, 95%CI 0.25-0.93)감소하였고, 심부전으로 인한 입원율도 29%감소하였으며, 총사망율을 감소시키는 경향을 보였다. 2003년 발표된 COMPANION(comparison of medical therapy, pacing, and defibrillation in chronic heart failure)연구¹⁸⁾결과 심장재동시화치료만으로 24%의 총사망율감소(P=0.06)를 보였지만 재동시치

Table 2. 심장재동시화 치료의 임상연구에 포함된 대상환자의 특성

Trial	Patients	Mean age(yr)	Mean LVEF	NYHA class	CAD	Mean QRS	LBBB
Clinical Improvement Trials							
CONTAK CD	490	66	21%	II-IV	69%	158	54%
InSync ICD	554	66	21%	II-IV	65%	165	69%
MUSTIC	58	63	23%	III	37%	176	87%
MIRACLE	453	64	22%	III-IV	54%	166	80%
MIRACLE ICD	369	67	24%	III-IV	69%	164	87%
Trial	Patients	Mean age(yr)	Mean LVEF	CAD	Mean QRS	LBBB	MR
Mortality Trials							
Meta-analysis	1,634	63-66	21%-23%	37%-69%	158-176	54%-87%	23%
COMPANION	1,520	65	22%	56%	158	71%	24%
CARE-HF	809	66	25%	35-41%	160	50%	

료와 ICD를 같이 사용한 군에서는 36%의 감소($P=0.003$)를 보였다. 심부전의 원인으로 보았을 때, 허혈성 심근증에서는 ICD를 같이 사용하였을 경우 27%감소, 비허혈성 심근질환으로 인한 심부전환자의 경우는 50%의 사망률감소를 나타내었다. 813명을 대상으로 한 CARE-HF연구¹⁹⁾에서는 약물사용군보다 재동시화치료 환자군에서 36%의 총사망율감소를 보여주었다.

적응증(Indication)

심장재동시화 치료로 가장 효과를 볼 수 있는 대상 환자의 선택은 현재로서 심전도상

QRS간격이 심실수축의 기계적 비동기화의 정도를 결정하는 가장 중요한 지표이다(Table 2). 그러므로 현재의 연구 결과로는 QRS간격이 클수록, 심실기능이 나쁠수록 심장재동시치료에 효과를 볼 수 있다고 할 수 있다. 2002년에 결정된 ACC/AHA/NASPE지침²⁵⁾에서 심실재동시화치료의 대상환자 선정기준으로 1) 약물치료에도 불구하고 NYHA class III-IV인 확장성 혹은 허혈성 심근증환자로서 2) QRS간격이 130 ms이상이며, 3) 좌심실이완말기 직경이 55 mm이상이고 구혈율이 35%이하인 환자를 대상으로 하였으나 최근 만성 심부전의 진단과 치료에 대하여 개정된 2005년 ACC/AHA

Table 3. 심장재동시치료 적응증의 변화

2002 ACC/AHA/NASPE guidelines ²⁵⁾ (class IIA/level of evidence: A)	2005 ACC/AHA guidelines ²⁶⁾
Medically refractory advanced heart failure(NYHA class III/IV)	NYHA class III/IV
Idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy with LVEDD 5.5 cm	Sinus rhythm
LVEF 35%	LVEF 35%
QRS complex duration 130ms	QRS duration 120ms

심부전진료지침²⁶⁾에 따르면 좌심실 구혈율이 35%이하이고 동조율, NYHA functional class III이거나 적절한 약물치료에도 불구하고 보행 중 class IV증상이 있으면서 심장 비동시성(심전도상 QRS간격이 120 ms이상)이 있다고 판단될 때 금기증이 없으면 반드시 재동기치료를 할 것을 추천하고 있다(Table 3). 이는 심방세동을 동반한 환자에서 심실재동시화 치료의 효과가 밝혀진바 없고 QRS간격이 130 ms에서 120 ms이하로 하향조정된 것은 후술한 바와 같이 QRS간격측정이 가지는 문제점과 CARE-HF연구결과와 영향일 것이다.

심장재동시화치료에 대한 반응예측인자

반응예측인자라 함은 뒤집어 말하면 적응증에 해당하는 말인데 단순한 좌심실용적이나 구혈율은 재동시 치료의 효과를 예측할 수 없다. 현재 사용하고 있는 기준인 심전도상 QRS폭은 QRS폭이 정상이라도 비동시성 심실 수축과 심실 수축 기능 저하의 가능성을 배제할 수가 없으며, 심실 수축의 비동시성에 대한 정량적 표현이 어려우며 심실 내에서 수축이 늦게 일어나는 부위를 알 수 없다는 점을 들 수 있

다. Pitzalis등⁹⁾은 좌심실 중격-후벽간 벽운동 지연정도로 재동시 치료의 효과를 보다 정확하게 예측할 수 있었으며, 최근 Tissue Doppler Imaging법을 이용, 여러 부위의 심근 수축 곡선(myocardial velocity curve)의 분석을 통해 QRS 시작에서부터 최대 수축 속도까지 이르는 데 걸리는 시간을 측정하는 방법등을 이용하여 심실의 기계적 비동시화의 정도를 정확하게 판단할 수 있다고 보고하고 있다.^{10-12, 22-23)} 시술전 중격과 측벽의 peak systolic velocity의 지연정도가 60 ms 이상일 경우 재동시화치료의 효과를 예측할 수 있었으며 QRS간격으로 예측할 수는 없었다.²²⁾

해결해야 할 문제점

재동시화 치료에서 좀더 명확히 밝혀져야 할 문제점은 Table 4와 같다. 재동시화 치료장비는 고가의 장비로서 우리나라에서는 현재 보험급여 대상시술이 아니며 되더라도 대상 심부전 환자수를 고려하면 보건의료비용 측면에서 큰 비용부담이 된다. 그러므로 시술대상환자를 선택하는데 있어서 신중하게 고려해야 할 것이다.

Table 4. 심장재동시화치료에 있어서 해결해야 할 문제점

Implant technique 향상
Identification of the best pacing site
Identification of optimal A - V delay
Selection of “responder”
Methods for detection of Ventricular dyssynchrony(ex, Tissue Doppler Imaging)
Potential benefits in patients with normal QRS or patients with AF
Indication and criteria for the use of ICD back-up
비용-효과측면
More long-term results in terms of QOL, hospitalization rate, morbidity and mortality

1) 반응군(Responder) vs 비반응군(Nonresponder)
심장재동시화치료에 반응이 없는 “non-responder”는 18%-32%에 이르며,^{22, 24)} 한 연구에서 과거 심근경색의 병력이 있거나 허혈성 심근증 혹은 승모판 역류가 없을 경우가 non-responder일 가능성이 높다고 하였다.²⁴⁾ Non-responder를 줄이기 위해서 QRS간격을 기준으로 한 대상 환자의 선택보다는 전술한 것처럼 다른 반응에 측인자에 대한 연구가 있어야 할 것이다.

2) 심방세동환자에서의 효과

MUSTIC AF연구에서 정상동조율의 심부전 환자보다는 효과가 못하였지만 심방세동환자에서도 재동시화치료는 효과가 있음을 입증하였으며,²⁹⁻³⁰⁾ 만성심방세동환자에서 방실결절차단 후 우심실첨부만 조율한 환자군에서보다 양심실조율군에서 functional capacity가 좋아짐을 증명한바 있으나(PAVE study), 이는 소수의 환자를 대상으로 단기간 관찰한 연구이기 때문에 향후 이에 대한 명확한 대답을 얻기 위해서는 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것이다.

3) 우각차단소견을 가진 심부전 환자에서 재동시화치료의 효과

우각차단환자에서는 좌각차단환자에 비하여 재동시화치료의 효과가 없거나 좋지않다는 보고가 있고, 우각차단이 있으면서 비동시화소견이 있는 경우에만 효과가 있다는 보고가 있다.²⁷⁻²⁸⁾

4) 허혈성심근증과 비허혈성 심근증환자에서 차이
초기에는 주로 비허혈성 심근증환자가 가장 적절한 적응증으로 생각되었으나 이후 허혈성

심근증 환자에서의 효과도 거의 동일한 것으로 알려졌다.^{19, 31)} 하지만 심근경색부위에서는 조율역치가 높으므로 부위선택에 어려움이 있는 경우도 있다.

5) 넓지 않은 혹은 정상인 QRS폭을 가진 심부전환자에서 효과

넓은 QRS폭이 일반적인 재동시화치료의 적응증으로 알려져 있지만, 전술한 바와 같이 최근 QRS폭보다는 심초음파상의 심실비동시화 지표가 새로운 지표로 제시되었다. QRS폭이 정상이어도 심실비동시화가 동반된 경우가 많고,³³⁾ 이러한 환자에서 재동시화치료가 효과적이라고 보고되고 있다.³²⁾ 그러므로 심실의 기계적 비동시화지표가 재동시화치료에 대한 반응을 예측하는 좋은 지표가 될수 있다고 보고하고 있다.

Ventricular defibrillation back-up의 필요성

심장재동시화치료가 필요한 대부분의 심부전 환자는 급성 심장사의 위험을 안고 있다. 심장 재동시화치료시 제세동기능을 갖춘(ICD backup) 장치를 시술해야 할지도 해결해야 할 중요한 문제중의 하나이다. COMPANION 연구에서 재동시화치료가 사망률에 미치는 영향과 제세동치료장치(ICD back-up)의 부가적인 효과에 대해 발표되었다. 이 연구에서 심장재동시화 치료만으로 사망률의 감소에 대한 통계적 차이는 없었지만 제세동 장치와 재동시 치료를 같이 시술한 경우 43%의 사망률감소를 보였다. 그러므로 사망률감소의 주요한 요인은 제세동장치의 시술에 의한 것으로 볼 수 있다. 이 연구의 의미는 허혈성과 비허혈성 심부전환

자 모두에서 사망률감소를 보임으로서 비허혈성 심부전 환자에서 제세동기삽입치료의 타당성을 보여준 점이라고 할 수 있다. 최근에 발표된 CARF-HF연구에서도 총사망율의 위험도는 약물치료군에 비해 재동시화 치료군에서 36%감소하였지만, 급성심장사에 의한 사망은 양군에서 각각 32%, 35%로서 줄일 수 없었다. 이러한 결과는 부정맥성 급성심장사를 감소시키기 위해서는 재동시화 치료와 제세동 치료를 함께 사용하여야 함을 알 수 있다. 최근 MADIT, MADIT II 그리고 SCD-HeFT연구 결과를 보더라도 ICD back-up장치의 필요성이 설득력을 가지고 있다.

참 고 문 헌

1. 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 Apr;79(4):845-53.
2. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian Network on Congestive Heart Failure. *Am Heart J* 2002 Mar;143(3):398-405.
3. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999 Jul;70(2):171-8.
4. Yee R, Klein GJ, Leitch JW, Guiraudon GM, Guiraudon CM, Jones DL, et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *PACE* 1998 Jan;21(1 Pt 2):239-45.
5. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Schlegl M, Fleck E, Horsch W, et al. Should stimulation site be tailored in the individual heart failure patient? *Am J Cardiol* 2000 Nov 2;86(9 Suppl 1):K144-51.
6. Blanc JJ, Benditt DG, Gilard M, Etienne Y, Mansourati J, Lurie KG. A method for permanent transvenous left ventricular pacing. *PACE* 1998 Nov;21(11 Pt 1):2021-4.
7. Ricci R, Ansalone G, Tosacano S. Cardiac synchronization : materials, technique, and results. The InSync Italian Registry. *Eur Heart J* 2000;2(suppl):J6-15.
8. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart : Principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jan 16;39(2):194-201.
9. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005 Jan 4;45(1):65-9.
10. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen BO, 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 Aug 21;40(4):723-30.
11. Soo-Jin Kang, Jae-Kwan Song, Jong-Min Song, Duk-Hyun Kang, Jae-Joong Kim, Kee-Joon Choi, et al. Usefulness of Doppler Myocardial Imaging for the Quantitative Assessment of Ventricular Asynchrony in Patients with Heart Failure. *Korean Circulation J* 2004;34(5):492-9
12. So-Yung Ku, Goo-Yeong Cho, Sung Woo Han, Seung-Hyuk Choi, Woo-Jung Park, Young-

- Cheoul Doo, et al. Doppler Tissue Image for Diagnosis of Myocardial Dyssynchronicity in Congestive Heart Failure : Comparison with EKG. Korean Circulation J 2004;34(4):388-94
13. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2003 Feb 12;289(6):730-40.
14. Stellbrink C, Auricchio A, Butter C, Sack S, Vogt J, Bocker D, et al. Pacing therapies in congestive heart failure II study. Am J Cardiol 2000 Nov 2;86(9 Suppl 1):K138-43.
15. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. 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 Mar 22;344(12):873-80.
16. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J 2002 Nov;23(22):1780-7.
17. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002 Jun 13;346(24):1845-53.
18. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. 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 May 20;350(21):2140-50.
19. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005 Apr 14;352(15):1539-49.
20. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol 2003 Oct 15;42(8):1454-9.
21. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. JAMA 2003 May 28;289(20):2685-94.
22. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Bleeker GB, van Erven L, Boersma E, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. Am J Cardiol 2003 Nov 15;92(10):1238-40.
23. Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau CP. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2003 Mar 15;91(6):684-8.
24. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. Am J Cardiol. 2002 Feb 1;89(3):346-50.

25. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Nov;13(11):1183-99.
26. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, 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) 2005. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep 20;46(6):1116-43.
27. Saxon LA, Foster E, DeMarco T, Effect of cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(suppl):1059-19(abstract).
28. Garrigue S, Reuter S, Labeque JN, Jais P, Hocini M, Shah DC, et al. Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block. *Am J Cardiol* 2001 Dec 15;88(12):1436-41.
29. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. for MUSTIC study group. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jul 3;40(1):111-8.
30. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002 Apr 17;39(8):1258-63.
31. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Genovese L, Pini D, Faletra F, et al. Is the 2003 Jan;26(1 Pt 2):175-80.
32. Achilli A, Sassara M, Ficili S, Pontillo D, Achilli P, Alessi C, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec 17;42(12):2117-24.
33. Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and narrow QRS duration. *Heart* 2003 Jan;89(1):54-60.