



Бивентрикулярная стимуляция: текущие тенденции и будущие стратегии

Курбанов Р.Д., Амиркулов Б.Д., Абдуллаев Т.А., Амиркулов Р.Д.*

Республиканский специализированный центр кардиологии
100052, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Осиё, 4.

Авторы:

Курбанов Равшан Давлатович, д.м.н., профессор, директор АО РСЦК.

Амиркулов Бахтиер Джумаевич, д.м.н., руководитель отделения электрофизиологических исследований АО РСЦК.

Абдуллаев Тимур Атаназарович, д.м.н., профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности АО РСЦК.

Амиркулов Рахим Джумаевич, клинический ординатор АО РСЦК.

Резюме

Бивентрикулярная стимуляция стала общепринятым лечебным методом у больных с рефрактерной к медикаментозной терапии застойной сердечной недостаточностью. Эта новая стратегия стимуляции, также известна как сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), синхронизирует сокращение желудочков, которое последовательно приводит к улучшению насосной функции, заполнению левого желудочка и уменьшению степени митральной регургитации. Бивентрикулярная стимуляция существенно изменила естественное течение недостаточности желудочков, проявляя свое физиологическое воздействие посредством благоприятного ремоделирования желудочков, с уменьшением объемов левого желудочка и улучшением фракции выброса. Несмотря на успех СРТ и расширение ее роли в лечении пациентов с застойной сердечной недостаточностью, все еще имеется много ограничений использования этой технологии. Значительное количество пациентов (~ 30 %) продолжают оставаться «нон-респондерами» к такой стратегии стимуляции. Настоящий обзор открывает клиницистам бивентрикулярную стимуляцию в своей нынешней форме, уточнит стратегии увеличения ответной реакции на СРТ и обрисует в общих чертах будущие тенденции и совместные действия врачей к увеличению потенциальной пользы от СРТ.

Ключевые слова

Сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизирующая терапия.

Biventricular pacing: current trends and future strategies

Kurbanov R.D., Amirkulov B.D., Abdullaev T.A., Amirkulov R.D.

Autors:

Ravshanbek D. Kurbanov, MD, Professor, Head of the Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan;

Bakhtiyor D. Amirkulov, MD, Head of the department of electrophysiology studies, Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan;

Timur A. Abdullaev, MD, Professor, Head of the Heart Failure Department, Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan;

Rakhim D. Amirkulov, Assistant of the department of electrophysiology studies, Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan;

Summary

Biventricular pacing has become an accepted therapeutic modality for medically refractory congestive heart failure (CHF). This novel pacing strategy also known as cardiac resynchronization therapy (CRT) synchronizes ventricular contraction, which consequently results in improved pumping efficiency, enhanced left ventricular (LV) filling, and reduction in the severity of the mitral regurgitation. Biventricular pacing has substantially altered the natural course of ventricular failure, exerting its physiological impact through favourable ventricular remodelling, with a reduction in LV volumes and improvement in ejection fraction (EF). Despite this success of CRT and the recent expansion of its role in the treatment of patients with CHF, there remain many inherent limitations to the technology and its delivery. A significant minority of patients (about 30%) continue to remain non-responsive to this pacing strategy. This review will highlight biventricular pacing in its present form, will elaborate on strategies to enhance response to CRT, and outline future trends and synergies towards maximizing the potential benefit of CRT.

Key words

Heart failure, cardiac resynchronization therapy

Список сокращений

| | | | |
|--------|---|-------|---|
| БЛНПГ | — блокада левой ножки пучка Гиса | СН | — сердечная недостаточность |
| БПНПГ | — блокада правой ножки пучка Гиса | СРТ | — сердечная ресинхронизирующая терапия |
| ЗСН | — застойная сердечная недостаточность | ТДВ | — тканевая доплеровская визуализация |
| ИКД | — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор | ФВ | — фракция выброса |
| КС | — коронарный синус | ФК | — функциональный класс |
| КСО ЛЖ | — конечно-систолический объем ЛЖ | ЭхоКГ | — эхокардиография |
| ЛЖ | — левый желудочек | НУНА | — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца) |
| МРТ | — магнитно-резонансная томография | | |
| ОМТ | — оптимальная медикаментозная терапия | | |
| ПЖ | — правый желудочек | | |

Введение

Бивентрикулярная стимуляция стала общепринятым лечебным методом для больных с рефрактерной к медикаментозной терапии застойной сердечной недостаточностью (ЗСН). Эта новая стратегия стимуляции, также известная как сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), синхронизирует сокращение желудочков, что последовательно приводит к улучшению насосной функции, заполнению левого желудочка (ЛЖ) и уменьшению степени митральной регургитации. Бивентрикулярная

стимуляция существенно изменила естественное течение недостаточности желудочков, проявляя свое физиологическое воздействие посредством благоприятного ремоделирования желудочков, с уменьшением объемов ЛЖ и улучшением фракции выброса (ФВ) [1]. Это, в свою очередь, приводит к долгосрочному клиническому улучшению, таким как улучшенному качеству жизни, сокращению количества госпитализаций по поводу ухудшения сердечной недостаточности (СН) и уменьшению общей смертности [2, 3]. Стандартными показани-

ями для бивентрикулярной стимуляции, которая первоначально включала пациентов с выраженной СН и признаками систолической дисфункции (ФВ $\leq 35\%$), с нарушениями внутрижелудочкового проведения и симптомами СН (III и IV функциональных классов (ФК) СН по классификации NYHA), в настоящее время имеет тенденцию расширения для включения больных с умеренными симптомами СН – I и II ФК по NYHA) [4, 5].

Несмотря на успех СРТ и расширение ее роли в лечении пациентов с ЗСН, все еще имеются много присущих ограничений использования этой технологии. Значительное количество пациентов (~30%) продолжают оставаться «нон-респондерами» к такой стратегии стимуляции [1, 2, 6]. Настоящий обзор откроет клиницистам бивентрикулярную стимуляцию в своей нынешней форме, уточнит стратегии увеличения ответной реакции на СРТ и обрисует в общих чертах будущие тенденции и совместные действия врачей к увеличению потенциальной пользы от СРТ.

Физиология СРТ

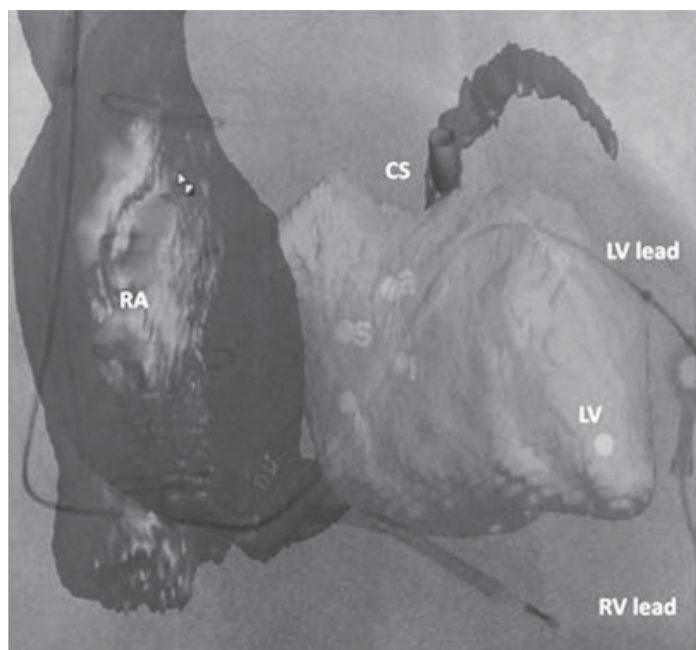
Электрическая последовательность активации сердца и СРТ

Электрическая последовательность активации сердца – важный, определяющий фактор скоординированного сердечного сокращения и рассла-

бления и полной сердечной функции. Расстройства в электрической активации сердца, такие как блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) в большинстве случаев могут вызвать асинхронное и задержанное сокращение боковой стенки ЛЖ, таким образом, уменьшая механоэнергетическую эффективность сердца, приводящую к СН.

Важно отметить, что часто нарушения внутрижелудочкового проведения могут непосредственно привести к СН или могут существовать вторично как неотъемлемая часть процесса ремоделирования сердца, которые осложняют течение тяжелых кардиомиопатий. Ремоделирование желудочков при СН является прогрессирующим процессом, который включает дегенеративные и необратимые изменения, встречающиеся на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях [7]. Описанные изменения включают: гипертрофию кардиомиоцита, региональное изменение белковой экспрессии, некроз, воспаление, фиброзное поражение проводящей системы желудочков, в результате нарушается образование и распространение импульса [8, 9]. К тому же нарушения в проводящей системе и степень асинхронности могут быть результатом значительного воздействия на миокард из-за наличия рубца, фиброза и ишемии, которые усугубляют характер внутрижелудочкового проведения.

Во время СРТ, стимуляция правого желудочка (ПЖ) и левого желудочка (ЛЖ) (рис. 1), производят



Примечание: на рисунке показано вычисленное интегрированное изображение сердца томография с флюороскопией. Коронарный синус (CS), левый желудочек (LV), правое предсердие (RA) Правожелудочковый (RV lead) электрод, левожелудочковый электрод (LV lead). Truong, et al. [36]

Рис. 1. Объединенное (компьютерная томография + флюороскопия) изображение

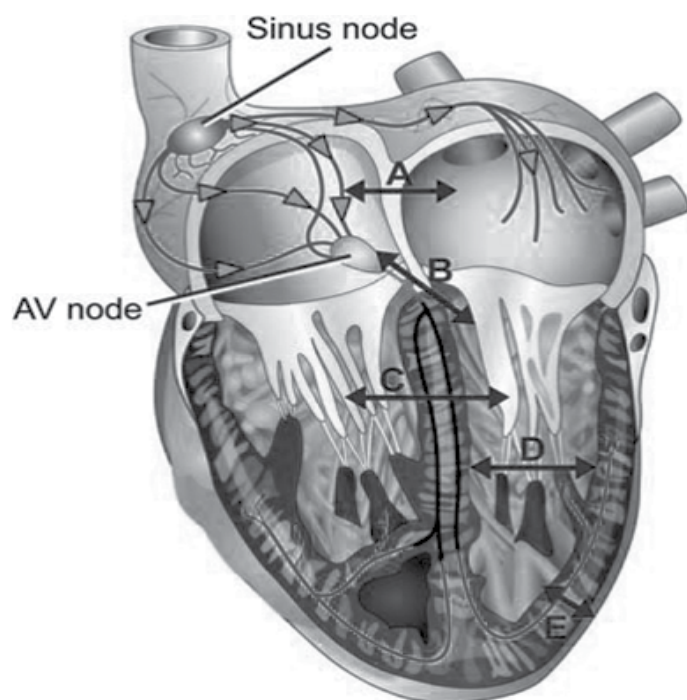
два фронта волны возбуждения желудочков, которые начинаются в ЛЖ и ПЖ, возбуждая свою сторону, и направляясь в противоположных направлениях, навстречу друг к другу. Преимущество СРТ находится в эффективном слиянии этих двух фронтов волны деполяризации, синхронизируя стенки ЛЖ. Полная синхронная электрическая активация ЛЖ может быть далее достигнута путем изменения времени распространения стимулирующих импульсов по предсердно-желудочковой и межжелудочковой частям проводящей системы сердца [10, 11].

Механическая диссинхрония

Неточность QRS комплекса, записанного с помощью поверхностной ЭКГ, чтобы предсказать ответ на СРТ, объясняется сложностью и различными уровнями электрической и механической диссинхронии в пораженном сердце. Диссинхрония может существовать на различных уровнях и может быть межпредсердной, предсердно-желудочковой, межжелудочковой, внутривентрикулярной и внутривентрикулярной (интрамуральной) (рис. 2) [10]. Большинство исследований подчеркнули важность внутривентрикулярной диссинхронии как главного фактора, способствующего прогрессированию СН и как предиктор реакции на СРТ. Эхокардиографические (ЭхоКГ) методы исследования заполнили этот промежуток знаний лучшим пониманием анатомических и функциональных аспек-

тов сердечного субстрата патологии СН. М-режим, двухмерная ЭхоКГ, трехмерная ЭхоКГ и тканевая доплеровская визуализация (ТДВ) обеспечивают лучшее понимание уровня исходного показателя диссинхронии, острую ответную реакцию и признаки благоприятного ремоделирования в ответ на СРТ. ТДВ облегчает измерение диссинхронии, оценивая направление и скорость продольного перемещения стенки миокарда в различных сегментах ЛЖ [11]. Разница скорости времени подъема до максимальной в различных сегментах может быть оценена, и многие одноцентровые исследования показали хорошие признаки ответа на СРТ. Однако, с ТДВ, пассивное движение миокарда нельзя отличить между активными сокращениями, что имеет место при оценке пациента с ишемической кардиомиопатией, у которого могут быть сегменты с рубцовыми изменениями миокарда. Кроме того, ТДВ — все еще остается преобладающей двухмерной (2D) ЭхоКГ технологией, и требует высокую частоту кадра, а это ограничивает разрешение и качество изображения.

Несмотря на многообещающие результаты в небольших работах, когда проводились два многоцентровых проспективных исследования, ЭхоКГ методы неубедительно предсказывали ответ на СРТ. Исследования PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) [12] и [13] были многоцентровы-



Примечание: на рисунке показаны уровни диссинхронии в сердце: (A) межпредсердная, (B) атриовентрикулярная, (C) межжелудочковая, (D) внутривентрикулярная, и (E) внутривентрикулярная (интрамуральная).

Рис. 2. Уровни механической диссинхронии

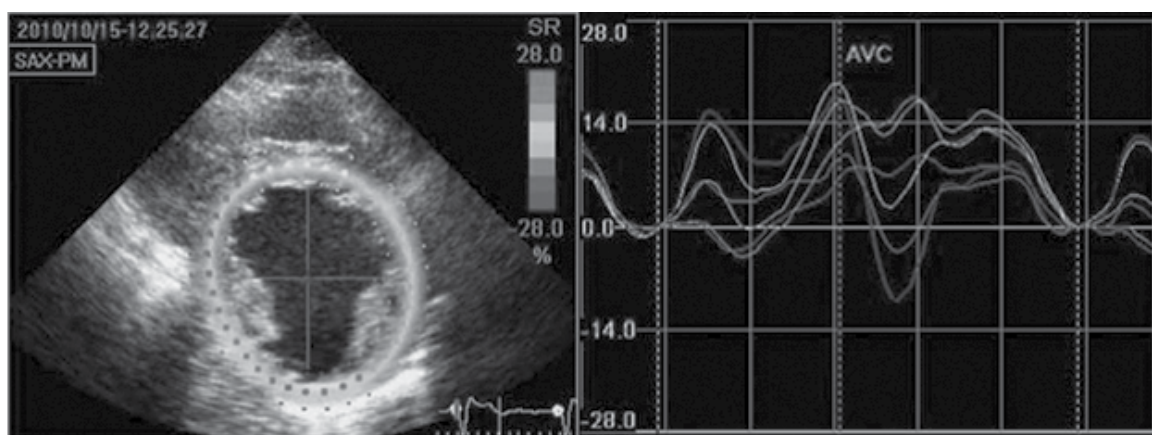
ми, разработанными для оценки эффективности параметров диссинхронии в определении ответа на СРТ; в исследования [13] — у больных с узкими комплексами QRS. Исследование PROSPECT было не рандомизированным, проспективным, наблюдательным исследованием, в котором участвовали 426 пациентов, перенесших имплантацию устройства согласно критериям отбора. До имплантации больных исследовали на предмет диссинхронии различными методами, для оценки внутри- и межжелудочковой диссинхронии с помощью М-режима и ТДВ. Были проанализированы 6-месячные конечные точки, включающие объединенный клинический отчет: смертность от всех причин, госпитализация по поводу утяжеления СН, класс по NYHA, общее обследование пациента, и 15%-ое уменьшение конечно-систолического объема ЛЖ (КСО ЛЖ) по сравнению с исходным состоянием. Несмотря на обучение на рабочем месте по приобретению навыков стандартной диагностики и результатам трех слепых исследований основной лаборатории, не было никакого ЭхоКГ показателя реакции на СРТ.

Исследование [13] рандомизированное, многоцентровое исследование, выполненное для оценки пригодности параметров диссинхронии в прогнозе ответа на СРТ у больных с узкими комплексами QRS. 250 больных с СН III или IV ФК по NYHA, ФВ $\leq 35\%$ и продолжительностью QRS < 130 мсек были рандомизированы на группы с СРТ и без СРТ. Диссинхрония была определена с помощью М-режима ЭхоКГ и параметрами ТДВ. На 6 мес. исследования эти две группы не имели различий в конечных точках в результате увеличения пикового потребления кислорода, по крайней мере, на

1,0 мл/кг массы тела/мин. В то время как эти два исследования не определили параметры диссинхронии, чтобы прогнозировать СРТ, что является отличным от большого числа меньших исследований, которые в какой-то мере показали некоторый оптимизм в отношении пользы СРТ. Это, возможно, происходило из-за различия в дизайне исследований, слабых и сомнительных конечных точках, методах, которые были использованы для получения результатов, так же как и в вариабельности и плохой стандартизации. В настоящее время известно исследование (Echo-CRT) в стадии реализации, для изучения вышеупомянутых проблем у больных с узкими комплексами QRS [14].

Более новые ЭхоКГ методы, использующие speckle tracking для измерения лучевого спектра, развиваются как хорошие показатели изучения предикторов ответа на СРТ. До настоящего времени метод speckle tracking был проверен только в нерандомизированном, небольшом исследовании [15]. Для прослеживания speckle tracking используют преимущество интерференции в луче ультразвука, которое создает небольшие цветовые дефекты цифрового изображения по двумерным эхо изображениям (рис. 3).

Другие методы, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) сердца предлагают возможность объединения измерений диссинхронии на предмет наличия рубца в миокарде и изучения анатомии коронарных вен для имплантации ЛЖ электрода. Небольшие исследования показали многообещающие результаты. К сожалению, все еще нет больших многоцентровых исследований, оценивших вышеуказанные технологии диагностики.



Примечание: на левой панели изображены двухмерные изображения; на правой панели – кривая сегментарной деформации по времени для ЛЖ

Рис. 3. Отслеживающий speckle-tracking strain imaging

Исследования, посвященные СРТ

Тяжелая СН

Несколько тысяч пациентов с тяжелой СН III и IV ФК (по NYHA) были изучены в рандомизированных, контролируемых, клинических исследованиях с бесспорными доказательствами того, что СРТ улучшает клинический прогноз болезни. Ниже будут кратко обсуждены 4 исследования, в которые были включены пациенты с СН от умеренной до тяжелой степени, с явными нарушениями проведения (широкий комплекс QRS ≥ 120 мсек) и низкой ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$), которые помогли укрепить роль СРТ у такой популяции больных.

Исследование MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) — одно из первых среди исследований, в котором изучали влияние СРТ у 67 больных с тяжелой СН, нормальным синусовым ритмом и продолжительностью QRS > 150 мс. Оно было слепым, рандомизированным, контролируемым, перекрестным исследованием, сравнивающим клиническую реакцию пациентов за период неактивной СРТ стимуляции с активной СРТ стимуляцией по 3 мес. в каждый период. У пациентов, которые закончили обе фазы исследования, предсердно-бивентрикулярная стимуляция значительно улучшила переносимость физической нагрузки, качество жизни и уменьшила количество госпитализаций по поводу СН [16]. Многоцентровое, рандомизированное, клиническое исследование MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) рандомизировало 453 пациента с СН III и IV ФК (NYHA) к СРТ с оптимальным фармакологическим лечением против только одной оптимальной фармакологической терапии [1]. Другими критериями включения были ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и длительность QRS ≥ 130 мсек. Отмечено значительное улучшение симптоматического — ФК СН (NYHA), качества жизни и функционального статуса — 6 мин дистанция ходьбы. Эти улучшения сопровождались увеличением ремоделирования желудочков и уменьшением риска на 40% объединенных конечных точек, таких как смерть, количество госпитализаций по поводу утяжеления СН у больных при СРТ. Другим знаковым исследованием явилось влияние СРТ на заболеваемость и смертность при СН — CARE-HF (CArdiac Resynchronization in Heart Failure), в котором участвовали 813 больных. Они имели III и IV ФК СН (NYHA) и показали преимущество СРТ над оптимальной медикаментозной терапией [3]. Выявлено 37%-ое уменьшение относительного риска в ко-

нечных точках, таких как госпитализация по поводу сердечно-сосудистого события, общая смертность. Интересно, что критерии включения для этого исследования были немного более строгими: помимо ФВ ЛЖ $< 35\%$, было необходимо, чтобы у пациентов были более широкие комплексы QRS ≥ 150 мсек или QRS 120–149 мсек с дополнительным наличием механической диссинхронии, определенной с помощью ЭхоКГ. Исследование COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure) по сравнению медикаментозной терапии, стимуляции и дефибрилляции у больных с СН было самым большим трайлом, выполненным с участием пациентов с СН [2]. В общей сложности 1520 пациентов с III и IV ФК СН по NYHA, ФВ ЛЖ $< 35\%$, и QRS > 120 мсек были рандомизированы на группы с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ), бивентрикулярная стимуляция (СРТ-П) + ОМТ и бивентрикулярная стимуляция с дефибриллятором (СРТ-Д) + ОМТ. Пациенты с СРТ-П и СРТ-Д показали значительное уменьшение числа госпитализаций по поводу ухудшения СН с дополнительным уменьшением смертности при СРТ-Д. Однако в исследовании нельзя было сравнить СРТ-П с СРТ-Д, таким образом, остался открытым важный вопрос относительно выбора адекватного вида устройства.

Легкая и умеренная СН

Ранние исследовательские работы, такие как «Сердечная ресинхронизирующая терапия для лечения СН у больных с внутрисердечными нарушениями проведения излокачественными желудочковыми тахикардиями» (CONTAК-CD) и «Эффекты сердечной ресинхронизации на прогрессирование болезни у больных с систолической дисфункцией ЛЖ» (MIRACLE ICD-II), наряду с подисследованием CARE-HF, показали, что СРТ может быть эффективной в группе больных с менее тяжелой СН [17–19]. Доказательства благоприятного обратного ремоделирования ЛЖ отмечали в обоих исследованиях у пациентов с симптомами СН II ФК (NYHA). Эти результаты были в дальнейшем проверены в исследованиях REVERSE-HF (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) [5], MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) [4] и RAFT (Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial) [20].

В исследовании REVERSE-HF участвовали 610 пациентов с ФВ ЛЖ $< 40\%$, продолжительностью комплекса QRS ≥ 120 мсек, I и II ФК СН (NYHA), ран-

доминированные к СРТ+ или СРТ-. В этом исследовании были представлены различия в длительности отдаленного наблюдения между пациентами в Европе и Северной Америке, которые наблюдались в течение 2 лет и одного года, соответственно. Первичной конечной точкой в этом исследовании был процент пациентов, которые ухудшали клинический суммарный балл (который включал количество госпитализаций по поводу ухудшения СН, переход в другую группу исследования или ухудшения ФК (NYHA), баллов по качеству жизни). Предварительно заданной вторичной конечной точкой были изменения в КСО ЛЖ. На 12 мес. исследования не было значительного различия в первичных конечных точках: соотношение больных с ухудшенным результатом, хотя значительное сокращение КСО ЛЖ наблюдалось при СРТ+. На 24 мес. в европейской когорте, 19% при СРТ+ vs 34% при СРТ- было ухудшение суммарной клинической реакции ($p=0,01$). Поразительное уменьшение КСО ЛЖ наблюдалось в СРТ+ – 27,5 + 31,8 мл/м² vs 2,7 + 25,8 мл/м² при СРТ-.

Исследование MADIT-CRT включало 1820 пациентов из > 110 центров в Европе и Северной Америке. У обследуемых должна была быть ФВ ЛЖ < 30% и продолжительность QRS > 130 мсек и ФК I или II СН (NYHA). Пациенты были рандомизированы на группы больных с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) и с СРТ-Д устройствами. Почти у 2/3 пациентов в исследовании MADIT-CRT был QRS > 150 мсек и 80% пациентов имели II ФК СН по NYHA. Существенные различия наблюдались у 17,2% пациентов в группе СРТ-Д vs 25,3% больных в группе ИКД по испытываемым объединенным конечным точкам смерти и количеству госпитализации по поводу утяжеления СН ($p < 0,001$). Обратное remodelирование изучали для отслеживания исхода болезни с уменьшением КСО ЛЖ на 57 мл в группе СРТ-Д vs 18 мл в группе ИКД ($p < 0,001$). Было выявлено 41%-ое уменьшение риска госпитализации по поводу СН в группе MADIT-CRT vs 53%-го сокращения времени первой госпитализации по поводу ухудшения СН в исследовании REVERSE. Интересно, что у женщин наблюдалось меньшее количество госпитализаций по поводу утяжеления СН и общая смертность с улучшенным обратным remodelированием ЛЖ по сравнению с больными мужчинами [21].

Недавно выполненное исследование RAFT включало 1798 пациентов со II и III ФК СН в течение 40-месячного периода. Первичные результаты по

количеству смертей и/или госпитализаций в связи с ухудшением СН отмечены у 33,2% больных в группе СРТ-Д vs 40,3% в группе ИКД. При стратификации по тяжести СН было выявлено уменьшение на 27% относительного риска в первичных конечных точках в группе больных со II ФК СН. Несмотря на пользу СРТ, значительное увеличение уровня ранних неблагоприятных событий было отмечено в этой группе. Интересно, что СРТ оказала независимое полезное влияние и на летальность и на количество госпитализаций по поводу ухудшения СН в группе больных со II ФК СН по NYHA [20]. Примечательно, что во всех трех вышеупомянутых исследованиях, усиленная реакция на бивентрикулярную стимуляцию наблюдалась у больных с более широким QRS (> 150 мсек) и у тех больных, у которых наблюдалась морфология QRS по типу БЛНПГ.

Максимальное увеличение реакции на СРТ

Несмотря на эти очевидные преимущества, имеются несколько нерешенных вопросов, и самым актуальным из них является то, что до 1/3 пациентов не отвечают и не получают эффективной пользы от СРТ. Из-за высокой распространенности, заболеваемости и смертности при ЗСН и высокой стоимости лечения нельзя недооценивать значение повышения максимальной реакции всех пациентов на СРТ. Отбор правильного пациента и понимание отличий между больными могут прогнозировать различия в реакции на СРТ, использование определенных для пациента подходов, для имплантации электрода в ЛЖ, с адекватным программированием устройства и соответствующее постоперационное наблюдение, могут повысить эффективность имплантации и ответ на СРТ.

Морфология QRS, электрическая активация и коморбидность

После установления причины, приведшей к ухудшению функции ЛЖ и выбора ОМТ, отбор больных на СРТ все еще зависит от наличия широкого комплекса QRS на поверхностной ЭКГ. Продолжительность комплекса QRS как «святой Грааль» используемая для отбора больных и прогноза ответа на СРТ кажется свехупрощенным признаком. Ценность продолжительности QRS комплекса уменьшается в связи с тем, что есть пациенты с большой продолжительностью комплекса QRS и минимальной механической диссинхронией,

в то время как есть больные с узкими комплексами QRS и значительной механической диссинхронией [22]. Большая продолжительность комплекса QRS может быть признаком тяжелой кардиомиопатии и, несмотря на то, что в случаях, где самый лучший выбор лечения – СРТ, этот признак может не полностью изменить естественное течение болезни. Другие подходы, исследующие основы «СРТ обусловленных изменений» в продолжительности QRS на ЭКГ, морфологии QRS, не были в состоянии прогнозировать структуру электрической активации желудочков, но могут иметь некоторую способность предсказать ответную реакцию на СРТ [23, 24].

Работа [10] позволяет предположить, что может иметь место значительная разница клинического ответа у пациентов с БЛНПГ и без БЛНПГ. Как правило, при БЛНПГ последовательность электрической активации распространяется в сторону верхушки с задержкой распространения в боковой и заднебоковой частях ЛЖ. Так как задержка распространения электрической активации сопровождается задержкой механической активации на той же самой территории, и выбор боковой стенки для имплантации электрода в ЛЖ является интуитивным. Особенно даже при классической БЛНПГ, когда остается высокий уровень гетерогенности активации в структурах ЛЖ, сопровождаемый различием функционального блока. Результаты недавних работ предполагают, что у пациентов с морфологией QRS по типу неБЛНПГ, в группе больных с неопределенными нарушениями внутривентрикулярного проведения имеется более худший результат, в то время как у больных с блокадой правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) результаты наихудшие [25–27]. Больные с БПНПГ, возможно, не отвечают на СРТ, так же, как и пациенты с БЛНПГ, т.к. у этих пациентов нет диссинхронии ЛЖ, подходящей для СРТ [28]. Кроме того, у пациентов с БПНПГ обычно есть сопутствующая дисфункция ПЖ, увеличенное давление в легочных артериях, и более выраженные нарушения проведения. Несмотря на то, что только у четверти пациентов с БПНПГ могут быть нарушения проведения по ЛЖ, сопоставимые с БЛНПГ, почти у 50% из них есть некоторая задержка, которую возможно исправить СРТ [29]. Сниженная ответная реакция на СРТ в группе больных без БЛНПГ может быть объяснена недостаточными изменениями в методике имплантации электрода, несмотря на измененные особенности фронта волны деполяризации. У больных с БПНПГ сомнительно то, что действительно обязательно ли

ведущая роль электрода в ЛЖ, чтобы синхронизировать сердце или адекватно рассчитанный импульс стимуляции от электрода ПЖ может соответствовать синхронизации.

Кроме продолжительности QRS имеются несколько, других клинических характеристик, которые могут воздействовать на ремоделирование желудочков и исход болезни. Важно признать, что наличие дисфункции ПЖ, легочной гипертензии, тяжелого рубцового поражения миокарда и заметно увеличенных сердец могут влиять на клинический ответ на СРТ [30, 31]. Дополнительно существующие сопутствующие патологии, такие как терминальная стадия почечной недостаточности, анемия, тяжелое не заболевание коронарной артерии и т. п. могут влиять на ответ при СРТ [32]. Хотя большинство исследований показало, что пациенты с ишемической и с неишемической кардиомиопатиями получают пользу от СРТ, тенденция получения хорошей реакции на СРТ наблюдалась в неишемической группе больных [4, 33, 34].

Получение изображений для увеличения пациент-специфических подходов

Получение изображения — неотъемлемая часть лечения с использованием СРТ. Визуализация необходима на всех трех этапах лечения, т. е. перед процедурой (для отбора и планирования имплантации), во время процедуры (имплантация устройства) и после процедуры (наблюдение и оптимизация). К сожалению, никакая единственная методика визуализации не может гарантировать выполнение всех этих трех аспектов лечения. Так как большинство методов визуализации предоставляет дополнительную информацию относительно кардиальной структуры (рентгенокопия, КТ коронарной венозной анатомии) и функции (ЭхоКГ для механической диссинхронии), комбинация некоторых из этих технологий может помочь облегчить выбор пациента и планирование процедуры [35]. Предпроцедурная оценка механической диссинхронии и внутривентрикулярная интеграция с венозной картографией могут быть полезными стратегиями, но все еще существует необходимость усовершенствования, чтобы она была более практичной, надежной и проверенной в будущем. Концептуально предназначенная стимуляция звучит очень привлекательно, т.к. данные от маленьких ретроспективных исследований показали, что стимуляция в месте максимальной диссинхронии вне области рубца может привести к лучшим результатам. Хотя ЭхоКГ казалась бы

естественно подходящей для использования во время процедуры, чтобы продемонстрировать наиболее отстающие сегменты, для проведения ЛЖ электрода, является тяжелой и технически вызывающей напряжение сил методикой.

У некомбинированных методов визуализации КТ и МРТ имеется способность предоставить информацию, таким образом устраняя потребности в методах интегрированного изображения [36]. Мультидетекторный КТ может обеспечить важной информацией об анатомии коронарных вен, сократительной функции ЛЖ и механической диссинхронии, так же как интегрированной информации относительно отношения венозной ветви с сегментом диссинхронии и/или рубца [18, 33]. МРТ усиленно изучается ее способность более точно вычислять диссинхронию, и улучшить отбор пациентов [37]. В настоящее время, усилия по применению МРТ также сосредотачиваются в развитие новых методов, чтобы характеризовать архитектуру и ультраструктуру миокардиальных волокон, так же как и трехмерное изображение напряжения миокарда. МРТ, однако, остается неотложным предложением у этой, находящейся в плохом состоянии категории больных, у многих из которых уже есть ранее имплантированные устройства.

Стратегии стимуляции: можем ли мы добиться большего успеха?

Бивентрикулярная стимуляция улучшает синхронность сокращения ЛЖ через стимуляцию поздно активируемых его областей. Обычным методом имплантации ЛЖ электрода является трансвенозный, с размещением его в одной из ветвей вен коронарного синуса (КС). Как только сосудистый доступ будет достигнут, стимулирующий электрод канюлируется направляющим интродьюсером и продвигается через него к ветвям КС второго или третьего порядка. Все еще существуют противоречия относительно лучшего места расположения электрода и выбора между оптимальным анатомическим положением. Вопрос о критериях места имплантации, или в сегмент с максимальной механической диссинхронией, или область максимальной электрической задержки, все еще обсуждается. Текущие тенденции продолжают оставаться упрощенными и указывают, что ЛЖ электрод будет помещен в оптимальное по анатомии место стимуляции (обычно определенный как боковая и заднебоковая стенка ЛЖ) [38]. Однако недостаточно благоприятный клинический ответ у почти 1/3 пациентов, получающих

СРТ, предлагает ограничения в этом подходе к выбору места стимуляции. Сложное взаимодействие между непредсказуемым характером активации ЛЖ, часто случайный выбор окончательного места стимуляции (продиктованный наличием подходящего венозного ответвления), и вызванные стимуляцией ПЖ изменения в электрической и механической структуре активации ЛЖ могли быть потенциальным объяснением высокого процента больных, не отвечающих на СРТ (даже у пациентов с анатомически оптимальным положением ЛЖ электрода). Малоизвестно о сегментарном влиянии локализации ЛЖ электрода в пределах избранных субстратов. Недавно законченная работа показала, что апикальная имплантация ЛЖ электрода связана с худшими результатами СРТ; предпочтительное расположение ЛЖ электрода у основания / в среднем сегментах желудочка, может улучшить результаты [39]. Эти результаты были недавно доказаны в исследовании MADIT-CRT [40].

Небольшие ретроспективные исследования показали, что стимуляция места максимальной диссинхронии может усилить обратное ремоделирование и, следовательно, улучшить прогноз болезни. Во всех этих исследованиях оценка отношения электрод/сегмент было ретроспективной предположения без истинной интеграции изображения [41]. Этот подход в настоящее время также ограничен особенностями анатомии вен. Так как CRT – форма электрической терапии для синхронизации беспорядочной электрической активации сердца, имеет смысл попытаться обозначить целью имплантации ЛЖ электрода область максимальной электрической задержки [38]. Несколько инвазивных и неинвазивных методов визуализации были предложены для определения области ЛЖ с позднейшей электрической активацией. Несмотря на то, что трехмерное бесконтактное эндокардиальное ЛЖ картирование обеспечивает точную характеристику последовательности электрической активации ЛЖ она остается непрактичной для ее выполнения во время имплантации ЛЖ электрода. Более практической стратегией является внутривентрикулярное использование внутрисердечных электрограмм, измерение электрической задержки на ЛЖ электроде для индивидуальной имплантации ЛЖ электрода. Электрическая задержка вычисляется как разница времени между началом комплекса QRS на поверхностной ЭКГ и детектируемым сигналом максимальной задержки на ЛЖ электроде. Эта задержка корректируется с началом QRS (за-

регистрованный одновременно с ЛЖ), выражая ее как процент от начальной продолжительности QRS [42]. Стимуляция сердца в зонах с большой электрической задержкой на ЛЖ электроде была связана с улучшенным острым гемодинамическим ответом и исходом болезни. Хорошая венозная ангиограмма – важная часть процедуры имплантации, поскольку подробная венозная карта помогает очертить различные доступные варианты. Улучшающиеся технологии (меньшие по размеру и многополюсные электроды) позволят врачу, выполняющему имплантацию, выбрать специфические «незарубцованные» зоны по оптимальному анатомическому месту положения или в пределах сегментов со значительной электрической механической задержкой. Недавние усилия по электрическому картированию венозной системы для определения наличия рубцовых зон и степени электрической задержки может быть выполнена путем использования новых электро-анатомических методов визуализации.

Хотя место расположения ПЖ стимулирующего электрода, всегда понижается до статуса электрода второго порядка, примечательно, что оно может влиять на фронт волны деполяризации ЛЖ и, следовательно, на ресинхронизацию. Предыдущая работа продемонстрировала, что изменения ПЖ электрода может изменить последовательность активации ЛЖ так же, как и механику ЛЖ [43]. Имеются данные о том, что отношение ПЖ/ЛЖ может в свою очередь оказывать влияние на исход болезни. Однако, основанный на существовании различных причин субстрата диссинхронии, локализации ЛЖ электрода, размеров ЛЖ и наличия или отсутствия рубца, вероятно, что однородное положение ПЖ электрода, маловероятно, и, что будет иметь место одинаковый эффект. Фактически, имеется большая потребность определения индивидуальных подходов для каждого пациента, которые следует оценить проспективно.

Учитывая ограничения обычного трансвенозного пути имплантации, были предложены несколько альтернативных подходов имплантации. Имеется некоторый потенциал у более новых эндокардиальных и эпикардиальных подходов, которые могут изменить поле игры [44, 45]. Эндокардиальная бивентрикулярная стимуляция дала многообещающие результаты с высокими клиническими и улучшенными гемодинамическими показателями ЛЖ по сравнению с эпикардиальной бивентрикулярной стимуляцией [46]. Эндокардиальная стимуляция

может обеспечить более физиологическую электрическую активацию, когда электрическая активация начинается в эндокарде и распространяется к эпикарду [47]. Несколько методов были предложены, а именно: трансаортальный, транссептальный через межпредсердную или межжелудочковую перегородку и трансапикальный. Транссептальные подходы через подключичную вену могут проложить путь, который объединит эндокардиальную имплантацию ЛЖ электрода с обычной имплантацией устройства. Исследования последнего времени сообщили, что индивидуально основанный подход с систематическим тестированием показал множество мест оптимальной имплантации ЛЖ электрода, которые сильно отличались от обычной установки электрода через КС, стимуляции боковой стенки и методов имплантации под контролем ЭхоКГ. Исследование показало, что когда необходимо оптимизировать местоположение электрода, имеется значительная разница между различными больными [42]. Это исследование представило свидетельство того, что лучшее место стимуляции ЛЖ не только специфично для каждого больного, но также то, что трудно определить заранее данное место. Однако некоторые вопросы, касающиеся проблемы безопасности, такие как тромбоэмболия или инфекция эндокардиального электрода, требующего экстракции, необходимо обсуждать [48]. Последняя предварительная работа также показала, что многоместное желудочковое возбуждение, использующее два отдельных ЛЖ электрода, помещенные в коронарную венозную систему, могут улучшить клинические и ЭхоКГ результаты [49]. Дальнейшие исследования, однако, подтвердили превосходство и безопасность любой многоместной или эндокардиальной стимуляции над обычными методами.

У 8–10% пациентов, переносящих имплантацию бивентрикулярного кардиостимулятора, имплантация ЛЖ электрода не возможна по различным причинам: невозможность канюлировать КС, отсутствие подходящих венозных ветвей, недостаточная стабильность электрода, стимуляция диафрагмального нерва и др. Хирургическая эпикардиальная имплантация ЛЖ электрода является методом выбора у этих больных. Несколько хирургических методов были предложены для эпикардиальной имплантации ЛЖ электрода, которые включают такие как передняя или боковая мини торакотомия, видео торакокопическая методика и роботизированные системы имплантации [44]. Особенно,

развиваются современные консервативные чрескожные направления с методикой имплантации электрода под мечевидным отростком. Наиболее важные вопросы этого подхода все еще должны быть адресованы стратегии фиксации электрода, а также механизмам имплантации, для того чтобы эпикардальный электрод случайно не повредил сосуды коронарного артериального русла.

Постимплантационное наблюдение: усиление возможностей больного, врача и устройства

Современное состояние наблюдения больного после имплантации устройства отстает в нескольких направлениях, в частности: оптимизация AV и VV интервалов, обсуждение диагностической информации имплантированного устройства, использование этих данных для стратификации риска больного, оптимизации лекарственной терапии и, что еще более важно, раннее определение и лечение больных нон-респондеров.

Имеются интересные данные, которые предлагают, что настройка и оптимизация AV интервала могут привести к повышению гемодинамической эффективности, однако, имеется недостаточная информация о влиянии этой оптимизации на характер электрической активации. Самое максимальное улучшение систолической функции ЛЖ достигается коротким, AV интервалом, который позволяет полный захват желудочков двумя вызванными стимуляцией фронтами волны возбуждения [50]. Точное значение этой AV задержки, которая синхронизирует, является переменной, будучи специфичным для каждого больного.

Недавно было показано [32], что существенный процент, не отвечающих на бивентрикулярную стимуляцию могут фактически получить пользу от оптимизации AV интервала. Является ли AV оптимизация необходимой для каждого пациента во время имплантации устройства спорно, хотя кажется наглядным, что пациенты будут нуждаться в оптимизации этих интервалов из-за значительной степени различий положения предсердного, ПЖ и ЛЖ электродов, и из-за значительных различий между пациентами по основной причине заболевания, и из-за наличия рубцовых изменений миокарда. До сих пор окончательное заключение все еще отсутствует, даже при том, что в исследованиях FREEDOM и SMART-AV предположили что «блестящие» параметры настройки могут работать только хорошо [51, 52]. В обоих исследованиях были значительные ограничения в их дизайне,

была оценена группа, предварительно принято решение о выполнении исследования, и вычислена сила исследования.

Еще одним фактором, который влияет на активацию желудочка во время бивентрикулярной стимуляции, является задержка времени межжелудочковой (VV) активации. Современные устройства СРТ имеют возможность программирования VV интервала стимуляции, позволяющую одновременную или последовательную стимуляцию ЛЖ-ПЖ с различной степенью предвозбуждения ЛЖ или ПЖ. Эти настройки вместе с настройками AV интервала могут произвести множество примеров желудочковой деполяризации, предлагая у больных с нарушениями внутривентрикулярного проведения с интактным AV проведением, определенную степень контроля трех фронтов активации, направляющихся из ПНПГ и из ПЖ и ЛЖ электродов. Хотя у большинства пациентов, одновременная ПЖ-ЛЖ стимуляция приводит к хорошим гемодинамическим результатам, предвозбуждение ЛЖ прежде, чем ПЖ, кажется, далее оптимизирует синхронизацию, и увеличивает систолическую функцию ЛЖ у больных [53]. Следует отметить, что другие рандомизированные исследования не продемонстрировали значительного клинического эффекта от программирования интервала VV задержки [54, 55].

Устройства СРТ записывают и обеспечивают подробной информацией об активности больного, частоте сердечных сокращений, автономной электрической активности, трансторакального сопротивления и ближайших будущих событий, они также обеспечивают гемодинамическими данными в реальном времени [56, 57]. Появление дистанционного мониторинга имплантированных устройств дало возможность автоматической передачи амбулаторной информации в реальном времени относительно частоты сердечных сокращений, физической активности, начала развития интерстициального отека легких (измерение трансторакального сопротивления) и др. через Интернет. Продолжение работы по улучшению технологии сенсора позволила передачу через глобальную сеть таких важных параметров, как артериальное давление, вес, насыщение крови кислородом и др. Контроль этих пациентов и их устройств через Интернет обеспечивает возможность для различных смежных специалистов передавать данные пациента, и обеспечивают более персонализированную форму лечения. Стратегии, основанные на контроле, с помощью датчиков продолжат свое развитие и будут

дополнением для облегчения стратификации риска, позволят рано предсказывать риск острой декомпенсации, автоматизировать терапевтические вмешательства и улучшат исходы болезни.

Мультидисциплинарный подход в лечении и наблюдении этих пациентов, кажется, станет в будущем новым направлением. Чаще всего, не отвечающие на терапию пациенты обычно обращают на себя внимание обострением СН или увеличением количества госпитализаций; одна из целей интегрированного мультидисциплинарного подхода является раннее выявление проблемы с превентивной модификацией схемы приема препарата или параметров настройки устройства, для предотвращения острой декомпенсации болезни. Совместная работа специалистов всех дисциплин (электрофизиология, СН и специалистов по визуализации) могут облегчить адекватный отбор больных на СРТ, оптимизацию СРТ устройства и бережное титрование медикаментозной терапии в постимплантационном периоде. Несмотря на понимание, что многодисциплинарная модель обеспечила бы улучшение контроля за пациентом, влияние таких интегрированных услуг все еще должно быть оценено в будущем.

Заключение

В настоящее время бивентрикулярная стимуляция признана как безопасная и эффективная терапевтическая стратегия для лечения больных с рефрактерной к медикаментозной терапии ЗСН. Имплантируемые СРТ устройства через синхронизированную стимуляцию ПЖ и ЛЖ могут улучшить сократимость больного сердца и таким образом изменить естественное течение болезни. Хотя бивентрикулярная стимуляция оказала большое влияние на лечение больных с СН, ее полный потенциал еще не реализован. За следующие несколько лет, понимание механической диссинхронии желудочков по причинам, приведшим к ней и ответа на СРТ в зависимости от места стимуляции улучшится. Представится более широкая возможность применения инновационных форм стимуляции желудочка (ов) у больных с СН при узких и широких комплексах QRS. Большая однородность в определении ответа на СРТ и раннее определение и лечение не отвечающих на СРТ пациентов улучшат ее применимость и, следовательно, рентабельность.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–53.
2. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy P, Defibrillation in Heart Failure I. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure [see comment]. *N Engl J Med* 2004;350:2140–50.
3. 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;352:1539–49.
4. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–38.
5. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *JACC* 2008;52:1834–43.
6. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000;102:3053–9.
7. Chakir K, Daya SK, Tunin RS, et al. Reversal of global apoptosis and regional stress kinase activation by cardiac resynchronization. *Circulation* 2008;117: 1369–77.
8. Spragg DD, Leclercq C, Lohmani M, et al. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation* 2003;108:929–32.
9. Chakir K, Daya SK, Aiba T, et al. Mechanisms of enhanced beta-adrenergic reserve from cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2009;119:1231–40.
10. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation* 2004;109:1133–9.
11. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *JACC* 2004;44:1–9.
12. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608–16.
13. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;357:2461–71.
14. Holzmeister J, Hurlimann D, Steffel J, Ruschitzka F. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:49–56.
15. Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential,

- and radial strain in cardiac resynchronization therapy. *JACC* 2008;51: 1944–52.
16. 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;344:873–80.
 17. Abraham WT, Young JB, Leon AR, 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;110:2864–8.
 18. Lozano I, Bocchiardo M, Ahtelik M, et al. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1711–2.
 19. Cleland JG, Freemantle N, Daubert JC, et al. Long-term effect of cardiac resynchronisation in patients reporting mild symptoms of heart failure: a report from the CARE-HF study. *Heart* 2008;94:278–83.
 20. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–95.
 21. Arshad A, Moss AJ, Foster E, et al. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. *JACC* 2011;57:813–20.
 22. 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. *JACC* 2006;48:2251–7.
 23. Lecoq G, Leclercq C, Leray E, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1094–100.
 24. Heist EK, Taub C, Fan D, et al. Usefulness of a novel 'response score' to predict hemodynamic and clinical outcome from cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006;97:1732–6.
 25. Wokhlu A, Rea RF, Asirvatham SJ, et al. Upgrade and de novo cardiac resynchronization therapy: impact of paced or intrinsic QRS morphology on outcomes and survival. *Heart Rhythm* 2009;6:1439–47.
 26. Bilchick KC, Dimaano V, Wu KC, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of dyssynchrony and myocardial scar predicts function class improvement following cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:561–8.
 27. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123:1061–72.
 28. Egoavil CA, Ho RT, Greenspon AJ, Pavri BB. Cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block: analysis of pooled data from the MIRACLE and Contak CD trials. *Heart Rhythm* 2005;2:611–5.
 29. Fantoni C, Kawabata M, Massaro R, et al. Right and left ventricular activation sequence in patients with heart failure and right bundle branch block: a detailed analysis using threedimensional non-fluoroscopic electroanatomic mapping system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:112–9.
 30. Stern J, Heist EK, Murray L, et al. Elevated estimated pulmonary artery systolic pressure is associated with an adverse clinical outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:603–7.
 31. Bleeker GB, Schalij MJ, Van Der Wall EE, Bax JJ. Posterolateral scar tissue resulting in non-response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:899–901.
 32. Mullens W, Grimm RA, Verga T, et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *JACC* 2009;53:765–73.
 33. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, et al. Comparison of benefits from cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;93:860–3.
 34. Barsheshet A, Goldenberg I, Moss AJ, et al. Response to preventive cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic and nonischaemic cardiomyopathy in MADIT-CRT. *Eur Heart J* 2011;32:1622–30.
 35. Tournoux FB, Manzke R, Chan RC, et al. Integrating functional and anatomical information to facilitate cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:1021–2.
 36. Truong QA, Hoffmann U, Singh JP. Potential uses of computed tomography for management of heart failure patients with dyssynchrony. *Crit Pathw Cardiol* 2008;7:185–90.
 37. Helm RH, Leclercq C, Faris OP, et al. Cardiac dyssynchrony analysis using circumferential versus longitudinal strain: implications for assessing cardiac resynchronization. *Circulation* 2005;111: 2760–7.
 38. Gras D, Cebron JP, Brunel P, et al. Optimal stimulation of the left ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:S57–S62.
 39. Merchant FM, Heist EK, McCarty D, et al. Impact of segmental left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes. *Heart Rhythm* 2010;7: 639–44.
 40. Singh JP, Klein H, Huang DT, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the MADIT-CRT. *Circulation* 2011;123:1159–66.
 41. Murphy RT, Sigurdsson G, Mulamalla S, et al. Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing

- site in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006;97:1615–21.
42. Singh JP, Fan D, Heist EK, et al. Left ventricular lead electrical delay predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2006;3:1285–92.
43. Singh JP, Heist EK, Ruskin JN, Harthorne JW. Dialing-in cardiac resynchronization therapy: overcoming constraints of the coronary venous anatomy. *J Interv Card Electrophysiol* 2006;17:51–8.
44. Kamath GS, Balaram S, Choi A, et al. Long-term outcome of leads and patients following robotic epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy. *PACE* 2011;34: 235–40.
45. Patwala A, Woods P, Clements R, et al. A prospective longitudinal evaluation of the benefits of epicardial lead placement for cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2009;11:1323–9.
46. Derval N, Steendijk P, Gula LJ, et al. Optimizing hemodynamics in heart failure patients by systematic screening of left ventricular pacing sites: the lateral left ventricular wall and the coronary sinus are rarely the best sites. *JACC* 2010;55:566–75.
47. Rademakers LM, van Kerckhoven R, van Deursen CJ, et al. Myocardial infarction does not preclude electrical and hemodynamic benefits of cardiac resynchronization therapy in dyssynchronous canine hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:361–8.
48. Singh JP, Abraham WT. Enhancing the response to cardiac resynchronization therapy: is it time to individualize the left ventricular pacing site? *JACC* 2010;55:576–8.
49. Leclercq C, Gadler F, Kranig W, et al. A randomized comparison of triple-site versus dual-site ventricular stimulation in patients with congestive heart failure. *JACC* 2008;51:1455–62.
50. Gras D, Gupta MS, Boulogne E, et al. Optimization of AV and VV delays in the real-world CRT patient population: an international survey on current clinical practice. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32 (Suppl. 1): S236–9.
51. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, et al. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:2660–8.
52. Abraham WT, Gras D, Yu CM, et al. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM) trial. *Am Heart J* 2010;159:944–8.
53. Leon AR, Abraham WT, Brozena S, et al. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *JACC* 2005;46:2298–304.
54. Boriani G, Biffi M, Muller CP, et al. A prospective randomized evaluation of VV delay optimization in CRT-D recipients: echocardiographic observations from the RHYTHM II ICD study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32 (Suppl. 1): S120–5.
55. Rao RK, Kumar UN, Schafer J, et al. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation* 2007;115:2136–44.
56. Singh JP, Rosenthal LS, Hranitzky PM, et al. Device diagnostics and long-term clinical outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2009;11:1647–53.
57. Troughton RW, Ritzema J, Eigler NL, et al. Direct left atrial pressure monitoring in severe heart failure: long-term sensor performance. *J Cardiovasc Transl Res* 2010;4:3–13.