

## **В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

**А.Ш.Ревшвили, Н.М.Неминуций<sup>1</sup>**

### **ЭВОЛЮЦИЯ ПОКАЗАНИЙ И СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРАВИЛЬНОГО ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ**

*ИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева, <sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М.Сеченова МЗ РФ, Москва*

*Излагаются основы сердечной ресинхронизирующей терапии, история ее развития, эволюция показаний и современная концепция правильного отбора пациентов для данного метода лечения, возможные пути снижения доли «нереспондеров»*

**Ключевые слова:** электрокардиостимуляция, сердечная ресинхронизирующая терапия, хроническая сердечная недостаточность, блокада левой ножки пучка Гиса, электрокардиография, эхокардиография

*The basics of cardiac resynchronization therapy are given, including its history, evolution of indications and the up-to-date concepts of appropriate selection of candidates for the therapy, as well as potential approaches to decrease the number of non-responders.*

**Key words:** cardiac pacing, cardiac resynchronization therapy, chronic heart failure, left bundle branch block, electrocardiography, echocardiography, left ventricular ejection fraction.

Устранение диссинхронии сердца с помощью сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) является клинически доказанным методом лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН). Под термином «СРТ» понимают стимуляцию правого и левого желудочков (ЛЖ), синхронизированную с предсердным ритмом, которая позволяет корригировать внутрисердечное проведение с целью минимизации механической диссинхронии сердца. Известно, что основные клинические эффекты от применения СРТ выражаются в улучшении качества жизни и увеличении продолжительности жизни пациентов, страдающих сердечной недостаточностью. До недавнего времени основной группой пациентов на СРТ являлись больные выраженной ХСН, находящиеся в III-IV ФК по NYHA с определением диссинхронии, как расширение QRS комплекса поверхностной ЭКГ до 120 мс и более. Нельзя не отметить не полное соответствие электрофизиологических признаков диссинхронии, эхокардиографическим (ЭхоКГ) признакам таковой, недостаточную воспроизводимость клинического ответа у однотипных пациентов, а также существование значительного количества нереспондеров (лиц у которых не удавалось достичь предполагаемого эффекта от СРТ). Это явилось основной причиной проведения клинических исследований, направленных на уточнение критериев для отбора пациентов на СРТ, с одной стороны, и на проведение дополнительных анализов ранее выполненных исследований, с другой. Результатом данных исследований стал многократный пересмотр существующих нормативов для лечения ХСН, с внесением ряда изменений в показания для применения СРТ. В данной работе, мы приводим обзор исследований и изменений в показаниях к проведению СРТ, в их исторической последовательности.

#### **ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ МЕТОДА СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

История публикаций и исследований о зависимости насосной функции сердца от последовательно-

сти и синхронности распространения возбуждения по предсердиям и желудочкам ведет в далекое прошлое. Возможно, первой такой работой является публикация С.Wiggers - известного американского физиолога, датированная 1925 годом [1], в которой автор сообщает о нефизиологичности стимуляции верхушки правого желудочка у млекопитающих. В дальнейшем, с развитием кардиостимуляции, был опубликован ряд работ, посвященных поиску наиболее оптимального положения электрода с точки зрения влияния распространения возбуждения на сократимость миокарда и сердечную гемодинамику [2-5]. В данных работах, авторы делали попытки доказать, что левожелудочковая стимуляция или многофокусная стимуляция являются более предпочтительными методиками по сравнению с правожелудочковой стимуляцией.

Вместе с тем простота и безопасность трансвенозной эндокардиальной имплантации электрода в верхушечную позицию правого желудочка привели к тому, что длительный промежуток времени, данная методика была по сути безальтернативной, а проблема ее нефизиологичности отошла на второй план. Кроме того, практически до конца 80-х годов прошлого столетия, блокады ножек пучка Гиса не рассматривались как факторы, влияющие на внутрисердечную гемодинамику, патогенез ХСН и продолжительность жизни пациентов. Вероятно, широкое распространение ЭхоКГ исследования, позволило обратить внимание на нарушения кардиогемодинамики при наличии широкого QRS комплекса и, особенно, при блокаде левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Во всяком случае, основополагающая работа по данной проблеме, была опубликована С.L.Grines и соавт. в 1989 году [6]. Также, в результате исследований [7-9], стало известно, что наличие широкого комплекса QRS у больных ХСН является независимым фактором риска, как общей, так и внезапной смертности. Таким образом, понимание негативных последствий диссинхронии явилось основной предпосылкой для появления и развития СРТ.

Большинство исследователей признают, что первой публикацией по проблеме клинического применения СРТ явилась статья S.Cazeau и соавт., опубликованная в 1994 году [10]. В этой статье авторы описали случай использования такой методики, посредством проведения четырехкамерной постоянной стимуляции сердца у пациента с терминальной сердечной недостаточностью, IV функциональным классом (ФК) по NYHA, БЛНПГ с длительностью QRS более 200 мс и атриовентрикулярной (АВ) блокадой I степени. Пациенту был имплантирован DDD кардиостимулятор с эндокардиальными электродами в правых камерах сердца, коронарном синусе (для левого предсердия) и торакоскопически имплантированным электродом для эпикардиальной левожелудочковой стимуляции. В результате проведения ресинхронизирующей стимуляции, на госпитальном этапе, отмечалось увеличение ФВ ЛЖ на 20-25% и состояние пациента стало соответствовать II ФК по NYHA.

Далее, в развитии методики СРТ, возникла проблема трансвенозной имплантации ЛЖ электрода, решение которой было предложено J.C.Daubert et al. в [11] 1998 году. Авторы предложили проводить электрод для стимуляции ЛЖ через коронарные вены. Методика получила наибольшее распространение, и компаниями-производителями были созданы специальные электроды и системы доставки электрода в венозную систему сердца. Следует отметить, что данная методика сопряжена с определенными техническими сложностями, а место положения ЛЖ электрода ограничено индивидуальными особенностями коронарного венозного русла. Именно поэтому, альтернативные методики, такие как эпикардиальная имплантация или транссептальная эндокардиальная имплантация электрода в полость ЛЖ, не утратили свою актуальность в случаях, когда установка электрода через венозную систему невозможна или неэффективна.

В развитии метода СРТ, с середины 90-х годов XX века можно наблюдать несколько этапов. На первом этапе, в относительно ранних публикациях [12-18], было показано, что СРТ посредством бивентрикулярной и многофокусной желудочковой стимуляции у больных ХСН в сочетании с нарушением внутри и межжелудочковой проводимости приводит к существенному гемодинамическому и клиническому улучшению. Позднее, много работ было посвящено изучению механизма СРТ, суть которого заключается в синхронизации (ресинхронизации) предсердных и желудочковых сокращений. В результате улучшается диастолическое наполнение желудочков и уменьшается митральная регургитация, а также в синхронизируются движения межжелудочковой перегородки со свободной стенкой ЛЖ. Указанная синхронизация сопровождается рядом гемодинамических эффектов, таких как: увеличение скорости прироста давления в ЛЖ во время изоволюметрического сокращения (dp/dt), снижение давления заклинивания в легочной артерии, увеличение показателей систолического и пульсового давления. В итоге, возрастает ударный и минутный объемы и улучшается насосная функция сердца в целом.

Митральная регургитация, вызванная нарушением синхронизации предсердий и желудочков (что

мы видим, в том числе и при БЛНПГ) является специфической, так называемой пресистолической или поздней диастолической митральной регургитацией. Она возникает в результате временной паузы между систолой предсердий и систолой желудочков, а также отсроченной активации папиллярных мышц. Поэтому, при правильно подобранных значениях АВ задержки, пресистолическая митральная регургитация может существенно уменьшиться, вплоть до исчезновения. Улучшение внутрисердечной гемодинамики приводит к уменьшению размеров ЛЖ. Происходит так называемое обратное ремоделирование ЛЖ [19], что в свою очередь проявляется улучшением клинического статуса пациента и существенно замедляет прогрессирование ХСН.

По результатам ряда исследований [20-34] (табл. 1) по изучению эффективности СРТ, к середине прошлого десятилетия сформировались основные принципы показаний для применения методики.

1. Использование СРТ рекомендовано для уменьшения смертности и прогрессирования заболевания, улучшения функционального статуса и повышения качества жизни пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью.
2. Степень выраженности ХСН должна составлять III-IV ФК по NYHA, с показателем систолической дисфункции ЛЖ, ФВ ЛЖ не более 35%.
3. Пациенты должны получать оптимально подобранную лекарственную терапию и оставаться симптомными, несмотря на данную терапию.
4. Исходная длительность QRS должна составлять 120 мс или более.

При наличии указанных критериев:

- в случае если у пациента сохраняется синусовый ритм, то СРТ - рекомендована (I класс показаний, уровень доказанности - A);
- при постоянной форме фибрилляции предсердий, СРТ - обоснована (IIa класс показаний, уровень - B);
- в случае если пациент нуждается в постоянной кардиостимуляции, независимо от исходного QRS, использование СРТ будет обоснованным (IIa класс показаний, уровень - C).

Показания были опубликованы в зарубежных и российских Клинических Рекомендациях 2005-2008 гг [35-41]. Одним из существенных недостатков данных рекомендаций явилось отсутствие показаний для СРТ у пациентов с менее выраженной ХСН, находящихся во II ФК по NYHA. Несмотря на то, что в некоторых из упомянутых исследований, присутствовали пациенты с ХСН II ФК, эксперты не посчитали возможным рекомендовать данным пациентам СРТ (или класс показаний был очень низким), по всей видимости, в виду малочисленности подобных групп в проведенных исследованиях.

### ЭВОЛЮЦИЯ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

К 2010 году закончились клинические исследования (MADIT-CRT, REVERSE, RAFT) (табл. 2), направленные на изучение эффективности СРТ у пациентов с относительно легким статусом ХСН, прежде всего это

пациенты, находящиеся во II ФК по NYHA. В исследовании MADIT-CRT [42], в течение 4,5 лет наблюдалось 1820 пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатиями, ФВ ЛЖ не более 30%, длительностью

QRS комплекса не менее 130 мс и ХСН - I-II ФК по NYHA. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:2 на группу (1089 человек) с имплантированным СРТ-Д (устройство для СРТ с функцией импланти-

Таблица 1.

**Основные клинические исследования, которые доказали эффективность СРТ в лечении ХСН, выполненных в первой декаде XXI века**

| Название исследования  | Вид исследования   | ФК NYHA | QRS не менее, мс | Ритм | n    | СРТ/СРТ-Д | Показатели улучшения                    |
|--|--|---------|------------------|------|------|-----------|---|
| Pacing therapy in Congestive Heart Failure (PATH-CHF)  | Плацебо-контролируемое (II фаза), перекрестное (ЛЖ против ЛЖ+ПЖ)             | III-IV  | 120              | СР   | 41   | СРТ       | ТН, КЖ                                  |
| PATH-CHF II  | Перекрестное, рандомизированное  | III-IV  | 120              | СР   | 68   | СРТ       | ПП O <sub>2</sub> , ТШХ, КЖ             |
| Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Sinus Rhythm (MUSTIC SR)                                       | Проспективное рандомизированное перекрестное слепое исследование             | III     | 150              | СР   | 67   | СРТ       | ПП O <sub>2</sub> , ТШХ, ФК по NYHA, КЖ |
| Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Atrial Fibrillation (MUSTIC AF)                                | Проспективное рандомизированное перекрестное слепое                          | III     | 200*             | ФП   | 64   | СРТ       | ПП O <sub>2</sub> , ТШХ, ФК по NYHA, КЖ |
| Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE)  | Проспективное рандомизированное перекрестное двойное слепое                  | III-IV  | 130              | СР   | 323  | СРТ       | ТШХ, ФВЛЖ, КДР-ЛЖ, МР, КГ               |
| Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF)   | Рандомизированное исследование (ОЛТ + СРТ против ОЛТ)                        | III-IV  | 120**            | СР   | 813  | СРТ       | КСОЛЖ, МР, ФВ ЛЖ, КЖ, ВС, СВП           |
| Post AV Nodal Ablation Evaluation (PAVE)   | Рандомизированное (сравнение стимуляции ПЖ, ЛЖ и ПЖ + ЛЖ при хронической ФП) | I-III   | -                | ФП   | 652  | СРТ       | ПП O <sub>2</sub> , ТШХ, ТН             |
| Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation-implantable Cardioverter Defibrillator (MIRACLE ICD) | Рандомизированное двойное слепое параллельное контролируемое                 | III-IV  | 130              | СР   | 369  | СРТ-Д     | ТН, КЖ, ФК по NYHA                      |
| MIRACLE ICD II   | Рандомизированное двойное слепое параллельное контролируемое                 | II      | 130              | СР   | 186  | СРТ-Д     | КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ, ФК по NYHA       |
| VENTAK CHF / CONTACT CD  | Параллельное двойное слепое исследование СРТ-Д                               | II-IV   | 120              | СР   | 490  | СРТ-Д     | ПП O <sub>2</sub> , ТШХ, КЖ, ФК по NYHA |
| Comparison of Medical Therapy Pacing and Defibrillator in Heart Failure (COMPANION)                    | Рандомизированное. Сравнение III групп пациентов (ОЛТ, ОЛТ+СРТ, ОЛТ + СРТ-Д) | III-IV  | 120              | СР   | 1520 | СРТ/СРТ-Д | КЖ, ВС (СРТ-Д), СВП                     |

здесь и далее, \* - длительность QRS при желудочковой стимуляции, \*\* - при QRS 120-150 мс, диссинхрония подтверждалась по ЭхоКГ критериям, ФК - функциональный класс, КДО - конечный диастолический объем, ЛЖ - левый желудочек, КСО - конечный систолический объем, КДР - конечный диастолический размер, ОЛТ - оптимальная лекарственная терапия, ПЖ - правый желудочек, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, СР - синусовый ритм, СРТ - сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ-Д - сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции, ФВ - фракция выброса, ФП - фибрилляция предсердий, ТН - толерантность к нагрузкам, КЖ - качество жизни, ПП O<sub>2</sub> - пиковое потребление кислорода, ТШХ - тест шестиминутной ходьбы, МР - митральная регургитация, КГ - количество госпитализаций, ВС - внезапная смертность, СВП - смертность от всех причин.

руемого дефибриллятора) и на группу (731 человек) с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД) без функции СРТ. Целью исследования являлось изучение и сравнение выживаемости среди пациентов в данных группах, а также оценка частоты событий, связанных с ухудшением ХСН, таких как обращение пациентов за медицинской помощью или их госпитализации, вызванных декомпенсацией.

По результатам исследования, показатель смертности от ХСН был существенно ниже в группе СРТ-Д, чем среди пациентов с ИКД устройствами (0,52 против 0,84;  $P=0,001$ ) (рис. 1). Также, преимущество СРТ-Д было показано в снижении риска развития событий, связанных с ухудшением ХСН на 41%, однако это распространялось на подгруппу пациентов с исходным QRS комплексом в 150 мс и более. В целом, СРТ ассоциировалась с достоверным уменьшением объемов ЛЖ и увеличением показателя ФВ ЛЖ. Основным выводом исследования MADIT-CRT: «СРТ в комбинации с ИКД уменьшают риск событий, связанных с ХСН у относительно малосимптомных пациентов с низкой ФВ ЛЖ и широким комплексом QRS». Следует отметить, что в исследовании, преимущества СРТ-Д терапии, над ИКД-терапией отмечались среди пациентов с исходными QRS комплексами не менее 150 мс.

Еще одним исследованием по изучению СРТ у малосимптомных пациентов явилось исследование REVERSE [43]. В последнем, изучали действие СРТ у 180 пациентов с QRS не менее 120 мс, ФВ ЛЖ не более 40%, сравнивая с аналогичной контрольной группой (82 пациента) пациентов, у которых СРТ была выключена. По истечении 24 месяцев, у пациентов с СРТ отмечалось достоверное уменьшение размеров ЛЖ и улучшение клинического статуса по сравнению с контрольной группой, причем исходно пациенты находились в I-II ФК по NYHA. Основным выводом исследования явилось, что СРТ приоста-

навливает прогрессирование ХСН у асимптомных или малосимптомных пациентов.

Исследование RAFT [44], также было окончено в 2010 году и было посвящено изучению эффективности СРТ у пациентов II-III ФК по NYHA. Дизайн исследования RAFT во многом сходен с исследованием MADIT-CRT. В течение 40 месяцев, в исследовании сравнивалась группа пациентов (894 человека) с устройствами СРТ-Д с группой пациентов ( $n=904$ ) с ИКД. Исходно у пациентов обеих групп ФВЛЖ была не более 30%, а QRS комплекс не менее 120 мс. Результаты исследования показали, что у пациентов с СРТ-Д устройствами, частота госпитализаций и смертей, связанных с ХСН, была достоверно ниже, чем в группе ИКД. Важным выводом исследования, является и то, что в первой группе (СРТ-Д) смертность от всех причин была достоверно ниже, чем во второй группе (ИКД) (рис. 2).

На основании исследований MADIT-CRT и REVERSE в обновлении Европейских показаний для СРТ 2010 года [45], появляется пункт показаний для малосимптомных пациентов, находящихся во II ФК по NYHA: «СРТ, предпочтительно СРТ-Д терапия рекомендована для уменьшения морбидности и предупреждения прогрессирования заболевания у пациентов, находящихся во II ФК по NYHA, ФВЛЖ  $\leq 35\%$ , QRS  $\geq 150$  мс, с синусовым ритмом и оптимальной медикаментозной терапией (I класс показаний, уровень доказанности - A)».

Кроме последнего, в Европейских Клинических Рекомендациях 2010 года по СРТ появился ряд новых положений. Во-первых, было устранено требование о дилатации ЛЖ с указанием его размеров. Поскольку во многих значимых клинических исследованиях, отбор пациентов производился без использования ЭхоКГ критериев, данный критерий был изъят из показаний. Еще одним важным моментом для данных Рекомендаций явилось включение пациентов, нахо-

Таблица 2.

**Клинические исследования, по изучению эффективности СРТ у пациентов с умеренно выраженными симптомами ХСН**

| Название исследования   | Вид исследования  | ФК NYHA | QRS не менее, мс | Ритм    | n    | СРТ / СРТ-Д | Показатели улучшения   |
|---|---|---------|------------------|---------|------|-------------|--|
| Resynchronization Reverses Remodeling In Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE)                  | Проспективное рандомизированное перекрестное двойное слепое | I-II    | 120              | СР      | 262  | СРТ и СРТ-Д | Индекс КСО ЛЖ, время до первой госпитализации в связи с ХСН  |
| Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) | Проспективное рандомизированное                             | I-II    | $\geq 130$       | СР      | 1820 | СРТ-Д и ИКД | КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ, СС от ХСН, снижение риска событий, связанных с ХСН (среди пациентов с QRS не менее 150 мс). |
| Resynchronization - Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT)                              | Проспективное рандомизированное двойное слепое              | II-III  | 120 <sup>#</sup> | СР и ФП | 1798 | СРТ-Д и ИКД | КГ в связи с ХСН, смертность и госпитализации по причине ХСН, СВП  |

где, <sup>#</sup>- 120 мс – QRS на собственном ритме пациента или QRS  $\geq 200$  мс при стимуляции желудочков, СС - снижение смертности.

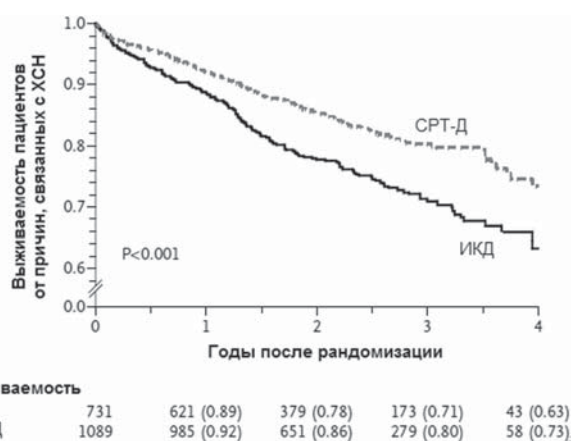


Рис. 1. График выживаемости по Каплану-Мейеру от причин смерти, связанных с ХСН, среди пациентов I-II ФК по NYHA, в исследовании MADIT-CRT [27]. Показана достоверная разница ( $P < 0,001$ ) в выживаемости между группами пациентов с СРТ-Д и ИКД.

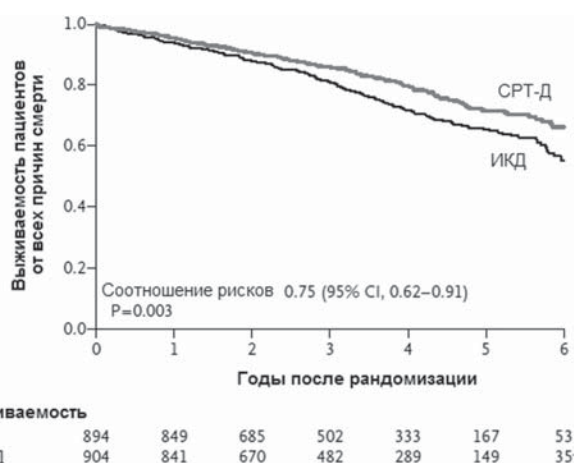


Рис. 2. График выживаемости по Каплану-Мейеру от всех причин смерти, среди пациентов II-III ФК по NYHA, в исследовании RAFT [29]. Показана достоверная разница ( $P = 0,003$ ) в выживаемости между группами пациентов с СРТ-Д и ИКД.

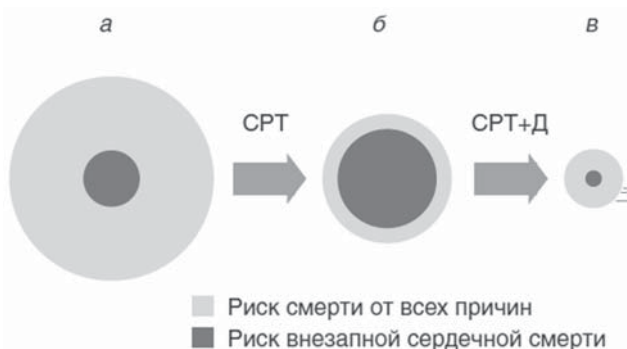


Рис. 3. Общий риск смерти и риск внезапной сердечной смерти: а - до проведения СРТ, б - после проведения СРТ, когда существенно снижается общий показатель риска смерти, но может увеличиваться риск внезапной сердечной смерти. Наличие функции дефибрилляции (в) позволяет существенно снизить риск внезапной смерти, что в свою очередь приводит к снижению показателя риска смерти от всех причин.

дующихся в ФК IV по NYHA в группу I класса показаний, с максимальным уровнем доказанности (А) и оговоркой, что пациенты IV ФК должны быть амбулаторными. Данное понятие было взято из известного исследования COMPANION [33, 34], где основным требованием при включении в исследование пациентов IV ФК по NYHA было отсутствие госпитализаций в стационар по причине, связанной с ХСН, в течение последнего месяца перед включением в исследование. А предполагаемый срок жизни таких пациентов должен был превышать 6 месяцев. По результатам упомянутого исследования, стало известно, что применение СРТ и СРТ-Д у данной группы пациентов приводит к достоверному снижению смертности и количества госпитализаций, связанных с ХСН. Снижение смертности от всех причин, также имело место, однако было недостоверным.

Существенным положением данных рекомендаций явилось признание высокого класса показаний для СРТ-Д устройств. Как по классу показаний (I класс), так и по уровню доказанности (А), СРТ-Д устройства были приравнены к устройствам для СРТ, то есть к обычным бивентрикулярным стимуляторам. Основой для данного решения явились клинические исследования MADIT-II [46] и SCD-HeFT [47], которые продемонстрировали высокую эффективность ИКД у пациентов с дисфункцией ЛЖ (при ФВ ЛЖ не более 35%) и ХСН. Очевидно, что аналогичное требование к показателю систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ

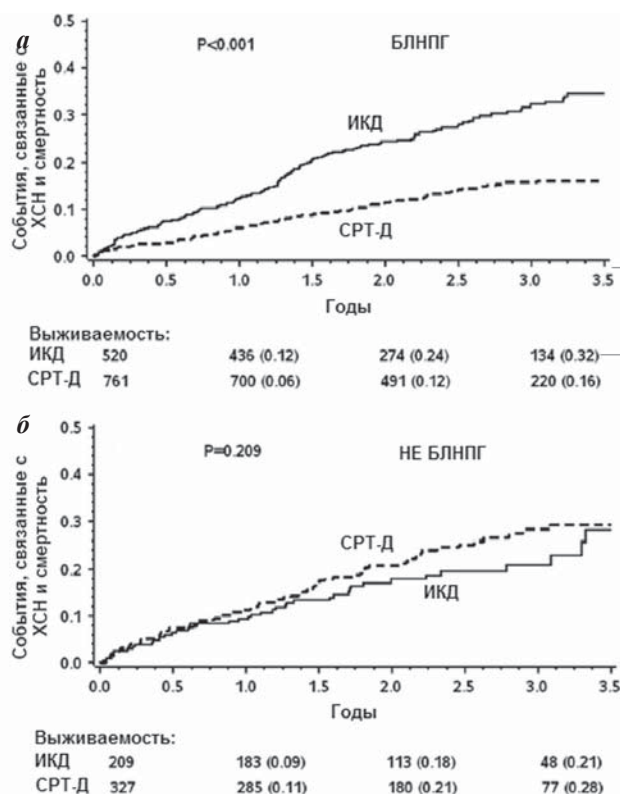


Рис. 4. Кумулятивная вероятность развития клинических негативных событий, связанных с ХСН и смертность у пациентов с СРТ-Д и ИКД: а - среди пациентов с морфологией комплекса QRS по типу БЛНПГ (блокады левой ножки пучка Гиса), б - среди пациентов с другими типами широкого QRS комплекса (НЕ БЛНПГ).

не более 35%) для всех пациентов, кандидатов на СРТ, подтверждает необходимость для них и в ИКД-терапии. Позднее, упомянутое клиническое исследование COMPANION показало преимущество в выживаемости у пациентов с СРТ-Д устройствами, по сравнению с только СРТ, в группе больных III-IV ФК по NYHA.

Сегодня известно, что все пациенты, страдающие ХСН, имеют высокий риск внезапной сердечной смерти, однако в наибольшей степени он выражен среди пациентов, относительно легкого - II ФК по NYHA, поэтому в показаниях к СРТ для этой категории пациентов говорится о предпочтительном использовании СРТ-Д устройств. Однако здесь нельзя не отметить, что используя СРТ у пациентов, находящихся в более тяжелом ФК, мы переводим их в относительно более легкий ФК, что в свою очередь приводит к снижению риска смерти от всех причин, но повышает риск внезапной смерти. Следовательно, для всех групп пациентов, в подавляющем большинстве случаев использование СРТ-Д устройств является более предпочтительным по сравнению с СРТ (рис. 3). Поскольку стоимость СРТ-Д

устройств существенно выше, чем бивентрикулярных ЭКС для СРТ, несмотря на равные показания для СРТ и СРТ-Д, возможность применения последних ограничивается формулировкой, что предполагаемый срок жизни кандидата на СРТ-Д должен превышать 1 год, причем в течение этого года, пациент должен иметь хороший функциональный статус.

В комментариях к Клиническим Рекомендациям 2010 года отмечалось, что доказательства эффективности СРТ при морфологии QRS комплекса по типу БЛНПГ имеют большую силу, чем при любой другой морфологии QRS комплекса, но непосредственно в самой формулировке показаний это никак отражено не было. Необходимо отметить, что с момента появления СРТ существовало мнение, что эффективность ресинхронизирующей терапии существенно выше у пациентов с морфологией QRS комплекса по типу БЛНПГ по сравнению с другими формами расширения желудочкового комплекса. Данному факту был посвящен ряд публикаций [48-52]. Однако эти работы по силе своей доказательности не были достаточно убедительными и

Таблица 3.

**Рекомендации для применения СРТ у пациентов с синусовым ритмом**

| Рекомендации  | Класс | Уровень доказанности |
|---|-------|----------------------|
| 1. БЛНПГ с длительностью QRS >150 мс.<br>СРТ - рекомендована пациентам с ХСН, ФВЛЖ≤35%, которые имеют ХСН II, III или амбулаторного IV ФК по NYHA несмотря на адекватную медикаментозную терапию.   | I     | A                    |
| 2. БЛНПГ с длительностью QRS 120-150 мс.<br>СРТ - рекомендована пациентам с ХСН, ФВЛЖ≤35%, которые имеют ХСН II, III или амбулаторного IV ФК по NYHA несмотря на адекватную медикаментозную терапию.  | I     | B                    |
| 3. Морфология QRS - не БЛНПГ с длительностью QRS >150 мс.<br>СРТ - должна быть рассмотрена в качестве метода лечения у пациентов с ХСН, ФВЛЖ≤35%, которые имеют ХСН II, III или амбулаторного IV ФК по NYHA несмотря на адекватную медикаментозную терапию.   | IIa   | B                    |
| 4. Морфология QRS - не БЛНПГ с длительностью QRS 120-150 мс.<br>СРТ - может быть рассмотрена в качестве метода лечения у пациентов с ХСН, ФВЛЖ≤35%, которые имеют ХСН II, III или амбулаторного IV ФК по NYHA несмотря на адекватную медикаментозную терапию. | IIb   | B                    |
| 5. Для пациентов с ХСН и длительностью QRS<120 мс<br>Проведение СРТ не рекомендовано.   | III   | B                    |

Таблица 4.

**Рекомендации для применения СРТ у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий**

| Рекомендации  | Класс | Уровень доказанности |
|---|-------|----------------------|
| 1. Пациенты с ХСН, широким QRS и сниженной ФВЛЖ<br>IA. СРТ - должна быть рассмотрена в качестве метода лечения у пациентов с ХСН, собственным QRS≥120 мс и ФВЛЖ≤35%, которые имеют ХСН III или амбулаторного IV ФК по NYHA, несмотря на адекватную медикаментозную терапию. Пациенты должны быть обеспечены желудочковой стимуляцией, близкой к 100%. | IIa   | B                    |
| IB. Абляция АВ узла (создание искусственной полной поперечной АВ блокады) должна быть произведена в случае недостаточной бивентрикулярной стимуляции.   | IIa   | B                    |
| 2. Пациенты с неконтролируемой частотой сердечного ритма, которые являются кандидатами на абляцию АВ узла.<br>СРТ - должна быть рассмотрена в качестве метода лечения у пациентов со сниженной ФВЛЖ, которые являются кандидатами на абляцию АВ узла для контроля частоты сердечных сокращений.   | IIa   | B                    |

не позволяли использовать критерий морфологии QRS в показаниях для СРТ.

Значимой работой, повлиявшей на формулировку показаний для СРТ, явился анализ исследования MADIT-CRT [53], опубликованный в феврале 2011 года. Было очень убедительно показано (рис. 4), что использование СРТ у пациентов с морфологией QRS комплекса не соответствующей БЛНППГ (блокада правой ножки пучка Гиса и другие нарушения межжелудочкового проведения) не приводит к ощутимому клиническому эффекту в лечении ХСН. В большей степени, отсутствие клинического эффекта было выражено среди пациентов с длительностью QRS комплекса до 150 мс. У остальных пациентов (QRS не менее 150 мс) отмечалось снижение относительного риска смертности и госпитализаций по причине ХСН, однако выраженность его была значительно меньше, чем у пациентов с QRS комплексами по типу БЛНППГ.

Результаты данного исследования нашли отражение в европейских Клинических Рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ESC) 2012 года [54], в которых, для I класса показаний для СРТ появилось требование о наличии морфологии QRS по типу БЛНППГ. Другие морфологии расширенного QRS комплекса, не соответствующие БЛНППГ были отнесены к IIa классу показаний, причем данное положение распространяется на пациентов III-IV (амбулаторно) и II ФК по NYHA. Кроме того, в данной редакции Клинических Рекомендаций, по не совсем понятным причинам был снижен класс показаний для пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий. Комитет экспертов счел недостаточно убедительными, как количественные, так и качественные результаты исследований MUSTIC AF [23] и RAFT [44], вследствие чего, данная группа пациентов была отнесена к II-b классу показаний в отличие от предыдущей версии рекомендаций, где показания для СРТ у больных с хронической ФП имели II-a класс показаний.

Наконец, в последней версии европейских Клинических Рекомендаций, посвященных кардиостимуляции и СРТ (ESC) 2013 года [55], наличие БЛНППГ у пациентов с ХСН II, III, IV (амбулаторно) ФК по NYHA, ФВЛЖ не более 35%, с синусовым ритмом и получающих оптимальную лекарственную терапию, определяет первый класс показаний для СРТ, причем если длительность QRS не менее 150 мс, то уровень

доказанности - «А», если длительность QRS менее 150 мс, то уровень доказанности ниже и соответствует - «В» (табл. 3). Пациенты, имеющие морфологию QRS любого другого типа, не соответствующую БЛНППГ и подходящие под другие вышеуказанные критерии, имеют класс показаний IIa, в случае если QRS превышает 150 мс, и класс IIb, в случае если длительность QRS составляет 120-150 мс, при уровне доказанности «В» в обоих случаях. Для пациентов с QRS менее 120 мс, проведение СРТ не рекомендовано, что соответствует III классу показаний.

При хронической ФП, для пациентов, страдающих ХСН III-IV (амбулаторно) по NYHA, ФВЛЖ  $\leq 35\%$ , QRS  $\geq 120$  мс, находящихся на оптимальной лекарственной терапии, СРТ имеет IIa класс показаний (уровень доказанности В), при условии, что доля стимуляции желудочков будет приближаться к 100%. С этой целью, следующий пункт показаний, рекомендует таким пациентам создавать полную поперечную блокаду (Класс IIa, уровень В). Кроме того, возможен и другой путь для принятия решения о назначении СРТ. В случае если у пациента имеется неконтролируемая тахисистолию желудочков, вследствие ФП и решается вопрос о создании полной поперечной блокады и имплантации ЭКС в желудочковую позицию, то при наличии сниженной ФВЛЖ (значение не указано), данному пациенту будет рекомендовано проведение СРТ (Класс IIa, уровень В) (табл. 4).

Заключительная часть «Рекомендаций» касается пациентов с ХСН, имеющих традиционные показания для кардиостимуляции (табл. 5). Первый пункт касается апгрейда (модернизации) системы стимуляции. Если пациент имеет ЭКС или ИКД с высокой потребностью в желудочковой стимуляции, при сниженной ФВ ЛЖ (не более 35%), сердечной недостаточности ФК III-IV (амбулаторно), несмотря на достаточную лекарственную терапию, то такому пациенту показана замена системы стимуляции на СРТ (Класс I, уровень В). Второй пункт касается первичной имплантации ЭКС (De novo), пациентам с ХСН. В нем говорится, что возможность применения СРТ должна быть рассмотрена у пациентов с ХСН, сниженной ФВ ЛЖ, предполагаемой высокой потребностью в стимуляции, с целью уменьшения риска ухудшения ХСН (Класс IIa, уровень В). Значение ФВ ЛЖ и ФК ХСН в данном пункте не указываются.

Таблица 5.

**Рекомендации для применения СРТ в качестве апгрейда или de novo у пациентов с обычными показаниями для желудочковой стимуляции и ХСН**

| Рекомендации  | Класс | Уровень доказанности |
|---|-------|----------------------|
| 1) Апгрейд (модернизация) от обычного ЭКС или ИКД. СРТ - рекомендована пациентам с ХСН, ФВЛЖ $< 35\%$ и высокой потребностью в желудочковой стимуляции, которые находятся в III или амбулаторном IV ФК по NYHA ХСН, несмотря на адекватную медикаментозную терапию. | I     | В                    |
| 2) De novo (первичная) имплантация СРТ устройства. СРТ - должна быть рассмотрена в качестве метода лечения у пациентов со сниженной ФВЛЖ, и предполагаемой высокой потребностью в желудочковой стимуляции, для снижения риска прогрессирования ХСН.                 | IIa   | В                    |

## СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ

Таким образом, за относительно небольшой промежуток времени, показания для СРТ были подвергнуты существенным изменениям, которые демонстрируют динамичное развитие метода, способствуют повышению его эффективности, правильному отбору пациентов и, в конечном счете, уменьшению количества больных без ожидаемого клинического эффекта - так называемых нереспондеров. Главным результатом анализа ряда исследований последних лет, явился вывод о том, что наилучшим критерием отбора пациентов на СРТ является морфология и длительность QRS комплекса, а не данные ЭхоКГ исследования. По всей видимости, это связано с субъективностью метода, отсутствием конкретных ЭхоКГ критериев диссинхронии у пациентов с QRS морфологией по типу не БЛНПГ, которые составляют основную группу нереспондеров, причем именно такой диссинхронии, которую было бы возможно устранить с помощью СРТ.

Безусловно, ЭхоКГ исследование является неотъемлемой частью обследования больных перед принятием решения о проведении СРТ, однако целью такого исследования является, прежде всего, оценка глобальной и региональной сократимости миокарда,

размеров и объемов полостей сердца, а не поиск диссинхронии, которая должна оцениваться на основе существующих ЭКГ критериев. Следует отметить, что ряд работ [56-58] показывает возможность использования ЭхоКГ для выбора оптимальной позиции левожелудочкового электрода.

Наиболее перспективным направлением, является использование метода Speckle Tracking для исключения рубцовых зон ЛЖ при имплантации левожелудочкового электрода. Возможно, дальнейшие исследования позволят изменить существующий подход, однако на современном этапе, ведущая роль для определения диссинхронии отводится ЭКГ критериям. Перспективным направлением является использование систем неинвазивного поверхностного ЭКГ картирования, с помощью которых возможно отследить распространение возбуждения по миокарду и визуализировать электрическую диссинхронию [59]. Несомненно, подобная визуализация позволит понять, насколько возможно устранить данный тип диссинхронии посредством проведения СРТ, а также не исключено, что она позволит оптимизировать зоны приложения стимуляции, как для левожелудочковых, так и для правожелудочковых электродов с целью достижения максимальной синхронности распространения возбуждения по желудочкам, и, прежде всего, по стенкам левого желудочка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wiggers C.J. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol* 1925; 73: 346-78.
2. Vagnini FJ, Gourin A, Antell HI et al. Implantation sites of cardiac pacemaker electrodes and myocardial contractility. *Ann Thorac Surg* 1967; 4: 431-439.
3. Tyers GF. Comparison of the effect on cardiac function of single-site and simultaneous multiple-site ventricular stimulation after A-V block. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970; 59: 211-217.
4. Gibson DG, Chamberlain DA, Coltart DJ et al. Effect of changes in ventricular activation on cardiac haemodynamics in man. Comparison of right ventricular, left ventricular, and simultaneous pacing of both ventricles. *Br Heart J* 1971; 33: 397-400.
5. De Teresa E, Chamoro JL, Pupon A. An even more physiological pacing: changing the sequence of ventricular activation. In: Steinbach E, ed. *Proceedings of the VIIth World Congress on Cardiac Pacing, Vienna, Austria; 1983.* p95-100.
6. Grines C.L., Bashore T.M., Boudoulas H. et al., Functional Abnormalities in Isolated Left Bundle Branch Block; The Effect of Interventricular Asynchrony, *Circulation* 1989; 79: 845-853.
7. Gottipaty VK, Krelis SP, Lu F et al. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(Suppl. A): 145A.
8. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M et al. Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. 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; 143: 398-405.
9. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE et al. Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 1085-91.
10. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 1974-197.
11. Daubert J.C., Ritter P., Le Breton H., et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *PACE.* - 1998. Vol.21.P.239-245.
12. Blanc J.J., Etienne Y., Gillard M., Mansourati J., Munier S., Boschat J., Benditt D.G., Lurie K.G. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 3273-3277.
13. Auricchio A., Salo R. Acute hemodynamic improvement by pacing in patients with severe congestive heart failure // *PACE.* - 1997. - Vol. 20. - P.313-324.
14. Kass D.A., Chen C.H., Curry C. et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P.1567-1573.
15. Leclercq C., Cazeau S., Le Breton H. et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol.32. - P.1825-1831.
16. Kim W.Y, Sogaard P., Mortensen P.T. et al. Three dimensional echocardiography documents haemodynamic improvement by biventricular pacing in patients with se-



- vere heart failure // *Heart*. - 2001. Vol. 85. P. 514-520.
17. Jais P, Shah DC, Takahashi A. et al. Endocardial biventricular pacing // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21. - P. 192A.
  18. Reuter S., Garrigue S., Bordachar P. et al. Intermediate-term results of biventricular pacing in heart failure: Correlation between clinical and hemodynamic data // *PACE*. - 2000. Vol. 23. - P. 1713-1717.
  19. Yu C.M., Chau E., Sanderson J.E. et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*. 2002; V. 105.P. 438-445.
  20. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. (PATH-CHF, 2002). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026-33.
  21. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C. et al. Effect of Resynchronization Therapy Stimulation Site on the Systolic Function of Heart Failure Patients (PATH-CHF-II). *Circulation*. 2001; 104: 3026-3029.
  22. Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T. et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC SR) Study Investigators: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N. Engl. J. Med.* 2001; Vol. 344. P. 873-880.
  23. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. ( MUSTIC AF, 2002). *Eur Heart J* 2002; 23: 1780-1787.
  24. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. et al. for the MIRACLE Study Group. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; Vol. 346. - P. 1845-1853.
  25. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E. et al. The CARE-HF study (Cardiac Resynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; Vol.3. - P.481-489.
  26. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. (CARE-HF) *N. Engl. J. Med.* 2005. - Vol.352. - P.1539-1549.
  27. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E. et al. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur. Heart J* 2006. - Vol.27. - P.1928-1932.
  28. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16: 1160-1165.
  29. Eldadah ZA, Strickberger SA. PAVEing the way for cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16: 1166-1167.
  30. Young JB, Abraham WT, Smith AL. et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-94.
  31. Abraham WT, Young JB, Len 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. MIRACLE-ICD-II, 2004. *Circulation* 2004; 110: 2864-2868.
  32. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK. Et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. CONTAK-CD. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 15; 42(8): 1454-1459.
  33. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004; Vol.350. - P.2140-2150.
  34. Carson P., Anand I., O'Connor C. et al. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol.46, №12. - P.2329 -2334.
  35. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult - Summary Article: 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) *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol.46: 116-1143.
  36. Zipes D., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death - Executive Summary. *Eur.Heart J.* 2006; 27: 2099-2140.
  37. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology *Eur. Heart J.*2005. Vol.26: 1115-1140. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult - Summary Article: 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) *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol.46: 116-1143.
  38. Zipes D., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death - Executive Summary. *Eur.Heart J.* 2006; 27: 2099-2140.
  39. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology *Eur. Heart J.*2005. Vol.26: 1115-1140.
  40. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. - Москва, 2005, 238 с.

41. Беленков Ю. Н., Васюк Ю. А., Галявич А. С. и соавт. Национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечная Недостаточность - 2007, № 1; 3: 62.
42. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. et al. Cardiac-Resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1329-1338.
43. Daubert J.C., Gold M.R., Abraham W.T. et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 1837-1846.
44. Tang A.S., Wells G.A., Talajic M. et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2385-95.
45. Dickstein K., Vardas P.E., Auricchio A. et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2677-2687.
46. Moss A. J., Zareba W., Hall W. J. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Eng. J. Med.* 2002; 346: 877-883.
47. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 225-237.
48. Haghjoo M., Bagherzadeh A., Fazelifar A.F. et al. Prevalence of Mechanical Dyssynchrony in Heart Failure Patients with Different QRS Durations. *PACE.* 2007; 30: 616-622.
49. Bax J.J., Abraham T., Barold S.S., Breithardt O.A. et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 1. Issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2153-2167.
50. Haghjoo M., Bagherzadeh A., Farahani M.M. et al. Significance of QRS morphology in determining the prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients eligible for cardiac resynchronization: particular focus on patients with right bundle branch block with and without coexistent left-sided conduction defects. *Europace.* 2008; 10: 566-571.
51. Rickard J., Kumbhani D.J., Gorodeski E.Z. et al. Cardiac resynchronization therapy in non-left bundle branch block morphologies. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2010; 33(5): 590-595.
52. Rickard J, Bassiouny M, Cronin EM, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with a non-left bundle branch block morphology. *Am J Cardiol.* 2011; 108: 1576-1580.
53. 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: 1061-1072.
54. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1787-1847.
55. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on Cadiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy. *European Heart Journal* 2013; 34: 2281-2329.
56. Ypenburg C, Van Bommel RJ, Borleffs W. Long-Term Prognosis After Cardiac Resynchronization Therapy Is Related to the Extent of Left Ventricular Reverse Remodeling at Midterm Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(6): 483-490.
57. Saba S, Marek J, Schwartzman D. et al. Echocardiography-Guided Left Ventricular Lead Placement for Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Heart Fail.* 2013; 6: 427-434.
58. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR. et.al. Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1509-1518.
59. Ploux S, Lumens J, Whinnett Z. et al., Noninvasive Electrocardiographic Mapping to Improve Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2435-2443.