

Širdies resinchronizacijos terapijos šiuolaikinės rekomendacijos: Vilniaus kardiologijos ir angiologijos centro patirtis

Current clinical guidelines for cardiac resynchronization therapy: The experience of Vilnius Cardiology-Angiology Center

Vytė Maneikienė, Germanas Marinskis, Audrius Aidietis, Sigita Aidietienė, Jelena Čelutkienė, Kęstutis Ručinskas, Vytautas Sirvydis, Aleksandras Laucevičius

Vilniaus universiteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

El. paštas: Vyte.Maneikiene@santa.lt

Vilnius University, Clinic of Cardiovascular Diseases, Santariškių str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania

E-mail: Vyte.Maneikiene@santa.lt

Įvadas / tikslas

Širdies resinchronizavimo terapijos metodas sumažina širdies nepakankamumo simptomus, pagerina širdies sistolinę funkciją ir išgyvenamumą pacientų, sergančių toli pažengusiu širdies nepakankamumu, atspariu optimaliam medikamentiniam gydymui, ir turinčių elektrinio širdies asinchroniškumo požymį – plačius QRS kompleksus, tačiau vėlyvieji ilgo stebėjimo rezultatai dar nėra iki galo aiškūs ir plačiai tyrinėjami. Darbo tikslas – apžvelgti pagrindines šiuolaikines resinchronizacijos taikymo nuorodas, papildomų atrankos kriterijų paieškų rezultatus; pateikti Vilniaus universitetinės ligoninės Santariškių klinikų Kardiologijos ir angiologijos centro patirties apžvalgą.

Ligoniai ir metodai

Analizuojami pacientų, gydytų resinchronizacine terapija nuo 2002 metų vidurio iki 2009 metų pabaigos, atvejai. Klinikinė informacija renkama iš pacientų ligos istorijų, ambulatorinio stebėjimo kortelių. Visi iki šiol gyvenantys pacientai periodiškai kviečiami nuodugnai klinicinei patikrai. Prieš ir po resinchronizacijos procedūros atliekami išplėstiniai širdies echoskopijos tyrimai įvertinami mechaninį asinchroniškumą, spiroergometrijos tyrimai, nustatomas smegenų natriurezinio peptido kiekis kraujyje.

Rezultatai

Per aštuonerius metus, nuo 2002 iki 2009 metų pabaigos, implantuoti 92 resinchronizacijos prietaisai. Darbų apimtis gerokai padidėjo per pastaruosius dvejus metus. Šių pacientų, priklausančių III–IV NYHA funkciniai klasei, išgyvenamumo rodikliai yra geri (mirštamumas per 8 metus – tik 10,8 %). Daliai pacientų (4 %) biventrikuliniai stimulatoriai tapo tiltu į sėkmingą širdies transplantaciją.

Išvados

Širdies resinchronizavimo terapija saugiai ir gana veiksmingai pagerina pacientų, sergančių širdies nepakankamumu ir priklausančių III–IV NYHA funkciniai klasei, gyvenimo kokybę. Atrenkant pacientus gydyti šiuo būdu pagal šiuolaikines rekomendacijas, išlieka didelis procentas nepakankamai gerų rezultatų, nors tokios toli pažengusio širdies nepakankamumo grupės ligonių išgyvenamumas yra daug geresnis nei tikėtinas.

Reikšminiai žodžiai: resinchronizacija, širdies nepakankamumas, klinikinės studijos.

Background / Objective

Cardiac resynchronization therapy improves cardiac function and clinical outcomes for patients suffering from congestive heart failure due to systolic dysfunction associated with ventricular dyssynchrony, who are already optimized with medical therapy. The aim of the study was to present the current clinical guidelines of cardiac resynchronization therapy and the results of current clinical trials, as well as to overview the experience of the Vilnius Cardiology-Angiology Center.

Patients and methods

We analyse patients who underwent cardiac resynchronization therapy in 2002–2009. Their in- and outpatient histories were studied. The patients were tested before and after the procedure. Echocardiography was performed to assess mechanical dyssynchrony, cardiopulmonary exercise testing, B-type natriuretic peptide level.

Results

Between June 2002 and December 2009 92 resynchronization devices, were implanted. Cardiac resynchronization therapy resulted in a higher survival of patients with NYHA III–IV. For four patients, resynchronization therapy was a bridge to successful transplantation.

Conclusions

Cardiac resynchronization therapy safely improved the quality of life in patients with moderate to severe chronic heart failure (New York Heart Association class III–IV). The present criteria for patient selection have some percent age of no responders, but the survival rate in this group of patients is significantly higher than could be expected.

Key words: resynchronization, heart failure, clinical trials.

Įvadas

Lėtinis širdies nepakankamumas (ŠN) – tai pagrindinė priežastis, lemianti didėjančią sergamumą ir mirštamumą, susijusį su staigia mirtimi ar progresuojančiu širdies silpnumu. Santykinis šios patologijos dažnėjimas priklauso ir nuo bendro populiacijos senėjimo. Staigi mirtis dažniau susijusi su lengvesniu ŠN (NYHA I–II), progresuojantis silpnumas – su sunkiu, konservatyviam medikamentiniam gydymui atspariu ŠN (NYHA III–IV) [1]. Dažnos ligonių, sergančių lėtiniu ŠN, hospitalizacijos reikalauja daug sveikatos apsaugai skiriamų lėšų. Jau pirmaisiais toli pažengusio ŠN diagnozavimo metais mirštamumo tikimybė siekia 40 % ir su kiekvienais ateinančiais metais padidėja 10 %. Mirštamumas dar labiau išauga, kai ŠN tampa refrakterinis t. y. atsparus konservatyviam medikamentiniam gydymui. Šiuolaikinis medikamentinis gydymas apima didelį ir platų vaistų spektrą – beta blokatorius, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, angiotenzino II receptorių blokatorius, aldosterono antagonistus, tačiau terapinės galimybės išsenka gilėjant neurohumoralinei blokadi.

Sergant širdies nepakankamumu, keičiasi anatominė širdies struktūra, plečiasi širdies ertmės, atsiranda elektrinis ir mechaninis širdies asinchroniškumas. Įrodytas tiesioginis ryšys tarp QRS komplekso trukmės elektrokardiogramoje ir skilvelių išvaromosios frakcijos (IF). Hiso pluošto kojųčių blokados sudaro nuo 20 % bendroje ŠN

sergančių ligonių populiacijoje iki 35 %–50% sunkiu ŠN sergančių ligonių. Tai reikšmingas nepriklausomas mirštamumo veiksnys [2]. Elektrinės širdies stimuliacijos reikšmė hemodinamai pagerinti gydant širdies nepakankamumą pradėta svarstyti daugiau nei prieš tris dešimtmečius. Atrioventrikulinę ir biventrikulinę stimuliaciją širdies nepakankamumui gydyti klinikoje pirmieji pritaikė *Bakker* (Olandija) 1993 metais ir *Cazeau* (Prancūzija) 1994 metais pacientams, turintiems visišką kairės Hiso pluošto kojųčių (KHPK) blokadą ir sergantiems sunkiu širdies nepakankamumu, nesant tradicinių indikacijų atlikti elektrinę širdies stimuliaciją [3].

Pastaraisiais metais Europos kardiologų draugija ir Amerikos širdies asociacija suformulavo aiškias biventrikulinių elektrokardiostimuliatorių implantavimo nuorodas [4–7]. Taigi, I klasės rekomendacijos, pagrįstos A lygio įrodymais, leidžiančios taikyti resinchronizacinę terapiją (kartu su intrakardine defibriliacija), yra labai sunkus, optimaliam medikamentiniam gydymui atsparus III ar ambulatorinės IV NYHA funkcinės klasės širdies nepakankamumas, smarkiai sumažėjusi kairiojo skilvelio išvaromoji frakcija (< 35 %), pa ilgėjusi QRS komplekso trukmė elektrokardiogramoje (> 120 ms) ir sinusinis ritmas. II a klasės rekomendacijos su B lygio įrodymais papildo šią grupę pacientais, kuriems yra prieširdžių virpėjimas, ir teigia, kad jiems gali būti naudinga implantuoti resinchronizacinę elektrokardiostimuliatorių. Tos pačios klasės nuorodos su C lygio

įrodymais rekomenduoja iškart implantuoti resinchronizacinius prietaisus ligoniams, kurių kairiojo skilvelio išvaromoji frakcija yra smarkiai sumažėjusi (< 35 %), ir jie priklauso III ar ambulatorinei IV NYHA funkcinėi klasei, neturi elektrinio asinchroniškumo požymių, tačiau jiems reikalingas elektrinio ritmo vedlys. II b klasės rekomendacijos su C lygio įrodymais įvardija resinchronizacijos naudingumą esant elektrokardiostimulatoriaus poreikiui pacientams, kurių kairiojo skilvelio išvaromoji frakcija yra sumažėjusi (< 35 %), tačiau jie yra geros funkcinės būklės (I–II NYHA funkcinė klasė). Šiose nuorodose įvardytos ir grupės ligonių, kuriems resinchronizacinė terapija neturėtų būti taikoma (III rekomendacijų klasė): tai asimptominiai pacientai, kurių kairiojo skilvelio sistolinė funkcija sumažėjusi, bet jiems nereikia elektrinio ritmo vedlio (B lygio įrodymai), ir ligoniai, kurių funkcinė būklė bloga ir numatomas išgyvenamumas daugiausia susijęs su lėtinėmis nekardialinėmis priežastimis (C lygio įrodymai).

Resinchronizacinės terapijos rezultatai jau nuo 1999 metų pradėti tirti atliekant randomizuotas kontroliuojamas daugiacentres studijas. Penkios didžiosios studijos: MUSTIC (*the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies Study* [8]), MIRACLE (*the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation* [9]), MUSTIC AF [10], COMPANION (*the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure* [11]) ir CARE–HF (*the Cardiac Resynchronization – Heart Failure* [12]) – išanalizavo 2371 paciento duomenis ir įrodė, jog resinchronizacinė terapija 29 % sumažino bendrą mirštamumą ir 38 % – mirštamumą nuo progresuojančio širdies silpnumo. Tačiau vien biventrikulinio elektrokardiostimulatoriaus implantavimas nemažino staigios mirties tikimybės, o COMPANION studijos duomenimis, resinchronizacijos papildymas intrakardine defibriliacija du kartus pailgino laikotarpį iki staigios mirties [13]. Resinchronizacinės terapijos veiksmingumas vertinamas [14]:

- klinikinės būklės pagerėjimu (NYHA funkcinės klasės sumažėjimas – gana subjektyvus vertinimas, duomenis mėginama objektyvuoti įvairiais klausimynais, populiariausias – MLHFQ (*the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*);
- funkcinio, fizinio pajėgumo pagerėjimu (geriausiai identifikuojamas spiroergometrijos testu įvertinant maksimalų organizmo deguonies suvartojimą

- VO₂max; šio rodiklio pagerėjimas 1 ml/kg/min laikomas teigiamu atsaku į resinchronizaciją;
- širdies struktūros atsitaikymu (kairiojo skilvelio galutinio sistolinio ir diastolinio tūrių sumažėjimas, išvaromosios frakcijos padidėjimas).

Pagrindinis tiek medikamentinio, tiek intervencinio širdies nepakankamumo gydymo tikslas – ne tik sustabdyti, bet sugrąžinti širdies remodeliavimosi procesą. Grįžtamasis remodeliavimasis apima kairiojo skilvelio dydžio sumažėjimą, formos atsitaikymą ir susitraukiamumo pagerėjimą [15]. Šis procesas glaudžiai susijęs su išgyvenamumu, fizinio pajėgumo ir gyvenimo kokybės pagerėjimu.

Ligoniai ir metodai

Vilniaus universitetinės ligoninės Santariškių klinikų Kardiologijos ir angiologijos centre resinchronizacinė terapija pradėta taikyti 2002 metais. Iki 2009 metų pabaigos implantuoti 92 biventrikuliniai stimulatoriai, iš jų 26 moterims (28 %). Lentelėje pateiktas implantuotų elektrokardiostimulatorių skaičius nagrinėjamu laikotarpiu. Sunkų medikamentiniam gydymui atsparų širdies nepakankamumą šiems pacientams sukėlė šios širdies ir kraujagyslių ligos:

- išeminės kilmės kardiopatija – 24 atvejai (26 %);
- dilatacinė kardiomiopatija – 28 atvejai (30 %);
- kardiopatija dėl protezuotų širdies vožtuvų reumatinės kilmės ydų – 15 atvejų (16 %);
- hipertenzinė–aritmogeninė–tachisistolinė kardiopatija – 25 atvejai (27 %);
- įgimta širdies yda – stambųjų kraujagyslių transpozicija (epikardinis laidas) – 1 atvejis (1 %).

Visi pacientai, kuriems taikyta resinchronizacinė terapija, buvo optimaliai gydomi vaistais: AKF inhibi-

Lentelė. Implantuotų elektrokardiostimulatorių skaičius

Metai	Elektrokardiostimulatorių skaičius
2002	3
2003	4
2004	7
2005	4
2006	6
2007	9
2008	36
2009	23

toriais ar angiotenzino receptorių blokatoriais – 80 %, beta blokatoriais – 75 %, kilpiniais diuretikais – 86 %, spironolaktonu – 52 %.

Pagal ritmo sutrikimo pobūdį resinchronizacija atlikta:

- 1) sinusinis ritmas – visiška KHPK blokada – 50 pacientų (54 %);
 - 2) prieširdžių virpėjimo tachibradisistolinė forma – 42 pacientams (46 %); pusei šių pacientų (20 ligonių) prieš elektrokardiostimulatoriaus implantavimą buvo atlikta atrioventrikulinės jungties modifikacija.
- 25 pacientams (27 % visų biventrikulinių implantų) buvo atliktas elektrokardiostimuliacijos patobulinimas (*upgrade*), keičiant vienlaidį ar dvilaidį jau anksčiau implantuotą elektrokardiostimulatorių į resinchronizacinį, įleidžiant papildomą laidą į koronarinio sinuso šoninę veną.

Rezultatai

Vilniuje per aštuonerius stebėjimo metus mirė 10 pacientų (10,8 %). Vertinant tai, jog apie 60 % resinchronizuotų ligonių buvo NYHA III, o apie 30 % – NYHA IV funkcinės klasės, toks išgyvenamumas skatina dažniau taikyti šią gydymo metodiką.

Stebima nedidelė, tačiau įspūdingus vėlyvuosius rezultatus pasiekusi penkių pacientų grupė (5,3 %), prieš resinchronizacijos procedūrą kliniškai buvusi III–IV NYHA funkcinės klasės. Echoskopiskai matytas dilatacinės kardiomiopatijos vaizdas su ryškiu sistolinės funkcijos pažeidimu taikant biventrikulinę stimuliaciją regresavo, atsitausė tiek kairiojo skilvelio forma, tiek galinis sistolinis ir diastolinis skersmenys, tiek inotropija. Pacientų klinikinė būklė pasikeitė į I–II NYHA funkcinę klasę.

Keturiems pacientams (4,3 %) šis gydymo būdas tapo tam tikru tiltu laukiant širdies persodinimo, pagerino jų savijautą ir būklę, leido sulaukti donorinių širdžių ir jos buvo sėkmingai transplantuotos. Keturi pacientai, kuriems implantuoti resinchronizaciniai elektrokardiostimulatoriai, šiuo metu yra recipientų sąrašė. Jų būklė stabili, hospitalizacijos retos.

Dvidešimt trims pacientams (25 % visų implantuotų resinchronizacinių prietaisų) aiškaus klinikinio pagerėjimo nebuvo – išliko ta pati širdies nepakankamumo klinika, didelės kasdienės diuretikų dozės, hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo poreikis.

Diskusija

Atsižvelgiant į implantavimo procedūros sudėtingumą ir prietaiso kainą, išlieka nepateisinamai didelis pacientų be atsako skaičius – apie 30 %. Analogiškus rezultatus skelbia Behahir kt. [1], Bilchickir kt. [14]. Būtina ieškoti didesnę specifiskumą nei QRS komplekso plotis turinčių papildomų asinchroniškumo parametrų, numatančių gerą atsaką į biventrikulinę stimuliaciją. Klinikinės studijos daugiausia dėmesio skiria echokardiografinių mechaninio asinchroniškumo parametrų paieškai, tačiau neseniai pasibaigusi PROSPECT (*Predictors of Response to Cardiac Resynchronisation Therapy* [16]) studija nepatvirtino nė vieno echoskopinio parametro, patikimai numatančio teigiamą resinchronizacijos poveikį. *RethinQ* studija [17], nagrinėjusi resinchronizacijos įtaką pacientams, turintiems didelį echokardiopsiškai nustatytą mechaninį asinchroniškumą ir siaurus (< 120 ms) QRS kompleksus, taip pat neįrodė šios procedūros naudos. Pacientai, priklausantys NYHA I–II funkcinėi klasei, neturi didelių skundų, tačiau šioje studijoje visas dėmesys telkiamas į ligos progresavimo prevenciją. Vėlyvieji REVERSE studijos rezultatai, besibaigiančios MADIT–CRT ir RAFT studijos patvirtina teigiamą sinchroniškumo atkūrimo poveikį grįžtamam remodeliavimuisi, hospitalizacijų ir mirštamumo sumažinimui [18]. Išlieka neaiški resinchronizacijos terapijos taktika pacientams, turintiems širdies nepakankamumo kliniką, kai išsaugota sistolinė, bet sutrikusi diastolinė funkcija [19].

Pateikiamos ir dvi kontroversiškos nuomonės – vieni yra multifokalinio skilvelių stimuliavimo būdo šalininkai, o kiti – vieno laido stimuliacijos kairiojo skilvelio šoninėje sienelėje. Trigubos (*triple*) stimuliacijos būdas (du laidai dešiniajame skilvelyje – išvaromajame trakte ir viršūnėje, ir vienas laidas šoninėje KS sienelėje; vienas laidas dešiniajame skilvelyje ir du laidai KS – šoninėje ir posterobazinėje sienelėje) būtų tikslingas tiems, kuriems nėra atsako ir kurie turi mechaninio asinchroniškumo požymių (TRUST CRT studija, pradėta 2007 metais) [20]. Tačiau dvi didelės randomizuotos studijos (BELIEVE ir B-LEFT) nurodo, jog tiek ankstyvuoju, tiek vėlyvuoju laikotarpiu vien kairiojo skilvelio šoninės sienelės stimuliacija gali būti tokia pat veiksminga, kaip ir biventrikulinė [21, 22].

Išvados

1. Širdies resinchronizavimo terapija saugiai ir pakankamai efektyviai pagerina širdies nepakankamumu sergančių III–IV NYHA funkcinės klasės pacientų gyvenimo kokybę.

2. Atrenkant pacientus šiam gydymo būdai pagal šiuolaikines rekomendacijas, išlieka didelis procentas nepakankamai gerų rezultatų, nors tokių toli pažengusio širdies nepakankamumo ligonių išgyvenamumas yra daug geresnis nei tikėtinas.

LITERATŪRA

1. Behan MWH, Rinaldi CA. Cardiac resynchronisation therapy for heart failure. *Int J Clin Pract* 2006; 60, 9: 1107–1114.
2. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Hogg KJ, McMurray JJV. Selecting patients for cardiac resynchronisation therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J* 2006; 27: 1270–1281.
3. Daubert JC, Leclercq C, Donal E, Mabo P. Cardiac resynchronisation therapy in heart failure: Current status. *Heart Fail Rev* 2006; 11: 147–154.
4. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 2005; 112: e154–e235.
5. Heart Failure Society of America: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006; 12: 10–38.
6. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: e1–e62.
7. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–2442.
8. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC. Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873–880.
9. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Messenger J. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845–1853.
10. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1780–1787.
11. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DV, Feldman AM. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140–2150.
12. Cleland JG, Daubert JC, Erdman E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–1549.
13. Rivero-Ayerza M, Theuns DAMJ, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronisation therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J* 2006; 27: 2682–2688.
14. Bilchick KC, Lardo AC. Cardiac Resynchronisation Therapy: Application of Imaging to Optimize Patient Selection and Assess Response. *Curr Heart Fail Rep* 2008; 5: 119–127.
15. Rahmouni HW, Kirkpatrick JN, St John Sutton MG. Effects of Cardiac Resynchronisation Therapy on Ventricular Remodeling. *Curr Heart Fail Rep* 2008; 5: 25–30.
16. Chung ES, Leon AL, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu C-M, Gorcsan III J, St John Sutton M, de Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008; 117: 2608–2616.
17. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2461–2471.
18. Forcina MS, Gold MR. Role of Cardiac Resynchronisation Therapy in Asymptomatic and Mildly Symptomatic Heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2009; 6: 44–48.
19. Linde C. Future Directions in Cardiac Resynchronisation Therapy. *Curr Heart Fail Rep* 2008; 5: 51–55.
20. Lenarczyk R, Kowalski O, Sredniawa B, Pruszkowska-Skrzep P, Pluta S, Sokal A, Kukulski T, Stabryła-Deska J, Wozniak A, Kowalczyk J, Zielinska T, Mazurek M, Streb W, Zembala M, Kalarus Z. Triple-Site Versus Standard Cardiac Resynchronization Therapy Study (TRUST CRT): Clinical Rationale, Design, and Implementation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 658–662.
21. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, Ravazzi PA, Santini M, Zardini M, Signorelli S, Passardi M, Klersy C. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: The Bi vs Left Ventricular Pacing: An International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J* 2006; 152: 155.e1–155.e7.
22. Leclercq C, Ansalone G, Gadler F, Boriani G, Perez-Castellano N, Grubb N, Sack S, Boulogne E. Biventricular vs. left univentricular pacing in heart failure: rationale, design, and endpoints of the B-LEFT HF study. *Europace* 2006; 8: 76–80.