

心脏再同步化治疗在慢性心力衰竭患者中的应用

王滢慧¹ 马生龙² (通讯作者)

1.青海大学研究生院 青海 西宁 810000

2.青海省心脑血管病专科医院 青海 西宁 810000

【摘要】：慢性心力衰竭主要指由于各种原因导致心脏射血量不足以满足机体日常活动需求的一组临床综合征，常见于各种心血管疾病终末阶段。心脏再同步化治疗（CRT）主要通过同时起搏左右心室从而改善心室收缩不同步，进而提高射血分数，改善心衰患者症状和生活质量。随着科技及医疗技术的发展，其治疗方法也由传统双心室起搏发展为以心脏再同步化治疗除颤器（CRT-D）及希-浦系统起搏为主（HBP）的生理性起搏。本文主要通过心脏再同步化治疗研究现状及生理性起搏方法的选择进行综述，从而为慢性心力衰竭的临床诊治提供指导意见。

【关键词】：心脏再同步化治疗；慢性心力衰竭；心脏再同步化治疗除颤器；传导系统起搏

DOI:10.12417/2705-098X.25.22.015

随着人口老龄化程度加深及高血压、糖尿病、肥胖、抽烟等人群数量的增加，慢性心力衰竭发病人数也随着人口老龄化程度的加重而逐年递增。现有研究示，我国2017年心衰标准化患病率为1.1%，据估算25岁以上心衰患者约为1210万，发病率为275/10万人年，每年新发心衰300万人，80岁以上人群中中心衰患病率高达7.55%，我国心衰防控形势日益严峻^[1]。自上世纪90年代以来，心脏再同步化治疗（CRT）作为一种器械辅助装置逐渐应用于慢性心衰领域中。除了将传统双心室起搏器植入体内治疗慢性心衰外，还可以将CRT装置和植入式心律转复除颤器（ICD）装置整合成心脏再同步化治疗除颤器（CRT-D）用于慢性心衰的辅助治疗。CRT-D不仅能使心脏同步收缩以提高射血分数外，还能最大程度地预防心脏性猝死，降低病人的死亡率。但究竟哪种治疗方法可以让慢性心衰患者获益更多，在目前临床工作中仍有争议。随着起搏技术的不断发展，大量研究数据证明，传导系统起搏也能明显改善慢性心衰病人的症状和生活质量，并逐渐代替双心室同步化治疗。本文通过对心脏再同步化治疗和传导系统起搏相关文献进行归纳与总结，对慢性心力衰竭的治疗给出指导意见。

1 CRT的研究现状

1.1 CRT的发展历程

早在18世纪末，科学家们就通过试验证实了电刺激可导致心脏收缩活动。但直到1932年，历史上第一个真正意义上的人工心脏起搏器才被设计出来。随后的几十年间，起搏器的外形、重量及内部元件都经历了巨大的变化。直到1958年，瑞典胸外科医生Ake Scmning植入了世界上第一台全植入型人工心脏起搏器，但当时的起搏器，只能按固定的频率发放电脉冲（VOO工作方式）。同年，Funman在X线透视下将第一根静脉导线放入右心室流出道，开创了经静脉植入心内膜起搏导线的先例^[2]。直至1964年，具有感知自身频率的按需型起搏器（VVI）才出现，其优势在于起搏器可以感知患者的心跳，根据患者心跳重新调整起搏器电脉冲发出的时间间期，避免电脉

冲刺激与人体心电的“竞争”。

在第七届全球心脏起搏研讨会上DeTeresa教授首次提出双心室同步起搏的概念，这一概念的提出推动了器械辅助治疗在慢性心力衰竭领域的发展。在1990年Hochleitner等人提出，使用双心腔起搏和短房室间期来降低心室前负荷，以改善慢性心衰病人的心功能，这一发现也标志着心脏起搏治疗心衰时代的开始^[3]。直到1998年，Daubert教授经冠状静脉植入左室起搏电极，使双室同步起搏成为现实，进而奠定了近代双心室同步起搏术的基本手术方式。

我国由于经济发展相对落后、相关技术人员少等综合原因，导致我国在上世纪六十年代前心脏起搏技术发展相对缓慢。直到1962年，我国心脏起搏治疗的元勋霍奎锵教授为一例三度房室阻滞患者进行了心脏起搏治疗，开创了我国心脏起搏临床应用的先河。1964年，朱思明教授成功研制出体外固定频率起搏器。同年，我国心血管学科的先驱之一陈灏珠教授应用国产起搏电极导线完成了我国第1例心内膜起搏。1968年，陈灏珠教授与著名心胸外科专家石美鑫教授合作完成了我国第一例全埋藏式心脏起搏器的置入，标志着我国心脏起搏技术快速发展的开始。直到今天，心脏再同步化治疗仍作为射血分数降低的中重度慢性心衰且伴QRS延长患者的主要器械辅助治疗手段。

1.2 CRT适应证的探索

1.2.1 CRT在慢性心衰领域的探索

慢性心力衰竭的治疗方式除了利尿剂、肾素-血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素II受体拮抗剂（ARB）、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（ARNI）、醛固酮受体拮抗剂（MRA）、β-受体阻滞剂、正性肌力药物、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂（SGLT-2）、窦房结起搏电流（If）通道抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶激动剂（sGC）等常见药物治疗之外，还包括诸如心脏再同步化治疗（CRT）、埋藏式心律转复

除颤器 (ICD)、主动脉球囊起搏 (IABP)、体外膜肺氧合器 (ECOMO)、心脏收缩调节器 (CCM)、左室辅助装置等器械辅助治疗。心脏再同步化治疗对于优化药物治疗后仍存在心衰症状患者而言, 其受重视程度与日俱增。

20 世纪初进行的 PATH-CHF^[4]、MUSTIC^[5]、CARE-HF^[6] 等临床试验证明, CRT 治疗可以改善 NYHA 分级为 III 或 IV 的慢性心衰患者的左室射血分数和生活质量, 降低心衰死亡或住院的风险, 并显著改善该类患者症状和生活质量。因此, 2005 年 ACC/AHA 心衰治疗指南^[7] 将经过优化药物治疗后仍存在心衰症状的窦性心律患者, 尤其是心功能分级为 III-IV、LVEF ≤ 35%、QRS 波形呈 CLBBB 图形、QRS 间期 > 130ms 的患者列为 CRT 治疗的一类适应证。

大部分 NYHA 分级为 I 级或 II 级的患者症状相对较轻, 多数症状可通过优化药物治疗后得到一定改善, 因此该类患者在早期临床研究过程中并未得到重视。直到 2008 年一项由 John 等人^[8] 进行的 REVERSE 研究才将该类患者纳为研究对象。该项研究纳入了 610 名轻度 (NYHA II 级) 及中度 (NYHA III 级) 心力衰竭的患者, 以 2:1 比例分为 CRT-ON 组 (419 名) 和 CRT-OFF (219 名) 组。12 个月观察期后发现, CRT-ON 组 LVEF 较基线上升, 非缺血性心力衰竭患者的左心室舒张末期和收缩末期容积指数降低了 3 倍, 左心室射血分数得到明显改善。从而证明 CRT 治疗能改善轻中度缺血性心衰患者 (NYHA I/II 级) 的临床症状, 抑制心室重塑, 改善该类患者的心功能。

而另一项由 Bank 等人^[9] 研究将 NYHA 分级为 III 级或 IV 级的心衰患者与 NYHA 分级为 I 级和 II 级的心衰患者相比较, NYHA I/II 组 (n=155) 和 NYHA III/IV 组 (n=512) 两组的基线人口统计学特征及两组的临床反应相似。相较于 NYHA III/IV 级组, NYHA I/II 级组左心室舒张末期内径、左心室收缩末期内径和 LVEF 均有较大改善, 且 NYHA I/II 级组的 5 年生存率和无心血管住院的生存率更高。因此在 2009 年中华医学会心电生理和起搏分会 (CSPE) 建议: 将充分药物治疗后心功能分级为 II 级 (NYHA), 且同时伴有左室射血分数降低 (LVEF ≤ 35%), QRS 间期延长 (≥ 120ms) 的患者作为 CRT 植入的 IIa 类适应证。

1.2.2 CRT 在非左束支传导阻滞领域的探索

右束支血供主要来源于左冠状动脉前降支, 其走行贴近于心脏表面, 下行后直接分散为浦肯野纤维; 左束支短而粗, 左束支主干血供源自于右冠状动脉的房室结动脉, 其走行沿室间隔左侧深面下行后分为前降支、间隔支、对角支三支, 因此右束支传导阻滞的发生率高于左束支传导阻滞。当心肌发生冠心病、心肌病、主动脉狭窄等心肌弥漫性病损时多表现为左束支传导阻滞, 而当右束支传导阻滞不伴有其他器质性心脏病时, 常无重要临床意义。对于各种原因引起的慢性心衰患者而言,

左、右束支传导阻滞的发生率明显高于正常人。

MADIT-CRT 研究^[10] 将轻中度心力衰竭伴 QS 间期延长 (≥ 130ms) 的患者作为观察对象, 在经过平均 2.4 年随访期后发现, 与 ICD 组 (731 例) 相比, CRT-D 治疗 (1089 例) 使左束支传导阻滞组心力衰竭事件或死亡率显著降低, 而非左束支传导阻滞组心力衰竭事件或死亡率反而有所增加。延长随访后研究发现 CRT 治疗可以显著增加非左束支传导阻滞患者心力衰竭事件或死亡率。REVERSES 等^[8] 大量研究数据证明心功能分级为 I/II 级的慢性心衰患者也可以通过 CRT 治疗获益, 因此在 2010 年中华医学会心电生理和起搏分会 CRT 治疗心衰的建议中将心功能 II 级 (NYHA 分级)、QRS ≥ 120ms、LVEF ≤ 35% 的经过优化药物治疗后仍存在心衰症状的窦性心律患者作为 CRT 治疗的 IIa 类适应证。

2021 年一篇发表在 HeartRhythm 上的一例病例报告^[11] 引起人们对慢性心衰治疗策略的探索。一名同时伴有心肌致密化不全、完全性左束支传导阻滞, QRS 间期 170ms 的慢性心衰患者接受 LBB+CS 起搏后, 患者左心室机械收缩同步性得到优化, LBBP 优化 CRT 治疗 6 个月后 LVEF 由 28% 增加到 49%。在此基础上 Jastrzębski 等人^[12] 进行了一项关于 LBBAP、BVP 和左束支优化心脏再同步治疗 (LOT-CRT) 三种不同起搏方式对患有晚期传导疾病的 CRT 候选者的急性血流动力学和心电图影响的研究。该研究纳入了 29 名非特异性室间传导延迟和 19 名左束支传导阻滞的患者, 其中 27 名患者 (56%) 进行了 LBBAP 或左心室间隔起搏, 21 名患者 (44%) 进行了深部间隔起搏。研究发现, LOT-CRT 和 BVP 组的左心室室优化增加大于单极 LBBAP 或双极 LBBAP, LOT-CRT 组 QRS 间期缩短大于单极 LBBAP 组、双极 LBBAP 组和 BVP 组。在 QRS ≥ 171ms 和深室间隔起搏捕获型受试者中, LOT-CRT 的左室内压/左室内压变化速率 (dP/dtmax) 优于 BVP 组 (24.1% 和 5%), LOT-CRT 的 QRS 间期长于 BVP 组 (28.8ms 和 12.8ms)。因此, 具有较宽 QRS 间期或深室间隔起搏的受试者更有可能从 LOT-CRT 治疗中受益。我国陈学颖教授等人^[13] 进行的关于室内传导延迟患者 LBBP 优化 CRT 治疗的长期随访结局的研究也得到了同样的结论。LOT-CRT 作为一项新兴技术, 相关的研究数据较少, 且该技术的安全性及有效性未得到充分验证, 能否有效控制慢性射血分数降低性心衰伴室内传导阻滞患者的临床症状及疾病进展仍需我们不断探索。

1.2.3 CRT 在房颤领域的探索

心房颤动指心房肌细胞发生不规则收缩, 导致心房内产生快速且不协调的电活动, 进而引发的一种快速性心律失常。Haissaguerre 等人^[14] 通过研究发现可通过导管消融异位局灶和/或其冲动引起的房性前收缩来治疗阵发性房颤, 后人在此基础上通过大量临床研究逐步确立了导管消融术在房颤治疗的重要地位。但对于少部分器质性心脏病引起心衰症状的房颤患者

而言,导管消融术的有效率并不如单纯房颤的有效率,且该类患者通常需要多次导管消融治疗,单纯导管消融术并不一定能使患者受益。随着对心房颤动病理生理学认识的加深,CRT技术在房颤治疗中的应用也受到了关注。

Linde 等人的研究^[5]证明,与传统右室起搏相比,CRT治疗可以减轻房颤患者的心衰症状,提高患者的活动耐量并改善患者的生命质量。Brignole 等人^[15]首次将房颤伴慢性心衰患者通过房室结消融联合双心室(或左心室)起搏术后和右心室起搏术后疗效进行对比,在3个月后随访发现,在急性期(术后三个月内),与RVP(右心室起搏)相比,BVP(双心室起搏)能够改善患者生命质量及活动耐量;而从远期疗效考虑(术后3至6个月),双心室起搏未改善或仅轻微改善患者生命质量和运动耐量。一项由Wilton 等人^[16]进行的荟萃分析通过纳入23项观察性研究,对7495名接受CRT治疗的患者进行了为期33个月的随访。随访后发现,在房颤患者中,房室结消融术临床无反应的风险较低、死亡风险也较低,房颤发作与CRT无反应风险增加及全因死亡率增加有关。因此,2016年ESC急性慢性心衰治疗指南^[17]建议:LVEF \leq 35%、分级为III-IV级、QRS \geq 130ms的房颤患者,使用适当方法确保双室起搏比例或者能转复为窦律的患者,推荐CRT植入(IIa)。

1.2.4 CRT在窄QRS间期患者中的探索

QRS波代表两心室除极的过程,各种原因引起的心肌细胞坏死、纤维化、冠状动脉痉挛、狭窄以及各种心肌炎、心肌病均可导致QRS间期延长,在体表心电图上表现为宽大畸形(时限 $>$ 0.11s)的QRS波。QRS波越宽,心室电激动顺序和机械收缩的同步性越差,左室收缩功能也就越差,越容易出现慢性心力衰竭等并发症。

CAMPION亚组分析^[19]等大量研究数据证明了CRT治疗对慢性心衰伴QRS增宽(QRS $>$ 150ms)患者的有效性,但CRT治疗对慢性心衰伴窄QRS患者的是否有效仍受到质疑。Narrow-CRT研究^[20]等几项小样本研究证明了CRT治疗对慢性心衰伴窄QRS波患者的有效性,但这一结果与后来进行的一项大型多中心研究结果不同。Echo-CRT研究^[21]共纳入了809名中(NYHA III级)、重度(NYHA IV级)慢性心力衰竭、LVEF \leq 35%,QRS \leq 130ms的患者,在经过平均19.4个月随访期后观察到,CRT治疗并未降低慢性心衰伴窄QRS患者的心衰住院率及死亡率,反而有增加患者死亡的风险。基于此项研究,CRT治疗对慢性心衰伴窄QRS波患者的有效性引起了广泛关注和重新评估。

一项由Brignole 等人^[18]进行的探究房室结消融合并CRT治疗能否提高慢性心衰伴窄QRS患者生存率的研究证明,与优化药物治疗相比,房室结消融联合CRT治疗可以更好的降低永久性房颤和窄QRS患者心衰住院死亡率。虽然该治疗方法的安全性及有效性没有得到临床数据的验证,但这一项研究

为心衰伴窄QRS患者的治疗提供了新思路。

2 传导系统起搏(CSP)的研究现状

2.1 希氏束起搏的研究现状

传导系统起搏由希氏束起搏和左束支起搏构成。相较于传统右心室起搏,希氏束起搏最大的优点在于获得接近生理状态的心室激动顺序和双心室同步,改善心功能和血流动力学。根据起搏时是否夺获局部心室肌,HBP又可以分为选择性希氏束起搏(S-HBP),即只夺获希氏束而无局部心肌融合,和非选择性希氏束起搏(NS-HBP),即起搏同时夺获希氏束及局部心肌。按起搏部位又可分为接近房侧的近端HBP或远端HBP,远端HBP通常在较低输出时伴有局部心室肌夺获,起到安全备份起搏的作用,但是定位和拧入较困难。与传统的右心室起搏及双腔起搏术相比较,HBP对技术人员的要求更高,且心室起搏阈值相对于传统右心室起搏也更高。

我国黄伟剑教授等人^[22]进行了一项评估HBP对心衰伴左束支传导阻滞(LBBB)患者长期临床疗效的研究,在纳入的74例患者中56例(75.7%)患者接受永久性HBP植入,18例患者未接受永久性HBP。植入永久性HBP患者左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期容积(LVESV)、心功能分级(NYHA分级)较未植入HBP组均有较大改善。这一研究也为HBP技术在慢性心衰领域的应用及推广提供了理论依据。

2.2 左束支区域性起搏的研究现状

对于希氏束以下或更远部位发生传导阻滞的患者,HBP无法实现长期稳定且低阈值跨阻滞部位起搏,再加上HIS束位于室间隔的膜部,而HBP存在耗电和电极易脱位等缺点,因此左束支区域性起搏因此成为了一种可行的替代方案。作为传导系统起搏的组成部分,左束支区域性起搏主要通过静脉穿室间隔起搏夺获左侧传导系统(包括左束支主干或其近端分支),通常在较低输出下即可同时夺获左侧室间隔心肌。

Wu 等人^[23]的研究共纳入了173名患者,在1年后随访时发现,在1年随访时,HBP(49例)和LBBP组(32例)的LVEF绝对增加(Δ)相似。与BVP组(54例)相比,HBP和LBBP组的最终LVEF标准化率明显高于BVP组,且HBP和LBBP组的最终LVEF标准化率相似,HBP和LBBP组在NYHA分级方面也有明显改善。与HBP相比,LBBP与较高的R波振幅和较低的起搏阈值相关。这使得左束支区域性起搏在保持心室同步性方面展现出优势。

Liang 等人^[24]进行了关于双心室起搏和左束支区域性起搏(LBBAP)对慢性心衰患者发病率和死亡率方面的研究,其中左束支区域性起搏(LBBAP)组154名植入CRT的患者中13.6%的患者达到全因死亡和心力衰竭住院的复合终点,而双腔起搏组(BVP)组337名植入CRT的患者中有22%的患者达到全因死亡和心力衰竭住院的复合终点。LBBAP组6.5%的患者

发生死亡，而 BVP 组 9.2% 的患者发生死亡。由此证明，在有 CRT 适应证的患者中，与 BVP 相比，LBBAP 在发病率和死亡率方面具有 BVP 相当的效果，从而有利地证明了 LBBAP 技术的安全性。而另一项由 Vijayaraman 等人^[25]进行的研究表明，与 BVP 相比，LBBAP 更好地改善 CRT 适应证患者的临床结局，可能是 CRT 的更优选择。

3 CRT-D 和 CSP 的选择

CRT-D 即 CRT 治疗和植入式心律转复除颤器 (ICD) 结合形成的具有心脏再同步化治疗功能的除颤器。CRT 能保证心脏的左右心腔重新恢复同步收缩，同时减少由于心腔扩大导致的瓣膜返流，达到改善心衰症状、逆转心脏扩大的作用。而 ICD 则能自动识别各种室性心动过速、心室颤动等恶性快速心律失常，及时给予电除颤终止心动过速，以挽救患者生命。CRT-D 正是将以上两种功能合二为一的特殊辅助治疗装置，其最大的特点在于治疗心衰的同时，让扩大的心脏可逆性回缩，防止患者因恶性心律失常而猝死。但对于患者而言，CRT-D 价格昂贵，且手术复杂，对于一些经济条件有限或者年龄偏大的人来说可能并非首选。但 CSP 作为一种新兴的心脏同步化治疗手段，通过非侵入性方法，实现左束支区域性起搏，既降低了手术风险，又在一定程度上减少了患者的经济负担。虽然 CSP 在临床应用上还不像 CRT-D 那样广泛，但已有研究显示它在改善心功能和降低心力衰竭住院率方面表现出与 CRT-D 类似的治疗效果。因此，在适应的患者群体中，CSP 或许能成为一个更加经济、风险较低的治疗选择。然而，在考虑 CSP 作为治疗选项时，医生和患者需要对其长期疗效和潜在风险进行权衡。CSP 作为 CRT

治疗的新型起搏形式，越来越多的研究数据支持 CSP 有望取代传统的 RVP 和 BVP，尤其是在降低医疗成本和手术风险上具有优势。但相对于传统的起搏方式，CSP 的理念相对新颖，临床研究数据较少，起搏技术的安全性和有效性有待进一步验证。我们希望 CSP 在大量研究数据的支持下，在 CRT 治疗过程中能发挥更大的作用。

4 总结

CRT 治疗在慢性心衰患者中的应用不再仅限于 NYHA 分级为 III 级和 IV 患者，其在 NYHA 分级为 I 级和 II 级患者中的预防作用也得到了相应的认可。非 LBBB、且同时满足 QRS 波群时限 $>130\text{ms}$ ，射血分数 $\leq 35\%$ 的心衰患者也可植入 CRT 设备作为指南推荐的二级适应症。与单纯房室结消融治疗相比，房室结消融联合 CRT 治疗可使心衰伴房颤患者获益更大。目前，现有指南将 QRS 波群时限 $<130\text{ms}$ 的慢性心衰患者作为 CRT 治疗的 III 类适应症，但一些小样本研究认为左室舒张末期容积较小的患者也可从中获益，这一观点有待进一步研究证实。未来对慢性心衰的治疗将更加注重视个体化和精准化，医生在严格把控适应症、对患者进行细致筛选的基础上，更好地平衡治疗效果与风险，让患者在享受先进医疗技术的同时，减少不必要的经济压力。在此基础上，我们期待更多临床试验的开展，以进一步验证 CSP 等新型治疗手段的安全性和长期疗效，为心衰患者带来更多希望。CSP 或许能代替传统的 CRT 治疗，但其安全性及有效性仍需要大量临床研究数据得以证明。

参考文献:

- [1] Wang H,Chai K,Du M,Wang S,Cai JP,Li Y,Zeng P,Zhu W,Zhan S,Yang J.Prevalence and Incidence of Heart Failure Among Urban Patients in China:A National Population-Based Analysis.Circ Heart Fail.2021 Oct;14(10):e008406.
- [2] 华伟.心脏起搏技术[M].人民卫生出版社:2020:11.560.
- [3] Hochleitner M,Hörtnagl H,Ng CK,Hörtnagl H,Gschnitzer F,Zechmann W.Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy.AmJ Cardiol.1990;66(2):198-202.
- [4] Auricchio A,Stellbrink C,Sack S,et al.The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure(PATH-CHF)study:rationale,design,and endpoints of a prospective randomized multicenter study.AmJ Cardiol.1999;83(5B):130D-135D.
- [5] Linde C,Braunschweig F,Gadler F,Bailleul C,Daubert JC.Long-term improvements in quality of life by biventricular pacing in patients with chronic heart failure:results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy study(MUSTIC).AmJ Cardiol.2003;91(9):1090-1095.
- [6] Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, et al. Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. Eur J Heart Fail. 2009; 11(5): 480-488.
- [7] 籍振国,王满良,刘刚,等.ACC/AHA 成人慢性心力衰竭诊疗指南的评解[J].医学与哲学(临床决策论坛版),2008,(01):24-26.
- [8] St John Sutton M,Ghio S,Plappert T,et al.Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure.Circulation.2009;120(19):1858-1865.
- [9] Bank AJ,Rischall A,Gage RM,Burns KV,Kubo SH.Comparison of cardiac resynchronization therapy outcomes in patients with New

- York Heart Association functional class I/II versus III/IV heart failure. *J Card Fail.* 2012;18(5):373-378.
- [10] Mathias A, Moss AJ, McNitt S, et al. Clinical Implications of Complete Left-Sided Reverse Remodeling With Cardiac Resynchronization Therapy: A MADIT-CRT Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(12):1268-1276.
- [11] Shi, Lei et al. "Left bundle branch pacing-optimized cardiac resynchronization therapy recovered heart failure in a patient with left ventricular noncompaction." *Heart Rhythm case reports* vol. 7, 11 745-749. 20 Aug. 2021,
- [12] Jastrzębski, Marek et al. "Multicenter Hemodynamic Assessment of the LOT-CRT Strategy: When Does Combining Left Bundle Branch Pacing and Coronary Venous Pacing Enhance Resynchronization?: Primary Results of the CSPOT Study." *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, e013059. 23 Oct. 2024.
- [13] Chen X, Li X, Bai Y, et al. Electrical Resynchronization and Clinical Outcomes During Long-Term Follow-Up in Intraventricular Conduction Delay Patients Applied Left Bundle Branch Pacing-Optimized Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2023;16(9):e011761.
- [14] Haïssaguerre, M et al. "Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins." *The New England journal of medicine* vol. 339, 10(1998):659-66.
- [15] Brignole M, Gammage M, Puggioni E, et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2005;26(7):712-722.
- [16] Wilton, Stephen B et al. "Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis." *Heart rhythm* vol. 8, 7(2011):1088-94.
- [17] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC published correction appears in *Eur Heart J.* 2018 Mar 7;39(10):860.
- [18] Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, et al. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial [published correction appears in *Eur Heart J.* 2021 Dec 7;42(46):4768.
- [19] De Marco T, Wolfel E, Feldman AM, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on exercise performance, functional capacity, and quality of life in systolic heart failure with QRS prolongation: COMPANION trial sub-study. *J Card Fail.* 2008;14(1):9-18.
- [20] Muto C, Solimene F, Gallo P, et al. A randomized study of cardiac resynchronization therapy defibrillator versus dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator in ischemic cardiomyopathy with narrow QRS: the NARROW-CRT study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(3):538-545.
- [21] Holzmeister J, Goresan J 3rd, Ruschitzka F. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 2014;370(6):580-581.
- [22] Huang W, Su L, Wu S, et al. Long-term outcomes of His bundle pacing in patients with heart failure with left bundle branch block. *Heart.* 2019;105(2):137-143
- [23] Wu, Shengjie et al. "Left Bundle Branch Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy: Nonrandomized On-Treatment Comparison With His Bundle Pacing and Biventricular Pacing." *The Canadian journal of cardiology* vol. 37, 2(2021):319-328.
- [24] Liang Y, Xiao Z, Liu X, et al. Left Bundle Branch Area Pacing versus Biventricular Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy on Morbidity and Mortality. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2024;38(3):471-481.
- [25] Vijayaraman P, Sharma PS, Cano Ó, et al. Comparison of Left Bundle Branch Area Pacing and Biventricular Pacing in Candidates for Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(3):228-241.