

Ghid pentru stimularea cardiacă și terapia de resincronizare

Traducerea efectuată de: Roxana Rudzik și Oana Căpraru

Coordonarea: Dan Dobreanu

Cuprins

Preambul

Introducere

Stimularea în bradiaritmie, sincopă și alte condiții specifice

Terapia de resincronizare cardiacă

1. Stimularea în aritmii

1.1 Boala de nod sinusal

1.1.1. Indicații de stimulare în boala de nod sinusal

1.1.2. Alegerea modului de stimulare la pacienții cu boală de nod sinusal

1.2. Tulburări de conducere atrioventriculară și intraventriculară

1.2.1. Indicații de stimulare

1.2.2. Blocul atrioventricular dobândit în situații speciale

1.2.3. Stimularea în blocul cronic bifascicular și trifascicular

1.2.4. Indicații de stimulare

1.2.5. Alegerea stimulării la pacienții cu bloc atrioventricular

1.3. Infarctul miocardic recent

1.3.1. Stimularea în tulburările de conducere legate de infarctul miocardic acut

1.4. Sincopa reflexă

1.4.1. Sindromul de sinus carotidian

1.4.2. Sincopa vaso-vagală

1.4.3. Sincopa adenozin-senzitivă

1.5. Pediatrie și bolile cardiace congenitale

1.5.1. Disfuncția de nod sinusal și sindromul de bradiaritmie-tahicaride la vârste tinere

1.5.2. Blocul atrioventricular congenital

1.5.3. Blocul atrioventricular și chirurgia cardiacă

1.5.4. Sindromul de QT lung

1.5.5. Adulți cu boli cardiace congenitale

1.5.6. Dispozitive și alegerea modului de stimulare

1.6. Transplantul cardiac

2. Stimularea în condiții specifice

2.1. Cardiomiopatie hipertrofică

2.1.1. Rațiunea pentru un interval AV scurt la stimularea DDD pentru cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

2.1.2. Terapie și programare

2.1.3. Indicații pentru stimulare în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

2.2. Apneea de somn

3. Terapia de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă

3.1. Introducere

3.1.1. Rațiunea resincronizării cardice

3.1.2. Efecte clinice dovedite ale terapiei de resincronizare cardiacă

3.1.3. Aspectul cost-eficacitate

3.1.4. Aspecte nerezolvate

3.1.5. Recomandări de programare

3.2. Recomandări

3.2.1. Recomandări pentru utilizarea terapiei de resincronizare cu stimulator biventricular (CRT-P) sau stimulator biventricular combinat cu defibrilator cardiac implantabil (CRT-D) la pacienții cu insuficiență cardiacă

3.2.2. Recomandări pentru utilizarea stimulării biventriculare la pacienți cu insuficiență cardiacă având indicație concomitentă de stimulare permanentă

3.2.3. Recomandări pentru utilizarea unui defibrilator implantabil combinat cu stimulator biventricular (CRT-D) la pacienți cu insuficiență cardiacă cu indicație pentru ICD

3.2.4. Recomandări pentru stimulare biventriculară la pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială permanentă

Anexa A: urmărirea stimulatorului

Principalele obiective, structura și funcția unui serviciu de urmărire a stimulatorilor cardiace

Metodologia evaluării pacientului înainte de externare și pe termen lung

Complicații, eșecuri și efecte adverse ale tratamentului prin cardiostimulare

Aspecte speciale ale vieții pacientului purtător de stimulator

Anexa B: considerații tehnice și cerințe pentru implantarea de dispozitive de resincronizare cardiacă

Cerințe tehnice și de personal din centrele ce urmează să implanteze dispozitive de resincronizare cardiacă

Programarea pacientului pentru terapia de resincronizare cardiacă

Caracterizarea anatomiei sinusului coronarian

Cerințe pentru sala de operație

Cerințe de personal în timpul implantării din cadrul terapiei de resincronizare cardiacă

Competența clinică pentru implantarea dispozitivelor de resincronizare cardiacă

Instructajul minim pentru competență

Mentținerea competenței

Recomandări practice suplimentare referitoare la terapia de resincronizare cardiacă

Urmărirea

Urmărirea pe termen lung

Abrevieri

Acronimele studiilor clinice

Bibliografie

Preambul

Ghidurile și documentele comisiilor de experți rezumă și evaluează toate dovezile disponibile legate de o anumită problemă, cu scopul de a susține medicii în alegerea celei mai bune strategii terapeutice pentru un pacient suferind de o anumită afecțiune, luând în considerare impactul asupra obiectivelor urmărite și de asemenea raportul risc-beneficiu a fiecărei metode diagnostice și terapeutice. Ghidurile nu înlocuiesc tratatele de specialitate. Implicațiile legale ale ghidurilor medicale au fost discutate anterior.

În ultimii ani Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) ca și alte societăți și organizații au elaborat un număr mare de ghiduri și documente ale comisiilor de experți. Datorită impactului asupra practicii medicale, criteriile de calitate în prezentarea ghidurilor au fost stabilite astfel încât deciziile medicale să fie cât mai clare utilizatorului. Recomandările pentru formularea și emiteria ghidurilor și documentelor ale comisiilor de experți ESC pot fi găsite pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>).

Pe scurt, experții în domeniu sunt selectați și realizează o sinteză comprehensivă a dovezilor publicate referitoare la tratamentul și/sau prevenția unei patologii date. O evaluare critică a procedurilor diagnostice și terapeutice se face incluzând aprecierea raportului risc-beneficiu. Estimările altor societăți referitoare la obiectivele urmărite sunt luate în considerare, atunci când ele există. Nivelul dovezilor și clasa de recomandare a anumitor opțiuni terapeutice sunt evaluate conform unei scale predefinite rezumată în Tabelele 1 și 2.

Experții implicați în redactare au menționat toate situațiile care pot fi percepute ca și surse reale sau potențiale de conflict de interese. Aceste declarații sunt păstrate de către European Heart House, sediul ESC. Orice schimbare legată de conflictul de interese ce poate apărea pe parcursul redactării trebuie notificată la ESC. Raportul Grupului de lucru a fost în întregime susținut financiar de către ESC și a fost dezvoltat fără nicio implicare a industriei.

Comitetul ESC pentru ghiduri de practică (CPG) supraveghează și coordonează realizarea noilor ghiduri și a documentelor comisiilor de experți. Comitetul este de asemenea responsabil pentru procesul de aprobare al ghidurilor și documentelor comisiilor de experți. Odată finalizat documentul și aprobat de toți experții este înaintat specialiștilor din afara grupului pentru trecere în revistă. Documentul este revizuit și aprobat final de CPG, iar ulterior este publicat.

După publicare, diseminarea mesajului este de importanță majoră. Versiunile de buzunar și cele care pot fi descărcate în format digital sunt foarte utile pentru aplicarea în practică. Unele rapoarte au arătat că uneori utilizatorii nu au la cunoștință existența ghidurilor sau nu le transpun în practică, de aceea programele de implementare ale noilor ghiduri reprezintă o parte importantă din cadrul procesului de diseminare a informației. ESC organizează reuniuni pentru a direcționa informația către societățile naționale membre și liderii de opinie din Europa. Odată ce ghidurile au fost aprobate de către membrii Societății Europene de Cardiologie și traduse în limbile naționale pot avea loc de asemenea reuniuni pentru implementarea lor la nivel național. Programele de implementare sunt necesare deoarece s-a demonstrat că în acest mod, practica medicală poate fi favorabil influențată.

Astfel, sarcina de a scrie ghidurile sau documentele comisiilor de experți acoperă nu numai integrarea celor mai recente cercetări dar și crearea unor metode educaționale și programe de implementare pentru recomandări. Legătura dintre cercetarea clinică, scrierea ghidurilor și implementarea lor în practică poate fi desăvârșită numai atunci când se face o urmărire a registrelor pentru a verifica că practica din viața reală este în concordanță cu recomandările ghidurilor. Ghidurile și recomandările ar trebui să îi ajute pe medici în luarea deciziilor medicale de zi cu zi. Cu toate acestea, ultima opinie privind îngrijirea unui pacient trebuie făcută de medic în conformitate cu particularitățile acestuia.

Tabel 1. Clase de recomandare

Clasa I	Dovezi și/sau acord general că un anumit tratament sau procedură este benefic, util și eficient
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau o divergență de opinie privind utilitatea/eficiența unui tratament sau proceduri
Clasa IIa Clasa IIb	Ponderea dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/eficienței Utilitatea/eficiența sunt mai puțin admise de dovezi/opinii
Clasa III	Dovezi sau acord general că tratamentul sau procedura nu este util/eficient și în unele cazuri poate fi dăunător

Tabel 2. Nivele de evidență

Nivel de evidență A	Date obținute din multiple studii clinice randomizate sau meta-analize
Nivel de evidență B	Date obținute dintr-un singur studiu clinic randomizat sau din studii ample nerandomizate
Nivel de evidență C	Consens al opiniilor experților și/sau studii mici, studii retrospective sau registre

Introducere

Stimularea cardiacă a fost utilizată în tratamentul bradiaritmiei de mai bine de 50 de ani, în acest timp atât practica medicală cât și o cercetare amanunțită i-au dovedit eficacitatea obiectivă în ceea ce privește parametrii care includ calitatea vieții pacientului, morbiditatea și mortalitatea. Nu poate fi niciun dubiu că tehnologia a progresat foarte mult în această perioadă. 1-4

Astăzi, datorită progreselor în microelectronică, dispozitivele sunt mai mici, opțiunile de programare sunt mai extinse iar electrozii de stimulare sunt mai subțiri dar mai rezistenți ca înainte. Toate aceste progrese în hardware și software, au ținut spre scopul principal de corectare adecvată a tulburărilor de ritm și de conducere simulând cât mai fidel posibil ritmul natural al inimii pentru o performanță cardiacă optimă și minimalizarea efectelor adverse. În plus creșterea longevității dispozitivelor și eliminarea complicațiilor majore și minore legate de această terapie au fost de asemenea obiective constante ale producătorilor și medicilor.

În ultimii 12 ani, stimularea electrică a progresat și mai mult în domeniul resincronizării ventriculare ca și terapie complementară pentru pacienții cu insuficiență cardiacă refractară la tratament și întârziere de conducere ventriculară. Trebuie amintit că stimularea cardiacă pentru bradiaritmii cât și terapia de resincronizare cardiacă au fost pentru prima dată utilizate în Europa.^{4,5,264, 265}

Ghidul pentru utilizarea adecvată a dispozitivelor de stimulare, prezentat în acest document, la inițiativa Societății Europene de Cardiologie și a EHRA, are ca scop prezentarea pentru prima dată în Europa a unei imagini de ansamblu a specialiștilor în acest domeniu. Ghidul acoperă două arii de interes: prima include stimularea permanentă în bradiaritmii, sincopă și alte afecțiuni specifice, în timp ce a doua se referă la resincronizarea ventriculară ca o terapie complementară la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Stimularea în bradiaritmii, sincopă și alte condiții specifice

Recomandările stimulării în bradiaritmii au fost inițial bazate pe o cercetare extinsă în literatură, pentru obține-

rea unor concluzii bazate pe dovezi. Acolo unde datele din literatură lipsesc, mai ales referitor la afecțiunile în care nici o altă terapie nu poate substitui stimularea cardiacă, recomandările se bazează pe consensul specialiștilor. Ghidurile următoare fac referire la pacienții care au tulburări permanente și ireversibile ale sistemului de generare și conducere a stimulului electric cardiac. Textul care urmează se referă la faptul că decizia de implant depinde de judecata corectă a medicului care trebuie să determine dacă afectarea este permanentă și ireversibilă.

Când situația este considerată a fi total reversibilă, de exemplu, în cazul efectelor medicamentelor (intoxicație digitalică), al tulburărilor electrolitice, sau cel mai probabil reversibilă, cum ar fi inflamația sau boala cardiacă ischemică, bradiaritmia trebuie tratată inițial fără implantarea permanentă a unui dispozitiv. Desigur, în practica de zi cu zi, natura tulburărilor de ritm și conducere este adesea ambiguă și reversibilitatea afecțiunii este neclară.

Așa cum este menționat mai sus, scopul acestor ghiduri este utilizarea adecvată a stimulatorilor la pacienții cu bradiaritmii. De sigur, activitatea comitetului ar fi incompletă dacă s-ar limita doar la recomandările privind indicațiile stimulării și nu ar include considerațiile stimulării specifice fiecărui caz. A fost considerat esențial să se discute și modurile de stimulare pentru fiecare situație.

Pe de altă parte, comitetul a decis că documentul nu trebuie să includă recomandări referitoare la alegerea sondelor de stimulare, extragerea sau înlocuirea lor. Aceste aspecte urmează a fi acoperite de documente ulterioare ale EHRA.

Terapia de resincronizare cardiacă

Stimularea cardiacă văzută ca o terapie complementară pentru insuficiența cardiacă a început să fie subiectul cercetărilor științifice încă de la începutul anilor 1990. Prima modalitate de stimulare examinată a fost cea bicamerală cu interval atrioventricular (AV) scurt, la pacienții cu insuficiență cardiacă dar fără indicații clasice de stimulare. Primele studii în aceste cazuri au evidențiat rezultate promițătoare. S-au obținut ameliorări acute și pe termen scurt prin optimizarea umplerii ventriculare stângi și reducerea regurgitării mitrale pre-sistolice. Din păcate, rezultatele inițiale nu au fost confirmate de studiile urmă-

toare și speranțele inițiale legate de stimularea bicamerală cu interval AV scurt la pacienții cu insuficiență cardiacă nu au fost confirmate.

În contrast, stimularea atrio-biventriculară la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică și tulburări de conducere intra- sau interventriculară s-a dovedit a fi benefică. În ultimul deceniu, s-au efectuat studii ce au stabilit o bază teoretică pentru această nouă terapie și au ajuns la anumite concluzii privind importanța resincronizării, având ca urmare îmbunătățirea simptomelor, morbidității și a mortalității la acești pacienți.

Acest document prezintă recomandările comitetului privind indicațiile terapiei de resincronizare cardiacă bazate pe cele mai recente studii.

1. Stimularea în aritmii

1.1. Boala de nod sinusal

Boala de nod sinusal (BNS), cunoscută și ca sindromul de nod sinusal bolnav, desemnează un spectru de disfuncții sinoatriale care variază de la obișnuita bradicardie sinusală benignă până la oprire sinusala sau așa numitul sindrom bradicardie-tahicardie.⁶ Acesta din urmă se caracterizează prin dezvoltarea de tahiaritmii paroxistice atriale la pacienții cu bradicardie sinusală sau bloc sinoatrial. Unii pacienți cu episoade frecvente, repetitive, îndelungate de tahicardie sau cu fibrilație atrială (FA) pot prezenta o remodelare a miocardului atrial, incluzând regiunea sinoatrială și sunt predispuși la embolii sistemice.⁷

La pacienții cu bloc sinusal, poate exista un ritm de scăpare ectopic atrial sau joncțional. Unii pacienți cu FA susținută sau flutter pot avea o disfuncție de nod sinusal subiacentă care devine evidentă după cardioversia tahiaritmiei atriale. O alta manifestare a bolii de nod sinusal este lipsa unui răspuns cronotropic inadecvat la efort. BNS, ca o entitate clinică, cuprinde nu numai tulburările de formare a impulsului sinusal sau de conducere a acestuia în atriu drept și anomalii fiziologice mult mai extinse ce reprezintă substratul dezvoltării tahiaritmiilor atriale. În plus, unii pacienți cu semne de disfuncție sinusală pot prezenta de asemenea anomalii de conducere AV.

Studiile adecvate care să definească baza structurală a sindromului de nod sinusal bolnav și a variatelor manifestări clinice și electrocardiografice lipsesc. Studiile viitoare trebuie să compare schimbările structurale în regiunea sinoatrială la pacienții cu diverse forme de boală de nod sinusal, care altfel au cord normal, cu grupuri de control având vârstă și sex similar. Este speculativ să se atribuie o interpretare patologică specifică modificărilor structurale observate în rapoartele de necropsie ale pacienților prezentând boală de nod sinusal. Studiile efectuate pe regiunea nodului sinusal nu constituie o sarcină simplă datorită complexității acestei regiuni.⁸ Țesutul nodului sinusal este larg răspândit la joncțiunea dintre vena cavă superioară și atriu drept, ceea ce probabil implică faptul că pentru dezvoltarea semnificativă a unei boli de nod sinusal este necesară o dispoziție arhitecturală atrială haotică.

Cel mai dramatic simptom al bolii este sincopa sau presincopa datorită blocului sinusal sau sinoatrial care pot fi și de natură reflexă.⁹

Pauzele sinusale pot fi uneori urmate de tahiaritmii care pot fi suficient de rapide pentru a prelungi hipotensiunea, cauzând sincopă sau amețeală. În afară de acestea, nu este neobișnuit ca simptomele să se limiteze la oboseală sau dispnee, reducerea capacității de efort, afectare cognitivă ca o consecință a bradicardiei excesive (<40 b.p.m.) și incompetență cronotropă.^{10,11} Ultima situație se caracterizează prin inadaptarea frecvenței cardiace la efort fizic și este în general definită ca incapacitatea de a atinge 85% din frecvența cardiacă maximă corespunzătoare vârstei.^{10,11}

Diagnosticul bolii de nod sinusal se bazează pe corelarea simptomelor cu o varietate de aspecte electrocardiografice. La unii pacienți cu sincopă de etiologie necunoscută, substratul mecanismului este o disfuncție paroxistică simptomatică a nodului sinusal care însă nu poate fi evidențiată cu ușurință prin metoda convențională de monitorizare Holter pe 24 sau 48 de ore. La asemenea pacienți, implantarea unui sistem de tip „loop recorder” poate fi singura cale de diagnosticare corectă. Trebuie de asemenea luată în considerare interacțiunea dintre sindromul de nod sinusal bolnav și sincopa neurocardiogenă. În comparație cu sincopa cauzată de o pauză prelungită ce urmează opririi unei tahicardii în cazul sindromului braditahicardie, marea majoritate a altor sincope se datorează sau sunt favorizate de un reflex anormal. Mai mult, dacă o bradicardie persistentă poate defini net sindromul de nod sinusal bolnav, semnificația bradicardiei intermitente și a blocului sinusal devin însă neclare. Desigur, același eveniment (bloc sinusal intermitent) poate fi diagnosticat de un medic ca sindrom intermitent de nod sinusal bolnav și de un alt medic ca răspuns cardioinhibitor mediat nervos. În general, aceeași sincopă este diagnosticată ca fiind de natură neurogenă dacă nu este documentată, în timp ce în condițiile documentării întâmplătoare a unei pauze, este diagnosticată ca sindrom de nod sinusal bolnav.

Evaluarea electrofiziologică a funcției nodului sinusal include măsurarea timpului corectat de recuperare a nodului sinusal (SNRTC) și timpul de conducere sinoatrială. Este dincolo de scopul acestor ghiduri să revizuiască sensibilitatea, specificitatea și acuratețea diagnostică variatelor valori normale care au fost propuse de-a lungul a 25 de ani pentru cei doi parametrii.

1.1.1. Indicații de stimulare în boala de nod sinusal

Odată ce BNS, moderată sau severă, a fost diagnosticată, apare întrebarea dacă este necesară implantarea permanentă a unui stimulator sau nu. Experiența îndelungată împreună cu mai multe studii, au demonstrat că stimularea în BNS contribuie mai mult la ameliorarea simptomelor și reducerea episoadelor de FA¹²⁻¹⁶ decât la reducerea mortalității la acești pacienți.¹⁷⁻¹⁹

Indicațiile stimulării în BNS, bazate pe dovezile disponibile în literatură sunt prezentate în Tabelul 1.1.1. Este important de observat că atunci când BNS este diagnosticată, tahiaritmiile sunt probabile, chiar dacă ele nu au fost înregistrate, astfel încât pe lângă stimulare, ar trebui acordată o atenție considerabilă anticoagularii orale atât timp cât aceasta nu este contraindicată.²⁰

Tabelul 1.1.1 Recomandările stimulării cardiace în boala de nod sinusal

Indicația clinică	Recomandări	Nivel de evidență
1.Boala de nod sinusal manifestată ca și bradicardie simptomatică cu sau fără tahicardie dependentă asociată. Corelația dintre simptome și ritm trebuie să fie: apărută spontan indusă medicamentos atunci când lipsește alternativa la acesta 2.Sincopă cu boală de nod sinusal, fie produsă spontan sau indusă în cadrul studiului electrofiziologic 3.Boala de nod sinusal manifestată ca incompetență cronotropică simptomatică: produsă spontan indusă medicamentos atunci când lipsește alternativa la acesta	Clasa I	C
1.Boală simptomatică de nod sinusal, care este fie spontană sau indusă de un medicament pentru care nu există alternativă, dar nu există documentată o corelație între ritm și. Frecvența cardiacă ar trebui să fie <40 bpm. 2.Sincopă fără nici o explicație dar însoțită de modificări electrofiziologice (SNRTC>800ms).	Clasa Iia	C
1.Pacienți cu boală de nod sinusal minim simptomatică, frecvență cardiacă diurnă de repaus <40 b.p.m. și fără evidență a unei incompetențe cronotropice	Clasa Iib	C
1.Boală de nod sinusal fără simptome inclusiv medicamentelor bradicardizante 2.Evidențe ECG ale disfuncției de nod sinusal cu simptome nedatorate direct sau indirect bradicardiei 3.Disfuncție simptomatică de nod sinusal în care simptomele pot fi atribuite unei medicații neesențiale	Clasa III	C

Când BNS este diagnosticată, tahiaritmiile atriale sunt probabile, chiar dacă nu sunt înregistrate momentan, implicând necesitatea luării în considerare a unui tratament anticoagulant.

1.1.2. Alegerea modului de stimulare la pacienții cu boală de nod sinusal

În ultimele două decenii, numeroase studii clinice precum și dezvoltarea dispozitivelor de stimulare, au îmbunătățit cunoștințele și au extins posibilitățile pentru stimularea optimă la pacienții cu sindrom de nod sinusal bolnav. Principalele obiective ale acestor studii comparând stimularea cu componentă atrială versus cea pur ventriculară, au fost: mortalitatea, FA, frecvența episoadelor tromboembolice, atacul vascular crebral, insuficiența cardiacă, sindromul de pacemaker și calitatea vieții pacientului.

Primul studiu randomizat adresat acestor aspecte a fost realizat de Andersen et al.²¹ S-au studiat 225 de pacienți cu boală de nod sinusal și conducere AV intactă, care au fost randomizați pentru stimularea atrială versus cea ventriculară. La sfârșitul unei perioade de 5.5 ani, pacienții stimulați în mod AAI au avut o incidență scăzută a FA, a evenimentelor tromboembolice, insuficienței cardiace, mortalității cardiovasculare și a mortalității totale, în comparație cu cei stimulați în mod VVI. Două aspecte au fost unice în legătură cu acest studiu: a fost singurul studiu randomizat care a comparat pe o perioadă îndelungată stimularea pură AAI și VVI și a fost de asemenea singurul studiu care a demonstrat un beneficiu net în termenii tuturor parametrilor clinici urmăriți și în primul rând al mortalității pentru pacienții cu stimulare atrială.

Următoarele studii au examinat rolul stimulării VVI comparat cu modul DDD. Lamas et al.,²² în studiul

„Pacemaker Selection in the Elderly trial” (PASE), a evaluat 407 pacienți stimulați pentru variate indicații, incluzând 175 suferind de BNS. Toți pacienții au primit un sistem bicameral cu adaptare de frecvență care a fost programat fie în mod VVIR sau DDDR și au fost evaluați prospectiv pe o perioadă de 2.5 ani. Rezultatele nu au arătat o diferență statistic semnificativă între cele două modalități de stimulare cu privire la incidența episoadelor tromboembolice, AVC, FA sau a calității vieții pacientului. S-a observat o tendință nesemnificativă în favoarea stimulării cu componentă atrială în subgrupul cu boală de nod sinusal. Pe de altă parte urmărirea scurtă a acestui studiu, ponderea foarte mare de crossover între stimularea VVIR și DDIR precum și problema analizei „intention to treat” trebuie să fie luate în considerare.

Studiul „Canadian Trial of Physiological Pacing” (CTOPP),²³ un studiu randomizat și prospectiv, a comparat rezultatele clinice a 2568 de pacienți care au fost randomizați pentru stimulare cu componentă atrială versus ventriculară pe o perioadă medie de urmărire 3.5 ani. Studiul nu a evidențiat nicio diferență semnificativă între cele două grupuri de tratament privind incidența AVC, a decesului sau a spitalizării pentru insuficiența cardiacă. Cu toate acestea, după 2 ani de urmărire, stimularea fiziologică a fost asociată cu o reducere relativă de risc de 18% în dezvoltarea fibrilației atriale cronice. Subgrupul de pacienți stimulați pentru disfuncție de nod sinusal nu a avut nicio tendință de beneficiu în ceea ce privește mortalitatea sau incidența AVC.

În fine, studiul „Mode Selection Trial” (MOST)²⁴ privind disfuncția de nod sinusal, a evaluat 2010 pacienți supuși stimulării aleatorii DDDR sau VVIR pe o perioadă medie de 2.7 ani. Nu au fost evidențiate diferențe statistice semnificative între cele două grupuri privind incidența morții sau a AVC, dar s-a observat o reducere cu 21% a riscului de FA, o reducere cu 27% a riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă și o calitate mai bună a vieții la pacienți stimulați în mod DDDR comparativ cu cei stimulați în mod VVIR. O observație importantă a fost aceea că dintre pacienții randomizați inițial pentru stimulare VVIR, 37,7% au fost trecuți ulterior la stimulare DDDR cel mai frecvent datorită apariției sindromului de pacemaker.

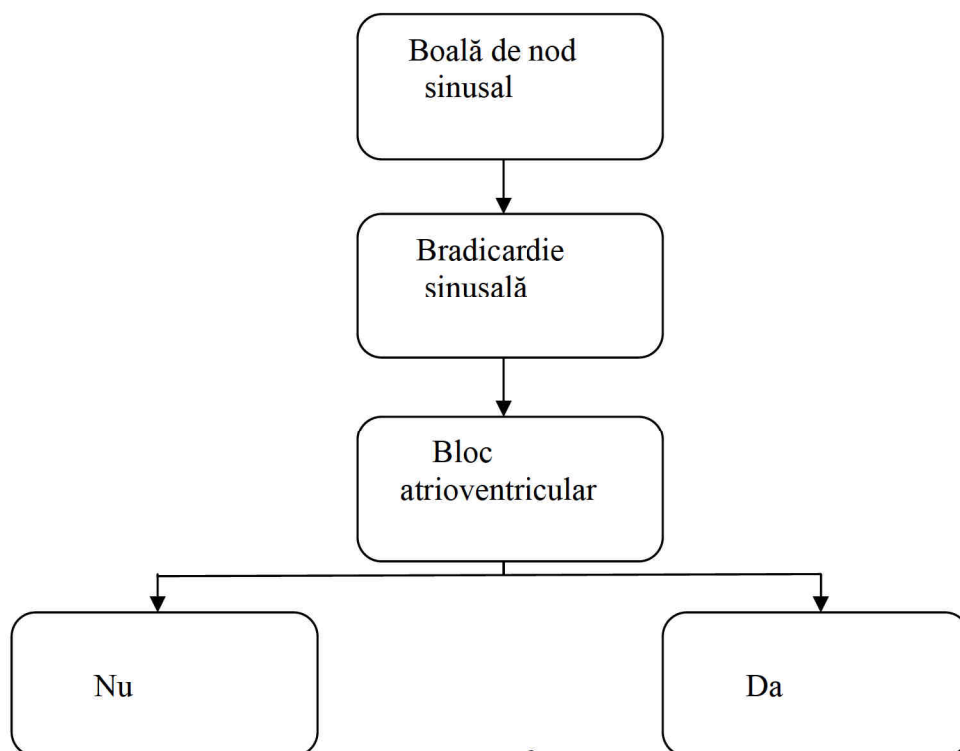
Apariția tahiaritmiei atriale dependente sau nu de bradicardie poate cauza simptome și ca urmare poate fi luată în considerare ca și indicație de stimulare. În cazul tahiaritmiilor atriale dependente de bradicardie, caracteristice sindromului de nod sinusal, s-a dovedit că stimularea poate fi eficientă în prevenirea acestora. Acest aspect a fost observat în primul studiu danez²¹ și reconfirmat de rezultatele CTOPP²³, MOST,²⁴ și de studiul pilot DANPACE.²⁵ Atunci când aritmiile atriale nu sunt suprimate prin simpla creștere a frecvenței atriale atât în repaus cât și la efort, dacă este necesar, modelele recente de stimulare oferă o multitudine de algoritmi preventivi și terapeutici antitahicardie atrială, demonstrați a avea beneficii la anumiți pacienți. Pe de altă parte, studiile clinice disponibile²⁶⁻³¹ nu au dovedit eficacitatea lor în cadrul întregii populații cu BNS. Acest aspect poate fi complicat de utilizarea medicamentelor de clasa I sau a amiodaronei, care nu numai că afectează automatismul nodului sinusal, dar și deprimă conducerea intraatrială având un efect proaritmie potențial.

Însumând rezultatele studiilor randomizate, prospective de mai sus, ca și ale altor două rapoarte de sinteză,^{32,33} putem concluziona că la pacienții cu BNS inci-

dența FA este mai scăzută la cei ce beneficiază de o stimulare atrială sau bicamerală decât la cei tratați doar prin stimulare ventriculară. Pe lângă aceasta, într-o sinteză Cochrane care include cinci studii paralele și 26 de studii cu grup control încrucișate randomizate, se evidențiază o tendință statistic semnificativă în favoarea stimulării bicamerale în ce privește capacitatea de efort și a sindromului de pacemaker.³⁴

Pe de altă parte, în ceea ce privește AVC-ul, insuficiența cardiacă și mortalitatea, constatările sunt contradictorii și nu pot fi trase concluzii privind stimularea cu componentă atrială versus cea ventriculară.

Selecția stimulării în BNS trebuie întotdeauna să depindă de simptome, deși acestea se extind de la sincopă și amețeală până la includerea stărilor de indispoziție, unele induse medicamentos, și a palpitațiilor. Selecționarea modului de stimulare și a dispozitivului sunt mai complexe, dar tendința este spre alegerea stimulării bicamerale cu minimalizarea stimulării ventriculare drepte (pentru a evita modificările induse de desincronizarea ventriculilor ca rezultat al inițializării depolarizării în apexul ventriculului drept), a modulării frecvenței (RR) și a unei multitudini de algoritmi antitahicardici posibil combinați cu stimularea atrială la nivel septal mai degrabă decât auricular. (Figura 1). Totuși, nu există date consistente obținute în urma unor studii randomizate care să susțină folosirea de situsuri alternative de stimulare atrială, stimulare atrială dreaptă multisite, a unei stimulări biatriale la pacienții cu BNS. Stimularea ventriculară singură nu mai este recomandată și mai mult decât atât, stimularea bicamerală mărește calitatea și speranța de viață, la un cost considerat în general acceptabil.³⁴ Cu privire la alegerea implantării unui stimulator AAI sau DDD trebuie luat în considerare faptul că, deși DDD este mai scump există posibilitatea redusă (incidență anuală de ~1%) de apariție a unui BAV.^{35,36}



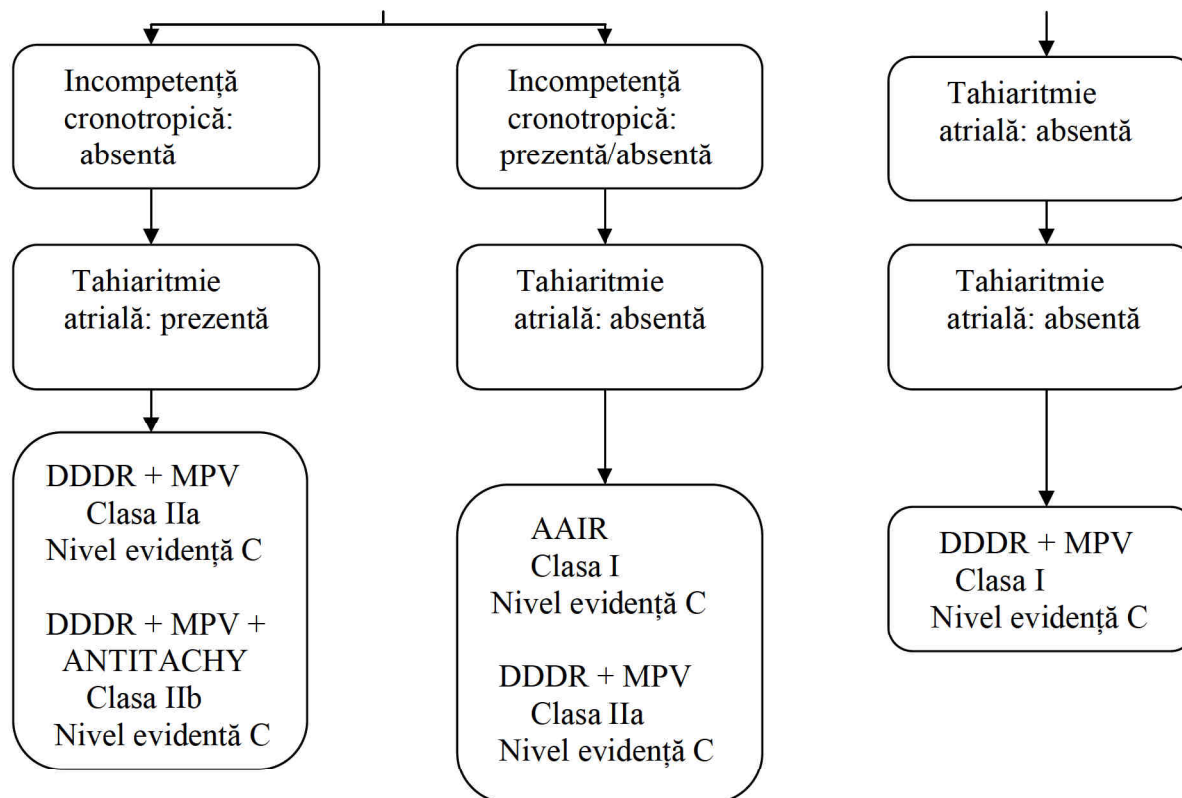


Figura 1. Selectarea modului de stimulare în BNS

ANTITACHY= algoritmi antitahicardici în pacemaker; MPV= minimalizarea stimulării în ventriculi. Notă: În BNS, modurile VVIR și VDDR sunt considerate nepotrivite și nu sunt recomandate. Unde există bloc atrioventricular, AAIR este considerat inadecvat

1.2. Tulburări de conducere atrioventriculară și intraventriculară

În blocul atrioventricular (AV), activarea atrială este condusă la ventriculi cu o întârziere sau nu este condusă deloc, într-o perioadă în care calea de conducere AV (nodul AV sau sistemul His-Purkinje) nu se așteaptă să fie în perioadă refractară. Tradițional, pe baza criteriilor electrocardiografice, BAV este clasificat în BAV de gradul întâi, doi sau trei și depinzând de locul întârzierii conducerii se vorbește de BAV supra-Hisian, intra-Hisian sau infra-Hisian.

În BAV de grad I, fiecare stimul atrial este condus la ventriculi dar intervalul PR este prelungit >200ms. Întârzierea conducerii poate avea loc fie la nivelul nodului AV sau în sistemul His-Purkinje. Dacă QRS este îngust, întârzierea conducerii este la nivelul nodului AV sau rareori în fascicolul His. Dacă QRS este larg, întârzierea conducerii poate fi atât în nodul AV cât și în sistemul His-Purkinje, în acest caz localizarea cu precizie poate realiza numai printr-o electrogramă de fascicul His.

Un BAV de grad II se caracterizează prin faptul că unul sau mai mulți stimuli atriali nu sunt conduși la ventricul. Blocul se divide în tipul I, Wenckebach sau Mobitz I și tipul II sau BAV Mobitz II. În tipul I, electrocardiograma arată o creștere progresivă a intervalului PR până când un stimul atrial nu mai este condus la ventricul. Adesea, creșterea intervalului PR este discretă în ultimele cicluri cardiace dinaintea unei P blocate și poate fi recunoscută prin comparație cu cel mai scurt interval PR care de obicei urmează unda P blocată. Întârzierea este de obicei la nivelul nodului AV și deteriorarea la un BAV de grad mare este rară. Pe de altă parte, în cazul unui

complex QRS larg este necesar un studiu electrofiziologic pentru a localiza nivelul blocului. În tipul II de BAV, cu condiția existenței unui ritm sinusal normal, intervalul PR este constant înainte și după unda P blocată. În acest tip, conducerea este blocată la nivelul sistemului His-Purkinje, mai ales în cazul complexului QRS lărgit.

În BAV complet (grad III), nici un stimul atrial nu este condus la ventriculi iar aceștia se depolarizează printr-un ritm de scăpare ventriculară. Deși frecvența ritmului de scăpare poate avea semnificație pentru apariția simptomelor, localizarea centrului de descărcare este de importanță majoră (ex. în nodul AV, intra- sau infra-hisian).

BAV a fost prima indicație de stimulare și astăzi rămâne unul dintre cele mai comune motive de implantare de stimulator. Totuși, datorită lipsei unor studii extinse, comparative și randomizate, încă există unele întrebări referitoare la indicația de stimulare, altele referitoare la modul de stimulare și numeroase probleme în ce privește locul de implantare a sondelor de stimulare. Decizia implantării unui stimulator se bazează, într-o mare măsură, pe prezența simptomelor legate în mod direct de bradycardia cauzată de BAV. Situația devine chiar mai complexă dacă tulburarea de conducere este intermitentă. În asemenea situații informațiile oferite de ECG-ul de suprafață sunt limitate și este necesară o monitorizare Holter pe 24 de ore sau chiar mai mult, folosirea unui „loop recorder” extern sau implantabil.

1.2.1. Indicații de stimulare

În caz de BAV complet, există mai multe studii nerandomizate care demonstrează că stimularea perma-

nență îmbunătățește supraviețuirea mai ales la pacienții care au prezentat episoade de sincopă.³⁷⁻⁴² În BAV de grad II, tipul I, indicațiile de stimulare permanentă sunt controversate, cu excepția situației în care întârzierea conducerii apare sub nodul AV sau dacă există simptome.^{43,44} Pe de altă parte, unii autori sugerează că implantarea stimulatorului trebuie luată în considerare și în absența simptomatologiei asociată bradicardiei sau a unei boli organice cardiace, din cauză că supraviețuirea este semnificativ mai bună pentru pacienții stimulați în cazul vârstnicilor asimptomatici când tipul I de BAV grad II are loc în timpul zilei.⁴⁵

În tipul II al BAV de grad II, mai ales când apar complexe QRS lărgite, progresia spre dezvoltarea unui bloc total și apariția simptomelor este frecventă;^{43,46,47} stimularea fiind recomandată. La pacienții cu BAV de grad I, nu este recomandată stimularea cardiacă decât doar dacă intervalul PR nu se adaptează frecvenței cardiace din timpul efortului și este suficient de lung (de obicei >300ms) să cauzeze simptome datorită umplerii ventriculare stângi inadecvate sau datorită creșterii presiunii datorită faptului că sistola atrială stângă se produce aproape sau simultan cu sistola ventriculară precedentă. În astfel de situații, studii mici necontrolate au arătat o îmbunătățire a simptomelor.^{48,49}

Trebuie subliniat faptul că înaintea deciziei de stimulare permanentă este necesar să se verifice dacă reversibi-

litatea BAV, cum ar fi în cazul unui infarct miocardic acut, dezechilibru electrolitic, medicației care poate fi întreruptă (digoxină, blocante ale canalelor de calciu de tipul non-dihidropiridinelor, beta-blocante și altele), apneei de somn, hipotermiei perioperatorii, inflamației sau vagotoniei datorită unor factori ce pot fi evitați.

1.2.2. Blocul atrioventricular dobândit în situații speciale

BAV distal poate fi observat în timpul efortului și, dacă nu este datorat ischemiei, este probabil cauzat de lezarea sistemului His-Purkinje având un prognostic nefavorabil.^{50,51} În acest caz, este recomandată stimularea permanentă cum este și în cazul pacienților ce suferă de o boală degenerativă progresivă ca amiloidoză, sarcoidoză sau boală neuromusculară.⁵²⁻⁵⁸ Stimularea este de asemenea recomandată la pacienții care dobândesc BAV permanent în urma unei complicații a unei proceduri de ablație transcater, deși nu există studii controate ce evidențiază acest aspect.^{59,60} Este recomandată stimularea și la pacienții ce dobândesc BAV după chirurgia de valve cardiace pentru că progresia lui este impredictibilă (Tabelul 1.2.1).⁶¹ BAV congenital, BAV post infarct miocardic și BAV datorat tonusului vagal crescut sunt discutate în secțiuni separate.

Tabel 1.2.1 Recomandări pentru stimulare în blocul atrioventricular dobândit

Indicație clinică	Recomandări	Nivel de evidență
1. BAV cronic simptomatic de grad trei sau doi (Mobitz I sau II)	Clasa I	C
2. Boli neuromusculare (ex. distrofie musculară miotonică, sindromul Kearns-Sayre, etc.) cu BAV de grad doi sau trei ⁵²⁻⁵⁸	Clasa I	B
3. BAV grad doi sau trei (Mobitz I sau II): (i) după ablația transcater a joncțiunii atrioventriculare (ii) după operație valvulară când blocul nu se soluționează	Clasa I	C
1. BAV asimptomatic de grad doi sau trei (Mobitz I sau II)	Clasa IIa	C
2. BAV prelungit de grad I simptomatic		
1. Boli neuromusculare (ex. distrofie musculară mitonică, sindromul Kearns-Sayre, etc.) cu BAV de grad I ⁵²⁻⁵⁸	Clasa IIa	C
1. BAV de grad I asimptomatic	Clasa IIb	B
2. Bloc de gradul II Mobitz I asimptomatic cu conducere supra-Hisiană		
3. BAV presupus a se vindeca		
	Clasa III	C

1.2.3. Stimularea în blocul cronic bifascicular și trifascicular

Termenul de „bloc bifascicular” se referă la un aspect electrocardiografic de bloc complet de ramură dreaptă cu bloc fascicular anterior sau posterior sau a unui bloc complet de ramură stângă. Termenul de „bloc trifascicular” înseamnă o conducere încetinită în toate cele trei ramuri, în același timp sau la momente diferite, deși el este folosit pentru a descrie un bloc bifascicular asociat cu BAV de grad I. Termenul de „bloc de ramură alternant” se referă la aspectul electrocardiografic demonstrând blocul tuturor celor trei ramuri pe același traseu ECG sau pe trasee ECG succesive. Prevalența blocului de ramură

crește odată cu vârsta și este estimată la ~1% din populația >35 ani,^{62,63} în timp ce la vârsta de 80 de ani este ~17%.⁶⁴ În plus, se știe că pacienții cu bloc de ramură au asociate și alte afecțiuni cardiace, în principal boală coronariană sau hipertensivă, care explică rata mare de mortalitate (2-14%), în rândul acestora.⁶⁵⁻⁶⁸ Sincopa este frecventă de obicei la pacienții cu conducere întârziată în fasciculele ramurilor stângi sau drepte, deși riscul apariției unui BAV de grad înalt variază. Incidența anuală a dezvoltării unui BAV de grad înalt la pacienții neselectați este estimată la 1-4%,^{65,68-71} deși sincopa a fost evidențiată ca fiind singurul factor predictiv. Incidența anuală a dezvoltării unui BAV de grad înalt este de 5-11% la

pacienții cu sincopă, și doar 0,6-0,8% la pacienții fără sincopă.⁶⁶⁻⁷²

1.2.4. Indicații de stimulare

La pacienții fără sincopă, rata de progresie spre dezvoltarea unui BAV de grad înalt este scăzută și nu există o tehnică noninvasivă cu valoare predictivă înaltă. Rezultatele studiilor utilizând evaluarea electrofiziologică, au arătat că existența unui interval HV >100ms sau apariția unui bloc intra- sau infra-Hisian în timpul stimulării atriale la o frecvență <150 bpm sunt înalt predictive pentru dezvoltarea unui BAV avansat, dar prevalența acestor rezultate este scăzută și ca urmare sensibilitatea lor este mică.^{71,73-75} Astfel, la pacienții asimptomatici cu bloc bifascicular sau trifascicular, stimularea permanentă este considerată necesară numai la cei care prezintă BAV intermitent de grad II sau III sau semne de tulburări grave de conducere mai jos de nivelul nodului AV (HV >100 ms, sau bloc intra- sau infra-Hisian în timpul stimulării atriale rapide) în timpul unui studiu electrofiziologic efectuat pentru un alt motiv. Nu este cunoscut dacă, dincolo de prevenirea simptomelor ulterioare, stimularea îmbunătățește rata supraviețuirii la acești pacienți.^{66,71, 76}

La pacienții cu sincopă și bloc de ramură, demonstrarea anomaliilor permanente de conducere la nivelul sistemului His-Purkinje este un predictor al dezvoltării BAV stabil la 87% dintre pacienți.⁷⁷⁻⁷⁹ Acești pacienți ar trebui stimulați permanent (Clasa I, nivel de evidență

C). La pacienții cu bloc de ramură și studiu electrofiziologic normal, utilizarea unui „loop recorder” implantabil a arătat că cele mai multe episoade sincopale repetate se datorează unor episoade lungi de asistolie, în principal atribuibile unui BAV paroxistic.⁸⁰ Datorită incidenței crescute pe termen scurt a BAV la pacienții cu sincopă și bloc de ramură care au un timp normal de conducere HV, o strategie acceptabilă poate fi cea de implantare a unui pacemaker decât a unui „loop recorder” (Clasa IIa, nivel de evidență C). Un studiu electrofiziologic este normal în absența unuia dintre aspectele următoare: (i) timp anormal de recuperare a nodului sinusal; (ii) interval HV de bază ≥ 70 ms; (iii) bloc His-Purkinje de grad II sau III demonstrat în timpul stimulării atriale, sau bloc His-Purkinje de grad înalt provocat prin administrare intravenoasă de ajmalină; (iv) inducerea unei tahicardii ventriculare monomorfe susținute prin stimulare electrică programată; (v) inducerea unei tahicardii supraventriculare rapide, instabilă hemodinamic, în mod particular dacă sunt reproduse simptomele spontane.

În final, trebuie precizat că pacienții cu boli neuromusculare și orice grad de bloc fascicular, cu sau fără simptome, pot beneficia de cardiostimulare considerând progresia impredictibilă a tulburării de conducere AV.⁵²⁻⁵⁸

Selecția modului de stimulare în blocul bifascicular și trifascicular este rezumat în Figura 2 (vezi și Tabelul 1.2.2).

Tabel 1.2.2 Recomandări pentru stimulare cardiacă în blocul cronic bifascicular și trifascicular

Indicație clinică	Recomandări	Nivel de evidență
1. BAV intermitent de grad III 2. BAV de grad II Mobitz II 3. Bloc de ramură alternant	Clasa I	C
1. Identificarea la studiu electrofiziologic al unui interval HV marcat prelungit (≥ 100 ms) sau unui bloc infra-Hisian la pacienți asimptomatici 2. Sincopă nedemonstrată a fi cauzată de BAV când alte cauze plauzibile îndeosebi tahicardia ventriculară au fost excluse ^{66,69,71,74,76,78,79}	Clasa IIa	B
3. Boli neuromusculare (ex. distrofie musculară mitonică, sindromul Kearns-Sayre etc.) cu orice grad de bloc fascicular	Clasa IIa	C
4. Descoperirea întâmplătoare la studiu electrofiziologic al unui interval HV marcat prelungit (≥ 100 ms) sau unui bloc 5. infra-Hisian la pacienți asimptomatici	Clasa IIa	C
6. Nimic 1. Bloc de ramură fără BAV sau simptome ^{66,71} 2. Bloc de ramură cu BAV grad I asimptomatic ^{66,71}	Clasa IIb Clasa III	B

1.2.5. Alegerea stimulării la pacienții cu bloc atrioventricular

În cazul pacienților cu BAV, stimularea și detecția ventriculilor sunt esențiale. Modurile de stimulare adecvate sunt VVI și DDD sau ca alternativă VDD cu sondă unică (Figura 2). Studii recente prospective, randomizate, efectuate pe pacienți în ritm sinusal, au comparat stimularea ventriculară cu cea AV, având ca și obiective finale

mortalitatea, calitatea vieții și apariția FA, AVC-ului sau a episoadelor tromboembolice. În studiul CTOPP, în care 60% dintre pacienți au avut BAV, obiectivul primar, AVC și mortalitatea de cauză cardiovasculară, nu a diferit semnificativ între stimularea VVI și DDD arătat.^{81,82} Nu a fost de asemenea nici o diferență în rata anuală a mortalității de orice cauză, AVC sau a spitalizării pentru insuficiență cardiacă congestivă (CHF). Singura diferență semnificativă a fost în incidența anuală a FA. O analiză

de subgrup din cadrul aceluiași studiu a descoperit o tendință în rândul pacienților mai tineri (<74 ani) de a beneficia de stimulare fiziologică, în ceea ce privește riscul de AVC și decesului de cauză cardiovasculară. Trebuie menționat că o analiză ulterioară a studiului CTOPP a demonstrat că pacienții pacemaker dependenți au avut un beneficiu semnificativ prin stimularea DDD comparativ cu cea VVI, în ceea ce privește decesul de natură cardiovasculară, AVC-ul și mortalitatea globală.⁸³ Un alt studiu prospectiv, randomizat (PASE) nu a descoperit vreo diferență în calitatea vieții, a evenimentelor cardiace sau a morții între pacienții cu BAV care au fost stimulați în mod DDD sau VVI.⁸⁴ Rezultate similare au fost observate în studiul UKPACE efectuat pe pacienți vârstnici, la care rata mortalității de orice cauză, sau nu a fost influențată de modul de stimulare.⁸⁵ Aceste studii au evidențiat că un procentaj înalt, între 5 și 26% dintre pacienți, au dezvoltat sindrom de pacemaker în cadrul stimulării în mod VVI. Referitor la stimularea VDD cu sondă unică la cazuri cu funcție normală de nod sinusal, studii recente au evidențiat că este echivalent cu stimularea DDD, reducând costurile de implantare și urmărirea.⁸⁶⁻⁸⁹

Pacienții cu BAV sau bloc de ramură și cu indicație de stimulare permanentă prezintă un interes special dacă fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este deprimată (<35%). Studiul DAVID a arătat că, la pacienții care necesitau implantarea unui defibrilator cardiac (ICD) fără indicații de stimulare permanentă, stimularea DDDR la o frecvență de 70 b.p.m. este inferioară stimulării VVI la o frecvență de 40 b.p.m. în termenii unui obiectiv final combinate cuprinzând mortalitatea și agravarea insuficienței cardiace.⁹⁰ În cadrul acestei populații, medicul ar trebui să ia în considerare mai multe aspecte importante, cum ar fi dacă pacientul este un candidat pentru stimulare convențională sau pentru un ICD și/sau un dispozitiv biventricular pentru resincronizare cardiacă. Pe lângă acestea, studii restrânse au demonstrat că upgradarea sistemelor de stimulare AV la sisteme biventriculare, îmbunătățește funcția sistolică a ventriculului stâng,^{91,92} în timp ce în cadrul unui studiu recent, a fost demonstrat că la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă care necesită stimulare permanentă pentru indicații convenționale, stimularea biventriculară este superioară celei a ventriculului drept privind funcția ventriculului stâng, calitatea vieții și capacitatea de exercițiu maximală și submaximală.⁹³ Aceste aspecte vor fi discutate în detaliu în secțiunea de resincronizare cardiacă.

Un alt aspect ce trebuie notificat este alegerea locului de stimulare unic sau multiplu la nivelul ventriculului drept. Ceea ce este cert până acum este că apexul ventriculului drept, deși ușor accesibil și ideal pentru stabilitatea electrodului cu praguri bune de pacing și sensing, nu realizează cele mai bune rezultate hemodinamice posibile,⁹⁴ iar în timp îndelungat poate avea efecte adverse asupra funcției ventriculului stâng și poate conduce la o remodelare și la o perturbare a perfuziei și a inervației.⁹⁵⁻¹⁰¹ Pe de altă parte studiile investigând efectele acute și cronice ale stimulării alternative din mai multe site-uri cum ar fi tractul de ejeție al VD unic sau în combinație cu apexul ventriculului drept comparat cu stimularea doar în apexului VD au dus la rezultate divergente. Studiile bazate pe hemodinamică acută au demonstrat că stimularea în tractul de ejeție sau “dual-site” în VD sunt

superioare, în timp ce majoritatea studiilor control cu stimulare permanentă au constatat că acest tip de stimulare este echivalent cu stimularea apicală din ventricolul drept.^{100,102-111} Stimularea septală poate fi mai valoașă, așa cum două studii mici controlate au arătat recent că ea prezervă mai bine funcția ventricolului stâng pe o perioadă medie și îndelungată comparativ cu stimularea apicală.^{100,114} Stimularea Hisiană sau para-Hisiană poate prezenta de asemenea interes la pacienții cu complex QRS îngust. Ea pare a fi atât fezabilă cât și sigură, comparativ cu stimularea convențională apicală dreaptă și poate face posibilă o îmbunătățire a parametrilor funcționali și hemodinamici pe termen lung.¹¹² La asemenea pacienți, stimularea biventriculară este superioară stimulării din apexul ventricolului drept privind funcția contractilă și umplerea ventricolului stâng.¹¹³ Oricum, nu poate fi propusă nici o recomandare privind site-ul de elecție al stimulării ventriculare drepte.

Selecția modului de stimulare pentru BAV dobândit, este reprezentată în Figura 2.

1.3. Infarctul miocardic recent

1.3.1. Stimularea în tulburările de conducere legate de infarctului miocardic acut

Tulburările majore de conducere asociate cu infarctul miocardic acut includ BAV și tulburările de conducere intraventriculare.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Acestea sunt rezultatul atât al dezechilibrului autonom cât și al ischemiei sau necrozei structurilor de conducere.

În ciuda apariției unor noi metode de tratament în managementul infarctului miocardic acut (tromboliza și PTCA), incidența tulburărilor de conducere intraventriculară nu s-a schimbat semnificativ, în timp ce incidența BAV a scăzut dar încă rămâne la un nivel înalt.^{115,116, 119-122}

Date rezultate de la 75993 pacienți incluși în 4 mari studii clinice randomizate (GUSTO-I, GUSTO-IIb, GUSTO-III și ASSENT-II) sugerează că BAV apare la aproximativ 7% din cazurile de infarct miocardic acut.¹¹⁹ La pacienții cu BAV peri-infarct mortalitatea intra-spitalicească și cea tardivă sunt mai mari comparativ cu a celor cu conducere AV păstrată.¹¹⁹

În mod similar, date privind incidența tulburărilor de conducere intraventriculară la pacienții cu un infarct miocardic acut tratat cu agenți trombolitici sugerează că incidența blocului de ramură nu a fost modificată semnificativ de tratamentul trombolitic, apărând în formă tranzitorie la peste 18,4% din pacienți și în formă persistentă la peste 5,3% din pacienți.¹²²

Tulburările de conducere au un prognostic nefavorabil, cu o creștere semnificativă a ratei mortalității chiar și în era trombolizei.¹¹⁵⁻¹²² Creșterea riscului de mortalitate este frecvent întâlnită în primele 30 de zile după un infarct inferior cât și anterior. Pe de-o parte, când BAV sau un bloc de conducere intraventriculară complică infarctul miocardic acut, prognosticul pe termen lung al supraviețuirii este corelată în primul rând cu extinderea zonei de infarct, gradul insuficienței cardiace și incidența mare a complicațiilor hemodinamice.¹¹⁵⁻¹²³

Localizarea infarctului influențează tipul tulburărilor de conducere din cadrul infarctului miocardic acut. BAV asociat cu infarct al peretelui inferior este localizat

deasupra fascicului Hiss la cea mai mare majoritate a pacienților, în timp ce BAV asociat cu infarct al peretelui anterior este mai frecvent localizat sub nodul AV.124 Astfel, primul este asociat de obicei cu bradicardie tranzitorie, cu un ritm de scăpare cu complex QRS îngust, frecvență mai mare de 40 bpm și mortalitate scăzută, în timp ce ultimul este asociat cu un ritm de scăpare instabil, cu complex QRS larg și o mortalitate foarte ridicată (până la 80%) datorită necrozei miocardice extinse. Tulburările de conducere intraventriculare apa mult mai frecvent la debutul unui infarct miocardic anteroseptal datorită distribuției coronariene caracteristice.118,124 Prezența lor în timpul unui infarct miocardic acut este asociată cu un prognostic nefavorabil pe termen scurt și lung și cu un risc crescut de moarte subită cardiacă (MSC).

Mecanismul și prognosticul tulburărilor de conducere apărute în urma infarctului miocardic acut sunt oarecum diferite de celelalte forme de tulburări de conducere. Mai

mult, indicațiile de stimulare permanentă după infarctul miocardic acut sunt legate de coexistența BAV și a defec-telor de conducere intraventriculară. 40,125,126 Trebuie ținut cont că la pacienții cu un infarct inferior, tulburările de conducere pot fi tranzitorii (revenire după 7 zile) și sunt adesea bine tolerate.127,128 Astfel, în asemenea circumstanțe, nu este în general nevoie de implantarea de stimulator. Recomandările pentru stimulare cardiacă în caz de tulburări de conducere persistente (mai mult de 14 zile), legate de infarctul miocardic acut, sunt rezumate în Tabelul 1.3.1.

În caz de tromboliză și revascularizare, date privind persistența tulburărilor de conducere și a prognosticului lipsesc. Au fost propuse definiții arbitrare privind caracterul tranzitor și persistent. BAV Mobitz II cu bloc de ramură și BAV de grad III cu QRS larg, se consideră a avea prognostic la fel de nefavorabil la pacienții post-infarct miocardic.

Tabelul 1.3.1 Recomandări pentru stimulare permanentă în caz de tulburări de conducere legate de infarctul miocardic acut

Indicație clinică	Recomandări	Nivel de evidență
1. BAV de grad III persistent precedat sau nu de tulburări de conducere intraventriculară ^{115,125,126,128}	Clasa I	B
2. BAV de grad II Mobitz II persistent asociat cu bloc de ramură, cu sau fără interval PR prelungit ¹²⁵⁻¹²⁸		
3. BAV de grad II Mobitz II sau BAV grad III, tranzitoriu asociat cu un bloc de ramură nou apărut ^{127,128}		
Nimic	Clasa IIa	
Nimic	Clasa IIb	
1. BAV tranzitoriu de grad II sau III fără bloc de ramură ^{125,128}	Clasa III	B
2. Hemibloc stâng anterior nou apărut sau prezent în momentul sosirii ¹²⁸		
3. BAV de grad I persistent		

1.4. Sincopa reflexă

Sincopa reflexă include un spectru larg de entități diferite care au mecanism comun (vasodilatație și/sau bradicardie). Este considerată a fi consecința unui reflex care, dacă este declanșat, induce un răspuns acut, inadecvat, mediat de sistemul nervos autonom. Cauzele principale ale sincopelor reflexe sunt indicate în Tabelul 1.4.1. În această patologie, sincopa este singurul simptom care justifică implantarea stimulatorului. Aceasta exclude amețeala, cefalea ușoară și vertijul, care sunt în afara indicației de cardiostimulare chiar și la pacienții cu un răspuns anormal la testele considerate diagnostice pentru sincopa reflexă. Sincopa trebuie diagnosticată conform definiției din cadrul ghidului referitor la sincopă publicat de ESC,129 după cum urmează: „Sincopa este un simptom definit ca o pierdere tranzitorie, autolimitată a conștienței, de obicei determinând căderea. Declanșarea este relativ rapidă și recuperarea ulterioară este spontană, completă și de obicei promptă. Mecanismul de bază este hipoperfuzia cerebrală globală tranzitorie”.

Deși unii pacienți cu hipotensiune ortostatică sau sincopă situațională au fost tratați prin implantare de stimulator cardiac permanent, nu există loturi mari studiate, iar rezultatele sunt prea contradictorii130-133 pentru a justifica considerații separate în acest ghid. Aceste boli mediate de sistemul nervos autonom, cauzând sincopa în principal prin hipotensiune majoră și/sau bradicardie, nu reprezintă în prezent o indicație recunoscută pentru sti-

mulare, deși unele persoane pot beneficia de aceasta. 130,134 Ca urmare indicațiile vor fi discutate referitor la rolul stimulării în sindromul de sinus carotidian, în sincopa vaso-vagală cu o mențiune și la sincopa adenozin-senzitivă.

1.4.1. Sindromul de sinus carotidian

S-a observat de mult că presiunea la nivelul locului de bifurcație a arterei carotide comune produce un reflex ce duce la scăderea frecvenței cardiace și a presiunii arteriale. Unii pacienți cu sincopă prezintă un răspuns anormal la masajul carotidian.135,136 O pauză ventriculară ce durează 3 secunde sau mai mult și o scădere a presiunii sistolice cu 50 mmHg sau mai mult sunt considerate anormale și definesc hipersensibilitatea sinusului carotidian.137-139 Masajul sinusului carotidian este o metodă folosită pentru demonstrarea sindromului de sinus carotidian la pacienții cu sincopă; metodologia precisă și rezultatele sunt raportate în ghidurile despre sincopă.129 Trebuie subliniat faptul că reproducerea simptomelor în timpul masajului este necesară pentru diagnosticarea sindromului de sinus carotidian, în timp ce fără acest aspect, diagnosticul este cel de hipersensibilitate carotidiană.140 Deși sindromul de sinus carotidian este recunoscut ca o cauză potențială de sincopă, implicațiile clinice sunt încă în curs de investigație și ca urmare el este probabil subestimat.

Tabelul 1.4.1 Principalele cauze ale sincopei reflexe (adaptate după Brignole et al.129)

Sincopa vaso-vagală
Sincopa din sindromul de sinus carotidian
Sincopa situațională
Hemoragie acută (sau pierdere acută de fluide)
Tuse și strănut
Stimulare gastrointestinală (degluțiție, defecație și durere viscerală)
Micțiuni (postmicțiuni)
Postefort
Postprandial
Altele (ex. cântat la instrumente de suflat și ridicare de greutate)
Nevralgie glosofaringiană

1.4.1.1. Indicații de stimulare în sindromul de sinus carotidian

Primele descrieri referitoare la dispariția sincopei în sindromul de sinus carotidian prin stimulare permanentă au apărut în anii 1970.^{141,142} Investigații ulterioare,^{143, 144} incluzând studii comparative nerandomizate,¹⁴⁵ au arătat că stimularea la acești pacienți poate reduce semnificativ numărul episoadelor sincopale și la mijlocul anilor 1980, stimularea a fost aprobată ca metodă de tratament. Referitor la stimularea în sindromul de sinus carotidian primul studiu randomizat a fost publicat în anii 1990.¹⁴⁶ Acest studiu a inclus 60 de pacienți: 32 au fost incluși în brațul cu stimulator (18 pacienți cu VVI și 14 pacienți cu DDD) și 28 în brațul fără stimulator. După o urmărire medie de 36 ± 10 luni, sincopa s-a repetat la 9% dintre pacienții cu stimulator, comparativ cu 57% la cei care nu-l aveau ($P < 0.0002$). Într-un alt studiu, pacienții cu un

răspuns cardioinhibitor la masajul sinusului carotidian, au primit un stimulator destinat să înregistreze episoadele de asistolie. Pauze lungi (>6 sec.) au fost detectate la 53% dintre pacienți, pe o perioadă de urmărire de 2 ani, sugerând că un răspuns pozitiv la masajul carotidian prezice apariția spontană a pauzelor lungi ventriculare,¹⁴⁷ și că terapia prin stimulare este capabilă să prevină simptomele acestor pauze lungi. Din moment ce terapia medicamentoasă pentru sindromul de sinus carotidian cardioinhibitor a fost abandonată,¹⁴⁸ stimularea cardiacă este singura metodă benefică pentru acești pacienți,¹⁴³⁻¹⁴⁶ în ciuda faptului ca ea este susținută de un singur studiu randomizat cu rezultate pozitive, dar cu un număr relativ redus de pacienți.¹⁴⁷ Recomandările pentru stimularea cardiacă în sindromul de sinus carotidian sunt rezumate în Tabelul 1.4.2.

Tabel 1.4.2 Recomandările pentru stimularea cardiacă în sindromul de sinus carotidian

Indicație clinică	Recomandări	Nivel de evidență
Sincopă recurentă cauzată de presiune accidentală a sinusului carotidian și reprodusă prin masaj sino-carotidian, asociată cu asistolie ventriculară pe o durată mai mare de 3 secunde (pacientul poate avea sincopă sau presincopă), în absența medicației cunoscute a deprimă activitatea nodului sinusal	Clasa I	C
Sincopă recurentă inexplicabilă, fără presiune accidentală a sinusului carotidian, dar sincopa este reprodusă prin masaj sino-carotidian, asociată cu asistolie ventriculară pe o durată mai mare de 3 secunde (pacientul poate avea sincopă sau presincopă), în absența medicației cunoscute a deprimă activitatea nodului sinusal ¹⁴⁵⁻¹⁴⁹	Clasa IIa	B
Prima sincopă, cu sau fără presiune carotidiană accidentală, dar sincopa (sau presincopa) este reprodusă prin masaj sino-carotidian, asociată cu asistolie ventriculară pe o durată mai mare de 3 secunde în absența medicației cunoscute a deprimă activitatea nodului sinusal	Clasa IIb	C
Hipersensibilitate de sinus carotidian fără simptome	Clasa III	C

1.4.1.2. Selecția modului de stimulare în sindromul de sinus carotidian

Deși s-a argumentat că stimularea ventriculară unicamerală poate fi suficientă în rarele cazuri unde nu există nici o componentă vasodepresoare importantă, nici așa numitul „sindrom de pacemaker”¹⁴⁹ atunci când este indicată cadiostimularea, se preferă un stimulator bicameral.^{144,150} Unele stimulatore bicamerale cu algoritmi sofisticati au fost special proiectate pentru a limita efectul hipotensiunii consecutive vasodilatației. Algoritmii s-au bazat pe accelerarea frecvenței de stimulare când frecvența cardiacă intrinsecă scade. Cu toate că rezultate

acute au fost în favoarea acestor algoritmi,¹⁵¹ nu există un studiu cu design adecvat care să demonstreze că aceștia sunt superiori unei stimulări obișnuite cu histerezis.

1.4.2. Sincopa vasovagală

Sincopa vasovagală reprezintă ~50% din cazurile pacienților evaluați pentru acest simptom.¹⁵²⁻¹⁵⁴ În marea majoritate a cazurilor, anamneza este suficient de tipică pentru a pune diagnosticul fără investigații suplimentare. Cu toate acestea, în unele cazuri, testul tilt rămâne investigația cheie utilizată pentru a demonstra originea vasovagală a sincopei. Metodologia, complicațiile și criteriile

pentru un răspuns pozitiv la testul tilt au fost descrise în detaliu în alt document.¹²⁹ Multe studii au stabilit rolul testului tilt în alegerea tratamentului, incluzând stimularea pentru sincopa vasovagală. Date din studii control au arătat că la 50% dintre pacienți cu test tilt inițial pozitiv acesta a devenit negativ, dacă a fost repetat fie că au primit tratament sau.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Mai mult, studii bazate pe efectul acut nu au anticipat efectele pe termen lung ale terapiei prin stimulare.¹⁵⁶ În fine, mecanismul sincopei indusă prin testul tilt a fost adesea diferit de cel al sincopiei spontane înregistrată printr-un „loop recorder” implantabil.¹⁵⁸ Aceste date arată că testul tilt are valoare mică sau nulă în stabilirea eficienței terapiei, în special cea de stimulare.

1.4.2.1. Terapie fără stimulare în sincopa vasovagală

Deși sincopa vasovagală este cea mai frecventă cauză a tuturor lipotimiilor, strategiile actuale de tratament se bazează pe o înțelegere incompletă a fiziopatologiei lipotimiei. În majoritatea cazurilor, pacienții care se prezintă la medic după o sincopă vasovagală, necesită în primul rând convingerea și educarea despre natura benignă a afecțiunii. În primul rând, bazați pe o analiză a istoricului, pacienții trebuie informați asupra posibilității recurenței sincopiei. Consilierea inițială ar trebui să includă sfaturi despre hidratarea adecvată și existența simptomelor premonitorii care ajută pacientul să recunoască un episod iminent, astfel încât să poată lua măsuri, cum ar fi așezarea sau utilizarea manevrelor izometrice pentru a preîntâmpina sau a limita consecințele unei pierderi de conștiență. Tratamentele farmacologice la pacienții cu sincopă vasovagală, în general eficiente în studiile nerandomizate, au fost complet dezamăgitoare în studiile randomizate.^{159,160}

1.4.2.2. Indicații pentru stimulare în sincopa vasovagală

Studii nerandomizate. Argumentarea stimulării la pacienții cu sincopă vasovagală este bazată pe observarea frecventă a pauzelor lungi ventriculare spontane sau induse prin testul tilt. Reevaluarea prin testul tilt a arătat că în general stimularea nu previne sincopa, dar poate prelungi simptomatologia prodromală.^{161,162} Pe de altă parte, însă cardiostimularea a fost obiectul mai multor studii observaționale atât mici cât și mari, unicentrice sau multicentrice ¹⁶¹⁻¹⁶⁴ demonstrând eficacitate în populații bine selectate de pacienți.

Studii randomizate. Eficacitatea stimulării a fost studiată în cinci studii randomizate, cu grup control, multicentrice:¹⁶⁵⁻¹⁶⁹ trei studii „non-blind”¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ au demonstrat rezultate pozitive, în timp ce cele două studii „blind”^{168,169} au avut rezultate negative. Cea mai puternică dovadă a fost adusă de *North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS)*¹⁶⁶ și studiul european *VASIS*.¹⁶⁵ În studiul randomizat și controlat *Syncope Diagnosis and Treatment (SYDIT)*,¹⁶⁷ lotul control de pacienți a fost tratat cu atenolol, iar stimulatorul s-a dovedit a fi superior beta-blocantului în prevenirea recurențelor sincopiei. După publicarea acestor trei studii, stimularea a fost considerată o metoda atractivă de tratament pentru pacienții cu sincopă vasovagală frecventă. Cu toate acestea, atât VPS II¹⁶⁸ cât și studiul *Vasovagal Syncope and Pacing (Synpace)*¹⁶⁹ au dus la rezultate contradictorii. Ele au diferit de studii precedente deoarece la

pacienții din brațul de control s-a implantat un stimulator cardiac a cărui funcționare a fost oprită. Deși a fost o reducere de 30% în rata de repetarea a sincopiei (95% CI – 33 până la 63%), studiul VPS II a eșuat în a demonstra o superioritate semnificativă statistic a stimulatorului. În studiul Synpace, sincopa a reapărut la 50% din pacienții alocați grupului cu stimulator activ și 38% din pacienții alocați grupului cu stimulator inactiv. Așa cum a fost prezentat în ghidul European despre sincopă,¹²⁹ dacă rezultatele celor cinci studii sunt puse împreună, din cei 318 pacienți evaluați, sincopa a reapărut la 21% (33/156) dintre pacienții stimulați și la 44% (72/162) dintre cei nestimulați ($P < 0.001$). Oricum, toate studiile au avut deficiențe, iar alte studii adresate acestor limite, reprezentate în particular de criteriile de selecție preimplant, trebuie să fie realizate înainte ca stimularea să fie considerată o terapie eficientă la grupuri selectate de pacienți cu sincopă vasovagală.

Având în vedere faptul că stimularea corectează pauzele ventriculare și nu previne hipotensiunea datorată vasodilatației, care este frecvent mecanismul dominant ce duce la pierderea conștienței în cursul sincopiei vasovagale, ineficiența cardiostimulării nu este surprinzătoare. Un studiu recent ce a utilizat „loop recorder”-ul implantabil¹⁵⁸ a concluzionat că doar o jumătate dintre pacienți au avut o pauză de asistolie înregistrată în timpul sincopiei spontane. Studiul ISSUE 2,¹⁷⁰ confirmând date precedente,¹⁵⁸ a evaluat rolul implantării unui „loop recorder” în selecționarea pacienților ce pot beneficia de stimulare cardiacă, indicând că pacienții selecționați pe baza prezenței sincopiei spontane cu asistolie, înregistrate de loop-recorder pot beneficia de stimulare. În orice caz, trebuie subliniat că decizia implantării unui stimulator trebuie să țină cont de faptul că avem de-a face cu asocierea frecventă a unei afecțiuni benigne la tineri, la care stimulatorul și sondele de stimulare pot determina complicații pe timp îndelungat. Astfel, stimularea cardiacă ar trebui limitată la un grup extrem de mic și selectat de pacienți prezentând sincopie vasovagale recurente severe și asistolie prelungită înregistrată la monitorizări Holter și/sau în timpul testului tilt. Recomandările pentru stimulare în sincopa vasovagală sunt rezumate în Tabelul 1.4.3. Dacă stimularea se consideră a fi benefică pentru tratamentul sincopiei vasovagale, dispozitivul utilizat ar trebui să aibe capacitatea de programare astfel încât să stimuleze ventricular când este necesar, de la un ciclu cardiac la altul (DDIR+histeresis, DDD/AMC, DDD+histeresis interval AV),¹⁶⁵ și să controleze scăderile brutale ale frecvenței (algoritm de tipul rate drop response, rate smoothing, flywheel etc.).^{166,167} S-a demonstrat în studii mici că stimulatoroarele cu senzori hemodinamici (impedanță intracardiacă și vârf de accelerare endocardică) au capacitatea de a diagnostica sincopa vasovagală mai devreme decât momentul de scăderea bruscă a frecvenței cardiace. Algoritmii de tip AAI sunt contraindicați.

1.4.3. Sincopa adenozin-senzitivă

Multe studii care au inclus evaluări extinse au arătat că 20-30% dintre pacienții cu episoade sincopale nu au un diagnostic precis.^{153,171} Această observație a dus la folosirea de noi teste pentru investigarea pacienților cu sincopă de cauză necunoscută. Printre acestea, un test util care a fost întrucâtva acceptat este injectarea unui bolus

intravenos de 20 mg adenozină.^{172,173} Metodologia și criteriile pozitive ale testului au fost deja publicate.^{129, 172,173} Deși nu a existat un acord comun asupra criteriilor pozitive ale testului, s-a remarcat o scădere a numărului de pacienți fără diagnostic la sfârșitul unui lot de studiu extins (probabil între 5 și 10%). Singura constatare patologică a fost o pauză ventriculară anormal de lungă în timpul injectării adenozinei. Aceasta pauză lungă, cu o durată mai mare de 6 secunde¹⁷³ sau >10 secunde¹⁷² s-a datorat instalării subite a BAV. Pacienților selectați pe baza acestui criteriu, li s-a implantat un stimulator cardiac permanent. Terapia prin cardiostimulare a fost testată printr-un studiu randomizat la 20 de pacienți.¹⁷⁵ Rezul-

tatele au fost în favoarea stimulării astfel încât după o perioadă medie de urmărire de 52 de luni, nici un pacient nu a avut recurență de sincopă în cadrul grupului stimulat, în timp ce 6 pacienți în grupul celor nestimulați au prezentat sincopă (P<0.002). Evaluarea acestor rezultate în favoarea cardiostimulării, a fost complicată de faptul că la înregistrarea de către un „loop recorder” implantabil a ritmului cardiac în timpul recurențelor sincopale s-a observat că doar 50% dintre pacienți au avut bradicardie.^{174,176,177} Până acum nu s-a realizat nici un studiu randomizat, cu un design adecvat, care să demonstreze utilitatea stimulării la pacienții cu test la ATP pozitiv,¹²⁹ astfel nu pot fi făcute recomandări definitive.

Tabel 1.4.3 Recomandări pentru stimulare în sincopa vasovagală

Indicație clinică	Recomandări	Nivel de evidență
Nimic	Clasa I	
1. Pacienți cu vârstă mai mare de 40 ani cu sincopă vasovagală recurentă severă care prezintă asistolie prelungită în timpul înregistrării ECG și/sau a testului tilt, după eșecul altor opțiuni de tratament și după informarea despre rezultatele divergente ale studiilor	Clasa IIa	C
2. Pacienți cu vârstă mai mică de 40 ani cu sincopă vasovagală recurentă severă care prezintă asistolie prelungită în timpul înregistrării ECG și/sau a testului tilt, după eșecul altor opțiuni de tratament și după informarea despre rezultatele divergente ale studiilor	Clasa IIb	C
1. Pacienți fără bradicardie demonstrată în timpul unei sincope reflexe	Clasa III	C

1.5. Bolile cardiace congenitale în pediatrie

Indicațiile pentru stimularea permanentă la copii și adolescenți, în pofida similarităților cu cele ale adulților, sunt incluse într-un capitol separat, în care anumiți factori trebuie luați în considerare înaintea luării deciziei de a implanta un stimulator cardiac.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ (Tabelul 1.5.1).

Decizia de cardiostimulare permanentă este bazată pe vârsta pacientului, pe simptomatologie, natura bolii, istoria naturală a acesteia precum și posibilitatea existenței unor boli structurale, congenitale cardiovasculare. Indicațiile majore de stimulare la pacienții de această vârstă sunt bradicardia simptomatică, sindromul de bradicardie-tahicardie, BAV congenital de grad III, BAV avansat de

grad II sau III, chirurgical sau dobândit și sindromul de QT lung.

Oricum, decizia stimulării unui sugar, copil sau adolescent nu este una ușoară, din moment ce pe lângă particularitățile tehnice adesea asociate procedurii, pot apărea probleme în ceea ce privește atât sistemului de stimulare odată cu creșterea copilului cât și aspectele psihologice ridicate de pacient sau familie. Cu toate acestea, este cert că în zilele noastre orice amânare nejustificată a stimulării, ce lasă pacientul cu un ritm nodal lent sau ritm de scăpare ventriculară, poate conduce frecvent la probleme cardiace structurale și funcționale și poate expune pacientul riscului de moarte subită.

Tabelul 1.5.1 Recomandări pentru stimulare în pediatrie și boli cardiace congenitale

Condiție clinică	Recomandări	Nivel de Evidență
1. BAV congenital de grad III cu una din următoarele condiții: Simptome: Frecvența ventriculară <50-55/min. la nou-născuți Frecvența ventriculară <70/min. în bolile congenitale Disfuncție ventriculară Ritm de scăpare cu complex QRS larg Ritm ventricular ectopic complex Pauze ventriculare brutale >2-3 x lungimea ciclului de bază Interval QTc prelungit Prezența BAV mediat imunologic (anticorpi materni) ¹⁸⁸⁻¹⁹⁸	Clasa I	B
2. BAV de grad II sau III cu:	Clasa I	C

Bradicardie ^a simptomatică Disfuncție ventriculară	Clasa I	C
3. BAV de gradul II Mobitz II sau III post-operator care persistă cel puțin 7 zile după chirurgia cardiacă ^{199,200}		
4. Disfuncție de nod sinusal corelată cu simptome ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶	Clasa I	C
1. Bradicardie sinusală asimptomatică la copilul cu boală congenitală complexă și Frecvența de repaus <40/min sau Pauze în frecvența ventriculară >3sec ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ .	Clasa IIa	C
2. Sindrom de bradicardie-tahicardie care necesită medicație antiaritmică atunci când alte tratamente terapeutice, precum ablația de cateter, nu sunt posibile ¹⁸⁷	Clasa IIa	C
3. Sindrom de QT lung cu: BAV 2:1 sau de grad III Bradicardie simptomatică (spontană sau indusă de betablocant) Tahicardie ventriculară dependentă de pauză ²⁰¹⁻²⁰³		
4. Boala cardiacă congenitală și instabilitate hemodinamică datorată bradicardiei sinusale ^a sau pierderii sincronizării atrioventriculare	Clasa IIa	C
1. BAV congenital de grad III fără indicație de stimulare clasa I ¹⁸⁸⁻¹⁹⁸	Clasa IIb	B
2. BAV tranzitoriu atrioventricular grad III postoperator cu bloc bifascicular rezidual	Clasa IIb	C
3. Bradicardie sinusală asimptomatică la adolescenți cu boală congenitală și Frecvență de repaus <40/min. sau Pauze în frecvența ventriculară >3sec ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶	Clasa IIb	C
4. Boli neuromusculare cu orice grad de BAV asimptomatic	Clasa IIb	C
1. Bloc tranzitoriu atrioventricular post-operativ cu revenire la conducerea atrioventriculară în 7 zile ^{199,200}	Clasa III	B
2. Bloc bifascicular post-operativ asimptomatic cu sau fără bloc atrioventricular de grad I	Clasa III	C
3. BAV de grad II tip I asimptomatic	Clasa III	C
4. Bradicardie sinusală asimptomatică la adolescenții cu frecvența cardiacă minimă >40/min. și pauză maximă în ritmul ventricular <3sec. ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶	Clasa III	C

^aSemnificația clinică a bradicardiei este dependentă de vârstă

1.5.1. Disfuncția de nod sinusal și sindromul de bradicardie-tahicardie la vârste tinere

Boala de nod sinusal, de obicei rară, a devenit din ce în ce mai frecventă la pacienții pediatrici și adolescenți îndeosebi după chirurgia atriului pentru boli cardiace congenitale.^{178,180-183} La pacientul tânăr cu bradicardie sinusală, criteriul cel mai important pentru decizia de stimulare este cel referitor la simptomatologie (i.e. sincopă, fatigabilitate necorespunzătoare sau dispnee), mai degrabă decât criteriul frecvenței cardiace absolute.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ Semnificația clinică a bradicardiei depinde de vârstă, în timp ce o frecvență scăzută (<50/min) poate fi normală la un adolescent antrenat, ea nu este la un nou-născut.

Sindromul de bradicardie-tahicardie este adesea întâlnit la pacienții ce au fost supuși operațiilor pentru boli cardiace congenitale. Sindromul se manifestă prin perioade de bradicardie care sunt adesea asociate cu tahicardie atrială sau flutter atrial. Natura mixtă a sindromului face ca tratamentul să fie dificil sau inefficient și necesită adesea o abordare terapeutică complexă, combinând medicația antiaritmică, ablația transcatereter sau algoritmi speciali de stimulare anti-tahicardie, cu stimularea ventriculară

convențională pentru a trata episoadele de bradicardie excesivă.

Tratamentul pe termen lung cu medicamente antiaritmice ca amiodarona sau sotalolul, deși este eficientă în tratamentul tahicardiei atriale și al flutter-ului atrial, duce adesea la agravarea episoadelor de bradicardie, necesitând stimulare ventriculară permanentă ca terapie complementară de siguranță.

Rezultatele obținute din studii clinice prospective, multicentrice, utilizând dispozitive echipate cu algoritmi speciali anti-tahicardie, au arătat o eficiență rezonabilă (54%) a acestora la grupurile de pacienți studiați.¹⁸⁷ În aceste cazuri, trebuie reținut faptul că stimularea anti-tahicardică poate duce la o accelerare suplimentară a frecvenței aritmiei atriale, cu conducere AV 1:1 și moarte subită. Pentru a evita această eventualitate, se recomandă ferm utilizarea medicamentelor care blochează concomitent conducerea la nivelul nodului AV. În ultimii ani, o experiență bogată împreună cu sisteme avansate de mapping electro-anatomic au contribuit la creșterea succesului ablației transcatereter în tratamentul tahicardiei atriale și a flutter-ului atrial, apărute la pacienții cu boli cardiace congenitale.¹⁷⁸ Cu toate acestea, în ciuda terapiilor alternative existente, sindromul de bradicardie-tahi-

cardie continuă să fie o problemă dificilă cu rezultate incerte pentru pacienții tineri.

1.5.2. Blocul atrioventricular congenital

BAV congenital este o entitate relativ rară datorată dezvoltării embrionare anormale a nodului AV sau efectului anticorpilor din lupusului eritematos matern asupra fătului.^{188,189} Bolile cardiace congenitale, cum ar fi transpoziția corectată a marilor vase și defectele septale atriale de tipul "ostium primum" și ventriculare, pot fi asociate cu BAV de grad trei. Astăzi, posibilitățile de diagnostic intrauterin ale embrionului permite detectarea problemelor apărute între săptămânile 18 și 20 de gestație.

Ca o problemă clinică la nou-născuți și copii, BAV congenital izolat este mai adesea marcat de scăderea frecvenței cardiace, decât de simptomatologia cauzată.^{188, 190} ECG-ul evidențiază de obicei, un BAV de grad trei cu un ritm de scăpare stabil, cu complex QRS îngust.^{188,190} Istoria naturală a bolii la copiii stimulați este destul de bine cunoscută astăzi datorită mai multor studii observaționale.¹⁹⁰⁻¹⁹⁵ Pe de-o parte atât cunoștințele despre apariția bolii, evidențiată cu ajutorul tehnicilor moderne de diagnostic, cât și progresul în domeniul cardiostimulării, au schimbat părerea despre indicațiile și momentul stimulării la pacienții prezentând această afecțiune. Ceea ce este evident astăzi este faptul că simptomatologia copilului nu este principalul criteriu pentru stimularea, ci se admite că stimularea precoce bazată pe anumite criterii (frecvența cardiacă medie, pauze în frecvența intrinsecă, toleranța la efort, prezența unui bloc datorită anticorpilor materni și structura cordului) este alegerea recomandată de tratament.^{178,191-198} Ultimele studii prospective au arătat că stimularea timpurie (la diagnostic) oferă avantajul îmbunătățirii supraviețuirii, limitând posibilitatea apariției episoadelor sincopale, a încetării disfuncției miocardice progresive și a regurgitarii mitrale la un număr semnificativ de pacienți.

1.5.3. Blocul atrioventricular și chirurgia cardiacă

BAV este una dintre complicațiile majore ale operațiilor pentru boli cardiace congenitale și apare în 1-3% dintre acestea. Implantarea de stimulator este recomandată la pacienții cu BAV persistent pe o perioadă de 7 zile postoperator. Recuperarea tardivă a conducerii AV la pacienții cu implant de stimulator pentru BAV post chirurgie cardiacă, s-a observat la un procentaj semnificativ de pacienți. Cu toate acestea, nu a fost posibilă identificarea unor predictorii clinici legați de caracteristicile pacientului, tipul blocului sau tipul recuperării conducerii AV.^{199,200}

1.5.4. Sindromul de QT lung

Sindromul de QT lung este o boală aritmogenică familială cu risc crescut de MCS datorită torsadei vârfurilor și a fibrilației ventriculare. Stimularea cardiacă este recomandată la pacienții cu BAV, cu dovezi de bradicardie simptomatică (spontană sau datorită medicației beta-blocante) sau tahicardie ventriculară dependentă de pauză²⁰¹ (Tabelul 1.5.1). După implantarea stimulatorului, terapia beta-blocantă trebuie continuată. Dorostkar et al.²⁰² au efectuat cel mai mare studiu de cohortă pentru sindromul de QT lung, (37 de pacienți) urmăriți pe o perioadă medie de 6.3 ani, tratați cu beta-blocante și

cardiostimulare. Ei au evidențiat că incidența MCS, a stopului cardiac resuscitat sau a sincopei a fost inacceptabil de mare (24%). Astfel, la pacienții cu sindrom QT lung cu risc crescut, în special la cei care au supraviețuit stopului cardiac, se recomandată implantarea unui defibrilator cardiac.^{201,203}

1.5.5. Adulți cu boli cardiace congenitale

Numărul copiilor cu boli cardiace congenitale care ajung la maturitate este în creștere. Datorită posibilităților actuale de remediere chirurgicală a defectului și de terapie paliativă la copii cu boli cardiace congenitale, 85% din cei născuți cu astfel de probleme vor supraviețui până la maturitate. Mulți dintre ei necesită cardiostimulare permanentă datorită intervenției chirurgicale, dar alții pot necesita stimularea ulterioară anti-tahicardică sau pentru facilitarea terapiei medicamentoase a tahiaritmiilor. (Tabelul 1.5.1). În zilele noastre, incidența BAV după repararea defectelor septale și a tetralogiei Fallot a scăzut, dar aceasta a fost echilibrată prin creșterea stimulărilor după repararea defectelor complexe. Un grup important de pacienți necesitând implant de stimulator îi include pe cei care au suferit diverse suturi la nivel atrial cum ar fi cele din cadrul procedurilor: Fontan, Mustard și Senning.^{178-180,204} Bradiaritmiile și tahiaritmiile pot apărea atât postoperator sau ca și consecințe pe termen lung. Recent, Walter et al.,²⁰⁴ într-un studiu retrospectiv, au prezentat consecințele pe termen lung după implantul de stimulator la 168 de adulți cu boli cardiace congenitale: 45 % dintre pacienți au necesitat stimularea perioperatorie. Indicațiile pentru implantare de stimulator au fost: BAV la 65% dintre pacienți, disfuncția de nod sinusal la 29% și QT lung sau tahicardie la restul pacienților. La primul implant, 63 % dintre pacienți au fost stimulați endocardic. Dificultatea de acces vascular a fost prezentă la 15 % dintre pacienți datorită anormaliilor vasculare, operațiilor precedente sau a obstrucțiilor venoase. Pentru implantul inițial s-a utilizat un stimulator bicameral la 42% dintre pacienți, în timp ce la 14 % s-a făcut înlocuirea unui stimulator unicameral anterior implantat. În acest grup de pacienți, 45% dintre ei au prezentat risc de aritmie atrială în ciuda modului de stimularea.

1.5.6. Dispozitive și alegerea modului de stimulare

La pacienții cu BAV și funcție ventriculară normală sau la copiii mici, stimularea ventriculară cu adaptare de frecvență (VVIR) este suficientă pentru menținerea unei funcții cardiace bune la majoritatea pacienților. La copiii mici, prezența a două sonde de stimulare în vena subclaviculară sau vena cavă superioară, poate crește riscul de tromboză și ocluzie venoasă. La adolescență sau aproape de maturitate dispozitivul poate fi upgradat la unul bicameral. Disfuncția ventriculară, insuficiența cardiacă manifestă, sindromul de pacemaker, precum și alte simptome datorate asincronismului cronic dintre contracția atrială și cea ventriculară, reprezintă indicații obișnuite de trecere la stimularea bicamerală.^{178-180,204-208} Stimularea VDD cu sondă unică, este posibilă la copiii aflați în creștere și care prezintă BAV de grad III. Ea asigură stimularea sincronă cu activitatea atrială, fără necesitatea unui sistem cu două sonde fiind recomandată ca o alternativă viabilă la pacienții tineri cu afectarea conducerii AV.

Date recente arată că stimularea în mod DDD și VDD poate avea dezavantajul pe termen lung activarea electromecanică asincronă indusă de stimularea apicală în ventriculul drept, ducând la remodelarea ventriculară stângă. Din acest punct de vedere trebuie luate în considerare situații alternative de stimulare.²⁰⁹

Cu cât frecvența cardiacă este mai mare la nou-născuți și la copii, comparativ cu adulții, cu atât consumul de curent al bateriei stimulatorului este mai mare, în special în prezența unui prag înalt de stimulare. În special la acești pacienți, sisteme cu determinare automată a pragului de stimulare și reglare consecutivă a amplitudinii semnalului de ieșire cresc siguranța, scad consumul de curent și prelungesc timpul de viață al bateriei.²¹⁰

La copii și adolescenți, întârzierea conducerii atrio-ventriculare și intraventriculare este frecvent observată după operații complexe pentru defecte cardiace congenitale; unii dintre ei prezentând și insuficiență cardiacă. În asemenea cazuri selectate precum și la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă când este prezent asincronismul marcat al ventriculului stâng, terapia de resincronizare cardiacă este fezabilă și eficientă.²¹¹⁻²¹³ Experiența clinică de resincronizare cardiacă la pacienții tineri rămâne limitată până în ziua de astăzi. Recent, Dubin et al.²¹² a prezentat o analiză a experienței retrospective din mai multe centre cuprinzând 52 de pacienți din 13 instituții. Ei au descoperit că terapia de resincronizare cardiacă oferă beneficii la pacienții pediatrici, cu boli cardiace congenitale.

1.6. Transplantul cardiac

Scopurile stimulării permanente la pacienții cu transplant de cord sunt următoarele: (i) suportul cronotropic; (ii) coordonarea contracției cavitațiilor cardiace pentru a îmbunătăți performanțele mecanice; (iii) monitorizarea rejetului.

Bradiaritmiile sunt frecvente în perioada imediată post-transplant și sunt întâlnite la 64% dintre primitori.²¹⁴⁻²¹⁶ Incidența cardiostimulării permanente variază de la 2.8 până la 29% în funcție de criteriile utilizate.^{215,217} Oricum, tehnica chirurgicală s-a demonstrat a

avea un impact important în apariția disfuncțiilor de nod sinusal.^{218,219} De exemplu, trecerea de la o anastomoză atrială standard la una bicavă a redus semnificativ necesitatea implantului de stimulator.^{218,219}

Disfuncția de nod sinusal este cea mai frecventă indicație de stimulare permanentă la pacienții cu transplant de cord.^{216,219} Cauzele posibile de disfuncție de nod sinusal includ traumatismele chirurgicale, lezarea arterei nodului sinusal, ischemia sau perioadele lungi de ischemie intraoperatorie.^{215,219} BAV este mai puțin comun și este probabil corelat cu prezervarea necorespunzătoare a cordului donatorului.^{216,219}

După transplantul cardiac ortotopic standard, incompetența cronotropică este inevitabilă datorită pierderii controlului autonom. În acest caz, adaptarea frecvenței cardiace la efort se face cu întârziere, rata de creștere a acesteia este redusă și nu este atinsă frecvența maximă la efort. În mod normal, în timpul efortului frecvența cordului crește suplimentar în funcție de intensitate și apoi descrește gradat în timp. Răspunsul cronotropic se îmbunătățește după a treia săptămână și rămâne neschimbat 6 luni, probabil ca rezultat al inervării inadecvate a nodului sinusal al cordului donatorului.²²⁰

Funcțiile nodului sinusal și ale celui AV se îmbunătățesc în primele săptămâni de la transplant.²¹⁷ Astfel, amânarea implantului de stimulator va permite recuperarea spontană a nodului sinusal și o selecție mai adecvată a pacienților.

Din moment ce nu există criterii stabilite de selecționare pentru stimulare a pacienților transplantați, momentul optim al implantării stimulatorului post-transplant este neclară. Există un consens al grupului de experți că pacienții cu bradicardie persistentă după trei săptămâni de la transplant, în ciuda tratamentului cu teofilină, necesită implant de stimulator. Stimularea restabilește competența cronotropică și îmbunătățește capacitatea de efort. Din moment ce conservarea sincronismului AV conduce la o creștere a debitului cardiac, se recomandă un mod DDDR cu stimulare ventriculară minimă sau AAIR în cazul conducerii AV intacte.²¹⁹ Recomandările pentru stimulare după transplantul cardiac sunt rezumate în Tabelul 1.6.1.

Tabelul 1.6.1 Recomandările pentru stimulare după transplantul cardiac

Indicație clinică	Recomandări	Nivel de evidență
Bradiaritmie simptomatică datorită disfuncției de nod sinusal sau BAV la 3 săptămâni post-transplant	Clasa I	C
Incompetență cronotropică ce afectează calitatea vieții în perioada tardivă post-transplant	Clasa IIa	C
Bradiaritmie simptomatică între prima și a treia săptămână post-transplant	Clasa IIb	C
1. Bradiaritmie asimptomatică și incompetență cronotropică tolerată 2. Monitorizarea rejetului cardiac 3. Bradiaritmie în prima săptămână post-transplant	Clasa III	C

2. Stimularea în condiții specifice

2.1. Cardiomiopatia hipertrofică

Cardiomiopatia hipertrofică este o boală transmisă genetic ce este caracterizată prin hipertrofie ventriculară și dezorganizare miofibrilară. La aproximativ 25% dintre pacienții ce prezintă cardiomiopatie hipertrofică familia-

lă, hipertrofia asimetrică a septului interventricular conduce la un gradient presional variabil între apexul și tractul de ejecție al ventriculului stâng (LVOT).²²¹ Îngustarea tractului de ejecție este cauzată atât de protruzia septului hipertrofiat cât și de mișcarea sistolică anterioară a valvei mitrale către septul interventricular; din acest motiv, și regurgitarea valvulară mitrală este frecventă.

Primele studii legate de efectul acut al stimulării arată că stimularea ventriculară dreptă poate reduce gradientul LVOT cu 30%.²²²⁻²²⁴

2.1.1. Rațiunea pentru un interval AV scurt la stimularea DDD pentru cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

Pre-excitația apexului ventriculului drept schimbă pattern-ul de contracție ventriculară, creând un disincronism regional (desincronizare). Activarea alterată a ventriculului stâng cu activare tardivă a părții bazale a septului și reducerea contractilității ventriculare stângi²²⁵⁻²²⁷ cresc diametrul sistolic al ventriculului stâng și reduc mișcarea sistolică anterioară a valvei mitrale având ca și efect reducerea gradientului LVOT. Efecte similare au fost demonstrate și la pacienții cu hipertrofie simetrică datorită hipertensiunii și obliterarea cavității distale.²²⁷ Pre-excitația apexului ventriculului drept este obținută prin programarea unui interval AV scurt în stimularea DDD. Activitatea atrială este detectată și declanșează stimularea dreaptă înaintea conducerii AV spontane.

Pe lângă o contracție ventriculară alterată, stimularea conduce la o redistribuire a stresului parietal ducând probabil o modificare a debitului coronarian.²²⁸⁻²³⁰ În absența afectării bolii valvei mitrale, stimularea DDD reduce insuficiența mitrală,²³¹ aceasta fiind de așteptat să ajute la menținerea contribuției atriale în umplerea ventriculară. Efectele benefice ale stimulării sunt contracarate de potențiale efecte negative al intervalului AV scurt în stimularea DDD, întrucât stimularea poate crește presiunea atriulă stângă^{232,233} reducând toatădata umplerea și presiunea din ventriculul stâng.²²⁷ Astfel beneficiile reducerii gradientului în LVOT și o creșterii volumului telesistolic cu 45% pot fi contracarate de reducerea relaxării ventriculare ca rezultat al stimulării.^{234,235} Un studiu sugerează că efectul negativ asupra funcției diastolice apare în principal la pacienții fără disfuncție diastolică precedentă.²³⁶ Pe de altă parte, la cei cu disfuncție diastolică severă, stimularea DDD nu cauzează o deteriorare suplimentară a funcției diastolice.

Reducerea gradientului presional este prezentă chiar dacă stimularea a fost orpită, cu condiția ca pacientul să fi fost stimulat cel puțin un an de zile.^{237,238} Nu există nici o dovadă că stimularea reduce grosimea septală.

2.1.1.1. Efectele clinice ale întârzierii scurte AV în mod DDD în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

Studii fără grup control au indicat că intervalul AV scurt în stimularea DDD reduce gradientul în LVOT și ameliorează simptomatologia severă la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.²³⁹⁻²⁴¹ Un studiu randomizat încrucișat pe 83 de pacienți cu un gradient la nivelul LVOT de cel puțin 30 mmHg în repaus demonstrează că un interval AV scurt în stimularea DDD reduce gradientul, îmbunătățește clasa funcțională NYHA (*New York Heart Association*) și ameliorează simptomatologia având efecte susținute peste 3 ani.^{242,243} Toleranța la efort a fost ameliorată cu 21 %, dar numai la pacienții la care ea era inițial redusă. Aceste rezultate nu au fost susținute de două studii randomizate încrucișate.^{244,245} Într-un studiu pe 54 de pacienți cu gradientul în LVOT de cel puțin 50 mmHg, beneficiul după 3 luni stimulare, a fost observat doar la pacienți cu o vârstă peste 65 de ani.²⁴⁴ În acest studiu, gradientul LVOT a

fost redus semnificativ din primele 3 luni, cu efecte susținute pe 12 luni. Ameliorarea simptomatică, în ceea ce privește calitatea vieții și clasa funcțională NYHA, a fost observată doar după 12 luni de stimulare în mod DDD. Aceste rezultate demonstrează lipsa corelației directe dintre reducerea gradientului LVOT și ameliorarea simptomelor. Pe lângă acestea, implantarea de stimulator a determinat și un efect placebo care a devenit evident după 3 luni.²⁴⁶ Cu toate acestea, rezultatele pe termen lung ale aceluiași studiu sugerează că efectul rămâne după un an de tratament când efectul placebo se așteptă să diminueze.^{243,247} Un studiu sugerează efecte benefice similare ale stimulării, la pacienți fără un gradient LVOT în repaus.²⁴⁸

Deși există dovezi clare că anumiți pacienți beneficiază în urma stimulării, nu sunt date certe pentru a prezice răspunsul. Reducerea gradientului LVOT nu se corelează cu o ameliorare simptomatică.²⁴²⁻²⁴⁴ Într-un studiu retrospectiv cu o urmărire pe 12 luni, pacienții cu disfuncție diastolică au fost în general mai vârstnici și mai susceptibili de a obține beneficiu din cardiostimulare în termenii clasei funcționale NYHA decât cei cu funcție diastolică normală.²³⁶ Deși această observație reiese dintr-un singur studiu, este susținută de analiza de subgrup a altui studiu,²⁴⁴ indicând că pacienții vârstnici pot beneficia în urma stimulării.

2.1.2. Terapie și programare

Factorii de importanță majoră ai rezultatelor terapeutice sunt poziționarea sondei de stimulare în apexul ventriculului drept,²⁴⁹ preexcitarea completă a apexului ventricular drept și umplerea diastolică optimă a ventriculului stâng. Întrucât în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă funcția diastolică este afectată, intervalul AV este crucial pentru a asigura o contribuție completă a atriului în umplerea ventriculară. Întârzierea optimă atrioventriculară este considerată ca fiind intervalul AV care asigură o cât mai completă preexcitare ventriculară (complex QRS larg), fără afectarea umplerii ventriculare stângi. Intervalul AV după detecția atrială trebuie să fie mai scurt decât intervalul PR spontan pentru a obține o stimularea ventriculară completă. La unii pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă și cu interval PR scurt intrinsec, ablația nodului AV ca terapie adjuvantă poate permite programarea pentru unui interval AV optim cu menținerea funcției diastolice accentuând efectul terapeutic al stimulării.^{250,251} Limita maximă a frecvenței de stimulare ventriculară trebuie programată mai mare decât frecvența maximă sinusală atinsă în timpul efortului, pentru a asigura o stimulare ventriculară permanentă chiar și în cazul unui efort energetic.

2.1.3. Indicații pentru stimulare în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

Stimularea DDD reduce parțial gradientul în LVOT, îmbunătățește clasa funcțională NYHA și calitatea vieții la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă ca dovadă a unui studiu randomizat ce a urmărit efectele pe o perioadă de 3 ani.^{242,243} Pe de altă parte comparată cu ablația septală și miomectomia, ameliorarea gradientului LVOT și a simptomelor este de amplitudine mai redusă.²⁵² Avantajele stimulării sunt simplitatea relativă a procedurii comparată cu ablația septală și miomectomia. Lipsa studiilor mari randomizate face ca indicațiile pentru

stimulare să fie controversate. Actual, nu este nici o dovadă că stimularea oprește progresia bolii sau reduce mortalitatea. Astfel, stimularea DDD poate fi luată în considerare doar la pacienții cu contraindicație pentru ablația septală sau miomectomie, sau la cei care necesită stimulare pentru bradicardie sau au indicație pentru un

defibrilator implantabil. Stimularea poate fi astfel o opțiune la pacienții vârstnici cu cardiomiopatia hipertrofică obstructivă refractară la medicație. Recomandările pentru stimulare în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă sunt rezumate în Tabelul 2.1.1.

Tabelul 2.1.1 Recomandările pentru stimulare în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

Indicație clinică	Recomandări	Nivel de evidență
Nimic	Clasa I	
Bradycardie simptomatică datorată beta- blocantelor când terapiile alternative nu sunt acceptabile	Clasa IIa	C
Pacienți cu cardiomiopatia hipertrofică refractară la medicație cu gradient semnificativ LVOT în repaus sau ²⁴⁰⁻²⁴² sau provocat și cu contraindicație pentru ablație septală sau miomectomie	Clasa IIb	A
1. Pacienți asimptomatici 2. Pacienți simptomatici care nu au obstrucție în LVOT	Clasa III	C

2.2. Apneea de somn

Sindromul de apnee/hipopnee în somn este o tulburare respiratorie frecventă afectând 4% dintre bărbații de vârstă medie și 2% dintre femei.²⁵³ Este definit ca o întrerupere totală sau parțială a inspirului în timpul somnului, ducând la o reducere a saturației hemoglobinei și la un somn întrerupt. Sindromul este clasificat ca fiind fie de natură centrală sau obstructivă. În primul caz, tulburarea respiratorie se datorează întreruperii activității diafragmatice datorită disfuncției mecanismelor centrale de reglare a controlului respirator și este frecventă la pacienții cu insuficiență cardiacă. În ultimul caz tonusul muscular al căilor aeriene superioare este insuficient pentru a le menține permeabile. Ambele tipuri sunt asociate cu morbiditate și mortalitate cardiovasculară crescute.^{254,255} Diagnosticul sindromului se bazează pe polisomnografie nocturnă, în timp ce tratamentul de elecție este aplicarea continuă a unei presiuni pozitive în căile aeriene.²⁵⁶ Într-un studiu recent publicat,²⁵⁷ s-a demonstrat că stimularea atrială cu o frecvență mai mare cu 15 bpm decât cea nocturnă are un efect pozitiv asupra apneei în somn, reducând atât episoadele apneice centrale cât și obstructive la pacienții care deja erau stimulați pentru indicații convenționale. Majoritatea pacienților au avut predominant apnee centrală în somn, dar și la pacienții cu apnee predominant obstructivă, ponderea episoadelor de apnee centrală a fost relativ ridicată. Pe de altă parte rezultate pozitive nu au fost confirmate de alte studii care să includă pacienți cu apnee obstructivă pură.²⁵⁸⁻²⁶² Astfel, sunt necesare mai multe studii pentru a clarifica posibilul efect al stimulării atriale în apneea de somn și a determina la care subgrupuri de pacienți poate fi benefică această abordare. În cele din urmă, resincronizarea cardiacă prin stimulare atrio-biventriculară s-a demonstrat că ameliorează apneea centrală, calitatea somnului și depresia simptomatică la pacienții cu insuficiență cardiacă și asincronism intraventricular în primul rând prin îmbunătățirea funcției de pompă a inimii.^{263,264}

3. Terapia de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă

3.1. Introducere

Prima descriere a efectelor hemodinamice de scurtă durată ale stimulării ventriculare stânga sau ale stimulării ventriculare simultane drepte și stânga au fost publicate acum 35 de ani.²⁶⁵⁻²⁶⁸ Aplicarea clinică a tehnicii de stimulare cunoscută ca terapie de resincronizare cardiacă (CRT) a început în 1994, când Cazeau et al.,²⁶⁹ în Franța și Bakker et al.,²⁷⁰ în Olanda, au descris primele cazuri de stimulare atrio-biventriculară la pacienții cu insuficiență cardiacă severă și fără indicații convenționale de stimulare. Acest concept s-a bazat pe observarea frecventă a întârzierii conducerii intraventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă prin disfuncție sistolică. La asemenea pacienți prevalența complexului QRS cu o durată ≥ 120 ms este de 25-50% iar a blocului de ramură stângă de 15-27%.²⁷¹ În plus asincronismul AV apreciat printr-un interval PR prelungit pe ECG de suprafață, este prezentă la 35% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă severă.

3.1.1. Rațiunea resincronizării cardiace

Întârzierea conducerii AV și intraventriculare agravează suplimentar disfuncția ventriculului stâng la pacienții cu cardiomiopatii preexistente. De notat că blocul de ramură stângă alterează secvența contracției ventriculului stâng, cu contracție prematură sau întârziată a unor segmente parietale, redistribuirea fluxului miocardic, metabolism regional neuniform și modificări moleculare, legate de dinamica ionului de calciu și a unor sisteme enzimactice.²⁷²⁻²⁷⁶ Desincronizarea intraventriculară favorizează insuficiența mitrală și scurtarea timpului de umplere a ventriculului stâng (VS). Pe lângă conducerea intraventriculară, întârzierea la nivelul AV influențează de asemenea funcția mecanică a inimii, poziționarea optimă a sistolei atriale determinând creșterea debitului cardiac, durata umplerii diastolice și scăderea insuficienței mitrale presistolice. Astfel, desincronizarea reprezintă un proces patofiziologic care deprimă direct funcția ventriculară, cauzează remodelare ventricu-

lară stângă, insuficiență cardiacă și ca o consecință, inducând un risc crescut de morbiditate și mortalitate.

3.1.2. Efecte clinice dovedite ale terapiei de resincronizare cardiacă

Pe lângă ameliorarea simptomelor, prevenirea morbidității majore și scăderea mortalității, managementul optimal al insuficienței cardiace cronice tinde din ce în ce mai mult să prevină progresia bolii și, în mod particular, trecerea de la disfuncția VS la insuficiența cardiacă manifestă. Efectele clinice pe termen lung ale CRT au fost prima dată evaluate în studii fără grup control, care au

demonstrat beneficiul stimulării biventriculare.^{270,277-280} Ulterior au fost realizate și studii randomizate, multicentrice, cu distribuție paralelă sau încrucișată a tratamentului, pentru a stabili valoarea clinică a CRT la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată și ritm sinusal cu/fără indicație de ICD.²⁸¹⁻²⁸⁹ Au fost publicate de asemenea și meta-analize.²⁹⁰⁻²⁹² Criteriile de includere au fost: (i) insuficiență cardiacă clasă NYHA III sau IV, în ciuda tratamentului farmacologic optim (OPT); (ii) FEVS <35%, diametrul telediastolic al VS >55 mm și durata complexului QRS ≥120 sau 150 ms (Tabelul 3.1.1).

Tabelul 3.1.1 Criterii de includere pentru studiile randomizate despre stimularea în insuficiența cardiacă

Studiu	Pacienți (n)	Clasa NYHA	FEVS (%)	VTD VS (mm)	BNS/FA	QRS (ms)	ICD
MUSTIC-SR ²⁸¹	58	III	≤ 35	≥ 60	SSR	≥ 150	Nu
MIRACLE ²⁸²	453	III, IV	≤ 35	≥ 55	SSR	≥ 130	Nu
MUSTIC AF ³¹¹	43	III	≤ 35	≥ 60	AF	≥ 200	Nu
PATH CHF ²⁸³	41	III, IV	≤ 35	NA	SSR	≥ 120	Nu
MIRACLE ICD ²⁸⁶	369	III, IV	≤ 35	≥ 55	SSR	≥ 130	Da
CONTAK CD ²⁸⁵	227	II, IV	≤ 35	NA	SSR	≥ 120	Da
MIRACLE ICD II ²⁸⁷	186	II	≤ 35	≥ 55	SSR	≥ 130	Da
COMPANION ²⁸⁸	1520	III, IV	≤ 35	NA	SSR	≥ 120	Da/Nu
CARE HF ²⁸⁹	814	III, IV	≤ 35	≥ 30 (indexat după înălțime)	SSR	≥ 120	Nu

NYHA = New York Heart Association; FEVS = fracție ejeție VS; LVEDD = diametrul tele-diastolic VS; SSR = ritm sinusal stabil; AF = fibrilație atrială; ICD = defibrilator cardioverter implantabil; NA = non-aplicabil

3.1.2.1. Impactul terapiei de resincronizare cardiacă asupra simptomatologiei și a toleranței la efort

Toate studiile randomizate au confirmat ameliorarea semnificativă a simptomelor și creșterea capacității de efort în urma CRT. Stadiul clasei funcționale NYHA a scăzut în medie cu 0.5-0.8 puncte, distanța parcursă în timpul testului de mers 6 minute a crescut în medie cu 20% și consumul maximal de O₂ în timpul efortului limitat de simptome cardio-pulmonare a crescut cu 10-15%. Calitatea vieții, apreciată cu ajutorul chestionarelor „Minnesota Living with Heart Failure”, a fost semnificativ îmbunătățită în toate studiile. Amploarea ameliorărilor clinice a fost similară sau mai mare decât cea observată în studiile bazate pe terapii farmacologice. Mai mult, au fost observate ameliorări cumulative atunci când CRT a fost adăugată management-ului standard al insuficienței cardiace. O limitare importantă a acestor studii a fost perioada scurtă de urmărire (3-6 luni). Cu toate acestea, beneficiile clinice observate după faza de „crossover” la 3 luni în studiul MUSTIC, au rămas stabile și la 1 și 2 ani de urmărire la pacienții supraviețuitori.²⁹³ Această eficacitate durabilă a fost recent confirmată în studiul CARE-HF, unde s-au obținut beneficii clinice prin CRT pe o perioadă de urmărire medie de 29 de luni.²⁸⁹

3.1.2.2. Impactul terapiei de resincronizare cardiacă asupra morbidității majore legată de insuficiența cardiacă

Studiile randomizate timpurii au avut ca obiective finale simptomatologia și capacitatea funcțională. Deși

ele nu au fost destinate detectării efectelor semnificative asupra mortalității și morbidității, aceste studii au arătat o tendință evidentă de reducere a spitalizării pentru insuficiență cardiacă la pacienții cu terapie activă. În studiul MUSTIC, rata lunară de spitalizare pentru insuficiență cardiacă pe parcursul terapiei de resincronizare activă, a fost de 7 ori mai scăzută decât în absența ei,²⁹³ în timp ce în studiul MIRACLE, numărul zilelor de spitalizare a fost micșorat cu 77% în grupul pacienților destinați terapiei de resincronizare cardiacă.²⁸² Într-o meta-analiză a tuturor studiilor efectuate până în 2003, Bradley et al. au găsit o reducere cu 30% a numărului total de spitalizări pentru insuficiență cardiacă care poate fi atribuită CRT. În studiul COMPANION, terapia de resincronizare cu sau fără defibrilator cardiac, a redus obiectivul combinat incluzând mortalitatea totală și spitalizarea pentru insuficiență cardiacă cu 35-40%, o proporție datorată în cea mai mare parte reducerii spitalizării cu 76%.²⁸⁸ În studiul CARE-HF, CRT a redus proporția spitalizărilor neplanificate pentru agravarea insuficienței cardiace cu 52% și numărul spitalizărilor neplanificate pentru evenimente cardiovasculare majore cu 39%.²⁸⁹

3.1.2.3. Impactul terapiei de resincronizare cardiacă asupra mortalității

CARE-HF și COMPANION au fost studii concepute pentru examinarea efectelor CRT asupra obiectivelor primare combinate de mortalitate și morbiditate.^{288,289} COMPANION a inclus 1520 de pacienți randomizați într-un raport de 1:2:2, în trei grupuri de tratament: tera-

pie farmacologică optimă, terapie farmacologică optimă combinat cu CRT (CRT-P) și terapie farmacologică optimă combinat cu CRT-ICD (CRT-D). În grupul celor cu CRT-P și CRT-D obiectivele primare de mortalitate și spitalizare au fost ambele asociate cu o reducere de 20% ($P < 0.01$). Cu toate acestea, doar CRT-D a fost asociat cu o reducere semnificativă a mortalității totale (rata de risc relativ: 36%; scădere absolută: 7%; $P = 0.003$), în timp ce reducerea relativă cu 24% (absolută: 4%) a mortalității, asociată cu CRT-P, a fost aproape statistic semnificativă ($P = 0.059$). Cu toate acestea studiul COMPANION, a avut trei limitări metodologice importante: prima, rata înaltă de trecere dintr-un braț în altul; a doua, terminarea prematură a studiului după o perioadă medie de urmărire de 14 luni care a supraevaluat beneficiile tratamentului care a cauzat întreruperea (CRT-D) dar a dezavantajat alte intervenții (CRT-P); a treia, inexistența unei analize prespecificate care să compare CRT-P și CRT-D, excluzând demonstrarea superiorității unei strategii CRT asupra celeilalte.²⁸⁸

Studiul CARE-HF a avut 813 pacienți și a comparat efectul CRT cu tratamentul farmacologic standard pentru insuficiența cardiacă, cu efectul tratamenului farmacologic optim (OPT). La sfârșitul unei perioade de urmărire medii de 29 de luni, s-a observat o reducere cu 37% a riscului relativ în ceea ce privește decesul și spitalizarea pentru evenimente cardiovasculare majore ($P < 0.001$) și o reducere cu 36% a riscului de deces (absolut: 10%, $P < 0.002$). Efectul asupra mortalității s-a datorat în cea mai mare parte unei reduceri marcate a decesurilor datorate insuficienței cardiace. Este demn de notat faptul că extinderea studiului a demonstrat o reducere tardivă dar înalt semnificativă, cu 46%, a riscului de MCS în cazul CRT.

Astfel, un studiu amplu, randomizat,²⁸⁹ cu o perioadă de urmărire mai mare de 2 ani, demonstrează că CRT-P reduce semnificativ mortalitatea, în timp ce alte două studii demonstrează reducerea morbidității.

3.1.2.4. Impactul terapiei de resincronizare cardiacă asupra funcției și structurii cardiace

Un obiectiv important în tratamentul insuficienței cardiace este reprezentat la ora acuală de remodelarea cardiacă. S-a demonstrat o relație pozitivă între reversia remodelării ventriculare și obiective, prin medicamente ca inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocanți ai receptorilor de angiotensină și blocanți beta-adrenergici, cu o îmbunătățire în paralel a geometriei și funcției ventriculare și reducerea mortalității și morbidității. Rezultatele mai multor studii fără grup control arată că CRT se opune remodelării VS, scade volumele tele-diastolice și tele-sistolice ale VS și crește fracția de ejeție a VS. Aceste beneficii au fost atribuite CRT, întrucât în momentul întreruperii acesteia a dispărut ameliorarea funcției cardiace.²⁹⁵

Studiile randomizate cu o perioadă de peste 6 luni au demonstrat o reducere absolută cu până la 15% a diametrului tele-sistolic al VS și o creștere până la 6 % a fracției de ejeție a VS, asociate CRT.²⁹³⁻²⁹⁷ Aceste efecte au fost semnificativ mai mari la pacienții boală cardiacă de etiologie non-ischemică decât la cei cu boală de origine ischemică.^{295,297}

În cele din urmă, procesul de oprire a remodelării VS a fost susținut. În studiul CARE-HF, reducerea medie a

volumului tele-sistolic al VS a crescut de la 18.2% după 3 luni, la 26% după 18 luni de CRT. În mod similar, a avut loc o creștere medie a fracției de ejeție a VS de la 3.7% la 3 luni, până la 6.9% la 18 luni.²⁸⁹ Aceste observații conferă dovezi consistente ale unui efect pronunțat, progresiv și susținut de reversia remodelării, datorită CRT.

3.1.3. Aspecte de cost-eficacitate

În cadrul studiilor COMPANION²⁹⁸ și CARE-HF²⁹⁹, au fost efectuate analize extinse de cost-eficacitate. CRT s-a asociat cu o creștere a costurilor totale comparativ cu un tratament medical standard. De-a lungul unei perioade medii de urmărire de 29.6 luni în studiul CARE-HF,²⁹⁹ media costurilor suplimentare de 4316 € s-a datorat în cea mai mare parte dispozitivului implantat, cu un cost estimat al acestuia de 5825 €. Creșterea medie a raportului cost-eficacitate pe an de viață salvat a fost de 29 400 €²⁹⁹, respectiv 28 100 \$²⁹⁸ la pacienții cu CRT-P și 46 700 \$ la cei cu CRT-D.²⁹⁸ Extinzând analiza la calitatea vieții, creșterea costului mediu câștigat în funcție de indicele QALY (Quality-Adjusted Life Year) a fost de 19 319 €²⁹⁹ respectiv 19 600 \$²⁹⁸ pentru CRT-P, în timp ce pentru CRT-D, a fost aproape dublu (43 000 \$).²⁹⁸ Aceste date sugerează că beneficiile clinice ale CRT sunt viabile din punct de vedere economic și se pot realiza la un cost rezonabil în cele mai multe țări europene. Deoarece raportul cost-eficacitate este influențat de vârstă în cazul CRT-D comparat cu CRT-P, la alegerea utilizării uneia din cele două metode un factor determinant ar putea fi speranța de viață a fiecărui pacient.³⁰⁰

3.1.4. Aspecte nerezolvate

3.1.4.1. Selecționarea pacienților: utilizarea unor criterii de desincronizare electrică sau elecromecanică pentru indicația terapiei de resincronizare cardiacă?

Rata de răspuns la CRT este limitată la 60-70 % dintre pacienți și astfel este necesară o optimizare a indicațiilor precum și crearea unor criterii de selecție pentru terapia de resincronizare.²⁷¹ Nu în ultimul rând, beneficiile clinice ale CRT, derivă din studii randomizate utilizând în criteriile de includere durata complexului QRS ≥ 120 ms ca marker al desincronizării ventriculare. Ca urmare a acestui lucru, nu există actualmente dovezi că terapia de resincronizare cardiacă este indicată pacienților cu insuficiență cardiacă, cu durata complexului QRS < 120 ms. Desincronizarea electrică nu o însoțește întotdeauna pe cea mecanică.²⁷¹ Pe de altă parte, desincronizarea mecanică ventriculară nu este întotdeauna corelată cu desincronizarea electrică. De exemplu, au fost observate semne de desincronizare intraventriculară prin tehnici de imagistică, la un subgrup de pacienți cu disfuncție sistolică ventriculară stângă și QRS < 120 ms.³⁰¹⁻³⁰⁴ Durata medie a complexului QRS la pacienții cu insuficiență cardiacă cuprinși în aceste studii, a variat de la 110 la 120 ms. În ciuda rezultatelor pozitive ale studiilor observaționale asupra beneficiilor CRT utilizând criterii de desincronizare mecanică pentru selecționarea pacienților,^{304,305} adevărata valoare a acestora, rămâne a fi determinată prin studii randomizate, adresate îndeosebi pacienților având QRS îngust (< 120 ms).³⁰⁶⁻³⁰⁸

3.1.4.2. Pacienții cu fibrilație atrială

Studiile randomizate cu CRT au fost aproape exclusiv destinate pacienților în ritm sinusal. Cu toate acestea prevalența fibrilației atriale la pacienții cu insuficiență cardiacă moderat-severă, variază între 25 și 50%.³⁰⁹ Această prevalență ridicată diferă de procentajul scăzut (2%) al pacienților incluși în studiile randomizate utilizând CRT. Ca urmare avem puține date obiective despre valoarea clinică a terapiei de resincronizare cardiacă la această populație de pacienți, motivele acestei lipse de informații fiind variate. Pacienții suferind de insuficiență cardiacă, fibrilație atrială și desincronizare ventriculară, sunt în general vârstnici, au o predispoziție crescută pentru boli asociate și un prognostic mai nefavorabil decât pacienții în ritm sinusal.³¹⁰ Crearea unui BAV complet prin ablația de radiofrecvență a joncțiunii AV poate fi în această situație asociată CRT pentru asigurarea unei capturi ventriculare continue și complete. Ca urmare beneficiul este mai dificil de apreciat atât și controlul adecvat al frecvenței cardiace pot contribui la acest.

Până acum, un singur studiu mic, cu grup de control (MUSTIC-AF) a obținut rezultate negative în analiza „intention-to-treat”, în timp ce analiza „per protocol” a arătat o îmbunătățire funcțională la limita semnificației conferită de CRT.³¹¹ Cu toate acestea, un studiu observațional recent, extins, prospectiv³¹² a demonstrat cert că, după o perioadă lungă de urmărire, combinarea CRT cu ablația nodului AV (obținând astfel stimularea biventriculară eficientă 100%) conferă o îmbunătățire marcată în ceea ce privește funcția VS și capacitatea de efort (comparabil cu cea obținută la pacienții în ritm sinusal). Pe de altă parte, la pacienții cu fibrilație atrială tratați cu CRT, fără ablația nodului AV, la care controlul de frecvență s-a realizat cu medicație cronotrop negativă, s-au obținut rezultate foarte slabe. Două studii restrânse, OPSITE și PAVE, s-au axat în primul rând pe pacienții cu fibrilație atrială rapidă refractară la medicație^{314,315} tratați prin ablația joncțiunii AV combinată cu diferite moduri de stimulare. Doar un subgrup din cadrul ambelor studii a inclus pacienți cu disfuncție ventriculară stângă în clasa funcțională NYHA II-III. Rezultatele ambelor studii

rămân neconcludente privind principale obiective finale (măsurători ale capacității funcționale și FEVS). Privind această problemă sunt necesare studii suplimentare, mai ample și cu un design mai bun.

3.1.4.3. Pacienți cu insuficiență cardiacă moderată sau disfuncție sistolică asimptomatică a ventriculului stâng (Clasele NYHA I-II)

Principalele obiective ale tratamentului pacienților cu clasă funcțională NYHA I sau II sunt: (i) prevenirea progresiei bolii și a insuficienței cardiace; și (ii) reducerea mortalității cardiace, mai ales datorită MCS. Evaluarea valorii clinice a unei noi terapii la această populație, necesită definirea unor obiective specifice (Tabelul 3.1.2). Cel mai relevant din acest punct de vedere este probabil un complex de: simptome, mortalitate, morbiditate³¹⁶ și reversia remodelării. Deși odată cu remodelarea VS insuficiența cardiacă devine progresiv mai severă, încetinirea sau reversia remodelării a numai recent acceptată ca și o țintă a terapiei.³¹⁷ Aplicabilitatea clinică a CRT la pacienții cu insuficiență cardiacă stabilă aflați în clasă funcțională NYHA I sau II, rămâne limitată. În cadrul studiului CONTAK-CD s-a observat o reducere semnificativă a remodelării după 6 luni de CRT, la subgrupuri mici de pacienți cu clasă NYHA I-II, deși beneficiile au fost mai puțin evidente decât în grupul mult mare de pacienți cu clasa NYHA III-IV.²⁸⁵ Observații similare au fost făcute în studiul MIRACLE ICD II.²⁸⁷ Acest studiu a randomizat pacienții într-un grup destinat CRT și un grup control. La sfârșitul unei perioade de 6 luni, nu s-a observat o diferență semnificativă în consumul maximal de oxigen (obiectivul primar al studiului), deși s-a observat o îmbunătățire semnificativă în obiectivul clinic compozitul grupul destinat CRT comparativ cu grupul control. Aceste observații preliminare sugerează că CRT are un impact favorabil asupra evoluției pacienților având disincronism ventricular, cu insuficiență cardiacă moderată și disfuncție sistolică mai puțin severă a VS. Acest aspect trebuie evaluat suplimentar în cadrul unor studii ample randomizate. Nu pot fi indicate până în acest moment recomandări privind această situație specifică.

Tabelul 3.1.2 Obiective finale, design și principalele constatări ale studiilor randomizate ce evaluează stimularea la pacienții cu insuficiență cardiacă

Studiu	Obiective finale	Design	Constatări principale
MUSTIC-SR ²⁸¹	6MWT, QOL, pVO ₂ , spitalizare	Simplu-orb, controlat, încrucișat, 6 luni	CRT-P a îmbunătățit: 6MWT, QOL, pVO ₂ ; a redus spitalizarea
MIRACLE ²⁸²	Clasă NYHA, QOL, pVO ₂	Dublu-orb, controlat, 6 luni	CRT-P a îmbunătățit: NYHA, pVO ₂ , 6MWT
MUSTIC AF ³¹¹	6MWT, QOL, pVO ₂ , spitalizare	Simplu-orb, controlat, încrucișat, 6 luni	CRT-P: le-a îmbunătățit pe toate; reducerea spitalizării
PATH CHF ²⁸³	6MWT, pVO ₂	Simplu-orb, controlat, încrucișat, 12 luni	CRT-P a îmbunătățit: 6MWT; pVO ₂
MIRACLE ICD ²⁸⁶	6MWT, QOL, spitalizare	Dublu-orb, ICD vs. CDT-D, 6 luni	CRT-P: le-a îmbunătățit pe toate de la bază (fără ICD)
CONTAK CD ²⁸⁵	Mortalitate+spitalizare HF+VA, pVO ₂ , 6MWT, clasă NYHA,	Dublu-orb, ICD vs. CDT-D, 6 luni	CRT-P a îmbunătățit: pVO ₂ , 6MWT; a redus LVEDD și a crescut FEVS

	QOL, LVEDD+FEVS		
MIRACLE ICD II ²⁸⁷	VE/CO2, pVO2, NYHA, QOL, 6MWT, volume VS/EF	Dublu-orb, ICD vs. CDT-D, 6 luni	CRT-P a îmbunătățit: NYHA, VE/CO ₂ ; volume și FEVS
COMPANION ²⁸⁸	(1) Decese de orice cauză sau spitalizare (2) Decese de orice cauză	Dublu-orb, controlat, OPT, CRT-P, CRT-D, ~15 luni	CRT-P+CRT-D: au redus (1) Doar CRT-D a redus (2)
CARE-HF ²⁸⁹	(1) Decese de orice cauză sau spitalizarea pentru evenimente CV majore (2) Deces din orice cauză	Dublu-orb, controlat, OPT, CRT-P, 29 luni	CRT-P a redus (1) și (2)

6MWT (6 min walk test) = test de mers 6 minute; QOL (quality of life) = calitatea vieții; pVO2 (peak oxigen consumption) = consumul maximal de O₂; VE/CO₂ (ventilation/carbon dioxide ratio) = raport ventilație/dioxid de carbon; FEVS = fracția de ejeție a VS; OPT (optimal HF treatment) = tratament farmacologic optim; BV = biventricular

3.1.4.4. Stimularea în insuficiența cardiacă la pacienții pediatrici

Puține studii³¹⁸⁻³²⁰ au evaluat posibilitatea de stimulare pentru insuficiența cardiacă în pediatrie. În cea mai mare parte, această abordare a fost adoptată la pacienții din pediatrie după intervenții chirurgicale de reparare a defectelor cardiace congenitale și a oferit o îmbunătățire pe termen scurt a simptomelor și a funcției sistolice. Stimularea pentru insuficiența cardiacă la această subpopulație complexă și heterogenă nu este susținută de dovezi ample și necesită o investigație suplimentară pentru a identifica cine beneficiază cel mai bine pe termen lung, în urma unei anumite modalități de stimulare (uni- sau biventriculară).

3.1.4.5. Selecționarea dispozitivului: terapie de resincronizare cardiacă în combinație cu defibrilator cardiac (CRT-D) sau doar terapie de resincronizare cardiacă?

Pacientul tipic pentru CRT este cel cu un risc ridicat de MCS care într-adevăr este semnificativ redus³²² dar probabil nu prevenită optim doar prin terapie de resincronizare. Trei studii randomizate, prospective, cu grup control au demonstrat eficacitatea ICD-ului în prevenirea primară a MCS la pacienții cu infarct miocardic în antecedente și cu fracție de ejeție scăzută.³²³⁻³²⁵ Două studii relevante, randomizate, cu grup control au demonstrat că pacienții cu insuficiență cardiacă cu disfuncție VS, tratați prin implantare de ICD, au avut un risc scăzut de deces, indiferent de etiologie.^{288,326} Ambele studii au inclus pacienți care aveau cardiomiopatie dilatativă de etiologie ischemică (CMDI) și cardiomiopatie dilatativă de etiologie non-ischemică (CMDNI): (i) studiul COMPANION²⁸⁸ a demonstrat că CRT-D reduce semnificativ mortalitatea totală, în comparație cu tratamentul farmacologic optim (OPT), pe o perioadă medie de urmărire de 14 luni; (ii) studiul SCD-HeFT³²⁶ a demonstrat de asemenea ca ICD-ul și nu amiodarona, în combinație cu OPT scade mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată.

Rolul benefic al ICD-ului în prevenția primară a MCS la pacienții cu CMDNI este, în schimb, mai controversat.^{288,326-329} Studiile inițiale au fost efectuate pe grupuri reduse de pacienți și au fost întrerupte prematur

datorită ratei scăzute a evenimentelor din brațul de control, nedemonstrand astfel nici un beneficiu al ICD-ului în prevenirea primară a MCS la pacienții cu CMDNI. Studii randomizate mai ample și cu o perioadă mai îndelungată de urmărire, au demonstrat creșterea supraviețuirii la pacienții care au primit un ICD față de cei care au urmat OPT, de asemenea demonstrând că nu există diferențe în ceea ce privește beneficiul între etiologie ischemică și non-ischemică. Un alt studiu³²⁷ a fost efectuat doar pe pacienți cu insuficiență cardiacă, cu CMDNI și FEVS ≤36%; acești pacienți au fost randomizați fie pentru OPT, fie pentru OPT și ICD. Deși a fost o tendință spre reducerea mortalității totale la grupul cu ICD, nu s-a atins semnificația statistică. Pe de altă parte, mortalitatea datorită aritmiilor a fost semnificativ statistic redusă prin ICD.

În timp ce un singur studiu sprijină rolul protector al CRT-P în ceea ce privește MCS,²⁹⁴ date din două meta-analize însumând rezultatele celor mari studii referitoare la CRT au raportat că CRT-P fie nu are nici un efect asupra MCS,³³⁰ sau chiar cauzează o creștere moderată a acestor evenimente.²⁹¹ Mai mult, o recentă analiză de registru predefinită prospectiv, demonstrează un efect protector al CDT-D asupra MCS (registru MILOS).³³¹

Există o oarecare suprapunere a indicațiilor pentru CRT-D și CRT-P; acest aspect creează o dificultate clinicianului în alegerea dispozitivului. Cele mai recente ghiduri despre MCS³²² s-au bazat pe importanța „speranței de supraviețuire” a pacientului pentru a îndruma spre alegerea unui ICD pentru protecția primară în MCS. Conceptul de „speranță de supraviețuire” se referă la starea generală a pacientului depinzând în special de vârsta biologică și de prezența comorbidităților semnificative ce pot avea impact asupra prognosticului.

Aceste ghiduri precizează că utilizarea unui ICD în prevenția primară este indicată (Clasă I) la pacienții cu insuficiență cardiacă și cu disfuncție VS severă indiferent de etiologie, „care au o speranță de supraviețuire rezonabilă” (>1 an).³²²

Astfel, se recomandă ca utilizarea celui mai adecvat dispozitiv pentru un pacient (fie CRT-D, fie CRT-P) să se bazeze pe evaluarea atentă a următoarelor două aspecte: (i) speranța de supraviețuire a pacientului, care în cazul utilizării unui ICD, trebuie să depășească un an; (ii)

considerațiile cu privire la cost și constrângerile sistemului sanitar (vezi capitolul 3.1.3).

3.1.4.6. Stimulare biventriculară sau doar stimularea ventriculului stâng?

Stimularea biventriculară este preferabilă, dar stimularea VS poate fi o variantă acceptabilă în cazuri selecționate. Stimularea în insuficiența cardiacă poate fi realizată în două moduri: stimularea biventriculară sau doar stimularea de ventricul stâng. Majoritatea studiilor despre CRT au utilizat stimularea biventriculară, de aceea acest mod de stimulare a fost cel mai intens utilizat și studiat în continuare. Deși indicațiile pentru stimularea VS trebuie definite, sunt dovezi din ce în ce mai puternice că stimularea de VS are efecte comparabile cu stimularea biventriculară la pacienții selecționați cu insuficiență cardiacă ce prezintă bloc de ramură stângă și semne ecografice de întârziere a contracției peretelui lateral al VS.^{284,332-336} Un studiu pilot randomizat (BELIEVE) a confirmat că nu sunt diferențe substanțiale de răspuns privind cele două moduri de stimulare.³³² Experiența timpurie a CRT, utilizând stimularea VS,³³⁶ a fost caracterizată de limitarea tehnică a existenței dispozitivelor cu canale de stimulare separate. Datorită riscului dislocării sondei de stimulare din VS fără suport de stimulare în ventriculul drept, stimularea VS este limitată la pacienții care nu sunt dependenți de stimulator sau care au avut o indicație concomitentă de implantare a unui ICD. Disponibilitatea actuală a dispozitivelor cu canale separate, permite stimularea în VS asigurând totodată prin sonda de stimulare sau ICD un suport în ventriculul drept, eliminând preocupările cu privire la siguranță, mai sus menționate. La pacienții selecționați care prezintă bloc de ramură stângă, indicație convențională de CRT, vârstă înaintată și/sau comorbidități impotrante fără o indicație de stimulator legată de bradiaritmie și la care se caută o îmbunătățire a calității vieții, se poate lua în considerare stimularea doar în VS.

3.1.4.7. Pacienți cu indicație de stimulare permanentă pentru bradiaritmie, cu simptome de insuficiență cardiacă și funcția ventriculului stâng sever compromisă

Lipsește studiul care să se adreseze specific acestor pacienți. Este important de diferențiat care parte a tabloului clinic este datorată bradiaritmiei și care disfuncției de VS. Odată ce au fost confirmate reducerea severă a capacității funcționale cât și disfuncția VS, este rezonabil să se ia în considerare stimularea biventriculară pentru îmbunătățirea simptomelor.

Dimpotrivă, au fost demonstrate efecte dăunătoare ale stimulării ventriculare drepte supra simptomatologiei și a funcției VS, la pacienții cu insuficiență cardiacă de natură ischemică.^{337,338} Rațiunea recomandării de stimularea biventriculară trebuie să aibă ca scop evitarea stimulării cronice a ventriculului drept la pacienții cu insuficiență cardiacă, ce au deja disfuncție ventriculară stângă.

3.1.4.8. Pacienți cu dispozitiv convențional de stimulare implantat anterior și cu disfuncție severă a ventriculului stâng

Stimularea cronică ventriculară dreaptă induce desincronizarea VS cu efecte dăunătoare asupra funcției VS.^{337,338} Cu toate acestea, există puține date referitoare la

efectele înlocuirii stimulării ventriculare drepte cu una biventriculară.³¹³ Astfel, există un consens ca la pacienții cu stimularea cronică ventriculară dreaptă care prezintă și o indicație pentru terapie de resincronizare cardiacă (QRS dilatată cu morfologie de bloc de ramură stângă, clasa NYHA III, FEVS $\leq 35\%$, cu terapie optimă pentru insuficiența cardiacă) să fie indicată stimularea biventriculară. Trecerea la acest mod de stimulare ar trebui să reducă simptomele insuficienței cardiace și ale disfuncției VS.

3.1.4.9. Pacienți cu indicație pentru stimularea biventriculară care trebuie să urmeze intervenții chirurgicale pe cord

În această situație, intervenția chirurgicală pe cord poate fi o oportunitate pentru poziționarea intraoperatorie a electrozudului pe suprafața epicardică laterală a VS. Această procedură poate înlătura posibilul eșec al abordării transvenoase. Este importantă stabilirea gradului în care afecțiunea chirurgicală este responsabilă de disfuncția VS.

3.1.5 Recomandări pentru programarea dispozitivelor

Programarea dispozitivelor trebuie să tindă spre asigurarea unei stimulări biventriculare permanente sincronizată cu activitatea atrială (la pacienții în ritm sinusal), prin:

- optimizarea intervalului AV (ghidaj ecocardiografic³³⁹ sau utilizând măsurători hemodinamice invazive²⁸³);
- optimizarea intervalului interventricular (VV)^{340,341}
- setarea limitei superioare de frecvență de ventriculară în detecție atrială (upper tracking limit), mai mare decât cea mai rapidă frecvență sinusală;
- setarea funcției de conversie automată de mod de stimulare (automatic mode switch)
- setarea protecției împotriva tahicardiei mediate de stimulator (endless-loop tachycardia);
- setarea funcției de adaptare a frecvenței în cazul unei incompetențe cronotropice;
- setarea funcțiilor diagnostice pentru detectarea aritmiilor ventriculare sau atriale.

La pacienții cu fibrilație atrială permanentă și conducere AV prezentă, ar trebui să se efectueze ablația³¹² joncțiunii AV datorită interferenței cu stimularea biventriculară. Aparatul se programează în mod VVIR cu activarea funcțiilor dedicate detecției aritmiilor ventriculare.

3.2. Recomandări

Următoarele recomandări de stimulare la pacienții cu insuficiență cardiacă au fost împărțite conform caracteristicilor clinice și tehnice ale pacientului. Acestea au fost formulate pe baza dovezilor provenite din studii extinse și randomizate; cu toate acestea, s-au făcut eforturi pentru identificarea domeniilor cu probleme (cum ar fi pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială permanentă sau cu stimulator implantat anterior) pentru a asigura un cadru practic al indicațiilor de stimulare în insuficiența cardiacă. În această manieră, următoarele recomandări iau în considerare riscurile adiționale la care pacienții pot

fi expuși în timpul unei proceduri de înlocuire a dispozitivului.

Stimularea pentru insuficiență cardiacă poate fi realizată fie prin stimularea biventriculară sau, în anumite cazuri, prin stimularea unică a ventriculului stâng.332-334
Recomandările care urmează consideră stimularea pentru insuficiență cardiacă ca fiind stimularea biventriculară datorită faptului că ea este susținută de cele mai multe dovezi. Aceasta, nu exclude însă celelalte moduri de stimulare, cum ar fi stimularea VS, pentru a corecta desincronizarea ventriculară.

Întârzierea conducerii ventriculare continuă să fie definită prin prisma duratei complexului QRS ($QRS \geq 120$ ms). Se admite că întârzierea conducerii ventriculare este posibil să nu conducă la desincronizare mecanică. Desincronizarea se definește ca un patern de necoordonare regională a contracției-relaxării. Deși din punct de vedere teoretic este mai adecvată abordarea desincronizării mecanice ventriculare decât întârzierea conducerii; nu există studii randomizate, extinse, cu grup control care să aprecieze valoare desincronizării mecanice la pacienții cu insuficiență cardiacă ce urmează să fie stimulați pentru această afecțiune. Se ține cont de fiecare situație specifică în parte în ceea ce privește selectarea dispozitivelor și programarea stimulării pentru insuficiența cardiacă. Recomandările sunt divizate în subcapitole pentru a îndrepta medicul spre tratamentul adecvat, bazându-se pe caracteristicile specifice ale pacientului.

3.2.1. Recomandări pentru utilizarea terapiei de resincronizare cu stimulator biventricular (CRT-P) sau stimulator biventricular combinat cu defibrilator cardiac implantabil (CRT-D) la pacienții cu insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă aflați în clasele funcționale NYHA III-IV ce rămân simptomatici în ciuda OPT, cu FEVS $\leq 35\%$, dilatarea ventriculului stâng > 55 mm [diferite prin diferite criterii în cadrul studiilor cu grup control privind CRT: diametrul tele-diastolic al VS > 55 mm; diametrul tele-diastolic al VS > 30 mm/m², diametrul tele-diastolic al VS > 30 mm/m (înălțime)], ritm sinusal normal și complex QRS larg (≥ 120 ms).

- Clasa I: *nivel de evidență* A CRT-P pentru reducerea mortalității și morbidității.288,289, 292,330
- CRT-D este o opțiune acceptabilă la pacienții care au speranță de viață cu status funcțional bun peste 1 an de zile; Clasa I: *nivel de evidență* B.288

3.2.2. Recomandări pentru utilizarea stimulării biventriculare la pacienți cu insuficiență cardiacă având indicație concomitentă de stimulare permanentă

Pacienți cu insuficiență cardiacă aflați în clasă funcțională NYHA III-IV, simptomatici cu FEVS $\leq 35\%$, dilatarea ventriculului stâng și o indicație concomitentă de stimulare permanentă (prima implantare de stimulator sau înlocuirea stimulatorului convențional). Clasa IIa: nivel de evidență C.289,313

3.2.3. Recomandări pentru utilizarea unui defibrilator implantabil combinat cu stimulator biventricular (CRT-D) la pacienți cu insuficiență cardiacă cu indicație pentru ICD

Pacienți cu insuficiență cardiacă și cu indicație de Clasa I pentru ICD (primul implant sau înlocuirea dispozitivului) care prezintă simptome de clasa NYHA III-IV în ciuda OPT, cu FEVS $\leq 35\%$, dilatarea ventriculului stâng, complex QRS larg (≥ 120 ms). Clasa I: nivel de evidență B.286

3.2.4. Recomandări pentru stimularea biventriculară la pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială permanentă

Pacienți cu insuficiență cardiacă aflați în clasele funcționale NYHA III-IV, simptomatici în ciuda OPT, FEVS $\leq 35\%$, dilatarea ventriculului stâng, fibrilație atrială permanentă și indicații pentru ablația joncțiunii AV. Clasa IIa: nivel de evidență C.311,312

Anexa A: urmărirea stimulatorului

Succesul terapiei de stimulare presupune îndeplinirea unor condiții. Acestea sunt reprezentate în detaliu în Tabelul A.1.

Pe lângă amplasarea cu succes a sondelor de stimulare și a stimulatorului, tehnologia acuală avansată a acestuia împreună cu costurile crescute ale dispozitivelor tot mai sofisticate, necesită o urmărire metodică pe termen lung pentru ca pacientul să aibă un beneficiu optim în urma stimulării și raportul cost-eficacitate să fie cât mai corespunzător.342,343

Urmărirea pe termen lung a stimulatorului, a problemelor ce apar în funcționarea acestuia precum și stabilirea indicațiilor pentru înlocuirea aparatului, reprezintă un domeniu extins care depășește scopul acestui document. Cu toate acestea, s-a considerat recomandabil pentru acest ghid să includă o scurtă descriere informativă a unor subiecte de importanță majoră, care sunt relevante pentru urmărirea pe termen lung a pacientului stimulat.

Tabelul A.1 Aspectele principale ale succesului terapiei de stimulare cardiacă

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Alegerea potrivită a candidaților pentru stimulare bazată pe istoricul bolii, aspectul electrocardiografic și/sau caracteristici specifice electrofiziologice2. Informarea detaliată a pacientului despre terapia prin stimulare3. Plasarea cu succes a sondelor de stimulare și a aparatului4. Determinarea meticuloasă intraprocedurală a parametrilor de detecție optimi și stabilirea adecvată a pragului de stimulare5. Evaluare amanunțită a pacientului înaintea externării și programarea adecvată a stimulatorului6. Urmărirea sistematică a pacientului pe termen lung și remediarea adecvată a problemelor stimulatorului7. Detectarea promptă a complicațiilor corelate cu stimularea8. Suportul psihologic al pacientului când este necesar |
|--|

Tabelul A.2 Obiectivele unui serviciu de urmărire a stimulatoarelor cardiace

1. Evaluarea completă a statusului clinic al pacientului stimulat
2. Înregistrarea oportună a eșecurilor sau anormaliilor generatorului, sondelor de stimulare și rezolvarea problemelor identificate
3. Înregistrarea problemelor și complicațiilor referitoare la procedura chirurgicală, plasarea bateriei și a sondelor de stimulare
4. Testarea adecvată a detecției și programarea optimă
5. Testarea pragului de stimulare și programarea astfel încât să servească nevoilor pacientului ținând cont de prelungirea longevității bateriei
6. Programarea non-invazivă, utilizând întreaga gamă de opțiuni de programare pentru a optimiza funcția dispozitivului în concordanță cu nevoile specifice ale pacienților
7. Evaluarea corectă a epuizării generatorului, evitând reînlocuirea inutilă și prematură
8. Organizarea unei baze de date care să conțină detalii despre stimularea fiecărui pacient în parte, pentru monitorizarea performanței și fiabilității bateriei și a sondelor de stimulare
9. Asigurarea educației și suportului medical și psihologic pentru pacientul stimulat
10. Asigurarea educației și instructajului doctorilor, tehnicienilor și asistentelor

Tabelul A.3 Necesitățile logistice ale unui serviciu de urmărire a stimulatoarelor cardiace

Echipament:

1. Electrocardiograf multi-canal, având capacitatea de înregistrare a ritmului în timp real
2. Dispozitive electronice pentru măsurarea și evaluarea duratei pulsului și a intervalului dintre stimuli
3. Magnet
4. Programatoare corespunzătoare dispozitivelor utilizate. Domeniul ar trebui să fie mai extins dacă instituția execută controale pe pacienți implantați în alte servicii
5. O varietate mare de stimulatoare și manuale de programare
6. Defibrilator extern, sistem de stimulare transcutanată și aparatură de resuscitare
7. Baze de date bine organizate cu numerele de telefon ale tuturor furnizorilor de stimulatoare și ale celor care acordă asistență tehnică

Facilități:

1. Acces ușor la un laborator de radiologie
2. Un spectru larg de posibilități diagnostice cardiace neinvazive
3. Serviciu telefonic disponibil 24 de ore

Tabelul A.4 Aspecte funcționale ale unui serviciu de urmărire a stimulatoarelor cardiace

1. Actualizarea adecvată a dosarelor pacienților incluzând următoarele date: demografice, anamneză, detalii electrocardiografice și electrofiziologice, aspecte radiologice ale implantării și modificări pe termen lung ale programării parametrilor de detecție și stimulare
2. Stocarea informației despre generatoare, sonde de stimulare și programatoare
3. Editarea pentru fiecare pacient a cardului de înregistrare europeană a stimulatorului
4. Instructaj la zi al personalului clinicii
5. Instruire periodică și succintă a pacienților
6. Instruirea adecvată a tuturor medicilor curanți cu privire la pacientul stimulat
7. Informarea oficială a organizațiilor naționale despre implanturile de stimulator, eșecuri și reevaluare

Principalele obiective, structura și funcția unui serviciu de urmărire a stimulatoarelor cardiace

Urmărirea pe termen lung a unui purtător de stimulator implică existența unei clinici cu organizare corespunzătoare, a cărei infrastructură, profesionalism și personal sunt suficiente pentru a asigura o evaluare periodică a stării generale de sănătate a pacientului și în mod deosebit a funcției stimulatorului. Scopurile acestei clinici sunt indicate în Tabelul A.2.

Scopul clinicii ar trebui să fie menținerea unor parametri de funcționare optimi în concordanță cu nevoile pacientului, astfel încât să mărească durata de viață a bateriei, să indentifice problemele sau complicațiile

legate de sistemul de stimulare și să asigure o recunoaștere promptă a epuizării bateriei, făcând astfel posibilă planificarea schimbării aparatului la momentul corespunzător. Trebuie subliniat faptul că urmărirea pacientului trebuie să includă și o evaluare calitativă a rezultatelor stimulării. Simptomele și semnele, chiar și cele secundare, care sunt asociate frecvent sindromului de pacemaker, precum și răspunsul inadecvat la nevoile pacientului, necesită o analiză detaliată și soluționare.

Structura clinicii trebuie să includă un spațiu corespunzător, secretariat adecvat, facilități pentru arhivarea convențională sau electronică a datelor înregistrate ale pacientului și echipamentul necesar (Tabelul A.3 și A.4). Funcționarea armonioasă a clinicii, mai ales în zilele noastre când dezvoltarea dispozitivelor tehnologice este

rapidă, depinde de pregătirea profesională a personalului, care trebuie să fie în permanență bine informat și să-și îmbunătățească permanent cunoștințele. Staff-ul clinicii ar trebui să includă personal specializat pe probleme de nursing, un tehnician pentru stimulatoare cu activitate full-time sau part-time și bineînțeles un medic specialist cardiolog, experimentat nu doar în implantarea dispozitivului ci și în soluționarea problemelor de detecție și stimulare.

Metodologia evaluării pacientului înainte de externare și pe termen lung

În general, pacienții care nu sunt dependenți stimulator și nu au prezentat complicații, sunt spitalizați 24 de ore după procedura de implantare. În cazurile atent selecționate, tehnologia modernă permite o politică de externare timpurie, în care pacientul stimulat părăsește spitalul după câteva ore. O discuție despre beneficiile și preocupările legate de această politică necesită un document mai extins.

- În cele 24 de ore după implantare și dinaintea externării, trebuie urmărit un protocol de examinare atentă:
- Evaluarea plăgii și a buzunarului aparatului;
- ECG-uri în 12 derivații;
- Radiografiile toracice în ortostatism postero-anterioare și latero-laterale;
- Programarea adecvată a parametrilor fundamentali de detecție și stimulare;
- Ajustarea întregului spectru de setări disponibil pentru asigurarea în cadrul stimulării a unui efect hemodinamic optim și unui raport bun cost-beneficiu.

Programul pentru urmărirea pe termen lung a pacienților este strict dependent de o serie de parametri, cum ar fi indicația pentru stimularea primară, starea clinică globală a pacientului, tipul de stimulator implantat, orice complicații asociate precum și evoluția post-implant. Ca o regulă generală, în cazul celor mai simple stimulatoare unicamerale, prima vizită trebuie programată după 4-6 luni și cea de a doua după un interval asemănător. Apoi, pacienții trebuie să fie investigați anual, până când apar primele semne de descărcare a bateriei, după care examinările trebuie să fie mai frecvente, la fiecare 3 luni, până la înlocuirea dispozitivului.

Pentru stimulatoarele mai complexe, bicamerale, programul sugerat după externare este același; cu toate acestea, este de preferat ca examinările să aibă loc la fiecare 6 luni, pentru că este posibil ca multiplii parametrii să fie ajustați conform nevoilor pacientului.

Ca o completare a celor spuse anterior, monitorizarea transtelefonică este într-adevăr valoroasă; în ciuda utilității, ea este puțin folosită în Europa. Acest tip de monitorizare asigură o evaluare mai frecventă a performanței sistemului de stimulare și permite clinicii să primească și să înregistreze ritmul cardiac în timpul anumitor simptome cum sunt amețeala și palpitațiile. Monitorizarea transtelefonică este utilă în particular pacienților care locuiesc la distanță de centrele de urmărire, în zone îndepărtate sau celor cu mobilitate redusă. Ne putem aștepta ca aceste facilități transtelefonice – cum ar fi crearea unui sistem la distanță, wireless și independent, de monitorizare a

pacientului – să capete un rol din ce în ce mai important în urmărirea pacientului purtător de stimulator.

Monitorizarea wireless a stimulatoarelor sau mai multe date privind sistemele hibrid de monitorizare a ritmului cardiac, ca un service de îmbunătățire a îngrijirii medicale, sporirea siguranței pacientului și optimizarea alocării resurselor de sănătate umane și financiare, vor fi subiectul unui document independent.

Complicații, eșecuri și efecte adverse ale tratamentului prin cardiostimulare

Implantarea de stimulator, ca procedură invazivă, atrage după sine riscul apariției de complicații și eșecuri, nu numai în perioada perioperatorie, dar de asemenea pe termen mai lung. Mai mult de cât atât, stimularea cardiacă reprezentând o terapie complexă cu implicarea unor aspecte mecanice și electrice pentru susținerea fiziologiei cordului, este inevitabil supusă eșecurilor sau apariției efectelor adverse, acestea fiind descrise în toate cărțile relevante. Pe baza incidenței lor și a semnificației clinice, pneumotoracele intraoperator, hematoamele, dislocarea sondelor de stimulare și problemele funcționale cum ar fi sindromul de pacemaker, tahicardia mediată de stimulator și fenomenul de „crosstalk”, au fost selecționate pentru a fi menționate și în acest document.

Pneumotoracele intraoperator și hemotoracele, reprezentând complicații serioase, a căror incidență nu este de neglijat, sunt datorate în primul rând comunei și aspru criticatei puncții de venă subclavie efectuată pentru a introduce tecile împreună cu sondele de stimulare ventriculară. Complicația necesită un diagnostic prompt pentru aplicarea măsurilor adecvate de tratament.

Hematoamele în regiunea buzunarului aparatului apar mai ales la pacienții aflați pe tratament cu medicație anticoagulantă și antiplachetară. Se recomandă ca în asemenea cazuri, să fie sistat tratamentul cu 3-8 zile preoperator și înlocuit cu heparină. Dacă această opțiune nu este fezabilă și implantul trebuie efectuat, deși pacientul este sub tratament anticoagulant, procedura trebuie executată de un chirurg cu experiență care va fi foarte atent la hemostază în zona buzunarului generatorului.

Una dintre cele mai comune complicații a terapiei de stimulare este reprezentată de dislocarea sondelor de stimulare, cel mai frecvent a celei atriale atunci când nu se utilizează sonde cu fixare activă. Evaluarea de rutină, după procedură a aspectului electrocardiografic secundar stimulării în combinație cu efectuarea unei radiografii toracice postero-anterioară și latero-laterală, sunt suficiente pentru a confirma apariția acestei complicații. Desigur și testele de stabilitate a sondelor în timpul plasării lor sunt esențiale pentru a confirma siguranța stimulării și detecției atât intraoperator cât și pe termen lung.

Aspecte speciale ale vieții pacientului purtător de stimulator

Viața pacientului stimulat și funcționarea stimulatorului sunt într-o relație de interdependență reciprocă atât pe termen lung cât și în perioada post-implant. Medicul cardiolog curant, centrul de urmărire și medicii de familie sunt adesea întrebați de către pacienții stimulați despre ce fel de viață vor duce după implantul de stimulator, cu referire la relația cu sporturile, condusul și posibi-

lul efect al variatelor surse de interferență electromagnetică asupra funcției stimulatorului.

Datorită ultimelor descoperiri în tehnologia dispozitivelor și a sondelor de stimulare pacienții pot duce o viață activă normală, care poate include și sportul atâta timp cât nu există pericolul rănirii sau al suprasolicitării structurilor din zona stimulatorului. Condușul este de asemenea permis, de obicei la o săptămână după implantul aparatului, cu condiția să nu existe alți factori invalidanți sau legislația locală să nu permită.³⁴⁴

Interferențele electromagnetice din diverse surse, mai ales în condițiile unei dezvoltări tehnologice rapide a mediului înconjurător, pot constitui o cauză a disfuncției de stimulator.

Aceasta înseamnă că medicul curant trebuie să fie conștient de această problemă, pentru a minimaliza posibilitatea apariției unor evenimente nedorite. În același timp, ei trebuie să își asigure pacienții că riscul interferenței electromagnetice este supraestimat, pentru a le înlătura anxietatea.

Sursele de interferență electromagnetică pot fi împărțite în două mari categorii: acelea care apar în mediul intraspitalicesc ca rezultat unor proceduri diagnostice și terapeutice și cele din exteriorul spitalului, cum ar fi telefoanele mobile și echipamentul de supraveghere electronică.³⁴⁵⁻³⁴⁷

Mediul intraspitalicesc reprezintă fără nici un dubiu cea mai importantă sursă de interferență electromagnetică cu stimulatorii. În ciuda protecției eficiente a dispozitivelor de stimulare, disfuncțiile pot apărea frecvent în timpul anumitor proceduri, cum ar fi electrocauterizarea, litotriția, ablația de radiofrecvență și rezonanța magnetică nucleară (RMN), de aceea reprogramarea și monitorizarea specială sunt necesare pe termen lung.^{348,349}

Electrocauterizarea, o tehnică obișnuită în timpul procedurilor chirurgicale, trebuie atent selecționată pentru că poate conduce la numeroase răspunsuri ale stimulatorului incluzând reprogramarea sau inhibiția acestuia. Ea poate cauza o încălzire locală a electrodului, determinând lezarea miocardului ce poate duce la creșterea pragului de stimulare, de sensing sau ambele.^{350,351} Trebuie avut astfel grijă ca la pacienții stimulați ce necesită folosirea electrocauterului, durata și energia acest trebuie i folosiri să fie redusă la minim, cu aplicații a unor descărcări scurte care nu sunt în apropierea dispozitivului. Sistemele de electrocauterizare bipolare preferibile deoarece sunt mai puțin riscante. La pacienții dependenți de stimulator, reprogramarea preoperatorie luată în considerare. În oricare alte cazuri, trebuie să existe o pregătire pentru stimularea asincronă fie prin folosirea unui programator sau a magnetului.

Considerații similare se aplică și ablației transcater, fiindcă aproape toate procedurile din ziua de azi sunt executate cu ajutorul radiofrecvenței (400-500kHz).³⁵² Înaintea ablației de radiofrecvență, stimulatorul trebuie interogată și setările lui înregistrate. La sfârșitul procedurii, testarea suplimentară a dispozitivului va determina dacă este necesară o reprogramare a acestuia.

Litotriția, în tratamentul nefrolitiazii sau colelitiazii, presupune un risc în ceea ce privește atât interferența electromagnetică cât și lezarea mecanică datorită unde hidraulice de șoc generată. Procedura se consideră a fi relativ sigură, cu condiția ca șocul să fie sincronizat cu unda R pe ECG și ca dispozitivele bicamerale să aibă

activată opțiunea de "safety pacing". Dacă pacientul este dependent de stimulator și are un stimulator bicameral, dispozitivul ar trebui programat în mod VVI, VOO sau DOO pentru a evita inhibiția ventriculară.³⁵³

RMN este riscantă pentru pacient deoarece procedura implică generarea unui câmp magnetic puternic modulată de un semnal electric de radiofrecvență. Această procedură este contraindicată la pacienții stimulați, dar dacă se consideră a fi esențială, se recomandă o monitorizare atentă de-a lungul procedurii și verificarea ulterioară a stimulatorului. Potențialele efecte adverse ale RMN-ului asupra stimulatorului au fost demonstrate la un număr studii pe animale de cercetare și includ stimulare asincronă și inhibiția stimulatorului prin semnalul de radiofrecvență. Probleme similare au fost raportate la oameni fiind înregistrate și de decese.³⁵⁴ Dacă RMN-ul este considerat absolut necesar și pacientul nu este dependent de stimulator, acesta trebuie informat în detaliu despre posibilele complicații și trebuie obținut consimțământul scris. În asemenea cazuri, pacientul trebuie monitorizat din momentul în care stimulatorul a fost reprogramat pentru a nu stimula și până la definitivarea procedurii. Chiar și aceste măsuri nu pot elimina riscurile RMN-ului, deoarece există o posibilitate, deși mică, astfel încât câmpul magnetic să cauzeze o încălzire a conductorului sau vârfului sondei, rezultând o leziune la contactul acestuia cu miocardul.

Deși sursele electromagnetice din exteriorul spitalului impun un risc mai redus de afectare a funcției stimulatorului, pacientului trebuie să îi fie aduse la cunoștință acestea și sfătuit să evite ariile cu câmpuri electromagnetice puternice. Principale surse de interferență care au atras atenția sunt unele dispozitive casnice, cum ar fi cuptoarele cu microunde, sistemele de supraveghere electronică și telefoanele mobile.³⁴⁵⁻³⁴⁷ La stadiul nostru actual de tehnologie, s-a demonstrat că microundele nu mai reprezintă o sursă semnificativă de interferență. Sistemele de supraveghere electronică utilizate ca măsură de securitate în multe magazine, pot afecta de asemenea funcția stimulatorului. Totuși, posibilitatea efectelor adverse semnificative este scăzută dacă pacientul trece suficient de repede prin aria de acțiune a acestora. Telefoanele mobile au de asemenea potențialul de a afecta stimulatorii și acesta crește dacă ele sunt plasate deasupra dispozitivului. Oricum, interferența electromagnetică semnificativă clinic este improbabilă în cadrul utilizării zilnice a telefoanelor mobile și majoritatea efectelor adverse sunt eliminate dacă telefonul este plasat la cel puțin 15 cm distanță de dispozitiv. Dacă pacientul utilizează urechea opusă locului de implant interferențele sunt minime.³⁴⁷

Anexa B: considerații tehnice și cerințe pentru implantarea de dispozitive de resincronizare cardiacă

Conform ghidurilor internaționale, implantarea dispozitivelor anti-bradicardie sau anti-tahicardie constă din cinci părți distincte: (i) indicații adecvate; (ii) partea chirurgicală a implantării; (iii) acces venos; (iv) manipularea intracardiacă a sondelor de stimulare și plasarea acestora; și (v) interpretare electrofiziologică în timpul

implantului.^{355,356} Implantarea unui dispozitiv de resincronizare cardiacă este mai dificilă decât implantarea unui stimulator convențional sau a unui defibrilator. Astfel, trebuie luate în considerare aspecte suplimentare cum ar fi laboratorul, operatorul și suportul tehnic.

Cerințele pentru implantarea unui dispozitiv de resincronizare cardiacă nu au fost formulate în detaliu în ghidurile precedente. Următoarea secțiune evidențiază aspecte practice și tehnice în legătură cu dispozitivul de resincronizare cardiacă și constă din șase părți: (i) resurse tehnice și umane pentru un centru ce urmează să implanteze un asemenea dispozitiv; (ii) programare pre-implant; (iii) cerințe pentru sala de operații; (iv) cerințele de personal în timpul implantului; (v) competența pentru implantarea dispozitivelor; și (vi) recomandări practice pentru implantarea dispozitivului de resincronizare cardiacă.

Cerințe tehnice și de personal din centrele ce urmează să implanteze dispozitive de resincronizare cardiacă

Se știe că CRT este foarte solicitantă pentru operator. Astfel, un nivel mare de experiență pentru proceduri cardiologice trebuie obținut înaintea începerii pregătirii. Experții consideră că centrele ce urmează să execute CRT și să urmărească pe termen lung pacientul, trebuie să îndeplinească următoarele condiții.

1. Doi sau mai mulți cardiologi calificați pentru implantarea dispozitivului și urmărirea acestuia. Cel puțin unul dintre ei trebuie să aibă competență în electrofiziologie și urmărirea stimulatorilor și defibrilatoarelor cardiace
2. Toți medicii trebuie să aibă cunoștințe și experiență în monitorizarea hemodinamică și administrarea suportului cardiovascular, incluzând medicația inotrop pozitivă, experiență în resuscitarea cardiovasculară, tratarea sindroamelor de debit cardiac scăzut și susținerea funcțiilor vitale.
3. Asistente instruite și personal tehnic: cel puțin una dintre aceste persoane trebuie să aibă competențe în l implantul dispozitivelor.
4. Sistem de analiză a stimulării și programator al dispozitivului implantat: evidența electronică a pacientului este recomandată.
5. Este recomandat un minim de 20 dispozitive de CRT implantate pe an.^{383,384}
6. Serviciu de urmărire pe termen lung a pacientului cu dispozitiv de CRT implantat; se recomandă relația cu un serviciu de insuficiență cardiacă sau cu un specialist cu competență în ecocardiografie.

7. (vii)Educația medicală continuă a medicilor, asistentelor și a tehnicianului sunt
8. obligatorii.
9. (viii)Bilanțul controlului anual de calitate, incluzând eșecurile implantării,
10. decesele corelate cu procedura și mortalitatea la 30 de zile, trebuie să fie supuse unei proceduri de audit

Programarea pacientului pentru terapia de resincronizare cardiacă

Deși indicațiile pentru terapia de resincronizare sunt bazate pe istoricul pacientului, clasa funcțională NYHA, ritmul cardiac subiacent și istoricul ritmiilor, comorbidițiile trebuie și ele luate serios în atenție. În funcție de problemele de coagulare, insuficiența renală și dezechilibrul electrolitic, trebuie inițiat un management pre-operator adecvat al pacientului.

Înregistrarea ECG este obligatorie înaintea implantării unui dispozitiv de resincronizare cardiacă. Pentru alegerea adecvată a dispozitivului, trebuie evaluate intervalul PR, durata complexului QRS și morfologia lui precum și ritmul de bază.

Evaluarea ecocardiografică este importantă pentru aprecierea precisă a dimensiunilor ventriculilor, prezența regurgitării mitrale și FEVS. Au fost propuse multe criterii ecocardiografice de evaluare a asincroniei intra- și inter-ventriculare. La ora actuală nu există un consens privind care parametri ecocardiografici evaluează cel mai bine disincronismul și pot prezice răspunsul la CRT. Majoritatea studiilor despre evaluarea întârzierii intra- și inter-ventriculare, nu au fost randomizate și au avut un număr limitat de pacienți cu perioadă scurtă de urmărire.³⁵⁷⁻³⁶⁹ O listă a parametrilor ecocardiografici este dată în Tabelul B.1.

Testarea cardiopulmonară la efort este un criteriu important, deși este incomplet acceptat, pentru screeningul pacienților pentru CRT. Testarea necesită mult timp, este costisitoare și necesită antrenament în ce privește fiziologia cardiopulmonară. Cu toate acestea, este un criteriu obiectiv important pentru măsurarea capacității de efort a pacientului.³⁷⁰ Ca o alternativă la testarea cardiopulmonară este testul de mers 6 minute pentru evaluarea capacității fizice a pacientului. Acest test³⁷¹ poate avea un rol redus la pacienții vârstnici sau la cei cu disabilități fizice, dar prezintă un avantajul de a fi ușor de efectuat chiar și la pacienții în ambulator urmăriți pe termen lung.

Chestionarele despre calitatea vieții sunt utile pentru aprecierea disconfortului pacientului și cuantificarea stării de bine. Oricum, rolul acestora în screeningul pacienților pentru CRT este redus.³⁷²

Tabelul B.1 Criterii ecocardiografice de predicție a răspunsului terapiei de resincronizare cardiacă

Autor	Pacienți	Criteriu de desincronizare [metodă]	Etiologie	Luni de urmărire	Comentarii
Desincronizare inter-ventriculară					
Rouleau et al ³⁵⁷ .	35	(Q-Ao)-(Q-Pulm) și (Q-Mit)-(Q-Tri)→IMD [Doppler standard pulsatiil și	CMDI/CMDNI	-	IMD se corelează cu complex QRS larg

		Doppler tisular] IMD mediu 77+15 ms și 88+26 pentru QRS >150 ms			
Desincronizare intra-ventriculară					
Pitzalis <i>et al.</i> ³⁵⁸	20	întârzierea mișcării peretelui septal vs. posterior (mod M ≥ 130ms)	CMDI/CMDNI	1	indexul de mișcare al peretelui septal vs. posterior ≥130 ms, prezice index LVESV ↓ (≥15%) după CRT
Sogaard <i>et al.</i> ³⁵⁹	25	contractie longitudinală întârziată (% VS bazal)[Doppler tisular]	CMDI/CMDNI	6-12	↑ FEVS ↓ volumele tele- sistolice/diastolic e ale VS
Breithardt <i>et al.</i> ³⁶⁰	34	diferență în mișcarea peretelui septal și lateral pentru stabilirea desincronizării	CMDI/CMDNI	1	beneficiu acut al CRT la pacienții cu desincronizare majoră
Yu <i>et al.</i> ³⁶¹	30	index de desincronizare sistolică (deviatia standard a intervalelor de timp QRS – varf unda S a peretilor analizati 32.6 ms) [Doppler tisular]	CMDI/CMDNI	3	După CRT: ↓LVESV
Breithardt <i>et al.</i> ³⁶²	18	Doppler trisular strain: diferenta – varf contractie septala si perete lateral inainte si dupa CRT	CMDI/CMDNI	acut	CRT inversează pattern-urile de contractie
Bax <i>et al.</i> ³⁶³	85	desincronizare VS (≥65 ms, întârziere de la sept vs. perete lateral) [Doppler tisular]	CMDI/CMDNI	6	După CRT: ↓ clasa NYHA, ↓LVESV
Penicka <i>et al.</i> ³⁶⁴	49	asincronie VS+VS-VD (asincronia sumată ≥102 ms) [sincronizare tisulară]	CMDI/CMDNI	6	După CRT: ↑ FEVS (25%), ↓ volumele tele- sistolice/diastolic e ale VS
Gorcsan <i>et al.</i> ³⁶⁵	29	timpul până la viteza maximă a pereților ventriculari opuși ≥65ms [sincronizare tisulară]	CMDI/CMDNI	5±2	După CRT: ↑FEVS
Yu <i>et al.</i> ³⁶⁶	54	deviatia standard a intervalelor de timp QRS – varf unda S a peretilor analizati 31.4 ms [Doppler tisular]	CMDI/CMDNI	3	După CRT: ↓ LVESV
Bordachar <i>et al.</i> ³⁶⁷	41	Intervalele de timp de contractie intraventriculare: varf sau idebut de	CMDI/CMDNI	3	După CRT: ↓ volumele VS ↑ FEVS

		contractie pe curba sistolica [imagistica Doppler tisular]			
Yu <i>et al.</i> ³⁶⁸	141	reducere cu 10% a LVESV, mortalității și a evenimentelor de insuficiență cardiacă	CMDI/CMDNI	-6	reducerea cu 10% a LVESV prezice scăderea mortalității pe termen lung și a evenimentelor de insuficiență cardiacă
Marcus <i>et al.</i> ³⁶⁹	79	Evaluarea întârzierii mișcării peretelui septal-posterior pentru prezicerea răspunsului terapiei de resincronizare cardiacă	CMDI/CMDNI	6	întârzierea mișcării peretelui septal-posterior nu a prezis remodelare opusă sau îmbunătățire clinică

Q-Ao = QRS onset to onset of aortic flow; Q-Pulm = QRS onset to onset of pulmonary flow; Q-Mit = QRS onset to onset of mitral annulus systolic wave; Q-Tri = QRS onset to onset of tricuspid annulus systolic wave; IMD = întârziere interventriculară electromecanică; IDCM = cardiomiopatie dilatativă ischemică; NICM = cardiomiopatie dilatativă non-ischemică; LVESV = volum tele-sistolic VS; FEVS = fracție ejecție VS; NYHA = *New York Heart Association*.

Caracterizarea anatomiei sinusului coronarian

Aprecieră precisă a anatomiei sistemului venos coronarian este obligatorie la pacienții care urmează să se efectueze CRT. O angiografie a venelor tributare sinusului coronarian poate fi obținută fie retrograd prin ocluzia cu balon la nivel ostial, fie anterograd în faza tardivă a angiografiei coronariene standard. Calitatea angiografiei directe este superioară și preferată în cele mai multe cazuri. Este încurajată angiografia sinusului coronarian și a venelor coronariene în timpul implantului. De asemenea, imagistica non-invazivă, cum ar fi angioCT-ul sau RMN-ul, pot fi utilizate pentru evaluarea anatomiei.

Locul preferat pentru implantare este de regulă peretele lateral sau postero-lateral al ventricolului stâng, corespunzând regiunilor B-D din schema propusă (Figura B.1). Chiar mai importantă este plasarea electrodului de ventricul stâng într-o secțiune bazală sau mediană a acestor trei regiuni, evitând secțiunea apicală, care este prea aproape de electrodul ventricolului drept.

Cea mai bună imagine angiografică a venei țintă poate varia considerabil de la un pacient la altul. Se recomandă trei incidențe diferite: OAD 25°, OAS 35° și imaginea antero-posterioară. O imagine suplimentară în funcție de morfologia venei țintă și originea acesteia.

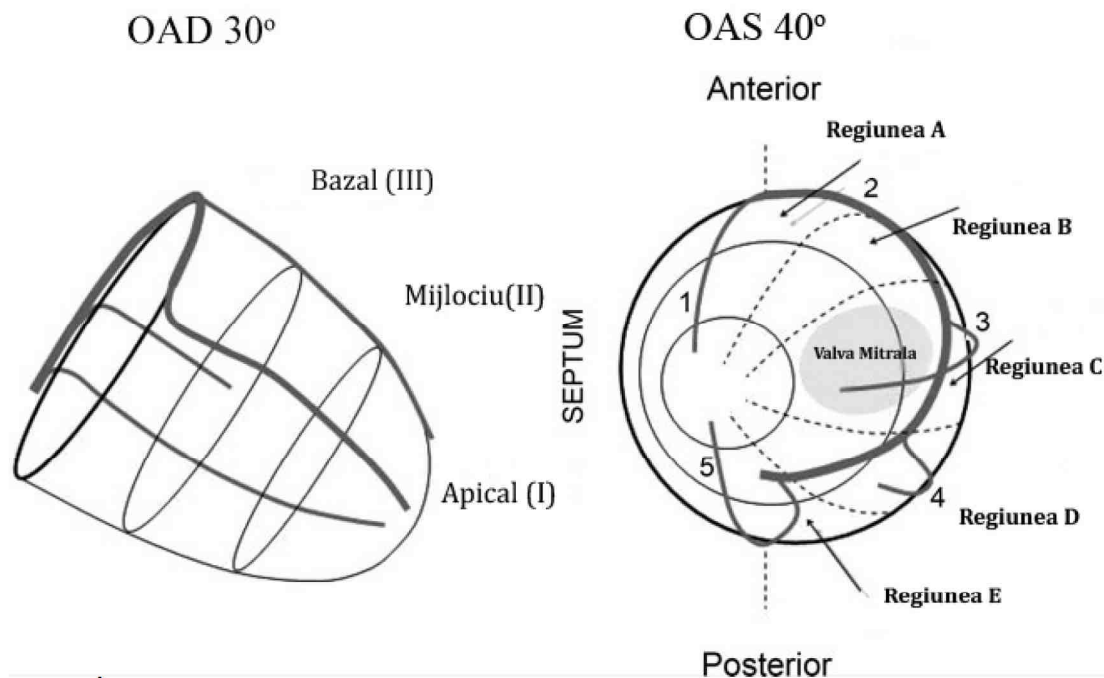


Figura B.1 În stânga, cele trei segmente ale ventricolului (apical, mijlociu și bazal) sunt expuse în OAD 30°. În dreapta, incidența OAS 40° prezintă posibilele vene tributare sinusului coronarian: (1) anterior; (2) anterolateral; (3) lateral; (4) postero-lateral; și (5) posterior (vena cadriacă mijlocie). Anatomia sinusului venos coronarian permite poziționarea

vârfului electrodului ventricular stâng în partea bazală/medio-bazală laterală (regiunea C) sau în partea bazală/medio-bazală postero-laterală (regiunea D), evitând regiunile apicale (prea aproape de electrodul ventricolului drept).

Cerințe pentru sala de operație

O sală adecvată pentru implantul dispozitivului de CRT trebuie să dețină echipamentul enumerat mai jos.

1. Echipament fluoroscopic de înaltă calitate, mobil sau fix, capabil să execute proiecții oblice (OAD 25°, OAS 35°, PA 0°) și să ofere imagini ușor de utilizat pentru vizualizarea simultană, pe ecrane separate sau divizate în mod real sau memorat.
2. Monitorizarea completă a celor 12 derivații ECG permițând urmărirea ritmului și frecvenței cardiace și furnizând indicații preliminare despre resincronizarea electrică intraoperatorie prin evaluarea duratei axului și morfologiei complexului QRS. Mai specific, derivațiile aVL (tipic negativ la stimularea VS), DIII (tipic pozitiv în regiunea anterolaterală și negativ în cea postero-laterală a VS) și VI (prima componentă pozitivă la stimularea VS) tind să aibă o morfologie particulară a complexului QRS în concordanță cu locul de stimulare din VS.
3. Monitorizarea continuă a presiunii arteriale prin metode invazive sau non-invazive. Echipamentul care permite monitorizarea hemodinamică invazivă (ex. dp/dt, presiunea pulsului), deși nu este indispensabil, este util în evaluarea hemodinamică pre-operatorie a pacientului cu resincronizare cardiacă sau în evaluarea efectelor acute ale terapiei prin CRT asupra hemodinamicii.
4. Monitorizarea continuă a saturației de oxigen (%).
5. Produsele mai multor furnizori oferă o varietate de sisteme de implantare (ex. tipuri de dispozitive, catetere de ghidaj, electrozi, stileți și fire de ghidaj) și permit o adaptare adecvată a CRT la caracteristicile clinice ale pacientului și la anatomia individuală a sinusului coronarian.
6. Cunoașterea anatomiei sinusului coronar al pacientului provenind din proceduri angiografice precedente (angiografie coronariană, venografie de snus coronarian) este de ajutor pentru planificarea procedurii de implant. Aceasta permite o alegere preliminară a echipamentului adecvat pentru a aborda vena țintă.
7. Existența unui defibrilator extern cu monitorizare continuă a ritmului
8. cardiac.
9. Disponibilitatea unui suport anestezic trebuie asigurată pentru managementul situațiilor clinice critice.
10. Accesul ușor și rapid la o unitate de terapie intensivă trebuie să fie disponibil. Când abordarea transvenoasă eșuează, este utilă trimiterea către o secție de
11. chirurgie cardiacă având experiența tehnică adecvată pentru

12. poziționare epicardică a electrodului de VS. Secția
13. de chirurgie cardiacă nu trebuie să fie în cadrul aceleiași unități, dar trebuie să fie ușor accesibilă.

Cerințe de personal în timpul implantării din cadrul terapiei de resincronizare cardiacă

În general e formată din doi medici operatori și două asistente. Una dintre ele monitorizează statusul pacientului și execută manevre nete de procedura propriuzisă incluzând cateterizarea vezicii urinare și administrarea intravenoasă a medicamentelor, cea de a doua asigurând asistența la implant prin:

1. mânăuarea echipamentului steril;
2. poziționarea ecranului de ECG având caracteristicile descrise mai sus;
3. monitorizarea parametrilor hemodinamici invaziv sau neinvaziv;
4. monitorizarea saturației în oxigen;
5. monitorizarea electrogramei defibrilatorului (EGM);
6. monitorizarea EGM endocavitară.

Asistența tehnică radiologică este recomandată și în unele țări este obligatorie.

Suportul anestezic continuu nu este obligatoriu, dar o asistență rapidă anaestezică trebuie să fie la îndemână dacă apar situații clinice critice.

Competența clinică pentru implantarea dispozitivelor de resincronizare cardiacă

Instructajul minim pentru competență

Manipularea instrumentarului de implant provine din experiența integrată în diferite ramuri ale cardiologiei invazive și ar trebui să urmeze cel puțin una dintre cele trei competențe practice necesare pentru implantarea dispozitivelor de CRT:

1. electrofiziologiei „puri” (experți în incanularea sinusului coronarian) trebuie să fi executat anterior cel puțin 200 de studii electrofiziologice/ablații (incluzând incanularea sinusului coronarian);
2. cardiologiei intervenționale [experți în executarea angiografiei coronariene și a intervențiilor coronariene percutanate (PCI)] trebuie să fi executat cel puțin 200 de angiografii/PCI;
3. implantatorii de dispozitive (experți în manipularea sondelor de stimulare și stiletelor) trebuie să fi executat cel puțin 200 de implanturi de stimulatori/ ICD uni- sau bicamerale;

sau o combinație ale acestor trei aspecte însumând cel puțin 200 de proceduri.

Dobândirea unei competențe adecvate pentru implantarea dispozitivelor de CRT se face prin direcționarea

pregătirii spre acele aspecte care nu fac parte din antrenamentul inițial al operatorului:

1. cunoștințe amănunțite despre anatomia sinusului coronarian;
2. înțelegerea principiilor de funcționării dispozitivelor pentru insuficiență cardiacă;
3. interpretarea electrocardiografică a stimulării de VS și biventriculare;
4. abilitatea de interpretare a aspectelor radiologice incluzând sonda de sinus coronar.

Studii multicentrice au raportat o rată de succes a implantării dispozitivelor de CRT de 87-96%.^{282,288, 289} Astfel, este rezonabil să se afirme că executarea a 50 de implanturi asigură o curbă adecvată de învățare pentru a ajunge la o rată ridicată de succes, peste 90%. Pentru a începe implantarea dispozitivelor, este recomandată participarea ca și operator principal la cel puțin 20 de implanturi supravegheate, inclusiv pornind de la stimulatori sau ICD-uri preexistente.

Pe de altă parte, dobândirea tehnicilor de bază pentru medicii implicați de rutină în implantarea stimulatorilor și a ICD-urilor ar trebui să urmărească următoarele criterii:

1. observarea a cel puțin 15 cazuri sub supravegherea unui medic experimentat în implantarea dispozitivelor de CRT;
2. executarea a cel puțin 20 de implanturi în propriile instituții în prezența unui supraveghetor experimentat;
3. îndeplinirea unui curs didactic despre CRT sau îndeplinirea unui stagiu la o instituție cu un volum mare de activitate recunoscută.

Alte aspecte tehnice și teoretice necesare în vederea obținerii competenței clinice, includ:

1. recunoașterea simptomelor ce sugerează o complicație legată de dispozitivul implantat, de exemplu tamponadă, pierderea capturii biventriculare, stimularea nervului frenic, infecții și așa mai departe;
2. înțelegerea ghidurilor menționate anterior referitor la indicațiile pentru terapia de CRT;
3. management-ul adecvat al contraindicațiilor și înțelegerea complicațiilor CRT;
4. recunoașterea și management-ul complicațiilor post-implant, incluzând re poziționarea sondei de VS;
5. management-ul complicațiilor post-chirurgicale referitoare la poziția dispozitivului sau hematomul buzunarului.

Menținerea competenței

Pentru menținerea competenței este necesară un număr minim de cazuri. Operatorul ar trebui să execute un minim de 20 de implanturi pe an, pentru a-și menține antrenamentul și este sfătuit să urmeze pentru ≥ 30 ore o educație medicală la fiecare 2 ani (categorie de nivel 1) pentru a rămâne la curent cu toate progresele tehnologice și științifice referitoare la implantul de CRT.

Recomandări practice suplimentare referitoare la terapia de resincronizare cardiacă

CRT poate fi o procedură foarte lungă în cadrul primei faze a curbei de învățare; cu cât procedura este mai îndelungată cu atât riscul a complicațiilor este mai mare, statusul pacientului și atenția operatorului diminând în acest caz. Procedura trebuie întreruptă după 4 ore de încercări nereușite sau după 60 de minute de expunere la raze.²⁸⁹ În asemenea cazuri, este necesară o reevaluare atentă înainte de a face o nouă reîncercare.

Este utilă o abordare gradată. Repetarea procedurii după examinarea atentă a angiografiei coronariene și după o nouă reevaluare a întregii proceduri anterioare eșuată și solicitarea asistenței unui operator mai experimentat, pot duce la o rată de succes mai ridicată și mai sigură.

Siguranța și eficacitatea electrozilor epicardici pentru stimularea biventriculară nu a fost dovedită de studii ample randomizate. Dacă eșuează plasarea coronariană transvenoasă a electrozilor din ventricolul stâng, se poate lua în considerare adresarea pacientului către un serviciu de chirurgie cardiacă antrenat în plasarea epicardică a electrozilor. Extragerea sondelor necesită considerații speciale, deoarece reprezintă un aspect important la pacienții urmând CRT. Oricum, acest aspect depășește scopul acestui document.

Urmărirea

Un număr considerabil de pacienți prezintă un beneficiu minim sau nici o îmbunătățire de pe urma CRT fiind considerați ca non-responderi.^{282,283,286,288} Pentru a crește la maxim beneficiile terapiei, sunt cruciale management-ul adecvat al pacientului și urmărirea dispozitivelor.

Stimularea biventriculară (CRT-P) este o terapie diferită de clasică stimularea cardiacă, deoarece: (i) toți pacienții cu CRT au insuficiență cardiacă avansată; (ii) rațiunea stimulării atrio-biventriculare este resincronizarea electromecanică și nu corectarea bradicardiei (majoritatea pacienților nu au indicații convenționale de stimulare); (iii) dispozitivele sunt mai sofisticate, cu un electrod suplimentar; și (iv) un număr semnificativ de pacienți au indicație pentru ICD.

Obiectivele urmăririi pe termen lung la un pacient stimulat pentru insuficiență cardiacă includ managementul insuficienței cardiace și controlul dispozitivului. Ultima include o verificare tehnică standard (nespecifică) și verificări specifice ale CRT-P și ale CRT-D. Ghiduri și protocoalele despre controlul stimulatorilor anti-bradicardice, au fost menționate în altă parte.^{339,374-377} Controlul specific al CRT trebuie inițiat imediat după implantare și trebuie să se axeze pe identificarea și corectarea complicațiilor legate de procedură și pe programarea optimă a dispozitivului pentru a se asigura că terapia biventriculară este adecvată. Managementul înainte de externare presupune o evaluare clinică precum și programarea dispozitivului CRT, incluzând stabilirea intervalelor optime AV și VV. Pacienții trebuie evaluați la o lună după externare și ulterior controalele trebuie programate la un interval de 3-6 luni.

Urmărirea pe termen lung

Controlul pe termen lung al CRT-ului necesită o coordonare între echipele ce se ocupă cu management-ul insuficienței cardiace și al CRT-ului. Particular, la pacienții cu CRT-D, echipa trebuie să includă un electrofiziolog specializat. Instituțiile care execută implantări de dispozitive CRT și CRT-D trebuie să dispună de facilități pentru îngrijirea spitalicească și extra-spitalicească și să întrețină și programatoarele pentru toate dispozitivele folosite în cadrul instituției. Acordul controlului dispozitivelor trebuie discutat înainte cu pacienții, deoarece este vital pentru a asigura eficacitatea terapiei. Terapia insuficienței cardiace trebuie continuată și optimizată. Răspunsul clinic la CRT este evaluat prin anamneza pacientului și examinare clinică. Ecocardiografia și testarea cardiopulmonară de efort oferă informații despre efectul CRT asupra funcției cardiace.

Un control tipic al dispozitivului include o testare a sistemului asemănătoare unui stimulator obișnuit, cum ar fi interogarea sistemului de stimulare, o trecere în revistă a datelor de telemetrie, precizarea ritmului subiacent, testarea detecției și a pragului de stimulare atrială și ventriculară stângi/drepte precum și programare adecvată a dispozitivului pentru a îi optimiza funcția și longevitatea. Pentru dispozitivele CRT-D, controlul include de asemenea analiza terapierilor efectuate de dispozitiv.

Caracteristicile importante ale dispozitivelor pentru insuficiența cardiacă includ transmiterea biventriculară 100%, stabilirea funcției a trei canale independente de stimulare și detecție, programarea optimă a intervalelor AV și VV, management-ul aritmiilor atriale și monitorizarea aritmiilor ventriculare. Au fost dezvoltate unele caracteristici legate de dispozitive, pentru a monitoriza de-a lungul timpului sistemul nervos autonom^{378,379} și statusul hemodinamic.³⁸⁰ Monitorizarea acestor parametri poate fi utilă pentru evaluarea răspunsului sau, în contrast, pentru detectarea precoce a eșecului răspunsului, înainte de apariția simptomelor.

Optimizarea ecocardiografică a intervalelor AV și VV este recomandată mai ales la pacienții la care răspunsul la tratament este incert. Evaluarea Doppler a fluxului transmitral a fost larg utilizată ca o metodă de reglare a intervalului AV.^{339,381} Intervalul AV optim este cel care reglează secvența de contracție dintre AS și VS pentru a optimiza umplerea VS fără a reduce contribuția atrială.³³⁹ Setarea inadecvată a intervalului AV poate duce la pierderea pre-excitației, umplere atrială suboptimală și exacerbarea regurgitării mitrale. Estimarea Doppler a volumului bătaie al VS utilizând integrala viteză-timp a fost utilizată ca o metodă de programare optimă a intervalului VV. Deși optimizarea intervalului VV a fost asociată cu o creștere a volumului bătaie al VS în fază acută,³⁴⁰ efectele cronice ale intervalului VV optim trebuie încă evaluate.

Pe termen lung, aproximativ o treime dintre pacienți pot ajunge la pierderea intermitentă sau permanentă a CRT.³⁸² Aceasta tă în cea mai mare parte apariției tahiaritmiilor ventriculare și este o cauză obișnuită de internare a pacienților pentru agravarea insuficienței cardiace. Cu toate acestea, reinstituirea cu succes a CRT poate fi realizată la cea mai mare parte dintre pacienți.

Abrevieri

- 6MWT – test de mers 6 minute (6 minute walk test)
- AP -antero-posterior
- ATP- adenozin trifosfat
- AV- atrioventricular
- BAV-bloc atrioventricular
- BNS-boală de nod sinusal
- bpm-bătăi pe minut
- BV -biventricular
- CMDI- cardiomiopatie dilatativă ischemică
- CMDNI cardiomiopatie dilatativă non-ischemică
- CPG -Committee for Practice Guidelines
- CRT– terapie de resincronizare cardiacă (cardiac resynchronization therapy)
- CRT-D– stimulator biventricular combinat cu ICD
- CRT-P -stimulator biventricular
- CT – tomografie computerizată (computer tomography)
- ECG - electrocardiogramă
- EGM - electrogramă
- EHRA -European Heart Rhythm Association
- ESC – Societatea Europeană de Cardiologie (European Society of Cardiology)
- FA - fibrilație atrială
- FE – fracție de ejecție
- FEVS – fracția de ejecție a ventricolului stâng
- ICD – defibrillator cardiac implantabil (implantable cardioverter defibrillator)
- IMD– întârziere electromecanică interventriculară (interventricular electromechanical delay)

- LVEDD– diametrul telediastolic al ventricolului stâng (left ventricular end-diastolic diameter)
- LVESV–volumul telesistolic al ventricolului stâng (left ventricular end systolic volume)
- LVOT– tractul de ejecție al ventricolului stâng (left ventricular outflow tract)
- MCS-moarte cardiacă subită
- MPV–minimalizarea stimulării în ventriculi (minimization of pacing in the ventricles)
- OAD-oblic anterior drept
- OAS -oblic anterior stâng
- OPT– terapie farmacologică optimă (optimal pharmacological treatment)
- pVO₂– consum maximal de oxygen (peak oxygen consumption)
- QALY –quality adjusted life year
- Q-Ao QRS onset to onset of aortic flow
- Q-Mit QRS onset to onset of mitral annulus systolic wave
- QOL– calitatea vieții (quality of life)
- Q-Pulm QRS onset to onset of pulmonary flow
- Q-Tri QRS onset to onset of tricuspid annulus systolic wave
- SNRTC- timpul corectat de recuperare a nodului sinusal (corrected sinus node recovery time)
- VE/CO₂ V- raport ventilație/dioxid de carbon (ventilation/carbon dioxide ratio)
- VS– ventricolul stâng

Acronime ale studiilor

ASSENT-II	Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic trial
BELIEVE	The Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Left ventricular outflow tract – Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias prospective randomized pilot study
CARE-HF	The Cardiac Resynchronization-Heart Failure trial
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure trial
CTOPP	Canadian Trial of Physiological Pacing
DANPACE	Danish Multicenter Randomized Study on Atrial Inhibited versus Dual-Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome
DAVID	Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator trial
GUSTO-I	Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries-I
GUSTO-III	Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries-III
ISSUE 2	International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2
MILOS	Multicenter Longitudinal Observational Study
MIRACLE	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation trial
MIRACLE ICD	Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation trial
II	Evaluation trial
MOST	Mode Selection Trial
MUSTIC	Multisite Stimulation in Cardiomyopathy study
OPSITE	Optimal Pacing SITE study
PASE	Pacemaker Selection in the Elderly trial
PATH CHF	Pacing Therapies in Congestive Heart Failure study
PAVE	Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation
Post AV	Nodal Ablation Evaluation
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SYDIT	Syncope Diagnosis and Treatment study
SYNPACE	Vasovagal Syncope and Pacing trial
UKPACE	United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events trial
VASIS	The Vasovagal Syncope International Study
VPS	North American Vasovagal Pacemaker Study

Referințe

1. Kusumoto FM, Goldschlager N. Cardiac pacing. *N Engl J Med* 1996;334:89–97.
2. Jeffrey K, Parsonnet V. Cardiac pacing, 1960–1985: a quarter century of medical and industrial innovation. *Circulation* 1998;97:1978–1991.
3. Trohman RG, Kim MH, Pinski SL. Cardiac pacing: the state of the art. *Lancet* 2004;364:1701–1719.
4. Luderitz B. We have come a long way with device therapy: historical perspectives on antiarrhythmic electrotherapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(Suppl. 1):S2–S8.
5. Elmqvist R, Senning AP. Implantable pacemaker for the heart. In: Smyth CN, ed. *Medical Electronics. Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics, Paris, 24–27 June 1959*. London, UK: Iliffe & Sons; 1960. p253–254. (Abstract).
6. Ferrer I. *The Sick Sinus Syndrome*. Mt Kisco, NY: USA Futura Publishing Inc.; 1974.

7. Fairfax AJ, Lambert CD, Leatham A. Systemic embolism in chronic sinoatrial disorder. *New Engl J Med* 1976;295:1455–1458.
8. Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Farre J, Climent V, Anderson RH, Ho SY. Sinus node revisited in the era of electroanatomical mapping and catheter ablation. *Heart* 2005;91:189–194.
9. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L et al. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1991;68:1032–1036.
10. Abbott JA, Hirschfield DS, Kunkel FW et al. Graded exercise testing in patients with sinus node dysfunction. *Am J Med* 1977;62:330–338.
11. Holden W, McAnulty JH, Rahimtoola SH. Characterization of heart rate response to exercise in the sick sinus syndrome. *Br Heart J* 1978;20:923–930.
12. Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM et al. Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation* 1972;46:5–13.
13. Hartel G, Talvensaari T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. *Acta Med Scand* 1975;198:341–377.
14. Skagen K, Fischer Hansen J. The long term prognosis for patients with sinoatrial block treated with permanent pacemaker. *Acta Med Scand* 1976;199:13–15.
15. Kay R, Estioko M, Wiener I. Primary sick sinus syndrome as an indication for chronic pacemaker therapy in young adults: incidence, clinical features, and long-term evaluation. *Am Heart J* 1982;103:338–342.
16. Albin G, Hayes DL, Holmes DR Jr. Sinus node dysfunction in pediatric and young adult patients: treatment by implantation of a permanent pacemaker in 39 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:667–672.
17. Shaw DB, Holman RR, Gowers JI. Survival in sinoatrial disorder (sicksinus syndrome). *Br Med J* 1980;280:139–141.
18. Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *Eur Heart J* 1981;2:455–459.
19. Lichstein E, Aithal H, Jonas S et al. Natural history of severe sinus bradycardia discovered by 24 hour Holter monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol* 1982;5:185–189.
20. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines, the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association, the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:651–745.
21. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP et al. Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick sinus syndrome. *Lancet* 1994;344:1523–1528.
22. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS et al. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators: quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *N Engl J Med* 1998;338:1097–1104.
23. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2000;342:1385–1391.
24. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO et al., for the Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854–1862.
25. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR et al. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:614–623.
26. Padeletti L, Purefeller H, Adler SW et al., Worldwide ASPECT Investigators. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14L:1189–1195.
27. Mitchell ARJ, Sulke N. How do atrial pacing algorithms prevent atrial arrhythmias? *Europace* 2004;6:351–362.
28. Israel CW, Hohnloser SH. Pacing to prevent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S20–S26.
29. Carlson M, Ip J, Messenger J, Beau S et al., Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial [ADOPT] Investigators. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Overdrive Pacing Trial [ADOPT]. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:627–633.
30. Lee MA, Weachter R, Pollak S et al., ATTEST Investigators. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1926–1932.
31. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD et al. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology [Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias] and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;111:240–243.
32. Connolly SJ, Kerr C, Gent M et al. Dual-chamber versus ventricular pacing. Critical appraisal of current data. *Circulation* 1996;94:578–583.
33. Rinfret S, Cohen DJ, Lamas GA et al. Cost-effectiveness of dual-chamber pacing compared with ventricular pacing for sinus node dysfunction. *Circulation* 2005;111:165–172.
34. Dretzke J, Toff WD, Lip GYH, Raftery J, Fry-Smith A, Taylor R. Dual chamber versus single chamber ventricular pacemakers for sick sinus syndrome and atrioventricular block. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, 2, Art. no. CD003710.
35. Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR. AV block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399

- consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:358–365.
36. Brandt J, Anderson H, Fahraeus T, Schuller H. Natural history of sinus node disease treated with atrial pacing in 213 patients: implications for selection of stimulation mode. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:633–639.
 37. Freidberg CK, Donoso E, Stein WG. Nonsurgical acquired heart block. *Ann N Y Acad Sci* 1964;111:835.
 38. Gadboys HL, Wisoff BG, Litwak RS. Surgical treatment of complete heart block: an analysis of 36 cases. *JAMA* 1964;189:97.
 39. Johansson BW. Complete heart block: a clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. *Acta Med Scand* 1966;180(Suppl. 451):1.
 40. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction: indications for temporary and permanent pacemaker insertion. *Circulation* 1978;58:689–699.
 41. Donnemeyer TL, DeSanctis RW, Austen WG. Experience with implantable pacemakers using myocardial electrodes in the management of heart block. *Ann Thorac Surg* 1967;3:218.
 42. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers: a long-term follow up study of 101 patients. *Acta Med Scand* 1976; 200:457–463.
 43. Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation* 1981;63: 1043–1049.
 44. Connelly DT, Steinhaus DM. Mobitz type I atrioventricular block: an indication for permanent pacing? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19: 261–264.
 45. Shaw DB, Gowers JI, Kekwick CA, New KHJ, Whistance AWT. Is Mobitz type I atrioventricular block benign in adults? *Heart* 2004;90:169–174.
 46. Donoso E, Adler LN, Friedberg CK. Unusual forms of second degree atrioventricular block, including Mobitz type-II block, associated with the Morgagni–Adams–Stokes syndrome. *Am Heart J* 1964;67:150–157.
 47. Ranganathan N, Dhurandhar R, Phillips JH et al. His bundle electrogram in bundle-branch block. *Circulation* 1972;45:282–294.
 48. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first degree AV block: class I, II, or III? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:747–751.
 49. Kim YH, O’Nunain S, Trouton T et al. Pseudopacemaker syndrome following inadvertent fast pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:178–182.
 50. Chokshi SK, Sarmiento J, Nazari J et al. Exercise-provoked distal atrioventricular block. *Am J Cardiol* 1990;66:114–116.
 51. Barold SS, Falkoff MD, Ong LS et al. Atrioventricular block: new insights. In: Barold SS, Mugica J, eds. *New Perspectives in Cardiac Pacing*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co.; 1991. p23–52.
 52. Perloff JK, Stevenson WG, Roberts NK et al. Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy (Steinert’s disease): a prospective study of 25 patients. *Am J Cardiol* 1984;54:1074–1081.
 53. Hiromasa S, Ikeda T, Kubota K et al. Myotonic dystrophy: ambulatory electrocardiogram, electrophysiologic study, and echocardiographic evaluation. *Am Heart J* 1987;113:1482–1488.
 54. Stevenson WG, Perloff JK, Weiss JN et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: evidence for selective, genetic electrophysiologic cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:292–299.
 55. James TN, Fisch C. Observations on the cardiovascular involvement in Friedreich’s ataxia. *Am Heart J* 1963;66:164–175.
 56. Roberts NK, Perloff JK, Kark RAP. Cardiac conduction in the Kearns–Sayre syndrome (a neuromuscular disorder associated with progressive external ophthalmoplegia and pigmentary retinopathy): report of 2 cases and review of 17 published cases. *Am J Cardiol* 1979;44:1396–1400.
 57. Charles R, Holt S, Kay JM et al. Myocardial ultrastructure and the development of atrioventricular block in Kearns–Sayre syndrome. *Circulation* 1981;63:214–219.
 58. James TN. Observations on the cardiovascular involvement, including the conduction system, in progressive muscular dystrophy. *Am Heart J* 1962;63:48–56.
 59. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH et al. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. *N Engl J Med* 1982;306:194–200.
 60. Langberg JJ, Chin MC, Rosenqvist M et al. Catheter ablation of the atrioventricular junction with radiofrequency energy. *Circulation* 1989;80: 1527–1535.
 61. Kim MH, Deeb GM, Eagle KA et al. Complete atrioventricular block after valvular heart surgery and the timing of pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2001;87:649–651.
 62. Schneider JF, Thomas HE, Kreger BE et al. Newly acquired left bundle branch block: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1979;90:303–310.
 63. Schneider JF, Thomas HE, Kreger BE et al. Newly acquired right bundle branch block: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1980;92:37–44.
 64. Eriksson P, Hansson PO, Eriksson H, Dellborg M. Bundle-branch block in a general male population: the study of men born 1913. *Circulation* 1998; 98:2494–2500.
 65. Dhingra RC, Palileo E, Strasberg B et al. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1981;64:1265–1271.
 66. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E et al. Natural history of ‘high risk’ bundle branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982;307:137–143.
 67. Scheinman MM, Peters RW, Morady F et al. Electrophysiological studies in patients with bundle branch block. *PACE* 1983;6:1157–1165.
 68. McAnulty JH, Rahimtoola SH. Bundle branch block. *Prog Cardiovasc Dis* 1984;26:333–354.
 69. Dhingra RC, Denes P, Wu D et al. Syncope in patients with chronic bifascicular block: significance, causative mechanisms and clinical implications. *Ann Intern Med* 1974;81:302–306.
 70. Wiberg TA, Richman HG, Gobel FL. The significance and prognosis of chronic bifascicular block. *Chest* 1977;71:329–334.
 71. Scheinman MM, Peters RW, Sauve MJ et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982;50:1316–1322.
 72. Englund A. Electrophysiological studies in patients with bifascicular block. Thesis, Karolinska Institute, Stockholm.
 73. Rosen KM, Rahimtoola SH, Chuqimia R et al. Electrophysiological significance of first degree atrioventricular block with intraventricular conduction disturbance. *Circulation* 1971;43:491–502.
 74. Dhingra RC, Wyndham C, Bauernfeind R et al. Significance of block distal to the His bundle induced by atrial pacing in patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1979;60:1455–1464.
 75. Petrac D, Radic B, Birtic K et al. Block induced by atrial pacing in the presence of chronic bundle branch block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:784–792.
 76. Peters RW, Scheinman MM, Modin C et al. Prophylactic permanent pacemakers for patients with chronic bundle branch block. *Am J Med* 1979; 66:978–985.
 77. Gronda M, Magnani A, Occhetta E et al. Electrophysiologic study of atrioventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutic implications. *G Ital Cardiol* 1984;14:768–773.
 78. Ezri M, Lerman BB, Marchlinski FE et al. Electrophysiologic evaluation of syncope in patients with bifascicular block. *Am Heart J* 1983;106: 693–697.
 79. Twidale N, Heddle WF, Ayres BF et al. Clinical implications of electrophysiology study findings in patients with chronic bifascicular block and syncope. *Aust N Z J Med* 1988;18:841–847.
 80. Brignole M, Menozzi C, Moya A et al., International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 2001;104:2045–2050.
 81. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al., the Canadian Trial of Physiological Pacing (CTOPP) Investigators. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke, death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2000;342:1385–1391.
 82. Kerr C, Connolly SJ, Abdollah H, Tang AS, Talajic M, Klein GJ, Newman DM et al., the Canadian Trial of Physiological Pacing (CTOPP) Investigators. Effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation* 2004;109:357–362.
 83. Tang AS, Roberts RS, Kerr C et al., the Canadian Trial of Physiologic Pacing (CTOPP) Investigators. Relationship between pacemaker dependency, the effect of pacing mode on cardiovascular outcomes. *Circulation* 2001;103:3081–3085.
 84. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS et al., the Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. Quality of life, clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *N Engl J Med* 1998;338:1097–1104.
 85. Toff WD, Camm J, Skehan D et al., the United Kingdom Pacing, Cardiovascular Events (UKPACE) Trial Investigators. Single-chamber versus dual chamber pacing for high grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005;353:145–155.
 86. Huang M, Krahn AD, Yee R et al. Optimal pacing for symptomatic AV block: a comparison of VDD and DDD pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:19–23.
 87. Wiegand UK, Potratz J, Bode F et al. Cost-effectiveness of dual-chamber pacemaker therapy: does single lead VDD pacing reduce treatment costs of atrioventricular block? *Eur Heart J* 2001;22:174–180.
 88. Wiegand UK, Bode F, Schneider R et al. Atrial sensing and AV synchrony in single lead VDD pacemakers: a prospective comparison to DDD devices with bipolar atrial leads. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:513–520.
 89. Wiegand UK, Bode F, Schneider R et al. Development of sinus node disease in patients with AV block: implications for single lead VDD pacing. *Heart* 1999;81:580–585.
 90. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al., Dual Chamber, VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115–3123.
 91. Hoijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a doubleblind, randomized crossover study. *Europace* 2006;8:51–55.
 92. Witte KK, Pipes RR, Nanthakumar K et al. Biventricular pacemaker upgrade in previously paced heart failure patients—improvements in ventricular dyssynchrony. *J Card Fail* 2006;12:199–204.
 93. Kindermann M, Hennen B, Jung J et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1927–1937.
 94. Wiggers CJ. The muscle reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol* 1925;73:346–378.
 95. Adomian GE, Beazell J. Myofibrillar disarray produced in normal hearts by chronic electrical pacing. *Am Heart J* 1986;112:79–83.
 96. Boucher CA, Pohost GM, Okada RD et al. Effect of ventricular pacing on left ventricular function assessed by radionuclide angiography. *Am Heart J* 1983;106:1105–1111.
 97. Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2093–2100.

98. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2005;110:3766–3772.
99. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM et al. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1883–1888.
100. Tse H-F, Yu C, Wong K-K et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1451–1458.
101. Simantirakis EN, Prassopoulos VK, Chrysostomakis SI et al. Effects of asynchronous ventricular activation on myocardial adrenergic innervation in patients with permanent dual-chamber pacemakers: an I(123)-metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphic study. *Eur Heart J* 2001;22:323–332.
102. Victor F, Leclercq C, Mabo P et al. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: a prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:311–316.
103. Schwaab B, Frohlig G, Alexander C et al. Influence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:317–323.
104. Buckingham TA, Candinas R, Attenhofer C et al. Systolic and diastolic function with alternate and combined site pacing in the right ventricle. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1077–1084.
105. Kolettis TM, Kyriakides ZS, Tsiapras D et al. Improved left ventricular relaxation during short-term right ventricular outflow tract compared to apical pacing. *Chest* 2000;117:60–64.
106. Buckingham TA, Candinas R, Schlapfer J et al. Acute hemodynamic effects of atrioventricular pacing at differing sites in the right ventricle individually and simultaneously. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:909–915.
107. Karpawich PP, Mital S. Comparative left ventricular function following atrial, septal, and apical single chamber heart pacing in the young. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:1983–1988.
108. Giudici MC, Thornburg GA, Buck DL et al. Comparison of right ventricular outflow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. *Am J Cardiol* 1997;79:209–212.
109. Mera F, DeLurgio DB, Patterson RE et al. A comparison of ventricular function during high right ventricular septal and apical pacing after Hisbundle ablation for refractory atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1234–1239.
110. de Cock CC, Giudici MC, Twisk JW. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing: a quantitative review. *Europace* 2003;5:275–278.
111. Stambler BS, Ellenbogen K, Zhang X et al., ROVA Investigators. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1180–1186.
112. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1938–1945.
113. Simantirakis EN, Vardakis KE, Kochiadakis GE et al. Left ventricular mechanics during right ventricular apical or left ventricular-based pacing in patients with chronic atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1013–1018.
114. Victor F, Mabo P, Mansour H, Pavin D, Kabalu G, de Place C, Leclercq C, Daubert JC. A randomized comparison of permanent septal pacing versus apical right ventricular pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1–5.
115. Harpaz D, Behar S, Gottlieb S et al., SPRINT Study Group, the Israeli Thrombolytic Survey Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. Complete atrioventricular block complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1721–1728.
116. Wong CK, Stewart RAH, Gao W et al. Prognostic differences between different types of bundle branch block during the early phase of acute myocardial infarction: insights from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 trial. *Eur Heart J* 2006;27:21–28.
117. Goldberg RJ, Zevallos JC, Yarzebski J et al. Prognosis of acute myocardial infarction complicated by complete heart block: the Worcester Heart Attack Study. *Am J Cardiol* 1992;69:1135–1141.
118. Hindman M, Wagner GS, JaRo M et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. I. Clinical characteristics, hospital mortality and one year follow-up. *Circulation* 1978;58:679–688.
119. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH et al. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complication acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J* 2005;149:670–674.
120. Clemmensen P, Bates ER, Califf RM et al. Complete atrioventricular block complicating inferior wall acute myocardial infarction treated with reperfusion therapy. *Am J Cardiol* 1991;67:225–230.
121. Berger PB, Ruocco NA, Ryan TJ et al. Incidence and prognostic implications of heart block complicating inferior myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: results from TIMI II. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:533–540.
122. Newby KH, Pisano E, Krucoff MW et al. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation* 1996;94:2424–2428.
123. Behar S, Zissman E, Zion M et al. Complete atrioventricular block complicating inferior acute wall myocardial infarction: short- and long-term prognosis. *Am Heart J* 1993;125:1622–1627.
124. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:933–940.
125. Ginks WR, Sutton R, Oh W et al. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J* 1977;39:186–189.
126. Domenighetti G, Perret C. Intraventricular conduction disturbances in acute myocardial infarction: short- and long-term prognosis. *Eur J Cardiol* 1980;11:51–59.
127. Behar S, Zissman E, Zion M et al. Prognostic significance of second-degree atrioventricular block in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;72:831–834.
128. Col JJ, Weinberg SL. The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1972; 29:344–350.
129. Brignole M, Alboni P, Benditt D et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope—update 2004. *Europace* 2004;6: 467–537.
130. Moss AJ, Glaser W, Topol E. Atrial tachypacing in the treatment of a patient with primary orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 1980;302: 1456–1457.
131. Goldberg MR, Robertson RM, Robertson D. Atrial tachypacing for primary orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 1980;303:885–886.
132. Kristinsson A. Programmed atrial pacing for orthostatic hypotension. *Acta Med Scand* 1983;214:79–83.
133. Weissman P, Chin MT, Moss AJ. Cardiac tachypacing for severe refractory idiopathic orthostatic hypotension. *Ann Intern Med* 1992;116:650–651.
134. Grubb BP, Wolfe DA, Samoil D et al. Adaptive rate pacing controlled by right ventricular preejection interval for severe refractory orthostatic hypotension. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:801–805.
135. Roskam J. Un syndrome nouveau: syncopes cardiaques graves et syncopes répétées par hyperflexibilité sinocarotidienne. *Presse Med* 1930;38:590–591.
136. Weiss S, Baker J. The carotid sinus reflex in health and disease: its role in the causation of fainting and convulsions. *Medicine* 1933;12:297–354.
137. Thomas JE. Hyperactive carotid sinus reflex and carotid sinus syncope. *Mayo Clin Proc* 1969;44:127–139.
138. Blanc JJ, L'heveder G, Mansourati J et al. Assessment of a newly recognized association: carotid sinus hypersensitivity and denervation of sternocleidomastoid muscles. *Circulation* 1997;95:2548–2551.
139. Mc Intosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. *Am J Med* 1993;95:203–208.
140. Parry SW, Richardson D, O'Shea D et al. Diagnosis of carotid sinus hypersensitivity in older adults: carotid sinus massage in the upright position is essential. *Heart* 2000;83:22–23.
141. Voss DM. Demand pacing and carotid sinus syncope. *Am Heart J* 1970;79:544–547.
142. Von Maur K, Nelson EW, Holsinger JW et al. Hypersensitive carotid syndrome treated by implantable demand cardiac pacemaker. *Am J Cardiol* 1972;29:109–110.
143. Madigan NP, Flaker GC, Curtis JJ et al. Carotid sinus hypersensitivity: beneficial effects of dual-chamber pacing. *Am J Cardiol* 1984;53: 1034–1040.
144. Morley CA, Perrins EJ, Grant PL et al. Carotid sinus syncope treated by pacing. Analysis of persistent symptoms and role of atrioventricular sequential pacing. *Br Heart J* 1982;47:411–418.
145. Blanc JJ, Boschat J, Penher Ph. Hypersensibilité sino-carotidienne. Evolution 'moyen terme en fonction du traitement et de ses symptômes. *Arch Mal Coeur* 1984;77:330–336.
146. Brignole M, Menozzi C, Lolli G et al. Long term outcome of paced and non paced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69:1039–1043.
147. Menozzi C, Brignole M, Lolli G et al. Follow-up of asystolic episodes in patients with cardioinhibitory, neurally mediated syncope and VVI pacemaker. *Am J Cardiol* 1993;72:1152–1155.
148. Sugrue DD, Gersh BJ, Holmes DR et al. Symptomatic 'isolated' carotid sinus hypersensitivity: natural history and results of treatment with anticholinergic drugs or pacemaker. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:158–162.
149. Brignole M, Menozzi C, Lolli G et al. Validation of a method for choice of pacing mode in carotid sinus syndrome with or without sinus bradycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:196–203.
150. Brignole M, Sartore B, Barra M et al. Is DDD superior to VVI pacing in mixed carotid sinus syndrome? An acute and medium-term study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1902–1910.
151. Blanc JJ, Cazeau S, Ritter P et al. Carotid sinus syndrome: acute hemodynamic evaluation of a dual chamber pacing mode. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:1902–1908.
152. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in the clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial—the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J* 2000;21:935–940.
153. Blanc JJ, L'Her C, Touiza A et al. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over 1 year period. *Eur Heart J* 2002;23:815–820.
154. Disertori M, Brignole M, Menozzi C et al. Management of syncope referred for emergency to general hospitals. *Europace* 2003;5:283–291.
155. Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J et al. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of a controlled study of etilefrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:65–69.
156. Morillo CA, Leitch JW, Yee R et al. A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1843–1848.
157. Raviele A, Brignole M, Sutton R et al. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind,

- randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. *Circulation* 1999;99:1452–1457.
158. Moya A, Brignole M, Menozzi C et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001;104:1261–1267.
 159. Benditt DG, Fahy GJ, Lurie KG et al. Pharmacotherapy of neurally mediated syncope. *Circulation* 1999;100:1242–1248.
 160. Brignole M. Randomized clinical trials of neurally mediated syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:564–569.
 161. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Ahmed R et al. Dual chamber pacing aborts vasovagal syncope induced by 60 degree tilt. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:13–19.
 162. Sra J, Jayaseri MR, Avital B et al. Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vaso vagal) syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J Med* 1993;328:1085–1090.
 163. Petersen MEV, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick A et al. Permanent pacing for cardio-inhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Heart J* 1994;71:274–281.
 164. Benditt DG, Petersen MEV, Lurie KG et al. Cardiac pacing for prevention of recurrent vasovagal syncope. *Ann Int Med* 1995;122:204–209.
 165. Sutton R, Brignole M, Menozzi C et al. Dual-chamber pacing in treatment of neurally-mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicentre randomized study. *Circulation* 2000;102:294–299.
 166. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS et al., Vasovagal Pacemaker Study Investigators. The North American vasovagal pacemaker study (VPS): a randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:16–20.
 167. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M et al. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope. A multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104:52–57.
 168. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE et al., for the VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II). *JAMA* 2003;289:2224–2229.
 169. Raviele A, Giada F, Menozzi C et al., Vasovagal Syncope, Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The Vasovagal Syncope and Pacing Trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004;25:1741–1748.
 170. Brignole M, Sutton R, Menozzi C et al. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:1085–1092.
 171. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in the clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial—the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J* 2000;21:935–940.
 172. Flammang D, Church T, Waynberger M et al. Can adenosine 50triphosphate be used to select treatment in severe vasovagal syndrome? *Circulation* 1997;96:1201–1208.
 173. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C et al. Adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope. The diagnostic value of ATP test. *Circulation* 1997;96:3921–3927.
 174. Donato P, Brignole M, Menozzi C et al. Mechanism of syncope in patients with positive ATP test. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:93–98.
 175. Flammang D, Antiel M, Church T et al. Is a pacemaker indicated for vasovagal patients with severe cardioinhibitory reflex as identified by the ATP test? A preliminary randomized trial. *Europace* 1999;1:140–145.
 176. Deharo JC, Jegou C, Lanteaume A, Djiane P. An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients: the heart rhythm observed during a spontaneous syncope is identical to the recurrent syncope but not correlated with the head-up tilt test or ATP test. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:587–593.
 177. Brignole M, Sutton R, Menozzi C et al. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally-mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27: 2232–2239.
 178. Thaulow E, Webb G, Hoffman A et al. Task Force on the management of grown up congenital heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:1035–1084.
 179. Walsh EP, Cecchin F. Recent advances in pacemaker and implantable defibrillator therapy for young patients. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:91–96.
 180. Berul C, Cecchin F. Indications and techniques of pediatric cardiac pacing. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1:165–176.
 181. Flinn CJ, Wolff GS, Dick M et al. Cardiac rhythm after the Mustard operation for complete transposition of the great arteries. *N Engl J Med* 1984;310:1635–1638.
 182. Yabek SM, Jarmakani JM. Sinus node dysfunction in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics* 1978;61:593–598.
 183. Kavey RE, Gaum WE, Byrum CJ, Smith FC, Kveselis DA. Loss of sinus rhythm after total cavopulmonary connection. *Circulation* 1995;92(Suppl. 9):II304–II308.
 184. Rein AJ, Simcha A, Ludomirsky A et al. Symptomatic sinus bradycardia in infants with structurally normal hearts. *J Pediatr* 1985;107:124–127.
 185. Kay R, Estioko M, Wiener I. Primary sick sinus syndrome as an indication for chronic pacemaker therapy in young adults: incidence, clinical features, and long-term evaluation. *Am Heart J* 1982;103:338–342.
 186. Mackintosh AF. Sinoatrial disease in young people. *Br Heart J* 1981;45: 62–66.
 187. Stephenson EA, Casavant D, Tuzi J et al. Efficacy of atrial antitachycardia pacing using the Medtronic AT500 pacemaker in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003;92:871–876.
 188. Michaelsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin* 1972;4:85–101.
 189. Anderson RH, Wenick ACG et al. Congenitally complete heart block: developmental aspects. *Circulation* 1977;56:90–101.
 190. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Homberger LK et al. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:130–137.
 191. Odemuyiwa O, Camm AJ. Prophylactic pacing for prevention of sudden death in congenital heart block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1526–1530.
 192. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation* 1995;92:442–449.
 193. Michaelsson M, Riesenfeld T, Jonzon A. Natural history of congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2098–2101.
 194. Breur JM, Udink ten Cate FE, Kapusta L et al. Pacemaker therapy in isolated congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1685–1691.
 195. Balmer C, Fasnacht M, Rahn M et al. Long-term follow up of children with congenital complete atrioventricular block and the impact of pacemaker therapy. *Europace* 2002;4:345–349.
 196. Dewey RC, Capeless MA, Levy AM. Use of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify high-risk patients with congenital complete heart block. *N Engl J Med* 1987;316:835–839.
 197. Pinsky WW, Gillette PC, Garson A JR et al. Diagnosis, management, and long-term results of patients with congenital complete atrioventricular block. *Pediatrics* 1982;69:728–733.
 198. Villain E, Coatsdoat-Chalumeau N, Marijon E et al. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1682–1687.
 199. Bruckheimer E, Berul C, Kopf GS et al. Late recovery of surgically-induced atrioventricular block in patients with congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2002;6:191–197.
 200. Gross GJ, Chiu CC, Hamilton RM et al. Natural history of postoperative heart block in congenital heart disease: implications for pacing intervention. *Heart Rhythm* 2006;3:601–604.
 201. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374–1450.
 202. Dorostkar PC, Eldar M, Belhassen B et al. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blocker and continuous pacing. *Circulation* 1999;100:2431–2436.
 203. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1064–1108.
 204. Walker F, Siu SC, Woods S et al. Long-term outcomes of cardiac pacing in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1894–1901.
 205. Sachweh JS, Vazquez-Jimenez JF, Schondube FA et al. Twenty years experience with pediatric pacing: epicardial and transvenous stimulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:455–461.
 206. Udink ten Cate F, Breur J, Boramand N et al. Endocardial and epicardial steroid lead pacing in the neonatal and paediatric age group. *Heart* 2002;88:392–396.
 207. Fortescue EB, Berul CI, Cecchin F et al. Patient, procedural, and hardware factors associated with pacemaker lead failure in pediatrics and congenital heart disease. *Heart Rhythm* 2004;1:150–159.
 208. Silvetti MS, Drago F, Grutter G et al. Twenty years of paediatric cardiac pacing: 515 pacemakers and 480 leads implanted in 292 patients. *Europace* 2006;8:530–536.
 209. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004;110:3766–3772.
 210. Cohen MI, Buck K, Tanel R et al. Capture management efficacy in children and young adults with endocardial and unipolar epicardial systems. *Europace* 2004;6:248–255.
 211. Janousek J, Tomek V, Chaloupecky VA et al. Cardiac resynchronization therapy: a novel adjunct to treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1927–1931.
 212. Dubin AM, Janousek J, Rhee E et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2277–2283.
 213. Moak JP, Hasbani K, Ramwell C et al. Dilated cardiomyopathy following right ventricular pacing for AV block in young patients: resolution after upgrading to biventricular pacing systems. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1068–1071.
 214. Miyamoto Y, Curtiss E, Kormos R et al. Bradyarrhythmias after heart transplantation. *Circulation* 1990;82(Suppl. IV):313–317.
 215. DiBiase A, Tse TM, Schnitter I et al. Frequency and mechanism of bradycardia in cardiac transplant recipients and need for pacemakers. *Am J Cardiol* 1991;67:1385–1389.
 216. Jacquet L, Ziady G, Stein K et al. Cardiac rhythm disturbances early after orthotopic heart transplantation: prevalence and clinical importance of the observed arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:832–837.
 217. Holt ND, McComb JM. Cardiac transplantation and pacemakers: when and what to implant? *CEPR* 2002;6:140–151.

218. Parry G, Holt ND, Dark JH et al. Declining need for pacemaker implantation after cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:2350–2352.
219. Melton IC, Gilligan DM, Wood MA et al. Optimal cardiac pacing after heart transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1510–1527.
220. Scott CD, Dark JH, McComb JM. Evolution of the chronotropic response to exercise after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1995;76:1292–1296.
221. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:775–785.
222. Hassenstein P, Wolter HH. Therapeutische Beherrschung einer bedrohlichen Situation bei der ideopathischen hypertrophischen Subaortenstenose. *Verh Dtsch Ges Kreisl* 1967;33:242–246.
223. Rothlin M, Mocetti T. Beeinflussung der muskulären Subaortenstenose durch intraventrikuläre Reizausbreitung. *Verh Dtsch Ges Kreisl* 1967;27: 411–415.
224. Gilgenkrantz JM, Cherrier F, Petitier H et al. Cardiomyopathie obstructive du ventricule gauche avec bloc auriculo-ventriculaire complet. *Arch Mal Coeur* 1968;60:439–453.
225. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1992;339:1318–1323.
226. Prinzen FW, van Oosterhout MFM, Delhaas T et al. Epicardial ventricular pacing at physiological heart rate leads to asymmetrical changes in left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 1994;15(Suppl.):76.
227. Pak PH, Maughan L, Baughman KL et al. Mechanism of acute mechanical benefit from VDD pacing in hypertrophied heart similarity of responses in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease. *Circulation* 1998;98:242–248.
228. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T et al. The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation. *Eur Heart J* 1992;13:535–543.
229. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T et al. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 1990; 258:H300–H308.
230. Posma J, Blanksma P, Van der Wall E et al. Effects of permanent dual chamber pacing on myocardial perfusion in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1996;76:358–362.
231. Pavin D, De Place H, Le Breton H et al. Effects of permanent dual chamber pacing on mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:203–210.
232. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM et al. Effect of dual chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:421–430.
233. Betocchi S, Bonow BO, Bacharach SL et al. Isovolumic relaxation period in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:74–81.
234. Betocchi S, Losi MA, Piscione T et al. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function. *Am J Cardiol* 1996;77:498–502.
235. Watanabe K, Sekiya M, Ikeda S et al. Subacute and chronic effects of DDD pacing on left ventricular diastolic function in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 2001;65:283–288.
236. Betocchi S, Elliott PM, Brquori C et al. Dual chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy: long term effects on diastolic function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1433–1440.
237. Gadler F, Linde C, Ryden L. Rapid return of left ventricular outflow tract obstruction and symptoms following cessation of long-term atrioventricular synchronous pacing for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:553–557.
238. Patel P, Hussain W, Linde C et al. Pacing increases Connexin 43 expression in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2004;1:S22.
239. McDonald K, McWilliams E, O'Keefe B et al. Functional assessment of patients treated with permanent dual chamber pacing as a primary treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1988;9: 893–898.
240. Fananapazir L, Cannon RO, Tripodi D et al. Impact of dual chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and adrenergic blocker therapy. *Circulation* 1992;85:2149–2161.
241. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV et al. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90: 2731–2741.
242. Kappenberger L, Linde C, Daubert JC et al. and the Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy—a randomised crossover study. *Eur Heart J* 1997;18:1249–1256.
243. Kappenberger LJ, Linde C, Jeanrenaud X et al. and the Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. Clinical progress after randomised on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Europace* 1999;1:77–84.
244. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ et al., for the M-PATHY Study Investigators. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:2927–2933.
245. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL et al. Dual chamber pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy; a randomised double-blind crossover study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:435–441.
246. Linde C, Gadler F, Kappenberger L et al. Does pacemaker implantation carry a placebo effect? *Am J Cardiol* 1999;83:903–907.
247. Gadler F, Linde C, Kappenberger L et al. Significant improvement in quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:1044–1050.
248. Gadler F, Linde C, Juhlin-Dannfelt A, Ribeiro A, Ryden L. Long term effects of dual chamber pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy without outflow obstruction at rest. *Eur Heart J* 1997;18:636–642.
249. Gadler F, Linde C, Juhlin-Dannfelt A et al. Influence of right ventricular pacing site on left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1219–1224.
250. Gras D, De Place H, Le Breton H et al. L'importance du synchronisme auriculo-ventriculaire dans la cardiomyopathie hypertrophique obstructive traite'e par stimulation cardiaque. *Arch Mal Coeur* 1995;88:215–223.
251. Jeanrenaud X, Schlapper J, Froomer M et al. Dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: beneficial effect of AV nodal ablation of optimal left ventricular capture and filling. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:293–300.
252. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson G Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison of objective hemodynamic and exercise end points. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:191–196.
253. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230–1235.
254. Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19–25.
255. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H et al. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:81–86.
256. Nadar S, Prasad N, Taylor RS, Lip GY. Positive pressure ventilation in the management of acute and chronic cardiac failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2005;99:171–185.
257. Garrigue S, Bordier P, Jais P et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:404–412.
258. Simantirakis EN, Schiza SE, Chrysostomakis SI et al. Atrial overdrive pacing for the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2568–2577.
259. Pepin J-L, Defaye P, Garrigue S et al. Overdrive atrial pacing does not improve obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2005;25:343–347.
260. Luthje L, Unterberg-Buchwald C, Dajani D et al. Atrial overdrive pacing in patients with sleep apnea with implanted pacemaker. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:118–122.
261. Unterberg C, Luthje L, Szych J, Vollmann D, Hasenfuss G, Andreas S. Atrial overdrive pacing compared to CPAP in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Heart J* 2005;26:2658–2675.
262. Krahn AD, Yee R, Erickson MK et al. Physiologic pacing in patients with obstructive sleep apnea: a prospective, randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:379–383.
263. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne–Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:68–71.
264. Skobel EC, Sinha AM, Norra C et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on sleep quality, quality of life, and symptomatic depression in patients with chronic heart failure and Cheyne–Stokes respiration. *Sleep Breath* 2005;9:159–166.
265. Vagnini FJ, Gourin A, Antell HI et al. Implantation sites of cardiac pace maker electrodes and myocardial contractility. *Ann Thorac Surg* 1967;4:431–439.
266. 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.
267. 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.
268. De Teresa E, Chamorro JL, Pupou A. An even more physiological pacing: changing the sequence of ventricular activation. In: Steinbach E, ed. Proceedings of the VIIIth World Congress on Cardiac Pacing, Vienna, Austria; 1983. p95–100.
269. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1974–1979.
270. Bakker P, Meijburg H, De Vries JW et al. Biventricular pacing in endstage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Cardiol* 2000;4:395–404.
271. 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.
272. Vermoo K, Verbeek XAAM, Peschar M et al. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J* 2005;26:91–98.
273. Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M et al. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation* 2003;108:929–932.
274. Nowak B, Sinha A, Schaefer W et al. Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1523–1528.
275. Ukkonen H, Beanlands R, Burwash I et al. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation* 2003;107:28–31.
276. Sundell J, Engblom E, Koistinen J et al. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics and

- metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1027–1033.
277. Alonso C, Leclercq C, Victor F et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:1417–1421.
 278. Leclercq C, Cazeau S, Ritter P et al. A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. *Am Heart J* 2000;140:862–870.
 279. Ricci R, Ansalone G, Toscano S et al. Cardiac resynchronization: materials, technique, and results. The InSync Italian Registry. *Eur Heart J* 2000;21:J6–J15.
 280. Gras D, Leclercq C, Tang AS et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure: the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:311–320.
 281. 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;344:873–880.
 282. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.
 283. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al., Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of haemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026–2033.
 284. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2109–2116.
 285. Higgins S, Hummel J, Niazi I et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1454–1459.
 286. Young JB, Abraham WT, Smith AL et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003;289:2685–2694.
 287. Abraham WT, Young JB, Leon AR et al., Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864–2868.
 288. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al., Comparison of Medical Therapy, Pacing, Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
 289. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure (the CARE-HF Study). *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
 290. Bradley D, Bradley E, Baughmann et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. *JAMA* 2003;289:730–740.
 291. Mc Alister EA, Ezekowitz JA, Wiebe N et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004;141:381–390.
 292. Freemantle N, Tharmanathan P, Calvert MJ, Abraham WT, Ghosh J, Cleland JGF. Cardiac resynchronization for patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006;8:433–440.
 293. Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUSTIC study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111–118.
 294. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E et al. Longer-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;27:1928–1932.
 295. Duncan A, Wait D, Gibson D et al. Left ventricular remodeling and hemodynamic effects of multisite pacing in patients with left systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC trial. *Eur Heart J* 2003;24:430–441.
 296. Stellbrink C, Breithardt O, Franke A. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1957–1965.
 297. St John Sutton M, Plappert T, Abraham W et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985–1990.
 298. Feldman AM, de Lissovoy G, De Marco T et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2311–2321.
 299. Calvert M, Freemantle N, Yao G et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2005;26:2681–2688.
 300. Yao GL, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J* 2007;28:42–51.
 301. Leclercq C, Hare J. Ventricular resynchronization. Current state of the art. *Circulation* 2004;110:296–299.
 302. Bleeker G, Schalij, Molhoek S et al. Frequency of left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and a narrow QRS complex. *Am J Cardiol* 2005;95:140–142.
 303. Ghio S, Constantino C, Klersy C et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J* 2004;25:571–578.
 304. Bader H, Garrigue S, Lafitte S et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:248–256.
 305. Yu C-M, Chan Y-S, Zhang Q et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2251–2257.
 306. Achilli A, Sassara M, Fucili S et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and narrow QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2117–2124.
 307. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P et al. Beneficial effects of biventricular pacing in patients with a narrow QRS. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:169–174.
 308. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2243–2250.
 309. Daubert JC. Atrial fibrillation and heart failure: a mutually noxious association. *Europace* 2004;5:S1–S4.
 310. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M et al. Left bundle branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:398–405.
 311. 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. *Eur Heart J* 2002;23:1780–1787.
 312. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:734–743.
 313. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: the RD-CHF study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(Suppl. 1):S23–S30.
 314. Brignole F, Gammage M, Puggioni E et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;7:712–722.
 315. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C et al., PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160–1165.
 316. Packer M. Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail* 2001;7:176–182.
 317. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling: concept and clinical implications. A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569–582.
 318. Janousek J, Vojtovic P, Hucin B et al. Resynchronization pacing is a useful adjunct to the management of acute heart failure after surgery for congenital heart defects. *Am J Cardiol* 2001;88:145–152.
 319. Zimmerman FJ, Starr JP, Koenig PR, Smith P, Hijazi ZM, Bacha EA. Acute hemodynamic benefit of multisite ventricular pacing after congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1775–1780.
 320. Pham PP, Balaji S, Shen I, Ungerleider R, Li X, Sahn DJ. Impact of conventional versus biventricular pacing on hemodynamics and tissue Doppler imaging indexes of resynchronization postoperatively in children with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2284–2289.
 321. Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, Hanley FL, Van Hare GF, Rosenthal DN. Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. *Circulation* 2003;107:2287–2289.
 322. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 2006;114:e385–e484.
 323. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933–1940.
 324. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD et al., for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882–1890.
 325. Moss AJ, Zareba W, Hall JW et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
 326. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators: amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.
 327. Kadish A, Dyer A, Daubert JP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–2158.
 328. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707–1712.
 329. Bansch D, Antz M, Boczor S et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453–1458.

330. Rivero-Ayerza M, Theuns D, Garcia-garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2006;27:2682–2688.
331. Auricchio A, Metra M, Gasparini M et al., for the Multicenter Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:232–238.
332. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M et al. Comparison of 1 year effects of left ventricular and biventricular pacing in heart failure patients with ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the BELIEVE (Bi vs left ventricular pacing: an international pilot evaluation on heart failure patients with ventricular arrhythmias) multi-center prospective randomized pilot study. *Am Heart J* 2006;152:e1–e7.
333. Touiza A, Etienne Y, Gilard M et al. Long-term left ventricular pacing: assessment and comparison with biventricular pacing in patients with severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1966–1970.
334. Blanc JJ, Bertault-Valls V, Fatemi M et al. Midterm benefits of left univentricular pacing in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2004;109:1741–1744.
335. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure. Results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273–3277.
336. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M et al. Left ventricular stimulation in treatment of heart failure. *Presse Med* 2000;29:1788–1792.
337. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al. Dual-chamber or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288:3115–3123.
338. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA et al. Adverse effect of ventricular pacing in heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932–2937.
339. Ritter P, Padeletti L, Gillio-Meina L, Gaggini G. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Europace* 1999;1:126–130.
340. Verbeek XA, Vernooij K, Peschar M et al. Intraventricular resynchronization for optimal left ventricular function during pacing in experimental left bundle-branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:558–567.
341. Parreira L, Santos JF, Madeira J et al. Cardiac resynchronization therapy with sequential biventricular pacing: impact of echocardiography guided VV delay optimisation on acute results. *Rev Port Cardiol* 2005;24:1355–1365.
342. Bernstein AD, Irwin ME, Parsonnet V. Antibradycardia-pacemaker follow-up: effectiveness, needs, and resources. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1714–1729.
343. Sutton R. Guidelines for pacemaker follow up. Report of a British Pacing and Electrophysiology Group (BPEG) policy conference on pacemaker follow up. *Heart* 1996;76:458–460.
344. Petch M. Driving and heart disease. *Eur Heart J* 1998;19:1165–1177.
345. Pinski SL, Trohman RG. Interferences in implantable cardiac devices, part I. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1367–1381.
346. Niehaus M, Tebbenjohanns J. Electromagnetic interference in patients with implanted pacemakers or cardioverter-defibrillators. *Heart* 2001; 86:246–248.
347. Hayes DL, Wang PJ, Reynolds DW et al. Interference with cardiac pacemakers by cellular telephones. *N Engl J Med* 1997;336:1473–1479.
348. Pinski SL, Trohman RG. Interferences in implantable cardiac devices, part II. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1496–1509.
349. Prasad SK, Pennell DJ. Safety of cardiovascular magnetic resonance in patients with cardiovascular implants and devices. *Heart* 2004;90:1241–1244.
350. Hayes DL, Strathmore NF. Electromagnetic interference with implantable devices. In: Ellenbogen KA, Kay GN, Wilkoff BL, eds. *Clinical Cardiac Pacing and Defibrillation*. 2nd edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p939–952.
351. Atlee JL, Bernstein AD. Cardiac rhythm management devices (part II): perioperative management. *Anesthesiology* 2001;95:1492–1506.
352. Pfeiffer D, Tebbenjohanns J, Schumacher B, Jung W, Luderitz B. Pacemaker function during radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:1037–1044.
353. Langberg J, Abber J, Thuroff JW, Griffin JC. The effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on pacemaker function. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10:1142–1146.
354. Achenbach S, Moshage W, Diem B, Bieberle T, Schibgilla V, Bachmann K. Effects of magnetic resonance imaging on cardiac pacemaker and electrodes. *Am Heart J* 1997;134:467–473.
355. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines American College of Cardiology/American Heart Association/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee: ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:1183–1199.
356. Hayes DL, Naccarelli GV, Furman S et al. Report of the NASPE Policy Conference training requirements for permanent pacemaker selection, implantation, and follow-up. North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:6–12.
357. Rouleau F, Merheb M, Geffroy S et al. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1500–1506.
358. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1615–1622.
359. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:723–730.
360. Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP et al., Study Group. Pacing Therapies for Congestive Heart Failure. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:536–545.
361. Yu CM, Fung WH, Lin H et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:684–688.
362. Breithardt OA, Stellbrink C, Herbots L et al. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:486–494.
363. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834–1840.
364. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004;109:978–983.
365. Gorcsan J III, Kanzaki H, Bazaz R et al. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004;93:1178–1181.
366. Yu CM, Fung JW, Zhang Q et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110:66–73.
367. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2157–2165.
368. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112:1580–1586.
369. Marcus GM, Rose E, Vilorio EM et al. Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2208–2214.
370. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M et al. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:766–775.
371. Ingle L, Shelton RJ, Rigby AS, Nabb S, Clark AL, Cleland JG. The reproducibility and sensitivity of the 6-min walk test in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1742–1751.
372. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self assessment of their congestive heart failure content, reliability and validity of a new measure—The Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Heart Fail* 1987;3:198–207.
373. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C et al., Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001;104:3026–3029.
374. Bernstein AD, Irwin ME, Parsonnet V et al. Report of the NASPE policy conference on antibradycardia pacemaker follow-up: effectiveness, needs, and resources. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1714–1729.
375. Levine PA, Belott PH, Bilitch M et al. Recommendations of the NASPE policy conference on pacemaker programmability and follow-up programs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:1222–1223.
376. Levine PA. Proceedings of the Policy Conference of the North American Society of Pacing and Electrophysiology on programmability and pacemaker follow-up programs. *Clin Prog Pacing Electrophysiol* 1984;2:145–191.
377. Fraser J, Gillis A, Irwin M et al. Guidelines for pacemaker follow-up in Canada: a consensus statement of the Canadian Working Group on Cardiac Pacing. *Can J Cardiol* 2000;16:355–376.
378. Adamson PB, Smith AL, Abraham WL et al. Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure. Prognostic value of heart failure variability measured by an implanted cardiac resynchronization device. *Circulation* 2004;110:2389–2394.
379. Fantoni C, Raffa S, Regoli F et al. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate to severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1875–1882.
380. Yu CM, Wang L, Chau E et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation* 2005;112:841–848.
381. Kindermann M, Frohlig G, Doerr T et al. Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: mitral valve Doppler versus impedance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2453–2462.
382. Bradley K, Desai A, Coman J et al. Long term retention of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:72–77.
383. Gras D, Boecker D, Lunati M et al., on behalf of The CARE-HF Study Steering Committee and Investigators. Implantation of cardiac resynchronization therapy systems in the CARE-HF trial: procedural success rate and safety. *Europace* 2007;9:516–522.

384. Chauvin M, Cazeau S, Frank R et al. Recommendations from the French Cardiology Society concerning the competence, performance and the

environment required for the implantation and surveillance of pacemakers. Arch Mal Coeur Vaiss 2006;99:275-278.