

Ghidul Societății Europene de Cardiologie pentru cardiostimulare și terapie de resincronizare cardiacă (2013)

Grupul de lucru pentru cardiostimulare și terapie de resincronizare cardiacă a Societății Europene de Cardiologie (ESC).

Dezvoltat în colaborare cu Asociația Europeană de ritm cardiac (EHRA).

Autori / Membri: Michele Brignole (președinte) (Italia)*, Angelo Auricchio (Elveția), Gonzalo Baron-Esquivias (Spania), Pierre Bordachar (Franța), Giuseppe Boriani (Italia), Ole-A Breithardt (Germania), John Cleland (Marea Britanie), Jean-Claude Deharo (Franța), Victoria Delgado (Olanda), Perry M. Elliott (Marea Britanie), Bulent Gorenek (Turcia), Carsten W. Israel (Germania), Christophe Leclercq (Franța), Cecilia Linde (Suedia), Lluís Mont (Spania), Luigi Padeletti (Italia), Richard Sutton (Marea Britanie), Panos E. Vardas (Grecia).

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CPG): Jose Luis Zamorano (președinte) (Spania), Stephan Achenbach (Germania), Helmut Baumgartner (Germania), Jeroen J. Bax (Olanda), Hector Bueno (Spania), Veronica Dean (Franța), Christi Deaton (Marea Britanie), Cetin Erol (Turcia), Robert Fagard (Belgia), Roberto Ferrari (Italia), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Olanda), Paulus Kirchhof (Germania / Marea Britanie), Juhani Knuuti (Finlanda), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ales Linhart (Republica Cehă), Petros Nihoyannopoulos (Marea Britanie), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Per Anton Sirnes (Norvegia), Juan Luis Tamargo (Spania), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), William Wijns (Belgia), Stephan Windecker (Elveția).

Referenți Document: Paulus Kirchhof (CPG coordonator) (Germania / Marea Britanie), Carina Blomstrom-Lundqvist (Coordonator CPG) (Suedia), Luigi P. Badano (Italia), Farid Aliyev (Azerbaidjan), Dietmar Bañschi (Germania), Helmut Baumgartner (Germania), Walid Bsata (Siria), Peter Buser (Elveția), Philippe Charron (Franța), Jean-Claude Daubert (Franța), Dan Doboreanu (România), Svein Faerestrund (Norvegia), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Olanda), Jean-Yves Le Heuzey (Franța), Hercules Mavrakis (Grecia), Theresa McDonagh (Marea Britanie), Jose Luis Merino (Spania), Mostapha M. Nawar (Egipt), Jens Cosedis Nielsen (Danemarca), Burkert Pieske (Austria), Lidija Poposka (Fosta Republică Iugoslavă a Macedoniei), Frank Ruschitzka (Elveția), Michal Tendera (Polonia), Isabelle C. Van Gelder (Olanda), Carol M. Wilson (Irlanda).

Formele de prezentare ale autorilor și recenzorii sunt disponibili pe pagina web ESC www.escardio.org/guidelines

Conținutul acestui ghid al Societății Europene de Cardiologie (ESC) a fost publicat strict pentru uz personal și în scop didactic. Comercializarea este interzisă. Nicio secțiune nu poate fi tradusă sau reprodușă fără acordul ESC. Acordul poate fi obținut de la Oxford University Press, care publică European Heart Journal, cu acordul ESC.

Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și a fost conceput după analiză atentă a dovezilor disponibile la momentul elaborării. Medicii sunt încurajați să-l folosească în momentul deciziei clinice. Ghidul nu acoperă responsabilitatea individuală a medicului în luarea deciziilor adecvate, care are și responsabilitatea de a verifica regulile aplicabile substanțelor medicamentoase și dispozitivelor la momentul prescrierii lor.

* Autor Corespondent. Michele Brignole, Departamentul de Cardiologie, Ospedali del Tigullio, Via Don Bobbio 25, IT-16033 Lavagna, (GE) Italia. Tel: +39 0185 329 569, Fax: +39 0185 306 506, e-mail: mbrignole@ASL4.liguria.it

& Alte entități europene care au participat la elaborarea acestui document:

Asociații: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)

Working Groups: Myocardial and Pericardial Diseases

Council: Cardiology Practice

Societatea Europeană de Cardiologie 2013. Toate drepturile rezervate. Pentru permisiuni vă rugăm să accesați adresa de e-mail: journals.permissions@oup.com

Traducere efectuată de către Dr. Dan-Andrei Radu și Dr. Elena Ene, sub coordonarea Grupului de Lucru de Aritmii, Electrofiziologie și Dispozitive Implantabile, Președinte Dr. Radu Vătășescu, Secretar Dr. Alexandru Deutsch.

Cuvinte cheie: Cardiostimulare • Terapie de resincronizare cardiacă • Stimulator cardiac • Insuficiență cardiacă • Sincopă • Fibrilație atrială

TRC-S	terapie de resincronizare cardiacă și stimulator
ECG	electrocardiogramă
DMED	distrofie musculară Emery Dreyfuss
FE	fracție de eiecție
SEF	studiu electrofiziologic
SEC	Societatea Europeană de Cardiologie
CMH	cardiomiopatie hipertrofică
IC	insuficiență cardiacă
HR	hazard ratio
HV	His ventricul
CDI	Cardiodefibrilator
LRI	loop recorder implantabil
ICIV	întârziere de conducere intraventriculară
BRS	bloc de ramură stângă
SQTL	sindrom de QTlung
VS	ventricul stâng
FEVS	fracție de eiecție a ventriculului stâng
DSVS	disfuncție sistolică de ventricul stâng
RM	regurgitare mitrală
IRM	imagistică de rezonanță magnetică
NYHA	New York Heart Association
SC	stimulator cardiac
OR	odd ratio
AVAQ	an viața ajustat funcție de calitatea vieții
BRD	bloc de ramura dreaptă
TRDC	trial randomizat controlat
VD	ventricul drept
BS	bradicardie sinusală
TRNS	timp de recuperare al nodului sinusal
RS	ritm sinusal
BNS	boală de nod sinusal
IVOT	implant valvă aortică transcater
FV	fibrilație ventriculară
TV	tahicardie ventriculară
VV	întârziere interventriculară

Acronime ale trilurilor la care se face referire în recomandări sau în tabele

ADEPT	ADvanced Elements of Pacing Randomized Controlled Trial
ADOPT	Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial
AOPS	Atrial Overdrive Pacing Study
APAF	Ablate and Pace in Atrial Fibrillation
ASSERT	ASymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Pati-

ents and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial	
ATTEST	ATrial Therapy Efficacy and Safety Trial
AVAIL	CLS/TRC AV Node Ablation with CLS and TRC Pacing Therapies for Treatment of AF trial
B4	Bradycardia detection in Bundle Branch Block
BELIEVE	Bi vs. Left Ventricular Pacing; an International Pilot Evaluation on Insufficienta cardiaca Patients with Ventricular Arrhythmias
BIOPACE	Biventricular pacing for atrioventricular block to prevent cardiac desynchronization
BLOCK-HF	Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block
B-LEFT	Biventricular versus LEFT Univentricular Pacing with CDI Back-up in Insufficienta cardiaca Patients
CARE-HF	CArdiac RESynchronization in Insufficienta cardiaca
CLEAR	CLinical Evaluation on Advanced Resynchronization
COMBAT	CONventional vs. Biventricular Pacing in Heart Failure and Bradyarrhythmia
COMPANION	COMparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Insufficienta cardiaca
DANPACE	DANish Multicenter Randomized Trial on Single Lead Atrial PACing vs. Dual Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome
DECREASE-HF	THE Device Evaluation of CONTAK 2 and EASYTRAK 2: Assessment of Safety and Effectiveness in Insufficienta cardiaca
RENEWAL	Optimization Study Using the QuickOpt Method
FREEDOM	Evaluation of Resynchronization Therapy for Insufficienta cardiaca in Patients with a QRS Duration
GREATER-EARTH	Greater Than 120 ms
GREATER	Evaluation of Resynchronization Therapy for Insufficienta cardiaca in Patients with a QRS Duration
LESSER-EARTH	Lower Than 120 ms
HOBIPACE	HOmburg BIventricular PACing Evaluation

IN-CHF	Italian Network on Congestive Insuficienta cardiaca
ISSUE	International Study on Syncope of Unexplained Etiology
MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Trial
MIRACLE	Multicenter InSync Randomizat CLinical Evaluation
MOST	MOde Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction
MUSTIC	MULTisite STimulation In Cardiomyopathies
OPSITE	Optimal Pacing SITE
PACE	Pacing to Avoid Cardiac Enlargement
PAVE	Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation
PATH-CHF	PACing THERapies in Congestive Insuficienta cardiaca II Study Group
PIPAF	Pacing In Prevention of Atrial Fibrillation Study
PIRAT	Prevention of Immediate Reinitiation of Atrial Tachyarrhythmias
POT	Prevention Or Termination Study
PREVENT-HF	PREventing VENTricular Dysfunction in Pace-maker Patients Without Advanced Insuficienta cardiaca
PROSPECT	PREdictors Of Response to Cardiac Resynchro-nization Therapy
RAFT	Resynchronization – Defibrillation for Ambula-tory Insuficienta cardiaca Trial RethinQ Cardiac RESynchroni-zation THERapy IN Patients with Insuficienta cardiaca and Narrow QRS
REVERSE	RESynchronization reVERses Remodelling in Systolic left vEntricular dysfunction
SAFARI	Study of Atrial Fibrillation Reduction
SCD	HeFT Sudden Cardiac Death in Insuficienta cardiaca Trial
SMART-AV	The SMARTDelay Determined AV Optimization: aComparison wi-thOther AV DelayMethods Used in Cardiac Resynchronization Therapy
SYDIT	The SYncope DIagnosis and Treatment
SYNPACE	Vasovagal SYNcope and PACing
TARGET	TARgeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchro-nization Therapy

THEOPACE	Effects of Oral THEOphylline and of Permanent
PACemaker	on the Symptoms and Complica-tions of Sick Sinus Syndrome
VASIS-PM	VASovagal Syncope International Study on PaceMaker therapy
V-HeFT	Vasodilator in Insuficienta cardiaca Trial
VPSII	Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II)

ADDENDA

Referințe adiționale sunt menționate cu ”w” în textul principal și pot fi găsite în addenda on line împreună cu alte 5 figuri (1, 6, 7, 9, 11, 12) și 10 tabele (3, 4, 5, 9, 11, 12, 19, 21, 23). Acestea sunt disponibile numai pe site-ul web al SEC la <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/cardiac-pacing-and-cardiac-resynchronisation-therapy.aspx>.

PREAMBUL

Ghidurile rezumă și evaluează toate dovezile clinice disponibile la momentul scrierii despre o anumită problemă particulară cu scopul de a-l sprijini pe medic în selecția celor mai bune strategii de management pentru un pacient cu a boală dată luând în considerare impactul asupra prognosticului cât și raportul risc beneficiu în cazul unui diagnostic particular sau al unor mijloace terapeutice.

Ghidurile nu sunt substituite, ci sunt complementare manualelor și acoperă curricula de baza a SEC. Ghidurile și recomandările ar trebui să îl ajute pe medic pentru a lua decizii în practica de zi cu zi. Totuși decizia finală pentru un pacient index trebuie să aparțină medicului curant responsabil.

Un mare număr de ghiduri a fost publicat în ultimii ani de către SEC cât și de alte societăți și organizații. Datorită impactului în practica clinică au fost stabilite criterii de calitate pentru devoltarea ghidurilor în scopul de a face cât mai transparente deciziile utilizatorului. Recomandările pentru formularea și publicarea ghidurilor pot fi găsite pe site-ul SEC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Ghidurile SEC reprezintă poziția oficială a SEC față de o anumită problemă și sunt reînnoite periodic.

Membrii Task Force au fost selectați de SEC pentru a reprezenta specialistii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Experți selectați din domeniu întreprind o revizuire cuprinzătoare a dozezi-

lor publicate diagnosticul, managementul și prevenția unei anumite afecțiuni în acord cu criteriile de securitate ale Comitetului SEC pentru ghiduri practice. S-a efectuat o evaluare critică a procedurilor diagnostice și terapeutice incluzând evaluarea raportului risc-beneficiu. Au fost incluse estimări ale rezultatelor finale pentru populații mari acolo unde astfel de date au fost disponibile. Nivelul de evidență și clasa de indicație ale unei opțiuni particulare de tratament au fost evaluate și gradate conform unor scale predefinite așa cum este subliniat în **Tabelul 1** și **2**.

Experții panelurilor de scriere și revizuire au completat formularele de Declarații de Interes acolo unde surse reale sau potențiale de conflict ar fi putut fi percepute. Aceste formulare au fost îmbinate într-un singur formular care poate fi găsit pe site-ul SEC (<http://www.escardio.org/Guidelines>). Orice modificare a declarațiilor de interes ce poate apărea pe parcursul procesului de scriere trebuie adus la cunoștința SEC și updatat.

Task Force a primit înregul sprijin financiar de la SEC fără nicio implicare a industriei medicale.

CGP al SEC supraveghează și coordonează pregătirea noilor Ghiduri de către Task Force, grupuri de experți sau consensuri în panel. Comitetul este de asemenea responsabil pentru procesul de endosare al acestor Ghiduri. Ghidurile SEC suportă o revizuire extensivă efectuată de către CGP și experți externi. După o revizuire adecvată, sunt aprobate de către toți experții implicați în Task Force. Documentul finalizat este aprobat pentru publicare de către CGP în European Heart Journal.

Sarcina dezvoltării ghidurilor SEC cuprinde nu numai integrarea celor mai recente cercetări dar și crearea de mijloace educaționale și programe de implementare ale recomandărilor. Pentru a implementa ghidurile sunt redactate ediții de buzunar în rezumat, dispozitive rezumat, broșuri cu mesaje esențiale, versiuni electronice pentru aplicații digitale.

Aceste versiuni sunt scurte și astfel în caz că este necesar, cineva se poate întotdeauna referi și la versiunea pe larg disponibilă gratuit pe site-ul SEC. Societățile Naționale ale SEC sunt încutajate să endorseze, traducă și implementeze Ghidurile SEC. A fost demonstrat că rezultatul tratării unei boli este influențat favorabil de aplicarea integrală a recomandărilor clinice.

Sondajele și registrele sunt necesare pentru a verifica dacă practica medicală de zi cu zi din viața reală ține cont de recomandările făcute în ghiduri completând astfel bucla între cercetarea clinică, scrierea ghidurilor și implementarea acestora.

Ghidurile nu subminează responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul medical în a lua decizii adecvate în circumstanțe clinice cu pacienți cu au anumite particularități de comun acord cu pacientul acolo unde este cazul. Este de asemenea în responsabilitatea medicului să verifice regulile și reglementările aplicabile medicamentelor și dispozitivelor la momentul prescrierii.

Tabel 1. Nivel de recomandare

Clasă de recomandare	Definiție	Terminologie
I	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice	Este recomandat/indicat
II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/eficacitatea tratamentului	
Ila	Dovezile/opiniile pledează pentru eficiență sau beneficiu	Ar trebui luată în considerare
Ilb	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente	Poate fi considerată
III	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că tratamentul nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	Nu este recomandat

Tabel 2: Nivele de evidență

Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate sau metaanalize
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat sau mai multe studii mari nerandomizate
Nivel de evidență C	Consens al opiniilor experților și/sau studii mici, studii retrospective sau registre.

2. INDICAȚII DE CARDIOSTIMULARE

2.1 Epidemiologie, istoria naturală, fiziopatologie, clasificarea și diagnosticul bradiaritiilor considerate cu indicație de cardiostimulare permanentă

Epidemiologie

Prevalența bradiaritiilor ce necesită cardiostimulare permanentă este necunoscută, dar o aproximare poate fi făcută prin analiza unor dăta de date de volum mare. A fost descrisă o mare variabilitate între țările Europene, în numărul de implanturi de stimuloare cardiace (SC) ceea ce poate demonstra diferența între demografia și prevalența bolilor, dar nu poate demonstra subutilizarea în unele dintre acestea. (Figura Web 1). Pe de altă parte, este posibil ca unii pacienți care primesc un SC să nu întrunească actualele criterii de implant prevăzute în ghid. Mai multe detalii clinice sunt disponibile din unele Registre Naționale.

Istoria naturală și rolul cardiostimulării

Inevitabil, istoria naturală a bradiaritmilor severe vine din studii foarte vechi efectuate la începutul erei SC. În unele situații eficacitatea Cardiostimulării este mai degrabă presupusă decât demonstrată prin trialuri clinice randomizate.

Blocul atrioventricular

Decesul la pacienții cu bloc atrioventricular (AV) netratat nu este datorat numai insuficienței cardiace (IC) secundară debitului cardiac scăzut, dar și morții cardiace subite cauzate de asistola prelungită sau de tahicardiile ventriculare declanșate de bradicardie. Deși trialuri clinice randomizate despre cardiostimulare în blocul AV nu au fost efectuate, este clar din câteva studii observaționale că stimularea cardiacă previne recurența sincopelor și îmbunătățește supraviețuirea la adulți și copii (vezi secțiunea 4.3).

La pacienții cu bloc AV de gradul I și bloc AV gradul II tip I cu o marcată alungire a PR, mici trialuri necontrolate au sugerat o îmbunătățire a simptomatologiei și a clasei funcționale odată cu normalizarea intervalului PR prin Cardiostimulare bicamerală (resincronizare AV)^{w14-w16}.

Disfuncția de nod sinusal

Nu există vreo dovadă că stimularea cardiacă prelungește supraviețuirea la pacienții cu disfuncție de nod sinusal. De fapt, supraviețuirea totală și riscul de moarte cardiacă subită la pacienții cu boală de nod sinusal (indiferent de simptome) sunt similare cu ale populației generale^{1w17w18}.

Nu în ultimul rând embolia sistemică este comună la pacienții cu BNS netratată. Într-un review din literatură embolia sistemică a apărut la 15.2% din pacienții cu BNS necardiostimulați comparativ cu 1.3% la subiecții control de vârste similare incidența fibrilației atriale a fost de 8.2% la pacienții necardiostimulați la diagnosticul inițial și a crescut la 15.8% pe parcursul unei urmăriri de 38 luni. Nu există trialuri controlate care să compare evenimentele embolice la pacienții tratați față de cei netratați. În același review, embolismul la pacienții cu SC tip VVI a fost de 12.3%, ceea ce nu a fost diferit față de pacienții netratați. Într-un review sistematic al multor trialuri clinice randomizate s-a înregistrat o scădere semnificativă a accidentului vascular cerebral (hazard ratio [HR]: 0.81) și a FA (HR: 0.80) odată cu stimularea atrială (mod AAI sau DDD) comparativ cu modul de Cardiostimulare VVI aceste efecte au fost mai pronunțate la pacienții cu BNS decât la pacienții

fără, dar nu au fost asociate cu un beneficiu asupra supraviețuirii. În sfârșit trialul DANPACE a arătat că stimularea AAI este asociată cu o mai mare incidență a FA paroxistice decât cardiostimularea DDDR.

Bradicardia extrinsecă (funcțională)

Odată ce prognosticul este benign – similar celui din populația generală – singurul motiv pentru cardiostimulare este cel de a preveni sincopa recurentă (traumatismul).

Fiziopatologie și clasificare

Bradiaritmii necesitând cardiostimulare au o varietate de etiologii (Tabelul web 4) și identificarea precoce a unei cauze potențial reversibile reprezintă primul pas către tratament. Dintre 277 pacienți referiți în urgență către un departament de medicină de urgență pentru bradicardie severă, efectele adverse ale medicamentelor au fost responsabile pentru bradicardie în 21% din cazuri, infarctul miocardic acut în 14%, intoxicația în 6% și diselectrolitemiile în 4% din cazuri.

În general, atunci când o cauza tranzitorie sau reversibilă este exclusă, indicația de cardiostimulare este determinată de severitatea bradiaritmiei, decât de etiologia acesteia. Prezentarea clinică este mai utilă în selecția pacienților pentru cardiostimularea permanentă (**Figura 2**) și acest lucru este urmărit în acest ghid.

Principalele consecințe fiziopatologice ale bradiaritmilor este de scădere a debitului cardiac. Atâta timp cât debitul cardiac compensează scăderea frecvenței cardiace, pacienții cu bradicardie severă pot fi complet asimptomatici. Blocul atrioventricular de gradul I și blocul AV de gradul II tip I cu o prelungire marcată a intervalului PR (0.3 s) pot duce la simptome, întrucât contracția atrială apare foarte precoce în diastolă, cu prețul scăderii umplerii diastolice precoce, și poate apărea regurgitare mitrală diastolică între sfârșitul umplerii atriale și debutul contracției ventriculare (vezi secțiunea 4.8)^{w14-w16}.

În timp ce formele permanente de bradiaritmie sunt determinate de o boală intrinsecă a nodului sinusal sau a sistemului de conducere AV, etiologia bradicardiei intermitente poate fi dificil de determinat. Mecanismele intrinseci pure (electrofiziologice) includ blocul atrioventricular intermitent/paroxistic inițiat de o extrasistolă atrială, Hisiană sau ventriculară, frecvență cardiacă crescută (bloc AV dependent de tahicardie) sau frecvență cardiacă scăzută (bloc AV dependent de bradicardie)^{w20-w21}, sau bloc sinoatrial consecutiv terminării unei tahicardii în sindromul bradi-tahi care de-

mască o afectare a automatismului nodului sino-atrial. Atunci când acestea sunt absente, dereglări ale sistemului nervos autonom sau mecanisme neuromorale, ex, metabolismul adenozei, pot explica bradicardiile intermitente de sine stătătoare sau în care acompaniază anomalii cardiace ale nodului sinusal sau sistemul de conducere AV. În concluzie, în timp ce bradicardia persistentă clar indică o afecțiune a nodului AV sau o BNS, semnificația bradicardiei intermitente este mai puțin clară rezultând din contribuția variabilă a mai multor mecanisme intrinseci sau extrinseci. Frecvent același pacient (cel cu bradicardie intermitentă) poate fi diagnosticat de către un medic cu bradiaritmie primară și de către un altul cu răspuns cardioinhibitor reflex. Problema este și mai complicată de faptul că bradicardia intermitentă este frecvent presupusă și nu documentată prin ECG. În general un mecanism reflex este mai degrabă implicat atunci când bradicardia intermitentă nu este documentată, în timp ce atunci când bradicardia este documentată, aceasta va fi clasificată ca BNS sau bloc AV.

Diagnostic

Bradicardia sinusală (BS) sau blocul AV pot fi complet asimptomatice la indivizii tineri, sănătoși, în timpul somnului, dar pacienți cu bradicardie susținută sau frecventă sunt adesea simptomatici.

Fatigabilitate accentuată, capacitate scăzută de efort sau simptomatologie de insuficiență cardiacă sunt frecvent întâlnite în bradicardia persistentă. Simptome mai subtile sunt iritabilitate, neglijență personală, incapacitatea de a se concentra, apatie, tulburări de memorie, sau amețeală. Amețeala, presincoapă, sincopa sunt simptome frecvente în cazul bradiaritmiei forme severe intermitente datorate reducerii bruște a debitului cerebral scăzut (**Tabel web 5**).

Atunci când este persistentă, diagnosticul unei bradiaritmii este pus adesea pe o ECG, și pe o ECG sau înregistrări ECG ambulatorii mai prelungite (monitorizare ambulatorie sau loop recorder implantabil) atunci când este intermitentă. Testele de provocare sau studiul electrofiziologic pot fi necesare atunci când bradicardia este suspectată dar nu documentată (**Figura 2**).

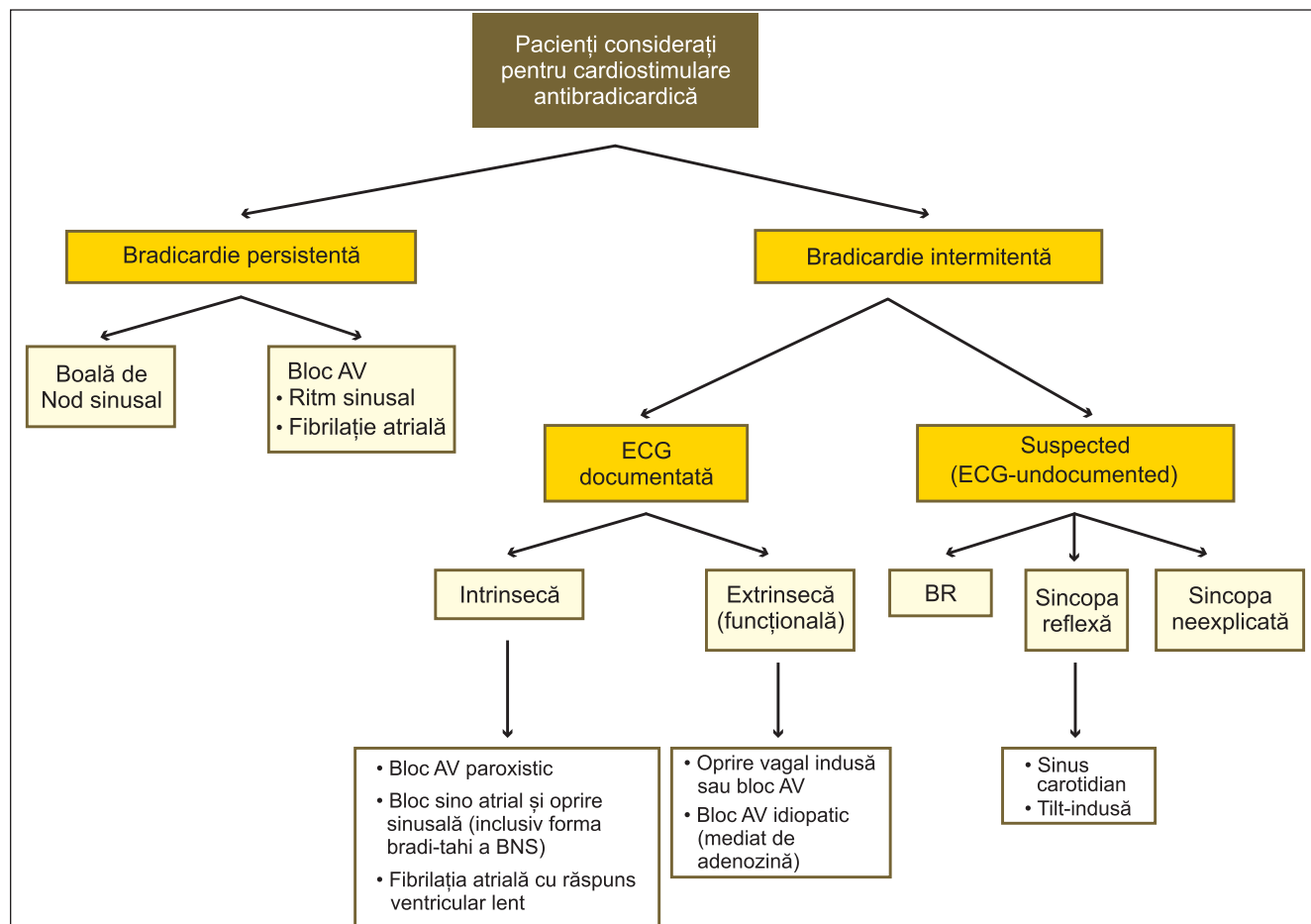


Figura 2. Clasificarea bradiaritmiei în funcție de modelitatea de prezentare a pacientului AV – atrioventricular, BR bloc de ramură, ECG electrocardiogramă, SC stimulator cardiac, BNS boală de nod sinusal.

Tabelul 4: Simptome tipice de bradicardie (BS și bloc AV)

Bradycardie persistentă	Bradycardie intermitentă
Datorită hipoperfuziei cerebrale	
• Fatigabilitate la eforturi mici	• Sincopa, presincopa
• Irritabilitate, astenie psihică, incapacitate de concentrare	• Amețeală, vertij
• Apatie, pierderi de memorie, deficit cognitiv	• Stare de confuzie, vedere tulbură
• Amețeală, vertij	
Datorită altor mecanisme	
• Dispnee, insuficiență cardiacă	• Dispnee și dureri retrosternalebruste fără legătură cu efortul
• Capacitate redusă de efort (incompetență cronotropă)	• Palpitații (bătăi neregulate)

Din moment ce nu există o valoare a frecvenței cardiace sub care tratamentul să fie indicat, corelația dintre simptome și bradiaritmie este esențială când se indică necesitatea cardiostimulării permanente. Acest lucru poate fi dificil la pacienții cu cauze alternative a simptomatologiei lor – de exemplu insuficiență cardiacă sau boală pulmonară. O altă dilemă comună la pacientul cu bradicardie persistentă dar simptome intermitente - de exemplu sincopa la pacienții cu BS ușoară persistentă sau FA permanentă cu frecvență ventriculară scăzută. La pacienții selectați cu BS moderată, un timp prelungit de recuperare a nodului sinusal la studiul electrofiziologic indică un mecanism probabil al sincopei. În general, o tentativă de a obține o documentare ECG în timpul sincopei (corelație simptom aritmie) este de dorit (vezi mai jos).

Atunci când o bradiaritmie intermitentă este suspectată dar nedovedită, suspiciunea ar trebui coroborată de o documentare ECG a bradiaritmiei, sau, alternativ, prin teste de laborator. Cele mai utile teste și valoarea lor diagnostică sunt listate în **Tabelul 6**.

- **Monitorizarea ECG**–Monitorizarea pe termen scurt (Holter, loop recorder extern, telemetrie) este utilă curând după evenimentul index la pacienții care au simptome foarte frecvent (cel puțin

unul pe săptămână). Devreme ce cei mai mulți pacienți cu sincopă au simptome mai puțin frecvente ce apar în decurs de luni sau ani, LRI sunt frecvent necesare pentru a stabili un diagnostic. Valoarea diagnostică a unui LRI este o funcție a duratei monitorizării Valoarea diagnostică actuală a fost calculată a fi 23-50% la 2 ani și 80 % la 4 ani ^{5w26-w28}.

- **Testele de laborator** – Presupunerea este că anomalii provocate vor avea același mecanism ca și un eveniment spontan. Testul mesei înclinate și masajul carotidian sunt indicate când sincopa reflexă este suspectată în contextul unei prezentări atipice (non-diagnostic *per se*). SEF este indicat atunci când sincopa se suspectează a fi datorată unei aritmii la pacienții cu infarct miocardic, bradicardie sinusală, bloc de ramură (BR) sau episoade scurte sau subite de palpitații. Testul de efort este indicat la pacienții cu sincopă în timpul efortului sau la scurt timp după acesta. Devreme ce rezultate fals pozitive sau negative nu sunt neobișnuite la aceste teste, interpretarea rezultatelor necesită cunoașterea contextului clinic în care a apărut sincopă spontană. Standardul de aur în evaluare este cunoașterea ritmului și răspunsului hemodinamic în timpul unui eveniment spontan.

Strategia monitorizării prelungite aduce dovezi de încredere asupra acurateții diagnosticului, dar acesta este întârziat, de multe ori pentru mult timp, până un eveniment poate fi documentat și evenimentul recurent când reapare poate fi periculos sau chiar cauzator de deces. Pe de altă parte, strategia testelor de laborator are avatajul unui diagnostic imediat și al unei terapii, dar este grefat de un semnificant risc al diagnosticului eronat.

2.2 Bradicardie persistentă

Această secțiune face referire la bradicardia dobândită la adult. Pentru bradicardia la copil sau în bolile congenitale se referă secțiunea 4.3.

Tabelul 6: Diagnosticul sincopei bradiaritmice după evaluarea inițială: cele mai utile teste

Strategia de monitorizare ECG prelungită	Strategia testelor de provocare (de laborator)
• Holter	• Masaj de sinus carotidian
• Loop recorder extern	• Tilt table test
• Telemetrie la domiciliu	• Studiu electrofiziologic
• Loop recorder implantabil	• Test de efort

Tabelul 7: Tehnici de monitorizare electrocardiografică sugerate în funcție de frecvența simptomelor

Frecvența simptomelor	Tehnica de monitorizare ECG sugerată
• Zilnice	• Holter de 24 h, monitorizare telemetrică intraspitalicească
• La fiecare 2-3 zile	• Holter de 48-72 h, monitorizare telemetrică intraspitalicească
• Săptămânale	• Holter de 7 zile sau loop recorder extern
• Lunare	• Loop recorder extern de 14-30 de zile
• Mai puțin de o dată pe lună	• Loop recorder implantabil

2.2.1 Indicații pentru cardiostimulare

Boala de nod sinusal (Recomandările 1, 2 și 3)

În general, BNS este o indicație de cardiostimulare dacă bradycardia este simptomatică. Simptomele pot fi prezente în repaus dar mai frecvent apar la efort. Efectul cardiostimulării asupra istoriei naturale vine din studii vechi non randomizate efectuate la începutul erei SM care au sugerat o îmbunătățire a simptomatologiei odată cu cardiostimularea⁶⁻⁹. Într-un TRC, 107 pacienți cu boală de nod sinusal simptomatică (vârsta 73±11 ani) au fost randomizați în non-tratare, teofilină orală sau terapie cu stimulator cardiac bicameral cu frecvență adaptativă, și urmărit pentru o perioadă medie de 19 ± 14 luni. În timpul urmăririi, apariția sincopelor și a IC a fost mai mică la pacienții cu SC decât în celelalte 2 grupuri. Întrucât nu este cunoscut a prelungi supraviețuirea la pacienții cu BNS, Cardiostimularea permanentă este cunoscută a elimina simptomele atribuibile bradycardiei la pacienții cu BNS. Dacă o relație de cauză efect între bradycardie și simptome este exclusă, Cardiostimularea nu este indicată.

Chiar dacă calitatea dovezilor este modestă, există un consens solid ca pacienții cu BNS să beneficieze de cardiostimulare pentru ameliorarea simptomelor.

Totuși, la mulți pacienți, manifestările BNS este mult mai insidioasă și este neclar dacă simptomele sunt atribuibile unui răspuns inadecvat la efort al frecvenței cardiace. Testul de efort (inclusiv testul cardiopulmonar) poate fi utilizat pentru a evalua capacitatea de efort, dar variabilitatea frecvențelor cardiace la diverși subiecți este mare și prin urmare criteriile standard de incompetență cronotropă nu sunt de încredere. Un răspuns orb al frecvenței cardiace la blocada automomă cu propranolol (0,2 mg/kg) urmat de atropină (0.04 mg/kg) poate, în cazuri rare, să fie util pentru a identifica pacienții cu incompetență cronotropă și pentru a diferenția formele de disfuncție de nod sinusal de tip intrinsec de cea extrinsecă.

Din cauza calității modeste a dovezilor și marii variabilități inter-pacient, utilitatea Cardiostimulării la pacienții cu incompetență cronotropă este neclară, și decizia ar trebui luată de la caz la caz.

Într-un studiu controlat, prospectiv^{w30}, prognosticul pe termen lung al 470 pacienți cu vârste: 60 ani cu BS asimptomatică (frecvența cardiacă sub 55 bpm) a fost comparat cu cel a 2090 pacienți fără bradycardie. Pe parcursul urmăririi ulterioare, de 7,2 ani, foarte puțini pacienți au avut nevoie de SC în ambele grupuri (9 și 5%, respectiv). O analiză multivariată a arătat că pacienții cu bradycardie au avut o mortalitate mai mică, sugerând un efect protectiv al bradycardiei. O rată scăzută de implementare, mai puțin de 1% pe an, pledează împotriva implantării de SC la pacienții cu bradycardie asimptomatică.

Chiar dacă calitatea dovezilor este modestă, există un consens solid ca pacienții cu BS asimptomatică să nu beneficieze de cardiostimulare.

Perspective clinice

- Pacienții cu boală de nod sinusal sunt în general în vârstă, și frecvent au alte boli cardiace concomitente. În această situație, demonstrația unei relații de tip cauză – efect între simptome și boală de nod sinusal este dificil de obținut.
- Este crucială distincția între bradycardia fiziologică datorată condițiilor sistemului nervos autonom sau efectelor antrenamentului fizic, și bradycardia inadecvată care necesită cardiostimulare. De exemplu, BS (chiar și la 40-50 bpm în repaus și 30 bpm în timpul somnului) este acceptată ca fiziologică, și nu necesită Cardiostimulare la atleții antrenați.
- Când bradycardia este indusă sau exacerbată de medicația concomitentă ce afectează funcția nodului sinusal, întreruperea tratamentului trebuie considerată ca o alternativă la Cardiostimulare. Reducerea dozei de medicamente, totuși, poate să nu rezolve bradycardia.

Blocul atrioventricular dobândit (Recomandările 4, 5 și 6)

Spre deosebire de BS, blocul AV, poate necesita Cardiostimulare din motive de prognostic, și stimularea poate fi necesară la pacienții asimptomatici. Deși TCR preexistente despre stimularea la pacienții cu bloc AV

Indicații de pacing la pacienții cu bradycardie persistentă		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
1) Boala de nod sinusal. Pacingul este indicat când simptomele pot fi clar atribuite bradycardiei.	I	B
2) Boala de nod sinusal. Pacingul poate fi indicat când este probabil ca simptomele să fie datorate bradycardiei, chiar dacă dovezile nu sunt concludente.	IIb	C
3) Boala de nod sinusal. Pacingul nu este indicat la pacienții cu BS asimptomatică sau datorată unor cauze reversibile.	III	C
4) Bloc AV dobândit. Pacingul este indicat la pacienții cu bloc AV de grad III sau grad II tip 2 indiferent de simptome.	I	C
5) Blocul AV dobândit. Pacingul ar trebui luat în considerare la pacienții cu bloc AV de grad II tip 1 care determină simptome sau are localizare intra sau infrahisiană la SEF.	IIa	C
6) Blocul AV dobândit. Pacingul nu este indicat la pacienții cu bloc AV de cauze reversibile.	III	C

gradul II tip 2 și bloc AV gradul III nu au fost efectuate, câteva studii observaționale efectuate la începutul erei SC sugerează că Cardiostimularea previne apariția sincopelelor și îmbunătățește supraviețuirea la adulți^{w13+w19}.

În blocul AV grad II tip 1, indicația de implant SC este controversată, afara de cazul în care blocul AV este cauzator de simptome sau întârzierea de conducere apare la nivel intra sau infra-Hissian. Relația cauză efect cu simptomele este uneori dificil de determinat, în special când simptomele sunt subtile sau non-specifice. Progresia către bloc total este posibilă când există un QRS larg.

Deși calitatea dovezilor este modestă, există un consens solid că stimularea cardiacă este indicată la pacienții cu bloc AV gradul II tip 2 și bloc AV gradul III. La pacienții cu bloc AV grad II tip 1, decizia Cardiostimulării este controversată, luând în discuție severitatea simptomelor și riscul de progresie la bloc AV complet.

2.2.2 Alegerea modului de cardiostimulare

Stimularea atrială a fost comparată cu cea ventriculară într-un trial¹⁰. Cardiostimularea bicamerală a fost comparată cu cea unicamerală (stimulare atrială și ventriculară) în 5 TCR multicentrice, paralele, într-o meta-analiză a trialurilor randomizate^{3,11,14} și într-un review systematic care a inclus 30 comparații crossover și 4 analize economice¹⁵. Rezultatele pot fi rezumate după cum urmează (**Tabelul 8**). Comparativ cu stimularea uniceamrală, stimularea bicamerală poate avea beneficii mici dar importante la pacienții cu BNS și sau bloc AV. Nu s-a observat nicio diferență pe mortalitate. Cardiostimularea bicamerală a fost asociată cu rată mai mică a FA și AVC, dar nu a IC, deși trenduri în favoarea cardiostimulării bicamerale au fost arătate în câteva trialuri. Efectul asupra FA a fost la pacienții cu BNS. Mai mult de un sfert dintre participații cu stimulare VVI au dezvoltat sindrom de stimulator, care scade calitatea

vieții. În trialurile crossover, simptomatologi sindromului de stimulator (dispnee, amețală, palpitații, durere în piept) au fost reduse prin reprogramarea în modul bicameral. În mare, Cardiostimularea bicamerală este asociată cu o mai bună capacitate de efort comparativ cu stimularea VVI cu frecvență fixă, dar nu cu cea cu frecvență adaptativă.

Dispozitivele bicamerale sunt mai scumpe din cauza sondei suplimentare, necesită un timp procedural mai mare de implant și sunt asociate cu o frecvență mai mare a complicațiilor. Din cauza consecințelor clinice adiționale ale sindromului de stimulator și a FA (și a sechelelor acesteia) diferența de cost total al unui sistem monocameral față de unul bicameral nu a fost semnificativ raportat la o perioadă de 5 ani. Un vechi trial sugerează că pacienții care au fost stimulați în mod AAI au avut o rată mai scăzută a FA, evenimente tromboembolice, IC, moratilitatea cardiovasculară și mortalitate totală¹⁰ comparativ cu cei stimulați în mod VVI. Totuși, rămâne neclar dacă există o diferență între modul AAIR și stimularea bicamerală (DDDR)^{w39}. În recentul trial DANPACE³, 1415 pacienți au fost randomizați la stimulare AAIR sau DDDR și au fost urmăriți 5,4 ani. Nu a fost nicio diferență în mortalitatea de toate cauzele (endpoint primar). AAIR a fost asociată cu o incidență mai mare a FA paroxistice (HR: 1.27) și cu un risc de 2 ori mai mare de reoperație pentru SC (HR: 1.99). În cele din urmă, dezavantajul AAIR este că blocul AV apare la 0.6-1.9% dintre pacienții cu boală de nod sinusal în fiecare an. 3.10.15^{w40}. Aceste rezultate sprijină utilizarea de rutină a stimulării DDDR, decât a AAIR la pacienții cu boală de nod sinusal.

Boala de nod sinusal (Recomandarea 7)

La pacienții cu BS, cardiostimularea bicamerală este modalitatea Cardiostimulare de ales primă intenție (**Figura 3**). Rezultatele trialului DANPACE nu sprijină

Tabelul 8. Outcome-ul trialurilor randomizate controlate despre stimularea bicamerală vs stimularea ventriculară

Outcome	Referințe	Beneficiul stimulării bicamerale față de stimularea ventriculară	Note
Mortalitatea de toate cauzele	2,11-15	Fără beneficiu	
AVC, embolie	2,11-15	Beneficiu (numai în metaanalize nu în trialuri solitare)	HR 0,8 12 Beneficiu mai mare în BNS
Fibrilație atrială	2,11-15	Beneficiu	HR 0,8 12 și HR 0,76 13 Beneficiu mai mare în BNS
IC, spitalizări pentru IC	2,11,12,14,15	Fără beneficiu	
Capacitatea de efort	15	Beneficiu	Îmbunătățirea generală medie standardizată de 35% Nesemnificativ comparativ cu VVIR
Sindrom de stimulator	11-13,15	Beneficiu	Documentat până la 25% la pacienții cu VVI
Status funcțional	11,12,15	Fără beneficiu	
Calitatea vieții	11-13,15	Variabil	Date solide despre efectul asupra calității vieții, dar dimensiunea nu poate fi precizată cu exactitate
Complicații	2, 11-13,15	Mai multe complicații la stimularea bicamerală	Rată mai mare a depozitionării de sondă (4.25 vs. 1.4%) și stimulare inadecvată (1.3 vs. 0.3%)

IC insuficiență cardiacă, BNS boală de nod sinusal, HR hazard ratio

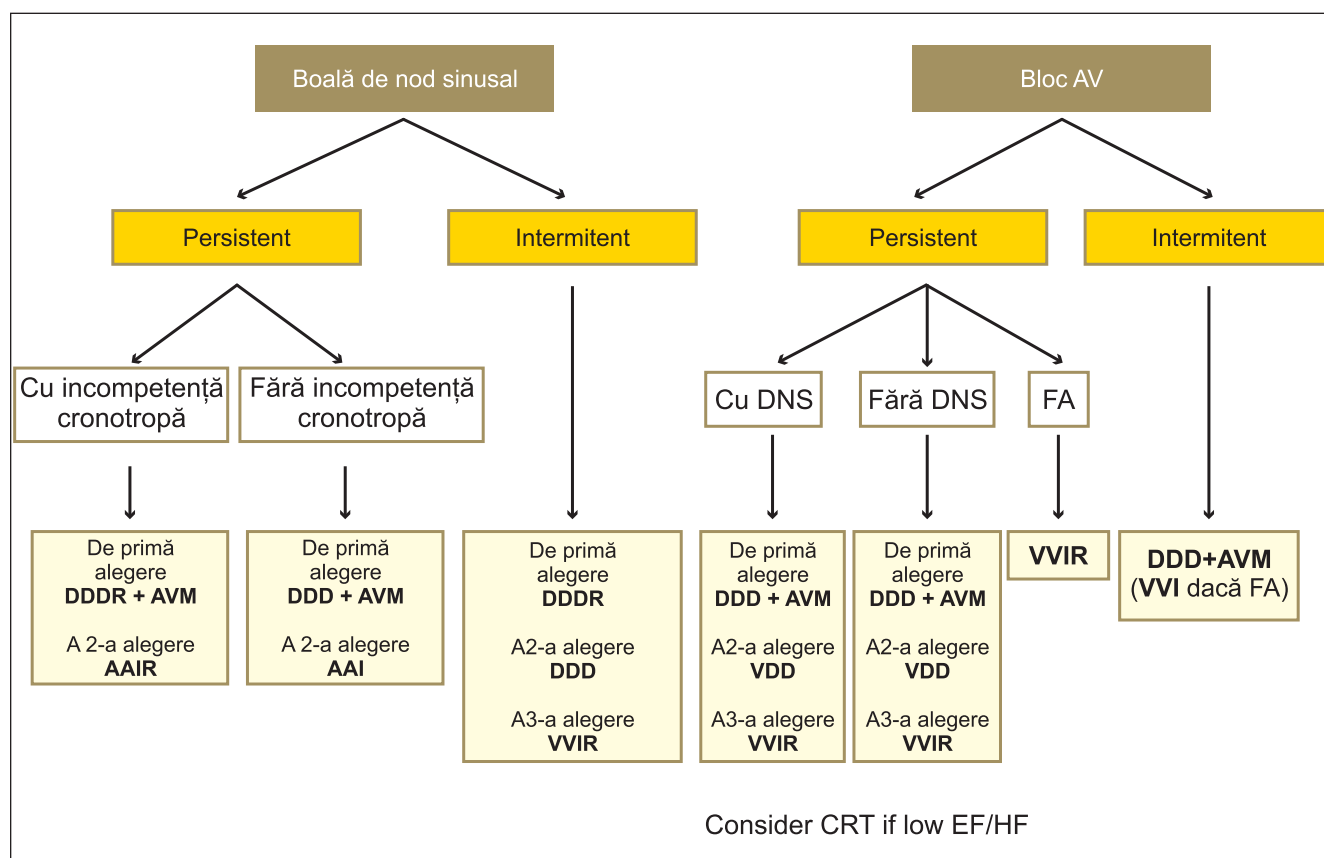


Figura 3. Alegerea modului optim de cardiostimulare în boala de nod sinusal și blocul AV FA fibrilație atrială, AV atrioventricular, AVM managementul întârzierii de conducere atrioventricular. i.e prevenirea stimulării necesare de VD fie prin optimizarea manuală a intervalului AV sau prin programarea histeresului AV, DNS – disfuncție de nod sinusal.

utilizarea de rutină a stimulării AAIR la acești pacienți. Stimularea necesară de ventricul drept ar trebui evitată la pacienții cu BS, întrucât poate cauza FA sau deteriorarea IC^{16,17}. Totuși programarea unui interval AV excesiv de lung pentru a evita stimularea de VD la pacienții cu conducere AV întârziată poate fi dezavantajoasă din punct de vedere hemodinamic prin cauzarea de regurgitare mitrală diastolică care la rândul său poate determina simptomatologie de FA. Opinia Task Force este că la pacienții cu fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă și indicație de Cardiostimulare pentru boală de nod sinusal, ar trebui luată în calcul terapia de resincronizare cardiacă (TRC) ar trebui luată în calcul dacă este de așteptat un mare procent de stimulare ventriculară.

În timp ce nu există o dovadă a superiorității VVIR față de VVI în îmbunătățirea calității vieții și a capacității de efort (vezi mai jos), îmbunătățirea capacității de efort cu DDDR comparativ cu DDD a fost inconsistentă. În 2 studii mici la pacienții cu incompetență cronotropă^{w43,w44} comparând cardiostimularea DDD cu DDDR, cel de pe urmă îmbunătățește calitatea vieții și capacitatea de efort, dar într-un trial mai mare, multic-

netic, randomizat a eșuat în a demonstra o diferență la pacienții cu răspuns modest afectat al frecvenței cardiace la efort.

Există a dovadă a superiorității stimulării bicamerale față de stimularea ventriculară. Dovada este mai puternică la pacienții cu boală de nod sinusal. Cercetările viitoare este foarte improbabil să schimbe încrederea noastră în estimarea efectului. Dovada superiorității stimulării bicamerale vs stimularea monocamerală atrială este mai slabă.

În timp ce există suficiente dovezi ale superiorității stimulării ventriculare cu frecvență cardiacă adaptativă comparativ cu stimularea cu frecvență fixă în îmbunătățirea calității vieții și a capacității de exercițiu, dovezile sunt mult mai slabe privind stimularea bicamerală cu sau fără frecvență adaptativă.

Perspective clinice

- La pacienții cu boală de nod sinusal, stimularea bicamerală conferă o reducere modestă a FA și a AVC, dar nu în spitalizarea pentru insuficiență cardiac sau deces comparative cu stimularea ventriculară.

Alegerea modului de pacing/programării la pacienții cu bradicardie persistentă		
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
7) Boala de nod sinusal.		
7A) PM bicameral cu preservarea conducerii AV spontane este indicat pentru reducerea riscului de FIA și stroke, evitarea sindromului de PM și îmbunătățirea calității vieții.	I	A (vs. VVI)
7B) Funcțiile de aservire de frecvență ar trebui utilizate la pacienții cu incompetență cronotropă, mai ales dacă sunt tineri și fizic activi.	IIa	B (vs. AAI)
8) Blocul AV dobândit. La pacienții în ritm sinusal, PM bicameral ar trebui preferat pacingului monocameral ventricular pentru evitarea sindromului de PM și îmbunătățirea calității vieții.	IIa	A
FIA permanentă și blocul AV. Se recomandă pacingul ventricular cu aservire de frecvență.	I	C

- Cardiostimularea bicamerală reduce riscul de sindrom de stimulator care apare la mai mult de un sfert din pacienții fie cu boală de nod sinusal sau bloc AV. Sindromul de stimulator este asociat cu o reducere a calității vieții și justifică preferința pentru stimularea bicamerală. Chiar dacă este un endpoint mai slab, sindromul de stimulator este asociat cu o reducere a calității vieții și justifică preferința pentru stimularea bicamerală atunci când este justificată.

Blocul atrioventricular dobândit (Recomandarea 8)

Trialuri randomizate mari, paralele, au fost incapabile să arate superioritatea stimulării bicamerale față de cea ventriculară cu privire la endpointurile clinice tari mortalitatea și morbiditatea^{2,11,13,14}. Beneficiul stimulării bicamerale față de cea ventriculară de datorează în principal reducerii sindromului de stimulator care apare la mai mult de un sfert din pacienții cu bloc AV și capacității de efort¹⁵. Acest efect a fost constatat în 26 trialuri crossover. Chiar dacă este un end point mai slab, sindromul de stimulator este asociat cu o reducere a calității vieții și justifică preferința pentru stimularea bicamerală atunci când este îndreptățită (**Figura 3**).

Există o dovadă puternică a superiorității stimulării bicamerale față de stimularea ventriculară, limitat de îmbunătățirea simptomelor. Altfel, există o dovadă puternică a non – superiorității cu privire la supraviețuire și morbiditate. În consecință, indicația pentru modul de stimulare bicameral este slabă și decizia modului de stimulare ar trebui luată la nivel individual, luând în considerare riscul crescut de complicații și costurile unui stimulator bicameral. Cercetările viitoare sunt foarte improbabil să schimbe încrederea noastră în estimarea efectului.

Perspective clinice

- La pacienții cu bloc AV, stimularea bicamerală nu reduce morbiditatea (spitalizările, IC) sau mortalitatea, comparativ cu stimularea ventriculară.

- La pacienții cu bloc AV (incluzându-i pe cei cu BS și interval PR alungit) care probabil vor necesita un procent crescut de stimulare ventriculară TRC ar trebui considerate dacă sunt prezente simptome de IC sau este documentată reducerea dramatică a FEVS (vezi secțiune 3.8 despre TRC)
- Sfat pentru urmărire: este de luat în calcul activarea algoritmului de mod switch, urmărirea evoluției fibrilației atriale trebuie cuantificată prin interogarea secțiunii de Diagnostice a dispozitivului în legătură cu necesitatea inițierii tratamentului anticoagulant oral atunci când este necesar; funcția de frecvență adaptativă ar trebui adecvat programată și reevaluată în timpul urmăririi; procentul de stimulare ventriculară trebuie evaluat la fiecare vizită, cu scopul de a-l diminua cât mai mult cu putință.

Fibrilația atrială permanentă și blocul atrioventricular (Recomandarea 9)

Stimularea cu frecvență adaptativă este asociată cu o mai bun capatitate de efort, îmbunătățirea activităților zilnice, diminuarea dispneei, a durerii precordiale și a palpitațiilor și îmbunătățirea calității vieții comparativ cu stimularea cu frecvență fixă^{w46-w48}. Prin urmare, Stimularea cu frecvență adaptativă este de primă alegere și stimularea cu frecvență fixă ar trebui abandonată la pacienții cu fibrilația atrială permanentă și blocul atrioventricular (**Figura 4**). Opinia Task Force este că frecvența cardiacă minimă ar trebui mai sus programată (ex. 70 bpm) decât la pacienții în ritm sinusal în încercarea de a compensa pierderea umplerii atriale active și sensorul de frecvență maxima ar trebui programat cât mai restrictive (110 120 bpm) cu scopul de a evita supratimularea, adică stimularea cu o frecvență mai mare decât este necesar, care poate fi simptomatică mai ales la pacienții cu boală coronariană. Totuși, într-un mic studiu, stimularea cu frecvență adaptativă^{w49} a fost sigură și eficientă la pacienții cu angină pectorală, fără o creștere a semnelor subiective și obiective de ischemie.

2.3 Bradicardia intermitentă (documentată)

2.3.1 Indicații de cardiostimulare

Boala de nod sinusal, inclusiv forma bradi-tahi (Recomandările 1 și 4)

Schematic, există 2 trăsături clinice ale bradicardiei intermitente la pacienții afectați de boală de nod sinusal intrinsecă, în cazul cărora cardiostimularea este indicată: (i) opriri sinusale intermitente simptomatice sau bloc sino-atrial la pacienți cu BS ușoară asimptomatică (i.e. frecvența cardiacă 40 -50 bpm) și (ii) pauze sinusale lungi urmând conversiei dintr-o tahicardie în cadrul sindromului bradi-tahi. În ambele cazuri, mecanismul subiacent este prelungirea anormală a timpului necesar recuperării automatismului de către un nod sinusal bolnav. Pauzele prelungie (i.e. : 3 s) determină tipic (pre)sincopă, care reprezintă motivația cardiostimulării.

Niciun trial nu a abordat în mod specific rolul stimulării în aceste 2 situații, întrucât acești pacienți făceau parte din marea populație a pacienților afectați de BNS (vezi secțiunea 3.1)^{1,6-9}. Totuși, sincopa și tahicardiile supraventriculare au fost foarte frecvente în trialuri la pacienți cu boală de nod sinusal. De exemplu, sincopa a fost prezentă la 60% din pacienții înrolați în trialul THEOPACE și la 50% dintre pacienții înrolați în trialul DANPACE. Tahicardiile supraventriculare au fost prezente la 53% dintre pacienții înrolați în trialul MOST și forma tahi-bradi a BNS a fost diagnosticată în 38% dintre pacienții înrolați în trialul THEOPACE.

Atunci când corelația între simptome și ECG este stabilită, există un consens general că stimularea cardiacă este eficientă și utilă pentru ameliorarea simptomelor

În absența unei astfel de corelații, mecanismul simptomelor intermitente nedocumentate (ex sincopa) la pacienții cu BS permanentă ușoară (ex. 40-50 bpm), aceasta în sine asimptomatică rămânând incert ca și alte cauze concurente (ex. boli ale sistemului nervos autonom) frecvent joacă un rol important. La pacienții cu BNS și sincopă, hipersensibilitate sinusului carotidian și un test al mesei înclinate pozitiv sunt prezente în mai mult de 50% dintre pacienți (vezi și secțiunea 3.3). Astfel, o susceptibilitate rescută la bradicardia/hipotensiunea mediate neurologic este frecvent o cauză de sincopă. Un mecanism reflex se potrivește bine cu istoria naturală a sincopelor impredecibile și poate, în parte explica de ce sincopa re apare în cca 20% dintre pacienții cu BNS în timpul urmăririi pe termen lung în ciuda stimulării adecvate^{w50}. Câteva studii mici au su-

gerat că un TRNS foarte prelungit (3 sec)sau un TRNS corectat foarte prelungit *(800 ms) indică un posibil mecanism bradycardic al sincopei^{w51w53}, dar rolul precis al SEF pentru selecția candidaților la cardiostimulare nu a fost stabilit niciodată. SEF este actualmente efectuat în numai câteva cazuri neclare.

Acest Task Force recunoaște că este o necesitate ocazională, ca în practică, să se ia o decizie terapeutică pe puține criterii de diagnostic. Medicii ar trebui să conștientizeze că eficacitatea unei terapii nu este bine documentată în astfel de cazuri. Dintr-o perspectivă practică, cardiostimularea poate fi o soluție justificată la pacienții afectați de BNS care au documentate pauze ventriculare mai lungi de 3 secunde (cu excepția persoanelor tinere antrenate, în timpul somnului și la pacienții medicați), atunci când un diagnostic concurent, i.e. hipotensiunea poate fi exclus.

Atunci când corelația între simptome și ECG nu este stabilită, cardiostimularea poate fi rezonabilă la pacienții cu BNS intrinsecă, sincopă și pauze asimptomatice documentate.

Blocul atrioventricular intermitent/paroxistic, inclusiv fibrilația atrială cu răspuns ventricular lent (Recomandările 2 și 4)

Blocul atrioventricular intermitent/paroxistic care apare la pacienții cu boală cardiacă de fond și/sau BR este frecvent privit ca o manifestare a unei boli intrinseci a sistemului de conducere AV (Stokes Adams). Trăsături clinice și electrofiziologice bine definite permit diferențierea blocului AV intrinsec de alte forme cunoscute de bloc, respectiv vagal (extrinsec) și bloc AV idiopatic. Documentarea blocului infra-Hisian la SEF sau documentare inițierii blocului de extrasistole atriale sau ventriculare sau frecvența cardiacă crescută (bloc AV tahi - dependent) sau frecvența cardiacă scăzută (bloc AV bradi - dependent) sprijină diagnosticul de bloc AV intrinsec. În aceste cazuri, ritmul cardiac poate deveni dependent de centrul pacemakeri secundari (frecvent instabili). Sincopa apare frecvent datorită întârzierii preluării controlului ritmului cardiac de către acești centri secundari. În plus, acești centri au frecvențe relativ mici 9 tipic 25-40 bpm) și consecutiv, sincopa sau presincopa poate fi datorată perfuzie cerebrale inadecvate. La pacienții cu bloc AV de grad II tip 2 sau bloc AV grad III datorate bolii intrinseci a sistemului de conducere AV, corelația ritm - simptom este mai puțin importantă decât în boala de nod sinusal. Întrucât există un consens general că stimularea cardiacă previne recurența sincopelor și poate îmbunătăți supraviețuirea.

Indicațiile pentru cardiostimulare în blocul AV de grad înalt intermitent sunt similare celor pentru blocul AV persistent (vezi secțiunea 3.1).

Există un consens general ca stimularea cardiacă este indicată la pacienții cu bloc AV intrinsec intermitent, chiar în absența documentării corelației simptome – ECG.

Bradicardia intermitentă și asistola la pacienții cu sincopă reflexă (Recomandările 3 și 4)

Diferențierea între cauzele frecvent reversibile de oprire sinusale extrinseci (reflexe) este de importanță practică întrucât beneficiul stimulării permanente este mai puțin stabilit. Clasificarea Studiului Internațional al sincopei de etiologie neexplicată (ISSUE) are ceva implicații fiziopatologice care sunt folositoare în distingerea între formele extrinseci și cele intrinseci (**Tabelul web 9**). În studiile observaționale, stimularea cardiacă reduce numărul de sincope la pacienții cu sincopă asistolică documentată, dar nu previne toate evenimentele sincopale. În trialul recent randomizat, dublu orb ISSUE 3, 511 pacienți peste 40 ani cu sincopă reflexă recurentă au primit un LRI și 89 pacienți dintre aceștia au avut documentată sincopă cu peste 3 sec de asistolă sau peste 6 secunde de asistolă fără sincopă pe parcursul a 12, 10 luni, și au întrunit criteriile de implant SC și 77 din 89 pacienți au fost randomizați spre stimulare cu răspuns la scăderea frecvenței sau numai cu sensing. Datele au fost analizate după principiul intenției de a trata. Pe parcursul urmăririi, rata de recurență estimată a sincopei la 3 ani a fost de 57% cu SC OFF și de 25% cu SC ON (log rank $p = 0.039$). Riscul recurenței a fost redus la 57%. Studiul ISSUE s-a focalizat pe pacienți afectați de sincopă reflexă cu o vârstă medie relativ ridicată, istoric de sincope recurente cu debut la vârsta de mijloc sau de vârstă mai mare și accidente frecvente probabil datorate ipsei prodromului. Pacienți asemănători celor din ISSUE se potrivesc celor definiți în Ghidurile SEC 2009 ca fiind cu risc înalt sau cu frecvență mare. Pacienții tineri, care în mod frecvent au un prodrom înaintea pierderii stării de conștiință, nu au fost incluși în populația din ISSUE.

Atunci când corelația dintre simptome și ECG este stabilită, există suficiente dovezi că stimularea bicamerală este eficientă și utilă în prevenția recurenței sincopei și reducerii numărului de sincope la pacienții peste 40 ani cu trăsături clinice comune cu ale celor din trialul ISSUE.

Odată cu creșterea numărului de tehnici de monitorizare prelungită, nu este neobișnuit să se documenteze pauze asimptomatice și mai lungi. Frecvent, pacienții

sunt incapabili să distingă dacă au avut vreun simptom la momentul documentării ECG a pauzei asistolice. O situație tipică este cea a pauzelor lungi ce apar în somn^{w55w56}. Pacienții relatează treziri cu disconfort abdominal sau coșmaruri. În absența unei relații de tip cauză efect, semnificația pauzelor asimptomatice este incertă la pacienții cu diagnostic clinic de sincopă reflexă. Câteva studii au găsit o bună corelație intrapacient între episoadele nesincopale și cele sincopale^{w57w58}. Acest aspect este de o importanță practică. Din moment ce o corelație cu sincopa index ar permite utilizarea evenimentelor documentate non-sincopale ca endpoint surrogat, predictive pentru mecanismul sincopei. Lungimea pauzelor este de o importanță majoră. În condiții fiziologice, asistola de 3 secunde (și frecvența cardiacă corespunzătoare; 20 bpm) este o raritate. Dar aceasta nu definește în sine o boală clinică. Criteriul curent de 3 secunde este o observație clinică arbitrară și are specificitate scăzută. Motivația fiziopatologică și observațiile clinice sugerează că o pauză de peste 6 secunde este necesară pentru a apărea simptome^{w60w61}. În ISSUE 2^{w62}, pauza medie la momentul sincopei documentate a fost de 9 sec (între 8-18 sec). În recentul trial ISSUE 3, 19 pacienți cu sincopă au avut o pauză asistolică de 12, 10 sec și aceia fără sincopă o pauză asistolică de 10, 6 sec.

La pacienții cu diagnosticul clinic de sincopă reflexă și pauze asimptomatice: 6 sec, există o dovadă modestă că stimularea cardiacă poate fi eficientă și utilă pentru reducerea recurențelor sincopale.

În sfârșit, nu există date privind efectul cardiostimulării la pacienții sincopali cu documentare, la momentul sincopei, a bradicardiei intermitente fără pauze asistolice. Prin urmare, nu pot fi făcute recomandări.

Perspective clinice

- La pacienții cu sincopă reflexă, cardiostimularea poate fi ultima șansă și poate fi aplicată numai la pacienți înalt selectați, i.e. aceia de vârstă relativ mare, afectați de forme severe de sincopă reflexă cu un istoric de sincope recurente și accidente frecvente, probabil datorat lipsei simptomelor, prodromale. Faptul că stimularea este eficientă la unii pacienți cu sincopă reflexă nu înseamnă că este totdeauna necesar. Trebuie subliniat că decizia implantului unui SC trebuie să fie luată în contextul clinic al unei boli benigne (în termeni de mortalitate, care frecvent afectează pacienții tineri).
- Stabilirea unei relații între simptom și bradicardie ar trebui să fie scopul unei evaluări medicale

a pacienților cu sincopă neexplicată și ECG normal de bază. Monitorizarea ar trebui prelungită încât un astfel de scop este atins. În practica din lumea reală, există o necesitate ocazională de a lua o decizie terapeutică cu criterii de diagnostic neclare. În astfel de circumstanțe, opinia TASK FORCE că o pauză asimptomatică: 6 sec este probabil asociată cu un efect benefic al cardiostimulării. Cardiostimularea poate fi amânată la pacienții cu pauze asimptomatice; 6 secunde și monitorizare continuă.

2.3.2 Alegerea modului de cardiostimulare

În bradicardia intermitentă, cardiostimularea poate fi necesară numai pentru scurte perioade de timp. În această situație, beneficiile prevenției bradicardiei și sincopelor trebuie atent cântărită față de efectele distructive ale pacingului, în mod particular IC indusă de cardiostimulare. Pacienții nu ar trebui să constituie subiectul stimulării ventriculare permanente. Prin urmare, adaptarea manuală a intervalului AV (până la 250 ms) sau programarea histeresisului AV care previne stimularea nenecesară de VD joacă un rol important în acest grup de pacienți^{16,17} (vezi și secțiunea 2.1). Dovezile beneficiilor sunt puternice pentru BNS.

În absența studiilor care să includă pacienți numai cu bradicardie intermitentă, Task Force este incapabil să facă recomandări bazate pe dovezi asupra modului de cardiostimulare (VVI vs DDD). Prin urmare, ne referim la recomandările pentru bradicardia intermitentă. **Figura 3** reflectă opinia membrilor Task Force. Principalul motiv pentru preferința unui stimulator bicameral față de unul monocameral ventricular este riscul de sindrom de stimulator determinat de acest ultim model de stimulare, Sindromul de stimulator este în mod particular important la pacienții cu bradicardie reflexă

intermitentă. Concomitent cu pacienții afectați de sindrom de sinus carotidian sau sincopă reflexă indusă la testul mesei înclinate (vezi secțiunea 2.4), frecvența adecvată a histeresisului ar trebui programată în scopul de a permite frecvenței sinusale spontane să se manifeste și să restricționeze stimularea pentru scurtele perioade în care reflexul bradycardic apare.

În trialurile ISSUE 2 și ISSUE 3, stimularea DDD cu frecvență histeresis (cu algoritm specific de răspuns la scăderea frecvenței) a fost utilizat la pacienții cu sincopă reflexă asistolică, dar aceste tricluri nu au considerat comparația cu alte moduri de cardiostimulare^{5,19}. În toate trialurile de stimulare cardiacă la pacienții cu testul mesei înclinate pozitiv prin mecanism vagal, stimularea bicamerală a fost folosită – cu algoritm specific de răspuns la scăderea frecvenței al SC care declanșează stimularea DDD rapidă dacă dispozitivul detectează o scădere rapidă a frecvenței cardiace – dar nu a existat o comparație cu modul convențional de cardiostimulare bicamerală.

2.4 Bradicardia suspiciată (nedocumentată)

2.4.1 Blocul de ramură

Algoritmul de diagnostic la pacientul cu bloc de ramură și sincopă ar trebui să urmeze Ghidul SEC 2009 pentru diagnosticul și managementul sincopei. Prezența BR sugerează că etiologia sincopei poate fi blocul complet. Nu în cele din urmă, mai puțin de jumătate dintre pacienții cu bloc de ramură și sincopă au un diagnostic final de sincopă de etiologie cardiacă. Un procent similar au un diagnostic final de sincopă reflexă, și în 15% dintre cazuri etiologia rămâne neexplicată la finalul algoritmului de diagnostic^{25,w63,w65}. Acest aspect a pus multe probleme în trecut. Astăzi, datorită existenței LRI, 2 studii au abordat specific problema sincopei și a BR. Concomitent cu un demers diagnostic schema-

Indicații de pacing în bradicardia intermitentă documentată		
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
1) Boala de nod sinusal (inclusiv forma bradi-tahi). Pacingul este indicat la pacienții afectați de boala de nod sinusal care au documentarea unor episoade de bradicardie simptomatică prin opriri sinusale sau bloc sino-atrial.	I	B
2) Blocul AV intermitent/paroxistic (inclusiv FiA cu conducere ventriculară lentă). Pacingul este indicat la pacienții cu bloc AV de grad III sau II intermitent/paroxistic intrinsec.	I	C
3) Sincopă asistolică reflexă. Pacingul ar trebui să fie luat în calcul la pacienții ≥40 de ani, cu sincopă reflexe recurente, imprevizibile și pauză(e) simptomatice documentate datorate opririlor sinusale sau blocului AV sau unei combinații a acestora.	IIa	B
4) Pauzele asimptomatice (oprire sinusală sau bloc AV). Pacingul ar trebui să fie luat în calcul la pacienții cu istoric de sincopă și documentarea unor pauze asimptomatice de >6 s datorate opririlor sinusale, blocului sino-atriale sau blocului AV.	IIa	C
5) Pacingul nu este indicat în cauzele reversibile de bradicardie.	III	C

Alegerea modului de pacing		
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
6) Bradicardia intermitentă documentată. Este recomandată prezervarea conducerii AV spontane.	I	B
7) Sincopa reflex asistolică. Pacingul bicameral cu histeresis de frecvență este modul de pacing preferat pentru a prezerva ritmul sinusal spontan.	I	C

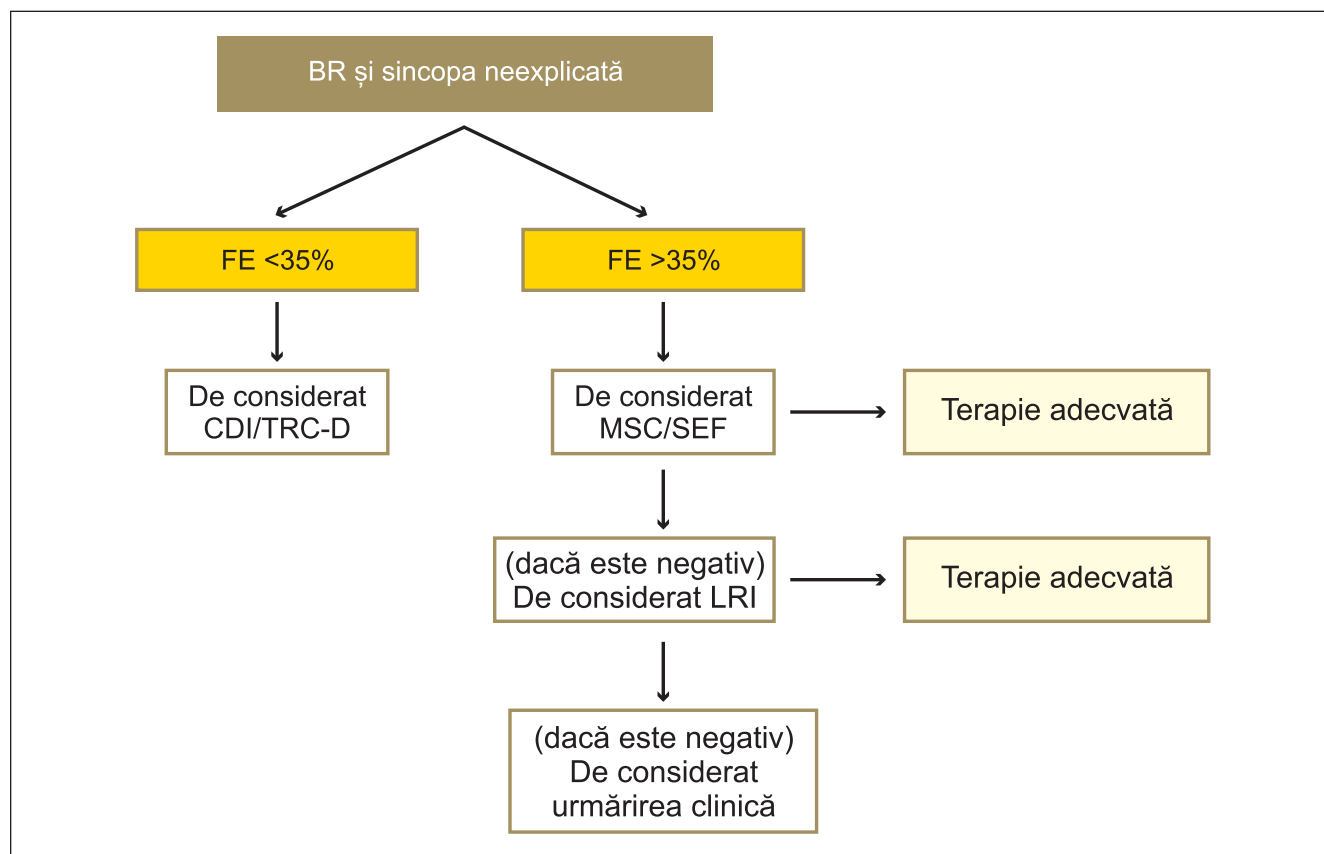


Figura 4. Algoritm terapeutic pentru pacienții care se prezintă cu sincopă neexplicată și bloc de ramură (BR) ; TRC – terapie de resincronizare cardiacă și defibrilator; MSC masaj de sinus carotidian, FE fracție de ejeecție, SEF studiu electrofiziologic, CDI cardiodefibrilator implantabil, LRI loop recorder implantabil.

tizat în **Figura 4**, studiul ISSUE 1 și studiul Detecția Bradicardiei în cazurile cu BR (studiul B4)^{25,w64} care au fost făcute la pacienți cu fracție de ejeecție normală sau conservată (FE >35%), a arătat că cca jumătate dintre pacienții au necesitat cardiostimulare și este în siguranță să se aștepte pînă ce un diagnostic final este stabilit. În studiul B425, din 215 pacienți la care diagnosticul a fost stabilit din faza I sau II (adică la evaluarea inițială sau prin masaj de sinus carotidian sau SEF) și care erau tratați conform celor găsite, o recurență a sincopiei a fost observată în 7%: în contrast cu aceștia, recurența sincopiei a fost de 33% la cei 52 de pacienți netratați (în timpul observării LRI) (P=0.001). Mortalitatea a fost de 6% în decurs de 19 luni de urmărire, în mare parte non-aritmică și comparativ cu aceia care au avut LRI, nu a fost nicio diferență de mortalitate între

pacienții diagnosticați în faza I sau II și care au primit tratament adecvat.

Cu toate că sincopa nu este asociată cu o incidență crescută a morții cardiace subite la pacienții cu fracție de ejeecție conservată, o incidență crescută a numărului total de decese (cca o treime subite) a fost observată la pacienții cu BR, în mod specific cei cu IC, infarct miocardic în antecedente sau FE scăzută^{w66w68s}. De fapt, mortalitatea crescută și totală este în principal legată de boala structurală de fond și de aritmiile ventriculare. Din nefericire, stimularea ventriculară programată se pare că nu este capabilă să identifice pe acești pacienți și descoperirea unei aritmii ventriculare inductibile ar trebui interpretată cu mare atenție^{w66w67}. Prin urmare, un cardiodefibrilator implantabil (CDI) sau TRC cu cardiodefibrilator trebuie luată în seamă la pacienții cu

Indicații de pacing la pacienții cu bloc de ramură		
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
1) BR, sincopă inexplicată și SEF anormal. Pacingul este indicat la pacienții cu sincopă, BR și SEF pozitiv definit ca interval HV ≥70 ms, sau bloc His-Purkinje de grad II sau III pus în evidență în timpul pacingului atrial incremental sau administrării de substanțe cronotrop pozitive.	I	B
2) BR alternant. Pacingul este indicat la pacienții cu BR alternant cu sau fără simptome.	I	C
3) BR, sincopă inexplicată și investigații non-diagnostice. Pacingul poate fi luat în calcul la pacienți selectați cu sincopă inexplicată și BR.	IIb	B
4) BR asimptomatic. Pacingul nu este indicat în BR la pacienții asimptomatici.	III	B

bloc de ramură și IC congestivă, infarct miocardic în antecedente sau FE <35%, conform recomandărilor curente ale ghidului SEC pentru implantul de CDI (vezi și secțiunea 3.2).

Blocul de ramură, sincopă neexplicată și studiul electrofiziologic anormal (Recomandarea 1)

Evaluarea electrofiziologică include măsurarea intervalului His ventricul (HV) în condiții de bază, de stres cu stimulare atrială incrementală și cu provocare farmacologică (ajmalină, procainamidă sau disopiramidă). Valoarea prognostică a intervalului HV a fost studiat prospectiv de Scheinman et al: rata progresiei la bloc AV total la 4 ani a fost mai mică de 4% la pacienții cu interval HVsub 70 ms, 12% la cei cu HV între 70-100 ms și 24% la cei cu interval HV peste 100 ms. Dezvoltarea blocului intra sau infrahisian la stimulare atrială incrementală este înalt predictivă pentru bloc AV iminent, dar este rar observată și are sensibilitate scăzută. De exemplu, într-un studiu al lui Gronda et al pe 131 pacienți, prelungirea HV cu mai mult de 10 ms a fost observată la 6% și inducerea blocului AV de gradul 2 în 5% dintre cazuri. Blocul complet AV s-a dezvoltat la 40% dintre acești pacienți pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 42 luni. În 5 studii cae au evaluat valoarea diagnostică a testului de stres farmacologic pentru 333 pacienți²⁷⁻³¹, blocul AV de grad înalt a fost indus la 50 (15%) dintre pacienți. În timpul urmăririi de 24-63 luni, 68% (între 43-100) dintre acești pacienți au dezvoltat spontan bloc AV. Prin combinarea părților mai sus menționate ale protocolului studiului electrofiziologic, un SEF pozitiv a arătat o valoare predictivă pozitivă de mai mult de 80 % în identificarea pacienților care vor dezvolta bloc AV^{27,28} aceste descoperiri au fost indirect confirmate de recentul studiu B4 care a arătat o reducere semnificativă a recurenței sincopelor la pacienții cu SEF pozitiv tratați cu SC, comparativ cu grupul control de pacienți netratați cu SEF negativ. Cu privire la ghidul SEC pentru sincopă^{w25}, aceste rezul-

tate justifică upgradul recomandărilor de la clasă IIa la clasă I. Astfel, la pacienții cu sincopă neexplicată și bloc bifascicular, SEF este înalt sensibil în indentificarea pacienților cu bloc AV intermitent sau iminent, deși un SEF negativ nu poate exclude blocul AV intermitent sau paroxistic ca și cauzator de sincopă. De fapt, la pacienții cu SEF negativ, bloc AV intermitent sau stabil a fost documentat prin LRI în cca 50% dintre cazuri.

Chiar dacă calitatea dovezilor este moderată, există un consens puternic ca pacienții cu SEF pozitiv să beneficieze de cardiostimulare. Totuși, beneficiul ar trebui considerat și prin prisma riscurilor și costului unei proceduri invazive.

Blocul de ramură alternativ (Recomandarea 2)

Blocul de ramură alternativ (cunoscut și ca loc de ramură bilateral) se referă la situația în care există dovezi ECG clare pentru bloc în toate cele 3 fascicule manifest succesiv pe ECG. Exemplele sunt blocul de ramură dreaptă (BRD) și blocul de ramură stângă (BRS) pe ECG succesive sau BRD asociat cu hemibloc anterosuperior stâng pe un ECG sau asociat cu hemibloc posteroinferior stâng pe un alt ECG. Pacienții cu documentare ECG a BR alternativ sunt rari. Există un consens general – chiar dacă bazat pe cazuri anecdotice – că acești pacienți progresează rapid către bloc AV. Prin urmare un SC este uzual implantat odată ce BR alternativ este detectat, chiar dacă nu există istoric de sincopă^{w70-w73}.

Deși calitatea dovezilor este modestă, există un consens puternic ca pacienții cu BR alternativ să beneficieze de cardiostimulare.

Blocul de ramură, sincopa neexplicată și investigații nedidiagnostice (Recomandarea 3)

Experiența LRI^{25,w64} a arătat că cca o jumătate dintre pacienții cu sincopă neexplicată și BR au un bloc AV documentat în timpul perioadei de observație. Într-un studiu recent randomizat 32 51 pacienți cu bloc bifas-

Indicații de pacing cardiac la pacienții cu sincopă reflexă nedocumentată		
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
1) Sincopa sino-carotidiană. Pacingul este indicat la pacienții cu sindrom de sinus carotidian predominant cardioinhibitor și sincopă recurente imprevizibile.	I	B
2) Sincopa cardioinhibitorie indusă la tilt-test. Pacingul poate fi indicat la pacienții cu răspuns cardioinhibitor tilt-indus cu sincopă recurente frecvente, imprevizibile și vârstă >40 de ani după ce terapii alternative au eșuat.	IIb	B
3) Sincopa non-cardioinhibitorie indusă la tilt-test. Pacingul cardiac nu este indicat în absența unui reflex cardioinhibitor documentat.	III	B

Alegerea modului de pacing		
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
1) Sincopa sino-carotidiană. La pacienții cu sindrom de sinus carotidian, pacingul bicameral este modul de pacing preferat.	I	B
2) Sincopa cardioinhibitorie tilt-indusă. La pacienții cu sincopă vasovagală cardioinhibitorie, pacingul bicameral este modul de pacing preferat.	I	C
3) Frecvența minimă și histerezisul de frecvență ar trebui programate astfel încât să existe funcție de back-up pacing, fapt ce prezervă ritmul cardiac nativ și conducerea AV.	IIa	C

cicular au fost direcționați către stimulare activă DDD 60 bpm și comparați cu 49 pacienți cu bloc bifascicular direcționați către stimulare inactivă (DDI 30 bpm). La 2 ani, sincopa și presincopa au apărut la 45% dintre pacienții din grupul control față de 25% dintre pacienții din grupul celor tratați (hazard ratio 0.43, $P = 0.005$). În mare, un episod de bradicardie a fost documentat la 14 pacienți (10 BAV simptomatice), 2 bradi-tahi, o bradicardie sinusală și o FA permanentă cu răspuns ventricular lent însemnând o incidență totală de 7.4% pe an. Cu toate că studiul a arătat că ctimularea cardiacă a fost capabilă să reducă semnificativ simptomele, numai 1 din 5 pacienți a avut de fapt un beneficiu și simptomele au persistat la un sfert dintre ei. Astfel decizia implantului SC este determinată de evaluarea raportului risc beneficiu individual. Există seturi de pacienți care ar putea avea un beneficiu favorabil cost eficient de la această strategie; de exemplu, pacienții vârstnici cu sincope imprevizibile (prodom absent sau foarte scurt) și recurente care îi expune la riscul de fracturi sau traumatisme recurente.

Dovada eficienței strategiei stimulării empirice este slabă și estimarea beneficiului este incertă.

Blocul de ramură asimptomatic (Recomandarea 4)

Implantul de SC permanent nu este indicat pentru BR fără simptome - cu excepția BR alternativ - pentru că numai o minoritate dintre acești pacienți vor dezvolta bloc AV (1-2% pe an) și pentru că stimularea cardiacă nu s-a dovedit că reduce mortalitatea^{26,33,34}.

Există suficiente dovezi și un consens puternic ca stimularea nu este indicată la pacienții cu BR asimptomatic.

Perspective clinice

- Mai puțin de jumătate dintre pacienții cu BR și sincopă au un diagnostic final de sincopă de etiologie cardiacă, deși probabilitatea este diferită între diferite tipuri de BR. Recomandăm orice investigație folositoare (ex masaj de sinus carotidian, SEF sau LRI) pentru a provoca/documenta mecanismul sincopei înainte de a decide implantarea unui SC sau selecția terapiei corecte.
- Pacienții vârstnici cu BR și sincopă neexplicată după parcurgerea unui algoritm diagnostic adecvat pot beneficia de SC empirică, în special dacă sincopa este neprevăzută (prodom absent sau foarte scurt) sau dacă apare în ortostatism sau în timpul efortului.
- La pacienții cu BR și disfuncție sistolică severă de VS un cardiodefibrilator implantabil (CDI)

sau TRC-D ar trebui considerată în locul unui SC.

- La pacienții cu infarct miocardic în antecedente, BR sau SEF cu stimulare ventriculară programată este recomandat. Dacă o tahicardie ventriculară susținută este indusă, un CDI trebuie implantat în locul unui SC.

2.4.2 Sincopa reflexă

Algoritmul diagnostic al pacientului cu sincopă trebuie urmat conform recomandărilor Ghidului SEC pentru diagnosticul și managementul sincopei. Frecvent, sincopa reflexă are o prezentare atipică. Termenul de formă atipică este utilizat pentru a descrie acele situații în care sincopa reflexă apare fără factori declanșatori evidenți. Diagnosticul se bazează pe anamneza singură și mai mult pe excluderea unor alte cauze de sincopă (absența bolii structurale) și reproducerea de simptome similare la masajul de sinus carotidian sau la testul-mesei înclinate.

Sincopa de sinus carotidian

Acest sindrom este în prezent definit ca o sincopa cu masaj de sinus carotidian care duce fie la o asistolă de peste 3 secunde sau o scădere a presiunii arteriale sistolice de peste 50 mmHg sau ambele cu reproducerea sincopei spontane. În scopul de a fi cât mai diagnostic cu putință, masajul carotidian este recomandat în ortostatism și în decubit. Există totuși un caz pentru ajustarea criteriilor de diagnostic, în mod particular în termeni de durată a asistolei care trebuie să fie peste 6 secunde pentru a fi diagnostică^{w74}. Recomandările pentru stimulare în sincopa de sinus carotidian sunt confirmate ca și înainte^{w25} dar un masaj de 10 secunde complete este necesar; masajul trebuie efectuat în orto și clinostatism și stimularea (bicamerală) este indicată dacă apare o asistolă mai mare de 6 secunde cu reproducerea sincopei. Decizia implantului de SC ar trebui să țină cont de natura benignă a bolii cu scopul de a preveni recurențele traumatiche, care sunt frecvente la pacienții vârstnici cu sincopă de sinus carotidian recurentă^{w75}.

Sincopa de sinus carotidian (Recomandarea 1)

Dovezi care să sprijine beneficiul cardiostimulării la pacienții afectați de sincopă de sinus carotidian sunt limitate la câteva trialuri mici controlate și studii observaționale retrospective. Într-un review în literatură³⁵ istoria naturală a fost analizată la 305 pacienți și efectul cardiostimulării la alți 601 afectați de sincope severe recurente, care au fost urmăriți până la 5 ani (**Figura 5**).

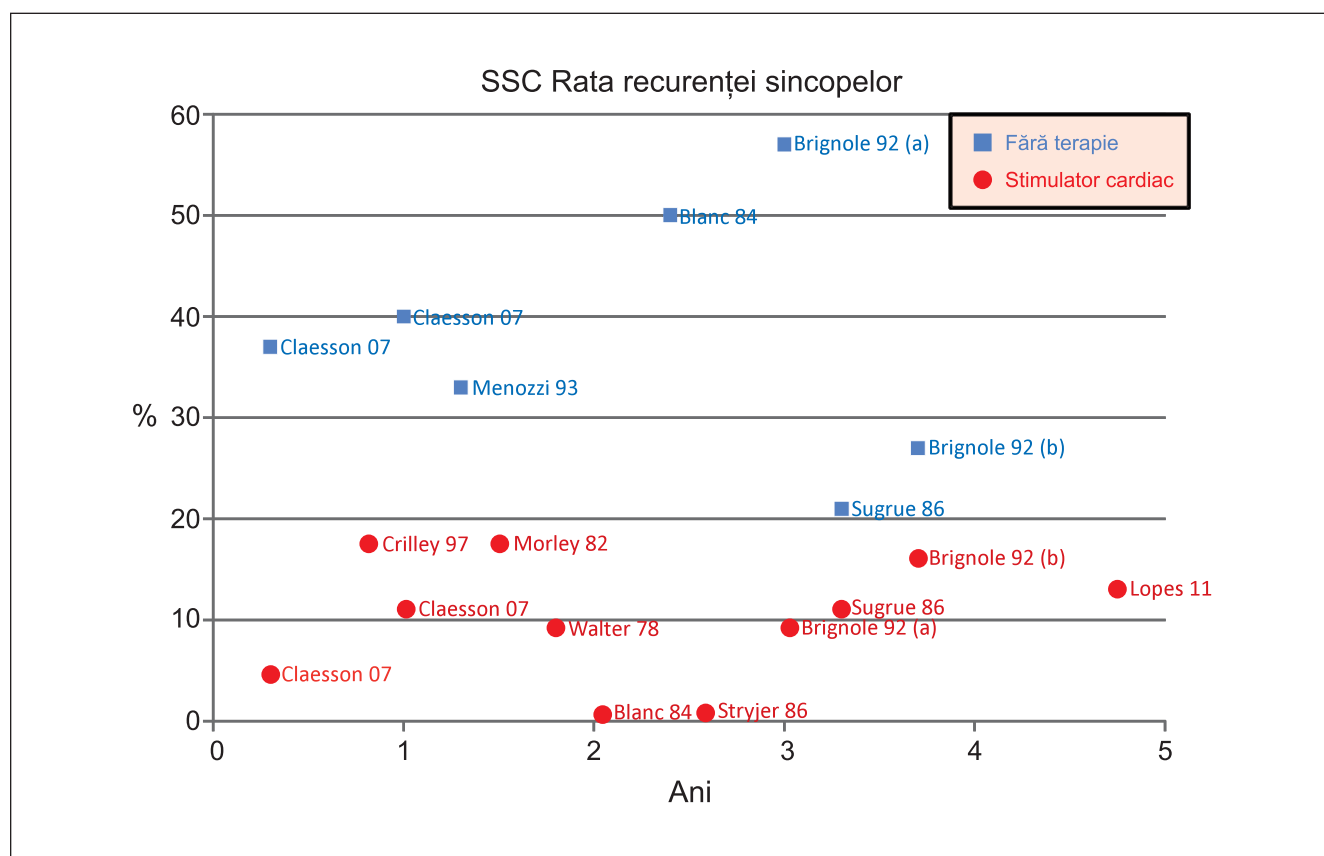


Figura 5. Recurența sincopelor la pacienții netratați și la cei stimulați afectați de sindrom de sinus carotidian (SSC). Reprodus cu permisiunea lui Brignole et al.³⁵

Studiile au fost heterogene cu privire la selecția pacienților, durată, poziția (clino sau ortostatism) în care s-a făcut masajul de sinus carotidian, criteriile pentru identificarea unui forme și modalități de stimulare⁹ mono vs bicamerală). În general, cu stimulare, rata recurenței sincopelor pe parcursul urmăririi a fost între 0-20%, în timp ce recurența sincopelor a fost totdeauna mai mare la pacienții netratați, la care rata recurențelor a fost de 20-60%. Într-o metaanaliză a 3 studii cu un grup control de pacienți netratați³⁶⁻³⁸, sincopa a reapărut la 9% din 85 pacienți tratați cu SC și la 38% din cei 91 subiecți control (risc relativ 0.24, IC 0.12-0.48). Într-un mare registru cuprinzând 169 pacienți consecutivi tratați cu SC 39, estimarea recurenței sincopelor a fost de 7% la un an, 16% la 3 ani și 20% la 5 ani. Forme mixte de SSC și stimularea VVI au interferat cu eficiența terapiei de stimulare. În sfârșit, într-un mic studiu în care diagnosticul răspunsului cardioinhibitor la masajul de sinus carotidian a fost validat prin documentare de pauze sinusale spontane pe LRI, numărul de sincopă a scăzut de la 1.68 (95% IC 1.66-1.70) episoade pe pacient per an înainte de implant PM la 0.04 (95% IC

0.038-0.042) după implantul de SC (98% reducerea riscului relativ). În concluzie stimularea cardiacă este eficientă în prevenția recurenței sincopelor, dar recurența sincopelor este de așteptat să apară până la 20% dintre pacienți în decurs 5 ani.

În ciuda abundenței unor TRC mari, review-ul din literatură sprijină beneficiul stimulării cardiace la pacienții afectați de sincopă de sinus carotidian. Ar fi improbabil ca vreun mare trial randomizat să schimbe aceste cunoștințe.

Referitor la Ghidul SEC pentru Sincopă^{w25} review-ul sistematic din literatură justifică recomandarea upradegului de la clasă IIa la clasă I.

Perspective clinice

- Decizia implantului unui SC ar trebui să fie făcută ținând seama de benignitatea acestei afecțiuni cu scopul de a preveni recurențele traumatiche care sunt frecvente la pacienții vîrstnici cu sincopă de sinus carotidian.
- Din moment ce sindromul sinusului carotidian bolnav nu afectează supraviețuirea, reduce-

rea numărului de sincope (nr sincope pe an) și reducerea morbidităților legate de acestea (i.e traumă secundară sincopei) ar trebui să descrie beneficiul terapiei de stimulare.

- Comparativ cu istoria naturală a sindromului de sinus carotidian, ne putem aștepta ca pacienții care primesc un SC vor avea o reducere de 5% a recurențelor. Totuși, recurențele sincopei se așteaptă să apară pînă la 20% dintre pacienții stimulați în decurs de 5 ani.
- Formele mixte de SSC și stimulare mod VVI pot influența eficacitatea terapiei de stimulare. În plus, cardiostimularea nu este eficientă în prevenția nu este eficientă în prevenția recurențelor sincopei

Alegerea modului de cardiostimulare (Recomandarea 4)

Modul optim de stimulare este cel bicameral. Într-un studiu în acut 41, modul VVI a cauzat o deteriorare importantă, comparativ cu stimularea DVI caracterizat de o mai mare scădere a presiunii sistolice (59 vs 37 mmHg; $P=0.0001$) și o mai mare rată a persistenței simptomelor (91 vs 27%; $P=0.008$). Într-un studiu randomizat crossover ce a durat 2 luni despre stimularea DVI vs VVI, efectuat pe 23 pacienți afectați de forma mixtă a sindromului de sinus carotidian 42, sincopa a apărut în 0 vs 13% ($p=0.2$) presincopa în 48 vs 74% ($p=0.004$) DVI a fost modul preferat de către 64% dintre pacienți, în timp ce restul de 36% nu și-au exprimat nicio preferință ($P=0.001$). În studiul Westminster la 202 pacienți 43 sincopa a reapărut la 9% dintre pacienții cu DDD, în timp ce la pacienții cu VVI rata recurenței sincopei a fost de 2 ori mai mare (18%).

Sincopa vasovagală indusă la testul mesei înclinate

Tipic, reflexul vasovagal indus în timpul testului mesei înclinate este atât hipotensor cât și bradicardizant. Rațiunea eficacității cardiostimulării este aceea că reflexul cardioinhibitor este dominant, în timp ce nu există niciun rol al stimulării în prevenția vasodilatației și hipotensiunii. Lipsa reproductibilității testului mesei înclinate limitează utilitatea ca mijloc de stabilire a terapiei. Mai mult, mecanismul sincopei indusă la masa înclinată este frecvent diferită de cel al sincopei spontane înregistrată cu LRI^{w25,w76}.

Sincopa vasovagală indusă la testul mesei înclinate (Recomandarea 2 și 3)

Eficacitatea cardiostimulării a fost studiată în 5 TRC multicentrice²⁰⁻²⁴ și 3 trialuri non-orb au avut rezultate

pozitive și 2 trialuri orb au avut rezultate negative²¹⁻²⁴. În 2 trialuri randomizate SYDIT și VASIS – PM 20-24 pacienții au fost selectați pe baza răspunsului cardioinhibitor pozitiv (asistolic) în timpul testului. Recurența sincopei la 2 ani în brațul cu SC a fost de 7% în SYDIT și 6% în VASIS – PM. Principial, orice trial open label are potențialul de a include erori privitoare la raportare și evaluarea prognosticului. Studiul VPS II și SYNPACE au avut rezultate total diferite^{22,23}. Pacienții din aceste trialuri au fost mai tineri (vârsta medie 50 ani), au avut atât răspuns cardioinhibitor cât și non-cardioinhibitor la test și pacienții din brațul control au primit SC permanent programat OFF. Deși a fost o reducere de 30% a recurențelor în ambele grupuri (95% CI 33 la 63%; $P = 0.14$), studiul VPS a eșuat în a demonstra superioritatea semnificativă a cardiostimulării. În trialul SYNPACE, sincopa a reapărut la 50% dintre pacienții direcționați către stimularea ON și la 38% dintre pacienții direcționați către stimularea off. Toate studiile au limitări (în mod particular privind criteriile de selecție preimplant) și studii viitoare sunt necesare. De fapt, studiul ISSUE 2 a arătat o slabă corelare între mecanismul sincopei din timpul testului mesei și cel al evenimentelor spontane documentate prin LRI^{w76}. Acest rezultat sugerează atenție în implantarea de SC bazat pe tipul de răspuns la testul mesei. Prezentarea clinică este probabil mai importantă decât pozitivitatea testului, în vederea selecției pacienților care pot beneficia de cardiostimulare. În această privință, o vârstă medie mai mare, un istoric de sincopă recurentă cu debut la vârsta mijlocie sau mai târziu sau accidente frecvente, probabil datorate evenimentelor fără prodrom, caracterizează populația studiului ISSUE. (vezi secțiunea 3.2)^{w74}.

Din cauza rezultatelor discrepante între trialurile randomizate, estimarea beneficiului stimulării este slabă la pacienții cu răspuns cardioinhibitor la testul mesei înclinate. Divergența de opinii există între experți. Cercetările viitoare vor avea foarte probabil un impact asupra recomandărilor. Pe de altă parte, există dovezi convingătoare că stimularea nu poate fi oferită pacienților cu răspuns non-cardioinhibitor la testul mesei înclinate și teste viitoare sunt necesare în scopul documentării mecanismului reflexului spontan (LRI).

Perspective clinice

- Faptul că stimularea poate fi eficientă nu înseamnă totdeauna că este și necesară. Trebuie subliniat că decizia implantului de SC necesită a fi făcută în contextul clinic al unei afecțiuni benigne care

Indicații de pacing cardiac la pacienții cu sincopă inexplicată		
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
1) Sincopa inexplicată și testul la ATP pozitiv. Pacingul poate fi util în reducerea recurențelor sincopale.	IIb	B
2) Sincopa inexplicată. Pacingul nu este indicat la pacienții cu sincopă inexplicată fără dovezi de bradicardie sau tulburări de conducere.	III	C
3) Căderile inexplicate. Pacingul nu este indicat la pacienții cu căderi inexplicate.	III	B

afectează frecvent pacienții tineri. Astfel, cardio-stimularea ar trebui limitată, ca o ultima resursă, la o populație mică atent selectată de pacienți afectați de sincopă reflexă severă. Pacienții potriviți pentru cardiostimulare sunt probabil cei peste 60 ani cu istoric de sincope recurente cu debut la vârsta mijlocie sau mai târziu, cu accidente frecvente, probabil datorate debutului fără prodrom.

- Recurențele sincopelor sunt de așteptat să apară în ciuda stimulării cardiace la o minoritate de pacienți.
- Slaba corelație între mecanismul sincopei în timpul testului mesei înclinate și cel din timpul evenimentului spontan sugerează atenție în implinirea de SC bazată pe răspunsul la testul mesei înclinate.

Alegerea modului de cardiostimulare (Recomandarea 5)

În toate trialurile, stimulare bicamerală a fost utilizată, cu algoritm de răspuns la scăderea frecvenței cardiace a SC care declanșează stimulare DDD dacă există dovada unei scăderi bruște a frecvenței cardiace, dar nu s-a făcut vreodată o comparație cu stimularea bicamerală convențională.

2.4.3 Sincopa neexplicată (și căderea)

Cauza sincopei poate rămâne neexplicată după parcurgerea algoritmului de diagnostic conform cu recomandările Ghidului SEC 2009 pentru diagnosticul și managementul sincopei^{w25}.

Sincopa neexplicată și răspunsul pozitiv la testul cu adenzină trifosfat (Recomandarea 1)

Rolul testului cu adenzină trifosfat este controversat. Trei studii comparative au arătat lipsa unei corelații între blocul AV indus de adenzină și aspectul ECG (documentat prin LRI) din timpul sincopei spontane^{w76-w78}. Astfel valoarea predictivă scăzută a testului nu sprijină utilizarea sa ca test solitar de diagnostic pentru selecția pacienților în vederea stimulării. Adenzina trifosfat poate totuși să joace un rol în evaluarea pacienților cu sincopă recurentă, neexplicată care se prezintă fără sau

cu un foarte scurt prodrom în absența anomaliilor cardiace sau ECG suspectate a avea drept mecanism un bloc AV paroxistic idiopatic⁴. Într-un trial mic multicentric efectuat la 80 pacienți vârstnici înalt selectați cu sincopă care au avut un răspuns pozitiv la administrarea i.v. a unui bolus de 20 mg de adenzină trifosfat, stimularea bicamerală a redus rata recurenței sincopelor la 2 ani de la 69% în grupul control la 23% în grupul activ⁴⁴. Din considerentele mai sus menționate –fie eficacitatea stimulării a fost datorată răspunsului la testul de adenzina trifosfat sau altor factori (ex. selecția pacienților) – rămâne de determinat. Din cauza acestei incertitudini asupra mecanismului eficienței stimulării, acest Task Force crede că documentarea unei posibile bradiaritmii în sincopa spontană rămâne de criteriul de eligibilitate preferat pentru cardiostimulare.

Sincopa neexplicată (Recomandarea 2)

La pacienții cu sincopă neexplicată la sfârșitul algoritmului complet de diagnostic și în absența oricărei tulburări de conducere, lipsa unui motiv și a rezultatelor negative ale trialurilor mici și al unui trial observațional oferă suficiente dovezi ale ineficienței stimulării cardiace^{w79w80}. Astfel, cardiostimularea nu este recomandată până când un diagnostic nu este pus.

Căderile neexplicate (Recomandarea 3)

S-a estimat că 15-20% dintre căderi sunt de natură sincopală, posibil bradiaritmice; amnezie retrogradă care este frecventă la vârstnicii cu căderi este responsabilă pentru interpretarea eronată a evenimentului. Totuși, într-un trial dublu orb⁴⁵ stimularea cardiacă s-a arătat ineficientă în prevenția recurențelor la pacienții cu căderi neexplicate și hipersensibilitate de sinus carotidian.

Perspective clinice

- La pacienții cu sincope recurente, neexplicate sau căderi, la sfârșitul unui algoritm de diagnostic clasic, LRI ar trebui luat în considerare în încercarea de a documenta o recurență spontană, în locul indicației de stimulare empirică.

3. INDICAȚIILE PENTRU TERAPIA DE RESINCRONIZARE CARDIACĂ

3.1 Epidemiologie, istoria naturală, fiziopatologia insuficienței cardiace cu indicație de terapie de resincronizare cardiacă

Aproximativ 2% din populația adultă din țările dezvoltate suferă de insuficiență cardiacă: cei mai mulți pacienți au peste 70 ani și aproape jumătate au FEVS mai mică de 50%. Circa 1% din internările în spital în urgență la adulți au loc în primul rând din cauza insuficienței cardiace, care contribuie cu încă 4%, această cifră putând fi subestimată din cauza dificultăților de diagnostic și definiției cazurilor^{w81}. În survey-ul EuroInsuficiență cardiacă, 36% dintre cei care au avut funcția VS cuantificată prin FEVS mai mică de 35% și, dintre aceștia, 41% au avut o durată a QRS mai mare sau egală cu 120 ms; 7% au avut BRD, 35% au avut BRS sau alte tulburări de conducere intraventriculară (TCIV) și 17% au avut QRS: 150 ms^{w82}. În registrul rețelei Italiene pentru ICC, 1392 pacienți (25%) au avut BRS complet, 336 (6%) au avut BRD complet și alți 339 (6%) au avut alte forme de TCIV^{w83}. Incidența anuală a BRS este de cca 10% la pacienții ambulatori cu DSVS și insuficiență cardiacă.

Bazat pe criteriile actualelor ghiduri^{w85}, numai o mică parte dintre pacienții cu IC (poate 5-10%) au indicație de TRC, dar aceasta este încă un număr mare de pacienți. Bazat pe datele din survey-ul european pentru IC și extrapolând din statistica externărilor din spital^{w82,w86,w87} estimăm că cca 400 de pacienți la un milion pe an pot fi potriviți pentru TRC, sau până la 40000 pacienți pe an în țările europene.

Proporția pacienților cu insuficiență cardiacă tratați curent prin terapie de resincronizare cardiacă

În 2011, media implanturilor de TRC în țările din Europa centrală și de Vest a fost de 140 unități la un milion de locuitori^{w2} dintre care 107 unități au fost TRC-D și 33 au fost TRC-P. O creștere marcată a implanturilor de TRC a fost observată între anii 2005 și 2011 (Figura web 6, stânga) care este constantă între țări, în ciuda ratelor absolute diferite (Figura web 6, dreapta) care se apropie de 0 în țările est și central-est europene.

Mortalitatea din cauza insuficienței cardiace

Prognosticul IC este în general prost. La pacienții internați în spital cu IC, mortalitatea a fost de cca 20% la cei cu vîrsta peste 75 ani și peste 40% dacă vîrsta este peste 75 ani, în ciuda terapiei farmacologice contemporane^{w87,w89}. Informații de înaltă calitate despre

prognosticul pacienților neinternați cu IC sunt dificil de găsit. Pacienții din trialuri clinice tind să fie mai tineri cu mai puține comorbidități decât în practica clinică și consecutiv să aibă un prognostic mai bun, cu o mortalitate anuală de 5-10% în trialurile recente, deși protocoalele trialurilor au exclus pacienții cu risc foarte scăzut^{w90,w91}. Totuși, tratamentul pare să îmbunătățească semnificativ prognosticul la pacienții cu IC cronică în ultimii 20 ani. De exemplu, mediana speranței de viață a pacienților înrolați în Vasodilator Insuficiența cardiacă Trial V-HeFT-I (perioada de studiu 1980-85) a fost de 3.5 ani comparativ cu mai mult de 8 ani pentru o populație cu vîrstă echivalentă cu insuficiență cardiacă moderată tratați farmacologic și cu TRC înrolați în trialul CARE-HF (perioada de studiu 2001-2009)^{46,w92,w93}. Un survey al SEC a descoperit că pacienții care au primit un dispozitiv de TRC au avut o mortalitate la un an de zile sub 10%.

Prognosticul în funcție de morfologia QRS

Pacienții cu un QRS mai larg au un prognostic mai prost care poate fi numai parțial explicat printr-o FEVS mai deteriorată^{w82,w83,w94-97}. În brațul cu CDI al studiului MADIT TRC, pacienții cu TCIV, BRD și BRS au avut o mortalitate la 3 ani de 4,7 și 8% respectiv⁴⁸.

Rolul fibrilației atriale

FA este cea mai comună aritmie la pacienții cu IC. Surveyul Euroinsuficiență cardiacă a raportat că până la 45% dintre pacienții cu IC au prezentat de asemenea și FA intermitent sau permanentă. Prevalența generală a FA nou instalate la pacienții spitalizați pentru ICC este de 13%, cuprinsă între 8-36% în diferite regiuni europene^{w82,w86,w98}. În insuficiența cardiacă cronică, prevalența FA este legată direct de severitatea bolii, fiind cuprinsă între 10-20% în ICC moderat-ușoară până la 50% la pacienții cu boala mai avansată^{w99}. Fibrilația atrială este cea mai frecventă cauză de decompensare a IC și complică managementul. FA incidentă este asociată cu un prognostic mai prost dar este neclar dacă pacienții cu FA cronică au un prognostic mai prost decât cei în ritm sinus (RS), după ajustarea în funcție de vîrstă și comorbidități^{w100-w105}. FA poate fi pur și simplu un marker al unei boli mai avansate. Pacienții cu FA cronică sunt aceia care au tolerat și supraviețuit dezvoltarea acesteia.

Fiziopatologia insuficienței cardiace relevantă pentru terapia de resincronizare cardiacă

Asincronismul cardiac este complex și multifacțat. Prelungirea intervalului AV întârzie contracția sistolică, care avea efecte asupra umplerii diastolice precoce^{w106}.

Presiunea atrială scade odată ce atriile se relaxează. Dacă contracția ventriculară este întârziată, atunci presiunile diastolice din VS le vor depăși pe cele atriale determinând regurgitare mitrală diastolică. Pierderea presarcii ventriculare duce apoi la scăderea contractilității VS, din cauza pierderii mecanismului Starling. Atât întârzierea de conducere inter cât și cea intraventricular duce la o contrație asincronă a pereților VS (dissincronie ventriculară), scăzând eficiența cardiacă și reducând volumul bătaie și presiunea sistolică. Deficitarea coordonare a mușchilor papilari poate cauza sau agrava regurgitare mitrală funcțională. Performanța alerată induce remodelarea negativă a VS.

Terapia de resincronizare cardiacă ajută la reînstituirea sincroniei AV, inter și intraventriculare, îmbunătățește funcția VS, reduce regurgitarea mitrală funcțională și induce revers remodelare a VS așa cum este demonstrat de creșterea timpului de umplere al VS și de FEVS, și scăderea volumelor tele sistolic și diastolic, a regurgitării mitrale și a diskineziei septale^{49,50,w107}. Mecanismul dominant de beneficiu este poibil să variee de la un pacient la altul și chiar și la un pacient individual în decursul timpului. Este posibil ca nu doar o singură măsurătoare să prezică cu acuratețe răspunsul la TRC din moment ce mecanismul beneficiului este atât de heterogen^{w108,w109}.

3.2 Pacienții în ritm sinusal

3.2.1 Indicația de terapie de resincronizare cardiacă

3.2.1.1 Pacienții cu clasă funcțională NYHA III-IV

Există dovezi de beneficiu al TRC că atât pe termen scurt cât și pe termen lung la pacienții în clasă NYHA III dintr-o serie de TCR. Primul trial randomizat a demonstrat că beneficiul TRC asupra simptomatologiei, capacității de efort și structurii și funcției VS^{49,51-54}. Trialurile CARE-HF și COMPANION au evaluat efectul TRC-P asupra spitalizărilor din IC și mortalității de toate cauzele^{55,56}. O metaanaliză recentă a arătat că, la acești pacienți, TRC îmbunătățește simptomatologia și reduce mortalitatea de toate cauzele până la 22% (rata risc 0.65, 95% IC 0.67-0.91) și spitalizările cu până la 35% (rata risc 0.65, 95% CI 0.50-0.86)⁵⁷. Dovada printre pacienții cu IC clasă NYHA IV este limitată, din cauza numărului mic de pacienți înrolați în TCR (de la 7 la 5%). Într-un substudiu al COMPANION^{w110}, pacienții cu clasă I care au avut spitalizări programate sau neprogramate în ultimele luni (clasă IV ambulatorie) au arătat o reducere semnificativă a endpointurilor combinate primare precum mortalitatea de toate cauzele sau spi-

talizările, dar numai trend al mortalității de toate cauzele și deces datorat IC. **Tabelul 10** rezumă principalele trailuri randomizate care au inclus pacienți simptome de clasă NYHA III-IV, ritm sinusal, FEVS deteriorată (<35%) și prelungirea intervalului QRS (>120 ms).

Durata QRS >120 ms a fost un criteriu de includere în cele mai multe TCR. Analiza subgrupelor, într-o metaanaliză recentă care a evaluat impactul duratei QRS asupra eficacității TRC, a arătat că la pacienții cu clasă NYHA III-IV, TRC reduce semnificativ mortalitatea de toate cauzele și spitalizările la pacienții cu durata QRS >150 ms (date extrase din COMPANION și CARE HF)⁵⁸. Magnitudinea efectului și certitudinea beneficiului au scăzut odată cu scurtarea duratei QRS. În plus, cei mai mulți pacienți din TCR au avut o morfologie a QRS de tip BRS, care a fost asociată cu un beneficiu mai pronunțat, comparativ cu pacienții cu morfologie non BRS (definită în **Tabelul 11**)^{48,49,w111}. Relația între durata QRS și morfologie necesită studii suplimentare.

3.2.1.2 Pacienții cu clasă funcțională NYHA I-II

Patru TCR au demonstrat că TRC îmbunătățește funcția VS, mortalitatea de toate cauzele și spitalizările datorate IC la pacienții cu simptome de IC (NYHA I-II), în ritm sinusal, FEVS ≤30-40% și durata QRS ≥120-130 ms^{50,60-62}. Totuși, îmbunătățirea statusului funcțional sau calitatea vieții printre pacienții randomizați spre TRC a fost modestă și nu robustă. Cei mai mulți pacienți au avut simptome de IC de clasă NYHA; numai 15% în REVERSE și 18% în MADIT – TRC au fost în clasă NYHA I^{50,61}. TRC nu a redus mortalitate de toate cauzele sau evenimentele de IC printre pacienții cu clasă NYHA I. Prin urmare, recomandarea este restrânsă la pacienții cu clasă NYHA II.

Analiza datelor subgrupurile prespecificate colectate în trialurile MADIT – TRC, REVERSE și RAFT au demonstrat că pacienții cu durata QRS ≥150 ms au avut cel mai mare beneficiu după urma TRC^{50,61,62}. Metaanalizele care au utilizat date agregate din TCR au arătat că TRC a fost eficientă în reducerea evenimentelor clinice adverse la pacienții cu QRS de bază ≥150 ms și au sugerat că TRC poate să nu reducă evenimentele la pacienții cu QRS sub 150 ms.

Analiza subgrupelor bazată pe morfologia QRS în MADIT-TRC, RAFT și REVERSE^{48,50,62-63} și o metaanaliză a COMPANION, CARE-HF, MADIT TRC și RAFT ai sugerat că pacienții cu BRS complet (definit în web **Tabelul 11**) a arătat un beneficiu mai mare asupra endpointului compozit pe morbiditate/mortalitate în urma TRC spre deosebire de pacienții cu TCIV nespecifică sau BRD. Nu este sigur dacă acest lucru este

Tabelul 10 Criteriile de includere, designul, endpointurile și principalele rezultate ale trialurilor clinice randomizate ce au evaluat terapia de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiența cardiacă în ritm sinusal

Trial	No	Design	NYHA	FEVS	Durata QRS	Endpoint primar	Endpoint secundar	Rezultate principale
MUSTIC-SR ⁵⁸	58	Simplu- orb, crossover, randomizat TRC vs. OMT, 6 luni	III	< 35 %	≥150	DM 6 MIN	Clasa NYHA, CaV, peak VO ₂ , VS volum, RM spitalizari, mortalitate	TRC-Pa imbunatatit DM 6 min, Clasa NYHA, CaV, peak VO ₂ , a redus VS volume si RM si a redus spitalizarile
PATH-CHF ⁵¹	41	Simplu- orb, crossover, randomizat RV vs. VS vs. BIV, 12 luni	III-IV	NA	≥150	Peak VO ₂ , DM 6 MIN	Clasa NYHA, CaV spitalizari TRC-Pa imbunatatit Clasa NYHA, CaV si DM 6 MIN si a redus spitalizarile	TRC-Pa imbunatatit Clasa NYHA, CaV si DM 6 min si a redus spitalizarile
MIRACLE ⁴⁹	453	Dublu- orb, randomizat TRC vs. OMT, 6 month	III-IV	< 35 %	≥130	Clasa NYHA, DM 6 MIN , CaV	Peak VO ₂ , VTDVS, VSFE, RM clinical composite response	TRC-Pa imbunatatit Clasa NYHA, CaV si DM 6 min si a redus VTSVS si, RMs ia crescut VSE
MIRACLE ⁴⁹	369	Dublu- orb, randomizat TRC-D vs. CDI, 6 luni	III-IV	< 35 %	≥130	Clasa NYHA, DM 6 MIN , Qo	VS volum, VSFE composite of mortalitate, VT/VE, spitalizari	TRC-Da imbunatatit Clasa NYHA, CaV, peak VO ₂
CONTAK-CD ⁵³	490	Dublu- orb randomizat TRC-D vs. CDI, 6 luni	II- III-IV	< 35 %	≥120	Clasa NYHA, DM 6 MIN , CaV	VS volum, VSFE composite of mortalitate, VT/VE, spitalizari	TRC-Da imbunatatit DM 6 min, Clasa NYHA, CaV, a redus VS volume si a crescut VSEF
MIRACLE-CDI II ⁶⁰	186	Dublu- orb, randomizat TRC-D vs. CDI, 6 month	II	< 35 %	≥130	Peak O ₂	VE/VCO ₂ , NYHA, CaV, DM 6 MIN, VS volum si FE, composite clinical endpoint	TRC-Da imbunatatit NYHA, VE/CO ₂ Si a redus VS volume si a imbunatatit FEVS
COMPANION ⁵⁵	1520	Dublu- orb randomizat OMT vs. TRC-P / or vs. TRC-D, 15 luni	III-IV	< 35 %	≥120	De toate cauzele mortalitate sau hospitalizatio	De toate cauzele mortalitate, cardiac mortalitate	TRC-P si TRC-Da redus mortalitatea de toate cauzele sau spitalizarile
CARE-HF ⁵⁶	813	Dublu- orb randomizat OMT vs. TRC-P 29.4 luni	III- IV	< 35 %	≥120	De toate cauzele mortalitate sau hospitalizatio	De toate cauzele mortalitate, Clasa NYHA, CaV	TRC-Pa redus mortalitatea de toate cauzele Si spitalizarile Si a imbunatatit Clasa NYHA si CaV
REVERSE ⁶¹	610	Dublu- orb, randomizat TRC-ON vs. TRC-OFF, 12 luni	I—II	< 40 %	≥120	% acutizari Prin clinical composite endpoin	VTSVS index, IC spitalizari si de toate cauzele mortalit	TRC-P/TRC-Dnu a modificat endpoint primary si nu a redus mortalitatea de toate cauzele dar a redus VTSVS index si insuficiența cardiacă spitalizarile
MADIT-TRC ⁵⁰	1820	Simplu- orb, randomizat TRC-D vs. CDI, 12 luni	I-II	< 30 %	≥130	De toate cauzele mortalitate sau insuficiența cardiacă spitalizare	De toate cauzele mortalitate si VTSVS	TRC-Da redus the endpoint insuficiența cardiacă spitalizari sau mortalitatea de toate cauzele si VTSVS. TRC-Dnu a a redus mortalitatea de toate cauzele
RAFT ⁶²	1798	Dublu- orb, randomizat TRC-D vs. CDI 40 luni	II- III	< 30 %	≥120	De toate cauzele mortalitate sau insuficiența cardiacă spitalizari	De toate cauzele mortalitate Si mortalitate CV	TRC-Da redus endpointul mortalitatea de toate cauzele sau spitalizarile datorate IC. In NYHA III, TRC-Dnumai a redus semnificativ mortalitatea de toate cauzele

CARE-HF Cardiac Resynchronization-Heart Failure; CONTAK-CD CONTAK-Cardiac Defibrillator; COMPANIO Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure; TRC-D terapie de resincronizare cardiacă cu defibrillator; TRC-P terapie de resincronizare cardiacă cu pacemaker; VS ventricul stang ; DTDVS diametrul telediastolic al VS; FEVS fracție de ejeție a VS; VTSVS volumul telesistolic al VS; MADIT-CRT Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy; MIRACLE Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation; MIRACLE-ICD Multicenter InSync Implantable Cardioverter Defibrillator trial; RM regurgitare mitrală; MUSTIC Multisite Stimulation in Cardiomyopathies; No, număr de pacienți; NYHA New York Heart Association; PATH-CHF Pacing Therapies in Congestive Heart Failure trial; CaV calitatea vieții; RAFT Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial; VE/VCO₂/minute ventilation/produkția pe minute de volume carbon dioxide; FV fibrilație ventriculară; VO volume de oxigen; TV tahicardie ventriculară ; DM 6 MIN Distanța de Mers în 6 min.

aplicabil și asupra mortalității. De altfel, pacienții cu BRS au avut o durată a QRS mai lungă și prin urmare prin prisma morfologiei poate fi confundată cu durata QRS. În mod particular trialul MADIT TRC a arătat că la pacienții cu BRS, TRC-D reduce cu 53% riscul de deces sau de spitalizare datorată IC, comparativ cu CDI singur, în timp ce pacienții non-BRS nu au avut un beneficiu clinic de la TRC (risc crescut 24% statistic nesemnificativ)⁴⁸. Excepând clasa funcțională NYHA I, toate celelalte subgrupuri împărțite în funcție de vârstă, durata WRS mai mare sau egal 150 ms, volumele VS și FEVS au arătat rezultate constante care indică un beneficiu clinic al TRC-D comparativ cu CDI singur la toate subgrupele de pacienți cu BRS (web **Figura 7**). La pacienții non-BRS, nu a existat dovada unui beneficiu clinic de la TRC-D, indiferent de subgrupul analizat. (web **Figura 7**). Rezultate similare au fost observate în trialul RAFT și REVERSE^{62,63}. Bazat pe aceste dovezi, indicația actuală de clasă I este limitată la pacienții cu BRScomplet

Concluzii (Recomandările 1,2 și 3)

Există o dovadă solidă că TRC reduce mortalitatea și spitalizările, îmbunătățește funcția cardiacă și structura la pacienții cu IC cronică aflați sub terapie farmacolo-

gică optimă, cu FEVS sever alterată (i.e. $\leq 35\%$) și BRS complet. La acești pacienți TRC a fost superioară atât terapiei medicamentoase cât și CDI singur. La acești pacienți, este improbabil ca investigațiile viitoare să modifice încrederea în estimarea efectului.

Nu există vreo dovadă a heterogenității substanțiale a efectului asupra morbidității sau mortalității la pacienții cu IC în clasă ambulatorie NYHA II,III sau IV. Prin urmare TASK FORCE afreează combinarea cu recomandările Ghidului SEC 2012 pentru insuficiență cardiacă^{w81} și aduce un singur set de recomandări pentru toți pacienții cu IC simptomatică indiferent de clasa NYHA (II-IV).

La pacienții care nu îndeplinesc criteriile de mai sus, dovada eficienței este slabă și cercetări suplimentare vor avea probabil un impact important asupra încrederii noastre în estimarea efectului, în special pentru cei cu clasă NYHA și IV și la aceia cu morfologie QRS non-BRS și durată sub 150 ms.

În final, nu există dovezi de beneficiu la pacienții cu IC și QRS sub 120 ms. În trialul RethinQ⁶⁵ TRC nu a îmbunătățit consumul maxim de oxigen (endpoint primar) sau calitatea vieții la subgrupul de pacienți cu QRS <120 ms și dovada ecocardiografică de asincronism. Studiul a fost de durată prea scurtă pentru a observa

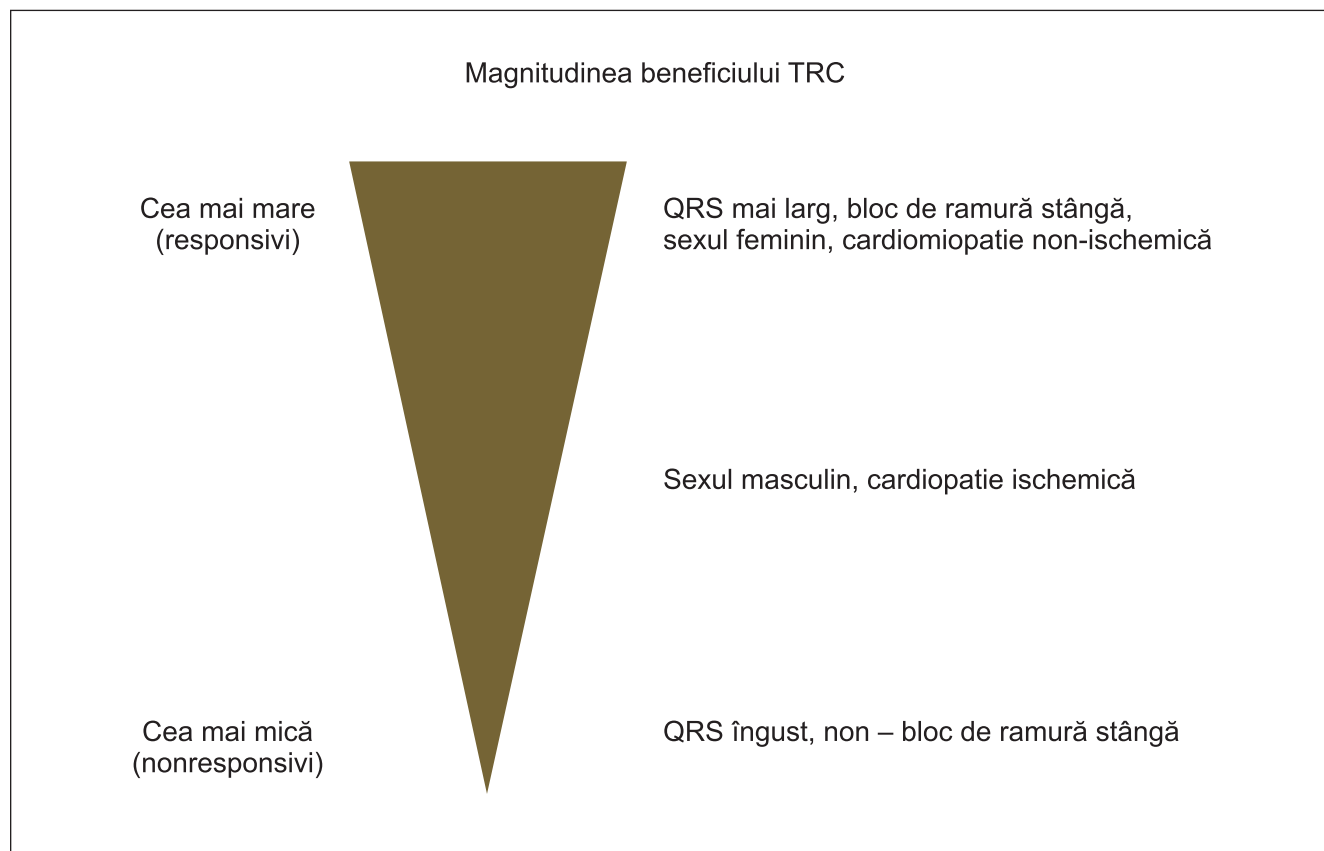


Figura 8. Factori clinici care influențează probabilitatea răspunsului la terapia de resincronizare cardiacă.

efectele supra morbidității și mortalității. Recentul trial LESSER-EARTH⁶⁶ efectuat la pacienții cu durata QRS <120 ms, care a comparat TRC activă vs inactivă a fost întrerupt peocce din cauza inutilității și preocupărilor legate de siguranță după ce 85 de pacienți au fost randomizați. De fapt, TRC a fost asociată cu o reducere semnificativă a distanței de mers timp de 6 minute și un trend nesemnificativ spre creșterea spitalizărilor datorate IC.

Dovezi cheie în sprijinul recomandărilor

- Magnitudinea relativă a beneficiului la pacienții cu simptome ușoare de IC (NYHA II), în termeni de mortalitate, spitalizare, funcție cardiacă și structură, este similară cu acelea observate la pacienții cu simptome de clasă NYHA III. Prin urmare, Task Force agreează în a da o unică recomandare pentru toți pacienții cu simptome de IC și FEVS sever deteriorată.
- Dovada pentru a recomanda TRC la pacienții cu NYHA I este neconcludentă, din cauza numărului mic de pacienți înrolați în TCR.
- Dovada pentru recomandarea TRC la pacienții cu clasă NYHA IV este neconcludentă, din cauza numărului mic de pacienți înrolați în TCR. Totuși, o situație individualizată trebuie luată în calcul în special pentru pacienții cu clasă NYHA IV care nu avut spitalizări programate sau nu pe parcursul ultimei luni (denumită și NYHA IV ambulatorie) în scopul reducerii spitalizărilor și îmbunătățirii simptomelor.
- Morfologia BRS (definită în web **Tabelul 11**) este necesară pentru recomandarea de clasă I. Subanalizele TCR și metaanalizele au arătat că efectele benefice ale TRC au fost observate la pacienții cu BRS tipic.
- Subanalizele TCR sugerează ca efectele benefice ale TRC asupra morbidității și mortalității și funcției VS pot fi mai mari la femeie^{w112}, pacienții cu cardiomiopatie non-ischemică și durata QRS

≥150 ms (cu cât mai mare este durata QRS cu atât beneficiile sunt mai mari) (**Figura 8**)

- Numărul mic de pacienți cu configurație QRS non-BRS incluși în TCR întrevăd concluzia fermă de a implanta TRC la acest subgrup de pacienți. Dovada beneficiului la pacienții cu configurație non-BRS este slabă, în particular la pacienții cu QRS <150 ms și NYHA I și II.
- BRD cel mai frecvent semnifică un stadiu al bolii mai grav decât BRS și este de așteptat a nu avea vreun beneficiu de pe urma TRC. La acești pacienți, decizia implantului TRC ar trebui individualizată, bazată pe alte criterii clinice/imagistice.
- Nu există vreo dovadă a beneficiului TRC la pacienții cu QRS <120 ms.

Divergențe de opinie privitoare la recomandări

Recomandările date pentru indicația de TRC (vezi mai jos **Figura 8**) reprezintă o viziune majoritară a acestui Task Force dar nu toți contribuitorii le agreează. Câteva dintre declarații sunt bazate pe analiza subgrupurilor din TCR care au pus multe probleme la interpretare (interrelația între morfologia QRS și durata QRS, diferențele între sexe a răspuns, beneficiul prognostic în cardiopatie ischemică vs non ischemică) sau domenii de incertitudine care reprezintă încă subiecte în curs de investigare (potențialul rol al disincronismului ecocardiografic la pacienții cu QRS îngust). Studii viitoare pot schimba cunoștințele noastre și recomandările.

3.2.1.3 Selecția pacienților: rolul tehnicilor imagistice în evaluarea criteriilor de asincronism pentru selecția pacienților în vederea terapiei de resincronizare cardiacă

Există un spectru de răspuns la TRC ca și în cazul multor altor tratamente. O minoritate semnificativă de pacienți fie au o îmbunătățire modestă sau nu au nicio îmbunătățire după TRC și unii dintre ei se vor deteriora, deși aceasta poate reflecta mai degrabă istoria naturală decât efectul TRC. În plus, este posibil ca

Indicații ale terapiei de resincronizare cardiac la pacienții în ritm sinusal		
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
1) BRS cu durata QRS >150 ms. TRC este recomandată la pacienții cu IC cronică și FEVS ≤35% care rămân în clasă funcțională NYHA II, III și IV ambulatorie în ciuda tratamentului medical adecvat ^c .	I	A
2) BRS și durata QRS 120-150 ms. TRC este recomandată la pacienții cu IC cronică și FEVS ≤35% care rămân în clasă funcțională NYHA II, III și IV ambulatorie în ciuda tratamentului medical adecvat ^c .	I	B
3) Non-BRS și durata QRS >150 msec. TRC ar trebui luată în considerare la pacienții cu IC cronică și FEVS ≤35% care rămân în clasă funcțională NYHA II, III și IV ambulatorie în ciuda tratamentului medical adecvat ^c .	IIa	B
4) Non-BRS și durata QRS 120-150 ms. TRC poate fi luată în calcul la pacienții cu IC cronică și FEVS ≤35% care rămân în clasă funcțională NYHA II, III și IV ambulatorie în ciuda tratamentului medical adecvat ^c .	IIb	B
5) TRC nu este recomandată la pacienții cu IC cronică și durata QRS <120 ms.	III	B

legătura dintre beneficiul simptomatic și prognostic să nu fie puternică. Tehnicile imagistice pot fi capabile să identifice acei pacienți care vor răspunde favorabil la TRC^{w114,w115}. O subanaliză a datelor colectate în trialul CARE – HF a arătat că o întârziere interventriculară (măsurată ca diferența de timp între debutul fluxului pulmonar și aortic pe anvelopa de Doppler spectral pulsat) mai mare sau egal cu 49.2 ms a fost un factor independent de predicție al răspunsului la TRC^{w116}. Multe studii observaționale au demonstrat că prezența disincroniei VS este asociată cu un outcome îmbunătățit la pacienții tratați cu TRC. Totuși, aceste rezultate au fost puse la încercare de marele trial multicentric PROSPECT care a testat parametrii ecocardiografici ai disincroniei mecanice și care a arătat o acuratețe modestă în precizarea răspunsului la TRC, definit prin îmbunătățirea scorului clinic compozit și reducerea cu cel puțin 15% a volumului telesistolic a VS^{w117}. Un studiu secundar al acestui trial a arătat că gradul revers remodelării VS este asociat cu discincronismul inter și intraventricular în condiții de bază^{w118}. După trialul PROSPECT, alte tehnici imagistice au fost evaluate (imagistica de rezonanță magnetică, ecocardiografia de speckle tracking, imagistica de strain, imagistica nucleară) și au revelat noi parametri de asincronism ai VS care s-au dovedit a fi determinanți independenți ai răspunsului la TRC și ai prognosticului pe termen lung în câteva studii observaționale^{w119-w123}. Valoarea reală a acestor noi tehnologii rămâne a fi deteterminată prin trialuri randomizate.

Perspective clinice

- Selecția pacienților cu IC pentru TRC bazată pe evaluarea disincroniei mecanice a VS prin tehnici imagistice este incertă și trebuie prin urmare să nu fie utilizată ca un criteriu de selecție pentru TRC. Totuși, datele din câteva studii observaționale sugerează că disincronia VS în condiții de bază și efectul resincronizării acute după TRC sunt determinanți independenți ai răspunsului la TRC și ai prognosticului pe termen lung.

3.2.2 Alegerea modului de pacing (și optimizarea terapiei de resincronizare cardiacă)

Modalitatea uzuală (standard) de pacing în TRC constă în pacing simultan (VD și VS) cu un interval SAV programat între 100-120 ms, cu o sondă de VS localizată posibil într-o venă lateral sau postero-laterală. Această practică este majoritar empirică, fiind derivată dintr-o rațiune fiziopatologică și din evidențe generate

de trialuri clinice anterioare^{55,56}. Optimizarea TRC are ca și obiectiv reducerea procentului de non-respondere. Luând în calcul acest lucru, există 4 mari direcții de cercetare:

- cum să se atingă un procent de pacing biventricular pe cât de apropiat de 100% posibil
- cum să se selecteze cea mai bună poziție pentru sonda de VS
- cum să fie programat intervalul AV astfel încât să se obțină o contribuție maximă a contracției AS la umplerea VS (resincronizare AV); și
- cum să se elimine disincronia reziduală a VS după pacingul biventricular simultan prin selectarea unui interval între stimularea VS și VD, adică optimizarea intervalului interventricular (VV), luând în calcul inclusiv extrema acestei situații adică pacing-ul izolat de VS.

Pentru optimizarea TRC în timpul urmăririi, fapt ce depășește cu mult scopul acestui ghid, ne referim la un document comun de consens de experți europeni și americani recent publicat^{w124}.

Pierderea pacing-ului biventricular (Recomandarea 1)

Pacing-ul biventricular susținut și eficient este crucial în atingerea rezultatelor optime prin TRC. Într-un trial recent ce a implicat 1812 pacienți cu IC tratați prin TRC, un procent de pacing biventricular între 93-100% a fost asociat cu o reducere cu 44% a end-point-ului compozit (mortalitatea de orice cauză și spitalizările pentru insuficiență cardiacă), în comparație cu un procent de pacing între 0-92% (HR 0.56; p = 0.00001)⁶⁷. Aceste rezultate au fost confirmate la 36935 de pacienți cu pacing⁶⁸, indicând cea mai amplă reducere de mortalitate la pacienții cu un procent de pacing biventricular ce depășește 98% din toate bătăile ventriculare. Mai mult, într-o analiză ce a inclus 80768 de pacienți⁶⁹, un procent de pacing biventricular de >98% nu a fost atins decât la 59% din pacienți. Pentru pacienții cu un procent de pacing biventricular <98%, cea mai frecventă cauză a pierderii de pacing a fost intervalul AV inadecvat programat (responsabil în 34% din cazuri) urmată de tahicardii atriale/FiA (31% din cazuri) și aritmii extrasistolice ventriculare (17% din cazuri). Aceste evidențe arată că pacing-ul biventricular trebuie menținut pe cât de aproape de 100% posibil. Modul în care se ating acest deziderat depășește scopul actualului ghid. Ne referim astfel la un document comun de consens de experți europeni și americani^{w124}.

Tabelul 7: Sumar al evidențelor actuale pentru optimizarea terapiei de resincronizare

Parametru	Standard (practica curentă)	Optimizarea TRC	Beneficiu clinic adițional (comparat cu standard)	Referințe
Poziția sondei de VS	Posterolaterală	• Evită apical • Țintirea zonei cu maximă întârziere	Beneficiu probabil (mai puțină spitalizare pentru IC) Beneficiu probabil (un TCR mai mulți responderi, mai puțină spitalizare pentru IC)	70-72 73
Intervalul AV	Interval AV fixat empiric 120 ms (variază între 100-120 ms)	• Echo-Doppler: cel mai scurt interval AV care nu amputează unda A (metoda Ritter) și nu depreciază funcția sistolică a VS	• Incert sau redus (un mic TCR și multe observaționale pozitive)	74
		• Algoritmi ai aparatelor (SmartDelay, QuickOpt)	• Incert (două TCR negative)	76, 79
Intervalul VV	Simultan BiV	• Echo: disincronie VS reziduală	• Incert sau redus (un TCR a arătat un beneficiu ușor)	77
		• Echo-Doppler: cel mai mare volum-bătăie	• Incert (un TCR negativ, un controlat pozitiv)	78, 80
		• ECG: cel mai îngust QRS în pacing de VS; diferența dintre BiV și QRS preimplant	• Necunoscut (nu există studii comparative)	75
		• Algoritmi ai aparatelor (Expert-Ease, Quick-Opt, Peak endocardial acceleration)	• Incert (trei TCR negative)	76, 82, 83
Pacing izolat de VS	Simultan BiV	n.a.	Non-inferior	84-88

AV = atrioventricular; BiV = biventricular; TRC = terapie de resincronizare; IC = insuficiență cardiacă; VS = ventricul stâng; n.a. = nu este disponibil; TCR = trial clinic randomizat; VV = interval interventricular

Selecția poziției sondei de VS și stimularea de VS monosite vs multisite (Recomandările 2 și 3)

Cea mai mare întârziere în contracția mecanică la un pacient cu IC și BRS este cel mai adesea localizată în regiunea posterolaterală a VS, care este din acest motiv zona preferată pentru a plasa sonda de VS. O subanaliză a trialului COMPANION a arătat că poziționarea sondei de VS în poziții anterioare, laterale sau posterioare a determinat ameliorări clinice și de supraviețuire similare⁷⁰. Studiul REVERSE a indicat că o poziție laterală a sondei de VS era asociată cu rezultate superioare în raport cu revers remodelarea VS și intervalului până la deces și/sau prima spitalizare pentru IC⁷¹. Date colectate din trialul MADIT-CRT au demonstrat că pozițiile bazale sau mid-ventriculare ale sondei de VS asociază rezultate mai bune pe termen lung (definite ca mai puține spitalizări pentru IC), în comparație cu pozițiile apicale⁷². Aceste rezultate ar putea fi explicate prin faptul că regiunile bazale și cele mid-ventriculare sunt cele mai tardiv activate la pacienții cu tulburări de conducere intraventriculare. O poziție apicală a sondei de VS ar putea fi în relație spațială strânsă cu sonda de VD, reducând distanța inter-electrozi și dezavantajând resincronizarea^{w125-w127}.

Totuși, numeroase serii de pacienți au demonstrat că o poziție a sondei de VS ce coincide cu regiunile cu cea mai tardivă activare mecanică, determină rezultate mai bune în comparație cu pozițiile discordante. Variațiile individuale ale întârzierii în conducere, fapt ce poate modifica zona de ultimo-activare și prezența de cicatrice miocardică transmurală în regiunea țintă a sondei de VS pot influența aceste rezultate^{w128}. Trialul Targeted

Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy (TARGET) a randomizat 220 de pacienți cu IC spre o poziție non-apicală a sondei de VS, aceeași cu zona de ultimo-activare (determinată prin ecografie speckle-tracking) sau spre o poziție standard, neghidată a sondei de VS⁷³. Grupul de pacienți cu sonda de VS poziționată în zonele cele mai tardiv activate a avut o proporție mai mare de responderi ecocardiografici la urmărirea de la 6 luni (70 vs. 55%; $p = 0.031$), mai mulți responderi clinici și rate mai mici de mortalitate de orice cauză și spitalizări pentru IC (long-rank $p = 0.0031$).

Referitor la pacing-ul multisite de VS, un mic studiu ce a inclus 14 pacienți cu IC aflați în clase NYHA III-IV, cu RS și BRS, a demonstrat că pacing-ul dual-site de VS a conferit ameliorări hemodinamice acute superioare în comparație cu pacing-ul de VS monosite^{w129}. Două trialuri mici controlate au arătat oarecare beneficii funcționale^{w130,w131}. Sunt necesare trialuri mari randomizate suplimentare cu documentarea beneficiului clinic pe termen-lung pentru a determina valoarea reală a acestui mod de pacing. În mod similar, s-a demonstrat că poziționarea endocardică a sondei de VS determină o resincronizare ventriculară mai omogenă și ameliorări mai mari acute și pe termen mediu ale funcției VS^{w132}. Totuși, complicațiile tromboembolice și infecțioase asociate trebuie să fie luate în calcul în raport cu această modalitate de pacing. Trialuri randomizate despre sonde wireless (aflate momentan în desfășurare) vor aduce evidențe suplimentare în acest domeniu.

Optimizarea aparatelor de terapie de resincronizare cardiacă

Studiile observaționale au identificat programarea suboptimală a intervalelor AV și/sau VV ca fiind factori determinanți ai răspunsului modest la TRC^{w133}. Mici trialuri randomizate și unele serii observaționale au arătat ameliorări semnificative în simptomatologia IC și spitalizările pentru IC secundar optimizării intervalelor AV și VV^{74,57,w134-143}, mai ales la pacienții cu IC ischemică^{w144}. Aceste rezultate nu sunt coroborate cu rezultatele unor trialuri multicentrice mai mari⁷⁶⁻⁸³, care sugerează că optimizarea de rutină a intervalelor AV și VV are un efect limitat asupra rezultatelor clinice sau ecocardiografice la pacienții cu TRC, în comparație cu intervalul AV fix de 100-120 ms și pacing-ul biventricular simultan (VD și VS) (Web **Tabelul 12**). Selectarea pacienților, stabilirea intervalelor și metoda utilizată nu au fost omogene la nivelul studiilor, făcând astfel imposibilă tragerea unor concluzii clare. Astfel, evidențele actuale nu susțin optimizarea de rutină a intervalelor AV și VV la toți pacienții ce primesc TRC.

Totuși, la non-responderii la TRC, la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau la cei ce necesită și pacing atrial, evaluarea intervalelor AV și VV ar putea fi recomandată pentru a corecta setările suboptimale ale aparatelor (Web **Figura 9**). Au fost propuse mai multe metode pentru optimizarea intervalelor AV și VV (**Tabelul 13**)⁷⁴⁻⁸³. Aceste metode pot fi clasificate în două mari grupuri: bazate pe ecocardiografie și nebazate pe ecocardiografie. Nu s-a descoperit o diferență clară între algoritmiile electrocardiografice automați și optimizarea TRC ecocardiografică în trialurile SMARTDelay Determined AV Optimization: a Comparison with Other AV Delay Methods in Cardiac Resynchronization Therapy (SMART-AV)⁷⁹, Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM)⁷⁶ și Adaptive CRT⁸¹.

Pacing-ul biventricular vs. pacing-ul izolat de ventricul stâng

Pacing-ul biventricular este cel mai uzual mod de livrare a TRC. Totuși, multiple studii au demonstrat non-inferioritatea pacing-ului izolat de VS. Trialul Bi

vs. Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) a randomizat 69 de pacienți cu IC, aflați în clasele funcționale NYHA II-IV, cu durata QRS ≥ 130 ms, BRS și FEVS $\leq 35\%$ care au îndeplinit criteriile de eligibilitate pentru implantul de ICD către pacing biventricular sau pacing izolat de VS⁸⁴. După 12 luni de urmărire, pacing-ul de VS a indus ameliorări similare ale stării clinice, capacității de effort și dimensiunilor și funcției VS în comparație cu pacing-ul biventricular. Aceste rezultate au fost suplimentar confirmate de recentul trial Biventricular vs. LEFT Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT), care a randomizat 176 de primitori de CRT-D spre pacing biventricular sau de VS⁸⁵. O metaanaliză a datelor cumulate colectate de la 574 de pacienți a arătat că pacing-ul de VS a indus ameliorări similare ale distanțelor parcurse în cadrul testului de mers de 6 minute, calității vieții, clasei funcționale NYHA și consumului maxim de oxigen în comparație cu pacing-ul biventricular. Totuși, în termeni de endpoint-uri ecocardiografice, pacing-ul biventricular a avut o tendință de a induce ameliorări mai mari ale FEVS și volumelor VS în comparație cu pacing-ul izolat de VS⁸⁶. Rezultatele trialului multicentric, dublu-orb, de tip cross-over Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure in Patients with QRS Duration GREATER Than 120 ms (GREATER-EARTH) au arătat că pacing-ul de VS a fost similar cu cel biventricular în termeni de ameliorare a capacității de effort, funcției și volumelor VS și nivelurilor de peptide natriuretice circulante de tip NT-proBNP⁸⁷. Mai mult, 21% din pacienți care nu au avut răspuns clinic și 17% din pacienții care nu au avut răspuns ecocardiografic la pacing-ul biventricular au răspuns la pacing-ul de VS. În final, o metaanaliză recentă a cinci trialuri randomizate cu un total de 372 de pacienți randomizați spre pacing biventricular și 258 de pacienți randomizați spre pacing izolat de VS a arătat că, la pacienții cu IC moderat-severă, aceste două moduri de pacing nu au diferit în raport cu mortalitatea, necesitatea de transplant cardiac sau necesitatea de spitalizare⁸⁸.

Alegerea modului de pacing (și optimizare teraiei de resincronizare)			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Ref. ^c
1) Scopul TRC ar trebui să fie acela de a obține pacing BiV pe cât de aproape de 100% posibil din moment ce beneficiul pe supraviețuire și reducerea spitalizărilor sunt puternic asociate cu creșterea procentului de pacing BiV.	IIa	B	67-69
2) Poziția apicală a sondei de VS ar trebui evitată de câte ori este posibil.	IIa	B	70-72
3) Plasarea sondei de VS poate fi ținută spre segmentul de VS activat cel mai tardiv.	IIb	B	73
BiV = biventricular; TRC = terapia de resincronizare cardiacă; VS = ventricul stâng. ^a Clasa de recomandare; ^b Nivelul de recomandare; ^c Referință(e) ce susțin(e) recomandarea(ă)le.			

Perspective clinice:

- Modalitatea uzuală (standard) de pacing de TRC constă în pacing simultan biventricular (VD și VS) cu un interval AV fix de 100-120 ms, cu sonda de VS plasată într-o venă postero-laterală, dacă este posibil. Această practică este majoritar empirică. Totuși, optimizarea intervalelor AV și VV are un efect limitat asupra rezultatelor ecocardiografice la pacienți ce primesc TRC. Evidențele actuale nu susțin semnificativ efectuarea optimizării AV și VV de rutină la toți pacienții ce primesc TRC.
- Pacing-ul izolat de VS, la pacienții non-stimulodependenți, pare a fi non-inferior pacing-ului biventricular în raport cu ameliorarea endpoint-urilor minore (calitatea vieții, capacitatea de efort și revers-remodelarea VS) și ar putea fi luat în calcul pentru a minimaliza costurile și complexitatea procedurii și pentru a crește longevitatea aparatului. Pacing-ul izolat de VS pare a fi extrem de atrăgător în cazul copiilor și adulților tineri (vezi secțiunea 4.3).
- Este nevoie de trialuri adiționale pentru a determina valoarea reală a pacing-ului multisite de VS.

3.3. Pacienții aflați în fibrilație atrială

Numai pacienții cu FiA permanentă persistentă îndelungată vor fi discutați în acest document. Pentru alte forme de FiA (i.e. paroxistică sau recurentă) ne putem referi la Ghidul ESC din 2010 pentru managementul FiA.^{w145} Există două modalități de a lua în calcul TRC pentru pacienții cu FiA: (i) pacienții cu FiA și IC moderat-severă cu indicație hemodinamică de TRC și (ii) pacienții cu o alură ventriculară rapidă, cu IC sau disfuncție de VS ce justifică o strategie forte de control a frecvenței prin ablație de NAV.

3.3.1 Pacienții cu insuficiență cardiacă, QRS larg și fracție de ejeție redusă

În ciuda lipsei clare a evidențelor din trialuri randomizate și controlate, în care au fost incluși doar 200 de pacienți cu FiA permanentă^{89,90}, 23% din pacienții care au primit TRC erau în FiA într-un registru european de practică clinic și un număr chiar și mai mare ar putea fi eligibili^{w146,w147}. Pacienții aflați în FiA diferă de pacienții aflați în RS întrucât alura ventriculară este neregulată și de regulă mai înaltă. Disfuncția de VS la unii pacienți cu FiA poate fi rezultatul procesului de tahicardiomiopatie, la alții funcția deficitară a VS este rezultatul IC de lungă durată; ambele situații sunt potențial corectabile

prin strategie de control a frecvenței folosind ablație de NAV^{w148-w150}. În final, pacienții cu FiA din studii sunt în general mai în vârstă, mai bolnavi și au mai multe comorbidități și astfel un prognostic mai prost, în comparație cu pacienții aflați în RS, fapt ce s-ar putea reflecta în rezultatele comparate ale efectelor TRC la pacienții cu FiA și la cei cu RS^{91,92}. Back-up de ICD ar trebui luat în calcul la pacienții aflați la risc înalt de moarte subită (vezi secțiunea 3.5).

Insuficiență cardiacă, QRS intrinsec ≥ 120 ms și fracția de ejeție $\leq 35\%$ (Recomandările 1A și 1B)

Singurul trial prospectiv și randomizat cu adevărat dedicat pacienților cu FiA permanentă și IC severă este trialul Multisite Stimulation In Cardiomyopathies AF (MUSTIC)^{90,93}. În timp ce rezultatele analizei intention-to-treat au fost neutre, analiza per-protocol ce a inclus strict pacienții cu un procent de pacing biventricular $>85\%$ a indicat o mică dar semnificativă ameliorare a statusului funcțional la 6 luni și respectiv 1 an de urmărire^{90,93}. În trialul Ablate and Pace in Atrial Fibrillation (APAF)⁸⁹, indicația de TRC a fost primar o indicație de ablație de NAV; în subgrupul de pacienți cu FEVS scăzută, clasă NYHA $\geq III$ și QRS ≥ 120 ms, TRC a redus semnificativ endpoint-ul primar, inclusiv mortalitatea din IC, spitalizările pentru IC sau IC agravată, având de asemenea un efect benefic asupra revers-remodelării de VS. Același lucru a fost observant în trialul Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation (PAVE)⁹⁴. Pentru a depăși lipsa de trialuri controlate și randomizate, unele meta-analize au comparat rezultate pacienților cu TRC și IC moderat-severă aflați în RS cu cele ale celor aflați în FiA^{91,92,95}. În general, aceste studii au arătat că la pacienții cu FiA, modificarea FEVS este similar – sau chiar superioară – însă ameliorările clasei NYHA, testului de mers de 6 minute sau a calității vieții erau semnificativ inferioare. Wilton et al.⁹², a descoperit într-o meta-analiză ce a inclus 7495 de pacienți din 33 de studii observaționale în care 22.5% din pacienți erau în FiA, o mortalitate de toate cauzele mai mare la pacienții cu FiA decât la cei cu RS (10.8 vs 7.1% per an; $P = 0.001$). Riscul de non-răspuns la TRC este mai mare la pacienții cu FiA (34.5 vs 26.7%; $P = 0.01$) iar prezența FiA este de asemenea asociată cu o ameliorare mai mică a scorurilor de calitate a vieții, distanței parcurse la testul de mers de 6 minute și volumului telesistolic al VS. În trialul RAFT⁶², care a inclus pacienți în clasa NYHA II, FiA a fost prezentă la 15% din populație; TRC părea mai puțin eficient la pacienții cu FiA decât la cei în RS în

raport cu reducerea endpoint-ului compozit de mortalitate sau spitalizări pentru IC, însă fără semnificație statistic. În toate aceste studii, comparația a fost îngreunată de dificultatea de a obține un procent de pacing biventricular adecvat la pacienții cu FiA.

Într-adevăr, un determinant major al succesului TRC este eficiența livrării pacing-ului biventricular. Date din registre mari au arătat că un procent de pacing biventricular înalt ($\geq 99\%$) este un necesar pentru TRC de succes și că FiA este un determinant major al pierderii pacing-ului biventricular (vezi de asemenea secțiunea 3.2.2)⁶⁷⁻⁶⁹. Eșecul TRC a fost asociat cu FiA nou-apărută în timpul urmăririi^{w151, w152}. Un aspect particular al pacienților cu FiA este că ritmul de FiA asociat cu o alură ventriculară rapidă și neregularitate poate interfera cu livrarea adecvată a pacing-ului biventricular. Ritmul de FiA aflat în competiție – prin inducerea de bătaie spontan, de tip fuziune sau pseudo-fuziune – poate reduce procentajul de capturi biventriculare reale. O analiză atentă a electrocardiogramei de suprafață este obligatorie, iar în unele cazuri o înregistrare Holter poate fi utilă pentru aprecierea completitudinii capturii biventriculare și pentru excluderea pseudo-fuziunii, pe care algoritmiile aparatului ar putea-o înregistrare ca și bătaie de pacing biventricular⁹⁶. La majoritatea pacienților cu FiA cu conducere AV intact, livrarea unui pacing biventricular adecvat poate obținută numai prin ablație de NAV, iar unii autori indică în mod sistematic ablație de NAV la acești pacienți. Este important de subliniat că folosirea ablației de NAV a fost extremă de variabilă între diferitele studii, variind între 15%⁹⁷ și 100%⁹⁰. Decizia de a efectua ablație de NAV este încă un subiect de dezbatere însă majoritatea studiilor demonstrează un efect benefic de amplificare a efectelor TRC⁹⁸⁻¹⁰². În aceste studii, pacienții cu FiA fără ablație de NAV au avut un răspuns mai prost la TRC decât pacienții cu RS sau cei cu FiA și ablație de NAV. Într-un studiu mare, prospectiv, observațional, Gasparini et al. a demonstrat că, de-a lungul unei perioade de urmărire pe termen lung, combinarea TRC cu ablația de NAV confer ameliorări ale funcției VS, capacității funcționale și capacității de efort (cu aceeași magnitudine observată la pacienții cu RS)¹⁰¹. În schimb, pacienții fără ablație NAV au avut rezultate mai proaste. Într-o analiză sistematică recentă⁹⁹, TRC și ablație de NAV au fost asociate cu o reducere substanțială a mortalității de orice cauză (RR 0.42) și a mortalității cardiovasculare (RR 0.44) și ameliorări ale clasei funcționale NYHA (RR 0.52), în comparație cu TRC fără ablație de NAV. Invers, alte studii^{97, 103-105}, care au arătat ameliorări similare la pacienții aflați în RS

sau FiA, susține o atitudine conservatoare inițială la pacienții cu FiA prin optimizarea tratamentului medicamentos și programarea aparatului de TRC astfel încât să poată fi obținut un procent mai înalt de pacing ventricular, rezervând astfel ablația de NAV doar pentru pacienții a căror alură ventriculară este slab controlată.

În concluzie, utilizarea de rutină a ablației de NAV asigură pacing biventricular adecvat la pacienții cu FiA (**Figura 10**). Beneficiile potențiale trebuie să fie calculate în raport cu riscurile asociate inducerii dependenței de pacing. Ablatie de NAV poate fi efectuată la momentul implantului TRC sau câteva săptămâni după, timp în care se verifică funcționalitatea aparatului și a sondelelor.

În ciuda evidențelor slabe – datorată lipsei de trialuri mari randomizate – opinia majoritară a experților este în favoarea utilității TRC la pacienții cu FiA cu aceleași indicații ca și pentru pacienții în RS, cu condiția ca ablația de NAV să fie adăugată la acei pacienți cu captură biventriculară incompletă ($< 99\%$). Nu există date referitoare la pacienții în clasă NYHA II.

Aceste considerații justifică schimbarea recomandărilor Ghidului de IC din 2012 al ESC de la clasa IIb la clasa IIa^{w81}. Captura biventriculară completă (fie farmacologică sau prin intermediul ablației de NAV) este astfel un deziderat standard de calitate în practica TRC.

Unii experți sunt îngrijorați de paucitatea evidențelor din trialuri randomizate referitoare la beneficiul pacienților cu FiA, și consideră că se subliniază prea mult ideea potrivit căreia mecanismul predominant al TRC este stimularea biventriculară. O mare parte a beneficiului TRC ar putea fi datorat stimulării atrioventriculare mai degrabă decât celei biventriculare, caz în care TRC ar putea fi mai puțin eficient sau ineficient la pacienții cu FiA întrucât nu se poate asigura sincronie atrioventriculară la această categorie de pacienți. Demonstrarea faptului că TRC este sau nu eficientă la pacienții cu FiA ar trebui să ne ofere o viziune mai profundă asupra mecanismelor efectului TRC.

3.3.2 Pacienții cu alură ventriculară necontrolată care sunt candidați pentru ablația de nod atrioventricular

Ablația de NAV și pacing-ul permanent din apexul VD oferă un control înalt eficient al alurii ventriculare și o regularizare a răspunsului ventricular în FiA, ameliorând simptomatologia la pacienți selectați^{w148-2150, w153- w155}. Totuși, dezavantajul este că disincronia de VS poate fi indusă la ~50% din pacienți^{w156}, fapt ce poate fi urmat de agravarea simptomatologiei de IC. TRC poate preveni potențiala disincronie de VS indusă de

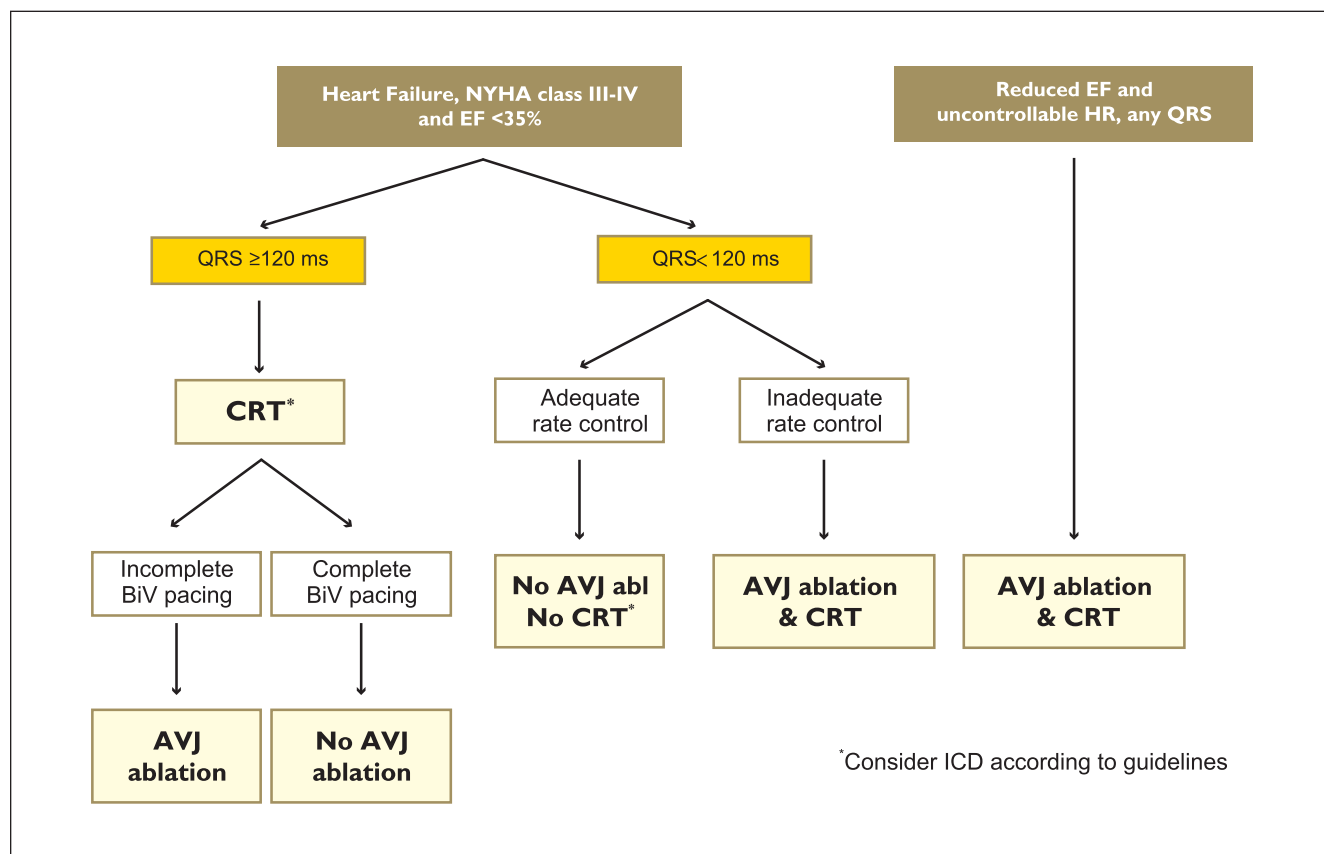


Figura 10. Factori clinici care influențează probabilitatea răspunsului la terapia de resincronizare cardiacă.

pacing-ul de VD și astfel pare o abordare interesantă în cazul pacienților eligibili pentru ablație de NAV datorită alurii rapide a FiA.

Indicații pentru terapia de resincronizare cardiacă (Recomandarea 2)

Trialurile PAVE⁹⁴, Optimal Pacing SITE (OPSITE)¹⁰⁶ și AV Node Ablation with CLS and CRT Pacing Therapy for Treatment of AF (AVAIL CLS/CRT)¹⁰⁵ au arătat că TRC exercită un efect modest dar semnificativ asupra calității vieții, clasei NYHA și FEVS, în comparație cu pacing-ul de VS, la pacienții cu FiA și ablație de NAV și grade variate ale funcției VS. Trialul multicentric, randomizat și prospectiv APAF a inclus 186 de pacienți la care a fost implantat un aparat pentru stimulare de tip TRC sau strict de VD, urmat de ablația de NAV⁸⁹. În timpul urmăririi medii de 20 de luni, TRC a scăzut semnificativ endpoint-ul primar compozit (de mortalitate prin IC, spitalizare datorată IC sau agravarea IC) cu 63% la nivelul întregului grup. Comparativ cu grupul cu pacing izolat de VD, responderii au crescut de la 63 la 83% ($P = 0.003$)¹⁰⁷. Efectele benefice ale TRC au fost similare la 46 de pacienți (25% din total) care aveau FE $\leq 35\%$, clasă NYHA $\geq III$ și o lărgime QRS ≥ 120 , într-

nind astfel cerințele ghidurilor, în comparație cu restul de 140 de pacienți (75% din total) care nu le întruneau ($HR = 0.32$ și 0.41 , respectiv vs pacing de VD).

Există evidențe din trialuri mici randomizate ale unui beneficiu adițional de efectuare a pacing-ului TRC la pacienții cu FEVS redusă care sunt candidație pentru ablație de NAV pentru controlul frecvenței, pentru a reduce spitalizările și pentru a ameliora calitatea vieții. Totuși, calitatea evidențelor este moderată și există discordanțe de opinie între experți. Sunt necesare trialului controlate și randomizate.

Există evidențe slabe cum că TRC este superior pacing-ului de VD la pacienții cu funcție sistolică conservată.

Privind în perspectivă, există o nevoie de trialuri controlate și randomizate mari pentru aprecierea eficacității TRC la pacienții cu FiA permanentă sau persistentă de lungă durată, în termeni de morbiditate și mortalitate. Aceste trialuri ar trebui să compare nu numai TRC în combinație cu tratamentul medicamentos, ci și TRC cu ablație de FiA, care a fost propusă și ar trebui evaluată ca un potențial tratament^{w157,w158}.

Indicația de terapie de resincronizare cardiacă la pacienții cu fibrilație atrială permanentă			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Ref. ^c
1) Pacienții cu IC, QRS larg și FEVS redusă:			
1A) TRC ar trebui luat în considerare la pacienții cu IC cronică, QRS intrinsec ≥ 120 ms și FEVS $\leq 35\%$ care rămân în clasă funcțională NYHA III și IV ambulatorie în ciuda tratamentului medical adecvat, cu condiția de a se putea obține un procent de pacing BiV pe cât de apropiat posibil de 100%.	Ia	B	62, 89-95
1B) Ablația de NAV ar trebui adăugată în cazul pacingului BiV incomplet.	Ia	B	67-69, 90, 96-105
2) Pacienții cu alură ventriculară necontrolată care sunt candidați la ablația de NAV. TRC ar trebui luat în considerare la pacienții cu FEVS redusă care sunt candidați la ablația de NAV în vederea controlului de frecvență.	Ia	B	89, 94, 105-107
AV = atrioventricular; BiV = biventricular; TRC = terapie de resincronizare; IC = insuficiență cardiacă; ICD = cardioverter defibrilator implantabil; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; NYHA = New York Heart Association.			
^a Clasa de recomandare; ^b Nivelul de evidență; ^c Referință(e) ce susțin(e) recomandarea(ărele). ^d În general pacienții nu ar trebui să fie implantați în cursul internării pentru IC acută decompensată. La astfel de pacienți, tratamentul medical indicat de ghid ar trebui optimizat iar pacientul revăzut în policlinică după stabilizare. Se știe însă că acest lucru nu este întotdeauna posibil.			

3.4 Pacienții cu insuficiență cardiacă și indicații convenționale de pacemaker

Pentru pacienții cu pacemakere convenționale care dezvoltă IC, upgrade-ul de la VVI sau DDD la aparate de tip TRC reprezintă un segment important din populația implantată cu TRC, între 23-28% din implanturile TRC din diferite registre^{108, w146}. Indicația TRC *de novo* la pacienții cu bradicardie convențională este momentan subiect de discuție. Contrar Ghidurilor de IC recente ale ESC din 2012^{w181}, există recomandări separate pentru aceste două situații.

3.4.1 Pacienții cu indicație de upgrade de la pacemaker convențional sau defibrilator/cardioverter implantabil al aparat de resincronizare cardiacă

Studii anterioare au arătat clar că pacing-ul apical de VD poate avea efecte negative asupra structurii și funcției cardiace^{w156, w159}. Mai mult, diferite trialuri clinice au arătat că există o corelație pozitivă între procentul de pacing de VD și apariția efectelor adverse^{w17, w160- w162}.

Upgrade-ul de la pacemaker convențional sau defibrilator/cardioverter implantabil (Recomandarea 1)

Beneficiul adițional al pacing-ului biventricular ar trebui luat în calcul la pacienții care necesită pacing permanent sau frecvent de VD pentru bradicardie, care au IC simptomatică și FEVS scăzută. Deși lipsesc momentan trialurile mari, prospective, randomizate care să se refere specific la problema upgrade-ului la TRC, rezultatele a patru mici trialuri randomizate sunt încurajatoare (**Tabelul 14**)¹⁰⁸⁻¹¹¹. Toate au avut un design de tip crossover, în care o perioadă de 2-6 luni de TRC a fost comparată cu o perioadă de 2-6 luni de pacing de VD. Pacienții aveau indicații convenționale de bradicardie (majoritatea BAV complet permanent), simptome severe de insuficiență cardiacă (majoritatea în clasele NYHA III sau IV) și FEVS scăzute (majoritatea $<40\%$). În timpul fazei de TRC a studiului pacienții au demonstrat ameliorări clinice subiective semnificati-

ve, mai puține spitalizări și o funcție cardiacă ameliorată în comparație cu faza de pacing de VD a studiului.

Rezultatele de mai sus sunt concordante cu cele găsite în șapte mici studii observaționale¹¹²⁻¹¹⁸, în care pacienții au efectuat upgrade la TRC datorită agravării simptomelor severe de IC și deteriorării funcției cardiace la mai multe luni sau ani după pacing-ul de VD pentru bradicardie (**Tabelul 14**). La momentul procedurii de upgrade, aproape toți pacienții erau în clasele NYHA III sau IV și aveau FEVS $<35\%$. În comparație cu perioada de dinainte de upgrade-ul la TRC, acești pacienți au demonstrat o ameliorare clinică subiectivă substanțială în timpul urmăririi ulterioare de 1-20 de luni, au avut mai puține spitalizări și au dovedit o funcție cardiacă ameliorată.

În final, cinci studii au comparat rezultatele clinice ale pacienților care au primit upgrade la TRC cu cei care au primit un implant TRC *de novo* pentru indicații convenționale^{47, 119-122}. Caracteristicile bazale ale celor două grupuri erau în mod rezonabil similar. În timpul urmăririi ulterioare de 3-38 de luni, pacienții cu upgrade au arătat ameliorări similar cu cele ale pacienților *de novo* (**Tabelul 14**). În particular, European CRT Survey¹⁰⁸, a comparat 692 de upgrade-uri cu 1675 de proceduri *de novo* din 141 de centre din Europa, arătând că nu au existat diferențe semnificative ale rezultatelor clinice, mortalității (**Figura Web 11**) sau ratelor de complicații între implanturile de tip upgrade și *de novo*.

Upgrade-ul la TRC este asociat cu o rată mai mare de complicații, care a fost de 18.7% într-un recent trial mare prospectiv^{w163}. Decizia de upgrade ar trebui astfel să fie luată după o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu (vezi de asemenea secțiunea 5, Complicații).

În ciuda lipsei de trialuri mari randomizate, există suficiente evidențe și un consens general cum că, la pacienții stimulați pentru indicații de bradicardie convenționale care în timpul urmăririi dezvoltă simptomatologie severă de IC și au FEVS deprimare, upgrade-ul la pacing de tip TRC va reduce probabil spitalizările și

Tabelul 14: Sumar al evidențelor pentru upgrade de la pacemaker convențional sau defibrilator/cardioverter implantabil la aparate pentru terapie de resincronizare cardiacă

Studii	Nr. de pacienți	Echo, DTS (%)	Echo, FEVS (%)	Scoruri QoL (%)	Clasa NYHA (%)	Rezultat clinic
Trialuri clinice randomizate, design de tip cross-over, upgrade la TRC vs. VD						
Hojer ¹¹⁰	10	-2	-	Ameliorat	-	Preferința pacientului: 90% TRC (P = 0.01)
Leclercq ¹⁰⁸	32	-4	0	-44	-16	Mai puține spitalizări (4 vs. 17, P = 0.001)
Van Gerloep ¹¹¹	36	-9	+18	-10	-16	Responderi, relevant clinic: 53%
Delnoy ¹⁰⁹	40	-31	+30	-19	-26	-
Total	118	-6	+17	-22	-18	-
Studii observaționale, post upgrade la TRC vs. pre-TRC						
Leon ¹¹⁵	20	-8	+44	-33	-29	Mai puține spitalizări: -81%
Baker ¹¹²	60	-	+26	-31	-29	-
Valls ¹¹⁷	14	-8	+17	-	-24	-
Eldadah ¹¹³	12	-	+16	-	-	-
Shimano ¹¹⁶	18	-	+23	-	-35	Mai puține spitalizări: -81%
Laurenz ¹¹⁴	38	-5	+41	-68	-36	Responderi, relevant clinic: 84%
Vatankulu ¹¹⁸	26	-13	+18	-	-	-
Total	188	-7	+28	-43	-31	-
Studii controlate, upgrade la TRC vs. TRC de novoa						
Marai ¹²¹	25 vs. 73	-1 vs. -1	+1 vs. +1	-	-0.3 vs. -0.7	Clasa NYHA $\geq$ I: 76 vs. 42% (P = 0.01)
Foley ¹¹⁹	58 vs. 336	-	+10 vs. +4	Similar	Similar	Responderi: 47 vs. 46% Mortalitate: 27 vs. 26%
Paparella ¹²²	39 vs. 43	-	+10 vs. +8	-	-1.2 vs. -1.1	Spitalizări: -81 vs. -77% Non-responderi: 9 vs. 10%
Frohlich ¹²⁰	70 vs. 102	-7 vs. -6	+10 vs. +10	-	-	Clasa NYHA $\geq$ I: 53 vs. 51% Responderi: 56 vs. 56%
EU survey ⁴⁷	692 vs. 1675	-	-	-	-1.0 vs. -1.0	La 1 an de urmărire: mortalitate similar (8.6 vs. 7.9%), spitalizări (23 vs. 27%), calitatea vieții ameliorată (27 vs. 20%) și complicații (11 vs. 10%)
Total	884 vs. 2229	-	-	-	-	-

*Diferențe în raport cu nivelul bazal.

TRC = terapie de resincronizare cardiacă; DTS = diametru telesistolic; FEVS = fracție de ejeție; ICD = defibrilator/cardioverter implantabil; NYHA = New York Heart Association; PM = pacemaker; QoL = calitatea vieții; VD = ventriculul drept.

le va ameliora simptomatologia și performanța cardiacă. Totuși calitatea evidențelor este moderată iar cercetările ulterioare foarte probabil vor avea un impact important asupra încrederii noastre în estimarea efectului și ar putea chiar să modifice estimarea. Mai mult, riscul de complicații este mai mare la procedurile de upgrade decât la procedurile primare de implant.

3.4.2 Resincronizarea cardiacă *de novo* la pacienții cu indicații convenționale de pacing anti-bradycardic (Recomandarea 2)

Trialuri randomizate mici au sugerat că pacienții cu disfuncție moderat-severă de VS ar putea beneficia din TRC în loc de pacing convențional apical de VD (**Tabelul 15**)¹²³⁻¹³⁰. În general, endpoint-urile primare ale acestor trialuri erau endpoint-uri hemodinamice surogate. În timp ce aceste trialuri au confirmat cu certitudine că pacing-ul cronic de VD induce o deteriorare progresivă și susținută a funcției VS și că acest proces advers de remodelare este prevenit de pacing-ul TRC,

nu se cunoaște încă dacă acest lucru se poate transpune în răspuns clinic mai bun datorită lipsei de date de urmărire clinică pe termen lung. Yu et al. au comparat pacing-ul apical de VD și TRC într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb¹³⁰. În mod surprinzător, 50% din populația studiată avea disfuncție de nod sinusal, care este în mod tipic o situație cu contra-indicație de pacing permanent de pacing de VD. TRC a prevenit reducerea FEVS și creșterea volumului telesistolic al VS observată după 1 an de pacing apical de VD. Nu s-au observat diferențe semnificative în endpoint-urile clinice ale celor două grupuri. Aceleași lucruri au fost observate la urmărire pe 2 ani¹²⁴. Trialul PREventing VENTricular Dysfunction in Pacemaker Patients Without Advanced Heart Failure (PREVENT-HF)¹²⁹, a desemnat în mod aleator 108 pacienți cu bloc atrioventricular de grad înalt spre TRC sau pacing de VD cu sau fără support de defibrilare, și a arătat că nu există avantaj prin TRC în termeni de remodelare a VS la 12

Tabelul 15: Sumar al evidențelor din trialuri controlate și randomizate ale implantării de novo de TRC comparată cu pacing-ul apical de VD la pacienții cu indicație convențională de pacing antibradicardic						
Studii	Nr. de pacienți	Echo, DTS (%)	Echo, FEVS (%)	Scoruri QoL (%)	Clasa NYHA (%)	Rezultat clinic
Pacienți cu disfuncție sistolică moderată/severă, TRC vs. VD						
HOBIPACE ¹²⁷	30	-9	+22	-19	-24	Preferința pacienților: 67% TRC, 7% VD (P = 0.0002)
COMBAT ¹²⁸	60	-24	-21	-47	-24	Agravarea IC sau spitalizări: 3 vs. 8 pacienți
BLOCK HF ^{125, 126}	691	-	-	-	-	Reducere semnificativă, cu 28% a endpoint-ului primar de mortalitate, îngrijiri de urgență pentru IC, și creșterea VTSVS
Pacienți cu funcție sistolică conservată, TRC vs. VD						
Albertsen ¹²³	50	-	+5	-	-17	-
PACE ^{124, 130}	177	-22	+13	Fără diferențe	-	Spitalizări pentru IC: 6 vs. 7% (ns)
PREVENT-HF ¹²⁹	108	-5	+7	-	-	Agravarea IC: 6 vs. 14% (ns)
TRC = terapie de resincronizare cardiacă; VTSVS = volumul telesistolic al ventriculului stâng; ICD = defibrilator/cardioverter implantabil; NYHA = New York Heart Association; PM = pacemaker; QoL = calitatea vieții; VD = ventriculul drept; ns = nesemnificativ.						

luni. Au existat puține evenimente clinice cu un trend în favorarea TRC. În trialul Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block (BLOCK HF)^{125,126}, 691 de pacienți cu bloc AV și disfuncție sistolică au fost desemnați aleator spre TRC sau pacing de VD cu sau fără support de defibrilare și urmăriți în medie 37 de luni. Endpoint-ul primar, un compozit de mortalitate și prezentări în serviciile de urgență pentru IC sau o creștere de 15% în volumul telesistolic al VS a fost semnificativ ameliorat la pacienții atribuiți brațului de TRC. Într-o analiză secundară, spitalizările au fost cu 30% iar mortalitatea cu 17% mai mici în brațul cu TRC, deși numai spitalizările au obținut semnificație statistică. Complicațiile legate de sonda de VS s-au produs la 6.5% din cei desemnați spre TRC. Sunt așteptate rezultatele trialului Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (BIOPACE) aflat în desfășurare^{w164} care are un design similar.

Există evidențe din ce în ce mai multe că implantul TRC de novo ar putea reduce spitalizările pentru IC, ameliora calitatea vieții și reduce simptomele de IC la pacienții cu istoric de IC, funcție cardiacă deprimată și indicație de pacing pentru bradicardie. Beneficiul ar

trebui cântărit împotriva ratei adăugate de complicații și a costurilor aparatelor de TRC precum și a vieții mai scurte a bateriei în cazul acestora. Calitatea evidențelor este modestă iar cercetările ulterioare probabil vor avea un impact important asupra încrederii noastre în estimarea efectului și ar putea chiar să schimbe estimarea.

Perspective clinice:

- Datorită heterogenității studiilor publicate, este dificil de identificat populația stimulată pentru bradicardie care ar putea beneficia din upgrade-ul la TRC. În general totuși, se pare că pacienții care ar putea beneficia sunt aceia care – timpuriu sau tardiv după pacing-ul permanent convențional de VD – au o deteriorare a funcției VS (i.e. reducerea semnificativă a FEVS <35%), simptome relevante agravate de IC și spitalizări pentru IC, în couda unei terapii medicamentoase optime. Datorită lipsei de evidențe de înaltă calitate, indicația de upgrade la TRC rămâne în mare parte individuală.
- Upgrade-ul tardiv după apariția IC pare să asigure un beneficiu similar implantului *de novo* la pacienții cu funcție cardiacă inițial prezervată.

Indicații de terapie de resincronizare cardiacă prin upgrade sau "de novo" la pacienții cu indicații de pacemaker convențional și insuficiență cardiacă			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Ref. ^c
1) Upgrade de la PM convențional la ICD. TRC este indicată la pacienții cu IC și FEVS ≤35% și procent mare de pacing ventricular care rămân în clasă funcțională NYHA III sau IV ambulatorie în ciuda tratamentului medical adecvat ^d .	I	B	47, 108-122
2) Terapia de resincronizare cardiacă de novo. TRC ar trebui luată în considerare la pacienții cu IC, FE redusă și la care se așteaptă un procent ridicat de pacing ventricular pentru a reduce riscul de agravare a IC.	IIa	B	123-130
TRC = terapie de resincronizare; IC = insuficiență cardiacă; ICD = cardioverter defibrilator implantabil; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; PM = pacemaker; NYHA = New York Heart Association.			
^a Clasa de recomandare; ^b Nivelul de evidență; ^c În general pacienții nu ar trebui să fie implantați în cursul internării pentru IC acută decompensată. La astfel de pacienți, tratamentul medical indicat de ghid ar trebui optimizat iar pacientul revăzut în policlinică după stabilizare. Se știe însă că acest lucru nu este întotdeauna posibil.			

Tabelul 16: Probabilitatea tratamentului optim la pacienții cu disfuncție de ventricul stâng (dintr-o metaanaliză a 12 trialuri controlate și randomizate)¹³¹

Terapie	Toate studiile		IC clasa III sau IV NYHA	
	Mortalitatea totală (%)	Probabilitatea tratamentului optim	Mortalitatea totală (%)	Probabilitatea tratamentului optim
Medical	14.0	0	13.7	0
TRC	10.3	0.14	10.5	0.27
ICD	10.6	0.10	12.2	0.08
TRC + ICD	9.1	0.75	9.7	0.62

TRC = terapie de resincronizare cardiacă; IC = insuficiență cardiacă; ICD = defibrilator/cardioverter implantabil; NYHA = New York Heart Association.

Astfel, o strategie de pacing convențional anti-bradicardic inițial, cu upgrade ulterior în caz de agravare a simptomelor pare rezonabilă.

- La pacienții luați în calcul pentru implantul *de novo*, este important de apreciat în ce grad tabloul clinic este secundar bradiaritmilor subiacente mai degrabă decât disfuncției de VS. Acest lucru este adesea greu de apreciat.
- În cadrul procesului decizional între TRC prin upgrade și TRC *de novo* în loc de pacing convențional de VD, medicii ar trebui să ia în calcul rata adăugată de complicații aferentă unui sistem bi-ventricular mai complex, durata mai scurtă a bateriei în cazul aparatelor de TRC și deci nevoia de înlocuire mai precoce a generatorului de puls, precum și costurile adiționale. Vezi de asemenea secțiunea 5, Complicații.

3.5 Suportul de defibrilare/cardioversie la pacienții cu indicație de terapie de resincronizare cardiacă

3.5.1 Beneficiul adăugării terapiei de resincronizare cardiacă la pacienții cu indicație de defibrilator/cardioverter implantabil (Recomandarea 1)

Cinci trialuri mari randomizate au comparat efectele CRT-D cu ICD izolat și au arătat un avantaj pentru CRT-D în termeni de supraviețuire, morbiditate și reducerea simptomatologiei^{50,53,54,60,62}. Astfel, când un ICD este recomandat în prevenția secundară sau primară a morții subite, conform cu ghidurile actuale la care ne referim^{w69}, este recomandată adăugarea de TRC pentru ameliorarea simptomelor, toleranței la efort și funcției cardiace și pentru a reduce spitalizările la pacienții cu IC cronică simptomatici aflați sub terapie medicamentoasă optimă, cu FEVS ≤35% și cu BRS complet, conform cu recomandările raportate la secțiunile 3.2 și 3.3 ale acestor Ghiduri.

3.5.2 Beneficiul adăugării suportului pentru defibrilare/cardioversie la pacienții cu indicație de terapie de resincronizare cardiacă (Recomandarea 2)

Deși motivul teoretic pentru adăugarea unui ICD la CRT este clar – pentru a reduce riscul de moarte aritmică – beneficiul pe supraviețuire al CRT-D în raport cu CRT-P este încă un subiect de discuție, majoritar datorită faptului că nu au fost gândite trialuri controlate și randomizate care să compare aceste tratamente.

COMPANION a avut trei brațe de studio – terapie medicamentoasă optimă, CRT-P și CRT-D – însă nu a fost astfel gândit încât să compare CRT-D cu CRT-P⁵⁵. Numai CRT-D a fost asociat cu o scădere semnificativă a mortalității la 1 an, în comparație cu terapia medicamentoasă optimă ($P = 0.003$), în timp ce reducerea riscului relative de 24% din brațul de CRT-P nu a fost decât marginal semnificativă statistic ($P = 0.059$). Moartea cardiacă subită a fost semnificativ redusă doar de către CRT-D, în comparație cu terapie medicamentoasă optimă, pe perioada a 16 luni de urmărire. Studiile care au comparat CRT-P cu terapia medicamentoasă optimă, nu au arătat o reducere a riscului de moarte cardiacă subită sub CRT-P^{52,56}. CARE-HF, care a avut o perioadă de urmărire de 29 de luni, a fost primul studio care a arătat o reducere a mortalității totale prin TRC, în comparație cu controlul, însă fără scăderea semnificativă a riscului de moarte subită cardiacă⁵⁶. Totuși, în extensia studiului, pe o perioadă de urmărire de 37.4 luni⁴⁶, a existat o reducere semnificativă cu 5.6% a riscului absolut de moarte subită. Rezultate implică faptul că, deși riscul de deces prin IC este scăzut instantaneu de TRC, reducerea riscului de moarte subită cardiacă (MSC) evoluează într-un ritm mult mai lent. Este foarte probabil ca reducerea riscului de MSC prin CRT să fie direct proporțională cu gradul de revers-remodelare.

Într-o metaanaliză recentă⁵⁷, care a cuprins practice toate trialurile publicate despre TRC, sa observant că beneficiul pe mortalitate al TRC a derivate majoritar din reducerea mortalității prin IC. Totuși, grupurile de

TRC și respective de control nu au diferit semnificativ prin riscul lor de moarte subită (12 trialuri, 175 de evenimente la 3592 de pacienți; RR 1.04; 95% CI 0.77-1.41). O altă metaanaliză¹³¹, efectuată folosind abordare Bayesiană, care a inclus 12 studii (însă nu REVERSE, MADIT-CRT sau RAFT) a cuprins 8307 pacienți și 1636 evenimente, și nu a reușit să demonstreze superioritatea CRT-D în raport cu CRT-P. Abordarea Bayesiană modelează efecte multivariate pentru trialuri multi-grup oferind astfel o calitate metodologică superioară în raport cu metaanalizele precedente. Combinarea terapiei prin CRT și ICD a redus numărul de decese cu o treime, în comparație cu terapia medicamentoasă izolată [OR 0.57; 95% CI 0.40-0.80], însă nu a ameliorat suplimentar supraviețuirea în comparație cu terapiile de ICD (OR 0.82; 95% CI 0.57-1.18) sau CRT (OR 0.85; 95% CI 0.60-1.22) izolate. În concluzie, evidențele din trialuri controlate și randomizate sunt prea puține pentru a susține superioritatea combinării CRT și ICD în raport cu CRT izolat. Totuși, analiza Bayesiană, bazată pe o analiză extrapolată, sugerează că este probabil ca terapia combinată să fie cea mai bună opțiune (probabilitate de 75% în analiză) (Tabelul 16).

Selectarea terapiei de resincronizare cardiacă cu suport de defibrilare sau a terapiei de resincronizare cardiacă strict cu support de pacemaker

Există motive pentru implantarea preferențială de CRT-D-uri la pacienții asimptomatici sau puțin simptomatici. Pacienții în clasă NYHA I-II sunt mai tineri, au mai puține comorbidități și au o proporție mai mare de morți subite cardiace vs. morți non-subite cardiace. În trialul Sudden Cardiac Death in Heart Failure (SCD-HeFT)^{w165}, o analiză de subgrup a arătat un beneficiu

mai mare al ICD la pacienții clasă NYHA II decât la cei în clasă NYHA III. Reducerea relativă semnificativă de 46% a mortalității totale pentru grupul de ICD ca și prevenție primară a fost izolată la nivelul pacienților aflați în clasă NYHA II (reprezentând 70% din pacienți) și nu a putut fi demonstrată și la pacienții aflați în clasă NYHA III. Beneficiul posibil pe supraviețuire conferit de CRT-D în clasele NYHA I-II trebuie cântărit în raport cu riscul complicațiilor legate de implantul de ICD, în special malfunția de sondă și șocurile inadecvate^{w166,w167}. Pentru pacienții aflați în IC terminal trebuie evaluată situația individuală a pacientului atunci când se ia în calcul CRT-D. În studiul COMPANION, 217 din 1520 de pacienți erau în clasă NYHA IV la momentul inițial^{w110}. Atât CRT-D cât și CRT-P au ameliorat endpoint-ul primar de timp până la deces de orice cauză și spitalizările de toate cauzele. În brațele de terapie medicamentoasă, CRT-P și CRT-D, de-a lungul a 2 ani au murit subit cardiac 25, 16 și respective 9% din pacienți. Timpul până la decesul subit cardiac a fost prelungit strict prin CRT-D (P = 0.039) însă nu a diferit semnificativ între brațele de CRT-P și CRT-D (P = 0.07). Astfel, CRT-D este benefic în toate stadiile bolii, dar beneficiul pare relativ mic în IC terminală, în care motivul principal al alegerii unui anumit device este legat de ameliorarea calității vieții și reducerea spitalizărilor pentru IC și a deceselor.

În trialul MADIT-II, stratificarea riscului pentru prevenția primară prin ICD la pacienții ischemici a indicat cinci factori clinici predictivi ai mortalității totale în grupul de control, aceștia fiind astfel și predictor au unui potențial beneficiu redus din ICD. Aceștia au fost clasa NYHA ≥II, vârsta ≥70 de ani, BUN ≥26 mg/dl, QRS ≥120 ms și FiA^{w168}. S-a raportat recent beneficiul

Indicații de cardioverter defibrilator implantabil concomitent (terapie de resincronizare cardiacă și defibrilator)			
Recomandări	Clasa	Nivelul	Ref.c
Când se are în plan implantul unui ICD ^d , se recomandă un aparat de tip CRT acolo unde este indicat.	I	A	50,53,54,60,62 (vezi de asemenea secțiunile 3.2 și 3.3)
Când se are în plan implantul unui aparat de tip CRT, implantarea unui aparat de tip CRT-D ar trebui luată în calcul la pacienții cu anumite situații clinice (listate în Tabelul 17 în ghidul complet).	IIa	B	46,55,57,131
CRT = terapie de resincronizare cardiacă; CRT-D = CRT și defibrilator; CRT-P = CRT și pacemaker; ICD = cardioverter defibrilator implantabil. ^a Clasa de recomandare; ^b Nivelul de evidență; ^c Referință(e) ce susțin(e) recomandarea(ările). ^d Conform ghidurilor actuale de ICD, vezi addenda la Ghidurile de pe web, referința w69.			

Tabelul 17: Orientare clinică pentru alegerea terapiei de resincronizare cardiacă cu pacemaker sau terapiei de resincronizare cardiacă cu defibrilator în profilaxia primară

Factori în favoarea CRT-P	Factori în favoarea CRT-D
Insuficiență cardiacă avansată	Speranța de viață >1 an
Insuficiență renală severă sau dializă	Insuficiență cardiacă stabilă, NYHA II
Alte comorbidități majore	Boală cardiacă ischemică (scor de risc MADIT mic sau intermediar)
Fragilitate	Lipsa comorbidităților
Cașexie	
CRT-D = terapie de resincronizare cardiacă și defibrilator; CRT-P = terapie de resincronizare cardiacă și pacemaker; MADIT = Multicenter Automatic Defibrillator Trial; NYHA = New York Heart Association	

din ICD la 8 ani^{w169}. Pacienții cu risc mic (0 factori de risc) și intermediari (1-2 factori de risc) au demonstrat o probabilitate de supraviețuire semnificativ mai mare la urmărire pe 8 ani atunci când au fost tratați prin ICD, în comparație cu terapia non-ICD (75 vs. 58%; $P = 0.004$ și respectiv 47 vs. 31%; $P = 0.001$). Prin contrast, la pacienții cu risc înalt (3 sau mai mulți factori de risc) nu a existat o diferență semnificativă în supraviețuirea la 8 ani între subgrupurile de ICD și non-ICD (19 vs. 17%).

Cost-eficiența CRT-P sau CRT-D în comparație cu terapia medicamentoasă optimă a fost evaluată în multiple studii, luând în considerare diferite orizonturi de timp și folosind diferite presupuneri/contexte de modelare^{w170}. Pe perioada întregii vieți și în comparație cu terapia medicamentoasă optimă, CRT-D este încă o terapie cost-eficientă, sub pragul de 50000\$ *per quality-adjusted life year* (QALY) în SUA^{w170}. Analize extinse ale cost-eficienței au fost efectuate în trialurile COMPANION și CARE-HF^{w171,w172}. În COMPANION, datele intention-to-treat au fost modelate pentru a estima cost-eficiența CRT-D și CRT-P în comparație cu terapia medicamentoasă optimă în raport cu o durată a episodului de tratament de 7 ani. Pe o perioadă de urmărire de 2 ani, costurile spitalizărilor au fost reduse cu 29% și 37% pentru CRT-D și respective CRT-P. Pe baza unei analize ce ia în calcul un timp de tratament de 7 ani, cost-eficiența aditivă per an de viață câștigat a fost de 46700\$ pentru CRT-D și respectiv 28100\$ pentru CRT-P. Mai mult, costurile additive per QALY pentru CRT-D și CRT-P au fost de 43000\$ și respective 19600\$. În trialul CARE-HF, pe perioada unei urmăriri medii de 29,4 luni, analiza cost-eficienței a demonstrat că în comparație cu terapia medicamentoasă, CRT-P a fost asociat cu o cost-eficiență aditivă de 19319€ per QALY câștigat și de 43596€ per an de viață câștigat. Trialul REVERSE oferă date asupra cost-eficienței la pacienții aflați în clasele funcționale NYHA I-II^{w173}. În baza datelor de la 262 de pacienți din cohort europeană a acestui trial, analiza a demonstrat că TRC este o terapie cost-eficientă la pacienții cu simptome ușoare de IC, arătând o cost-eficiență aditivă de 14278€ per QALY câștigat.

Perspective clinice:

- Evidențele din trialurile controlate și randomizate sunt insuficiente pentru a demonstra superioritatea combinării CRT și ICD în comparație cu CRT izolat. Datorită potențialului beneficiu suplimentar pe supraviețuire ale CRT-D în comparație cu CRT-P, opinia prevalent printre membrii acestui grup de lucru este în favoarea superiorității CRT-D în termeni de mortalitate totală și moarte subită cardiacă. Totuși, este nevoie de evidențe din trialuri înainte ca un nou tratament să fie utilizat de rutină. În absența superiorității demonstrate de trialuri și a beneficiului mic pe supraviețuire, acest grup de lucru este de părere că nu se pot compune recomandări stricte, și preferă să ofere mai degrabă un ghidaj referitor la selectarea pacienților pentru CRT-D sau CRT-P, în baza situației clinice de ansamblu, a complicațiilor legate de aparat și a costului (Tabelele 17 și 18).

4. INDICAȚII DE PACING ÎN SITUAȚII SPECIALE

4.1 Pacing-ul în infarctul miocardic acut

Incidența blocului AV nou-debutat la pacienții cu infarct cu supradenivelare de segment ST a scăzut în era reperfuziei de la 5-7% în era terapiei trombolitice la 3.2% în era intervențiilor percutane primare^{132,w174-w179}. Blocul AV de grad înalt, asociat cu infarctul de perete inferior, este localizat suprahissian la 90% dintre pacienți^{w180,w181}. Blocul AV de grad înalt asociat cu infarctul de perete anterior este mai adesea localizat sub nodul AV^{w181}. Blocul AV ce complică infarctul miocardic acut cel mai adesea se rezolvă de la sine spontan în câteva zile sau săptămâni¹³³⁻¹³⁶, numai 9% din acești pacienți necesitând pacing permanent¹³². Pacienții cu bloc AV au o mortalitatea intraspitalicească și la 30 de zile mai mare decât cei cu conducere AV conservată, indiferent de localizarea infarctului¹³³. Totuși la 30 de zile după infarct, procentele de mortalitate la pacienții cu și fără bloc AV sunt egale, indicând faptul că ambele grupuri de pacienți au același prognostic pe termen lung¹³².

Tabelul 18: Rezultate comparative ale terapiei de resincronizare cardiacă cu defibrilator vs. terapiei de resincronizare cardiacă cu pacemaker în prevenția primară

	CRT-D	CRT-P
Reducerea mortalității	Nivel similar de evidență dar CRT-D ușor superior	Nivel similar de evidență dar CRT-P ușor inferior
Complicații	Mai multe	Mai puține
Costuri	Mai ridicate	Mai scăzute

CRT-D = terapie de resincronizare cardiacă și defibrilator; CRT-P = terapie de resincronizare cardiacă și pacemaker.

Indicații de pacing permanent			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Ref. ^c
1) În situația rară în care blocul AV devine permanent, pacingul cardiac este indicat cu aceleași recomandări ca în secțiunea 2.1.	I	C	-
2) Pacingul cardiac nu este indicat după rezoluția blocului AV de grad înalt sau complet ce complică faza acută a infarctului miocardic.	III	B	132-136

AV = atrioventricular; ^a Clasa de recomandare; ^b Nivelul de evidență; ^c Referință(e) ce susțin(e) recomandarea(ă)le.

Tulburările de conducere intraventriculară apar mai frecvent în cazul infarctelor anterioare sau anteroseptale ca și rezultat al vascularizației caracteristice^{w177,w182}. Pacienții cu bloc AV ce complică infarctul anterior și aceia cu tulburări de conducere intraventriculare nou-debutate, au o mortalitate extremă de ridicată (de până la 80%) datorită necrozei miocardice extensive^{w182}. Chiar dacă blocurile AV tranzitorii de grad II tip Mobitz 2 și de grad III, asociate cu BRS nou-debutat au fost istoric considerate indicații de pacing cardiac – chiar și în absența documentării apariției tardive a blocului AV – nu există evidențe ale beneficiului acestei strategii^{135,w183}.

Perspective clinice:

- Blocul AV ce complica infarctul miocardic acut cel mai adesea se rezolvă de la sine spontan în 2-7 zile. Pacing-ul cardiac permanent nu influențează prognosticul acestor pacienți și astfel nu este recomandat.
- La pacienții cu infarct miocardic anterior, complicat cu BRS nou-debutat și bloc AV tranzitor, mortalitatea pe termen scurt și lung este înaltă indiferent de pacing-ul permanent. Nu există evidențe că pacing-ul cardiac ameliorează situația. Din moment ce acești pacienți adesea au IC și disfuncție sistolică severă, este opinia acestui grup de lucru că pare mai degrabă potrivită evaluarea indicației de CRT-D, decât evaluarea pentru pacing antibradicardic convențional (vezi secțiunea 3.1).

4.2 Pacing după chirurgia cardiacă, implantarea de valvă aortică transcater și transplantul cardiac

Bradi aritmiile nu sunt neobișnuite după chirurgia cardiacă, implantarea de valvă aortică transcater (TAVI) și transplantul cardiac. Unele bradiaritmii sunt tranzitorii și se rezolvă în primele zile post-chirurgical, altele persist iar pacing-ul permanent trebuie să fie luat în calcul cu aceleași recomandări ca și pentru pacienții neoperați. Întrebarea clinic importantă în managementul bradiaritmilor post-operatorii este legată de durată rezonabilă de timp pentru a permite recuperarea conducerii AV sau a funcției nodului sinoatrial după chi-

urgie înainte a decide implantul unui pacemaker permanent.

Chirurgia cardiacă

Blocul AV apare în 1-4% din cazuri după chirurgia cardiacă, la aproximativ 8% după procedure valvulare repetate și la 20-24% din intervențiile pentru stenoză aortică calcificată sau înlocuire de valvă tricuspidă^{w184-w188}. Disfuncția de nod sinusal se poate produce după by-pass-ul aorto-coronarian, atriotomia laterală dreaptă sau alte aborduri transseptal superioare ale valvei mitrale^{w185,w186}. În practica clinică, o perioadă de observare de 5-7 zile este de regulă aplicată înainte de implantarea unui pacemaker permanent^{w185}, pentru a permite regresia bradiaritmilor tranzitorii. Totuși recuperarea se poate produce și mai târziu. În timpul urmăririi sunt stimulo-dependenți cam 30-40% din cei implantați pentru disfuncție de nod-sinusal și între 65 și 100% dintre cei implantați pentru bloc AV^{w185,w189}. În caz de bloc AV complet care se produce în primele 24 de ore după chirurgia de valvă aortică sau mitrală și persistă peste 48 de ore, rezoluția în următoarele una sau două săptămâni este improbabil și implantarea mai precoce a unui pacemaker poate fi luată în calcul pentru a reduce perioada intraspitalicească post-operatorie^{w190,w191}. Aceeași abordare pare rezonabilă pentru blocul AV cu ritm de scăpare lent^{w185}.

Implantarea de valvă aortică transcater

Într-o analiză sistematică^{w192}, ce a inclus serii retrospective și registre, inclusiv 2037 de pacienți din Europa și America de Nord, incidența media a implanturilor de pacemaker secundar TAVI a fost de 14.2% (plajă 0-34%; mediana 9.7%); a fost de 20.8% (plajă 9.3-30.0%) în cinci studii folosind proteza CoreValve și 5.4% (plajă 0-10.1%) în șase studii cu proteza Edwards-Sapien. Într-un registru multicentric^{w193}, o treime din pacienții ce urmau procedure de implantare de valvă aortică transcater de tip CoreValve au necesitat un pacemaker în primele 30 de zile. În majoritatea cazurilor pacemaker-ul a fost implantat în primele 5 zile și, în trei din opt studii, în primele 24 de ore. Există puține evidențe ale recuperării secundare blocului AV complet^{w192}. Blocul major de ramură stângă nou apărut și persistent este o

Pacingul după chirurgia cardiacă, implantarea de valvă aortică transcater și transplantul cardiac		
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
1) Blocul AV de grad înalt sau complet după chirurgia cardiacă și TAVI. O perioadă de observare clinică de până la 7 zile este indicată pentru a evalua dacă tulburarea de ritm este tranzitorie și se rezolvă. Totuși, în situația unui bloc AV complet cu ritm de scăpare lent această perioadă de observare poate fi scurtată întrucât rezoluția este improbabilă.	I	C
2) Disfuncția de nod sinusal după chirurgia cardiacă și transplantul cardiac. O perioadă de observare de la 5 zile până la câteva săptămâni este indicată pentru a evalua dacă tulburarea de ritm se rezolvă.	I	C
3) Incompetența cronotropă după transplantul cardiac. Pacingul cardiac ar trebui luat în calcul în situația incompetenței cronotrope ce afectează calitatea vieții tardiv în cursul perioadei post-transplant.	IIa	C
^a Clasa de recomandare; ^b Nivelul de evidență.		

descoperire uzuală secundară TAVI, însă semnificația acestui fapt și urmărirea necesară rămân neclare^{w192}. Predictorii independenți ai necesității de pacemaker secundar TAVI include utilizarea de proteze CoreValve și dovada unei disfuncții a sistemului de conducere, fie BRD preexistent sau bloc AV la momentul TAVI. Deși pacienții TAVI cu indicație convențională de pacing antibradicardic întrunesc de regulă criteriile pacienților candidați la TRC (vezi secțiunea 4.3.2), există experiență limitată cu TRC la pacienții TAVI.

Transplantul de cord

Disfuncția de nod sinusal este uzuală și duce la implantarea de pacemaker permanent la 8% din pacienți^{w185}. Cauzele posibile de disfuncție de nod sinusal include traumatismul chirurgical, afectarea arterei nodului sinusal sau ischemia și timpii operatori ischemici prelungiți^{w194,w195}. Blocul AV este mai puțin usual și este probabil legat de preservarea inadecvată a inimii de la donator^{w185,w195,w196}. Incompetența cronotropă este întotdeauna prezentă secundar transplantului cardiac standard ortotopic, ca și rezultat al pierderii controlului autonom. Având în vedere că funcția nodului sinusal și cea a nodului AV se ameliorează în primele câteva săptămâni după transplant, o perioadă de observare înainte de implantul de pacemaker ar putea permite ameliorarea spontană a bradicardiei^{w197}. Există un consens general cum că pacienții la care bradicardia simp-tomatică persistă după a treia săptămână post-operator necesită implantare de pacemaker. Modurile DDDR cu pacing ventricular minimalizat sau AAIR în cazul conducerii AV intact sunt recomandate^{w195}.

Perspective clinice:

- Dacă bradicardia semnificativă nu se remite în perioada de observare sugerată după chirurgia cardiacă, TAVI sau transplantul de cord, pacing-ul cardiac permanent este indicat cu aceleași recomandări ca și la secțiunea 2.2. Totuși, în cazul blocului AV de grad înalt sau complet cu ritm de scăpare lent, această perioadă de observare poate

să fie scurtată întrucât rezoluția este improbabilă. Pentru pacienții transplantați cu disfuncție de nod sinusal, perioada de observare ar putea fi de mai multe săptămâni.

4.3 Pacing-ul și terapie de resincronizare cardiacă la copii și boala cardiacă congenitală

În ciuda multiplelor similitudini ale indicațiilor de pacing la tineri și la adulți, multe diferențe justifică scrierea unui capitol separate, dedicate. Din moment ce copii urmează să fie stimulați pe întreaga durată a vieții, sunt predispuși la o incidență mai mare a efectelor adverse pe termen-lung și sunt la risc înalt să dez-volte consecințe adverse ale pacing-ului cardiac într-o locație non-optimală. Datorită unei dimensiuni corporale reduse, prezenței unui defect congenital cu șunt dreapta-stânga sau absenței post-operatorii a accesului transvenos către camera țintă, copii adesea necesită să fie stimulați permanent prin abord epicardic^{w198-w200}. Nivelurile mai înalte de activitate ale copiilor duc la un nivel de stress mecanic ridicat asupra componentelor sistemului de pacing iar dezvoltarea fizică determină o incidență mai mare a depozitării sau fracturilor de sondă în timpul urmăririi. Există îngrijorări referitoare la comportamentul pe termen lung al sondelor endocardice la copii, luând în calcul incidența ridicată a abandonului de sonde, potențialelor injurii valvulare și a înșălării vasculare^{w201-w203}. Sondele endocardice sunt contra-indicate la pacienții cu șunt dreapta-stânga datorită riscului de tromboembolie sistemică^{w200}. Astfel, la pacienții tineri, pare preferabilă amânarea pacing-ului endocardic pentru minimalizarea riscului asociat cu prezența a multiple sonde intracardiace. Atunci când se poate în timpul intervențiilor chirurgicale, ar trebui încercată stimularea fie a ventriculului stâng, fie a celui sistemic^{w204}, deși sunt necesare studii care să investigheze rezultatea pacing-ului cronic la nivelul VS sau al ventriculului sistemic.

Blocul AV congenital

Decizia de a implanta un pacemaker permanent la pacienții ce suferă de bloc AV congenital este puter-

nic influențată de cunoașterea faptului că (i) sincopel Adam-Stokes și IC pot apărea la copii, adolescenți sau adulți de orice vârstă și (ii) prima manifestarea a blocului AV congenital poate fi MSC, fără simptome prodromale și în absența manifestărilor bolii cardiace subiacente^{w205-w207}. Astfel, orice amânare nenecesară a pacing-ului permanent crește riscul de remodelare cardiacă și MSC.

Indicații de pacing cardiac (Recomandările 1 și 2)

Apariția de sincopel sau pre-sincopel, IC sau incompetență cronotropă ce limitează nivelul de activitate fizică justifică implantarea unui pacemaker^{w205-w209}. Pacienții care se prezintă cu disfuncție de ventricul sunt de asemenea candidați la pacing permanent care dacă este instituit înainte de debutul simptomelor probabil va prezerva funcția cardiacă^{w208,w210}. Pacing-ul profilactic este indicat la pacienții asimptomatici care sunt la risc de sincopă sau MSC anunțate de bradicardie, pauze mai lungi de 3 ori decât lungimea de ciclu din timpul ritmului de scăpare ventricular, un complex QRS larg, un interval QT alungit sau o ectopie ventriculară complexă^{w209-w211}. Un subset de pacienți stimulație pentru bloc AV congenital izolat dezvoltă o cardiomiopatie dilatativă ce necesită supraveghere atentă pe termen lung a funcțiilor sistemului de stimulare precum și a ventriculelor^{w212-w215}.

Chiar și cu o calitate modestă a evidențelor, există un consens puternic potrivit căruia pacienții cu bloc AV de grad III sau grad II tip Mobitz 2 trebuie să primească terapie prin pacing permanent dacă sunt simptomatici sau dacă au factori de risc. La pacienții asimptomatici și fără factori de risc, există o divergență de opinie în raport cu beneficiul pacing-ului cardiac.

Blocul atrioventricular postoperator

La pacienții cu boală cardiacă congenitală, blocul AV post-operator complică 1-3% din intervențiile chirurgicale^{w216}. Riscul este cel mai mare pentru repararea chirurgicală a defectelor septale ventriculare. Rezoluția spontană a unui bloc AV complet în perioada timpurie post-operatorie se poate produce, de regulă în primele 10 zile după operație¹³⁷⁻¹⁴¹. Prognosticul pacienților a căror conducere AV se normalizează este favorabil. Prin contrast, prognosticul pacienților non-stimulați este foarte prost. Într-o metaanaliză mare, blocul bifascicular residual care a persistat după dispariția blocului complet tranzitor post-chirurgical a fost asociat cu o incidență înaltă a recurențelor tardive ale blocului AV sau MSC (29%)¹³⁸. Determinarea intervalului HV post-operator ar putea ajuta la aprecierea riscului de bloc AV cu debut tardiv la pacienții cu tulburări reziduale de conducere (interval PR lung, bloc bifascicular)^{w217}.

Indicații de pacing cardiac (Recomandările 3 și 4)

Există evidențe modeste și un consens puternic cum că pacienții cu blocuri AV persistente de grad II sau III trebuie să primească terapie prin pacing cardiac permanent. Evidența este modestă și consensul slab pentru pacienții care au bloc bifascicular persistent (cu sau fără alungire de interval PR) asociată blocului AV tranzitor sau la cei cu interval PR prelungit permanent.

Boala de nod sinusal și sindromul bradicardie-tahicardie

La copii, disfuncția de nod sinusal poate precede sau succede chirurgia cardiacă reparatorie ce implică atriile, deși este de asemenea observată la pacienții tratați cu droguri antiaritmice și la cei cu un cord altfel normal^{w218,w219}. Contrar blocului AV, disfuncția de nod sinusal nu este asociată cu o mortalitate ridicată.

Indicații de terapie prin pacing la pacienții pediatrici și boala cardiacă congenitală			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Ref. ^c
1) Blocul AV congenital. Pacingul este indicat în blocul AV de grad înalt și complet la pacienții simptomatici și la pacienții asimptomatici care au oricare dintre următorii factori de risc: disfuncție ventriculară, interval QT alungit, ectopii ventriculare complexe, ritm de scăpare cu QRS larg, alură ventriculară <50 bpm, pauze ventriculare > de trei ori decât lungimea de ciclu a ritmului de bază.	I	C	-
2) Blocul AV congenital. Pacingul poate fi luat în calcul la pacienții asimptomatici cu bloc AV de grad înalt și complet în absența factorilor de risc de mai sus.	IIb	C	-
3) Blocul AV postoperator în boala congenitală. Pacingul permanent este indicat pentru blocul AV de grad înalt sau complet postoperator ce persistă >10 zile.	I	B	137-141
4) Blocul AV postoperator în boala cardiacă congenitală. Pacingul permanent ar trebui luat în calcul în situația blocului bifascicular (cu sau fără alungire de PR) persistent, asimptomatic, asociat cu bloc AV complet tranzitor.	IIa	C	-
5) Boala de nod sinusal. Pacingul permanent este indicat pentru disfuncția de nod sinusal permanentă, inclusiv sindromul bradi-tahi, atunci când se consideră că există o corelație între simptome și bradicardie.	I	C	-
6) Boala de nod sinusal. Pacingul permanent poate fi util pentru aluri ventriculare de repaus de <40 bpm sau pauze ventriculare de >3 sec.	IIb	C	-

AV = atrioventricular.
^a Clasa de recomandare.
^b Nivelul de evidență.
^c Referință(e) ce susține(re) recomandarea(ările).

Indicații de pacing cardiac (Recomandările 5 și 6)

Apariția bolii de nod sinusal justifică implantarea unui pacemaker dacă au fost excluse cauze extrinseci după o examinare extensivă^{w220,w221}. Incompetența cronotropă a fost corelată cu dezvoltarea tardivă a flutterului atrial post-operator^{w222}. Pacing-ul care restabilește competența cronotropă ar putea preveni flutter-ul atrial post-operator și poate reduce intoleranța la effort, în special tardiv după procedurile Mustard, Senning sau Fontan. Pacing-ul poate fi folosit de asemenea pentru a trata IC congestivă sau fatigabilitatea și pentru a preveni dezvoltarea aritmiilor supraventriculare^{w223,w224}. Evidențele beneficiului lipsesc pentru pacienții tineri, asimptomatici, cu o frecvență cardiacă <40 bpm sau pauze >3 sec^{w218-w221}.

Există evidențe suficiente și un consens larg cum că pacing-ul cardiac este benefic în boala de nod sinusal simptomatică. Evidențele sunt modeste și consensul slab pentru pacienții care au forme mai puțin severe de boală de nod sinusal.

Terapia de resincronizare cardiacă în boala cardiacă congenitală

Evidențele beneficiului din CRT sunt limitate la rapoartări de cazuri, analize retrospective ale unor populații heterogene, mici trialuri de tip crossover conduse în perioada imediat post-operatorie și opinii de experți^{w204,w225-w228}. În mod particular, un subset de pacienți stimulați în VD pentru bloc AV congenital izolat dezvoltă o cardiomiopatie dilatativă. La acești pacienți, stimularea monosite de VS este în mod particular atrăgătoare pentru copii și adulți tineri. Un studiu european multicentric recent a arătat că pe o perioadă de urmărire medie de 5.4 ani, pacing-ul din tractul de ejeție al VD/peretele liber al VD a dus o scădere semnificativă a funcției VS, în timp ce stimularea de la apexul VS/peretele mid-lateral al VS a fost asociată cu o funcție a VS prezervată^{w229}. În scopul stimulării monosite de VS, pot fi folosite atât implantarea epicardică cât și cea via sinusul coronar (**Figura Web 12**). Totuși nu există suficient de multe evidențe iar acest grup de lucru nu poate formula recomandări specifice.

Perspective clinice:

- O evaluarea individuală a beneficiilor vs. potențialelor complicații ale implantării de pacemaker este recomandată la copii, luând în considerare anatomia cardiacă și venoasă, mărimea pacientului și expectativul de creștere.
- Decizia de a implanta un pacemaker la copii este luată în colaborare cu cardiologii pediatri și ar

trebui de preferat efectuată într-un centru specializat.

- Pacing-ul monosite de VS, în loc de pacing-ul de VD, este un mod atrăgător de pacing în vederea conservării funcției cardiace, însă necesită evidențe suplimentare.

4.4 Pacing-ul în cardiomiopatie hipertrofică

Bradiaritmii

Blocul atrioventricular nu este comun în cardiomiopatia hipertrofică (CMH), dar în context, poate sugera etiologii specifice (de exemplu, mutațiile genei PRKAG2, boala Anderson-Fabry și amiloidoza). Blocul atrioventricular la pacienții cu CMH ar trebui tratat în concordanță cu recomandările generale ale acestui Ghid (vezi secțiunea 2.1 și 2.2).

Incompetența cronotropă din timpul testului de effort este mai comună la pacienții cu boală avansată și este un determinant important al performanței de efort^{w230,w231}. Rolul pacing-ului pentru ameliorarea capacității de efort în acest context nu a fost evaluat în mod formal.

Tratamentul obstrucției de tract de ejeție al ventriculului stâng (Recomandarea 1)

La pacienții cu simptome cauzate de obstrucția tractului de ejeție al ventriculului stâng, opțiunile de tratament includ droguri inotrop negative, chirurgia, ablația septală cu alcool și pacing-ul secvențial atrioventricular. Aproximativ 60-70% din pacienți se ameliorează sub terapie medicamentoasă izolată. Pentru restul, chirurgia (miectomia septală) sau ablația septală cu alcool pot, în cazul pacienților corect selectați și în centre experimentate, să amelioreze statusul funcțional cu o mortalitate periprocedurală similară însă cu o rată mai mare de implantări de pacemaker permanente secundar ablației cu alcool^{w232-w234}. Riscul de bloc AV este cel mai mare la pacienții cu tulburări de conducere preexistente și au existat păreri în favoarea pacing-ului permanent profilactic preprocedural¹⁴².

Pacing-ul apical izolat de VD a fost de asemenea propus ca și terapie pentru CMH. Pacing-ul creează o preexcitare a apexului VD, fapt ce schimbă ordinea contracției ventriculare și crează o dissincronie regională. Rezultatul este activarea tardivă a potțiunii bazele a septului și o contractilitate scăzută a VS, fapt ce reduce mișcarea anterioară sistolică a valvei mitrale și severitatea obstrucției tractului de ejeție al VS^{w235}. Preexcitarea apexului VD este obținută prin pacing DDD cu interval AV scurt. Intervalul SAV trebuie să fie mai scurt

decât intervalul PR spontan pentru a obține pacing de VD. Totuși intervalele scurte pot interfera cu golirea atrială și pot induce o scădere a debitului cardiac^{143,w236}. Pentru a avea succes, sunt necesare interval AV suficient de scurte pentru a reduce gradientul dar suficient de lungi pentru a păstra umplerea VS (măsurată prin ecocardiografie); în general acest lucru este obținut cu un interval AV de repaus de 100 ± 30 ms¹⁴³. Un interval AV dinamic poate fi de asemenea programat pentru a asigura o captură ventriculară completă la efort. Limita superioară de frecvență a aparatului ar trebui programată mai sus decât cea mai rapidă frecvență sinusală ce se poate obține în timpul efortului, pentru a asigura un pacing ventricular permanent chiar și în timpul efortului. La unii pacienți cu interval PR foarte scurte, ablația de nod AV a fost propusă ca metodă pentru obținerea unui interval AV optim, dar acest lucru nu este recomandat în acest Ghid^{w237}.

Reducerea gradientilor din tractul de ejeție și efectele inconstant asupra simptomelor și calității vieții au fost demonstrate în trei studii mici, randomizate, placebo-controlate de pacing DDD vs. AAI și în studii observaționale pe termen lung¹⁴³⁻¹⁴⁸. În general, magnitudinea reducerii gradientului este de asemenea mai mică decât în cazul chirurgiei sau ablației septale cu alcool. Într-un trial, o analiză retrospectivă de subgrup a sugerat că pacienții mai în vârstă (>65 de ani) vor beneficia mai probabil.

În final, un număr semnificativ de pacienți cu CMH primesc un ICD pentru prevenție primară sau secundară. Implantarea unui aparat bicameral și programarea în mod DDD cu interval AV scurt și adaptabil poate ameliora obstrucția și poate preveni nevoia de proceduri complementare și riscante precum chirurgia sau ablația cu alcool.

Există suficiente evidențe cum că pacing-ul permanent AV secvențial cu interval AV scurt poate reduce obstrucția din tractul de ejeție și poate ameliora simptomatologia la pacienți selectați care nu sunt potriviți pentru – sau nu iau în calcul – terapiile invazive de reducere septală.

Terapie de resincronizare cardiacă

Heterogenitatea regională a contracției și relaxării este binecunoscută în CMH iar prezența disincroniei a fost demonstrată ca fiind un marker de prognostic prost^{w238}. Mai multe raportări de cazuri și un studiu de tip cohortă monocentric au sugerat că pacing-ul de TRC a ameliorat simptomele de IC și, că la pacienții cu CMH terminal, a fost asociat cu revers-remodelare la nivelul atriului și ventriculului stâng^{w239-w242}. Studii mici de tip cohortă au examinat de asemenea TRC ca și tratament pentru obstrucția de tract de ejeție al VS, dar superioritatea sa în raport cu pacing-ul convențional de VD nu este stabilită^{w243,w244}.

Perspective clinice:

- În general pacienții cu simptome refractare la terapie medicamentoasă ce sunt cauzate de obstrucția tractului de ejeție al VS ar trebui luați în calcul pentru chirurgie sau ablație cu alcool.
- La pacienții cu obstrucție a tractului de ejeție al VS tratați prin pacemaker sau ICD bicameral, programarea unui interval AV scurt este crucial. Obiectivul este atingerea unei preexcitații maxime a apexului VD fără compromiterea umplerii diastolice a VS.
- În absența obstrucției de tract de ejeție al VS, blocul AV ce complică CMH ar trebui tratat în concordanță cu recomandările generale ale acestui Ghid.
- Pacienții cu CMH pot dezvolta disfuncție sistolică și simptome de IC. În absența trialurilor randomizate, TRC ar putea fi luată în calcul cel mult în cazuri individuale unde există unele evidențe pentru funcție ventriculară afectată și disincronie. (vezi secțiunea 3.1).

4.5 Pacing-ul în boli rare

Bolile rare (cu prevalență în populație de sub 1 la 2000) afectează 6-8% din populația Europeană. Unele, precum sindromul de QT lung (LQTS) sau blocul AV familial afectează strict cordul, în timp ce altele sunt boli multisistem cu implicare cardiacă variabilă. O dis-

Indicații de pacing cardiac la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Ref. ^c
1) Obstrucția de tract de ejeție de ventricul stâng. Pacingul AV secvențial cu interval AV scurt poate fi luat în calcul la pacienți selectați cu obstrucție de tract de VS de repaus sau inducibilă și simptome refractare la tratamentul medicamentos, care:			
a) Au contraindicații de ablație septală cu alcool sau miectomie septală sau	IIb	B	142-148
b) Sunt la risc înalt de a dezvolta bloc cardiac secundar ablației septale cu alcool sau miectomiei septale	IIb	C	-
2) Pentru pacienții la care există o indicație de ICD, un ICD bicameral ar trebui să fie luat în calcul.	IIa	C	-
AV = atrioventricular. ^a Clasa de recomandare; ^b Nivelul de evidență; ^c Referință(e) ce susțin(e) recomandarea(ă)le.			

cuție completă a tuturor bolilor rare relevante pentru cord depășește scopul acestor Ghiduri însă unele boli mai comun întâlnite ce cauzează aritmii clinic semnificate sunt listate în **Tabelul Web 19**. Bradiaritmiile la pacienții cu boli rare moștenite ar trebui tratate conform recomandărilor acestui Ghid (vezi secțiunile 2.1 și 2.2).

4.5.1 Sindromul de QT lung

Declanșatorul celor mai multe episoade aritmice amenințătoare de viață este o creștere bruscă a activității simpatică, mediată de nervii simpatici cardiaci stângi. Beta-blocantele sunt baza tratamentului medicamentos la pacienții cu LQTS1 și LQTS2 și după cum arată registrele ele reduc mortalitatea, chiar și la purtătorii asimptomatici ai mutațiilor. Când pacienții continuă să prezinte simptome în ciuda tratamentului betablocant, ganglionectomia stelată stângă sau implantul de ID ar trebui luate în calcul^{w245-w247}. Unii pacienți cu LQTS au aritmii ventriculare dependente de pauze, mai ales aceia cu LQTS3, la care aritmiile ventriculare se produc adesea în perioada de repaus sau în timpul somnului. În trecut, pacemakerile erau sugerate la pacienții cu aritmii ventriculare dependente de pauze, însă datele din mici serii observaționale sugerează că pacing-ul reduce evenimentele sincopale dar nu previne moartea subită cardiacă^{w248-w250}. Astfel, un ICD este preferabil la pacienții simptomatici cu LQTS3 și aritmii ventriculare dependente de pauze. Copiii simptomatici ar putea fi o excepție, întrucât pacing-ul cu o doză completă de betablocant poate amâna nevoia de ICD. Algoritmii de pacing la pacienții cu ICD pot de asemenea preveni șocurile.

Rolul actual al terapiei prin pacing în LQTS este extreme de limitat. Un ICD (cu pacing-ul activat) este preferabil la pacienții cu simptome non-responsive la terapia cu betablocant sau cu aritmii ventriculare dependente de pauze conform ghidurilor actuale de ICD la care ne referim.

4.5.2 Distrofiile musculare

Distrofiile musculare sunt un grup heterogen de boli moștenite, caracterizate topire musculară progresivă și slăbiciune^{w251-w254}. Boala cardiacă este o trăsătură obișnuită a unora dintre distrofiile musculare.

Laminopatiile

Datele din mai multe serii^{w255-w258}, o metaanaliză și un registru european multi-centric indică că boala cardiacă cauzată de mutații în gena lamin AC (LMNA) are un prognostic prost, cu o mortalitate de 25% prin MSC și IC progresivă până la vârsta de 50 de ani^{w259,w260}. Une-

le serii sugerează că dezvoltarea blocului AV este asociată cu rezultate proaste, însă terapia izolată de pacing nu previne MSC.

Distrofia musculară Emery-Dreifuss

O trăsătură tipică a distrofiei musculare X-linkate Emery-Dreifuss (EDMD) este paralizia atrială, determinată de înlocuirea miocardului atrial cu țesut fibros^{w261}. Pacing-ul este indicat la prima apariție a bradiaritmilor sau tulburărilor de conducere, în general înainte de vârsta de 30 de ani. Secundar implantării unui pacemaker, incidența MSC pare mică, dar riscul de AVC rămâne mare datorită paraliziei atriale și FiA^{w262}.

Distrofia miotonică

În cord, distrofia miotonică de tip 1 (DM1) determină boală de conducere progresivă, aritmii ventriculare și afectare sistolică. Într-o analiză sistematică recentă a 18 studii (1828 pacienți), extrasistolele ventriculare au fost aritmia cea mai prevalentă (14.6%) urmate de FiA sau flutter atrial (5.0%) și tahicardiile ventriculare nesusținute (NSVT) (4.1%)^{w263,w264}. Blocul AV de grad întâi a fost raportat la 25-30% din pacienți iar durata QRS >120 ms la 19.9%. Prevalența implanturilor de pacemaker sau ICD în 13 studii cross-section (n = 1234) a fost de 4.1 și respectiv 1.1%. Probabilitatea de a primi un pacemaker sau ICD a fost de 1.0 și 0.2% per an de urmărire, respective. MSC este responsabilă de 33% din decese. Mecanismul a fost presupus a fi boala de conducere progresivă, însă MSC la pacienții cu pacemaker și tahicardii ventriculare (TV) spontane sau inductibile sugerează că aritmiile ventriculare ar putea explica unele cazuri^{w265,w266}.

Dezvoltarea criteriilor de implantare de pacemaker sau ICD este o provocare date fiind mărimea mică și heterogenitatea studiilor de cohortă publicate precum și datorită efectului bolii neuromusculare progressive asupra supraviețuirii, fapt ce creează un factor de confuzie. Un număr de marker de risc clinici au fost propuși printre care: vârsta la debutul simptomelor, severitatea implicării musculare, numărul de trinucleotide CTG repetate, aritmiile supraventriculare, tulburările de conducere AV, anomalii ale ECG-ului cu semnal mediat și o turbulență redusă a frecvenței cardiace. ^{w267-w271} Un studio mic a sugerat că alungirea intervalului HV (>70 ms) la studiul electrofiziologic (EPS) invaziv este predictor de bloc AV complet^{w268}. Într-un mic studiu de măsurări seriate invazive de interval HV, evidențele de boală de conducere nou-instalată pe ECG-ul de repaus sau pe ECG-ul cu semnal mediat au

fost asociate cu alungirea conducerii infrahissiene^{w267}. Într-un registru retrospectiv mare, monocentric de 486 pacienți genetic confirmați cu boală de conducere (interval PR >200 ms și/sau durată QRS >100 ms)^{w271}, s-a efectuat o comparație între aceia care au făcut EPS invaziv urmat de implantul de pacemaker dacă aveau interval HV >70 ms și cei care nu au făcut acest lucru. Nu a existat nici o diferență semnificativă în supraviețuirea de ansamblu pe o perioadă mediană de urmărire de 7.4 ani. Atunci când s-a ajustat pentru caracteristicile bazale, a fost o semnificație la limită în supraviețuirea de ansamblu în favoarea strategiei invezive, în mare parte datorită reducerii semnificative a supraviețuirii ajustate datorită MSC. Per ansamblu, pacienții cu boală de conducere au avut o supraviețuire mai slabă, indiferent de EPS, în comparație cu aceia care nu aveau boală de conducere. Aceste date aduc argument additive în favoarea EPS la pacienții cu tulburare de conducere, însă mica ameliorare a supraviețuirii de ansamblu înseamnă că semnificația clinică a EPS este neclară.

Desminopatiile

Miopatiile legate de desmină sunt caracterizate printr-o slăbiciune musculară progresivă, cardiomiopatie și boală de conducere cu vârste de debut și rate de progresie variabile^{w270}. Într-o metaanaliză recentă a 159 de purtători de mutație a desminei^{w269}, 50% aveau cardiomiopatie și aproximativ 60% aveau boală de conducere sau aritmii. Un sfert dintre purtători au murit la o vârstă medie de 49 de ani. MSC s-a produs la doi pacienți cu pacemaker.

4.5.3 Citopatiile mitocondriale

Aritmiile ventriculare și supraventriculare și tulburările de conducere, sunt cele mai frecvente motive cardiace pentru care se prezintă pacienții cu boli mitocondriale. Boala de conducere este elementul central în boala Kearns-Sayre. Aritmiile ventriculare și MSC sunt de asemenea raportate, adesea în asociere cu CMH la adulți și copii^{w272-w274}.

4.5.4 Bolile metabolice

La adulți, una dintre cele mai frecvente boli metabolice este boala Anderson-Fabry, o boală de stocaj lizozomal X-linkată ce determină CMH în perioada mijlocie și tardivă a vieții^{w275}. În stadiile tardive ale bolii, disfuncția sino-atrială și tulburările de conducere AV pot necesita implantarea de pacemaker. Durata QRS este un predictor al viitorului implant de pacemaker^{w276}, însă absența trialurilor prospective sugerăm aderența la indicațiile convenționale de pacing și ICD, cu monitorizarea atentă a pacienților cu dovezi ECG de tulburare de conducere.

Perspective clinice:

- Numeroase boli genetice rare pot determina boală de conducere dar, pentru majoritatea există puține evidențe pentru tratamente specifice de boală, cu excepția posibilă a laminopatiilor, la care implantul precoce de ICD poate fi luat în calcul, și distrofia miotonică, la care pacemakerul poate fi luat în calcul dacă se detectează un interval HV alungit la EPS. Astfel, indicațiile de pacing convențional/ICD ar trebui aplicate în majoritatea cazurilor.

4.6 Pacing-ul în sarcină

Acest subiect a fost recent acoperit de Ghidurile ESC asupra managementului bolilor cardiovasculare din timpul sarcinii^{w277}. Nașterea pe cale naturală nu asociază nici un risc suplimentar la mamele cu bloc AV congenital complet, dacă nu cumva este contraindicată din motive de obstetric. Pentru femeile care au un ritm de scăpare joncțional stabil, îngust, implantarea de pacemaker poate fi amânată până după naștere^{w13,w278,w279}. Totuși, femeile cu bloc AV complet ce prezintă un ritm de scăpare lent cu complex QRS larg ar trebui să primească un pacemaker în timpul sarcinii^{w277}. Riscurile implantării de pacemaker sunt în genera mici și aceasta se poate efectua în condiții de siguranță, mai ales dacă fătul este la peste 8 săptămâni de gestație. Un pacema-

Pacingul în sarcină		
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
Implantare de pacemaker permanente (preferabil monocamerale) ar trebui luată în calcul cu ghidaj echocardiografic, mai ales dacă fătul are peste 8 săptămâni de gestație, la femei selectate cu bloc AV complet simptomatic.	IIa	C
^a Clasa de recomandare; ^b Nivelul de evidență.		

Indicații de pacing în blocul atrioventricular de grad întâi		
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
Implantarea de pacemaker permanent ar trebui luată în calcul la pacienții cu simptome persistente similare celor din sindromul de pacemaker și atribuibile blocului atrioventricular de grad întâi (PR >0.3 s).	IIa	C
^a Clasa de recomandare; ^b Nivelul de evidență.		

Tabelul 20: Sumar al studiilor clinice randomizate cu algoritmi specifici de prevenție și terminare a tahiaritmiilor atriale la pacienții cu indicații convenționale de bradicardie și tahiaritmii/fibrilație atrială

Trial	Design studiu	Algoritm/i	Nr. de pacienți	Efectul pe încărcarea cu FiA	Rezult clinic
ADOPT ¹⁵¹	Paralel	Pacing cu aservire de frecvență, frecvență înaltă de repaus	288	Scădere cu 25% a încărcării cu FiA simptomatică (P = 0.005)	Fără schimbări în calitatea vieții, spitalizări și efecte adverse
PIRAT ¹⁵⁵	Cross-over	Pacing de overdrive după mode-switch	37	Fără modificări în episoade de TA, încărcarea cu FiA	Fără schimbări în numărul de simptome și calitatea vieții
ATTEST ¹⁵⁷	Paralel	Preferință atrială Stabilizare de frecvență atrială Pacing de overdrive după mode-switch ATP	324	Fără diferențe în încărcarea și frecvență TA/FiA	Neevaluat
PIPAF ¹⁵⁰	Cross-over	Overdrive de RS Supresie de pauze post-extrasistolice Accelerare după extrasistole atriale	28	Fără modificări în episoade de mode-switch și % de pacing A/V	Fără diferențe în scorul simptomelor
PAFS ¹⁵⁹	Cross-over	Rate-smoothing, Stabilizare de frecvență	182	Fără modificări	Fără modificări în numărul de episoade, calitatea vieții sau simptome
AOPS ¹⁵⁶	Cross-over	Pacing cu aservire de frecvență, frecvență înaltă de repaus	99	Fără modificări în episoadele de mode-switch	Fără modificări în simptomele aritmice
POT ¹⁵⁸	Cross-over	Preferință atrială Stabilizare de frecvență atrială Pacing de overdrive după mode-switch ATP	85	Scădere cu 72% a încărcării de FiA cu algoritmi preventivi, fără reducere suplimentară prin ATP	Neevaluat
SAFARI ¹⁵²	Paralel	Combinație de 6 terapii de pacing preventiv de tip triggerred și overdrive continuu	240	Ușoară reducere a încărcării cu FiA (0.08 h/zi, P = 0.03)	Neevaluat
ASSERT ^{153,154}	Paralel	Pacing atrial de overdrive	2343	Fără modificări în TA detectată de aparat	Fără diferențe în TA simptomatică și asimptomatică. Fără diferențe de AVC, spitalizări și mortalitate.

FiA = fibrilație atrială; TA = tahiaritmii atriale; ATP = pacing antitahicardic; RS = ritm sinusal.

Indicații de pacing pentru prevenția și terminarea tahiaritmiilor atriale

Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Ref. ^c
Indicații de novo. Prevenirea și terminarea tahiaritmiilor atriale nu reprezintă o indicație separată de pacing.	III	A	149-159

^a Clasa de recomandare; ^b Nivelul de evidență; ^c Referință(e) ce susțin(e) recomandarea(ărele).

ker pentru ameliorarea bradicardiei simptomatice poate fi implantat în orice stadiu al sarcinii folosind ghidaj ecografic sau navigație electroanatomică pentru evitarea fluoroscopiei^{w278,w280-w282}.

4.7 Pacing-ul pentru blocul atrioventricular de grad întâi (hemodinamic)

Blocul AV de grad I (BAV I) este de obicei considerat a fi o situație benignă. Totuși, un interval PR foarte lung poate exacerba simptomatologia, mai ales în perioada de efort moderat sau ușor. Un BAV I marcat, cu interval PR >0.3 s, poate determina în cazuri rare simptome similare cu cele ale sindromului de pacemaker. Atunci când există un interval PR alungit, sistola atrială se produce prea devreme în diastolă, determinând o contribuție ineficientă sau scăzută a sistolei atriale la debitul cardiac. Studiile ecocardiografice arată o fuziune a undelor E și A la pacienții cu interval PR lung, determinând o scurtare a timpul de umplere a VS și regurgitare mitrală diastolică. Drept consecință, creșterea presiunii blocate în capilarul pulmonar determină dispnee și stază retrogradă în venele jugulare, determinând senzația

de plenitudine a gâtului și palpitații descrise ca și “pauze” sau “bătăi puternice”. Acest efect este mai marcat la pacienții cu disfuncție de VS și/sau IC^{w14-w16,w283}.

Unele studii necontrolate și nerandomizate au sugerat că reducerea intervalului AV folosind pacemaker DDD convenționale ar ameliora simptomele și statusul funcțional al pacienților, mai ales la pacienții cu funcție conservată a VS. Ameliorarea din timpul pacing-ului DDD este direct legată de ameliorarea timpului de umplere a VS^{w14,w16}.

Există unele consecințe potențial negative ale pacing-ului convențional DDD. Prima este aceea că pacing-ul permanent de VD poate amplifica disfuncția de VS. Pentru a evita acest efect potențial, pacing-ul biventricular poate fi luat în calcul dar există o lipsă completă de date care să susțină acest concept, mai ales la pacienții cu QRS îngust și/sau cu funcție a VS preservată. Utilizarea sistematică de pacing biventricular nu este recomandată la acest moment pentru această indicație particular în absența altor indicații de TRC. Al doilea potențial efect negativ este riscul de undersensing atrial funcțional datorat trecerii undei P în

intervalul PVARP, mai ales la frecvențe cardiace înalte; un test de efort ar fi util pentru a asigura o programare adecvată a pacemaker-ului atunci când pacientul face efort^{w283,w284}.

4.8 Algoritmi pentru prevenția și terminarea aritmiilor atriale prin pacing

Rațiunea utilizării unor algoritmi de pacing specifici este evitarea bradycardiei și a variațiilor mari de lungime de ciclu atrială, lucru care ar determina tahiaritmii atriale (TA). Algoritmii specifici include pacing cu aservire de frecvență, care analizează periodic frecvența cardiacă intrinsecă pentru a efectua pacing la o frecvență ușor superioară, elevarea frecvenței de pacing după o ectopie atrială, pacing de frecvență înaltă tranzitor după episoade de mode-switch și pacing de frecvență înaltă post-efort pentru a preveni o scădere abruptă a frecvenței cardiace. Mai mult, unele aparate au încorporat algoritmi de pacing antitahicardic (ATP) atrial (pacing de tip burst și ramp de frecvență înaltă) pentru terminarea tahicardiilor atriale sau flutter-ului atrial ce ar putea degenera în FiA.

După studiul multicentric pivot al lui Israel et al.¹⁴⁹, s-au desfășurat mai multe trialuri randomizate, care au arătat că algoritmii preventive au beneficii additive minime sau absente pentru prevenția FiA (**Tabelul 20**)¹⁵⁰⁻¹⁵⁹. În cel mai mare dintre acest trialuri^{153,154}, 2343 de pacienți cu hipertensiune și fără istoric de FiA, la care fusese implantat un pacemaker sau ICD au fost desemnați aleator spre a primi – sau spre a nu primi – pacing atrial continuu de overdrive, fapt ce nu a prevenit FiA sau evenimente clinice precum AVC, embolia sistemică, infarctul miocardic, moartea de cauză vasculară sau spitalizarea pentru IC. În mod similar, unele trialuri controlate și randomizate nu au reușit să demonstreze beneficiul clinic al algoritmilor de pacing antitahicardic (ATP)^{157,158}. Rezultate similare au fost demonstrate și la pacienții cu ICD^{w285,w286}. Într-o analiză combinată a patru studii de ATP, Gillis et al. au sugerat că ATP ar putea fi eficient la o minoritate (aproximativ 30%) din pacienți cu TA particular organizate, la care ATP este capabil să termine >60% din episoadele aritmice în mod documentat^{w287}.

În final, nu există date consistente din trialuri randomizate care să susțină utilizarea pacing-ului atrial monosite alternative^{w288,w289}, pacing-ului de AD dual-site^{w290}, sau pacing-ul biatrial^{w291} izolate sau în asociere cu algoritmi de prevenție și terminare a TA.

Există evidențe puternice că algoritmii proiectați să prevină FiA nu au beneficii additive în prevenția FiA; trialurile ulterioare nu vor schimba probabil încrederea în estimarea efectului.

5. COMPLICAȚII ALE IMPLANTĂRII DE PACEMAKERE ȘI APARATE PENTRU TERAPIA DE RESINCRONIZARE CARDIACĂ

Pacing-ul și TRC sunt asociate cu o rată substanțială de complicații (**Tabelul Web 21**). Majoritatea informațiilor din acest domeniu a venit din studii retrospective bazate pe implanturi efectuate cu mai mult de 20 de ani în urmă^{w292}. Studii de tip cohortă recent publicate^{w293,w294}, studii prospective la scară largă și metaanalizele au oferit informații moderne^{57,w295}. Într-un studiu prospectiv de implant *de novo* pentru bradycardie, complicațiile pe termen scurt și lung ale terapiei prin pacing au fost raportate ca fiind între 12.4 și 9.2% respective, după o urmărire atentă^{w295}. Rata de ansamblu a complicațiilor a crescut brusc pe măsură ce volumele individuale și la nivel de centru ale implanturilor au scăzut^{w292,w294}. De exemplu, într-un registru național, riscul de complicații a crescut cu un factor de 1.6 pentru operatorii neexperimentați cu un total de mai puțin de 25 de implanturi^{w293}. Complicațiile legate de sonde sunt motivul major de re-intervenție după implantarea aparatelor de pacing sau TRC. Într-un registru național de 28860 de pacienți, complicațiile sondelor s-au produs la 3.6% din pacienți. Complicațiile s-au produs la 4.3% din toate sondele de VS, 2.3% din sondele atriale drepte și 2.2% din sondele ventriculare drepte. Prezența unui aparat pentru TRC (OR 3.3) sau fixarea pasivă la nivelul sondei de AD (OR 2.2) au fost cei mai importanți doi factori asociați cu complicații ale sondelor^{w293}.

Majoritatea complicațiilor legate de pacemaker se produs intraspitalicesc sau în primele 6 luni^{w293,w295}. Complicațiile precoce (i.e. care se produc după 6-8 săptămâni post-implant) au fost raportat ca variind între 5.7% într-un studiu retrospectiv până la 12.4% într-un recent studiu prospectiv de implanturi *de novo*^{w292,w295}. După această perioadă, rata complicațiilor scade dar este încă substanțială, fiind raportată la 4.8% din cazuri la 30 de zile, 5.5% la 90 de zile și 7.5% la 3 ani^{w296}. Într-un studiu recent prospectiv de implanturi *de novo*, rate mai mari ale complicațiilor au fost raportate la 15.6, 18.3 și 18.7% din pacienți la 1, 3 și 5 ani respectiv.

Un trial mare, prospectiv, recent a arătat că, pe o perioadă de urmărire de 6 luni, upgrade-ul sau revizia de aparat este asociată cu un risc de complicații de la 4% la pacienții cu schimbare izolată de generator, la 15.3% la pacienții care au avut o schimbare sau un upgrade de generator combinate cu inserția a una sau mai multe sonde transvenoase^{w163}. În ambele cohort, majoritatea complicațiilor au fost mai frecvente cu CRT-D, în comparație cu înlocuirea de pacemaker. Complicațiile

au fost cele mai frecvente la pacienții care au avut un upgrade la sau o revizie de aparat CRT (18.7%). Aceste date susțin decizia atentă înainte de înlocuirea device-ului și atunci când se iau în calcul upgrade-uri la sisteme mai complexe.

O metaanaliză a 9082 de pacienți din 25 de trialuri de TRC a arătat că rata de succes a implanturilor a fost de 94.4%; decesele periimplant s-au produs la 0.3% din participanții la trialuri, complicațiile mecanice (inclusiv disecția sau perforarea de sinus coronar, revărsatul pericardic sau tamponada, pneumotoraxul și hemotoraxul) la 3.2%, problemele legate de sonde la 6.2% și infecțiile la 1.4%⁵⁷. Rate similare de complicații (totalizând 10.5%) au fost observate și de către Reynolds et al. printre 7874 de beneficiari Medicare^{w297}.

Hematoamele sunt foarte frecvente (2.9-9.5% din cazuri) și sunt de regulă tratate conservator. Evacuarea este necesară la 0.3-2% din implanturi și este asociată cu un risc de 15 ori mai mare de infecție decât cel original. Multe hematoame pot fi evitate prin pregătirea și hemostaza atentă a pacientului, permițând managementul corect al drogurilor anticoagulante și antiagregante. În comparație cu pacienții netratați, aspirina poartă un risc dublu de sângerare iar terapia antiplachetară duală (aspirină plus tienopiridine) un risc de 4 ori mai mare de sângerare în perioada post-operatorie^{w298}. Utilizarea de clopidogrel sau heparină intravenoasă crește semnificativ riscul de hematom la momentul implantului de pacemaker^{w299}. Riscul a fost redus de oprirea clopidogrelului cu 4 zile înainte de momentul implantului. În majoritatea cazurilor, medicația antiplachetară poate să fie oprită în condiții de siguranță pentru perioadă de 5-7 zile, în mod specific atunci când este prescrisă pentru prevenția primară a evenimentelor cardiovasculare (**Tabelul Web 22**)^{w300,w301}. Utilizarea bridging-ului cu heparină pentru anticoagularea orală crește de asemenea riscul de sângerare iar oprirea warfarinei (INR <2.0) este propusă de mulți autori^{w302-w304}. Nu există date referitoare la managementul post-operator al pacienților care primesc anticoagulente orale noi (inhibitori de trombina sau de factor Xa). Datorită debutului și încetării rapide a acțiunii, nu sunt necesare terapii de bridging cu heparină de greutate moleculară mică și, secundar chirurgiei, ele pot fi repornite imediat ce s-a obținut hemostază eficientă^{w305}.

Infecția este una dintre cele mai îngrijorătoare complicații post-operator. Într-un studiu de cohortă de 46299 de pacienți consecutivi, incidența infecțiilor de pacemaker a fost de 1.82 per 1000 de ani-pacemaker după primele implanturi; incidența a fost de 4.8 per 1000 de ani-pacemaker în primul an și de 1.0 per 1000

de ani-pacemaker în anii ulterior. În cazul înlocuirii de pacemaker, aceste cifre au crescut la 12 per 1000 de ani-pacemaker și 3.3 per 1000 de ani-pacemaker respectiv^{w306}. Într-un alt studiu populațional^{w307}, incidența infecțiilor clare de pacemaker sau ICD a fost de 1.9 per 1000 de ani-pacemaker. Incidența infecției de buzunar fără bacteriemie a fost de 1.37 per 1000 de ani-aparat iar cea a infecției de buzunar cu bacteriemie sau endocardită legată de aparat de 1.14 per 1000 de ani-aparat. Infecțiile s-au produs mai frecvent atunci când s-a folosit pacing temporar sau alte procedure preimplant (OR 2.5 și 5.8 respectiv), în cazul reintervențiilor precoce (OR 15) și în absența profilaxiei antibiotic (OR 2.5). O metaanaliză a profilaxiei antibiotice folosind un regim pre-procedural și post-procedural de administrare a sugerat o reducere semnificativă a incidenței infecției^{w308}. Un trial recent de scară largă, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat a stabilit beneficiul a 1 g intravenos de cefazolin administrat imediat înainte de procedură în reducerea incidenței infecțiilor legate de procedură și a infecțiilor sistemice de la 3.28% la pacienții care nu primesc antibiotic la 0.63% la pacienții care primesc antibiotic ($P = 0.016$)^{w309}.

6. CONSIDERAȚII DE MANAGEMENT

6.1 Pacing-ul din locații alternative ale ventriculului drept

Efectul clinic și hemodinamic al pacing-ului din locații alternative ale VD în regiunea His, mid-septală sau înalt-septală și a tractului de eiecție (RVOT) a fost evaluată în ultimele două decenii (**Tabelul Web 23**)^{143,w310-w326}. Într-o analiză sistematică și o metaanaliză de 14 trialuri randomizate și controlate pentru un total de 754 de pacienți^{w322}, în comparație cu subiecții randomizați spre pacing-ul apical de VD, aceia randomizați spre pacing non-apical de VD au avut o FEVS mai mare la sfârșitul perioadei de urmărire (+4.27%; 95% CI 1.15-7.40%) mai ales aceia cu o FEVS bazală de <45% și cu perioadă de urmărire >12 luni. Nu s-au observat diferențe semnificative în trialurile randomizate pentru pacienții a căror FEVS bazală era conservată. Rezultatele au fost neconcludente în raport cu capacitatea de efort, clasa funcțională, calitatea vieții și supraviețuirea. Rezultatele par a fi influențate de locul de pacing, pacing-ul septal fiind mai puțin eficient decât cel din tractul de eiecție sau regiunea para-Hissiana. Rata de complicații a pacing-ului non-apical de VD este similar celei a pacing-ului apical de VD. Acest grup de lucru nu poate oferi recomandări clare până când nu vor fi disponibile rezultatele unor trialuri mai mari.

6.2 Re-implantul de pacemaker/terapie de resincronizare cardiacă după explantarea aparatului pentru infecție

Re-implantarea este o problemă majoră la pacienții tratați pentru infecție de pacemaker sau TRC. Deși ghidurile recente ale ESC asupra prevenției, diagnosticului și tratamentului endocarditei infecțioase oferă unele recomandări^{w327}, acestea au fost bazate pe documente de consens de experți^{w328,w329}, datorită lipsei de date din trialuri randomizate sau registre observaționale mari. În unele studii^{w330-w332}, înlocuirea a putut fi evitată la 30-50% din pacienți întrucât nu aveau o indicație puternică conformă cu ghidul pentru pacing. Astfel, decizia de reimplantare a unui device ar trebuie atent cântărită.

Locația

Noul pacemaker sau CRT ar trebui implantat într-o altă locație decât sistemul infectat, explantat^{w327-w329}. În majoritatea cazurilor, acest lucru înseamnă implantarea de partea opusă a toracelui. Un nou sistem de pacing epicardic poate fi implantat, mai ales dacă sonda infectată este extrasă prin cardiectomie sau dacă accesul venos este imposibil.

Momentul în timp

Momentul optim de timp pentru reimplant nu este cunoscut. Totuși, la pacienții care nu au dovezi de endocardită valvulară sau vegetații pe sonde, un nou aparat transvenos poate fi implantat într-o nouă locație după controlul infecției locale, dacă hemoculturile obținute în primele 24 de ore după extragerea aparatului rămân negative pentru 72 de ore^{w328,w329}.

Această abordare cu reimplant precoce este de obicei rezervată pacienților dependenți de pacemaker. Într-adevăr, s-a demonstrat recent într-un studiu retrospectiv mare, monocentric că rata de recădere în infecție a fost mai mare la pacienții implantați în timpul aceleiași spitalizări pentru extracția sistemului^{w332}. La pacienții cu vegetații pe sonde sau endocardită valvulară, o nouă implantare transvenoasă ar trebui amânată minim 14 zile post-explant^{w328,w329} sau chiar și mai mult^{w327}.

Managementul de tranziție

Pacienții care nu sunt stimulo-dependenți pot fi urmăriți fără pacing temporar până ce se implantează un nou sistem. La pacienții stimulo-dependenți, un sistem de pacing transvenos temporar este necesar până la reimplantare^{w327-w329,w333}. Pacing-ul temporar are risc de disfuncție, introducere de noi infecții și durată scurtă (vezi secțiunea 6.4). Ghidurile ESC asupra endocarditei

infecțioase recomandă evitarea pacing-ului temporar pe cât posibil^{w327}. Alternativ, un nou sistem de pacing epicardic poate fi inserat imediat, mai ales dacă sonda infectată este extrasă prin cardiectomie.

Perspective clinice:

- Există un consens general printre experți cum că indicația ar trebui re-evaluată înainte de re-implantarea unui pacemaker după un explant; dacă există o indicație stabilă, re-implantarea trebuie să fie efectuată într-o altă locație.
- Pentru pacienții stimulo-dependenți, strategia optimă de management – i.e. implantul epicardic imediat vs. pacing-ul temporar transvenos – nu este clar definită.

6.3 Imagistica prin rezonanță magnetică la pacienții cu dispozitive cardiace implantate

Întrucât se estimează că după implant până la 75% din pacienții cu pacemaker dezvoltă o indicație de rezonanță magnetică RM datorită unor comorbidiități^{w334,w335}, acest grup de lucru consideră că este necesară emiterea de recomandări în raport cu modul în care examinarea RM poate fi efectuată în condiții de siguranță la pacienții cu aparate convenționale.

Efectele adverse potențiale ale RM asupra aparatelor cardiace implantate include: încălzirea indusă de radiofrecvență a vârfului sondelor, inhibiție/disfuncție de pacing, pacing asincron cu posibilitatea inducerii tahiaritmiilor atriale sau ventriculare, activare tranzitorie reed switch, schimbarea sau pierderea datelor programate și modificări ale pragului de captură^{w336}. Cu cât zona de scanare este mai apropiată de sistem, cu atât este mai mare riscul. Experiența inițială cu 0.5 T și cea ulterioară cu 1.5 T a sugerat că RM poate fi efectuat în condiții de siguranță cu condiția ca să fie adoptat protocolul de siguranță menționat mai jos^{160-172,w337,w338}. În cel mai mare studiu de până acum, Nazarian et al.¹⁷⁰, care a inclus 438 de pacienți pe o perioadă de 7 ani, cel mai important eveniment clinic semnificativ atribuit RM a fost producerea evenimentelor power-on-reset la până 1.5% din primitorii de aparate. În timpul *power-on-reset*, aparatul este susceptibil la inhibarea pacing-ului și activarea terapiilor anti-tahicardice. În ciuda acestor evidențe, toate ICD-urile și o majoritate covârșitoare a pacemakerelor implantate în mod curent sunt considerate contra-indicații de RM de către *US Food and Drug Administration* și de către producătorii de aparate^{w339-w341,w343}.

Un trial mondial recent, prospectiv, randomizat, controlat, clinic¹⁷³, care a inclus 258 de pacienți rando-

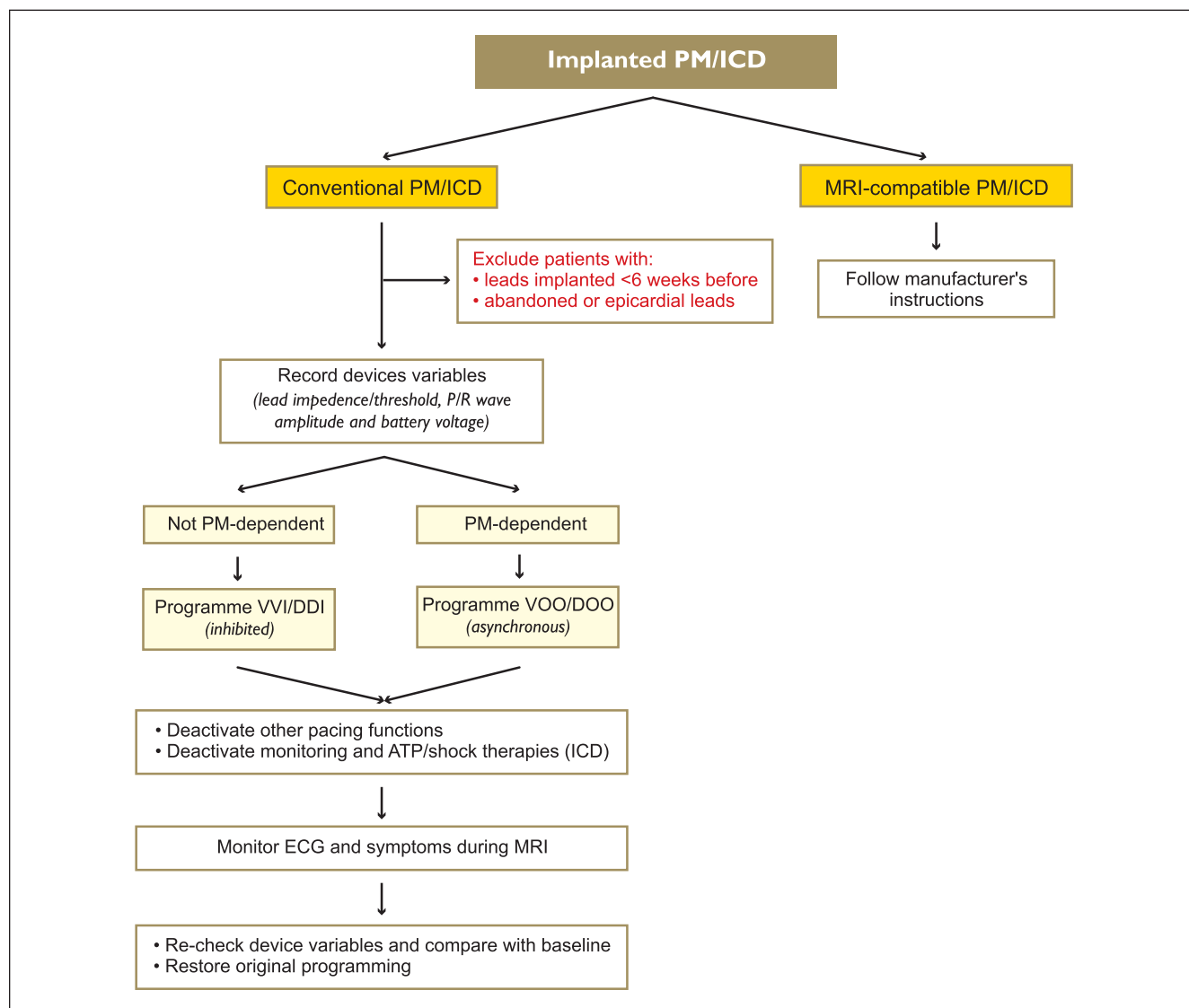


Figura 12. Factori clinici care influențează probabilitatea răspunsului la terapia de resincronizare cardiacă.

mizați spre RM pe o perioadă de 1.5 ani, a analizat siguranța și eficiența unui pacemaker proiectat pentru utilizare sigură în condiții de RM pentru orice pacient cu indicație de pacing antibradicardic. Nu s-a înregistrat nici o complicație legată de RM în timpul RM de 1.5 T nici la 1 săptămână și nici la 1 lună postprocedural.

Sugestii pentru programarea aparatului atunci când este necesară imagistica prin rezonanță magnetică

Aparate cardiace convenționale (Figura 2 și Recomandarea 1)

- (i) Întrucât schimbări ale variabilelor aparatelor și programărilor se pot produce, este esențială monitorizarea de către personal calificat în timpul RM.

- (ii) Excluderea pacienților cu sonda care nu s-au maturat (<6 săptămâni de la implant, timp în care sondele sunt predispuse la depozitionări spontane) și pe aceia cu sonde epicardice și abandonate (care sunt predispuse la încălzire).
- (iii) Programarea unui mod de pacing asincron la pacienții stimulo-dependenți pentru a evita inhibarea inadecvată a pacing-ului datorită detecției interferenței electromagnetice.
- (iv) Prin contrast, folosirea unui mod de pacing inhibat la pacienții non-stimulo-dependenți, pentru a evita pacing-ul inadecvat datorită tracking-ului de interferență electromagnetică.
- (v) Dezactivarea altor funcții de pacing (magnet, aservire de frecvență, zgomot, PVC, ventricular

sense, AF response) pentru a ne asigura de faptul că interferența electromagnetică nu duce la pacing nedorit.

- (vi) Dezactivarea monitorizării și terapiilor (ATP/șoc) tahiaritmiilor pentru a evita livrarea de terapii nedorite.
- (vii) Reprogramarea aparatului imediat după examinarea RM.

Aparatele RM-conditional (Recomandarea 2)

Elementele de bază sunt identice cu cele ale aparatelor cardiace convenționale (**Figura 12**). Pentru aparatele RM-conditional, programarea așa cum este ea descrisă la pașii (iii), (iv), (v) și (vi) este automat efectuată de către un aparat extern activat de către un medic.

Perspective clinice:

- Atunci când RM este necesar pentru managementul clinic al unei boli severe, beneficiul RM ar putea depăși riscul efectuării sale. Tehnici imagistice alternative trebuie luate în calcul.
- O consultație cu specialistul în electrofiziologie este necesară.
- Nu există informații pentru RM efectuat la >1.5 T, chiar și pentru aparatele RM-conditional. Această posibilitate necesită evaluare ulterioară

6.4 Pacing-ul de urgență transvenos temporar

Complicațiile sunt frecvente la pacienții tratați prin pacing temporar^{w344-w351}. Aceste complicații nu se restrâng la implant *per se* ci implică și securizarea poziției sondei implantate, schimbarea pragului de captură, malfuncția, programarea defectuoasă sau depleția bateriei pacemaker-ului extern; de asemenea include acele complicații legate de pacient, care poate extrage sonda de pacing accidental. Mai mult, utilizarea prelungită a pacing-ului temporar transvenos poate restricționa pacientul la pat, cu riscurile aferente de infecție sau evenimente tromboembolice. Fără recunoașterea acestor

complicații, efectele adverse ar putea depăși efectele benefice ale pacemaker-ului. Astfel, acest grup de lucru consideră că pacing-ul temporar ar trebui evitat pe cât posibil, și atunci când este folosit, timpul de tratament să fie pe cât de scurt posibil.

Următoarele probleme sunt relevante ca și ghidaj pentru practica clinică:

- Pacing-ul temporar transvenos nu ar trebui să fie folosit de rutină – ci doar în ultimă instanță atunci când drogurile cronotrope sunt insuficiente.
- Infuzie de droguri cronotrop pozitive (i.e. isoproterenol, epinefrină, etc) ar putea fi preferată pentru o perioadă limitată de timp dacă nu există contraindicații.
- Pacing-ul temporar transvenos ar trebui limitat la cazurile de (i) bloc AV de grad înalt fără ritm de scăpare, (ii) bradiaritmii amenințătoare de viață, precum cele care se produc în timpul procedurilor intervenționale (i.e. în timpul intervențiilor coronariene percutane etc.) sau arareori, în situații acute precum infarctul miocardic, toxicitatea medicamentoasă sau infecția sistemică concomitentă.
- Dacă se stabilește o indicație de pacing permanent, ar trebui făcute eforturi pentru implantarea cât mai precoce a unui stimulator permanent.

Pacing temporar transcutan cu ajutorul unui defibrilator extern

Acest grup de lucru avertizează că pacing-ul extern asigurat de patch-uri și un defibrilator extern nu asigură o stimulare ventriculară satisfăcătoare și astfel ar trebui folosit numai sub monitorizare electrocardiografică și hemodinamică strict, atunci când nu există altă opțiune disponibilă. Cât de curând posibil ar trebui demarată o metodă alternativă precum administrarea de droguri cronotrop pozitive sau pacing-ul temporar sau permanent.

Rezonanță magnetică la pacienții cu dispozitive cardiace implantate			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Ref. ^c
1) Dispozitive cardiace convenționale. La pacienții cu dispozitive cardiace convenționale, RM la 1,5 T poate fi efectuat cu risc scăzut de complicații dacă sunt luate măsuri de precauție (vezi recomandările adiționale)	IIB	B	160-172
2) Aparatele RM-conditional. Pentru aparatele RM-conditional, RM la 1,5 T pot fi efectuate în siguranță urmărind instrucțiunile din fabricație	Ia	B	173
RM - rezonanță magnetică			
^a Clasa de recomandare; ^b Nivelul de evidență; ^c Referință(e) ce susțin(e) recomandarea(ărele).			

Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Ref. ^c
Monitorizarea la distanță a dispozitivelor ar trebui să fie luată în considerare pentru a depista precoce problemele clinice (de ex. tahiaritmii ventriculare, atriale) și problemele tehnice (de exemplu fractura sondei, defect de izolare).	Ia	A	174-176
^a Clasa de recomandare; ^b Nivelul de evidență; ^c Referință(e) ce susțin(e) recomandarea(ărele).			

6.5 Managementul de la distanță al aritmiilor și aparatelor

Utilitatea monitorizării la distanță a fost dezbătută în extenso în declarația de consens asupra TRC în IC a experților europeni și americani reuniți^{w124}. Acest grup de lucru recomandă acest document și consideră că există suficiente evidențe pentru a formula recomandările de mai jos¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.

Diagnosticarea FiA înainte de apariția complicațiilor este o prioritate recunoscută, pentru începerea anticoagulării precoce și prevenirea AVC. Date recente, colectate de la pacienți cu aparate implantate, întăresc presupunerea potrivit căreia chiar și episoade scurte de FiA “ silențioasă ” conferă un risc crescut de AVC¹⁵³. Pentru această problemă ne referim la un document specific de consens^{w352,w353}.

Bibliografie

Addenda: Additional references are mentioned with ‘w’ in the main text and can be found on the online addenda along with 5 figures (1,6,7,9,11,12) and 10 tables (3,4,5,9,11,12,19,21,22,23). They are available on the ESC website only at <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/cardiac-pacing-and-cardiacresynchronisation-therapy.aspx>

1. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G, Cappato R. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. *Circulation* 1997;96:260–266.
2. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, Andersen HR, Thorpe KE, Ellenbogen KA, Lee KL, Skene AM, Schron EB, Skehan JD, Goldman L, Roberts RS, Camm AJ, Yusuf S, Connolly SJ. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation* 2006;114:11–17.
3. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, Moller M, Vesterlund T, Dalsgaard D, Mortensen LS, Nielsen T, Asklund M, Friis EV, Christensen PD, Simonsen EH, Eriksen UH, Jensen GV, Svendsen JH, Toff WD, Healey JS, Andersen HR. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:686–696.
4. Brignole M, Deharo JC, DeRoy L, Menozzi C, Blommaert D, Dabiri L, Ruf J, Guieu R. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:167–173.
5. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Vardas P. 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.
6. Breivik K, Ohm OJ, Segadal L. Sick sinus syndrome treated with permanent pacemaker in 109 patients. A follow-up study. *Acta Med Scand* 1979;206:153–159.
7. Hartel G, Talvensaar T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. *Acta Med Scand* 1975;198:341–347.
8. Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *Eur Heart J* 1981;2:455–459.
9. Sasaki Y, Shimotori M, Akahane K, Yonekura H, Hirano K, Endoh R, Koike S, Kawa S, Furuta S, Homma T. Long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome: a comparison of clinical aspects among unpaced, ventricular inhibited paced, and physiologically paced groups. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1575–1583.
10. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet* 1994;344:1523–1528.
11. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, Sami MH, Talajic M, Tang AS, Klein GJ, Lau C, Newman DM. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1385–1391.
12. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, Marinchak RA, Flaker G, Schron E, Orav EJ, Hellkamp AS, Greer S, McAnulty J, Ellenbogen K, Ehlert F, Freedman RA, Estes NA 3rd, Greenspon A, Goldman L. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346:1854–1862.
13. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, Ellenbogen KA, Sgarbossa EB, Huang SK, Marinchak RA, Estes NA 3rd, Mitchell GF, Lieberman EH, Mangione CM, Goldman L. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1097–1104.
14. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005;353:145–155.
15. Castelnovo E, Stein K, Pitt M, Garside R, Payne E. The effectiveness and cost-effectiveness of dual-chamber pacemakers compared with single-chamber pacemakers for bradycardia due to atrioventricular block or sick sinus syndrome: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9:iii, xi–xiii, 1–246.
16. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, Sheldon T, Lamas GA. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007;357:1000–1008.
17. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A. 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.
18. Sud S, Klein GJ, Skanes AC, Gula LJ, Yee R, Krahn AD. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. *Europace* 2007;9:312–318.
19. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012;125:2566–2571.
20. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104:52–57.
21. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. 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.
22. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Morillo C, Gent M. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2224–2229.
23. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Specia G, Orazi S, Gasparini G, Sutton R, Brignole M. 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.
24. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, Moya A. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardio-inhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000;102:294–299.
25. Moya A, Garcia-Civera R, Croci F, Menozzi C, Brugada J, Ammirati F, Del Rosso A, Bellver-Navarro A, Garcia-Sacristan J, Bortnik M, Mont

- L, Ruiz-Granell R, Navarro X. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J* 2011;32:1535–1541.
26. Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ, Desai J, Abbott JA, Cogan J, Wohl B, Williams K. 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.
27. Gronda M, Magnani A, Occhetta E, Sauro G, D'Aulerio M, Carfora A, Rossi P. Electrophysiological study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutical implications. *G Ital Cardiol* 1984;14:768–773.
28. Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. *Am J Cardiol* 1994;74:1129–1132.
29. Dini P, Iaolongo D, Adinolfi E et al. Prognostic value of His-ventricular conduction after ajmaline administration. In: Masoni A, Albani P, (eds). *Cardiac Electrophysiology Today*. London: Academic Press; 1982, 515–522.
30. Kaul U, Dev V, Narula J, Malhotra AK, Talwar KK, Bhatia ML. Evaluation of patients with bundle branch block and 'unexplained' syncope: a study based on comprehensive electrophysiological testing and ajmaline stress. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11:289–297.
31. Twidale N, Heddl WF, Tonkin AM. Procainamide administration during electrophysiology study—utility as a provocative test for intermittent atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1388–1397.
32. Santini M, Castro A, Giada F, Ricci R, Inama G, Gaggioli G, Calo' L, Orazi S, Viscusi M, Chiodi L, Bartoletti A, Foglia-Manzillo G, Ammirati F, Loricchio ML, Pedrinazzi C, Turreni F, Gasparini G, Accardi F, Raciti G, Raviele A. Prevention of syncope through permanent cardiac pacing in patients with bifascicular block and syncope of unexplained origin: the PRESS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6: 101–107.
33. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, DeMots H, Ritzmann L, Kanarek PE, Kauffman S. Natural history of 'high-risk' bundle-branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982;307:137–143.
34. Peters RW, Scheinman MM, Modin C, O'Young J, Somelofski CA, Mies C. Prophylactic permanent pacemakers for patients with chronic bundle branch block. *Am J Med* 1979;66:978–985.
35. Brignole M, Menozzi C. The natural history of carotid sinus syncope and the effect of cardiac pacing. *Europace* 2011;13:462–464.
36. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69: 1039–1043.
37. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Wahrborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardio-inhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. *Europace* 2007;9:932–936.
38. Sugrue DD, Gersh BJ, Holmes DR Jr., Wood DL, Osborn MJ, Hammill SC. Symptomatic 'isolated' carotid sinus hypersensitivity: natural history and results of treatment with anticholinergic drugs or pacemaker. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:158–162.
39. Gaggioli G, Brignole M, Menozzi C, Devoto G, Oddone D, Gianfranchi L, Gostoli E, Bottoni N, Lolli G. A positive response to head-up tilt testing predicts syncopal recurrence in carotid sinus syndrome patients with permanent pacemakers. *Am J Cardiol* 1995;76:720–722.
40. Maggi R, Menozzi C, Brignole M, Podoleanu C, Iori M, Sutton R, Moya A, Giada F, Orazi S, Grovale N. Cardio-inhibitory carotid sinus hypersensitivity predicts an asystolic mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Europace* 2007; 9:563–567.
41. Madigan NP, Flaker GC, Curtis JJ, Reid J, Mueller KJ, Murphy TJ. Carotid sinus hypersensitivity: beneficial effects of dual-chamber pacing. *Am J Cardiol* 1984;53: 1034–1040.
42. Brignole M, Sartore B, Barra M, Menozzi C, Lolli G. IsDDD superior to VVI pacing in mixed carotid sinus syndrome? An acute and medium-term study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1902–1910.
43. Sutton R. Pacing in patients with carotid sinus and vasovagal syndromes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:1260–1263.
44. Flammang D, Church TR, De Roy L, Blanc JJ, Leroy J, Mairesse GH, Otmani A, Graux PJ, Frank R, Purnode P. Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. *Circulation* 2012;125:31–36.
45. Parry SW, Steen N, Bexton RS, Tynan M, Kenny RA. Pacing in elderly recurrent fallers with carotid sinus hypersensitivity: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial. *Heart* 2009;95:405–409.
46. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert JC. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:628–634.
47. Bogale N, Witte K, Priori S, Cleland J, Auricchio A, Gadler F, Gitt A, Limbourg T, Linde C, Dickstein K. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *Eur J Heart Fail* 2011;13:974–983.
48. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, Cannom D, Daubert JP, Eldar M, Gold MR, Goldberger JJ, Goldberger I, Lichstein E, Pitschner H, Rashtian M, Solomon S, Viskin S, Wang P, Moss AJ. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123:1061–1072.
49. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.
50. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338.
51. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Bocker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E. 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.
52. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–880.
53. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. 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.
54. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685–2694.
55. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
56. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
57. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2011;154:401–412.
58. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2011;171:1454–1462.

59. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, Freemantle N, Cleland JG, Tavazzi L, Daubert C. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:699–705.
60. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864–2868.
61. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834–1843.
62. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–2395.
63. Gold MR, Thebault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, St John Sutton M, Daubert JC. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodelling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation* 2012;126:822–829.
64. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2012;163:260–267 e263.
65. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;357:2461–2471.
66. Thibault B, Harel F, Ducharme A, White M, Ellenbogen KA, Frasure-Smith N, Roy D, Philippon F, Dorian P, Talajic M, Dubuc M, Guerra PG, Macle L, Rivard L, Andrade J, Khairy P, LESSER-EARTH Investigators. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and a QRS Complex ≥ 120 Milliseconds: The Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) Trial. *Circulation* 2013;127:873–881.
67. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:355–360.
68. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR 3rd, Heidenreich PA, Seth M, Jones PW, Saxon LA. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm* 2011;8:1469–1475.
69. Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5: 884–888.
70. Saxon LA, Olshansky B, Volosin K, Steinberg JS, Lee BK, Tomassoni G, Guarnieri T, Rao A, Yong P, Galle E, Leigh J, Ecklund F, Bristow MR. Influence of left ventricular lead location on outcomes in the COMPANION study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:764–768.
71. Thebault C, Donal E, Meunier C, Gervais R, Gerritse B, Gold MR, Abraham WT, Linde C, Daubert JC. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2662–2671.
72. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, Barsheshet A, Cannom D, Goldenberg I, McNitt S, Daubert JP, Zareba W, Moss AJ. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011;123:1159–1166.
73. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, Read PA, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59: 1509–1518.
74. Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, Chawla MK, Osborn J, Faddis MN. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2004;1:562–567.
75. Vidal B, Tamborero D, Mont L, Sitges M, Delgado V, Berrueto A, Diaz-Infante E, Tolosana JM, Pare C, Brugada J. Electrocardiographic optimization of interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: a simple method to optimize the device. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1252–1257.
76. Abraham WT, Calo L, Islam N, Klein N, Alawwa A, Exner D, Goodman J, Messano L, Clyne C, Pelargonio G, Hasan A, Seidl K, Sheppard R, Yu CM, Herre J, Lee LY, Boulogne E, Petrutiu S, Birgersdotter-Green U, Gras D. Randomized controlled trial of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt™ Method (FREEDOM) Trial. (in press).
77. Abraham WT, Leon AR, St John Sutton MG, Keteyian SJ, Fieberg AM, Chinchoy E, Haas G. Randomized controlled trial comparing simultaneous versus optimized sequential interventricular stimulation during cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2012;164:735–741.
78. Boriani G, Muller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, Danchel W, Schuchert A, Djiane P, Biffi M, Becker T, Bailleul C, Trappe HJ. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J* 2006;151:1050–1058.
79. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, Fernandez Lozano I, Mittal S, Waggoner AD, Lemke B, Singh JP, Spinale FG, Van Eyk JE, Whithell J, Weiner S, Bedi M, Rapkin J, Stein KM. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison with other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122: 2660–2668.
80. Leon AR, Abraham WT, Brozena S, Daubert JP, Fisher WG, Gurley JC, Liang CS, Wong G. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 2298–2304.
81. Martin DO, Lemke B, Birnie D, Krum H, Lee KL, Aonuma K, Gasparini M, Starling RC, Milasinovic G, Rogers T, Sambelashvili A, Gorcsan J 3rd, Houmsse M. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm* 2012;9:1807–1814.
82. Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Viloria E, De Lurgio D, Foster E. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation* 2007;115:2136–2144.
83. Ritter P, Delnoy PP, Padeletti L, Lunati M, Naegle H, Borri-Brunetto A, Silvestre J. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standard methods. *Europace* 2012;14: 1324–1333.
84. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, Ravazzi PA, Santini M, Zardini M, Signorelli S, Passardi M, Klersy C. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs. Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J* 2006;152:155 e151–e157.

85. Boriani G, Kranig W, Donal E, Calo L, Casella M, Delarche N, Lozano IF, Ansalone G, Biffi M, Boulogne E, Leclercq C. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. *Am Heart J* 2010;159:1052–1058 e1051.
86. Liang Y, Pan W, Su Y, Ge J. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing isolated left ventricular and biventricular pacing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2011;108:1160–1165.
87. Thibault B, Ducharme A, Harel F, White M, O'Meara E, Guertin MC, Lavoie J, Frasure-Smith N, Dubuc M, Guerra P, Macle L, Rivard L, Roy D, Talajic M, Khairy P. Left ventricular versus simultaneous biventricular pacing in patients with heart failure and a QRS complex ≥ 120 milliseconds. *Circulation* 2011; 124:2874–2881.
88. Boriani G, Gardini B, Diemberger I, Bacchi Reggiani ML, Biffi M, Martignani C, Ziacchi M, Valzania C, Gasparini M, Padeletti L, Branzi A. Meta-analysis of randomized controlled trials evaluating left ventricular vs. biventricular pacing in heart failure: effect on all-cause mortality and hospitalizations. *Eur J Heart Fail* 2012;14: 652–660.
89. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;32:2420–2429.
90. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23:1780–1787.
91. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1239–1246.
92. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2011;8:1088–1094.
93. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUSTIS STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111–118.
94. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160–1165.
95. Wein S, Voskoboinik A, Wein L, Billah B, Krum H. Extending the boundaries of cardiac resynchronization therapy: efficacy in atrial fibrillation, New York heart association class II, and narrow QRS heart failure patients. *J Card Fail* 2010;16: 432–438.
96. Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN, Arshad A, Pierce W, Aziz EF, Mandava A, Mittal S, Steinberg JS. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1050–1055.
97. Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J, Sitges M, Garcia Bolao I, Fernandez Lozano I, Martinez Ferrer J, Quesada A, Macias A, Marin W, Escudier JM, Gomez AA, Gimenez Alcala M, Tamborero D, Berrueto A, Mont L. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am J Cardiol* 2008;102:444–449.
98. Ferreira AM, Adragao P, Cavaco DM, Candeias R, Morgado FB, Santos KR, Santos E, Silva JA. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace* 2008;10:809–815.
99. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2012;59: 719–726.
100. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, Curnis A, Vogt J, Klersy C. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:1644–1652.
101. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, Pini D, Ceriotti C, Gronda E, Klersy C, Fradini S, Klein HH. 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.
102. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, Boersma E, van Erven L, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:1506–1509.
103. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, Elvan A, Misier AR, Beukema WP, van Hemel NM. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:1252–1257.
104. Khadjooi K, Foley PW, Chalil S, Anthony J, Smith RE, Frenneaux MP, Leyva F. Longterm effects of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2008;94:879–883.
105. Orlov MV, Gardin JM, Slawsky M, Bess RL, Cohen G, Bailey W, Plumb V, Flathmann H, de Metz K. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodelling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *Am Heart J* 2010;159:264–270.
106. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, Alboni P, Raviele A, Sutton R, Vardas P, Bongiorno MG, Bergfeldt L, Menozzi C, Musso G. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:712–722.
107. Brignole M, Botto GL, Mont L, Oddone D, Iacopino S, De Marchi G, Campoli M, Sebastiani V, Vincenti A, Garcia Medina D, Osca Asensi J, Mocini A, Grovale N, De Santo T, Menozzi C. Predictors of clinical efficacy of 'Ablate and Pace' therapy in patients with permanent atrial fibrillation. *Heart* 2012;98:297–302.
108. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, Fossati F, Anselme F, Davy JM, Sadooul N, Klug D, Mollo L, Daubert JC. 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:S23–30.
109. Delnoy PP, Ottervanger JP, Vos DH, Elvan A, Misier AR, Beukema WP, Steendijk P, van Hemel NM. Upgrading to biventricular pacing guided by pressure-volume loop analysis during implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:677–683.
110. Hoijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace* 2006;8:51–55.
111. van Geldorp IE, Vernooij K, Delhaas T, Prins MH, Crijns HJ, Prinzen FW, Dijkman B. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace* 2010;12:223–229.
112. Baker CM, Christopher TJ, Smith PF, Langberg JJ, Delurgio DB, Leon AR. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25:1166–1171.
113. Eldadah ZA, Rosen B, Hay I, Edvardsen T, Jayam V, Dickfeld T, Meiningner GR, Judge DP, Hare J, Lima JB, Calkins H, Berger RD. The benefit of upgrading chronically right ventricle-paced heart failure patients to resynchronization therapy demonstrated by strain rate imaging. *Heart Rhythm* 2006;3:435–442.
114. Laurenzi F, Achilli A, Avella A, Peraldo C, Orazi S, Perego GB, Cesario A, Valsecchi S, De Santo T, Puglisi A, Tondo C. Biventricular upgra-

- ding in patients with conventional pacing system and congestive heart failure: results and response predictors. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:1096–1104.
115. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, Langberg JJ, DeLurgio DB. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258–1263.
116. Shimano M, Tsuji Y, Yoshida Y, Inden Y, Tsuboi N, Itoh T, Suzuki H, Muramatsu T, Okada T, Harata S, Yamada T, Hirayama H, Nattel S, Murohara T. Acute and chronic effects of cardiac resynchronization in patients developing heart failure with longterm pacemaker therapy for acquired complete atrioventricular block. *Europace* 2007;9:869–874.
117. Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M, Pennec PY, Etienne Y, Blanc JJ. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace* 2004;6:438–443.
118. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, Ayhan S, Kucukdurmaz Z, Sutton R, Henein M. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodelling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol* 2009; 103:1280–1284.
119. Foley PW, Muhyaldeh SA, Chalil S, Smith RE, Sanderson JE, Leyva F. Long-term effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Europace* 2009;11:495–501.
120. Frohlich G, Steffel J, Hurlimann D, Enseleit F, Luscher TF, Ruschitzka F, Abraham WT, Holzmeister J. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodelling. *Eur Heart J* 2010;31:1477–1485.
121. Marai I, Gurevitz O, Carasso S, Nof E, Bar-Lev D, Luria D, Arbel Y, Freimark D, Feinberg MS, Eldar M, Glikson M. Improvement of congestive heart failure by upgrading of conventional to resynchronization pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:880–884.
122. Paparella G, Sciarra L, Capulzini L, Francesconi A, De Asmundis C, Sarkozy A, Cazzini R, Brugada P. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:841–849.
123. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH, Mortensen PT, Pedersen AK, Hansen PS, Jensen HK, Egeblad H. Biventricular pacing preserves left ventricular performance in patients with high-grade atrio-ventricular block: a randomized comparison with DDD(R) pacing in 50 consecutive patients. *Europace* 2008;10:314–320.
124. Chan JY, Fang F, Zhang Q, Fung JW, Razali O, Azlan H, Lam KH, Chan HC, Yu CM. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *Eur Heart J* 2011;32:2533–2540.
125. Curtis AB, Worley S, Adamson PB, Chung E, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, Sutton MS. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *New Engl J Med* 2013;368:1585–1593.
126. Curtis AB, Adamson PB, Chung E, Sutton MS, Tang F, Worley S. Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block (BLOCKHF): clinical study design and rationale. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:965–971.
127. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1927–1937.
128. Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'Avila A, Heist EK. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. *J Card Fail* 2010;16:293–300.
129. Stockburger M, Gomez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernandez-Lozano I, Cobo E, Wiegand U, Concha JF, Navarro X, Navarro-Lopez F, de Teresa E. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multi-centre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail* 2011; 13:633–641.
130. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, Omar R, Yip GW, Hussin A, Fang F, Lam KH, Chan HC, Fung JW. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009;361:2123–2134.
131. Lam SK, Owen A. Combined resynchronization and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2007;335:925.
132. Gang UJ, Hvelplund A, Pedersen S, Iversen A, Jons C, Abildstrom SZ, Haarbo J, Jensen JS, Thomsen PE. High-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Europace* 2012; 14:1639–1645.
133. Behar S, Zissman E, Zion M, Hod H, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Shalev Y, Kaplinsky E, Caspi A. Prognostic significance of second-degree atrioventricular block in inferior wall acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Am J Cardiol* 1993;72:831–834.
134. Col JJ, Weinberg SL. The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1972;29:344–350.
135. Ginks WR, Sutton R, Oh W, Leatham A. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J* 1977; 39:186–189.
136. Jim MH, Chan AO, Tse HF, Barold SS, Lau CP. Clinical and angiographic findings of complete atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39:185–190.
137. Gross GJ, Chiu CC, Hamilton RM, Kirsh JA, Stephenson EA. Natural history of postoperative heart block in congenital heart disease: implications for pacing intervention. *Heart Rhythm* 2006;3:601–604.
138. Krongrad E. Prognosis for patients with congenital heart disease and postoperative intraventricular conduction defects. *Circulation* 1978;57:867–870.
139. Murphy DA, Tynan M, Graham GR, Bonham-Carter RE. Prognosis of complete atrioventricular dissociation in children after open-heart surgery. *Lancet* 1970;1: 750–752.
140. Squarcia U, Merideth J, McGoon DC, Weidman WH. Prognosis of transient atrioventricular conduction disturbances complicating open heart surgery for congenital heart defects. *Am J Cardiol* 1971;28: 648–652.
141. Weindling SN, Saul JB, Gamble WJ, Mayer JE, Wessel D, Walsh EP. Duration of complete atrioventricular block after congenital heart disease surgery. *Am J Cardiol* 1998;82:525–527.
142. Chang SM, Nagueh SF, Spencer WH 3rd, Lakkis NM. Complete heart block: determinants and clinical impact in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy undergoing nonsurgical septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 296–300.
143. Topilski I, Sherez J, Keren G, Copperman I. Long-term effects of dual-chamber pacing with periodic echocardiographic evaluation of optimal atrioventricular delay in patients with hypertrophic cardiomyopathy .50 years of age. *Am J Cardiol* 2006;97:1769–1775.
144. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, Chojnowska L, Guize L, Gras D, Jeanrenaud X, Ryden L. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J* 1997;18:1249–1256.
145. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kievit RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999;99:2927–2933.
146. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, Allison TG, Tajik AJ. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:435–441.
147. Galve E, Sambola A, Saldana G, Quispe I, Nieto E, Diaz A, Evangelista A, Candell-Riera J. Late benefits of dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year follow-up study. *Heart* 2010;96:352–356.

148. Megevand A, Ingles J, Richmond DR, Semsarian C. Long-term follow-up of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy treated with dual-chamber pacing. *Am J Cardiol* 2005;95:991–993.
149. Israel CW, Hugl B, Unterberg C, Lawo T, Kennis I, Hettrick D, Hohnloser SH. Pacetermination and pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: results from a multicenter study with an implantable device for atrial therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1121–1128.
150. Blanc JJ, De Roy L, Mansourati J, Poezevara Y, Marcon JL, Schoels W, Hidden-Lucet F, Barnay C. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace* 2004;6:371–379.
151. Carlson MD, Ip J, Messenger J, Beau S, Kalbfleisch S, Gervais P, Cameron DA, Duran A, Val-Mejias J, Mackall J, Gold M. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:627–633.
152. Gold MR, Adler S, Fauchier L, Haffajee C, Ip J, Kainz W, Kawasaki R, Prakash A, Taborsky M, Waller T, Wilson V, Li S, Hoffmann E. Impact of atrial prevention pacing on atrial fibrillation burden: primary results of the Study of Atrial Fibrillation Reduction (SAFARI) trial. *Heart Rhythm* 2009;6:295–301.
153. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120–129.
154. Hohnloser SH, Healey JS, Gold MR, Israel CW, Yang S, van Gelder I, Capucci A, Lau CP, Fain E, Morillo CA, Ha A, Carlson M, Connolly SJ. Atrial overdrive pacing to prevent atrial fibrillation: insights from ASSERT. *Heart Rhythm* 2012;9:1667–1673.
155. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Prevention of immediate reinitiation of atrial tachyarrhythmias by high-rate overdrive pacing: results from a prospective randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:954–959.
156. Kantharia BK, Freedman RA, Hoekenga D, Tomassoni G, Worley S, Sorrentino R, Steinhaus D, Wolkowicz JM, Syed ZA. Increased base rate of atrial pacing for prevention of atrial fibrillation after implantation of a dual-chamber pacemaker: insights from the Atrial Overdrive Pacing Study. *Europace* 2007;9:1024–1030.
157. Lee MA, Weachter R, Pollak S, Kremers MS, Naik AM, Silverman R, Tuzi J, Wang W, Johnson LJ, Euler DE. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1926–1932.
158. Mont L, Ruiz-Granell R, Martinez JG, Carmona JR, Fidalgo M, Cobo E, Riera M, Navarro X. Impact of anti-tachycardia pacing on atrial fibrillation burden when added on top of preventive pacing algorithms: results of the prevention or termination (POT) trial. *Europace* 2008;10:28–34.
159. Sulke N, Silberbauer J, Boodhoo L, Freemantle N, Kamalvand K, O’Nunain S, Hildick-Smith D, Lloyd GW, Patel NR, Paul V. The use of atrial overdrive and ventricular rate stabilization pacing algorithms for the prevention and treatment of paroxysmal atrial fibrillation: the Pacemaker Atrial Fibrillation Suppression (PAFS) study. *Europace* 2007;9:790–797.
160. Burke PT, Ghanbari H, Alexander PB, Shaw MK, Daccarett M, Machado C. A protocol for patients with cardiovascular implantable devices undergoing magnetic resonance imaging (MRI): should defibrillation threshold testing be performed post-(MRI). *J Interv Card Electrophysiol* 2010;28:59–66.
161. Del Ojo JL, Moya F, Villalba J, Sanz O, Pavon R, Garcia D, Pastor L. Is magnetic resonance imaging safe in cardiac pacemaker recipients? *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28:274–278.
162. Gimbel JR, Kanal E, Schwartz KM, Wilkoff BL. Outcome of magnetic resonance imaging (MRI) in selected patients with implantable cardioverter defibrillators (ICDs). *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:270–273.
163. Halshtok O, Goitein O, Abu Sham’a R, Granit H, Glikson M, Konen E. Pacemakers and magnetic resonance imaging: no longer an absolute contra-indication when scanned correctly. *Isr Med Assoc J* 2010; 12:391–395.
164. Martin ET, Coman JA, Shellock FG, Pulling CC, Fair R, Jenkins K. Magnetic resonance imaging and cardiac pacemaker safety at 1.5-Tesla. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1315–1324.
165. Mollerus M, Albin G, Lipinski M, Lucca J. Cardiac biomarkers in patients with permanent pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators undergoing an MRI scan. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31:1241–1245.
166. Mollerus M, Albin G, Lipinski M, Lucca J. Magnetic resonance imaging of pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators without specific absorption rate restrictions. *Europace* 2010;12:947–951.
167. Naehle CP, Meyer C, Thomas D, Remerie S, Krautmacher C, Litt H, Luechinger R, Fimmers R, Schild H, Sommer T. Safety of brain 3-T MR imaging with transmit-receive head coil in patients with cardiac pacemakers: pilot prospective study with 51 examinations. *Radiology* 2008;249:991–1001.
168. Naehle CP, Strach K, Thomas D, Meyer C, Linhart M, Bitaraf S, Litt H, Schwab JO, Schild H, Sommer T. Magnetic resonance imaging at 1.5-T in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:549–555.
169. Naehle CP, Zeijlemaker V, Thomas D, Meyer C, Strach K, Fimmers R, Schild H, Sommer T. Evaluation of cumulative effects of MR imaging on pacemaker systems at 1.5 Tesla. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:1526–1535.
170. Nazarian S, Hansford R, Roguin A, Goldsher D, Zviman MM, Lardo AC, Caffo BS, Frick KD, Kraut MA, Kamel IR, Calkins H, Berger RD, Blumke DA, Halperin HR. A prospective evaluation of a protocol for magnetic resonance imaging of patients with implanted cardiac devices. *Ann Intern Med* 2011;155:415–424.
171. Sommer T, Naehle CP, Yang A, Zeijlemaker V, Hackenbroch M, Schmiedel A, Meyer C, Strach K, Skowasch D, Vahlhaus C, Litt H, Schild H. Strategy for safe performance of extrathoracic magnetic resonance imaging at 1.5 tesla in the presence of cardiac pacemakers in non-pacemaker-dependent patients: a prospective study with 115 examinations. *Circulation* 2006;114:1285–1292.
172. Strach K, Naehle CP, Muhlsteffen A, Hinz M, Bernstein A, Thomas D, Linhart M, Meyer C, Bitaraf S, Schild H, Sommer T. Low-field magnetic resonance imaging: increased safety for pacemaker patients? *Europace* 2010;12:952–960.
173. Wilkoff BL, Bello D, Taborsky M, Vymazal J, Kanal E, Heuer H, Hecking K, Johnson WB, Young W, Ramza B, Akhtar N, Kuepper B, Hunold P, Luechinger R, Puererfellner H, Duru F, Gotte MJ, Sutton R, Sommer T. Magnetic resonance imaging in patients with a pacemaker system designed for the magnetic resonance environment. *Heart Rhythm* 2011;8:65–73.
174. Crossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1181–1189.
175. Landolina M, Perego GB, Lunati M, Curnis A, Guenzati G, Vicentini A, Parati G, Borghi G, Zanaboni P, Valsecchi S, Marzegalli M. Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. *Circulation* 2012;125: 2985–2992.
176. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation* 2010;122:325–332.