

Άρθρο Ανασκόπησης

Αρρυθμίες στους Ηλικιωμένους - Σύγχρονη Αντιμετώπιση

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΦΡΑΓΚΑΚΗΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΑΤΣΑΡΗΣ

B' Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Γ. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη

Λέξεις ευρετηρίου:
Αρρυθμίες,
ηλικιωμένοι.Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
2 Ιανουαρίου 2006
Ημερ. αποδοχής:
13 Φεβρουαρίου 2006Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Νικόλαος ΦραγκάκηςΚρώμνης 42,
Τ.Κ. 551 31,
Θεσσαλονίκη
e-mail:
nfrag@panafonet.gr

Διαταραχές καρδιακού ρυθμού παρατηρούνται συχνά σε ηλικιωμένα άτομα ακόμη και χωρίς ιστορικό καρδιακής ή άλλης πάθησης ως αποτέλεσμα των εκφυλιστικών μεταβολών που υφίσταται η γηράσκουσα καρδιά.¹ Η πλειονότητα εντούτοις των καρδιακών αρρυθμιών στους ηλικιωμένους επισυμβαίνει επί υπέρτασης ή/και στεφανιαίας νόσου. Προβλήματα του καρδιαγγειακού συστήματος τα οποία σχετίζονται με την γήρανση, όπως η αγγειακή ακαμψία (vascular stiffness), η μειωμένη β-αδρενεργική καρδιαγγειακή απάντηση, η μεγαλύτερη εξάρτηση της διαστολικής πλήρωσης της αριστερής κοιλίας από την κολπική συνεισφορά και η αυξημένη πιθανότητα συνυπάρχουσας στεφανιαίας νόσου είναι παράγοντες που επιδεινώνουν τα συμπτώματα και επιβαρύνουν την πρόγνωση επί εμφάνισης αρρυθμιών. Στους ηλικιωμένους οι αρρυθμίες αποτελούν επίσης σημαντική αιτία πτώσεων, φυσικής ανικανότητας και συχνών εισαγωγών στα νοσοκομεία.² Οι πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία τόσο των υπερκοιλιακών όσο και των κοιλιακών αρρυθμιών φαίνεται να έχουν σημαντική εφαρμογή στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Βραδυαρρυθμίες**Η Βηματοδότηση στους Ηλικιωμένους**

Η δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου και οι διαταραχές του κολποκοιλιακού συστή-

ματος αγωγής αποτελούν συχνές αιτίες βραδυκαρδίας στους ηλικιωμένους. Η μόνιμη βηματοδότηση αποτελεί θεραπεία εκλογής όταν η βραδυκαρδία συνοδεύεται από συμπτώματα. Η μέση ηλικία εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη είναι τα 74 έτη, ενώ το 70% των ασθενών που χρειάζεται αντικατάσταση βηματοδότη υπερβαίνει την ηλικία των 70 ετών.³ Το ποσοστό επίσης των υπερηλικών ασθενών (≥ 80 έτη) που λαμβάνει μόνιμο βηματοδότη, σύμφωνα με πρόσφατη αναδρομική μελέτη, εμφανίζει αξιοσημείωτη αύξηση τα τελευταία χρόνια (από 18% στη δεκαετία του 1970 σε 32% στη δεκαετία του 1990).⁴

Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (ΣΝΦ)

Εκδηλώνεται με ποικιλία συμπτωμάτων (ζάλη, κόπωση, συγκοπτικά ή προσυγκοπτικά επεισόδια) και αρρυθμιών όπως φλεβοκομβική βραδυκαρδία (<40 σφύξεις/λεπτό), φλεβοκομβικές παύσεις (>3 δευτερόλεπτα.) και επεισόδια ταχυκαρδίας-βραδυκαρδίας. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 65 έτη.⁵ Η γήρανση οδηγεί σε προοδευτική απώλεια των P κυττάρων, που αποτελούν τα κύρια βηματοδοτικά κύτταρα του φλεβοκόμβου.⁶ Ιστολογικά παρασκευάσματα ασθενών με ΣΝΦ έδειξαν ποικίλου βαθμού ίνωση και εναπόθεση λιπώδους ιστού στον φλεβοκόμβο, χωρίς όμως ο βαθμός ίνωσης να σχετίζεται με τη σοβαρότητα δυσλειτουργίας του φλεβοκόμβου.^{6,7} Στα αίτια δευτεροπαθούς ΣΝΦ περιλαμβάνονται

καταστάσεις που εμφανίζονται συχνά στα ηλικιωμένα άτομα, όπως ο υποθυρεοειδισμός, διηθητικές νόσοι (αμυλοείδωση κλπ), φλεγμονώδεις παθήσεις (περικαρδίτις, νόσοι του κολλαγόνου), στεφανιαία νόσος, κακοήθειες, νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία. Οι ηλικιωμένοι έχουν επίσης σημαντική προδιάθεση για εμφάνιση δυσλειτουργίας του φλεβοκόμβου μετά από λήψη τόσο αμιγώς καρδιολογικών φαρμάκων (β-αναστολείς, αναστολείς ασβεστίου, καρδιακές γλυκοσίδες, αντιαρρυθμικά), όσο και φαρμάκων άλλων κατηγοριών (σιμετιδίνη, αμιτριπιλίνη, φαινοδιαζίνες, λίθιο).

Η συμπτωματική δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου αποτελεί απόλυτη ένδειξη για βηματοδότηση (Class I). Ο πίνακας 1 παραθέτει τις ενδείξεις βηματοδότησης σε ΣΝΦ σύμφωνα με τις οδηγίες του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολόγων.⁸

Η επιλογή του πλέον κατάλληλου τύπου βηματοδότησης (AAIR/DDDR/VVIR) προκύπτει από ανάλυση των αποτελεσμάτων των μεγάλων προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών που όπως φαίνεται και από τον μέσο όρο ηλικίας αφορούν ηλικιωμένα άτομα (πίνακας 2).⁹⁻¹³ Συνολικά οι μελέτες δεν έδειξαν υπεροχή της κολποκοιλιακής σε σχέση με την κοιλιακή βηματοδότηση, όσον αφορά στην επιβίωση και στην πρόληψη του ΑΕΕ. Η φυσιολογική βηματοδότηση αντίθετα σχετίσθηκε με σημαντική μείωση στην

επίπτωση της ΚΜ, καθώς και σχετική βελτίωση στην ποιότητα ζωής. Η μοναδική μελέτη που έδειξε αυξημένη επιβίωση ήταν η Δανική,⁹ κάτι που πιθανόν οφείλεται στην εφαρμογή αποκλειστικά κολπικής (AAI) βηματοδότησης με συνέπεια να αποφεύγονται οι επιβαρυντικές επιδράσεις της κοιλιακής βηματοδότησης. Η επιλογή βηματοδότη τύπου AAI (R) σε ασθενείς με νόσο του φλεβοκόμβου ενδείκνυται στις περιπτώσεις συμπτωματικής βραδυκαρδίας υπό την προϋπόθεση ότι η αγωγή στο επίπεδο του κ/κ κόμβου δεν εμφανίζει διαταραχές. Σε περίπτωση επιλογής κολποκοιλιακού βηματοδότη, ο προγραμματισμός με τέτοιο τρόπο ώστε να αποτρέπεται κατά το δυνατόν η κοιλιακή βηματοδότηση (επιμηκυσμένο βηματοδοτικό κολποκοιλιακό διάστημα) θεωρείται σήμερα η επιθυμητή ρύθμιση. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται καλύτερη διατήρηση του κλάσματος βράχυνσης της αριστερής κοιλίας και μείωση της διάτασης του αριστερού κόλπου σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες.^{14,15}

Διαταραχές του συστήματος κολποκοιλιακής αγωγής

Ο κολποκοιλιακός κόμβος είναι το πρώτο σημείο του κολποκοιλιακού συστήματος αγωγής που επηρεάζεται κατά τη διαδικασία της γήρανσης. Παρατεταμένο PR διάστημα και πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός (ΚΚΑ) είναι συχνό εύρημα στους ηλικιωμένους (~ 8%), ενώ ΚΚΑ 2ου και 3ου βαθμού παρατηρείται σπανιότερα (~ 1%).^{16,17} Ιστολογικές μελέτες σε ασθενείς που ανέπτυξαν πλήρη ΚΚΑ έδειξαν αυξημένη εναπόθεση ινών κολλαγόνου μέσα και γύρω από τον κολποκοιλιακό κόμβο και το σύστημα His – Purkinje.¹⁸ Επίσης η διαδικασία του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση) πιθανόν να παίζει ρόλο στην εμφάνιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού κατά τη γήρανση.¹⁹

Ιδιοπαθής ίνωση των σκελών του δεματίου του His εμφανίζεται στις νόσους του Lev και του Lenègre.^{20,21} Στην πρώτη περίπτωση η διαδικασία προοδευτικής απώλειας μυοκυττάρων επισυμβαίνει στο εγγύς τμήμα των σκελών και είναι δυνατόν να οδηγήσει τελικά σε διακοπή μετάδοσης του ερεθίσματος στο ύψος μεταξύ δεματίου του His και των σκελών. Η διαδικασία αρχίζει συνήθως την τέταρτη δεκαετία της ζωής, αρχικά με την εμφάνιση αποκλεισμού αριστερού σκέλους, για να ολοκληρωθεί μετά από 20-30 χρόνια. Η νόσος του Lenègre χαρακτηρίζεται από εντονότερη και διάχυτη εκφυλιστική διαδικασία που περιλαμβάνει το περιφερικότερο τμήμα των σκελών.

Ο πίνακας 3 περιγράφει τις ενδείξεις βηματοδότησης σε διάφορους τύπους κολποκοιλιακού απο-

Πίνακας 1. Ενδείξεις βηματοδότησης σε Σύνδρομο Νοσούντος Φλεβοκόμβου

| | |
|-----------|---|
| Class I | 1. Αποδεδειγμένη συμπτωματική βραδυκαρδία, περιλαμβάνουσα συχνές φλεβοκομβικές παύσεις. Σε ορισμένους ασθενείς η βραδυκαρδία μπορεί να είναι ιατρογενής λόγω λήψης φαρμάκων τα οποία θεωρούνται αναντικατάστατα. 2. Συμπτωματική χρονότροπη ανεπάρκεια |
| Class IIa | 1. Βραδυκαρδία (<40 σφ/λεπτό) και ύπαρξη συμπτωμάτων χωρίς αποδεδειγμένη συσχέτιση μεταξύ τους 2. Ανεξήγητη συγκοπή σε ασθενείς όπου στη συνέχεια αποκαλύπτεται σοβαρή δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου είτε αυτόματα είτε κατά τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο |
| Class IIb | Ελάχιστα συμπτωματικοί ασθενείς με βραδεία συχνότητα (<40 σφ/λεπτό) σε κατάσταση εγρήγορης |
| Class III | Ασυμπτωματικοί ασθενείς ή όταν τα συμπτώματα δεν είναι αποτέλεσμα της βραδυκαρδίας |

Πίνακας 2. Επίδραση του τρόπου βηματοδότησης σε διάφορες κλινικές παραμέτρους σύμφωνα με τα αποτελέσματα μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών

| Μελέτη | N | Μέση Ηλικία | Αιτία | Παρακολούθηση (χρόνια) | Τρόπος βηματοδότησης | Θνητότητα | ΚΑ | ΚΜ | AEE | ΠΖ |
|------------------------------|------|-------------|-----------|------------------------|-----------------------------|-----------|----|----|-----|----|
| MOST ¹³ | 2010 | 74 | ΣΝΦ | 2,7 | VVIR προς DDDR | ↔ | ↑ | ↑ | ↔ | ↓ |
| Andersen et al ⁹ | 225 | 76 | ΣΝΦ | 5,5 | VVI προς AAI | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | |
| CTOPP ¹² | 2568 | 73 | ΣΝΦ ή ΚΚΑ | 3 | VVI(R) προς DDD(R) ή AAI(R) | ↔ | ↔ | ↑ | ↔ | |
| PASE ¹⁰ | 407 | 76 | ΣΝΦ ή ΚΚΑ | 2,5 | VVIR προς DDDR | ↔ | ↔ | ↑ | ↔ | ↓* |
| Mattioli et al ¹¹ | 210 | 77 | ΣΝΦ ή ΚΚΑ | 2 | VVI(R) προς DDD(R) ή AAI(R) | | | ↑* | ↑* | |
| UKRACE ²³ | 2021 | 80 | ΚΚΑ | 4,6 | VVI/VVIR προς DDD | ↔ | ↔ | ↔ | ↑ | |

ΚΑ=καρδιακή ανεπάρκεια, ΚΜ=κολπική μαρμαρυγή, AEE=εργειακό εγχεφαλικό επεισόδιο, ΠΖ=ποιότητα ζωής, ΣΝΦ=σύνδρομο γοσούντος φλεβοζοίμβου, ΚΚΑ= κολποζοιλιακός αποκλεισμός, * =σε ασθενείς με ΣΝΦ

Πίνακας 3. Ενδείξεις βηματοδότησης σε κολποκοιλιακούς αποκλεισμούς.

| Ασυμπτωματικός | Ένδειξη |
|----------------------|---|
| 1ου βαθμού | Δεν ενδείκνυται βηματοδότηση |
| 2ου βαθμού | Δεν ενδείκνυται βηματοδότηση σε τύπου I με στενά QRS Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη σε τύπου I με ευρέα QRS Βηματοδότηση σε τύπου II |
| 3ου βαθμού | Βηματοδότηση |
| Συμπτωματικός | Βηματοδότηση ανεξάρτητα του τύπου |

*Τροποποιημένος από Kusumoto F et al.²²

κλεισμού.²² Ο πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός θεωρείται γενικά ως κατηγορία III ένδειξη βηματοδότησης. Σε ορισμένους όμως ασθενείς με ιδιαίτερα παρατεταμένο διάστημα PR (> 300 msec) που εμφανίζουν συμπτώματα παρόμοια με εκείνα του συνδρόμου βηματοδότη, υπάρχει ένδειξη μόνιμου κολποκοιλιακού βηματοδότη (Class IIa). Η παρουσία Wenckebach σε ηλικιωμένα άτομα ενδεχομένως να υποκρύπτει νόσο του συστήματος αγωγής και να μην οφείλεται σε αυξημένο τόνο στο παρασυμπαθητικού όπως συνήθως συμβαίνει σε νέα άτομα γι' αυτό και θα πρέπει να παρακολουθείται με σχετική προσοχή.

Υπεροχή της κολποκοιλιακής βηματοδότησης σε σχέση με την απλή κοιλιακή σε ασθενείς με κολποκοιλιακούς αποκλεισμούς δεν προκύπτει από τις μεγάλες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες (πίνακας 2)^{12,23} Η πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη UK-PACE η οποία συνέκρινε VVI (R) και DDD βηματοδότηση σε 2021 ασθενείς ηλικίας > 70 ετών δεν έδειξε διαφορά στην ολική θνητότητα ή στα καρδιαγγειακά συμβάματα μετά από παρακολούθηση 3 έως 5 χρόνων.

Νέες ενδείξεις εμφύτευσης βηματοδοτών: Πολύς από τις νέες ενδείξεις τοποθέτησης βηματοδοτών αφορούν σε ασθενείς της τρίτης ηλικίας. Η εμφύτευση βηματοδότη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς με σύνδρομο υπερευαίσθητου καρωτιδικού βολβού. Στο σύνδρομο αυτό μάλαξη του καρωτιδικού κόλπου προκαλεί συμπτωματική βραδυκαρδία με παύσεις > 3 δευτερόλεπτα ή και πτώση της αρτηριακής πίεσης > 50 mmHg. Ποσοστό 25-40% ηλικιωμένων με συγκοπτή ή ανεξήγητες πτώσεις εμφανίζουν υπερευαίσθησία καρωτιδικού κόλπου.²⁴ Η μελέτη SAFE-PACE στην οποία τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς με ιστορικό πτώσεων και παθολογική απάντηση στη μάλαξη του καρω-

τιδικού κόλπου, έδειξε ότι η ομάδα ελέγχου είχε 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσει υποτροπή συμπτωμάτων, σε σύγκριση με την ομάδα που βηματοδοτήθηκε κολποκοιλιακά.²⁵

Η κολπική βηματοδότηση από δύο διαφορετικά σημεία (διεστιάκη, αμφικολπική) ή από διάφορες θέσεις στο μεσοκολπικό διάφραγμα προτάθηκε τελευταία ως εναλλακτική μέθοδος καταστολής των υποτροπών σε ασθενείς με παροξυσμική και εμμένουσα ΚΜ.^{26,27} Η ανομοιογενής και καθυστερημένη ενδοκολπική και διακολπική αγωγή προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΚΜ. Η ταυτόχρονη κολπική βηματοδότηση από δύο διαφορετικά σημεία ή από το μεσοκολπικό διάφραγμα δύναται να ομογενοποιήσει την κολπική εκπόλωση και με τον τρόπο αυτό να τροποποιήσει το υπόστρωμα πάνω στο οποίο αναπτύσσεται η ΚΜ. Τα αρχικώς ενθαρρυντικά αποτελέσματα από την εφαρμογή των νέων αυτών μεθόδων πρόληψης ΚΜ δεν επιβεβαιώθηκαν σε μεταγενέστερες τυχαιοποιημένες μελέτες.²⁸

Διάφοροι αλγόριθμοι βηματοδότησης για πρόληψη ΚΜ έχουν ενσωματωθεί στους σύγχρονους κολποκοιλιακούς βηματοδότες στοχεύοντας στην πρόληψη συνθηκών που συνήθως εισάγουν επεισόδια παροξυσμικής ΚΜ, όπως είναι οι έκτακτες κολπικές συστολές, η βραδυκαρδία κλπ. Τέσσερις βασικές μορφές αλγόριθμων πρόληψης ΚΜ έχουν αναπτυχθεί: Η δυναμική υπερκέρραση του φλεβοκομβικού ρυθμού (Pace conditioning, Rate smoothing), η μετά από έκτακτες κολπικές συστολές απάντηση της λειτουργίας του βηματοδότη (post-PAC response, PAC suppression), η μετά από αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού απάντηση του βηματοδότη (post AF response) και η πρόληψη της απότομης και σοβαρής βραδυκαρδίας μετά από άσκηση (post-exercise response). Οι διάφορες μελέτες στις οποίες εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα των αλγόριθμων πρόληψης έδειξαν μείωση των συμπτωμάτων και του συνολικού φορτίου της ΚΜ σε επιλεγμένους μόνο ασθενείς, παραμένει όμως άλυτο το πρόβλημα του εκ των προτέρων προσδιορισμού της ομάδας των ασθενών που θα ωφεληθούν από την λειτουργία των συγκεκριμένων αλγορίθμων.^{29,30} Συμπερασματικά σήμερα βηματοδότηση για πρόληψη ΚΜ έχει θέση μόνο σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχει κλασική ένδειξη βηματοδότησης.

Ταχυαρρυθμίες

Υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες

Η συχνότερη υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία στους ηλι-

κιωμένους είναι η ΚΜ (~ 10% σε ηλικία > 75 ετών). Με εξαίρεση την ΚΜ και τον κολπικό πτερυγισμό οι υπόλοιπες υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες δεν επιβαρύνουν την πρόγνωση των ασθενών.

Κολπική Μαρμαρυγή

Αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιακή και ολική θνητότητα.³¹ Επιπλέον αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια, εμβολικά επεισόδια, ενώ επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής και την νοητική λειτουργία των ηλικιωμένων ατόμων. Η μελέτη Rotterdam έδειξε ότι τόσο η νόσος του Alzheimer όσο και η άνοια ήταν συχνότερες σε ασθενείς με ΚΜ.^{32,33}

Οι στρατηγικές αντιμετώπισης της ΚΜ περιλαμβάνουν την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων με χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών παραγόντων και τον έλεγχο της αρρυθμίας, είτε στοχεύοντας στην αποκατάσταση και διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού (rhythm control strategy), είτε απλά στον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας (rate control strategy).

Η μετα-ανάλυση των 5 τυχαιοποιημένων μελετών που συγκρίνουν την ασπιρίνη με την βαρφαρίνη στην πρωτογενή πρόληψη των ΑΕΕ, έδειξε ότι η βαρφαρίνη μειώνει τον κίνδυνο κατά 36% σε σύγκριση με την ασπιρίνη.³⁴ Οι τρέχουσες συστάσεις του Αμερικανικού Κολεγίου Ιατρών για Νοσήματα Θώρακος συνοψίζονται στον Πίνακα 4.³⁵ Τα δεδομένα για αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς ηλικίας > 80 χρόνων είναι αμφιλεγόμενα και για αυτό στην κατηγορία αυτή η αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να συστήνεται εφόσον απουσιάζουν ειδικές αντενδείξεις και έχει προηγηθεί

προσεκτική σταδιοποίηση κινδύνου. Στους υπερηλικες η τάση είναι το INR να πλησιάζει το 2,0 και να μην υπερβαίνει το 2,5 αν και η οδηγία αυτή δεν βασίζεται σε τυχαιοποιημένες μελέτες. Παρά την αποτελεσματικότητά της, η θεραπεία με κουμαρινικά ενέχει πολλά εγγενή προβλήματα, ιδιαίτερα στα ηλικιωμένα άτομα με αποτέλεσμα να γίνεται προσπάθεια να εισαχθούν εναλλακτικοί φαρμακευτικοί παράγοντες. Η ζιμελαγατράνη είναι ένας νέος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης που λαμβάνεται από το στόμα και μετατρέπεται ταχέως σε μεγαλατράνη, τη δραστική μορφή, μετά την απορρόφησή της. Τα δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές (SPORTIF III, V) επιβεβαιώνουν ότι η ζιμελαγατράνη δεν υπολείπεται έναντι της βαρφαρίνης στην πρόληψη των εμβολικών επεισοδίων, ενώ σχετίζεται με λιγότερα συνολικά επεισόδια μείζονος και ελάσσονος αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Ωστόσο, η αισιοδοξία μετριάζεται από την ανάγκη παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας, τουλάχιστον κατά τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας, δεδομένου ότι η χορήγηση του φαρμάκου συνδέθηκε με τριπλάσια του φυσιολογικού αύξηση των τρανσαμινασών στο 6% των ασθενών. Αναμένονται τα αποτελέσματα μελετών με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης για ασφαλέστερα συμπεράσματα.³⁶

Η μελέτη AFFIRM³⁷ σχεδιάστηκε για να συγκρίνει τις δύο στρατηγικές (διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού και έλεγχο της καρδιακής συχνότητας) σε περισσότερους από 4000 ασθενείς με ΚΜ, με μέση ηλικία 70±9 έτη και αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ ή θάνατο. Η μελέτη έδειξε ότι η στρατηγική ελέγχου καρδιακής συχνότητας σε συνδυασμό με αντιπηκτική αγωγή είναι τουλάχιστον ισάξια με εκείνη της διατή-

Πίνακας 4. Συστάσεις του Αμερικανικού Κολεγίου Ιατρών Νοσημάτων Θώρακος για την πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων στην κολπική μαρμαρυγή³⁵

| Παράγοντες κινδύνου | Συνιστώμενη αγωγή |
|--|---|
| Οποιοσδήποτε παράγοντας υψηλού κινδύνου ή >1 παράγοντες μέτριου κινδύνου | Βαρφαρίνη |
| 1 παράγοντας μέτριου κινδύνου | Ασπιρίνη ή βαρφαρίνη |
| Κανέναν παράγοντα υψηλού ή μέτριου κινδύνου | Ασπιρίνη |
| Παράγοντες υψηλού κινδύνου: προηγούμενο εγκεφαλικό, υπέρταση, μειωμένη λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας, ηλικία > 75 ετών, στένωση μιτροειδούς βαλβίδας, προσθετική βαλβίδα | Παράγοντες μέτριου κινδύνου ηλικία 65-75 ετών, διαβήτης, στεφανιαία νόσος |

ρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού, σε μέση παρακολούθηση διάρκειας 3,5 έτη. Η ανάλυση των υποομάδων έδειξε ότι η στρατηγική διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού σχετιζότο με αυξημένο κίνδυνο θανάτου στους ηλικιωμένους ασθενείς (> 65 έτη), πιθανόν λόγω του αυξημένου κινδύνου προαρρυθμίας.

Η στρατηγική ελέγχου της καρδιακής συχνότητας είναι επομένως μία σαφώς αποδεκτή τακτική για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Ως φάρμακα επιλογής προτείνονται οι β-αναστολείς, οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου (διλτιαζέμη, βεραπαμίλη) και η δακτυλίτιδα καθώς και ο συνδυασμός αυτών. Ο ρόλος της δακτυλίτιδας στα ηλικιωμένα άτομα εξαρτάται από τις ιδιαιτερότητες του ασθενούς. Σε ασθενείς με λίγες δραστηριότητες ή και με καρδιακή ανεπάρκεια, μονοθεραπεία με δακτυλίτιδα είναι αποδεκτή επιλογή. Αντίθετα σε ηλικιωμένους ασθενείς με έντονη δραστηριότητα απαιτείται συνήθως συνδυασμός με β-αναστολείς ή αναστολείς ασβεστίου. Η μειωμένη σπειραματική διήθηση στα ηλικιωμένα άτομα, ακόμη και με φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης, είναι ένας παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χορηγείται δακτυλίτιδα.³⁸

Όταν οι ασθενείς εξακολουθούν να έχουν σοβαρά συμπτώματα παρά τη λήψη φαρμάκων για έλεγχο της καρδιακής συχνότητας και τα συμπτώματα αυτά αποδίδονται στην ΚΜ, τότε ο κλινικός ιατρός πρέπει να επανεκτιμήσει την επιλογή ανάταξης και διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού με αντιαρρυθμικά φάρμακα ή και επεμβατικές μεθόδους (βηματοδότηση, κατάλυση). Αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας IA (κινιδίνη, δυσοπιραμιδη) και IC (προπαφαιρόνη, φλεκαινίδη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή στους ηλικιωμένους λόγω της συχνά συνυπάρχουσας στεφανιαίας νόσου. Η αμιοδαρόνη αντίθετα φαίνεται να είναι το ασφαλέστερο και περισσότερο αποτελεσματικό αντιαρρυθμικό φάρμακο για ανάταξη και κυρίως για διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού.³⁸

Πλην της βηματοδότησης η κατάλυση (ablation), αποτελεί μία εναλλακτική επεμβατική μέθοδο αντιμετώπισης της ΚΜ. Η κατάλυση στην ΚΜ στοχεύει είτε στον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας μέσω κατάλυσης ή τροποποίησης του κολποκοιλιακού κόμβου είτε στην κατάλυση των εστιών πυροδότησης της κολπικής μαρμαρυγής (κατάλυση των πνευμονικών φλεβών) σε συνδυασμό με τροποποίηση του κολπικού υποστρώματος

α) Κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου και τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη:

Αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε περιπτώσεις

συμπτωματικών ασθενών με ΚΜ της οποίας η κοιλιακή ανταπόκριση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με φάρμακα ή η χρήση φαρμάκων προκαλεί μη ανεκτές παρενέργειες. Η τεχνική περιλαμβάνει την εφαρμογή ρεύματος ραδιοσυχνότητας στην περιοχή του συμπαγούς κ/κ κόμβου, με αποτέλεσμα την πρόκληση πλήρους κ/κ αποκλεισμού. Η μέθοδος θεωρείται απλή, ασφαλής με σχεδόν απόλυτο ποσοστό επιτυχίας. Η ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας επιτυγχάνεται με εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη του οποίου ο τύπος εξαρτάται από τη μορφή της ΚΜ. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η κατάλυση του κ/κ κόμβου είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στον έλεγχο των συμπτωμάτων, στην αύξηση της ανοχής στην κόπωση ενώ φαίνεται να βελτιώνει το κλάσμα εξώθησης ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.^{39,40} Τελευταία προτείνεται στην κατηγορία αυτή των ασθενών η αμφικολιακή βηματοδότηση ώστε να αποφευχθεί η επιβαρυντική για το μυοκάρδιο βηματοδότηση από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας.⁴¹ Η μελέτη PAVE έδειξε ότι η εμφύτευση αμφικολιακού βηματοδότη στους ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση του κ/κ κόμβου για ΚΜ επιφέρει σημαντική βελτίωση τόσο στο κλάσμα εξώθησης όσο και στην ανοχή στην κόπωση, σε σχέση με τη βηματοδότηση από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας. Η βελτίωση αυτή αφορά κυρίως στους ασθενείς με επηρεασμένη συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας (KE ≤ 45%) και λειτουργικό στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας κατηγορίας II/III κατά NYHA.⁴¹

β) Τροποποίηση του κολποκοιλιακού κόμβου: Στην προσπάθεια να αποφευχθεί η ανεπιθύμητη μόνιμη βηματοδότηση έχει προταθεί η τροποποίηση του κ/κ κόμβου με κατάλυση της περιοχής του βραδέως δεματίου ενώ οι ίνες του προσθίου δεματίου παραμένουν ανέπαφες.⁴² Σημαντικά μειονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν το υψηλό ποσοστό πρόκλησης ανεπιθύμητου πλήρους κ/κ αποκλεισμού (έως 36%) και η σχετικά συχνή υποτροπή συμπτωμάτων, λόγω αύξησης της κοιλιακής συχνότητας, μετά παρέλευση λίγων μηνών από την κατάλυση.

γ) Κατάλυση πνευμονικών φλεβών: Τα τελευταία χρόνια αναγνωρίστηκε η σημασία των πνευμονικών φλεβών σαν κύρια εστία πυροδότησης της παροξυσμικής ΚΜ.⁴³ Οι πυροδοτικές εστίες, που αναγνωρίζονται σαν ταχέως εκπολούμενες έκτοπες εστίες μέσα και γύρω από τις πνευμονικές φλέβες, οδηγούν στην εμφάνιση βραχέων ριπών εστιακών εκπολώσεων που εισάγουν επεισόδια ΚΜ που στη συνέχεια διατηρούνται ανεξάρτητα. Αντίθετα, η εμφάνουσα ΚΜ συνήθως διατηρείται από ένα κολπικό

υπόστρωμα με δυνατότητα να συντηρεί πολλαπλά κυκλώματα επανεισόδου. Ο κύριος στόχος στην κατάλυση της ΚΜ είναι η απομόνωση των πνευμονικών φλεβών από τους κόλπους, με αποτέλεσμα τον αποκλεισμό της αγωγής των εκτάκτων συστολών από τις πνευμονικές φλέβες προς τον αριστερό κόλπο και την έναρξη της ΚΜ. Έχουν αναπτυχθεί διάφορες προσεγγίσεις που αποσκοπούν στην ηλεκτρική απομόνωση πνευμονικών φλεβών. Η ανατομική προσέγγιση, συνίσταται στην εφαρμογή συνεχών γραμμών που περιβάλλουν τις πνευμονικές φλέβες σε απόσταση μεγαλύτερη από 5 χιλ. από τα καθορισμένα στόμια αυτών.⁴⁴ Η χρησιμοποίηση μη ακτινοσκοπικών συστημάτων για τη δημιουργία τρισδιάστατης απεικόνισης του αριστερού κόλπου (Carto, Ensite NavX, Ensite Array) διευκολύνει στην αποτελεσματικότερη καθοδήγηση για την εφαρμογή των κυκλοτερών αυτών βλαβών στα κατάλληλα σημεία. Η απομόνωση των πνευμονικών φλεβών σε συνδυασμό με κατάλυση του κολπικού υποστρώματος φαίνεται να αποτελεί σημαντικό στοιχείο στη στρατηγική κατάλυσης σε περιπτώσεις εμμένουσας ή χρόνιας ΚΜ. Οι γραμμικές βλάβες κατάλυσης στο μιτροειδικό ισθμό και την οροφή του αριστερού κόλπου, που να ενώνει τις δύο άνω πνευμονικές φλέβες, αυξάνει τα ποσοστά επιτυχίας κυρίως στις μορφές της εμμένουσας ΚΜ.⁴⁵ Ως επιπλοκές της μεθόδου (~5%) αναφέρονται κολπική ταχυκαρδία, θρομβοεμβολικά επεισόδια, στένωση πνευμονικών φλεβών, επιπωματισμός, παράλυση φρενικού νεύρου, κολπο-οισοφαγικό συρίγγιο και σπανιότατα θάνατος ενώ σημαντικά είναι και τα ποσοστά υποτροπής (~30%). Σύμφωνα με ορισμένες δημοσιεύσεις οι ασθενείς που εμφάνισαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μετά από κατάλυση ΚΜ ήταν μεγαλύτεροι από 60 ετών και είχαν ιστορικό παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων⁴⁶ και ως εκ τούτου απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της επέμβασης στην ομάδα αυτή των ασθενών. Η μέθοδος έχει γενικώς ικανοποιητικά ποσοστά επιτυχίας εφαρμοσμένη κυρίως σε νέα άτομα με ιδιοπαθή ΚΜ. Αντίθετα η εμπειρία σε ηλικιωμένα άτομα στα οποία η ΚΜ εξαρτάται κυρίως από το υπόστρωμα και λιγότερο από τον πυροδοτικό μηχανισμό είναι περιορισμένη και δε δικαιολογεί επαρκώς την ευρεία εφαρμογή της μεθόδου στους ασθενείς αυτούς.

Κολπικός Πτερυγισμός

Είναι αρκετά συχνή αρρυθμία στους ηλικιωμένους. Ο τυπικός κολπικός πτερυγισμός (ΚΠ) οφείλεται σε

μακρο-κύκλωμα επανεισόδου και μπορεί να θεραπευθεί με κατάλυση του ισθμού που αποτελεί ζώνη βραδείας αγωγής και εκτείνεται μεταξύ της εκβολής της κάτω κοίλης και της διαφραγματικής πρόσφυσης της τριγλώχινας βαλβίδας.⁴⁷ Το ποσοστό επιτυχούς κατάλυσης του τυπικού ΚΠ ανέρχεται στο 85% με ποσοστό υποτροπών 10%.

Παροξυσμικές Υπερκοιλιακές Ταχυκαρδίες (ΠΥΤ)

Περιλαμβάνουν την κολποκοιλιακή ταχυκαρδία επανεισόδου στον κόμβο, που είναι η συχνότερη παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, την αμοιβαία κολποκοιλιακή ταχυκαρδία και ορισμένες κολπικές ταχυκαρδίες. Η επίπτωση των ΠΥΤ υποστηρίζεται από επιδημιολογική μελέτη ότι είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών σε σχέση με νεότερα άτομα.⁴⁸ Το σύνδρομο επίσης Wolf-Parkinson-White που συνήθως εκδηλώνεται στις νεαρές ηλικίες με τάση μείωσης στη συνέχεια, εμφανίζει μικρή αύξηση στους ηλικιωμένους. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στο ότι η επασβέστωση του κολποκοιλιακού συστήματος αγωγής δυσχεραίνει την αγωγή του ερεθίσματος δια μέσου αυτού με αποτέλεσμα να διευκολύνεται η ορθόδρομη αγωγή μέσω του δεματίου.⁴⁹

Η επιλογή της κατάλυσης ως θεραπεία ΠΥΤ σε ηλικιωμένα άτομα έχει αυξηθεί δραματικά τα τελευταία χρόνια. Μολονότι τα δεδομένα προκύπτουν από μικρές σειρές, φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα της μεθόδου δε διαφέρει σε σχέση με νεότερα άτομα. Μια μικρή αύξηση στο ποσοστό των επιπλοκών αποδίδεται στις συνυπάρχουσες παθήσεις. Θα πρέπει όμως να συνυπολογισθεί ότι πολλές φορές η λήψη φαρμάκων συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο προαρρυθμίας στους ηλικιωμένους και επομένως η κατάλυση είναι πολλές φορές η επιθυμητή λύση.^{50,51}

Κοιλιακές ταχυκαρδίες

Αποτελούν ταχυαρρυθμίες με πολύ υψηλό κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου ιδίως όταν εμφανίζονται επί εδάφους υποκείμενης καρδιοπάθειας, όπως στεφανιαίας νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας. Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα, που παραδοσιακά χρησιμοποιούνταν για την αντιμετώπιση των κοιλιακών ταχυκαρδιών, εμφανίζουν στενά θεραπευτικά όρια και αυξημένο κίνδυνο προαρρυθμίας στα ηλικιωμένα άτομα. Η ανάπτυξη των αυτόματων εμφυτεύσιμων απινιδωτών έδωσε μία νέα διάσταση στην αντιμετώπιση των επειγουσών αυτών αρρυθμικών καταστάσεων. Οι δευτερογενείς μελέτες πρόληψης (σε ασθενείς

νείς με ιστορικό κοιλιακών ταχυκαρδιών ή καρδιακής ανακοπής) έδειξαν ότι οι εμφυτεύσιμοι απινιδωτές μειώνουν την ολική θνητότητα κατά 25%-30%, σε σχέση με αντιαρρυθμικά φάρμακα (κυρίως αμιοδαρόνη).⁵²⁻⁵⁴ Ανάλογη μείωση έδειξαν και οι πρωτογενείς μελέτες, σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, με ή χωρίς ιστορικό εμφράγματος (MADIT I & II, MUSTT, SCD-HeFT).^{55,56} Με την εξέλιξη της τεχνολογίας που επιτρέπει την τοποθέτηση των συσκευών αυτών διαφλέβια, το μικρό μέγεθός τους και τον πολλαπλών επιλογών προγραμματισμό τους η εμφύτευση απινιδωτικών συσκευών σε ηλικιωμένα άτομα αποτελεί μία ελκυστική θεραπευτική επιλογή. Παρά τα ενθαρρυντικά αυτά δεδομένα, εκφράζονται επιφυλάξεις διότι η ηλικιακή αυτή κατηγορία ασθενών εκπροσωπείται ανεπαρκώς στις μεγάλες μελέτες. Ασθενείς ηλικίας > 80 ετών συνήθως αποκλείονται από τις μελέτες αλλά και γενικά ο μέσος όρος ηλικίας δεν υπερβαίνει τα 65 έτη. Επιπλέον, σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, το όφελος στην επιβίωση από την εμφύτευση απινιδωτού πιθανόν να περιορίζεται από άλλα μη καρδιακά αίτια θανάτου. Αναδρομική μελέτη που συνέκρινε 74 ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών με 695 νεότερης ηλικίας έδειξε ότι, παρότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στο ποσοστό των κατάλληλων εκφορτίσεων, η ολική θνητότητα ήταν τριπλάσια στους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών.⁵⁷ Η μελέτη MADIT II έδειξε πάντως ότι η εμφύτευση απινιδωτή στην υπο-ομάδα ασθενών ηλικίας ≥ 75 ετών σχετιζόταν με μεγαλύτερη μείωση της ολικής θνητότητας (> 45%) σε σχέση με νεότερα άτομα (34%).⁵⁸ Σε πρόσφατη επίσης προοπτική μελέτη φάνηκε ότι η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της τοποθέτησης απινιδωτή δεν διέφερε μεταξύ ασθενών ηλικίας 70 -79 χρόνων και ασθενών > 80 χρόνων.⁵⁹

Συμπεράσματα

Όσο αυξάνει η γήρανση του πληθυσμού τόσο ο αριθμός των ηλικιωμένων ασθενών με αρρυθμολογικά προβλήματα θα αυξάνει. Η προβληματική χρήση των αντιαρρυθμικών φαρμάκων στις προχωρημένες ηλικίες αυξάνει συνεχώς το ποσοστό των ασθενών που αντιμετωπίζεται με επεμβατικές μεθόδους. Ήδη οι ηλικιωμένοι ασθενείς αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών στους οποίους εμφυτεύονται βηματοδότες. Νέες ενδείξεις τοποθέτησης βηματοδοτικών συσκευών για αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής, μίας αρρυθμίας ιδιαίτερα συχνής στους ηλικιωμένους ασθενείς δοκιμάζονται τα τελευ-

ταία χρόνια με αμφιλεγόμενα προς το παρόν αποτελέσματα. Η κατάλυση των πνευμονικών φλεβών πιθανόν να αποτελέσει τη λύση σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, αν και λείπουν μακρές σειρές ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η κατάλυση άλλων τύπων παροξυσμικών υπερκοιλιακών ταχυκαρδιών έχει εξίσου υψηλά ποσοστά επιτυχίας με νέα άτομα χωρίς ιδιαίτερο κίνδυνο επιπλοκών. Η εμφύτευση τέλος απινιδωτικών συσκευών, παρά την απουσία προοπτικών μελετών που να περιλαμβάνουν σημαντικό αριθμό ηλικιωμένων ασθενών, φαίνεται ότι αποτελεί τον ενδεικνυόμενο τρόπο αντιμετώπισης των κακοήθων κοιλιακών ταχυκαρδιών κυρίως επί εδάφους στεφανιαίας νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Manolio TA, Furberg CD, Rautaharju PM, et al: Cardiac arrhythmias on 24-hr ambulatory electrocardiography in older women and men: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 916-925.
2. O'Mahony D, Foote C: Prospective evaluation of unexplained syncope, dizziness, and falls among community-dwelling elderly adults. *J Gerontol* 1998; 53: M435-M440.
3. Lamas GA, Lee K, Sweeney M, et al: The Mode Selection Trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients. *Am Heart J* 2000; 140: 541-551.
4. Schmidt B, Brunner M, Olschewski M, et al: Pacemaker therapy in very elderly patients: Long term survival and prognostic parameters. *Am Heart J* 2003; 146: 908-913.
5. Rodriguez RD, Schocken DD: Update on sick sinus syndrome, a disorder of aging. *Geriatrics* 1990; 45: 26-36.
6. Shiraishi I, Takamatsu T, Minamikawa T, et al: Quantitative histological analysis of the human sinoatrial node during growth and aging. *Circulation* 1992; 85: 2176-2184.
7. Bharati S, Lev M: The pathologic changes in the conduction system beyond the age of 90. *Am Heart J* 1992; 124: 486-496.
8. Gregoratos G, Abrams G, Epstein AE, et al: Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2002; 106: 2145-2161.
9. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, et al: Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210-1216.
10. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, et al, for the Pacemaker Selection in the Elderly Investigators: Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *N Engl J Med* 1998; 338: 1097-1104.
11. Mattioli AV, Vivoli D, Mattioli G: Influence of pacing modalities on the incidence of atrial fibrillation in patients without prior atrial fibrillation: a prospective study. *Eur Heart J* 1998; 19: 282-286.
12. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al: Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death

- due to cardiovascular cause: Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1385-1391.
13. Lamas GA, Lee KL, Sweeny MO, et al: Mode selection trial in sinus-node dysfunction: ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 1854-1862.
 14. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, et al: A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 614-623.
 15. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al: 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.
 16. Mymin D, Mathewson FAL, Tate RB, et al: The natural history of first-degree atrioventricular block. *N Engl J Med* 1986; 315: 1183-1186.
 17. Frishman WH, Heiman K, Karpenos A, et al: Twenty-four hour ambulatory electrocardiography in elderly subjects: Prevalence of various arrhythmias and prognostic implications (report from the Bronx longitudinal study). *Am Heart J* 1996; 132: 297-302.
 18. Titus JL, Edwards JE: Pathology of the aging heart, in Chesler E (ed.): *Clinical Cardiology in the Elderly*, 2nd ed. Futura Publishing Company, Inc. Armonk, NY, 1999.
 19. James TN: Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart. From postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. *Circulation* 1994; 90: 556-573.
 20. Lev M: The pathology of complete atrioventricular block. *Prog Cardiovasc Dis* 1964; 6: 317-326.
 21. Lenègre J: Etiology of bilateral bundle branch fibrosis in relation to complete heart block. *Prog Cardiovasc Dis* 1964; 6: 409-444.
 22. Kusumoto F, Phillips R, Goldshlager N, et al: Pacing therapy in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 305-316.
 23. 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.
 24. Huang SK, Ezri MD, Hauser RG, et al: Carotid sinus hypersensitivity in patients with unexplained syncope: clinical, electrophysiologic, and long term follow-up observations. *Am Heart J* 1988; 116: 989-996.
 25. Kenny RA, Richardson DA, Steen NI, et al: Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for no accidental falls in older adults (SAFE-PACE). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1491-1496.
 26. Saksena S, Prakash A, Hill M, et al: Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 687-694.
 27. Daubert C, Mabo PH, Berder V, et al: Atrial tachyarrhythmias associated with high degree interatrial conduction block: prevention by permanent atrial resynchronisation. *Eur JCPe* 1994; 4: 35-44.
 28. Saksena S, Prakash A, Ziegler P, et al: Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1140-1150.
 29. Israel C, Hohnloser S: Pacing to prevent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: S20-S26.
 30. Mitchell ARJ, Sulke N: How do atrial pacing algorithms prevent atrial arrhythmias? *Europace* 2004; 6: 351-362.
 31. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al: Impact of atrial fibrillation on the risk of death. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
 32. Sabatini T, Frisoni GB, Barbisoni P, et al: Atrial fibrillation and cognitive disorders in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 387-390.
 33. Ott A, Breteler MMB, deBruyne MC, et al: Atrial fibrillation and dementia in a population-based study: The Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28: 316-321.
 34. Go AS, Hylek EM, Philipps KA, et al: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375.
 35. Ibers GW, Dalen JE, Laupacis A, et al: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001, Suppl 1: 194-206.
 36. Olsson SB: Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691-1698.
 37. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833.
 38. Falk R: Ventricular rate control in the elderly: Is Digoxin enough? *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 353-356.
 39. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al: Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 1997; 96: 2617-2624.
 40. Rodriguez LM, Smeets JLRM, Xie B, et al: Improvement in left ventricular function by ablation of atrioventricular nodal conduction in selected patients with lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1137-1141.
 41. Doshi R, Daoud E, Fellows C, et al: Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (The PAVE Study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1160-1165.
 42. Feld GK, Fleck RP, Fujimura O, et al: Control of rapid ventricular response by radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in patients with medically refractory atrial fibrillation. *Circulation* 1994; 90: 2299-2307.
 43. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666.
 44. Pappone C, Natar S, Oreto G, et al: Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 2619-2628.
 45. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, et al: Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 285-292.
 46. Kok LC, Maggum JM, Haines DE, et al: Cerebrovascular complication associated with pulmonary vein ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 764-767.
 47. Poty H, Saoudi N, Nair M, et al: Radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: further insights into the various types of isthmus block: application to ablation during sinus rhythm. *Circulation* 1995; 92: 430-435.
 48. Orejarena L, Vidaillet H, DeStefano F, et al: Paroxysmal supra-ventricular tachycardia in the general population. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 150-157.
 49. Fan W, Peter CT, Gang ES, et al: Age-related changes in the clinical and electrophysiologic characteristics of patients with Wolf-Parkinson-White syndrome-comparative study between

- young and elderly patients. *Am Heart J* 1991; 122: 741-747.
50. Smith P, Vidaillet H, Sharma P, et al: Catheter ablation in the elderly in the United States: Use in the medicare population from 1991 to 1998. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 66-69.
 51. Zado E, Callans D, Gottlieb C, et al: Efficacy and safety of catheter ablation in octogenarians. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 458-462.
 52. The Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators: A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583.
 53. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al: Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-1302.
 54. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al: Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-754.
 55. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al, for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-1890.
 56. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883.
 57. Panotopoulos P, Axtell K, Anderson A, et al: Efficacy of the implantable cardioverter-defibrillator in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 556-560.
 58. Huang DT, Sesselberg H, Salam T, et al: Survival benefits associated with defibrillator implant in elderly patients enrolled in MADIT II. *Circulation* 2003; 108 (Suppl IV): IV-386, abstract 1790.
 59. Noseworthy P, Lashevsky I, Dorian P, et al: Feasibility of implantable cardioverter defibrillator use in elderly patients: A case series of octogenarians. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 373-378.