

Άρθρο Κατευθυντήριων Οδηγιών

Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Καρδιακή Βηματοδότηση και τη Θεραπεία Καρδιακού Επανασυγχρονισμού.

Ομάδα Εργασίας για την καρδιακή βηματοδότηση και τη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας, σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Ένωση Καρδιακής Ρυθμολογίας (European Heart Rhythm Association).

ΜΕΛΗ ΟΜΑΔΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΒΑΡΔΑΣ (ΠΡΟΕΔΡΟΣ) (ΕΛΛΑΣ), ANGELO AURICCHIO (ΕΛΒΕΤΙΑ), JEAN-JACQUES BLANC (ΓΑΛΛΙΑ), JEAN CLAUDE DAUBERT (ΓΑΛΛΙΑ), HELMUT DREXLER (ΓΕΡΜΑΝΙΑ), HUGO ECTOR (ΒΕΛΓΙΟ), MAURIZIO GASPARINI (ΙΤΑΛΙΑ), CECILIA LINDE (ΣΟΥΗΔΙΑ), FRANCISCO BELLO MORGADO (ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ), ALI OTO (ΤΟΥΡΚΙΑ), RICHARD SUTTON (ΜΕΓ. ΒΡΕΤΑΝΙΑ), MARIA TRUSZ-GLUZA (ΠΟΛΩΝΙΑ)

Μετάφραση: Αθανάσιος Γ. Μανώλης και Κωνσταντίνος Γ. Κούβελας, Νοσοκομείο Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού

Λέξεις ευρετηρίου:
**Βηματοδότηση,
αμφικολιακή
βηματοδότηση.**

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Πάνος Ε. Βάρδας

Καρδιολογική
Κλινική,
Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο
Ηρακλείου
e-mail:
cardio@med.uoc.gr

Οι Κατευθυντήριες οδηγίες και τα κείμενα των Επιτροπών Ειδικών Επιστημόνων στοχεύουν στην παρουσίαση όλων των υπαρχόντων επιστημονικών στοιχείων πάνω σε ένα συγκεκριμένο θέμα προκειμένου να βοηθήσουν τους ιατρούς στο να εκτιμήσουν τα οφέλη και τους κινδύνους που απορρέουν από μία ειδική διαγνωστική ή θεραπευτική παρέμβαση. Θα πρέπει να λειτουργούν επιβοηθητικά στην καθ' ημέρα λήψη των κλινικών αποφάσεων.

Ένας μεγάλος αριθμός κατευθυντήριων οδηγιών και κειμένων Επιτροπών Ειδικών Επιστημόνων έχουν δημιουργηθεί τα τελευταία χρόνια από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία (ΕΚΕ) καθώς και από άλλους οργανισμούς και σχετιζόμενες εταιρίες. Ο πλουραλισμός αυτός μπορεί να θέσει σε μερική αμφισβήτηση την αξία των κατευθυντήριων οδηγιών, στην περίπτωση που αυτές δεν είναι το αποτέλεσμα μίας αδιαμφισβήτητης διαδικασίας λήψης αποφάσεων. Αυ-

τός είναι ένα από τους λόγους για τους οποίους η ΕΚΕ έχει καθιερώσει ειδικούς κανόνες, που αφορούν τη διαδικασία για τη δημιουργία και τη δημοσίευση κατευθυντήριων οδηγιών και κειμένων από τις Επιτροπές των Ειδικών επιστημόνων.

Παρά το γεγονός ότι οι προϋποθέσεις για τη δημιουργία καλής ποιότητας κατευθυντήριων οδηγιών και κειμένων από τις Επιτροπές των Ειδικών επιστημόνων έχουν με σαφήνεια περιγραφεί, πρόσφατες έρευνες για τις κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύθηκαν σε έγκριτα ιατρικά περιοδικά κατά την περίοδο 1985-1998, έχουν δείξει ότι οι μεθοδολογικές προϋποθέσεις δεν ικανοποιούνταν στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Επομένως, είναι εξαιρετικής σημασίας οι κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις να παρουσιάζονται σε εύκολα κατανοητές μορφές. Επιπλέον, τα προγράμματα εφαρμογής τους θα πρέπει να έχουν εύκολη διαχείριση. Έχουν καταβληθεί προσπάθειες προκειμένου να διευκρινι-

σθεί το εάν οι κατευθυντήριες οδηγίες βελτιώνουν την κλινική πρακτική και τη χρησιμοποίηση των ιατρικών πόρων.

Η διεύθυνση κατευθυντήριων οδηγιών της ΕΚΕ επιβλέπει και συντονίζει την προετοιμασία των κατευθυντήριων οδηγιών και των κειμένων που δημιουργούνται από τις Ομάδες Εργασίας και τις Ομάδες των Ειδικών Επιστημόνων. Οι επιλεγθέντες Ειδικοί Επιστήμονες καλούνται να προσκομίσουν δηλώσεις πιθανών επαγγελματικών σχέσεων τους με το υπό μελέτη θέμα, οι οποίες θα μπορούσαν να θεωρηθούν πραγματικά ή πιθανά αίτια συγκρουόμενων συμφερόντων. Οι δηλώσεις αυτές αρχειοθετούνται στον «Ευρωπαϊκό Οίκο της Καρδιολογίας (European Heart House)» που αποτελεί το «στρατηγείο» της ΕΚΕ. Η Διεύθυνση κατευθυντήριων οδηγιών της ΕΚΕ είναι επίσης υπεύθυνη για την αποδοχή αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών και των κειμένων.

Η Ομάδα Εργασίας των ειδικών επί του θέματος έχει ταξινομήσει και βαθμολογήσει τη σημασία και την αποτελεσματικότητα κάθε προτεινόμενης παρέμβασης και/ή θεραπείας καθώς και το Επίπεδο Αποδεικτικών Μαρτυριών όπως περιγράφεται στους παρακάτω πίνακες:

Κατηγορίες συστάσεων

Κατηγορία Ι. Απόδειξη και/ή γενική συμφωνία ότι μία διαγνωστική παρέμβαση/θεραπεία είναι ωφέλιμη, χρήσιμη και αποτελεσματική.

Κατηγορία ΙΙ. Αντικρουόμενα στοιχεία και/ή απόκλιση απόψεων σχετικά με τη χρησιμότητα/αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Κατηγορία ΙΙα. Βαρύνοντα στοιχεία/απόψεις υπέρ της χρησιμότητας/αποτελεσματικότητας.

Κατηγορία ΙΙβ. Η χρησιμότητα/αποτελεσματικότητα είναι λιγότερο τεκμηριωμένη με βάση τα στοιχεία/απόψεις.

Κατηγορία ΙΙΙ. Αποδείξεις ή γενική συμφωνία ότι η θεραπεία δεν είναι χρήσιμη/αποτελεσματική και σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να είναι επιζήμια.

Αποδεικτικό Επίπεδο Μαρτυρίας

Επίπεδο μαρτυρίας Α. Στοιχεία από πολλαπλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ή μεταanalύσεις.

Επίπεδο μαρτυρίας Β. Στοιχεία από μονήρεις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ή μη-τυχαιοποιημένες μελέτες.

Επίπεδο μαρτυρίας Γ. Συμφωνία απόψεων ειδικών

και/ή μικρές μελέτες, αναδρομικές μελέτες, στοιχεία καταγραφών.

Το κείμενο που ακολουθεί αποτελεί μία εκτενή περίληψη του πρωτότυπου και πλήρους κειμένου που έχει δημοσιευτεί στο περιοδικό *European Heart Journal* 2007.

Εισαγωγή

Η καρδιακή βηματοδότηση χρησιμοποιείται στη θεραπεία των βραδυαρρυθμιών για περισσότερο από 50 χρόνια. Η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής μεθόδου, έχει επιβεβαιωθεί από κλινικές και ερευνητικές μελέτες που συμπεριέλαβαν την ποιότητα ζωής, τη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Η τεχνολογική πρόοδος στον τομέα της πληροφορικής είχε σαν αποτέλεσμα την ελάττωση του μεγέθους των βηματοδοτικών συσκευών, την αύξηση του χρόνου λειτουργίας τους, καθώς και τη δυνατότητα πολυπρογραμματισμού διαφόρων παραμέτρων βηματοδότησης και αίσθησης.¹⁻⁴ Παράλληλα, βελτιώθηκε σημαντικά η ποιότητα κατασκευής των ηλεκτροδίων (π.χ. μείωση του πάχους), με αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπλοκών.

Τα τελευταία 12 χρόνια, ο τύπος καρδιακής βηματοδότησης με ταυτόχρονη ηλεκτρική διέγερση αμφοτέρων των κοιλιών (αμφικοιλιακή βηματοδότηση), εφαρμόστηκε σαν μέθοδος θεραπείας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή και διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής.^{4,5,264,265} Οι παρακάτω κατευθυντήριες οδηγίες συντάχθηκαν μετά από συνεργασία της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) και της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακής Ρυθμολογίας (European Heart Rhythm Association).

1. Βηματοδότηση επί καρδιακών αρρυθμιών

1.1. Νόσος Φλεβόκομβου

Η νόσος του φλεβόκομβου, γνωστή και ως σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου (ΣΝΦ), περιλαμβάνει ένα φάσμα αρρυθμιών όπως φλεβοκομβική βραδυκαρδία, φλεβοκομβική παύση, ή εναλλαγές βραδυκαρδίας-ταχυκαρδίας.⁶ Το τελευταίο χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση παροξυσμικής κολπικής ταχυαρρυθμίας σε ασθενείς με φλεβοκομβική βραδυκαρδία ή φλεβόκομβο-κολπικό αποκλεισμό. Η νόσος του φλεβόκομβου σαν κλινική οντότητα, περιλαμβάνει όχι μόνο την ανωμαλία στη γένεση του φλεβοκομβικού ερεθίσματος ή της αγωγής του εντός του δεξιού κόλπου, αλλά αναφέρεται και σε διαταραχές των

ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων του συνολικού κολπικού μυοκαρδίου, γεγονός που μπορεί να αποτελεί το αρρυθμιολογικό υπόστρωμα για την ανάπτυξη κολπικών ταχυαρρυθμιών (π.χ. κολπική μαρμαρυγή, κολπικός περφυγισμός, κολπικές ταχυκαρδίες).⁷ Επιπλέον, σε ορισμένους ασθενείς, η νόσος του φλεβόκομβου συνδυάζεται και με διαταραχές στο κολποκοιλιακό (κ-Κ) σύστημα αγωγής. Τέλος, η έλλειψη επαρκούς χρονότροπης απάντησης κατά την άσκηση συνιστά εκδήλωση νοσούντος φλεβόκομβου.

Σε ότι αφορά στην ηλεκτροκαρδιογραφική εκδήλωση της νόσου, δεν υπάρχουν εμπεριστατωμένες μελέτες που να συσχετίζουν το παθολογοανατομικό υπόστρωμα του φλεβοκόμβου με την εκδηλούμενη διαταραχή του ρυθμού. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι η ανατομική δομή της περιοχής του φλεβόκομβου χαρακτηρίζεται από αρχιτεκτονική ποικιλομορφία.⁸

Η πιο θορυβώδης κλινική εκδήλωση της νόσου περιλαμβάνει τα συγκοπτικά ή προσυγκοπτικά επεισόδια που οφείλονται σε διαταραχή της παραγωγής του φλεβοκομβικού ερεθίσματος (φλεβοκομβική παύση), ή διαταραχές της φλεβοκόμβο-κολπικής αγωγής (φλεβοκόμβο-κολπικός αποκλεισμός).⁹

Οι φλεβοκομβικές παύσεις συχνά ακολουθούνται από εμφάνιση υπερκοιλιακής ταχυαρρυθμίας που επιδεινώνει την καρδιακή παροχή, με αποτέλεσμα τη μείωση της εγκεφαλικής αιμάτωσης και την εμφάνιση συγκοπής. Συχνά, η συμπτωματολογία της νόσου περιλαμβάνει αίσθημα κόπωσης, δύσπνοια και μειωμένη ανοχή στην άσκηση, σαν αποτέλεσμα της βραδυκαρδίας (<40 σφ/μίν) ή της χρονότροπης ανεπάρκειας.^{10,11} Σαν χρονότροπη ανεπάρκεια κατά την άσκηση ορίζεται η αδυναμία αύξησης της φλεβοκομβικής συχνότητας πάνω από το 85% της μεγίστης προβλεπόμενης (με βάση την ηλικία).^{10,11}

Η διάγνωση του ΣΝΦ στηρίζεται στη συσχέτιση κλινικού συμπτώματος και ηλεκτροκαρδιογραφικού ευρήματος. Σε ορισμένους ασθενείς με συγκοπή αδιευκρίνιστης αιτιολογίας, ο υποκείμενος μηχανισμός είναι η διαλείπουσα συμπτωματική δυσλειτουργία του φλεβόκομβου που δεν καταγράφεται στη διάρκεια συμβατικής 24ώρης ή 48ώρης συνεχούς καταγραφής του ρυθμού κατά Holter. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η χρήση εμφυτευμένου καταγραφέα του καρδιακού ρυθμού, αποτελεί τη μόνη διαγνωστική εξέταση που θα τεκμηριώσει απόλυτα το ηλεκτροκαρδιογραφικό αίτιο της συγκοπής. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί η αλληλοεπικάλυψη μεταξύ ΣΝΦ και νευροκαρδιογενούς συγκοπής. Εκτός από τη συγκοπή που οφείλεται σε παρατεταμένη φλεβοκομβική παύση κατά τον τερματισμό

μιας υπερκοιλιακής ταχυαρρυθμίας επί συνδρόμου βραδυκαρδίας-ταχυκαρδίας, η μεγάλη πλειοψηφία των συγκοπτικών επεισοδίων οφείλεται ή ευοδώνεται από την ενεργοποίηση ανώμαλων αγγειοκινητικών αντανακλαστικών.

Η ηλεκτροφυσιολογική εκτίμηση της λειτουργίας του φλεβόκομβου περιλαμβάνει τη μέτρηση του διορθωμένου χρόνου ανάνηψης του φλεβόκομβου και του χρόνου φλεβοκόμβο-κολπικής αγωγής.

1.1.1 Ενδείξεις μόνιμης βηματοδότησης σε ΣΝΦ

Με τη διάγνωση του ΣΝΦ τίθεται το ερώτημα της αναγκαιότητας για μόνιμη βηματοδότηση. Το ερώτημα αυτό έχει σαν βάση τα αποτελέσματα των μελετών, στα οποία αναφέρεται ότι η μόνιμη καρδιακή βηματοδότηση επί ΣΝΦ συμβάλλει περισσότερο στη βελτίωση της συμπτωματολογίας και στην ελάττωση εμφάνισης επεισοδίων κολπικής ταχυαρρυθμίας,¹²⁻¹⁶ παρά στη μείωση της θνητότητας.¹⁷⁻¹⁹ Οι ενδείξεις βηματοδότησης επί ΣΝΦ όπως καταδεικνύεται από τα αποτελέσματα παλαιότερων και νεότερων μελετών αναγράφονται στον πίνακα 1.1.1.

Με τη διάγνωση του ΣΝΦ, η πιθανότητα εμφάνισης κολπικών ταχυαρρυθμιών (ακόμη και μη καταγεγραμμένων), θέτει το ερώτημα για την αναγκαιότητα ή μη της χορήγησης αντιπηκτικής θεραπείας.²⁰

1.1.2. Επιλογή τύπου βηματοδότησης επί συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου

Κατά την τελευταία 20ετία, αρκετές κλινικές μελέτες ενίσχυσαν τη γνώση στο θέμα της επιλογής του βέλτιστου τύπου βηματοδότησης σε ασθενείς με συμπτωματικό ΣΝΦ, σε συνδυασμό και με την τεχνολογική βελτίωση των βηματοδοτικών συσκευών. Το βασικό σημείο των μελετών αυτών ήταν η σύγκριση της κολπικής έναντι της κοιλιακής βηματοδότησης, σε ότι αφορά τη θνητότητα, την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, την επίπτωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, την επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας, την εμφάνιση συνδρόμου μετά βηματοδότηση και τέλος την ποιότητα ζωής. Η πρώτη τυχαioποιημένη μελέτη με αυτό το αντικείμενο έγινε στη Δανία από τους Andersen και συν.²¹ Μελέτησαν 225 ασθενείς με ΣΝΦ και φυσιολογική κ-Κ αγωγή, που τυχαioποιήθηκαν σε βηματοδότηση τύπου AAI και VVI. Στο τέλος της μελέτης που διήρκεσε 5,5 χρόνια, οι ασθενείς με AAI βηματοδότηση παρουσίασαν μικρότερη επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής, θρομβοεμβολικών επεισοδίων, καρδιαγγειακής και ολικής

Π. Βάρδας και συν.

Πίνακας 1.1.1 Συστάσεις για καρδιακή βηματοδότηση σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου.

Κλινική ένδειξη	Κατηγορία	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Το ΣΝΦ εκδηλώνεται ως συμπτωματική βραδυκαρδία, με ή χωρίς από βραδυκαρδία εξαρτώμενη ταχυκαρδία. Η συσχέτιση μεταξύ ρυθμού και συμπτώματος θα πρέπει: -να συμβαίνει αυτόματα ή -να προκαλείται από τη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, όταν δεν υπάρχει εναλλακτική φαρμακευτική θεραπεία.	I	Γ
Συγκοπτικό επεισόδιο λόγω ΣΝΦ, που να συμβαίνει αυτόματα ή να προκαλείται κατά τη διάρκεια ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης(ΗΦΜ)	I	Γ
Το ΣΝΦ να εκδηλώνεται ως συμπτωματική χρονότροπη ανεπάρκεια η οποία: -να συμβαίνει αυτόματα ή -να προκαλείται από τη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, όταν δεν υπάρχει εναλλακτική φαρμακευτική θεραπεία.	I	Γ
Συμπτωματικό ΣΝΦ είτε αυτόματο είτε προκλητό από φάρμακο, για το οποίο δεν υπάρχει εναλλακτική επιλογή, χωρίς να έχει τεκμηριωθεί συσχέτιση μεταξύ συμπτώματος και ρυθμού. Η καρδιακή συχνότητα στην ηρεμία πρέπει να είναι τουλάχιστον 40 σφ/min.	IIα	Γ
Συγκοπή, χωρίς άλλη εμφανή αιτιολογία, με παθολογικά ευρήματα από την ΗΦΜ (διορθωμένος χρόνος ανάνηψης φλεβοκόμβου.CSNRT>800msec).	IIα	Γ
Ελάχιστα συμπτωματικοί ασθενείς με ΣΝΦ, Κ.Σ. στην ηρεμία και στην εγρήγορση <40 σφ/min, χωρίς ενδείξεις χρονότροπης ανεπάρκειας.	IIβ	Γ
Ασυμπτωματική δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου, με ή χωρίς τη λήψη βραδυκαρδιακών φαρμάκων.	III	Γ
ΗΚΓ/φικά ευρήματα ενδεικτικά δυσλειτουργίας του φλεβοκόμβου και συμπτωμάτων που δεν σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με βραδυκαρδία.	III	Γ
Συμπτωματική δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου, στην οποία τα συμπτώματα μπορούν να αποδοθούν με ασφάλεια σε φάρμακα μη απαραίτητα.	III	Γ

Με τη διάγνωση του ΣΝΦ, η πιθανότητα εμφάνισης κολπικών ταχυαρρυθμιών (ακόμη και μη καταγεγραμμένων), θέτει το ερώτημα για την αναγκαιότητα ή μη της χορήγησης αντιπηκτικής θεραπείας.

θνητότητας, σε σχέση με τους ασθενείς υπό VVI βηματοδότηση. Η αναφερόμενη μελέτη είναι η μοναδική που χρησιμοποίησε AAI βηματοδότηση σε τυχαίο πληθυσμό.

Οι επόμενες μελέτες εκτίμησαν το ρόλο της VVI σε σχέση με τη DDD βηματοδότηση σε ασθενείς με ΣΝΦ. Η μελέτη PASE (Pacemaker Selection in the Elderly) περιέλαβε 407 ασθενείς με ποικίλες ενδείξεις καρδιακής βηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων 175 ασθενών με ΣΝΦ.²² Σε όλους τους ασθενείς εμφυτεύτηκε DDD-R βηματοδότης και τυχαιοποιήθηκαν σε βηματοδότηση τύπου VVI-R ή DDD-R.

Μετά από παρακολούθηση 2,5 ετών, αναφέρεται μη στατιστικά σημαντική διαφορά σε ότι έχει σχέση με την επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής, των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και της ποιότητας ζωής μεταξύ των δύο τύπων βηματοδότησης (συμπεριλαμβανομένης και της υποομάδας των ασθενών με ΣΝΦ). Στα ανωτέρω αποτελέσματα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο μικρός χρόνος παρακολούθησης και ο μεγάλος αριθμός μετακίνησης ασθενών από βηματοδότηση VVI-R σε DDD-R κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Η τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη CTOPP (Canadian Trial Of Physiological Pacing) που περι-

λάμβανε 2568 ασθενείς, συνέκρινε την κοιλιακή έναντι της κολποκοιλιακής βηματοδότησης για μέσο χρόνο παρακολούθησης 3,5 ετών.²³ Τα αποτελέσματα της μελέτης αναφέρουν μη στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο τύπων βηματοδότησης σε ότι αφορά την επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ), θανάτων, ή τη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια. Παρά ταύτα, σε διάστημα παρακολούθησης 2 ετών, η κολποκοιλιακή βηματοδότηση συνδυεύτηκε με 18% σχετική μείωση στην εμφάνιση χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής. Η υποομάδα των ασθενών που έπασχαν από ΣΝΦ δεν παρουσίασε όφελος από την κολποκοιλιακή βηματοδότηση σε ότι αφορά τη θνητότητα και τα ΑΕΕ.

Τέλος, στη μελέτη MOST (Mode Selection Trial) που περιέλαβε 2010 ασθενείς με ΣΝΦ, έγινε τυχαίοποίηση σε βηματοδότηση DDD-R έναντι VVI-R.²⁴ Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 2,7 έτη. Δεν υπήρξε στατιστική διαφορά μεταξύ των 2 τύπων βηματοδότησης σε ότι αφορά τον αριθμό των θανάτων ή των ΑΕΕ. Παρά ταύτα, αναφέρεται 21% μείωση του κινδύνου για κολπική μαρμαρυγή, 27% μείωση του κινδύνου για ενδονοσοκομειακή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και καλύτερη ποιότητα ζωής στην ομάδα με DDD-R βηματοδότηση, σε σύγκριση με την ομάδα της VVI-R. Επιπρόσθετα, στη μελέτη αναφέρεται ότι το 37,7% των ασθενών με VVI-R μετακινήθηκε στην ομάδα με DDD-R βηματοδότηση λόγω εμφάνισης συνδρόμου μετά βηματοδότηση.

Η εμφάνιση κολπικών ταχυαρρυθμιών που ευνοούνται από τη βραδυκαρδία είναι δυνατόν να προκαλέσουν συμπτώματα. Το γεγονός αυτό οδηγεί στη σκέψη μόνιμης κολπικής βηματοδότησης, με στόχο την υποστήριξη του κολπικού ρυθμού και κατά συνέπεια την αποφυγή της βραδυκαρδίας. Στην περίπτωση κολπικών ταχυαρρυθμιών που εμφανίζονται στο έδαφος φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας (σαν εκδήλωση ΣΝΦ), η κολπική βηματοδότηση έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να προλαμβάνει τις υποτροπές της ταχυαρρυθμίας. Αυτό φάνηκε από την πρώτη μελέτη στη Δανία²¹ και επιβεβαιώθηκε από τις μελέτες STOPP²³ και MOST²⁴. Όταν οι κολπικές ταχυαρρυθμίες δεν καταστέλλονται από την αύξηση της βηματοδοτικής κολπικής συχνότητας, η χρησιμοποίηση ειδικών κολπικών βηματοδοτικών αλγορίθμων (με στόχο την πρόληψη και τον τερματισμό της κολπικής ταχυαρρυθμίας) έχει φανεί ότι μπορεί να ωφελήσει ορισμένους ασθενείς. Παρά ταύτα, οι ως τώρα διαθέσιμες κλινικές μελέτες δεν έχουν αποδείξει τη χρησιμότητα τους στους ασθενείς με ΣΝΦ.²⁶⁻³¹

Επιπλέον, η χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων της ομάδας I ή αμιωδαρόνης (τα οποία επηρεάζουν τόσο τον αυτοματισμό του φλεβοκόμβου, όσο και την ταχύτητα ενδοκοιλιακής αγωγής), μπορεί δυνητικά να επιδεινώσει την αρρυθμία (εμφανίσει προαρρυθμικής δράσης).

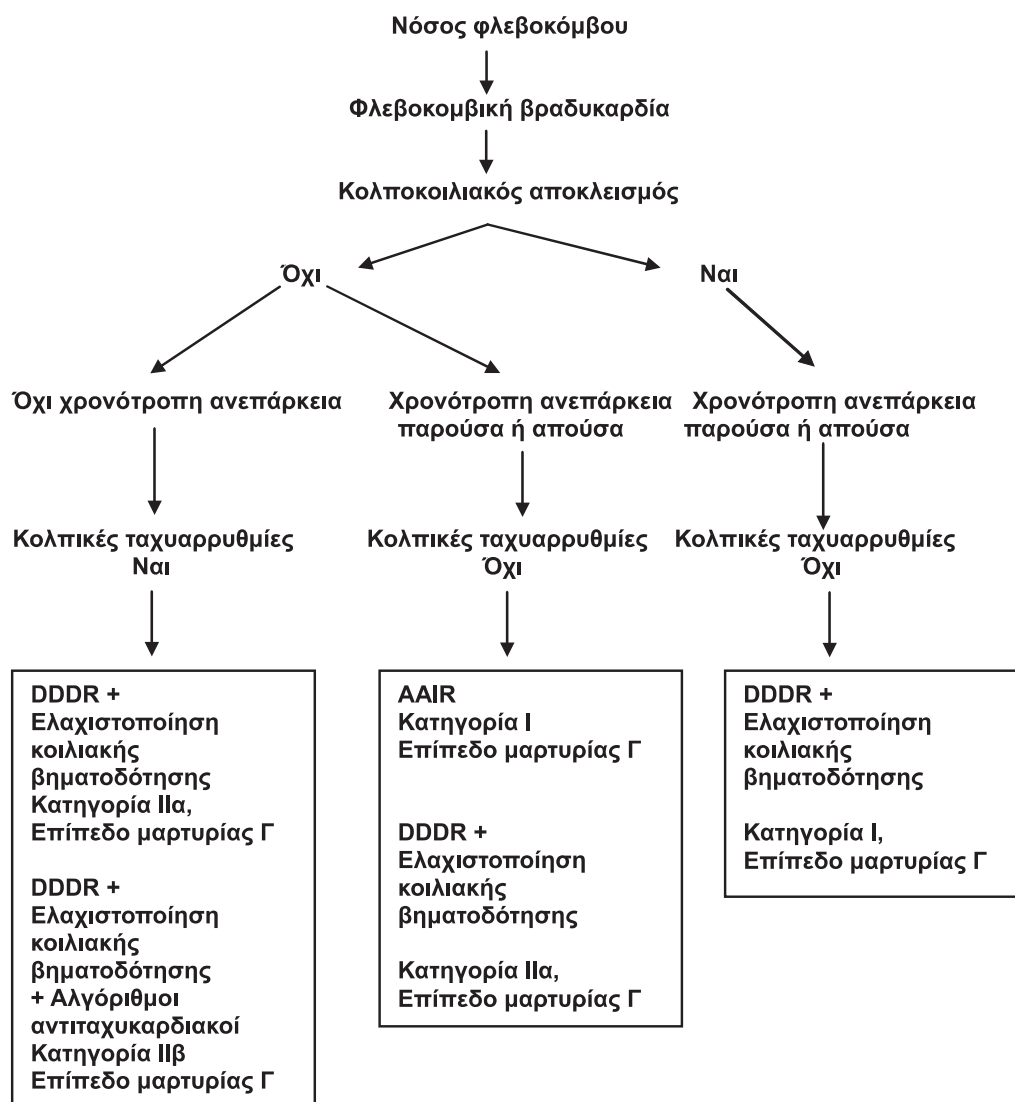
Συμπερασματικά, η επιλογή του τύπου βηματοδότησης και της βηματοδοτικής συσκευής δεν είναι μία απλή υπόθεση.^{32,33} Η τάση που επικρατεί είναι η επιλογή κολποκοιλιακής βηματοδότησης με όσο το δυνατόν μικρότερο ποσοστό δεξιάς κοιλιακής βηματοδότησης³⁴ (ώστε να αποφευχθεί ο δυσσυγχρονισμός των κοιλιών σαν αποτέλεσμα της δεξιάς κοιλιακής βηματοδότησης από την κορυφή), με δυνατότητα συχνοτητοπροσαρμοζόμενης βηματοδότησης (Rate Responsive) και σε συνδυασμό με αλγορίθμους αντιταχκαρδιακής κολπικής βηματοδότησης, με θέση βηματοδότησης το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και όχι το ωτίο του δεξιού κόλπου. Παρά ταύτα, σε ασθενείς με ΣΝΦ δεν υπάρχουν στοιχεία από τυχαίοποιημένες μελέτες που να υποστηρίζουν την ωφέλεια βηματοδότησης του δεξιού κόλπου από μη συμβατική θέση, όπως είναι η διεστιακή βηματοδότηση του δεξιού κόλπου, ή η αμφικολπική βηματοδότηση. Η VVI βηματοδότηση δεν συνιστάται, ενώ αντίθετα η κολποκοιλιακή βηματοδότηση προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής με οικονομικό κόστος γενικά αποδεκτό. Σε ότι έχει σχέση με την επιλογή μεταξύ AAI και DDD βηματοδοτικής συσκευής, πρέπει να ληφθεί υπόψη η χαμηλή (περίπου 1%) επίπτωση επίπτωση εμφάνισης κολποκοιλιακού αποκλεισμού σε ασθενείς με ΣΝΦ.^{35,36}

Ο αλγόριθμος για την επιλογή του τύπου βηματοδότησης σε ΣΝΦ αναγράφεται στην εικόνα 1.

1.2. Κολποκοιλιακή και ενδοκοιλιακή διαταραχή της αγωγής του ερεθίσματος

Επί κολποκοιλιακού αποκλεισμού (κΚΑ), η κολπική συστολή είτε άγεται προς τις κοιλίες με χρονική καθυστέρηση, είτε η αγωγή της διακόπτεται τελείως σε χρονική περίοδο που το κ-Κ σύστημα αγωγής (κ-Κ κόμβος ή σύστημα His-Purkinje) βρίσκεται σε μη ανερέθιστη περίοδο. Με βάση τα ΗΚΓ/φικά κριτήρια, διακρίνεται σε 1ου, 2ου και 3ου βαθμού κΚΑ. Η βαρύτητα των διαταραχών της αγωγής εξαρτάται από την ανατομική περιοχή που η αγωγή προς τις κοιλίες διαταράσσεται (άνωθεν, εντός, ή κάτωθεν του δεματίου His).

Στον 1ου βαθμού κΚΑ κάθε κολπικό ερέθισμα άγεται προς τις κοιλίες, αλλά το διάστημα PR είναι παρατεταμένο (>200 msec). Η καθυστέρηση στην



Εικόνα 1. Επιλογή τύπου βηματοδότησης σε νόσο του φλεβοκόμβου

αγωγή του ερεθίσματος μπορεί να συμβαίνει στο επίπεδο του κ-K κόμβου, είτε στο σύστημα του His-Purkinje. Αν το σύμπλεγμα QRS είναι στενό, η καθυστέρηση συνήθως επισυμβαίνει στον κ-K κόμβο και σπανίως στο δεμάτιο του His. Αντίθετα, αν το σύμπλεγμα QRS είναι ευρύ, η καθυστέρηση μπορεί να οφείλεται είτε στον κ-K κόμβο, είτε στο σύστημα His-Purkinje. Μόνο με την ενδοκαρδιακή καταγραφή του ηλεκτρογράμματος του δεματίου του His μπορεί να προσδιοριστεί επακριβώς η θέση της βλάβης.

Ο 2^{ος} βαθμού κΚΑ χαρακτηρίζεται από το ότι ένα ή περισσότερα κολπικά ερεθίσματα δεν άγονται στις κοιλίες. Διακρίνεται σε τύπου 1, ή Wenckenbach, ή Mobitz 1 και σε τύπου 2, ή Mobitz 2. Στον τύπου 1, το ΗΚΓ εμφανίζει προοδευτική αύξηση του PR διαστήματος έως ότου ένα κολπικό ερέθισμα αποτυγχά-

νει να διέλθει στις κοιλίες. Συχνά, η αύξηση του PR διαστήματος είναι δυσδιάκριτη στους καρδιακούς κύκλους που προηγούνται του αποκλεισθέντος κύματος P και αναγνωρίζεται μόνο συγκρινόμενη με το βραχύτερο PR διάστημα, το οποίο συνήθως ακολουθεί το αποκλεισμένο κύμα P. Η καθυστέρηση οφείλεται συνήθως στον κ-K κόμβο και η επιδείνωση προς κΚΑ υψηλότερου βαθμού είναι ασυνήθης. Πάντως, στις περιπτώσεις με ευρύ QRS, απαιτείται ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (ΗΦΜ) για να καθορισθεί το ακριβές επίπεδο του αποκλεισμού. Στον τύπου 2, με την προϋπόθεση ύπαρξης φλεβοκομβικού ρυθμού, το διάστημα PR παραμένει σταθερό πριν και μετά το μη αγόμενο κύμα P. Σε αυτόν τον τύπο, το πρόβλημα συνήθως βρίσκεται στο σύστημα His-Purkinje και ιδιαίτερα αν συνυπάρχει ευρύ QRS σύμπλεγμα.

Στον πλήρη (3ου βαθμού) κΚΑ, κανένα κολπικό ερεθίσμα δεν άγεται στις κοιλίες. Οι κοιλίες διεγείρονται ηλεκτρικά από κάποιο δευτερεύον κέντρο (ρυθμός από διαφυγή). Αν και η συχνότητα του ρυθμού από διαφυγή έχει σημασία για την εκδήλωση συμπτωματολογίας, η θέση του δευτερεύοντος αυτοματικού κέντρου που έχει αναλάβει (κ-Κ κόμβος, κάτωθεν ή εντός του δεματίου His) έχει ιδιαίτερα μεγάλη σημασία για την ασφάλεια του ασθενούς.

Ο κΚΑ υπήρξε η πρώτη ένδειξη βηματοδότησης και παραμένει μέχρι σήμερα μία από τις συχνότερες αιτίες εμφύτευσης βηματοδότη. Όμως, λόγω της έλλειψης μεγάλων τυχαιοποιημένων συγκριτικών μελετών, εξακολουθούν να υπάρχουν ερωτηματικά για τις ενδείξεις βηματοδότησης, τον τύπο βηματοδότησης, αλλά και την καλύτερη θέση εμφύτευσης των ηλεκτροδίων. Συνήθως, η απόφαση εμφύτευσης βηματοδότη βασίζεται στην παρουσία συμπτωματολογίας άμεσα σχετιζόμενης με τη βραδυκαρδία που προκάλεσε ο κΚΑ. Η κατάσταση μπορεί να δυσκολέψει περαιτέρω, αν η διαταραχή της αγωγής είναι διαλείπουσα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το ΗΚΓ επιφανείας δίνει περιορισμένες πληροφορίες και μπορεί να απαιτείται η 24ωρη καταγραφή Holter, ή και ακόμα μεγαλύτερης διάρκειας καταγραφή του καρδιακού ρυθμού με τη χρήση εξωτερικού ή εμφυτεύσιμου καταγραφέα (implantable loop recorder).

1.2.1. Ενδείξεις βηματοδότησης

Στην περίπτωση του πλήρους κΚΑ, μη τυχαιοποιημένες μελέτες κατέδειξαν ότι η μόνιμη καρδιακή βηματοδότηση αυξάνει την επιβίωση, ειδικότερα σε ασθενείς με συγκοπτικό επεισόδιο.³⁷⁻⁴² Στον τύπο 1 του 2^{ου} βαθμού κΚΑ, οι ενδείξεις βηματοδότησης είναι αμφιλεγόμενες, εκτός και αν οι διαταραχές της αγωγής εντοπίζονται κάτωθεν του κ-Κ κόμβου, ή εκδηλώνεται συμπτωματολογία.^{43,44} Παρά ταύτα, ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η εμφύτευση βηματοδότη ενδείκνυται ακόμη και σε απουσία συμπτωματικής βραδυκαρδίας ή οργανικής καρδιοπάθειας, γιατί η επιβίωση είναι καλύτερη στους βηματοδοτηθέντες παρά στους μη βηματοδοτηθέντες ασυμπτωματικούς ηλικιωμένους ασθενείς, ιδιαίτερα δε αν η διαταραχή της κ-Κ αγωγής εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της εγρήγορση.⁴⁵ Στον τύπο 2 του 2^{ου} βαθμού κΚΑ, ειδικά όταν το QRS είναι ευρύ, η επιδείνωση σε πλήρη κΚΑ με συμπτωματολογία είναι συχνή και συνεπώς συνιστάται μόνιμη βηματοδότηση.^{43,46,47} Σε ασθενείς με 1^{ου} βαθμού κΚΑ, η μόνιμη καρδιακή βηματοδότηση δεν συνιστάται, εκτός εάν το PR διάστημα αδυνα-

τεί να προσαρμοσθεί στην αύξηση της καρδιακής συχνότητας στη διάρκεια άσκησης και παραμένει παρατεταμένο (συνήθως μεγαλύτερο από 300 msec), με αποτέλεσμα την εμφάνιση συμπτωματολογίας εξαιτίας ανεπαρκούς πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, ή αύξησης της πίεσης ενσφίγνωσης, σαν το αιμοδυναμικό αποτέλεσμα του γεγονότος ότι η συστολή του αριστερού κόλπου χρονικά συμβαίνει πλησίον ή ταυτόχρονα με την προηγηθείσα συστολή της αριστερής κοιλίας. Στην περίπτωση αυτή, μικρές μελέτες αναφέρουν βελτίωση της συμπτωματολογίας μετά από μόνιμη βηματοδότηση.^{48,49}

Πρέπει να επισημανθεί ότι, πριν την τελική απόφαση για μόνιμη βηματοδότηση, πρέπει να αποκλεισθεί ότι ο κΚΑ οφείλεται σε αναστρέψιμα αίτια (π.χ. οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ηλεκτρολυτικές διαταραχές), επίδραση φαρμάκων (δακτυλίτιδα, β-αναστολείς, μη διυδροπυριδινικοί αναστολείς διαύλων ασβεστίου, κ.λ.π.), σύνδρομο υπνικής άπνοιας, περιεγχειρητική υποθερμία, λοίμωξη ή παρασυμπαθητικοτονία.

Κολποκοιλιακός αποκλεισμός με βλάβη στην περιφέρεια είναι δυνατό να παρατηρηθεί στη διάρκεια άσκησης εξαιτίας βλάβης στο σύστημα His-Purkinje και συνοδεύεται με πτωχή πρόγνωση και συνιστάται μόνιμη βηματοδότηση.^{50,51} Μόνιμη βηματοδότηση επίσης συνιστάται σε ασθενείς με προοδευτική επιδείνωση της αγωγής του ερεθίσματος στο κ-Κ σύστημα, όπως επί αμυλοείδωσης, σαρκοείδωσης, ή παθήσεων του νευρομυϊκού συστήματος.⁵²⁻⁵⁸ Μόνιμη βηματοδότηση επίσης συνιστάται σε ιατρογενή μόνιμο κΚΑ μετά από κατάλυση μέσω ηλεκτροκαθετήρα,^{59,60} ή μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση αλλαγής βαλβίδας (πίνακας 1.2.1).⁶¹

1.2.2. Βηματοδότηση επί διδεσμιδικού και τριδεσμιδικού αποκλεισμού

Στο διδεσμιδικό αποκλεισμό το ΗΚΓ δείχνει, είτε πλήρη αποκλεισμό του δεξιού σκέλους με αριστερό πρόσθιο ή οπίσθιο ημισκελικό αποκλεισμό, είτε πλήρη αποκλεισμό του αριστερού σκέλους. Ο όρος τριδεσμιδικός αποκλεισμός αναφέρεται σε διαταραχές της αγωγής και στα τρία σκέλη του δεματίου His. Επίσης, με τον όρο αυτό περιγράφεται ο συνδυασμός διδεσμιδικού αποκλεισμού με 1ου βαθμού κΚΑ. Ο όρος εναλλασσόμενος σκελικός αποκλεισμός αναφέρεται στο ΗΚΓ/φικό εύρημα με εναλλαγές αποκλεισμού δεξιού και αριστερού σκέλους. Η επίπτωση του σκελικού αποκλεισμού αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας και εκτιμάται ότι προσεγγίζει το 1% σε ηλικία πάνω από τα 35^{62,63} και το 17% σε ηλι-

Πίνακας 1.2.1. Συστάσεις για καρδιακή βηματοδότηση σε ασθενείς με επίκτητο κολποκοιλιακό αποκλεισμό (κΚΑ).

Κλινική ένδειξη	Κατηγορία	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Χρόνιος συμπτωματικός κΚΑ 3ου βαθμού ή 2ου βαθμού (τύπου Mobitz I και II)	I	Γ
Νευρομυϊκά νοσήματα (π.χ. μυοτονική μυϊκή δυστροφία, συνδρο. Kearns-Sayre κ.ά) που συνδυάζονται με κΚΑ 3ου βαθμού ή 2ου βαθμού	I	B
ΚΚΑ 3ου βαθμού ή 2ου βαθμού (τύπου Mobitz I και II): - μετά από κατάλυση με ηλεκτροκαθετήρα του κ-Κ κόμβου - μετά από χειρουργική αποκατάσταση βαλβιδοπάθειας, όταν ο κΚΑ δεν αναμένεται να παρέλθει.	I	Γ
Ασυμπτωματικός κΚΑ 3ου βαθμού ή 2ου βαθμού (τύπου Mobitz I και II)	IIα	Γ
Συμπτωματικός κΚΑ 1ου βαθμού.	IIα	Γ
Νευρομυϊκά νοσήματα (π.χ. μυοτονική μυϊκή δυστροφία, συνδρο. Kearns-Sayre κ.α) που συνδυάζονται με κΚΑ 1ου βαθμού	IIβ	B
Ασυμπτωματικός κΚΑ 1ου βαθμού	III	Γ
Ασυμπτωματικός κΚΑ 2ου βαθμού τύπου Mobitz I με διαταραχή αγωγής άνωθεν του δεματίου His.	III	Γ
κΚΑ που αναμένεται να παρέλθει.	III	Γ

κία πάνω από τα 80 έτη.⁶⁴ Στους ασθενείς με σκελικούς αποκλεισμούς συνυπάρχει οργανική καρδιοπάθεια (συνήθως στεφανιαία νόσος ή υπερχοληστερόλαια), γεγονός που εξηγεί την αυξημένη θνητότητα των πασχόντων (2-14%). Η ετήσια επίπτωση εμφάνισης υψηλού βαθμού κΚΑ σε μη επιλεγμένους ασθενείς κυμαίνεται από 1-4%.^{65,68-71} Η ετήσια επίπτωση υψηλού βαθμού κΚΑ είναι 5-11% σε ασθενείς με ιστορικό συγκοπής και 0,6-0,8% σε ασθενείς χωρίς συγκοπή.^{66,72}

1.2.3. Ενδείξεις βηματοδότησης

Σε ασθενείς χωρίς ιστορικό συγκοπής, η πιθανότητα επιδείνωσης σε υψηλού βαθμού κΚΑ είναι μικρή. Δεν υπάρχουν αναίμακτες διαγνωστικές δοκιμασίες με υψηλή θετική προγνωστική αξία που να προσδιορίζουν το βαθμό επιδείνωσης της αγωγής. Κατά τη διάρκεια ΗΦΜ, η ανεύρεση διαστήματος.

H-V > 100 msec, ή η απόδειξη αποκλεισμού σε επίπεδο εντός ή κάτωθεν του δεματίου His κατά την κολπική βηματοδότηση σε συχνότητα < 150 σφ/μιν είναι ισχυρά προγνωστικά σημεία για μελλοντική εμφάνιση υψηλού βαθμού κΚΑ. Τα ανωτέρω δεν ανευρίσκονται συχνά και επομένως η ευαισθησία τους είναι χαμηλή.^{71,73-75} Κατά συνέπεια, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με διδεσμιδικό ή τριδεσμιδικό αποκλεισμό, η μόνιμη καρδιακή βηματοδότηση

ενδείκνυται είτε επί παρουσίας διαλείποντος 2ου ή 3ου βαθμού κΚΑ, είτε επί παθολογικών ευρημάτων από την ΗΦΜ (που έγινε όμως για άλλο σκοπό) όπως ανωτέρω περιγράφηκαν. Σε αυτήν την κατηγορία των ασθενών, η εμφύτευση βηματοδότη δεν έχει συνοδευτεί με αυξημένη επιβίωση, παρά μόνο με πρόληψη συμπτωμάτων στο μέλλον.^{66,71,76}

Σε ασθενείς με συγκοπή και σκελικό αποκλεισμό, η απόδειξη παθολογικής αγωγής στο σύστημα His-Purkinje προδικάζει την εμφάνιση κΚΑ στο 87% των περιπτώσεων.⁷⁷⁻⁷⁹ Σε αυτή την ομάδα των ασθενών συνιστάται η εμφύτευση βηματοδότη (κατηγορία I, επίπεδο μαρτυρίας Γ). Σε ασθενείς με συγκοπή, σκελικό αποκλεισμό και αρνητικά ευρήματα από την ΗΦΜ, η καταγραφή από εμφυτευμένο Holter κατέδειξε ότι η υποτροπή της συγκοπής οφειλόταν σε παρατεταμένη ασυστολία εξαιτίας αιφνίδιας εμφάνισης παροδικού κΚΑ.⁸⁰ Σε αυτή την ομάδα των ασθενών, η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη είναι μία αποδεκτή ενέργεια (κατηγορία IIα, επίπεδο μαρτυρίας Γ), χωρίς να είναι αναγκαία η επιβεβαίωση της διαταραχής του ρυθμού με καταγραφή Holter (εξωτερικού ή εμφυτευμένου καταγραφέα). Σε αυτό το σημείο υπενθυμίζεται ότι η ΗΦΜ θεωρείται φυσιολογική όταν απουσιάζουν τα παρακάτω: α) παθολογικός χρόνος ανάνηψης φλεβοκόμβου, β) βασικό διάστημα H-V ≥ 70 msec, γ) πρόκληση κΚΑ 2^{ου} ή 3ου βαθμού που εντοπίζεται στο σύστημα His-Pur-

kinje κατά τη διάρκεια ταχείας κολπικής βηματοδότησης ή μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ασμαλίνης ή προκαϊναμίδης, δ) πρόκληση εμμένουσας μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας με προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση, ε) πρόκληση ταχείας και αιμοδυναμικά ασταθούς υπερκοιλιακής ταχυαρρυθμίας που συνοδεύεται από συμπτώματα.

Σε ότι αφορά ασθενείς με νευρο-μυϊκά νοσήματα και σκελικό αποκλεισμό, με ή χωρίς συμπτώματα, η μόνιμη καρδιακή βηματοδότηση, ενδεχόμενα να έχει θετικό ρόλο εξαιτίας της απρόβλεπτης επιδείνωσης της κ-Κ αγωγής.⁵²⁻⁵⁸

Οι συστάσεις για καρδιακή βηματοδότηση επί διδεσμιδικού και τριδεσμιδικού αποκλεισμού αναγράφονται στον πίνακα 1.2.2. Η επιλογή του τύπου βηματοδότησης φαίνεται στην εικόνα 2..

1.2.4. Επιλογή τύπου βηματοδότησης σε ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

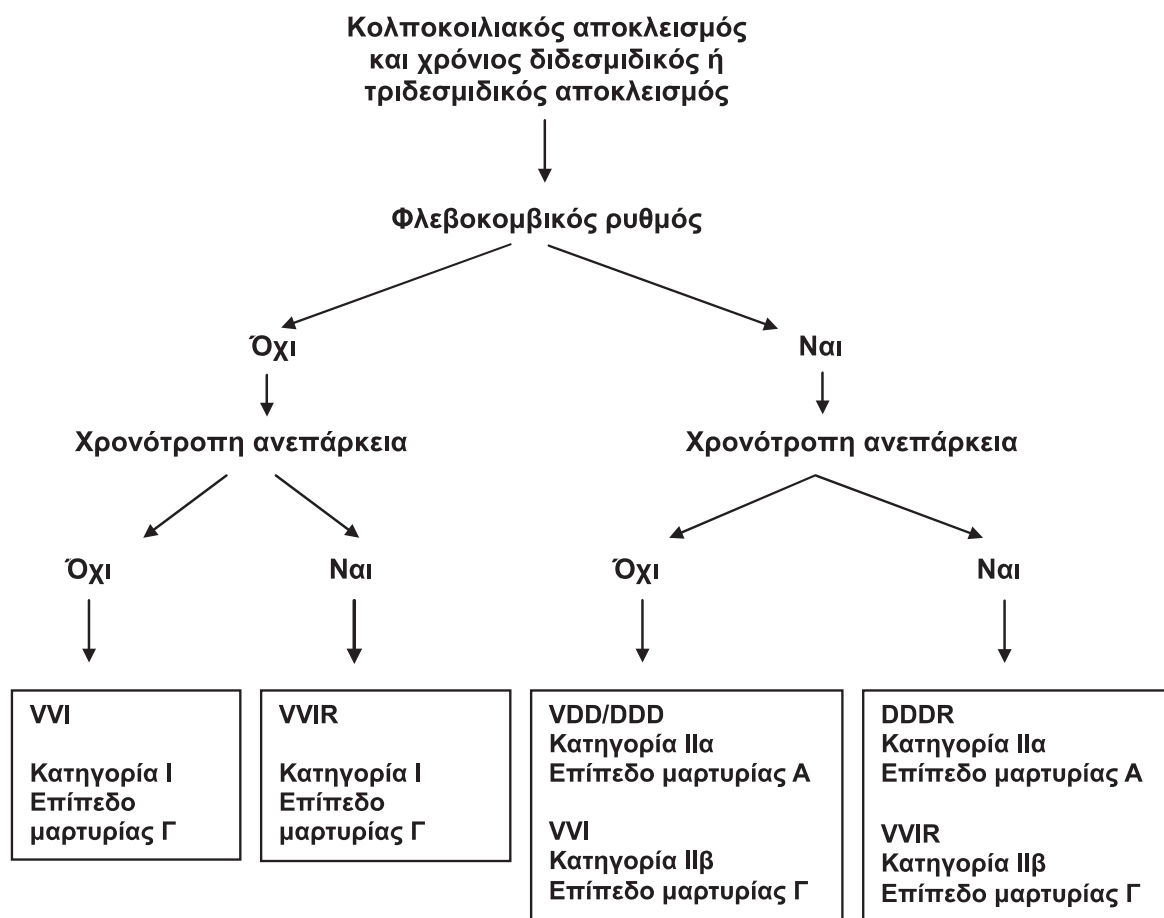
Πρόσφατες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό, συνέκριναν την κοιλιακή έναντι της κ-Κ βηματοδότησης σε ότι έχει σχέση με τη θνητότητα, ποιότητα ζωής, επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής, ΑΕΕ και λοιπών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Στη μελέτη STOPP στην οποία το 60% των ασθενών είχαν κΚΑ, η επίπτωση των ΑΕΕ ή καρδιαγγειακού θανάτου δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ VVI και DDD.^{81,82} Επίσης, δεν αναφέρονται διαφορές στην ετήσια επίπτωση θανάτων ανεξαρτήτου αιτιολογίας, ή νοσο-

κομειακής νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Η μόνη σημαντική διαφορά που αναφέρθηκε ήταν η ετήσια επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής. Καταγράφηκε μία τάση να ωφελούνται από την κ-Κ βηματοδότηση οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 74 ετών. Επίσης, σε μεταγενέστερη ανάλυση καταδείχθηκε ότι οι βηματοδοτοεξαρτώμενοι ασθενείς ωφελήθηκαν σημαντικά από τη DDD σε σχέση με τη VVI βηματοδότηση.⁸³ Στην προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη PASE, στους ασθενείς με κΚΑ δεν καταγράφηκαν διαφορές στην ποιότητα ζωής και στα καρδιαγγειακά συμβάντα μεταξύ βηματοδότησης τύπου DDD και VVI.⁸⁴ Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και στη μελέτη UK-PACE που έγινε σε ηλικιωμένους ασθενείς. Παρά ταύτα, στις παραπάνω μελέτες αναφέρθηκε ποσοστό από 5-26% των ασθενών που ανέπτυξαν σύνδρομο μετά VVI βηματοδότηση (pacemaker syndrome).⁸⁵ Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημανθεί ότι, σε ασθενείς με κΚΑ και φυσιολογική φλεβοκομβική λειτουργία, η VDD βηματοδότηση με μονοηλεκτροκαθετήρα (VDD single pass lead) θεωρείται ισότιμη με τη DDD βηματοδότηση και επιπλέον μειώνει το κόστος της εμφύτευσης και της μακροχρόνιας παρακολούθησης.⁸⁶⁻⁸⁹

Στους ασθενείς με κΚΑ ή δεσμιδικούς αποκλεισμούς και ένδειξη για μόνιμη βηματοδότηση, ιδιαίτερη σημασία έχει η παρουσία μειωμένου κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (<35%). Η μελέτη DAVID έδειξε ότι σε ασθενείς που έλαβαν απινιδωτή χωρίς ένδειξη καρδιακής βηματοδότη-

Πίνακας 1.2.2. Συστάσεις για καρδιακή βηματοδότηση σε χρόνιο διδεσμιδικό και τριδεσμιδικό αποκλεισμό.

Κλινική ένδειξη	Κατηγορία	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Διαλείπων πλήρης κΚΑ.	I	Γ
κΚΑ 2ου βαθμού τύπου Mobitz II	I	Γ
Εναλλασσόμενος σκελικός αποκλεισμός.	I	Γ
Παρατεταμένο διάστημα H-V (≥ 100 msec) ή βηματοδοτικά επαγόμενος αποκλεισμός σε επίπεδο κάτωθεν του δεματίου His, σε ασθενείς με συμπτώματα κατά την ΗΦΜ.	I	Γ
Συγκοπτικό επεισόδιο που δεν οφείλεται σε κΚΑ, όταν οι άλλες πιθανές αιτιολογίες –ιδίως κοιλιακή ταχυκαρδία– έχουν αποκλεισθεί. ^{66,69,71,74,76,79}	IIa	B
Νευρομυϊκά νοσήματα (π.χ. μυοτονική μυϊκή δυστροφία, συνδρο. Kearns-Sayre κ.ά) με κάθε βαθμού δεσμιδικό αποκλεισμό.	IIa	Γ
Τυχαία ευρήματα κατά την ΗΦΜ, όπως παρατεταμένο διάστημα HV (≥ 100 msec), ή βηματοδοτικά επαγόμενος αποκλεισμός σε επίπεδο κάτωθεν του δεματίου His, σε ασθενείς χωρίς συμπτώματα.	IIa	Γ
Καμία ένδειξη για βηματοδότηση	IIβ	
Σκελικός αποκλεισμός χωρίς κΚΑ ή συμπτώματα	III	B
Σκελικός αποκλεισμός με κΚΑ 1ου βαθμού χωρίς συμπτώματα	III	B



Εικόνα 2. Επιλογή τύπου βηματοδότησης σε επίκτητο κολποκοιλιακό αποκλεισμό και χρόνια διδεσμιδικό ή τριδεσμιδικό αποκλεισμό.

σης, η βηματοδότηση DDDR (70 σφ/min) συγκρινόμενη με τη VVI (40 σφ/min, backup βηματοδότηση), επιδείνωσε την καρδιακή ανεπάρκεια και τη θνητότητα.⁹⁰ Μικρές μελέτες έδειξαν ότι η αναβάθμιση της κοιλιακής σε αμφικοιλιακή βηματοδότηση βελτίωσε τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας.^{91,92} Σε πρόσφατη μελέτη που περιελάμβανε ασθενείς με κλασική ένδειξη για βηματοδότηση, η αμφικοιλιακή βηματοδότηση συγκρινόμενη με τη δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση είχε καλύτερα μακροχρόνια αποτελέσματα σε ότι αφορά τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, την ποιότητα ζωής και την ικανότητα για άσκηση.⁹³

Ένα κρίσιμο σημείο προς συζήτηση είναι η επιλογή της θέσης βηματοδότησης ή συνδυασμού θέσεων βηματοδότησης της δεξιάς κοιλίας. Παρά το γεγονός ότι η βηματοδότηση από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας είναι εύκολα προσπελάσιμη και θεωρείται ιδανική για τη σταθερότητα του ηλεκτροδίου, δεν προσφέρει το δυνατόν καλύτερο αιμοδυναμικό αποτέλεσμα.⁹⁴ Η βηματοδότηση της

κορυφής της δεξιάς κοιλίας μπορεί σε μακροχρόνια βάση να επηρεάσει δυσμενώς τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (μέσω δομικής αναδιαμόρφωσης, διαταραχών στην αιμάτωση και εννεύρωση των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας).⁹⁵⁻¹⁰¹ Επιπλέον, αντικρουόμενες απόψεις έχουν αναφερθεί σε ότι αφορά την οξεία και χρόνια επίδραση των εναλλακτικών θέσεων βηματοδότησης της δεξιάς κοιλίας (π.χ. βηματοδότηση από το χώρο εξόδου, συνδυασμένη βηματοδότηση από το χώρο εξόδου και την κορυφή, βηματοδότηση από το μεσοκοιλιακό διάφραγμα, βηματοδότηση από την περιοχή του δεματίου του His). Παρά το γεγονός ότι μεμονωμένες μελέτες με βηματοδότηση από τις παραπάνω θέσεις κατέδειξαν καλύτερη αιμοδυναμική συνεισφορά, δεν αποτελούν σύσταση για την εμφύτευση των ηλεκτροδίων σε αυτές τις εναλλακτικές θέσεις.^{100,102-113}

Ο αλγόριθμος επιλογής του τύπου βηματοδότησης στον επίκτητο κΚΑ αναγράφεται στην εικόνα 2.

1.3. Πρόσφατο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM)

1.3.1. Βηματοδότηση σε διαταραχές αγωγής σχετιζόμενες με OEM

Οι βλάβες στο ερεθισματοαγωγό σύστημα που σχετίζονται με OEM περιλαμβάνουν διαταραχές της κ-K και της ενδοκοιλιακής αγωγής, σαν το αποτέλεσμα διαταραχών του ισοζυγίου του Α.Ν.Σ. ισχαιμίας ή νέκρωσης.¹¹⁵⁻¹¹⁸

Παρά την αντιμετώπιση του OEM με τις νέες θεραπευτικές μεθόδους (θρομβόλυση, πρωτογενής αγγειοπλαστική), η επίπτωση των διαταραχών στην ενδοκοιλιακή αγωγή δεν έχει μεταβληθεί, ενώ αντίθετα η επίπτωση του κΚΑ έχει μειωθεί (παραμένουσα όμως ακόμη αρκετά υψηλή).^{115,116,119-122}

Στοιχεία από τέσσερις μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (GUSTO I, GUSTO IIB, GUSTO III, ASSENT-2) που περιελάμβαναν 75993 ασθενείς, αναφέρουν ότι κΚΑ συμβαίνει στο 7% των ασθενών με OEM και συνοδεύτηκε με αυξημένη ένδο- και έξω νοσοκομειακή θνητότητα.¹¹⁹ Ομοίως, στοιχεία που αφορούν την επίπτωση των ενδοκοιλιακών διαταραχών αγωγής σε ασθενείς με θρομβολυμένο OEM, αναφέρουν ποσοστό δεσμιδικών αποκλεισμών παροδικής μορφής στο 18,4% και εμμένουσας μορφής στο 5,3% των ασθενών.¹²² Τα ανωτέρω αποδεικνύουν ότι η θρομβόλυση δεν επηρέασε την επίπτωση των διαταραχών της ενδοκοιλιακής αγωγής που συνδέονται με OEM.

Οι διαταραχές της αγωγής που σχετίζονται με OEM συνοδεύονται με πτωχή πρόγνωση ιδιαίτερα κατά τις πρώτες 30 ημέρες, τόσο επί προσθίου όσο και επί κατωτέρου OEM. Η μακροχρόνια πρόγνωση σχετίζεται πρώτιστα με την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης, το βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας και την παρουσία αιμοδυναμικών επιπλοκών.¹¹⁵⁻¹²³

Η εντόπιση της μυοκαρδιακής βλάβης σχετίζεται με τον τύπο των διαταραχών αγωγής. Ο κΚΑ μετά από κατώτερο OEM συνδυάζεται με βλάβη άνωθεν του δεματίου His στην πλειονότητα των ασθενών, ενώ αντίθετα ο κΚΑ επί προσθίου OEM σχετίζεται με διαταραχές κάτωθεν του κ-K κόμβου.¹²⁴ Οι διαταραχές αγωγής στο κατώτερο OEM συνδυάζονται συνήθως με ρυθμό εκ διαφυγής πάνω από 50 σφ/μίν και στενό QRS σύμπλεγμα και συνοδεύονται με χαμηλή θνητότητα. Αντίθετα, οι διαταραχές αγωγής επί προσθίου ή προσθιοδιαφραγματικού OEM εμφανίζονται με ασταθή ρυθμό εκ διαφυγής με ευρύ QRS σύμπλεγμα και συνοδεύονται με υψηλή θνητότητα (έως 80%) και αυξημένο κίνδυνο αφνιδίου καρδιακού θανάτου λόγω της εκτεταμένης μυοκαρδιακής νέκρωσης.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονισθεί, ότι οι διαταραχές της αγωγής επί κατωτέρου OEM μπορεί να είναι παροδικές, με επανάκαμψη της αγωγής εντός 7 ημερών και συνήθως είναι αιμοδυναμικά καλά ανεκτές. Οι συστάσεις για μόνιμη καρδιακή βηματοδότηση επί εμμένουσας διαταραχής της αγωγής (πάνω από 14 ημέρες) σχετιζόμενες με OEM αναγράφονται στον πίνακα 1.3.1.

1.4. Συγκοπή από αντανakλαστικά.

Η συγκοπή από αντανakλαστικά προκαλείται από παροδική εγκεφαλική υποάρδευση και περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων με κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό (αγγειοδιαστολή ή/και βραδυκαρδία). Η συγκοπή αυτή οφείλεται σε ερεθίσματα τα οποία πυροδοτούν άμεσα και απρόσφορα αντανakλαστικά του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Τα αίτια της συγκοπής από αντανakλαστικά φαίνονται στον πίνακα 1.4.1. Από τα αναγραφόμενα αίτια, η εμφύτευση βηματοδότη δικαιολογείται μόνο επί παρουσίας συγκοπής. Δεν ενδείκνυται βηματοδότηση για συμπτώματα όπως, ζάλη, αδιαθεσία ή ίλιγγος, ακόμη και σε ασθενείς με παθολογική απάντηση στις διαγνωστικές δοκιμασίες για συγκοπή από αντανakλαστικά. Υπενθυμίζεται ότι, με τον όρο συγκοπή ορίζεται η παροδική απώλεια συνείδησης που οδηγεί συνήθως σε πτώση, με αυτόματη επαναφορά των αισθήσεων χωρίς τη χρήση ηλεκτρικών ή χημικών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η εισβολή είναι σχετικά ταχεία και απρόβλεπτη, ενώ η ανάκτηση των αισθήσεων είναι αυτόματη, ταχεία και πλήρη.¹²⁹

Παρά το γεγονός ότι ορισμένοι ασθενείς με ορθοστατική υπόταση ή περιστασιακή (situational) συγκοπή αντιμετώπιστηκαν με εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη, οι μελέτες πάνω στο θέμα αυτό είναι πολύ περιορισμένες και τα αποτελέσματα αμφιλεγόμενα.¹³⁰⁻¹³³ Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η εμφύτευση βηματοδότη σε αυτούς τους ασθενείς, παρά το γεγονός ότι η συμπτωματολογία οφείλεται σε υπόταση ή/και βραδυκαρδία.¹³⁰⁻¹³⁴ Το κείμενο που ακολουθεί αναφέρεται στο ρόλο της βηματοδότησης σε ασθενείς με σύνδρομο υπερευαίσθητου καρωτιδικού κόλπου, αγγειοβαγοτονική συγκοπή και γίνεται μνεία στην ευαίσθητη στην αδενosίνη συγκοπή.

1.4.1. Σύνδρομο υπερευαίσθητου καρωτιδικού κόλπου (ΣΥΚΚ).

Η μάλαξη της κοινής καρωτιδίας αρτηρίας στο σημείο του διχασμού της, προκαλεί ένα αντανakλαστι-

Πίνακας 1.3.1. Συστάσεις για μόνιμη καρδιακή βηματοδότηση σε διαταραχές αγωγής που σχετίζονται με OEM.

Κλινική ένδειξη	Κατηγορία	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Επίμονος κΚΑ 3ου βαθμού που μπορεί να συνοδεύεται από ενδοκοιλιακές διαταραχές αγωγιμότητας. ^{111,125,126,128}	I	B
Επίμονος κΚΑ 2ου βαθμού τύπου Mobitz II, που συνοδεύεται από σκελικό αποκλεισμό, με ή χωρίς παράταση του PR διαστήματος. ¹²⁵⁻¹²⁸	I	B
Παροδικός κΚΑ 3ου ή 2ου βαθμού τύπου Mobitz II, που συνοδεύεται με νεοεμφανιζόμενο σκελικό αποκλεισμό. ^{127,128}	I	B
Καμία κλινική ένδειξη.	IIα ή IIβ	
Παροδικός κΚΑ 3ου ή 2ου βαθμού, που δεν συνοδεύεται με σκελικό αποκλεισμό. ^{125,128}	III	B
Νεοεμφανιζόμενος πρόσθιος αριστερός ημισκελικός αποκλεισμός. ¹²⁸	III	B
Επίμονος κΚΑ 1ου βαθμού. ¹²⁸	III	B

Πίνακας 1.4.1. Κυριότερες αιτίες συγκοπής από αντανάκλαστικά.¹²⁹

- Αγγειοβαγοτονική συγκοπή(κοινή λιποθυμία).
- Σύνδρομο ευαίσθητου καρωτιδικού κόλπου.
- Περιστασιακή συγκοπή.
 - Οξεία αιμορραγία(ή απώλεια υγρών)
 - Βήχας ή επίμονο φτέρνισμα
 - Γαστρεντερικός ερεθισμός (κατάποση, αφόδευση και σπασμωχικό άλγος)
 - Κατά τη διάρκεια ή μετά την ούρηση
 - Μετά την άσκηση
 - Μεταγευματικά
 - Διάφορα άλλα (π.χ. άρση βαρών ή
- Γλωσσοφαρυγγική νευραλγία.

κό που οδηγεί σε μείωση της καρδιακής συχνότητας και πτώση της αρτηριακής πίεσης. Μερικοί ασθενείς με συγκοπή εμφανίζουν ανώμαλη απάντηση στη μάλαξη της καρωτίδας.^{135,136} Σαν παθολογική απάντηση ορίζεται η πρόκληση κοιλιακής ασυστολίας πάνω από 3 sec, ή η πτώση της αρτηριακής πίεσης πάνω από 50 mmHg.¹³⁷⁻¹³⁹ Η μάλαξη του καρωτιδικού κόλπου είναι μια χρήσιμη εξέταση για τη διάγνωση του ΣΥΚΚ σε ασθενείς με συγκοπή. Η αναπαραγωγή των συμπτωμάτων είναι αναγκαία για να τεθεί η παραπάνω διάγνωση. Ο όρος υπερευαίσθησία του καρωτιδικού κόλπου αναφέρεται στην περίπτωση της παθολογικής απάντησης στη μάλαξη του καρωτιδικού κόλπου, που όμως δεν συνοδεύεται από συμπτώματα.¹⁴⁰ Παρά το γεγονός ότι το παραπάνω σύνδρομο έχει αναγνωρισθεί σαν πιθανή αιτία εμφάνισης συγκοπής, έχει υποεκτιμηθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική.

1.4.1.1 Ενδείξεις βηματοδότησης σε ΣΥΚΚ.

Συγκριτικές μη τυχαιοποιημένες μελέτες στη δεκαετία του 1980 αναφέρουν ότι η βηματοδότηση συνο-

δεύεται με σημαντική μείωση του αριθμού των συγκοπτικών επεισοδίων.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να θεωρείται η βηματοδότηση σαν θεραπεία εκλογής. Η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με και χωρίς βηματοδότηση περιελάμβανε 60 ασθενείς, οι 32 εκ των οποίων έλαβαν βηματοδότη (18 με VVI και 14 με DDD).¹⁴⁶ Μετά από παρακολούθηση 36±10 μήνες, υποτροπή της συγκοπής παρουσιάστηκε στο 9% των ασθενών με βηματοδότη και στο 59% των ασθενών χωρίς βηματοδότη (p<0.0002). Σε μία άλλη μελέτη με ασθενείς πάσχοντες από καρδιοανασταλτική απάντηση στη μάλαξη του καρωτιδικού κόλπου, έλαβαν βηματοδότη που είχε τη δυνατότητα καταγραφής (Holter) των επεισοδίων καρδιακής ασυστολίας. Καρδιακές παύσεις >6sec καταγράφηκαν στο 53% των ασθενών στη διάρκεια 2ετούς παρακολούθησης. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει ότι η παθολογική απάντηση στη μάλαξη του καρωτιδικού κόλπου προβλέπει την εμφάνιση κοιλιακής ασυστολίας στο μέλλον και ότι η θεραπεία με βηματοδότηση είναι ικανή να προλάβει τα συμπτώματα.¹⁴⁷ Η καρδιακή βηματοδότηση φαίνεται ότι είναι η θεραπεία εκλογής σε αυτή την ομάδα ασθενών,¹⁴³⁻¹⁴⁶ ενώ εγκαταλείφθηκε η αρχική πρόταση για φαρμακολογική αντιμετώπιση.¹⁴⁸ Οι συστάσεις για καρδιακή βηματοδότηση σε ασθενείς με ΣΥΚΚ φαίνονται στον πίνακα 1.4.2.

1.4.1.2. Επιλογή τύπου βηματοδότησης σε ΣΥΚΚ.

Προτιμάται η DDD παρά η VVI βηματοδότηση.^{144,149,150} Μερικοί DDD βηματοδότες περιέχουν ειδικούς αλγόριθμους που προλαμβάνουν ή περιορίζουν τη δυσμενή δράση της υπότασης (σαν αποτέλεσμα της αγγειοδιαστολής). Οι αλγόριθμοι αυτοί προκαλούν αύξηση της βηματοδοτικής καρδιακής

συχνότητας όταν ο αυτόχθονος ρυθμός εμφανίζει απότομη μείωση. Παρά το γεγονός ότι τα αρχικά αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά,¹⁵¹ δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να επιβεβαιώνουν την παραπάνω πρακτική.

1.4.2 Αγγειοβαγοτονική συγκοπή.

Παρατηρείται στο 50% των ασθενών που προσήλθαν λόγω συγκοπής.¹⁵²⁻¹⁵⁴ Στη μεγάλη πλειοψηφία, το ιστορικό είναι αρκετό για να τεθεί η διάγνωση χωρίς να απαιτούνται περαιτέρω διαγνωστικές πράξεις. Παρά ταύτα, σε ορισμένες περιπτώσεις η δοκιμασία ανάκλισης κεφαλής (head up tilt-test) παραμένει η κύρια εξέταση που θα θέσει τη διάγνωση συγκοπής αγγειοβαγοτονικής αρχής. Πολλές μελέτες εκτίμησαν το ρόλο της παραπάνω δοκιμασίας στην επιλογή της θεραπείας (συμπεριλαμβανόμενης και της καρδιακής βηματοδότησης). Ποσοστό 50% των ασθενών με θετική δοκιμασία στην αρχή, παρουσίασε αρνητική δοκιμασία στην επανάληψη, ανεξάρτητα αν ελάμβαναν αγωγή ή placebo.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Υποστηρίζεται ότι, ο μηχανισμός της συγκοπής που προκαλείται κατά τη δοκιμασία ανάκλισης, διαφέρει από αυτόν της αυτόματης συγκοπής που καταγράφηκε από εμφυτευμένη συσκευή Holter.¹⁵⁸ Κατά συνέπεια, η αξία της δοκιμασίας ανάκλισης είναι μικρή σε ότι αφορά την εκτίμηση της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης και της βηματοδότησης.

1.4.2.1 Συντηρητική θεραπεία σε αγγειοβαγοτονική συγκοπή.

Στην πλειονότητα των ασθενών απαιτείται καθυστάση σε ότι έχει σχέση με την καλοήγη φύση της πάθησης και εκπαίδευση. Οι ασθενείς πρέπει να αναγνωρίζουν τα πρόδρομα συμπτώματα της επερχόμενης συγκοπής και να λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα, όπως καθιστική θέση ή εκτέλεση ισομετρικών ασκήσεων. Συμπληρωματικά συνιστάται λήψη υγρών. Η φαρμακολογική θεραπεία δεν συνιστάται, διότι φάνηκε αναποτελεσματική σε τυχαιοποιημένες μελέτες.^{159,160}

1.4.2.2. Ενδείξεις βηματοδότησης σε αγγειοβαγοτονική συγκοπή.

- Μη τυχαιοποιημένες μελέτες. Μελέτες με δοκιμασία ανάκλισης έδειξαν ότι η βηματοδότηση αποτυγχάνει μεν στην πρόληψη της συγκοπής, αλλά αυξάνει τη διάρκεια των πρόδρομων συμπτωμάτων.^{161,162} Περιορισμένος αριθμός μελετών αναφέρουν ότι, η βηματοδότηση μπορεί να είναι αποτελεσματική μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις.¹⁶¹⁻¹⁶⁴

- Τυχαιοποιημένες μελέτες. Η αποτελεσματικότητα της βηματοδότησης αναφέρεται σε πέντε πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες.¹⁶⁵⁻¹⁶⁹ Στις τρεις μη τυφλές μελέτες¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ αναφέρονται θετικά αποτελέσματα, ενώ στις δύο τυφλές μελέτες^{168,169} καταγράφονται αρνητικά αποτελέσματα σε ότι αφο-

Πίνακας 1.4.2. Συστάσεις για καρδιακή βηματοδότηση σε Σύνδρομο Υπερευαίσθητου Καρωτιδικού Κόλπου.

Κλινική ένδειξη	Κατηγορία	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Υποτροπιάζοντα συγκοπτικά ή προσυγκοπτικά επεισόδια που προκαλούνται από ακούσια πίεση του καρωτιδικού κόλπου και αναπαράγονται από τη μάλαξη του, τα οποία σχετίζονται με κοιλιακή ασυστολία διάρκειας μεγαλύτερης των 3 sec, ενώ δε λαμβάνει φάρμακο που να καταστέλλει τη φλεβοκομβική δραστηριότητα.	I	Γ
Υποτροπιάζοντα ανεξήγητα συγκοπτικά επεισόδια, χωρίς σαφή ακούσια πίεση του καρωτιδικού κόλπου, αλλά η συγκοπή να αναπαράγεται με μάλαξη του, τα οποία σχετίζονται με κοιλιακή ασυστολία διάρκειας μεγαλύτερης των 3 sec (με τον ασθενή να αναπαράγει συγκοπτικό ή προσυγκοπτικό επεισόδιο), ενώ δε λαμβάνει φάρμακο που να καταστέλλει τη φλεβοκομβική δραστηριότητα. ¹⁴⁵⁻¹⁴⁹	IIα	B
Πρώτο συγκοπτικό επεισόδιο χωρίς σαφή μαρτυρία για ακούσια πίεση του καρωτιδικού κόλπου, αλλά να αναπαράγεται με τη μάλαξη του καρωτιδικού κόλπου και να σχετίζεται με κοιλιακή ασυστολία διάρκειας μεγαλύτερης των 3 sec, ενώ δεν λαμβάνει φάρμακο που να καταστέλλει τη φλεβοκομβική δραστηριότητα.	IIβ	Γ
Υπερευαίσθησία του καρωτιδικού κόλπου χωρίς συμπτωματολογία.	III	Γ

ρά το ρόλο της βηματοδότησης. Οι μελέτες που υποστηρίζουν περισσότερο το θετικό ρόλο της βηματοδότησης ήταν η Αμερικάνικη VPS (Vasovagal Pacemaker Study)¹⁶⁶ και η Ευρωπαϊκή VASIS.¹⁶⁵ Στην τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη SYDIT (Syncope Diagnosis and Treatment Study),¹⁶⁷ η ομάδα με βηματοδότη παρουσίασε μείωση των συγκοπτικών υποτροπών, σε σχέση με την ομάδα που ελάμβανε τον β-αναστολέα ατενολόλη. Μετά τη δημοσίευση των παραπάνω τριών μελετών, η καρδιακή βηματοδότηση θεωρήθηκε ως μία εύλογη θεραπεία για τους ασθενείς με συχνά επεισόδια αγγειοβαγοτονικής συγκοπής. Παρά ταύτα, οι μελέτες VPS II¹⁶⁸ και η Synpace (Vasovagal Syncope and Pacing Trial)¹⁶⁹ αναφέρουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η σημαντική διαφορά στο σχεδιασμό μεταξύ αυτών και των προηγούμενων μελετών ήταν ότι στην ομάδα ελέγχου είχε εμφυτευτεί βηματοδότης που ήταν κλειστός (switched off). Παρότι καταγράφηκε 30% μείωση στις υποτροπές συγκοπής (95% CI-33 μέχρι 6,3%), η μελέτη VPS II απέτυχε στο να καταδείξει ότι η θεραπεία με βηματοδότη σημαντικά υπερτερεί. Στη μελέτη Synpace, υποτροπή της συγκοπής αναφέρθηκε στο 50% των ασθενών με ενεργή βηματοδότηση και στο 38% των ασθενών με το βηματοδότη κλειστό. Όπως έχει αναφερθεί στις ευρωπαϊκές οδηγίες για τη συγκοπή,¹²⁹ σε σύνολο 318 ασθενών που συμπεριελήφθησαν στις ανωτέρω μελέτες, η συγκοπή υποτροπίασε στο 21% (33/156) των ασθενών υπό βηματοδότηση και στο 44% (72/162) των ασθενών χωρίς βηματοδότηση ($p < 0,001$). Παρά ταύτα, όλες οι παραπάνω μελέτες είχαν στατιστική αδυναμία και συνεπώς απαιτούνται περαιτέρω μελέτες παρακολούθησης με προσεκτικότερη επιλογή των κριτηρίων εισόδου των ασθενών στην περίοδο πριν από την εμφύτευση του βηματοδότη.

Το περιορισμένο όφελος από τη βηματοδότηση δεν πρέπει να προκαλεί έκπληξη, για το λόγο ότι η βηματοδότηση μπορεί μεν να προλαμβάνει τις κοιλιακές παύσεις, αλλά δεν είναι σε θέση να αντιμετωπίσει την υπόταση από αγγειοδιαστολή. Η υπόταση είναι συχνά ο κυρίαρχος μηχανισμός απώλειας συνείδησης σε αγγειοβαγοτονική συγκοπή. Σε μία πρόσφατη μελέτη που χρησιμοποίησε εμφυτευμένη συσκευή καταγραφής του ρυθμού (implantable loop recorder),¹⁵⁸ αναφέρθηκε ότι μόνο στους μισούς ασθενείς καταγράφηκε ασυστολία κατά τα επεισόδια συγκοπής. Ο ρόλος της εμφυτευμένης συσκευής παρακολούθησης του ρυθμού στην επιλογή των ασθενών που πιθανά θα ωφεληθούν από την καρδιακή βηματοδότηση, εκτιμήθηκε στη μελέτη ISSUE 2.¹⁷⁰

Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε προηγούμενα δεδομένα,¹⁵⁸ που η επιλογή της μόνιμης βηματοδότησης στους ασθενείς με συγκοπή βασίστηκε στην ανεύρεση επεισοδίων καρδιακής ασυστολίας καταγεγραμμένα από συσκευή παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού. Σε κάθε περίπτωση, στην απόφαση για την εμφύτευση βηματοδότη πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν το γεγονός ότι η νόσος έχει καλοήγη πρόγνωση και στο ότι συχνά εμφανίζεται σε νέους ασθενείς στους οποίους η παρουσία μόνιμου βηματοδότη και ηλεκτροδίων για πολλές δεκαετίες μπορεί να συνοδεύεται από μακροχρόνιες επιπλοκές. Κατά συνέπεια, η καρδιακή βηματοδότηση συνιστάται σε μία μικρή και επιλεγμένη ομάδα ασθενών, που χαρακτηρίζεται από κλινικά επικίνδυνες υποτροπές αγγειοβαγοτονικής συγκοπής και παρατεταμένη ασυστολία κατά τη δοκιμασία ανάκλισης ή στη διάρκεια Holter ρυθμού. Οι συστάσεις για καρδιακή βηματοδότηση σε αγγειοβαγοτονική συγκοπή αναγράφονται στον πίνακα 1.4.3. Αν η βηματοδότηση κρίνεται απαραίτητη για τη θεραπεία της αγγειοβαγοτονικής συγκοπής, η συσκευή πρέπει να έχει τη δυνατότητα ειδικών προγραμμάτων βηματοδότησης της κοιλίας (DDIR και υστέρηση, DDD/AMC, DDD + AVD υστέρηση),¹⁶⁵ καθώς και αλγόριθμους ελέγχου της απότομης μείωσης της συχνότητας (rate drop response, rate smoothing, flywheel, κλπ).^{166,167} Σε μικρές μελέτες έχει υποστηριχθεί ότι, οι βηματοδότες με αιμοδυναμικούς αισθητήρες έχουν τη δυνατότητα της διάγνωσης αγγειοβαγοτονικού επεισοδίου νωρίτερα από την χρονική στιγμή που επέρχεται η απότομη μείωση της καρδιακής συχνότητας, με επακόλουθο την αύξηση της βηματοδοτικής συχνότητας πιο νωρίς από το κλινικό συμβάν. Η βηματοδότηση τύπου AAI αντενδείκνυται, διότι δεν υποστηρίζεται η κοιλία.

1.4.3. Συγκοπή επαγόμενη από τη χορήγηση αδενοσίνης.

Σε ασθενείς με συγκοπή, σε ποσοστό 20-30% δεν προσδιορίστηκε το αίτιο μετά από ενδελεχή διαγνωστικό έλεγχο.^{153,171} Σε ασθενείς με αδιευκρίνιστης αιτιολογίας συγκοπή, η bolus ενδοφλέβια χορήγηση 20 mg αδενοσίνης, θεωρήθηκε χρήσιμη για την ανεύρεση του αιτίου της συγκοπής.^{129,172,173} Αναφέρεται ότι, μετά και από τη δοκιμασία αδενοσίνης το ποσοστό των ασθενών με αδιευκρίνιστη συγκοπή κυμαίνεται από 5 -10%. Η εξέταση θεωρήθηκε θετική στην περίπτωση που η χορήγηση αδενοσίνης προκάλεσε κοιλιακή ασυστολία πάνω από 6 ή 10 sec. λόγω αιφνίδιας και παροδικής εμφάνισης κΚΑ.

Πίνακας 1.4.3. Συστάσεις για καρδιακή βηματοδότηση σε αγγειοβαγοτονική συγκοπή.

Κλινική ένδειξη	Κατηγορία	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Καμία ένδειξη για μόνιμη βηματοδότηση.	I	
Ασθενείς μεγαλύτεροι των 40 ετών με υποτροπιάζοντα, σοβαρού βαθμού επεισόδια αγγειοβαγοτονικής συγκοπής, με παρατεταμένες περιόδους ασυστολίας στην ΗΚΓ/φικρή καταγραφή ή/και κατά τη δοκιμασία ανάκλισης, μετά την αποτυχία των άλλων θεραπευτικών παρεμβάσεων και αφού έχουν ενημερωθεί για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των μελετών	IIα	Γ
Ασθενείς μικρότεροι των 40 ετών με υποτροπιάζοντα, σοβαρού βαθμού επεισόδια αγγειοβαγοτονικής συγκοπής, με παρατεταμένες περιόδους ασυστολίας στην ΗΚΓ/φικρή καταγραφή ή/και κατά τη δοκιμασία ανάκλισης, μετά την αποτυχία των άλλων θεραπευτικών παρεμβάσεων και αφού έχουν ενημερωθεί για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των μελετών	IIβ	Γ
Ασθενείς χωρίς καταγεγραμμένη βραδυκαρδία κατά τη διάρκεια αντανακλαστικής συγκοπής	III	Γ

Η αποτελεσματικότητα από την εμφύτευση βηματοδότη αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη που περιελάμβανε 20 ασθενείς.¹⁷⁵ Το αποτέλεσμα ήταν υπέρ της βηματοδότησης, αφού η συγκοπή δεν υποτροπίασε σε κανένα από τους βηματοδοτηθέντες ασθενείς μετά από 52 μήνες παρακολούθησης, ενώ αντίθετα υποτροπίασε σε 6 από την ομάδα ελέγχου ($p < 0,02$). Η επιπλέον μελέτη των παραπάνω ασθενών με εμφυτευμένη συσκευή καταγραφής ρυθμού έδειξε ότι βραδυκαρδία παρουσίασε μόνο το 50% των ασθενών, γεγονός που θέτει σε αμφισβήτηση την αποτελεσματικότητα της καρδιακής βηματοδότησης.^{174,176,177} Λόγω της απουσίας τυχαιοποιημένων μελετών που να προσδιορίζουν τη χρησιμότητα της βηματοδότησης σε ασθενείς με θετική δοκιμασία αδενοσίνης, δεν υπάρχουν ακόμη οριστικές συστάσεις προς τούτο.¹²⁹

1.5. Συγγενείς καρδιοπάθειες και παιδιατρικοί ασθενείς

Παρά το γεγονός ότι οι ενδείξεις για καρδιακή βηματοδότηση σε παιδιά και εφήβους έχουν ομοιότητες με αυτές των ενηλίκων, ορισμένοι καθοριστικοί παράγοντες πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν την εμφύτευση της συσκευής (Πίνακας 1.5.1).¹⁷⁸⁻¹⁸⁰

Οι παράγοντες που θα παίξουν καθοριστικό ρόλο στην τελική απόφαση για βηματοδότηση είναι η ηλικία του ασθενούς και η συμπτωματολογία, το είδος της νόσου και η φυσική της ιστορία και τέλος η πιθανή συνύπαρξη δομικής συγγενούς καρδιοπάθειας. Οι κυριότερες ενδείξεις για βηματοδότηση σε

αυτήν την ομάδα ασθενών είναι η συμπτωματική βραδυκαρδία, το σύνδρομο βραδυκαρδίας-ταχυκαρδίας, ο συγγενής πλήρης κΚΑ, ο ιατρογενής (χειρουργικός) ή επίκτητος υψηλού 2ου βαθμού ή 3ου βαθμού κΚΑ και το σύνδρομο μακρού QT.

Σε κάθε περίπτωση, η απόφαση για μόνιμη βηματοδότηση σε βρέφος, παιδί ή έφηβο δεν είναι εύκολη υπόθεση. Οι λόγοι είναι αφ' ενός μεν οι τεχνικές ιδιομορφίες που σχετίζονται με τη διαδικασία εμφύτευσης και αφ' ετέρου η ψυχολογική επιβάρυνση του ασθενούς και της οικογένειάς του. Από την άλλη μεριά όμως, πρέπει κανείς να αναλογισθεί την μακροχρόνια επίπτωση της βραδυκαρδίας στη δομική και λειτουργική επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας και τον κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου.

1.5.1. Νόσος φλεβοκόμβου και σύνδρομο βραδυκαρδίας-ταχυκαρδίας σε νεαρή ηλικία

Η νόσος του φλεβοκόμβου είναι ασυνήθης σε παιδιά και εφήβους. Παρά ταύτα, παρατηρείται μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στον κόλπο λόγω συγγενών καρδιοπαθειών.^{178,180-183} Σε νεαρούς ασθενείς με φλεβοκομβική βραδυκαρδία, το σημαίνον κριτήριο για βηματοδότηση είναι η ύπαρξη συμπτωμάτων (π.χ. συγκοπή, δύσπνοια ή εύκολη κόπωση) και λιγότερο η χαμηλή καρδιακή συχνότητα.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ Η κλινική σημασία της βραδυκαρδίας εξαρτάται από την ηλικία, αφού φλεβοκομβική συχνότητα κάτω από 50σφ/min μπορεί να είναι φυσιολογική σε αθλούμενο έφηβο, όχι όμως και σε νήπιο.

Π. Βάρδας και συν.

Πίνακας 1.5.1. Συστάσεις για καρδιακή βηματοδότηση σε παιδιά και σε συγγενείς καρδιοπάθειες.

Κλινική ένδειξη	Κατηγορία	Επίπεδο τεμνηριώσης
Συγγενής πλήρης κΚΑ που συνοδεύεται με οποιοδήποτε από τα παρακάτω: -συμπτωματολογία -κοιλιακή συχνότητα < 50-55 σφ/min σε βρέφη -κοιλιακή συχνότητα < 70 σφ/min σε συγγενείς καρδιοπάθειες -κοιλιακή δυσλειτουργία -ρυθμός εκ διαφυγής με ευρύ διάστημα QRS -σύμπλοκη κοιλιακή εκτοπία -απότομες κοιλιακές παύσεις > 2-3x του βασικού κύκλου -παρατεταμένο διάστημα QTc -παρουσία αποκλεισμού που σχετίζεται με την ύπαρξη μητρικών αντισωμάτων. ¹⁸⁸⁻¹⁹⁸	I	B
κΚΑ 2ου ή 3ου βαθμού με -συμπτωματική βραδυκαρδία -κοιλιακή δυσλειτουργία	I	Γ
Μετεγχειρητικός κΚΑ 2ου βαθμού Mobitz II ή 3ου βαθμού που παραμένει τουλάχιστον 7 ημέρες μετά από χειρουργική επέμβαση. ^{199,200}	I	Γ
Δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου που σχετίζεται με συμπτωματολογία. ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶	I	Γ
Ασυμπτωματική φλεβοκομβική βραδυκαρδία σε παιδιά με σύμπλοκη συγγενή καρδιοπάθεια και -καρδιακή συχνότητα στην ηρεμία < 40 σφ/min ή -παύσεις στην κοιλιακή συχνότητα > 3 sec. ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶	IIα	Γ
Σύνδρομο βράδυ-τάχυ για το οποίο απαιτείται η χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων, όταν άλλες θεραπευτικές επιλογές, όπως η κατάλυση του κόμβου μέσω ηλεκτροκαθετήρα δεν είναι εφικτές. ¹⁸⁷	IIα	Γ
Σύνδρομο παρατεταμένου QT με: -2:1 ή 3ου βαθμού κΚΑ, -συμπτωματική βραδυκαρδία (αυτόματη ή οφειλόμενη στη χορήγηση β-αναστολέα) -κοιλιακή ταχυκαρδία που ενοείται από τη βραδυκαρδία. ²⁰¹⁻²⁰³	IIα	B
Συγγενής καρδιοπάθεια και αιμοδυναμική αστάθεια που οφείλεται είτε σε φλεβοκομβική βραδυκαρδία είτε σε απώλεια του κολποκοιλιακού συγχρονισμού.	IIα	Γ
Συγγενής πλήρης κΚΑ, χωρίς να πληρούνται οι προϋποθέσεις της τάξης I για βηματοδότηση. ¹⁸⁸⁻¹⁹⁸	IIβ	Γ
Παροδικός μετεγχειρητικός πλήρης κΚΑ με υπολειπόμενο διδεσμιδικό αποκλεισμό. Ασυμπτωματική φλεβοκομβική βραδυκαρδία στον έφηβο με συγγενή καρδιοπάθεια και -καρδιακή συχνότητα ηρεμίας < 40 σφ/λεπτό ή -παύσεις στην κοιλιακή συχνότητα > 3 sec. ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶	IIβ	Γ
Νευρομυϊκές παθήσεις με κΚΑ οποιουδήποτε βαθμού, χωρίς συμπτωματολογία.	IIβ	Γ
Παροδικός μετεγχειρητικός κΚΑ με επιστροφή της κολποκοιλιακής αγωγής εντός 7 ημερών. ^{199,200}	III	B
Ασυμπτωματικός μετεγχειρητικός διδεσμιδικός αποκλεισμός με ή χωρίς κΚΑ 1ου βαθμού.	III	Γ
Ασυμπτωματικός κΚΑ 2ου βαθμού Mobitz I.	III	Γ
Ασυμπτωματική φλεβοκομβική βραδυκαρδία σε εφήβους, με ελάχιστη καρδιακή συχνότητα > 40 σφ/min και μέγιστη παύση στην κοιλιακή συχνότητα < 3 sec. ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶	III	Γ

Σημ. Η κλινική σημασία της βραδυκαρδίας εξαρτάται από την ηλικία.

Το σύνδρομο βραδυκαρδίας-ταχυκαρδίας συχνά παρατηρείται σε ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση σε συγγενείς καρδιοπάθειες. Το σύνδρομο εκδηλώνεται με περιόδους βραδυκαρδίας που συχνά

σχετίζονται με κολπική ταχυκαρδία ή κολπικό περυσισμό. Η μικτή φύση του συνδρόμου καθιστά τη θεραπεία δύσκολη ή/και αναποτελεσματική. Συχνά απαιτείται σύμπλοκη θεραπευτική προσέγγιση, όπως εί-

να ο συνδυασμός αντιαρρυθμικών φαρμάκων, η κατάλυση μέσω καθετήρα, η κολπική βηματοδότηση με ειδικούς αντιταχυκαρδιακούς αλγορίθμους και κοιλιακή βηματοδότηση από συμβατικές θέσεις για την αντιμετώπιση σημαντικής βραδυκαρδίας.

Η μακροχρόνια χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων (π.χ. αμιωδαρόνη ή σοταλόλη), παρά το γεγονός ότι μπορεί να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση κολπικής ταχυκαρδίας ή κολπικού πτερυγισμού, συχνά οδηγεί σε επιδείνωση της βραδυκαρδίας, καθιστώντας αναγκαία την κοιλιακή βηματοδότηση σαν συμπληρωματική θεραπεία.

Σε επιλεγμένους ασθενείς, η κολπική αντιταχυκαρδιακή βηματοδότηση με ειδικούς αλγορίθμους είναι αποτελεσματική στο 54% των περιπτώσεων.¹⁸⁷ Επειδή η αντιταχυκαρδιακή βηματοδότηση μπορεί να επιταχύνει μια κολπική αρρυθμία με 1:1 κΚ αγωγή, συνιστάται επιπλέον χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων που να επιβραδύνουν την κΚ αγωγή.

Τα τελευταία χρόνια, η κατάλυση μέσω καθετήρα με τη χρήση ηλεκτροανατομικών συστημάτων χαρτογράφησης αύξησε τα ποσοστά επιτυχίας της μεθόδου σε ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες και επεισόδια κολπικής ταχυκαρδίας ή κολπικού πτερυγισμού.¹⁷⁸

Παρά τις πολλαπλές εναλλακτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, το σύνδρομο βραδυκαρδίας-ταχυκαρδίας παραμένει ένα σοβαρό πρόβλημα με αβέβαιη μακροπρόθεση επίπτωση στους νέους ασθενείς.

1.5.2. Συγγενής κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Ο συγγενής πλήρης κΚΑ είναι μία σχετικά σπάνια οντότητα που οφείλεται σε ανώμαλη εμβρυολογική ανάπτυξη του κ-Κ κόμβου ή λόγω προσβολής από συστηματικό ερυθματώδη λύκο μέσω της πάσχουσας μητέρας.^{188,189} Η διορθωμένη μετάθεση μεγάλων αγγείων, η μεσοκολπική επικοινωνία τύπου πρωτογενούς τρήματος και η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μπορούν να συνδυαστούν με πλήρη κΚΑ. Με τις σύγχρονες διαγνωστικές τεχνικές, είναι δυνατή η ανίχνευση των παραπάνω συγγενών ανωμαλιών μεταξύ της 18^{ης} και 20^{ης} εβδομάδας της ενδομητρίου κύησης.

Από κλινικής πλευράς, ο μεμονωμένος συγγενής κΚΑ χαρακτηρίζεται από ήπια συμπτωματολογία, παρά την ασυνήθη χαμηλή καρδιακή συχνότητα.^{188,190} Στο ΗΚΓ συνήθως καταγράφεται πλήρης κΚΑ και ρυθμός εκ διαφυγής με στενό QRS σύμπλεγμα. Η φυσική ιστορία της νόσου σε παιδιά που έλαβαν βηματοδότη είναι γνωστή μόνο από μελέτες παρακολούθησης.¹⁹⁰⁻¹⁹⁵ Η γνώση της εξέλιξης της νόσου με τη βοήθεια νέων διαγνωστικών τεχνικών, σε συνδυασμό με

την τεχνολογική βελτίωση των βηματοδοτικών συστημάτων, μετέβαλλε αφενός μεν τις ενδείξεις και αφετέρου τον κατάλληλο χρόνο για μόνιμη βηματοδότηση. Η συμπτωματολογία των παιδιών δεν θεωρείται πλέον το βασικό κριτήριο για βηματοδότηση. Η μόνιμη βηματοδότηση σε πρώιμο στάδιο της νόσου είναι η θεραπεία εκλογής. Η απόφαση για βηματοδότηση θα βασίζεται στα κριτήρια της μέσης καρδιακής συχνότητας, των παύσεων του αυτοχθόνου ρυθμού, της ανοχής στην κόπωση, της παρουσίας διαταραχών της αγωγής που σχετίζονται με την ύπαρξη μητρικών αντισωμάτων και των δομικών καρδιακών ανωμαλιών που συνυπάρχουν.^{178,191-198} Τα αποτελέσματα προσφάτων προοπτικών μελετών έδειξαν ότι, η πρώιμη εμφύτευση βηματοδότη (με τη διάγνωση) προσφέρει πλεονεκτήματα όσον αφορά την επιβίωση, τον περιορισμό των συγκοπτικών επεισοδίων, την επιβράδυνση της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας, καθώς και της ανεπαρκείας της μιτροειδούς βαλβίδας, σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών.

1.5.3. Κολποκοιλιακός αποκλεισμός και καρδιοχειρουργική

Ο κΚΑ είναι μία από τις κύριες επιπλοκές της καρδιοχειρουργικής των συγγενών καρδιοπαθειών και συμβαίνει στον 1-3% των επεμβάσεων. Εμφύτευση βηματοδότη συνιστάται σε ασθενείς με παραμένοντα μετεγχειρητικό κΚΑ που διαρκεί πέραν των 7 ημερών. Όψιμη ανάκαμψη της κολποκοιλιακής αγωγής βρέθηκε σε σημαντικό ποσοστό ασθενών, μετά από εμφύτευση βηματοδότη λόγω μετεγχειρητικού κΚΑ. Πάρα ταύτα, δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση κλινικών παραμέτρων που να σχετίζονται με τον τύπο του κΚΑ ή το είδος της καρδιοχειρουργικής επέμβασης.¹⁹⁹⁻²⁰⁰

1.5.4. Σύνδρομο μακρού QT

Πρόκειται για οικογενή αρρυθμιογόνο πάθηση με αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο λόγω ταχυκαρδίας “δίκηνη ριπιδίου” (torsade de pointes) ή κοιλιακής μαρμαρυγής. Μόνιμη καρδιακή βηματοδότηση ενδείκνυται στους ασθενείς που συνυπάρχει κΚΑ, ή συμπτωματική βραδυκαρδία (αυτόματη ή μετά από θεραπεία με β-αναστολείς), ή κοιλιακή ταχυκαρδία εξαρτώμενη από προηγούμενη καρδιακή παύση (Πίνακας 1.5.1).²⁰¹

Μετά την τοποθέτηση του βηματοδότη οι β-αναστολείς πρέπει να συνεχίζονται. Οι Dorotskar και συν.²⁰² κατέγραψαν τη μεγαλύτερη σειρά ασθενών

με σύνδρομο μακρού QT (37 ασθενείς), στους οποίους χορηγήθηκε β-αναστολέας μετά την τοποθέτηση βηματοδότη και έγινε παρακολούθηση για μέση περίοδο 6,3 χρόνων. Παρατηρήθηκε ότι η επίπτωση του αιφνίδιου θανάτου, του αποτραπέντος (aborted) αιφνίδιου θανάτου και της συγκοπής, ήταν ανεπίτρεπτα υψηλή (24%). Συνεπώς, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με σύνδρομο μακρού QT, ιδιαίτερα δε σε όσους επιζητούν μετά από επεισόδιο καρδιακής ανακοπής, θα πρέπει να συνιστάται η τοποθέτηση καρδιομετατροπέα-απινιδωτή.²⁰¹⁻²⁰³

1.5.5. Ενήλικες με συγγενή καρδιοπάθεια

Οι ενήλικες με συγγενή καρδιοπάθεια αποτελούν ολοένα αυξανόμενη πληθυσμιακή ομάδα. Το 85% όσων γεννώνται με συγγενείς βλάβες θα φτάσουν έως και την ενηλικίωση, σαν αποτέλεσμα χειρουργικής επιδιόρθωσης ή ανακούφισης των συγγενών ανωμαλιών. Μερικοί από αυτούς μπορεί να έχουν την ανάγκη για βηματοδότηση εφ' όρου ζωής σαν αποτέλεσμα του χειρουργείου, άλλοι όμως ίσως χρειαστούν βηματοδότηση αργότερα στη ζωή τους (είτε σαν προφυλακτική βηματοδότηση στην περίπτωση χορήγησης αντιαρρυθμικής φαρμακευτικής θεραπείας, είτε για την αντιμετώπιση των ταχυαρρυθμιών με αντιταχυκαρδιακή βηματοδότηση (Πίνακας 1.5.1). Σήμερα έχει ελαττωθεί η συχνότητα εμφάνισης κΚΑ μετά από επιδιόρθωση διαφραγματικών ελλειμμάτων ή τετραλογίας του Fallot, γεγονός όμως που αντισταθμίζεται από την αύξηση των περιπτώσεων βηματοδότησης μετά από χειρουργική διόρθωση πιο σύμπλοκων βλαβών. Μια σημαντική ομάδα ασθενών που χρειάζονται βηματοδότηση αποτελείται από όσους υφίστανται χειρισμούς και συρραφή του κολπικού μυοκαρδίου, όπως π.χ. στις επεμβάσεις κατά Fontan, Mustard και Senning.^{178-180,204} Βραδυαρρυθμίες και ταχυαρρυθμίες μπορεί να παρατηρηθούν κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο, ή και αργότερα. Πρόσφατα, οι Walker και συν. σε μια αναδρομική μελέτη παρουσίασαν τα μακροχρόνια αποτελέσματα μετά την τοποθέτηση βηματοδότη σε 168 ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια (σε ποσοστό 45% απαιτήθηκε βηματοδότηση στην περιεγχειρητική περίοδο).²⁰⁴ Οι ενδείξεις για βηματοδότηση ήταν κΚΑ στο 65%, νόσος φλεβοκόμβου στο 29% και μακρύ QT ή ταχυκαρδία στους υπολοίπους. Ποσοστό 63% των ασθενών έλαβαν ενδοφλέβιο σύστημα ηλεκτροδίων. Δυσκολίες στη διαφλέβιο προσπέλαση καταγράφηκε στο 15%, σαν το αποτέλεσμα συγγενών ανωμαλιών προηγηθείσης χειρουργ-

γικής επέμβασης ή φλεβικής απόφραξης. Κολποκοιλιακός βηματοδότης χρησιμοποιήθηκε στο 42% των ασθενών, ενώ σε ποσοστό 14% έγινε αναβάθμιση από κοιλιακό σε κολποκοιλιακό σύστημα βηματοδότησης. Ποσοστό 45% των ασθενών παρέμεινε σε κίνδυνο για εμφάνιση κολπικών αρρυθμιών ανεξαρτήτως του τύπου βηματοδότησης.

1.5.6. Επιλογή τύπου βηματοδότη

Σε ασθενείς με κΚΑ και φυσιολογική κοιλιακή λειτουργία ή σε μικρά παιδιά, η βηματοδότηση τύπου VVI-R είναι επαρκής για τη διατήρηση ικανοποιητικής καρδιακής λειτουργίας στην πλειονότητα των ασθενών. Στα μικρά παιδιά, η παρουσία δύο ηλεκτροδίων στην υποκλείδιο ή στην άνω κοίλη φλέβα, αυξάνει τον κίνδυνο για θρόμβωση και απόφραξη των παραπάνω φλεβών. Στην εφηβεία το βηματοδοτικό σύστημα μπορεί να αναβαθμισθεί σε κολποκοιλιακό. Η παρουσία κοιλιακής δυσλειτουργίας, καρδιακής ανεπάρκειας, συνδρόμου μετά βηματοδότηση, ή συμπτωμάτων που σχετίζονται με έλλειψη συγχρονισμού κολπικής και κοιλιακής συστολής αποτελούν ενδείξεις για αναβάθμιση του βηματοδοτικού συστήματος σε κολποκοιλιακό.^{178-180,204-208} Η VDD βηματοδότηση με μονοηλεκτροκαθετήρα είναι εφικτή σε παιδιά σε ηλικία ανάπτυξης που πάσχουν από πλήρη κΚΑ. Νέα δεδομένα δείχνουν ότι η DDD και VDD βηματοδότηση σε μακροχρόνια βάση μπορεί να οδηγήσει σε αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας με δυσμενείς επιπτώσεις, λόγω της χρόνιας βηματοδότησης από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας.²⁰⁹ Η αυξημένη βηματοδοτική καρδιακή συχνότητα σε βρέφη και παιδιά - σε σχέση με τους ενήλικες - οδηγεί σε αυξημένη κατανάλωση ηλεκτρικής ενέργειας, ιδιαίτερα επί παρουσίας υψηλού βηματοδοτικού ουδού. Σε αυτούς τους ασθενείς ενδείκνυται η εμφύτευση βηματοδοτών με δυνατότητα αυτόματου προσδιορισμού του ουδού βηματοδότησης και ανάλογης προσαρμογής της έντασης του βηματοδοτικού ερεθίσματος, με στόχο τη μείωση της κατανάλωσης ηλεκτρικής ενέργειας και αύξησης της ζωής της γεννητριάς.²¹⁰ Στα παιδιά και τους εφήβους, οι διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής συχνά επισυνεχίζονται μετά από πολύπλοκες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Σε περιπτώσεις με συνυπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια και με παρουσία κοιλιακού δυσσυγχρονισμού, η αμφικοιλιακή βηματοδότηση φαίνεται ως μια εφικτή και αποτελεσματική επιλογή.²¹¹⁻²¹³ Η κλινική εμπειρία της αμφικοιλιακής βηματοδότησης σε νέους ασθενείς είναι περιορισμένη.

Σε μια αναδρομική πολυκεντρική (13 κέντρα) ανασκόπηση σε 52 ασθενείς, η αμφικοιλιακή βηματοδότηση φαίνεται ότι προσφέρει όφελος σε παιδιατρικούς ασθενείς και σε ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια.²¹²

1.6. Μεταμόσχευση καρδιάς

Ο σκοπός της μόνιμης βηματοδότησης σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση καρδιάς είναι:

- 1) η χρονότροπη υποστήριξη,
- 2) ο συγχρονισμός στη λειτουργία των καρδιακών κοιλοτήτων για καλύτερη μηχανική απόδοση,
- 3) η πρόωμη ανίχνευση απόρριψης του μοσχεύματος.

Οι μεταμοσχευθέντες ασθενείς σε ποσοστό 64% παρουσιάζουν βραδυαρρυθμίες στην πρόωμη μετεγχειρητική περίοδο.²¹⁴⁻²¹⁶ Η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη έχει κριθεί αναγκαία σε ποσοστό 2,8-29% ανάλογα με τα χρησιμοποιηθέντα κριτήρια.²¹⁵⁻²¹⁷ Η καρδιοχειρουργική τεχνική παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση δυσλειτουργίας του φλεβοκόμβου.^{218,219} Η δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου αποτελεί τη συχνότερη ένδειξη για μόνιμη βηματοδότηση στους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση καρδιάς.^{216,219} Τα πιθανά αίτια της δυσλειτουργίας του φλεβοκόμβου είναι: το χειρουργικό τραύμα, η κάκωση της αρτηρίας του φλεβοκόμβου, η ισχαιμία και ο παρατεταμένος χρόνος καρδιακής ισχαιμίας.²¹⁵⁻²¹⁹ Ο κΚΑ είναι λιγότερα συχνός και σχετίζεται με την καρδιά του δότη.^{216,219} Στην ορθοτοπική (orthotopic) μεταμόσχευση καρδιάς, η χρονότροπη ανεπάρκεια σχετίζεται με την απώλεια της αυτόνομης νεύρωσης. Η απάντηση της καρδιακής συχνότητας στην άσκηση χαρακτηρίζεται από καθυστερημένη έναρξη, μειωμένη κλίση ανόδου και χαμηλότερη τιμή της μέγιστης συχνότητας στην κορύφωση της άσκησης. Η διακοπή της άσκησης χαρακτηρίζεται αρχικά από περαιτέρω αύξηση της καρδιακής συχνότητας, ακολουθούμενη από σταδιακή μείωση αυτής με την πάροδο του χρόνου. Η χρονοτροπική απάντηση βελτιώνεται τρεις εβδομάδες έως και έξι μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση και εν συνεχεία παραμένει αμετάβλητη.²²⁰

Επειδή η λειτουργία του φλεβοκόμβου και του κ-Κ κόμβου συνήθως βελτιώνεται κατά τη διάρκεια των πρώτων μετεγχειρητικών εβδομάδων, η απόφαση για μόνιμη καρδιακή βηματοδότηση πρέπει να λαμβάνεται μετά την τρίτη μετεγχειρητική εβδομάδα επί επιμονής της βραδυκαρδίας παρά την υποστηρικτική αγωγή με θεοφυλλίνη. Για τη διατήρηση του

κολποκοιλιακού συγχρονισμού ενδείκνυται η εμφύτευση DDDR βηματοδότη με ελαχιστοποίηση του ποσοστού κοιλιακής βηματοδότησης. Στην περίπτωση φυσιολογικής κολποκοιλιακής αγωγής συνιστάται εναλλακτικά η εμφύτευση βηματοδότη AAIR.²¹⁷ Οι συστάσεις για βηματοδότηση μετά από καρδιακή μεταμόσχευση αναγράφονται στον πίνακα 1.6.1.

2. Βηματοδότηση σε ειδικές καταστάσεις

2.1 Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι μία γενετικά μεταδιδόμενη καρδιακή νόσος που χαρακτηρίζεται από κοιλιακή υπερτροφία και μυοϊνδιακή αποδιοργάνωση. Σε ποσοστό 25% των ασθενών με οικογενή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, η ασύμμετρη υπερτροφία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος συνοδεύεται με μεταβαλλόμενη δυναμική κλίση πίεσης μεταξύ της κορυφής και του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας.²²¹ Τα παραπάνω οφείλονται τόσο στην προβολή του υπερτροφικού μεσοκοιλιακού διαφράγματος, όσο και στη συνδοό πρόσθια κίνηση της μιτροειδούς βαλβίδας κατά τη συστολή. Η ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας είναι συχνή. Αρχικές μελέτες αναφέρουν ότι η δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση μπορεί να μειώσει την ενδοκοιλιακή κλίση πίεσης στην αριστερή κοιλία κατά 30%.²²²⁻²²⁴

2.1.1 Βηματοδότηση τύπου DDD με μικρό διάστημα κολποκοιλιακής καθυστέρησης επί υπερτροφικής αποφρακτικής μυοκαρδιοπάθειας

Η πρόωμη βηματοδοτική διέγερση της κορυφής της δεξιάς κοιλίας τροποποιεί την αλληλουχία της κοιλιακής σύσπασης, δημιουργώντας συνθήκες τοπικού δυσσυγχρονισμού. Αυτό οδηγεί σε καθυστερημένη σύσπαση της βασικής μοίρας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και μειωμένο βαθμό συσπαστικότητας της αριστερής κοιλίας. Τα παραπάνω επιφέρουν αύξηση της συστολικής διαμέτρου της αριστερής κοιλίας και μείωση της πρόσθιας κίνησης της μιτροειδούς βαλβίδας κατά τη συστολή, με τελική αιμοδυναμική συνέπεια την ελάττωση της κλίσης πίεσης στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας.²²⁵⁻²²⁷ Όμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και σε υπερτασικούς ασθενείς με συγγεντρική υπερτροφία.²²⁷ Η πρόωμη διέγερση της κορυφής της δεξιάς κοιλίας επί DDD βηματοδότησης επιτυγχάνεται με προγραμματισμένο μικρό διάστημα κολποκοιλιακής καθυστέρησης, ώστε η κοιλιακή βηματοδότηση να προηγεί-

Πίνακας 1.6.1. Συστάσεις για καρδιακή βηματοδότηση, μετά από μεταμόσχευση καρδιάς.

Κλινική ένδειξη	Κατηγορία	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Συμπτωματικές βραδυαρρυθμίες που οφείλονται σε δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου ή σε κΚΑ, 3 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση.	I	Γ
Χρονότροπη ανεπάρκεια που εμποδίζει την καλύτερη ποιότητα ζωής του ασθενούς αργότερα στη μετα-μεταμοσχευτική περίοδο.	IIα	Γ
Συμπτωματικές βραδυαρρυθμίες μεταξύ της πρώτης και της τρίτης εβδομάδας μετά τη μεταμόσχευση.	IIβ	Γ
Ασυμπτωματικές βραδυαρρυθμίες και ανεκτική χρονότροπη ανεπάρκεια.	III	Γ
Παρακολούθηση της πιθανότητας απόρριψης του μοσχεύματος και μόνο.	III	Γ
Βραδυαρρυθμίες την πρώτη μετά τη μεταμόσχευση εβδομάδα	III	Γ

ται από την ενδογενή κολποκοιλιακή αγωγή. Αναφέρεται επίσης, ότι η βηματοδότηση επηρεάζοντας την τοιχωματική τάση μεταβάλλει και τη ροή στο στεφανιαίο δίκτυο.²²⁸⁻²³⁰ Σε απουσία μιτροειδοπάθειας, η DDD βηματοδότηση μειώνει τη μιτροειδική ανεπάρκεια,²³¹ η οποία με τη σειρά της συμβάλλει θετικά στη συμμετοχή της κολπικής συστολής στην κοιλιακή πλήρωση. Τα οφέλη αυτά αντισταθμίζονται από την αρνητική επίδραση του μικρού διαστήματος κολποκοιλιακής καθυστέρησης, γιατί αυξάνεται η πίεση στον αριστερό κόλπο^{232,233} και ταυτόχρονα μειώνεται ο βαθμός πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.^{234,235} Σε μία μελέτη αναφέρεται ότι το αρνητικό αποτέλεσμα στη διαστολική λειτουργία επισυμβαίνει κυρίως σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα διαστολική δυσλειτουργία.²³⁶ Σε αντίθεση, σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρού βαθμού διαστολική δυσλειτουργία, η DDD βηματοδότηση δεν την επιβαρύνει περαιτέρω.

Μετά από ένα έτος συνεχούς βηματοδότησης, η μείωση στην κλίση πίεσης της αριστερής κοιλίας διατηρείται, ακόμα και αν η βηματοδότηση διακοπεί. Αυτό υποδηλώνει κοιλιακή αναδιαμόρφωση, σαν αποτέλεσμα της βηματοδότησης.^{237,238} Παρά ταύτα, η βηματοδότηση δεν μείωσε το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

2.1.1.1 Κλινικά αποτελέσματα της DDD βηματοδότησης με μικρό διάστημα κολποκοιλιακής καθυστέρησης στην υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

Μη ελεγχόμενες μελέτες αναφέρουν ότι ο παραπάνω τύπος και τρόπος βηματοδότησης μειώνει την ενδοκοιλιακή κλίση πίεσης στην αριστερή κοιλία και βελτιώνει τη συμπτωματολογία αυτών των ασθενών.²³⁹⁻²⁴¹ Σε μία τυχαίοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη σε 83 ασθενείς με κλίση πίεσης σε ηρε-

μία πάνω από 30 mmHg, ο παραπάνω τρόπος βηματοδότησης μείωσε την κλίση πίεσης και βελτίωσε τη λειτουργική κατηγορία κατά NYHA για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των τριών ετών.^{242,243} Σε ασθενείς με μειωμένη ικανότητα άσκησης, ποσοστό 21% βελτιώθηκε μετά από DDD βηματοδότηση.

Τα ανωτέρω αποτελέσματα δεν υποστηρίζονται από δύο μικρότερες, αλλά τυχαίοποιημένες διασταυρούμενες μελέτες.^{244,245} Η μία μελέτη σε 54 ασθενείς με κλίση πίεσης μεγαλύτερη από 50 mm Hg, έδειξε ότι η τριών μηνών διάρκεια βηματοδότηση βελτίωσε μόνο τους ασθενείς πάνω από 65 χρόνων,²⁴⁴ η δε βελτίωση αυτή παρέμεινε για διάστημα πάνω από 12 μήνες. Βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής παρατηρήθηκε μετά 12 μήνες υπό DDD βηματοδότηση. Τα αποτελέσματα αυτά αντικατοπτρίζουν την απουσία άμεσης συσχέτισης μεταξύ μείωσης της ενδοκοιλιακής κλίσης πίεσης και ανακούφισης από τα συμπτώματα. Επιπρόσθετα, η εμφύτευση βηματοδότη συνοδεύτηκε με placebo δράση που εκδηλώθηκε τρεις μήνες μετά τον τοποθέτηση.²⁴⁶ Παρά ταύτα, στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της μελέτης αναφέρεται, ότι η θετική δράση της βηματοδότησης παρέμενε και μετά από ένα χρόνο, διάστημα στο οποίο η placebo δράση θεωρητικά εξέλιπε.^{243,247} Μία άλλη μελέτη αναφέρει παρόμοια ευεργετική δράση από τη βηματοδότηση σε ασθενείς χωρίς σημαντική κλίση πίεσης σε ηρεμία.²⁴⁸

Παρά το γεγονός ότι αποδεικνύεται πως η βηματοδότηση είναι επωφελής σε ορισμένους ασθενείς, δεν υπάρχει ακόμη ασφαλής μέθοδος που να προδικάζει τη θετική απάντηση. Η μείωση στην κλίση πίεσης της αριστερής κοιλίας δεν συσχετίζεται με τη βελτίωση των συμπτωμάτων.^{242,244} Σε μία αναδρομική μελέτη με δωδεκάμηνη παρακολούθηση ηλικιωμένων ασθενών, η ομάδα με επηρεασμένη τη διαστολική δυσλειτουργία φαίνεται ότι ωφελείται

περισσότερο, συγκρινόμενη με την ομάδα με φυσιολογική διαστολική λειτουργία.²³⁶ Η παρατήρηση αυτή συμφωνεί με τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης που έδειξε όφελος από τη βηματοδότηση σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας.²⁴⁴

2.1.2. Απόδοση θεραπείας και προγραμματισμός

Οι παράγοντες με καθοριστική συμβολή στο θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι: 1) η θέση του ηλεκτροδίου στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας,²⁴⁹ 2) η καθ' ολοκληρίαν πρώιμη διέγερση της κορυφής της δεξιάς κοιλίας και 3) η βέλτιστη διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας. Επειδή η διαστολική λειτουργία είναι επηρεασμένη σε αυτήν την πάθηση, το διάστημα κολποκοιλιακής καθυστέρησης παίζει σημαντικό ρόλο στη διασφάλιση της μέγιστης συμμετοχής του κόλπου στη διαστολική πλήρωση. Με τον όρο βέλτιστο διάστημα κολποκοιλιακής καθυστέρησης, ορίζεται το μεγαλύτερο διάστημα που προκαλεί πρώιμη βηματοδοτική διέγερση της δεξιάς κοιλίας χωρίς να διαταράσσει την πλήρωση της αριστερής κοιλίας. Το προγραμματισμένο βηματοδοτικό διάστημα κολποκοιλιακής καθυστέρησης πρέπει να είναι μικρότερο από το αυτόχθονο διάστημα κολποκοιλιακής αγωγής. Σε ορισμένους ασθενείς με πολύ μικρό αυτόχθονο PR διάστημα, η κατάλυση του κ-Κ κόμβου σαν συμπληρωματική θεραπεία μπορεί να βοηθήσει ουσιαστικά στον προγραμματισμό του βέλτιστου βηματοδοτικού διαστήματος κολποκοιλιακής καθυστέρησης για τη διατήρηση της διαστολικής λειτουργίας και την ενίσχυση του θεραπευτικού αποτελέσματος.^{250,251} Επίσης, ο προγραμματισμός του ανώτερου ορίου συχνότητας κολποκοιλιακής βηματοδότησης πρέπει να είναι ελαφρώς μεγαλύτερος από τη συχνότητα του φλεβοκόμβου που εκδηλώνεται μετά από απότομη άσκηση.

2.1.3 Ενδείξεις για βηματοδότηση σε υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

Η DDD βηματοδότηση μερικώς μειώνει την ενδοκοιλιακή κλίση πίεσης στην αριστερή κοιλία και βελτιώνει το λειτουργικό στάδιο και ποιότητα ζωής στους ασθενείς αυτούς, όπως τεκμηριώνεται από μια τυχαίοποιημένη μελέτη με χρόνο παρακολούθησης τρία χρόνια.^{242,243} Παρά ταύτα, η βηματοδότηση συγκρινόμενη με τη χημική κατάλυση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (septal ablation) και τη μυεκτομή, συνοδεύεται με λιγότερο θετικά αποτελέσματα σε ότι έχει σχέση με τη βελτίωση της κλίσης

πίεσης και των συμπτωμάτων.²⁵² Το πλεονέκτημα της βηματοδότησης είναι ότι πρόκειται για μια απλή θεραπευτική μέθοδο συγκρινόμενη με τις προαναφερθείσες. Η απουσία τυχαίοποιημένων μελετών καθιστά την ένδειξη για βηματοδότηση αμφιλεγόμενη. Προς το παρόν δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η βηματοδότηση τροποποιεί τη φυσική ιστορία και την πρόοδο της νόσου, ή ότι μειώνει τη θνητότητα. Κατά συνέπεια, η DDD βηματοδότηση δικαιολογείται στους παρακάτω ασθενείς: 1) με αντένδειξη για επεμβάσεις στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, 2) με ένδειξη για βηματοδότηση λόγω βραδυκαρδίας, 3) με ένδειξη για εμφύτευση απινιδωτή και 4) σε ηλικιωμένους ασθενείς που ανθίστανται στη φαρμακευτική θεραπεία.^{242,243} Οι συστάσεις για βηματοδότηση αναγράφονται στον πίνακα 2.1.1.

2.2. Υπνική άπνοια

Το σύνδρομο υπνικής άπνοιας αποτελεί μία συχνή διαταραχή της αναπνοής που προσβάλλει το 4% των μεσήλικων ανδρών και το 2% των γυναικών.²⁵³ Πρόκειται για μερική ή ολική διακοπή της ροής του εισπνεόμενου αέρα στο αναπνευστικό δέντρο κατά τη διάρκεια του ύπνου, γεγονός που οδηγεί σε μείωση του κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης και σε διαταραχές του ύπνου (διακοπτόμενος ύπνος). Το παραπάνω σύνδρομο διακρίνεται σε κεντρικού και αποφρακτικού τύπου. Στο κεντρικού τύπου σύνδρομο, η διαταραχή της αναπνοής οφείλεται σε διακοπή της κίνησης του διαφράγματος λόγω δυσλειτουργίας κεντρικών ρυθμιστικών μηχανισμών που σχετίζονται με τον έλεγχο της αναπνοής, είναι δε πολύ συχνό μεταξύ ασθενών που πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Στο αποφρακτικού τύπου σύνδρομο, ο μυϊκός τόνος των ανωτέρων αναπνευστικών οδών είναι ανεπαρκής στη διατήρηση της βατότητας αυτών. Και οι δύο τύποι του συνδρόμου έχουν σχετισθεί με αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.^{254,255} Η διάγνωση του συνδρόμου στηρίζεται στην καταγραφή των αναπνευστικών κινήσεων κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η θεραπεία εκλογής είναι η εφαρμογή συσκευής συνεχούς χορήγησης θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (continuous positive airway pressure-CPAP).²⁵⁶ Σε μία πρόσφατη δημοσίευση αναφέρεται ότι η κολπική βηματοδότηση σε συχνότητα 15 σφ/min μεγαλύτερη από τη μέση καρδιακή συχνότητα κατά τη διάρκεια της νύχτας, είχε επωφελή δράση μειώνοντας τα επεισόδια υπνικής άπνοιας κεντρικής και

Πίνακας 2.1.1. Συστάσεις για καρδιακή βηματοδότηση σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Κλινική ένδειξη	Κατηγορία	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Καμία ένδειξη για βηματοδότηση.	I	
Συμπτωματική βραδυκαρδία που οφείλεται στους β-αναστολείς, όταν εναλλακτικές θεραπείες δεν είναι αποδεκτές.	IIα	Γ
Ασθενείς με ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή νόσο, με σημαντικό κλίση πίεσης στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, στην ηρεμία ή όχι, ²⁴⁰⁻²⁴² όταν αντενδείκνυται η κατάλυση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ή η μυτοτομή.	IIβ	A
Ασυμπτωματικοί ασθενείς.	III	Γ
Συμπτωματικοί ασθενείς, χωρίς απόφραξη στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας.	III	Γ

αποφρακτικής αιτιολογίας σε ασθενείς που έφεραν ήδη βηματοδότη.²⁵⁷ Στην παραπάνω μελέτη, η πλειονότητα των ασθενών είχε κυρίως κεντρικού τύπου άπνοια, ενώ οι ασθενείς με κυριαρχούσα την αποφρακτικού τύπου άπνοια είχαν σε μεγάλο ποσοστό και κεντρικού τύπου άπνοιες. Το θετικό αυτό αποτέλεσμα δεν επιβεβαιώθηκε από άλλες μελέτες που συμπεριέλαβαν ασθενείς που έπασχαν μόνο από αποφρακτικού τύπου υπνική άπνοια.²⁵⁸⁻²⁶² Κατά συνέπεια, απαιτούνται συμπληρωματικές μελέτες που να αποσαφηνίζουν την πιθανή δράση της κολπικής βηματοδότησης στην υπνική άπνοια και να προσδιορίσουν τις υποομάδες των ασθενών που θα επωφεληθούν από αυτή τη μέθοδο. Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και ενδοκοιλιακό δυσσυγχρονισμό, η κολπο-αμφικοιλιακή βηματοδότηση βρέθηκε ότι βελτιώνει την κεντρικού τύπου υπνική άπνοια και την ποιότητα του ύπνου.^{263,264}

3. Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

3.1. Εισαγωγή

Οι πρώτες περιγραφές της βραχυπρόθεσμης αιμοδυναμικής επίδρασης της αριστερής κοιλιακής ή ταυτόχρονης δεξιάς και αριστερής κοιλιακής βηματοδότησης δημοσιεύτηκαν πριν 35 χρόνια.^{265,268} Η κλινική εφαρμογή αυτής της βηματοδοτικής τεχνικής που έγινε γνωστή σαν «θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού» ξεκίνησε το 1994 στη Γαλλία²⁶⁹ και στην Ελβετία,²⁷⁰ σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) που δεν είχαν συμβατική ένδειξη για βηματοδότηση. Η ιδέα βασίστηκε στην παρατήρηση, ότι σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ λόγω συστολικής κοιλιακής δυσλειτουργίας

υπήρχε καθυστέρηση στην ενδοκοιλιακή αγωγή. Στην παραπάνω ομάδα ασθενών, διάρκεια του QRS ≥ 120 msec παρατηρείται στο 25-50% των ασθενών, ενώ ο αποκλεισμός του αριστερού σκέλους βρέθηκε στο 15-27% των ασθενών.²⁷¹ Επιπρόσθετα, κ-K δυσυγχρονισμός (αύξηση του διαστήματος PR στο ΗΚΓ) παρατηρήθηκε στο 35% των πασχόντων από ΚΑ.

3.1.1 Παθοφυσιολογία καρδιακού επανασυγχρονισμού

Σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιοπάθεια, η ύπαρξη κολποκοιλιακών και ενδοκοιλιακών διαταραχών της αγωγής επιδεινώνουν τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Ο αποκλεισμός του αριστερού σκέλους μεταβάλλει την φυσιολογία της συστολής στην αριστερή κοιλία, προκαλώντας πρόωπη ή όψιμη σύσπαση διαφόρων τμημάτων του τοιχώματος της κοιλίας, με επανακατανομή στη ροή των στεφανιαίων, περιοχικές διαταραχές στο μεταβολισμό του μυοκαρδίου και τμηματικές κυτταρικές μεταβολές που αφορούν το μεταβολισμό του ασβεστίου και των κινασών.²⁷²⁻²⁷⁶ Ο ενδοκοιλιακός δυσυγχρονισμός μερικώς αυξάνει την ανεπάρκεια της μιτροειδούς και μειώνει την πλήρωση της αριστερής κοιλίας. Οι διαταραχές της κ-K αγωγής επηρεάζουν τη μηχανική λειτουργία και των τεσσάρων καρδιακών κοιλοτήτων. Υπενθυμίζεται ότι, ο βέλτιστος χρονισμός της κολπικής συστολής συνδέεται με αύξηση της καρδιακής παροχής και του διαστήματος διαστολικής πλήρωσης, καθώς και με μείωση της προσυστολικής μιτροειδικής ανεπάρκειας. Ο καρδιακός δυσυγχρονισμός συνιστά μία παθοφυσιολογική διαδικασία που ευθέως μειώνει τη λειτουργικότητα και προκαλεί την αναδιαμόρφωση (remodeling) της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΚΑ,

με αποτέλεσμα την επιδείνωση της νοσηρότητας και θνητότητας.

3.1.2. Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού και κλινικά αποτελέσματα

Μεγάλος αριθμός πολυκεντρικών μελετών²⁷⁰⁻²⁹² που αναφέρονται στην αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αυτής μεθόδου σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΚΑ υπό φλεβοκομβικό ρυθμό με ή χωρίς ένδειξη για απινιδωτή, έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία χρόνια. Η επιλογή των ασθενών έγινε με τα παρακάτω κριτήρια: 1) ΚΑ σε λειτουργικό στάδιο κατά NYHA III ή IV παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, 2) κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <35%, τελοδιαστολική διάμετρο αριστερής κοιλίας >55 mm και διάρκεια QRS>120 ή 150>msec.

3.1.2.1. Επίδραση της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού στα συμπτώματα και στην ανοχή στην άσκηση

Όλες οι τυχαιοποιημένες μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η θεραπεία επανασυγχρονισμού συνοδεύεται από σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων και αύξηση της ικανότητας προς άσκηση. Το μέσο λειτουργικό στάδιο κατά NYHA μειώθηκε κατά 0,5 έως 0,8 βαθμούς. Η διανυόμενη απόσταση στη διάρκεια 6 λεπτών βάδισης βελτιώθηκε κατά 20%, η κατανάλωση O₂ κατά τη διάρκεια καρδιοαναπνευστικής κόπωσης αυξήθηκε κατά 10-15%, ενώ η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε σημαντικά. Ο βαθμός της κλινικής βελτίωσης ήταν ίδιος ή μεγαλύτερος από τον αναφερόμενο σε μελέτες φαρμακολογικής θεραπείας. Ένας σημαντικός περιορισμός όλων των προαναφερόμενων μελετών ήταν το μικρό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών (3-6 μήνες). Παρά ταύτα, η κλινική βελτίωση που παρατηρήθηκε μετά τους τρεις μήνες παρέμεινε σταθερή για τα επόμενα 1-2 χρόνια στους ασθενείς της μελέτης MUSTIC.²⁹³ Η μακροχρόνια διατήρηση της κλινικής βελτίωσης επιβεβαιώθηκε στη μελέτη CARE-HF, με μέσο χρόνο παρακολούθησης τους 29 μήνες.²⁸⁹

3.1.2.2. Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού και νοσηρότητα

Οι πρώτες μελέτες έδειξαν μείωση της ανάγκης για νοσοκομειακή νοσηλεία στους ασθενείς με ΚΑ χωρίς να καταδεικνύουν σημαντικά αποτελέσματα

στον τομέα της νοσηρότητας και θνητότητας. Στη μελέτη MUSTIC, ο αριθμός των εισαγωγών για νοσηλεία ανά μήνα ήταν επτά φορές μικρότερος στους ασθενείς με θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού.²⁹³ Στη μελέτη MIRACLE,²⁸² οι ημέρες ενδονοσοκομειακής νοσηλείας μειώθηκαν κατά 77% στους ασθενείς με θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού. Σε μεταανάλυση όλων των ανωτέρω μελετών,²⁹⁰ αναφέρεται 30% μείωση του συνολικού αριθμού νοσοκομειακών εισαγωγών για την αντιμετώπιση της ΚΑ. στους ασθενείς με θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού. Στη μελέτη COMPANION, η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με ή χωρίς απινιδωτή μείωσε την ολική θνητότητα και τις εισαγωγές στα νοσοκομεία για ΚΑ σε ποσοστό 35-40%, κυρίως λόγω της μείωσης κατά 76% της ανάγκης για ενδονοσοκομειακή νοσηλεία.²⁸⁸ Στη μελέτη CARE-H η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού μείωσε τη νοσοκομειακή νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΚΑ κατά 52% και λόγω μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων κατά 39%.²⁸⁹

3.1.2.3. Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού και θνητότητα

Στη μελέτη COMPANION που περιελάμβανε 1520 ασθενείς, η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με ή χωρίς απινιδωτή συνοδεύτηκε με 20% μείωση στη θνητότητα και στη νοσοκομειακή νοσηλεία ανεξαρτήτως αιτίου (p<0,01). Μόνο στους ασθενείς με απινιδωτή αναφέρθηκε σημαντική μείωση στην ολική θνητότητα (απόλυτη μείωση 7%, p=0,003), ενώ στους ασθενείς χωρίς απινιδωτή υπήρξε τάση για μείωση της ολικής θνητότητας (απόλυτη μείωση 4%, p=0,059).²⁸⁸ Η μελέτη αυτή δέχθηκε κριτική λόγω περιορισμών στη μεθοδολογία της.

Στη μελέτη CARE-HF²⁸⁹ με 813 ασθενείς, μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 29 μηνών, η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού συνοδεύτηκε με σχετική μείωση κατά 37% των θανάτων και νοσηλειών από μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (p<0,001) και μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 36% (απόλυτη μείωση 10%, p<0,002). Η μείωση στη θνητότητα οφείλεται στη μείωση των θανάτων από ΚΑ.²⁹⁴

3.1.2.4. Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, καρδιακή δομή και λειτουργία

Η καρδιακή αναδιαμόρφωση αποτελεί ένα σημαντι-

κό στόχο στη θεραπεία της ΚΑ. Θετική συσχέτιση μεταξύ ανάστροφης αναδιαμόρφωσης (reverse remodeling) των κοιλιών και πρόγνωσης έχει δείχθει μετά από φαρμακευτική αγωγή (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων), με παράλληλη βελτίωση της γεωμετρίας και λειτουργίας των κοιλιών και με μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας. Αποτελέσματα από μη ελεγχόμενες μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού αναστρέφει την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και συνεπώς μειώνει τον τελοσυστολικό και τελοδιαστολικό όγκο και αυξάνει το κλάσμα εξώθησης. Τα παραπάνω οφέλη αποδίδονται στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, αφού η διακοπή της βηματοδότησης είχε σαν αποτέλεσμα την εξάλειψη της βελτίωσης στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας.²⁹⁵ Στις τυχαιοποιημένες μελέτες με χρόνο παρακολούθησης πάνω από έξι μήνες, αναφέρεται 15% απόλυτη μείωση της τελοδιαστολικής διαμέτρου και 6% αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας.²⁹³⁻²⁹⁷ Η ωφέλεια ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς με μη ισχαιμική, σε σχέση με αυτούς με ισχαιμική καρδιακή νόσο.²⁹⁵⁻²⁹⁷

Στη μελέτη CARE-HF η ανάστροφη αναδιαμόρφωση ήταν παραμένονσα, αφού ο τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας μειώθηκε από το 18,2% στους 3 μήνες στο 26% μετά από 18 μήνες και η μέση τιμή του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας αυξήθηκε από 3,7% στους 3 μήνες στο 6,9% στους 18 μήνες.²⁸⁹

3.1.4. Θέματα προς συζήτηση

3.1.4.1. Επιλογή ασθενών: ηλεκτρικός ή ηλεκτρομηχανικός δυσυγχρονισμός σαν κριτήριο επιλογής ασθενών για καρδιακό επανασυγχρονισμό;

Το ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού κυμαίνεται μεταξύ 60% και 70% των ασθενών. Κατά συνέπεια, υπάρχει ανάγκη για καλύτερο επαναπροσδιορισμό των κριτηρίων επιλογής των υποψηφίων ασθενών.²⁷¹ Το κριτήριο κοιλιακού δυσυγχρονισμού που χρησιμοποιήθηκε στις διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες ήταν το εύρος QRS > 120 msec. Κατά συνέπεια, δεν είναι δυνατή η εξαγωγή συμπερασμάτων για το ρόλο του καρδιακού επανασυγχρονισμού σε ασθενείς με ΚΑ

και QRS < 120 msec. Ας σημειωθεί ότι ο ηλεκτρικός δυσυγχρονισμός δεν συνοδεύει πάντα μηχανικό δυσυγχρονισμό, αλλά και το αντίθετο.²⁷¹ Για παράδειγμα, σημεία ενδοκοιλιακού δυσυγχρονισμού αναφέρθηκαν σε ποσοστό ασθενών με συστολική δυσλειτουργία της αρ. κοιλίας και QRS < 120 msec.³⁰¹⁻³⁰⁴ Η μέση διάρκεια του QRS στους ασθενείς με ΚΑ που συμπεριλήφθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν μεταξύ 110 και 120 msec. Τα κριτήρια του μηχανικού δυσυγχρονισμού που θα χρησιμοποιηθούν στην επιλογή των ασθενών θα πρέπει να μελετηθούν σε μελλοντικές τυχαιοποιημένες μελέτες και θα είναι ιδιαίτερα χρήσιμα στους ασθενείς με στενό QRS (< 120 msec).³⁰⁵⁻³⁰⁸

3.1.4.2. Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή

Οι μέχρι τώρα τυχαιοποιημένες μελέτες, αναφέρονταν σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς υπό φλεβοκομβικό ρυθμό. Ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής σε μετρίου προς σοβαρού βαθμού ΚΑ κυμαίνεται μεταξύ 25-50%.³⁰⁹ Αυτό το ποσοστό έρχεται σε αντίθεση με το χαμηλό ποσοστό (2%) των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που συμπεριελήφθησαν στις προηγούμενες τυχαιοποιημένες μελέτες. Κατά συνέπεια, δεν υπάρχει επαρκής γνώση που να αφορά το κλινικό όφελος από τη θεραπεία επανασυγχρονισμού στους ασθενείς με ΚΑ και κολπική μαρμαρυγή, οι οποίοι επειδή συνήθως είναι μεγαλύτερης ηλικίας πάσχουν και από άλλες παθήσεις και συνεπώς έχουν στο σύνολο τους χειρότερη πρόγνωση από τους ασθενείς υπό φλεβοκομβικό ρυθμό.³¹⁰ Επιπλέον, η απουσία συνεχούς βηματοδότησης αμφικοιλιακού τύπου (λόγω της κολπικής μαρμαρυγής με ποικίλλουσα κοιλιακή ανταπόκριση), δεν καθιστά εύκολη την εξαγωγή συμπερασμάτων, αφού η εφαρμογή αυτής της θεραπείας προϋποθέτει την αποκλειστική διέγερση των κοιλιών μέσω του αμφικοιλιακού συστήματος. Στην περίπτωση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, πρέπει να γίνει ιατρογενής πλήρης κΚΑ με στόχο τη συνεχή αμφικοιλιακή βηματοδότηση. Τέλος, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι δύσκολο να αξιολογηθεί, αφού ο και έλεγχος του ρυθμού και η θεραπεία επανασυγχρονισμού είναι δυνατόν να συμμετέχουν το καθένα ξεχωριστά στη βελτίωση της κλινικής κατάστασης των ασθενών. Μέχρι τώρα, μία μικρή ελεγχόμενη μελέτη (MUSTIC-AF) που περιέλαβε αυτήν την κατηγορία των ασθενών αναφέρει αρνητικά αποτελέσματα.³¹¹ Σε αντίθεση, τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης προο-

πτικής μελέτης παρατήρησης αναφέρει ότι σε μακροχρόνια βάση, ο συνδυασμός θεραπείας κοιλιακού επανασυγχρονισμού και κατάλυσης του κ-Κ κόμβου συνοδεύτηκε με βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, αλλά και της ικανότητας για άσκηση (αποτελέσματα συγκρίσιμα με εκείνα που καταγράφηκαν σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό).³¹² Αντιθέτως, στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού στους οποίους ο έλεγχος συχνότητας έγινε φαρμακευτικά (και όχι με κατάλυση του κ-Κ κόμβου), τα αποτελέσματα ήταν φτωχά. Σε δύο μικρές μελέτες (OPSITE και PAVE) που συμπεριέλαβαν ασθενείς με φαρμακευτικά ανθεκτική κολπική μαρμαρυγή (ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση) και κατάλυση του κ-Κ κόμβου, τα αποτελέσματα δεν έδωσαν απάντηση στο ερώτημα αν και κατά πόσο ο καρδιακός επανασυγχρονισμός βοηθά αυτούς τους ασθενείς.³¹⁴⁻³¹⁵

3.1.4.3. Ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια ή ασυμπτωματική συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (NYHA I-II)

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου κατά NYHA I ή II, η θεραπεία έχει σαν στόχο αφενός την καθυστέρηση στην πρόοδο της νόσου και αφετέρου τη μείωση της καρδιακής θνητότητας (κυρίως από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο). Η εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας αυτής της νέας θεραπείας στους ασθενείς με ΚΑ προϋποθέτει τον προσδιορισμό των τελικών στόχων της θεραπείας, όπως είναι η κλινική συμπτωματολογία, η νοσηρότητα και θνητότητα και η αναστροφή αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας.³¹⁶ Η επιβράδυνση ή η αναστροφή της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας αναφέρεται σαν επιθυμητός θεραπευτικός στόχος, ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια.³¹⁷ Η χρήση της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού είναι περιορισμένη σε ασθενείς λειτουργικού σταδίου κατά NYHA I ή II. Στη μελέτη CONTAK-CD, ανάστροφη αναδιαμόρφωση καταγράφηκε μετά από 6 μήνες κυρίως στους ασθενείς με λειτουργικό στάδιο κατά NYHA III ή IV, αλλά και σε μικρότερο ποσοστό στη μικρή υποομάδα των ασθενών σταδίου I και II κατά NYHA.²⁸⁵ Παρόμοιες παρατηρήσεις αναφέρονται και στη μελέτη MIRACLE ICD II.²⁸⁷ Τα θετικά αποτελέσματα από τις δύο αυτές μελέτες πρέπει να επιβεβαιωθούν και σε πολυπληθέστερες τυχαιοποιημένες μελέτες. Συνεπώς, δεν είναι ακόμη δυνατόν να δοθούν συστάσεις που να αφορούν την ομάδα

ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου I και II κατά NYHA.

3.1.4.4. Βηματοδότηση σε παιδιά με καρδιακή ανεπάρκεια

Λίγες μελέτες αναφέρονται σε αυτή την κατηγορία ασθενών.³¹⁹⁻³²⁰ Αυτή η μέθοδος εφαρμόστηκε σε παιδιά μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις λόγω συγγενών καρδιοπαθειών, με βραχυπρόθεσμη βελτίωση στα συμπτώματα. Λόγω του περιορισμένου αριθμού των δεδομένων, απαιτούνται επιπλέον μελέτες που να αποσαφηνίσουν την ομάδα των ασθενών που θα ωφεληθούν περισσότερο σε μακροχρόνια βάση, καθώς και τον τύπο βηματοδότησης (μιας ή αμφοτέρων των κοιλιών).³²¹

3.1.4.5. Επιλογή συσκευής: θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού μόνο ή σε συνδυασμό με εμφυτευμένο απινιδωτή;

Ο υποψήφιος ασθενής για καρδιακό επανασυγχρονισμό έχει αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Ο κίνδυνος αυτός μειώθηκε μεν, αλλά δεν αποκλείστηκε τελείως με τη θεραπεία αυτή.³²² Σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και μειωμένο κλάσμα εξώθησης, η πρωτογενής πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου με τη χρήση εμφυτεύσιμου απινιδωτή αναφέρεται σε τρεις τυχαιοποιημένες προοπτικές ελεγχόμενες μελέτες.³²³⁻³²⁵ Επίσης, σε δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, η θεραπεία με απινιδωτή μείωσε τον κίνδυνο θανάτου ανεξάρτητα από την αιτιολογία της νόσου.^{288,326} Οι μελέτες αυτές συμπεριέλαβαν τόσο ασθενείς με ισχαιμική όσο και ασθενείς με μη ισχαιμική (διατακτική) μυοκαρδιοπάθεια. Στη μελέτη COMPANION,²⁸⁸ ο συνδυασμός αμφικοιλιακής βηματοδότησης με απινιδωτή μείωσε σημαντικά την ολική θνητότητα σε μέσο χρόνο παρακολούθησης 14 μήνες, συγκρινόμενη με τη βέλτιστη φαρμακολογική θεραπεία. Στη μελέτη SCD-HeFT,³²⁶ ο απινιδωτής και όχι η χορήγηση αμιωδαρόνης μείωσε τη θνητότητα στους ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια υπό βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία.

Αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφέρονται στη συμβολή του απινιδωτή για την πρωτογενή πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.^{288,326-329} Οι πρώτες μελέτες συμπεριέλαβαν μικρό αριθμό ασθενών και

διακόπηκαν πρόωρα, λόγω της μικρής συχνότητας συμβάντων στην ομάδα ελέγχου, καταδεικνύοντας μη σημαντικά οφέλη από τη χρήση του απινιδωτή. Μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες με μακρύτερο χρόνο παρακολούθησης έδειξαν όφελος στην επιβίωση των ασθενών με απινιδωτή, συγκριτικά με τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, αλλά δεν αναφέρουν διαφορές μεταξύ ασθενών με και χωρίς ισχαιμικής αιτιολογίας μυοκαρδιοπάθεια. Σε μία άλλη μελέτη που συμπεριέλαβε αποκλειστικά ασθενείς με μη ισχαιμική (διαπατική) μυοκαρδιοπάθεια και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <36%, αναφέρεται μία τάση μείωσης (μη στατιστικά σημαντική) της ολικής θνητότητας και μία σημαντική μείωση του αρρυθμιολογικού θανάτου στην ομάδα που έλαβε απινιδωτή, συγκρινόμενη με την ομάδα υπό βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία.³²⁷

Παρά το γεγονός ότι σε μία μελέτη²⁹⁴ καταδείχθηκε ο προστατευτικός ρόλος του καρδιακού επανασυγχρονισμού στην επίπτωση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, δύο μετα-αναλύσεις δεν επιβεβαιώνουν την ανωτέρω άποψη.²⁹¹⁻²³⁰ Παρά ταύτα, σε μία πρόσφατη προοπτική καταγραφή αναφέρεται ότι ο καρδιακός επανασυγχρονισμός σε συνδυασμό με απινιδωτή, παρέχει προστασία σε ότι αφορά τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (καταγραφή MILOS).³³¹

Στις πρόσφατες οδηγίες για την πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου καταγράφεται αλληλοεπικάλυψη των ενδείξεων για τη χρήση του απινιδωτή και για τη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με ή χωρίς απινιδωτή, γεγονός που δημιουργεί δυσκολία στην επιλογή της προς εμφύτευση συσκευής.³²² Κατά συνέπεια, η σύσταση σε ότι αφορά την επιλογή της καταλληλότερης συσκευής πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τον ασθενή, βασιζόμενη σε δύο σημεία: 1) το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς, που στην περίπτωση επιλογής του απινιδωτή πρέπει να υπερβαίνει τον ένα χρόνο και 2) το κόστος και τους περιορισμούς παροχών του συστήματος υγείας.

3.1.4.6. Αμφικοιλιακή βηματοδότηση ή μεμονωμένη βηματοδότηση της αριστερής κοιλίας;

Παρά το γεγονός ότι η αμφικοιλιακή βηματοδότηση είναι η πλέον επιθυμητή, η μεμονωμένη βηματοδότηση της αριστερής κοιλίας είναι αποδεκτή σε ορισμένους ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα της μεμονωμένης βηματοδότησης της αριστερής κοιλίας δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί. Η εφαρμογή αυτού του

τύπου βηματοδότησης σε επιλεγμένους ασθενείς με ΚΑ, αποκλεισμό του αριστερού σκέλους και ενδείξεις σημαντικού βαθμού μηχανικού δυσσυγχρονισμού του πλαγίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (από το υπερηχοκαρδιογράφημα), έχει δώσει συγκρίσιμα αποτελέσματα με αυτά της αμφικοιλιακής βηματοδότησης.^{284,332-336} Μία πιλοτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη (BELIEVE), επιβεβαίωσε το γεγονός ότι δεν υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των ανωτέρω δύο τύπων βηματοδότησης.³³² Η μεμονωμένη βηματοδότηση της αριστερής κοιλίας έχει αυξημένη πιθανότητα μετακίνησης του ηλεκτροδίου (το οποίο είναι τοποθετημένο σε κλάδο του στεφανιαίου φλεβικού δικτύου και βηματοδοτεί επικαρδιακά) και σε συνδυασμό με την μη ύπαρξη ηλεκτροδίου στη δεξιά κοιλία, περιορίζει αυτό τον τύπο βηματοδότησης σε ασθενείς που δεν είναι βηματοδοτοεξαρθώμενοι και σε ασθενείς με συνυπάρχουσα ένδειξη εμφύτευσης απινιδωτή. Η μεμονωμένη βηματοδότηση της αριστερής κοιλίας μπορεί να θεωρηθεί ως μία λογική εναλλακτική πρόταση σε επιλεγμένη ομάδα ασθενών με αποκλεισμό του αριστερού σκέλους, ένδειξη για θεραπεία δυσσυγχρονισμού, προχωρημένη ηλικία, με ή χωρίς άλλες συνοδούς παθήσεις και χωρίς ένδειξη βηματοδότησης λόγω βραδυαρρυθμιών.

3.1.4.7. Ασθενείς με ένδειξη για βηματοδότηση λόγω βραδυαρρυθμίας, συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας και σοβαρά επηρεασμένη τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας

Απουσιάζουν μελέτες που να αναφέρονται σε αυτό το θεματικό πεδίο. Είναι σημαντικό να διακρίνει ο θεράπων ιατρός το κατά πόσον η συμπτωματολογία του ασθενούς οφείλεται στη βραδυαρρυθμία ή στην καρδιακή δυσλειτουργία. Στην περίπτωση που επιβεβαιωθεί ότι τα συμπτώματα οφείλονται στη μειωμένη λειτουργική ικανότητα και στη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, είναι λογικό να υποστηριχθεί ότι η αμφικοιλιακή βηματοδότηση θα επιφέρει βελτίωση των συμπτωμάτων.

Επιπλέον, έχει αποδειχθεί η επιβλαβής επίδραση της δεξιάς κοιλιακής βηματοδότησης στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και στη συμπτωματολογία σε ασθενείς με ΚΑ ισχαιμικής αιτιολογίας.^{337,338} Κατά συνέπεια, η σύσταση για αμφικοιλιακή βηματοδότηση στηρίζεται στη λογική της αποφυγής της δεξιάς κοιλιακής βηματοδότησης σε ασθενείς με ΚΑ και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

3.1.4.8. Ασθενείς με υπάρχουσα βηματοδοτική συσκευή και σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Η μακροχρόνια δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση προάγει το δυσσυγχρονισμό της αριστερής κοιλίας, με επιβαρυντικά αποτελέσματα στη λειτουργικότητα της.^{337,338} Ας σημειωθεί, ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να αφορούν την αποτελεσματικότητα της αναβάθμισης της δεξιάς κοιλιακής βηματοδότησης σε αμφικοιλιακή.³¹³ Κατά συνέπεια, η επικρατούσα άποψη είναι ότι σε ασθενείς υπό χρόνια δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση και με παρουσία των ενδείξεων για θεραπεία επανασυγχρονισμού (βηματοδοτικό QRS, κατηγορία κατά NYHA III, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 35\%$, βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή), ενδείκνυται η αναβάθμιση σε αμφικοιλιακή βηματοδότηση. Αυτή η αναβάθμιση αναμένεται να βελτιώσει τη συμπτωματολογία της ΚΑ και να αναστρέψει μερικώς τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

3.1.4.9. Ασθενείς προς καρδιοχειρουργική επέμβαση και με ένδειξη για αμφικοιλιακή βηματοδότηση

Κατά τη διάρκεια μίας καρδιοχειρουργικής επέμβασης, δίνεται η δυνατότητα της επικαρδιακής εμφύτευσης του ηλεκτροδίου στο πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Με αυτό το χειρισμό αποτρέπεται η πιθανή αποτυχία της διαφλέβιας εισαγωγής του ηλεκτροδίου για την αριστερή κοιλία. Είναι σημαντικό να καθορισθεί το κατά πόσον η βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, είναι το αποτέλεσμα της χειρουργικής θεραπείας ή της αμφικοιλιακής βηματοδότησης.

3.1.5. Συστάσεις προγραμματισμού

Ο προγραμματισμός της συσκευής πρέπει να στοχεύει στη μόνιμη αμφικοιλιακή βηματοδότηση που θα οδηγείται από το φλεβόκομβο. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί ως εξής:

1) προγραμματισμός του βέλτιστου διαστήματος κολποκοιλιακής καθυστέρησης (με τη χρήση υπερηχοκαρδιογραφικών ή άλλων αναίμακτων αιμοδυναμικών μετρήσεων),^{339,283}

2) βέλτιστο διακοιλιακό διάστημα βηματοδότησης (VV interval),^{340,341}

3) ανώτερο όριο κολπικά συγχρονισμένης αμφικοιλιακής βηματοδότησης, το οποίο πρέπει να είναι μεγαλύτερο από την ταχύτερη καταγεγραμμένη φλεβοκομβική συχνότητα,

4) αυτόματη μετατροπή τύπου βηματοδότησης επί παρουσίας υπερκοιλιακών ταχυαρρυθμιών (automatic mode switch),

5) προστασία από ταχυκαρδία βηματοδοτικά επαγόμενη (pacemaker mediated tachycardia or endless-loop tachycardia),

6) εφαρμογή ρυθμοπροσαρμοζόμενης βηματοδότησης (rate responsiveness) στην περίπτωση χρονότροπης ανεπάρκειας,

7) διαγνωστικές λειτουργίες ανίχνευσης κοιλιακών ή κολπικών ταχυαρρυθμιών.

Σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή και ενδογενή κολποκοιλιακή αγωγή, υπάρχει ανταγωνισμός μεταξύ του βηματοδοτικού αμφικοιλιακού ρυθμού και του αυτόχθονου ρυθμού. Σε αυτήν την περίπτωση πρέπει να διενεργείται κατάλυση της κ-Κ σύνταξης και εμφύτευση VVIR αμφικοιλιακού βηματοδότη (με δυνατότητα ανίχνευσης και καταγραφής των καρδιακών ταχυαρρυθμιών).³¹²

3.2. Συστάσεις

Οι συστάσεις για θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού θα πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με τα δεδομένα του κάθε ασθενούς. Στους ασθενείς με ΚΑ, η κυρίαρχη τάση είναι η απόδοση θεραπείας με τη χρήση αμφικοιλιακού βηματοδότη, χωρίς όμως να αποκλείεται και η μεμονωμένη βηματοδότηση της αριστερής κοιλίας σε επιλεγμένη ομάδα ασθενών.³³²⁻³³⁴ Συζήτηση ακόμα γίνεται για το κατά πόσον η επιλογή των ασθενών πρέπει να γίνεται με κριτήριο την ύπαρξη ηλεκτρικού ή μηχανικού δυσσυγχρονισμού. Παρά το γεγονός ότι, από θεωρητικής άποψης ο επιθυμητός στόχος είναι η βελτίωση του μηχανικού παρά του ηλεκτρικού δυσσυγχρονισμού, δεν υπάρχουν μεγάλες ελεγχόμενες προοπτικές μελέτες που να εκτιμούν την αξία της διόρθωσης της μηχανικής ασυνέργειας στους ασθενείς με ΚΑ.

3.2.1. Συστάσεις θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού με προσθήκη ή όχι απινιδωτή, σε ασθενείς με ΚΑ

Ασθενείς με ΚΑ λειτουργικού σταδίου κατά NYHA III-IV παρά τη βέλτιστη φαρμακολογική αγωγή, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 35\%$, διάταση αριστερής κοιλίας (διαφορετικά κριτήρια έχουν χρησιμοποιηθεί στις διάφορες μελέτες όπως η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας > 55 mm, ή > 30 mm/m², ή > 30 mm/m σωματικού ύψους), φλεβοκομβι-

κός ρυθμός και ευρύ σύμπλεγμα QRS (≥ 120 msec).

- Κατηγορία I, επίπεδο μαρτυρίας A. Η αμφικολιακή βηματοδότηση μειώνει τη θνητότητα και νοσηρότητα.^{228,289,292,330}

- Κατηγορία I, επίπεδο μαρτυρίας B. Η αμφικολιακή βηματοδότηση με την προσθήκη απινιδωτή είναι μία αποδεκτή επιλογή σε ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης πάνω από ένα χρόνο και καλό λειτουργικό στάδιο.²⁸⁸

3.2.2. Συστάσεις για εμφύτευση αμφικολιακού βηματοδότη σε ασθενείς με ΚΑ και ένδειξη για μόνιμη βηματοδότηση

Ασθενείς με ΚΑ λειτουργικού σταδίου κατά ΝΥΗΑ ΙΙΙ-ΙV, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 35\%$, διάταση αριστερής κοιλίας και συνυπάρχουσα ένδειξη για μόνιμη βηματοδότηση (πρώτη εμφύτευση ή αναβάθμιση συμβατικού βηματοδότη).^{289,313} Κατηγορία Ια, με επίπεδο μαρτυρίας Γ.

3.2.3. Συστάσεις για εμφύτευση απινιδωτή με δυνατότητα αμφικολιακής βηματοδότησης, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ένδειξη για εμφύτευση απινιδωτή.

Ασθενείς με ΚΑ και ένδειξη κατηγορίας Ι για εμφύτευση απινιδωτή (πρώτη εμφύτευση ή αναβάθμιση λόγω αλλαγής συσκευής), λειτουργικού σταδίου κατά ΝΥΗΑ ΙΙΙ-ΙV παρά τη βέλτιστη φαρμακολογική αγωγή, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 35\%$, διάταση αριστερής κοιλίας και ευρύ σύμπλεγμα QRS (≥ 120 msec).²⁸⁶ Κατηγορία Ι, με επίπεδο μαρτυρίας Β.

3.2.4. Συστάσεις για αμφικολιακή βηματοδότηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κα χρόνια κολπική μαρμαρυγή.

Ασθενείς με ΚΑ λειτουργικού σταδίου κατά ΝΥΗΑ ΙΙΙ-ΙV παρά τη βέλτιστη φαρμακολογική αγωγή, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 35\%$, διάταση αριστερής κοιλίας, χρόνια κολπική μαρμαρυγή και ένδειξη για κατάλυση κολποκοιλιακής σύνδεσης.^{311,312} Κατηγορία Ια, με επίπεδο μαρτυρίας Γ.

Στο πλήρες πρωτότυπο κείμενο στην αγγλική γλώσσα περιέχονται και άλλα στοιχεία που αφορούν την παρακολούθηση των ασθενών με βηματοδότη, την οργάνωση των ιατρικών παρακολούθησης

των ασθενών με βηματοδότη, τις επιπλοκές από τη βηματοδότηση, τις τεχνικές προδιαγραφές των εργαστηρίων ηλεκτροφυσιολογίας καθώς και την απαραίτητη εκπαίδευση των ηλεκτροφυσιολόγων που ασχολούνται με το αντικείμενο της καρδιακής βηματοδότησης. Ο αναγνώστης μπορεί να ανατρέξει στο πλήρες κείμενο για τις επιπλέον πληροφορίες που τον ενδιαφέρουν.

Βιβλιογραφία

1. Kusumoto FM, Goldschlager N. Cardiac pacing, N Engl J Med. 1996; 334: 89-97.
2. Jeffrey K, Parsonnet V. Cardiac pacing, 1960-1985: a quarter century of medical and industrial innovation. Circulation 1998; 97: 1978-1991.
3. Trohman RG, Kim MH, Pinski SL. Cardiac pacing: the state of the art. Lancet 2004; 364: 1701-1719.
4. Luderitz B. We have come a long way with device therapy: historical perspectives on antiarrhythmic electrotherapy. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13: S2-8.
5. Elmqvist R, Senning. Implantable pacemaker for the heart, in Smyth CN (ed.): Medical Electronics: Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics, Paris, 24-27 June 1959. Piiffe & Sons, London UK, 1960: pp 253-254 (abstract).
6. Ferrer I. The sick sinus syndrome. Mt Kisco NY, USA Futura Publishing Inc., 1974.
7. Fairfax AJ, Lambert CD, Leatham A. Systemic embolism in chronic sinoatrial disorder. New Engl J Med 1976; 295: 1455-8.
8. Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Farre J, Climent V, Anderson RH, Ho SY. Sinus node revisited in the era of electroanatomical mapping and catheter ablation. Heart. 2005; 91: 189-94.
9. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. Am J Cardiol 1991; 68: 1032-1036.
10. Abbott JA, Hirschfield DS, Kunkel FW, et al. Graded exercise testing in patients with sinus node dysfunction. Am J Med. 1977; 62: 330-8.
11. Holden W, McNulty JH, Rahimtoola SH: Characterization of heart rate response to exercise in the sick sinus syndrome. Br Heart J 1978; 20: 923-30.
12. Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM, et al. Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. Circulation 1972; 46: 5-13.
13. Hartel G, Talvensaari T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. Acta Med Scand. 1975; 198: 341-377.
14. Skagen K, Fischer Hansen J. The long term prognosis for patients with sinoatrial block treated with permanent pacemaker. Acta Med Scand. 1976; 199: 13-15.
15. Kay R, Estioko M, Wiener I. Primary sick sinus syndrome as an indication for chronic pacemaker therapy in young adults: incidence, clinical features, and long-term evaluation. Am Heart J. 1982; 103: 338-342.
16. Albin G, Hayes DL, Holmes DR Jr: Sinus node dysfunction

- in pediatric and young adult patients: Treatment by implantation of a permanent pacemaker in 39 cases. *Mayo Clin Proc.* 1985; 60: 667-672.
17. Shaw DB, Holman RR, Gowers JI. Survival in sinoatrial disorder (sick-sinus syndrome). *Br Med J.* 1980; 280: 139-141.
 18. Rasmussen K: Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *Eur Heart J.* 1981; 2: 455-459.
 19. Lichstein E, Aithal H, Jonas S, et al. Natural history of severe sinus bradycardia discovered by 24 hour Holter monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol* 1982; 5: 185-189.
 20. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace.* 2006; 8: 651-745.
 21. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, et al. Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick sinus syndrome. *Lancet.* 1994; 344: 1523-1528.
 22. Lamas GA, Orav EJ, Stamler BS, et al. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators: Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1097-1104.
 23. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1385-1391.
 24. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. for the Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1854-1862.
 25. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, et al. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 614-623.
 26. Padeletti L, Purefellner H, Adler SW, et al. Worldwide ASPECT Investigators. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003; 14L 1189-1195.
 27. Mitchell ARJ, Sulke N. How do atrial pacing algorithms prevent atrial arrhythmias? *Europace.* 2004; 6: 351-362.
 28. Israel CW, Hohnloser SH. Pacing to prevent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003; 14: S20-26.
 29. Carlson M, Ip J, Messenger J, Beau S, et al. Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial [ADOPT] Investigators. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Overdrive Pacing Trial [ADOPT]. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 627-633.
 30. Lee MA, Weachter R, Pollak S, et al. ATTEST Investigators. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1926-1932.
 31. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, et al. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: Science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology [Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias] and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2005; 111: 240-243.
 32. Connolly SJ, Kerr C, Gent M, et al. Dual-chamber versus ventricular pacing. Critical appraisal of current data. *Circulation* 1996; 94: 578-583.
 33. Rinfret S, Cohen DJ, Lamas GA, et al. Cost-effectiveness of dual-chamber pacing compared with ventricular pacing for sinus node dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 165-172.
 34. Dretzke J, Toff WD, Lip GYH, Raftery J, Fry-Smith A, Taylor R. Dual chamber versus single chamber ventricular pacemakers for sick sinus syndrome and atrioventricular block. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 2. Art. No.: CD003710.
 35. Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR. AV block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 358-65.
 36. Brandt J, Anderson H, Fahraeus T, Schuller H. Natural history of sinus node disease treated with atrial pacing in 213 patients: implications for selection of stimulation mode. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 633-639.
 37. Freidberg CK, Donoso E, Stein WG: Nonsurgical acquired heart block. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 111: 835.
 38. Gadboys HL, Wisoff BG, Litwak RS: Surgical treatment of complete heart block: an analysis of 36 cases. *JAMA* 1964; 189: 97.
 39. Johansson BW: Complete heart block: a clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. *Acta Med Scand.* 1966; 180 (Suppl 451):1.
 40. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction: indications for temporary and permanent pacemaker insertion. *Circulation* 1978; 58: 689-699.
 41. Donmoyer TL, DeSanctis RW, Austen WG. Experience with implantable pacemakers using myocardial electrodes in the management of heart block. *Ann Thorac Surg* 1967; 3: 218.
 42. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers: a long-term follow up study of 101 patients. *Acta Med Scand* 1976; 200: 457-463.
 43. Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC, et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation* 1981; 63: 1043-1049.
 44. Connelly DT, Steinhaus DM. Mobitz type I atrioventricular block: an indication for permanent pacing? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 261-264.
 45. Shaw D B, Gowers J I, Kekwick C A, New K H J, Whistance A W T. Is Mobitz type I atrioventricular block benign in adults? *Heart* 2004; 90: 169-174.
 46. Donoso E, Adler LN, Friedberg CK. Unusual forms of second degree atrioventricular block, including Mobitz type-II block, associated with the Morgagni-Adams-Stokes syndrome. *Am Heart J* 1964; 67: 150-157.
 47. Ranganathan N, Dhurandhar R, Phillips JH, et al. His Bundle electrogram in bundle-branch block. *Circulation* 1972; 45: 282-294.
 48. Barold SS: Indications for permanent cardiac pacing in first degree AV block: class I, II, or III? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 747-751.

49. Kim YH, O'Nunain S, Trouton T, et al. Pseudopacemaker syndrome following inadvertent fast pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4: 178-182.
50. Chokshi SK, Sarmiento J, Nazari J, et al. Exercise-provoked distal atrioventricular block. *Am J Cardiol* 1990; 66: 114-116.
51. Barold SS, Falkoff MD, Ong LS, et al. Atrioventricular block: new insights. In: Barold SS, Mugica J, editors. *New Perspectives in Cardiac Pacing*. Mount Kisco (NY): Futura Publishing Co; 1991: 23-52.
52. Perloff JK, Stevenson WG, Roberts NK, et al. Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy (Steinert's disease): a prospective study of 25 patients. *Am J Cardiol*. 1984; 54: 1074-1081.
53. Hiromasa S, Ikeda T, Kubota K, et al. Myotonic dystrophy: ambulatory electrocardiogram, electrophysiologic study, and echocardiographic evaluation. *Am Heart J*. 1987; 113: 1482-1488.
54. Stevenson WG, Perloff JK, Weiss JN, et al. Facioscapulo-humeral muscular dystrophy: evidence for selective, genetic electrophysiologic cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15: 292-299.
55. James TN, Fisch C: Observations on the cardiovascular involvement in Friedreich's ataxia. *Am Heart J*. 1963; 66: 164-175.
56. Roberts NK, Perloff JK, Kark RAP: Cardiac conduction in the Kearns-Sayre syndrome (a neuromuscular disorder associated with progressive external ophthalmoplegia and pigmentary retinopathy): report of 2 cases and review of 17 published cases. *Am J Cardiol*. 1979; 44: 1396-1400.
57. Charles R, Holt S, Kay JM, et al. Myocardial ultrastructure and the development of atrioventricular block in Kearns-Sayre syndrome. *Circulation*. 1981; 63: 214-219.
58. James TN. Observations on the cardiovascular involvement, including the conduction system, in progressive muscular dystrophy. *Am Heart J*. 1962; 63: 48-56.
59. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, et al. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. *N Engl J Med*. 1982; 306: 194-200.
60. Langberg JJ, Chin MC, Rosenqvist M, et al. Catheter ablation of the atrioventricular junction with radiofrequency energy. *Circulation* 1989; 80: 1527-1535.
61. Kim MH, Deeb GM, Eagle KA, et al. Complete atrioventricular block after valvular heart surgery and the timing of pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2001; 87: 649-651.
62. Fahy GJ, Pinski SL, Miller DP, et al. Natural history of isolated bundle branch block. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 1185-1190.
63. Schneider JF, Thomas HE, Kreger BE, et al. Newly acquired left bundle branch block: the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1979; 90: 303-310.
64. Schneider JF, Thomas HE, Kreger BE, et al. Newly acquired right bundle branch block: the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1980; 92: 37-44.
65. Dhingra RC, Palileo E, Strasberg B, et al. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block. *Circulation*. 1981; 64: 1265-1271.
66. McNulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, et al. Natural history of 'high risk' bundle branch block: final report of a prospective study. *N Engl J. Med* 1982; 307 137-143.
67. Scheinman MM, Peters RW, Morady F, et al. Electrophysiological studies in patients with bundle branch block. *PACE* 1983; 6: 1157-1165.
68. McNulty JH, Rahimtoola SH: Bundle branch block. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 26: 333-354.
69. Dhingra RC, Denes P, Wu D, et al. Syncope in patients with chronic bifascicular block: significance, causative mechanisms and clinical implications. *Ann Intern Med* 1974; 81: 302-306.
70. Wiberg TA, Richman HG, Gobel FL: The significance and prognosis of chronic bifascicular block. *Chest*. 1977; 71: 329-334.
71. Scheinman MM, Peters RW, Sauve MJ, et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1316-1322.
72. Englund A: Electrophysiological studies in patients with bifascicular block (thesis). Stockholm: Karolinska Institute.
73. Rosen KM, Rahimtoola SH, Chuquimia R, et al. Electrophysiological significance of first degree atrioventricular block with intraventricular conduction disturbance. *Circulation*. 1971; 43: 491-502.
74. Dhingra RC, Wyndham C, Bauernfeind R, et al. Significance of block distal to the His bundle induced by atrial pacing in patients with chronic bifascicular block. *Circulation*. 1979; 60: 1455-1464.
75. Petrac D, Radic B, Birtic K, et al. block induced by atrial pacing in the presence of chronic bundle branch block: *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996; 19: 784-792.
76. Peters RW, Scheinman MM, Modin C, et al. Prophylactic permanent pacemakers for patients with chronic bundle branch block. *Am J Med*. 1979; 66: 978-985.
77. Gronda M, Magnani A, Occhetta E, et al. Electrophysiologic study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutic implications. *G Ital Cardiol*. 1984; 14: 768-773.
78. Ezri M, Lerman BB, Marchlinski FE, et al. Electrophysiologic evaluation of syncope in patients with bifascicular block. *Am Heart J*. 1983; 106: 693-697.
79. Twidale N, Heddle WF, Ayres BF, et al. Clinical implications of electrophysiology study findings in patients with chronic bifascicular block and syncope. *Aust N Z J Med*. 1988; 18: 841-847.
80. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators: Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 2001; 104: 2045-2050.
81. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. the Canadian Trial of Physiological Pacing (CTOPP) Investigators: Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1385-1391.
82. Kerr C, Connolly SJ, Abdollah H, et al. Tang AS, Talajic M, Klein GJ, Newman DM; the Canadian Trial of Physiological Pacing (CTOPP) Investigators: Effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation*. 2004; 109: 357-362.
83. Tang AS, Roberts RS, Kerr C, et al. the Canadian Trial of Physiologic Pacing (CTOPP) Investigators: Relationship between pacemaker dependency and the effect of pacing mode on cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2001; 103: 3081-3085.
84. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, et al. the Pacemaker Selection in the Elderly investigators: Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pac-

- ing as compared with dual-chamber pacing. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1097-1104.
85. Toff WD, Camm J, Skehan D, et al. the United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events (UKPACE) Trial Investigators: Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med.* 2005; 353: 145-155.
 86. Huang M, Krahn AD, Yee R, et al. Optimal pacing for symptomatic AV block: a comparison of VDD and DDD pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004; 27: 19-23.
 87. Wiegand UK, Potratz J, Bode F, et al. Cost-effectiveness of dual-chamber pacemaker therapy: does single lead VDD pacing reduce treatment costs of atrioventricular block? *Eur Heart J.* 2001; 22: 174-180.
 88. Wiegand UK, Bode F, Schneider R, et al. Atrial sensing and AV synchrony in single lead VDD pacemakers: a prospective comparison to DDD devices with bipolar atrial leads. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999; 10: 513-520.
 89. Wiegand UK, Bode F, Schneider R, et al. Development of sinus node disease in patients with AV block: implications for single lead VDD pacing. *Heart.* 1999; 81: 580-585.
 90. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators: Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual chamber And VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288: 3115-3123.
 91. Hoijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace.* 2006; 8: 51-55.
 92. Witte KK, Pipes RR, Nanthakumar K, et al. Biventricular pacemaker upgrade in previously paced heart failure patients--improvements in ventricular dyssynchrony. *J Card Fail.* 2006; 12: 199-204.
 93. Kindermann M, Hennen B, Jung J, et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1927-1937.
 94. Wiggers CJ: The muscle reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol.* 1925; 73: 346-378.
 95. Adomian GE, Beazell J: Myofibrillar disarray produced in normal hearts by chronic electrical pacing. *Am Heart J.* 1986; 112: 79-83.
 96. Boucher CA, Pohost GM, Okada RD, et al. Effect of ventricular pacing on left ventricular function assessed by radionuclide angiography. *Am Heart J.* 1983; 106: 1105-1111.
 97. Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP: Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 2093-2100.
 98. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation.* 2005; 110: 3766-3772.
 99. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, et al. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 4: 1883-1888.
 100. Tse H-F, Yu C, Wong K-K, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 1451-1458.
 101. Simantirakis EN, Prassopoulos VK, Chrysostomakis SI, et al. Effects of asynchronous ventricular activation on myocardial adrenergic innervation in patients with permanent dual-chamber pacemakers; an I(123)-metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphic study. *Eur Heart J.* 2001; 22: 323-332.
 102. Victor F, Leclercq C, Mabo P, et al. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: a prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 311-316.
 103. Schwaab B, Frohlig G, Alexander C, et al. Influence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 317-323.
 104. Buckingham TA, Candinas R, Attenhofer C, et al. Systolic and diastolic function with alternate and combined site pacing in the right ventricle. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998; 21: 1077-1084.
 105. Kolettis TM, Kyriakides ZS, Tsiapras D, et al. Improved left ventricular relaxation during short-term right ventricular outflow tract compared to apical pacing. *Chest* 2000; 117: 60-64.
 106. Buckingham TA, Candinas R, Schlapfer J, et al. Acute hemodynamic effects of atrioventricular pacing at differing sites in the right ventricle individually and simultaneously. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 909-915.
 107. Karpawich PP, Mital S. Comparative left ventricular function following atrial, septal, and apical single chamber heart pacing in the young. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997; 20: 1983-1988.
 108. Giudici MC, Thornburg GA, Buck DL, et al. Comparison of right ventricular outflow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. *Am J Cardiol.* 1997; 79: 209-212.
 109. Mera F, DeLurgio DB, Patterson RE, et al. A comparison of ventricular function during high right ventricular septal and apical pacing after his-bundle ablation for refractory atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999; 22: 1234-1239.
 110. de Cock CC, Giudici MC, Twisk JW. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing: a quantitative review. *Europace.* 2003; 5: 275-278.
 111. Stambler BS, Ellenbogen K, Zhang X, et al. ROVA Investigators: Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003; 14: 1180-1186.
 112. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1938-1945.
 113. Simantirakis EN, Vardakis KE, Kochiadakis GE, et al. Left ventricular mechanics during right ventricular apical or left ventricular-based pacing in patients with chronic atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1013-1018.
 114. Victor F, Mabo P, Mansour H, Pavin D, Kabalu G, de Place C, Leclercq C, Daubert JC A. randomized comparison of permanent septal pacing versus apical right ventricular pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006; 17: 1-5.
 115. Harpaz D, Behar S, Gottlieb S, et al. SPRINT Study Group and the Israeli Thrombolytic Survey Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. Complete atrioventricular block complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 1721-1728.

116. Wong CK, Stewart RAH, Gao W, et al. Prognostic differences between different types of bundle branch block during the early phase of acute myocardial infarction: insights from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 trial. *Eur Heart J.* 2006; 27: 21-28.
117. Goldberg RJ, Zavallos JC, Yarzebski J, et al. Prognosis of acute myocardial infarction complicated by complete heart block: The Worcester Heart Attack Study. *Am J Cardiol.* 1992; 69: 1135-1141.
118. Hindman M, Wagner GS, JaRo M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 1. Clinical characteristics, hospital mortality and one year follow-up. *Circulation* 1978; 58: 679-688.
119. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, et al. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complication acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J.* 2005; 149: 670-674.
120. Clemmensen P, Bates ER, Califf RM, et al. Complete atrioventricular block complicating inferior wall acute myocardial infarction treated with reperfusion therapy. *Am J Cardiol.* 1991; 67: 225-230.
121. Berger PB, Ruocco NA, Ryan TJ, et al. Incidence and prognostic implications of heart block complicating inferior myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: results from TIMI II J *Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 533-540.
122. Newby KH, Pisano E, Krucoff MW, et al. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation* 1996; 94: 2424-2428.
123. Behar S, Zissman E, Zion M, et al. Complete atrioventricular block complicating inferior acute wall myocardial infarction: short- and long-term prognosis. *Am Heart J.* 1993; 125: 1622-1627.
124. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348: 933-940.
125. Ginks WR, Sutton R, Oh W, et al. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J.* 1977; 39: 186-189.
126. Domenighetti G, Perret C. Intraventricular conduction disturbances in acute myocardial infarction: short- and long-term prognosis. *Eur J Cardiol.* 1980; 11: 51-59.
127. Behar S, Zissman E, Zion M, et al. Prognostic significance of second-degree atrioventricular block in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1993; 72: 831-834.
128. Col JJ, Weinberg SL. The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1972; 29: 344-350.
129. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope--update 2004. *Europace.* 2004; 6: 467-537.
130. Moss AJ, Glaser W, Topol E. Atrial tachypacing in the treatment of a patient with primary orthostatic hypotension. *N Engl J Med.* 1980; 302: 1456-1457.
131. Goldberg MR, Robertson RM, Robertson D. Atrial tachypacing for primary orthostatic hypotension. *N Engl J Med.* 1980; 303: 885-886.
132. Kristinsson A. Programmed atrial pacing for orthostatic hypotension. *Acta Med Scand.* 1983; 214: 79-83.
133. Weissman P, Chin MT, Moss AJ. Cardiac tachypacing for severe refractory idiopathic orthostatic hypotension. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 650-651.
134. Grubb BP, Wolfe DA, Samoil D, et al. Adaptive rate pacing controlled by right ventricular preejection interval for severe refractory orthostatic hypotension. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993; 16: 801-805.
135. Roskam J: Un syndrome nouveau: syncopes cardiaques graves et syncopes répétées par hyperreflexivité sinocarotidienne. *Presse Med.* 1930; 38: 590-591.
136. Weiss S, Baker J. The carotid sinus reflex in health and disease: its role in the causation of fainting and convulsions. *Medicine.* 1933; 12: 297-354.
137. Thomas JE. Hyperactive carotid sinus reflex and carotid sinus syncope. *Mayo Clin Proc.* 1969; 44: 127-139.
138. Blanc JJ, L'heveder G, Mansourati J, et al. Assessment of a newly recognized association: carotid sinus hypersensitivity and denervation of sternocleidomastoid muscles. *Circulation.* 1997; 95: 2548-2551.
139. Mc Intosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. *Am J Med.* 1993; 95: 203-208.
140. Parry SW, Richardson D, O'Shea D, et al. Diagnosis of carotid sinus hypersensitivity in older adults: carotid sinus massage in the upright position is essential. *Heart.* 2000; 83: 22-23.
141. Voss DM: Demand pacing and carotid sinus syncope. *Am Heart J.* 1970; 79: 544-547.
142. Von Maur K, Nelson EW, Holsinger JW, et al. Hypersensitive carotid syndrome treated by implantable demand cardiac pacemaker. *Am J Cardiol.* 1972; 29: 109-110.
143. Madigan NP, Flaker GC, Curtis JJ, et al. Carotid sinus hypersensitivity: Beneficial effects of dual-chamber pacing. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1034-1040.
144. Morley CA, Perrins EJ, Grant PL, et al. Carotid sinus syncope treated by pacing. Analysis of persistent symptoms and role of atrioventricular sequential pacing. *Br Heart J.* 1982; 47: 411-418.
145. Blanc JJ, Boschat J, Penther Ph: Hypersensibilité sino-carotidienne. Evolution à moyen terme en fonction du traitement et de ses symptômes. *Arch Mal Cœur.* 1984; 77: 330-336.
146. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, et al. Long-term outcome of paced and non paced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol.* 1992; 69: 1039-1043.
147. Menozzi C, Brignole M, Lolli G, et al. Follow-up of asystolic episodes in patients with cardioinhibitory, neurally mediated syncope and VVI pacemaker. *Am J Cardiol.* 1993; 72: 1152-1155.
148. Sugrue DD, Gersh BJ, Holmes DR, et al. Symptomatic 'isolated' carotid sinus hypersensitivity: natural history and results of treatment with anticholinergic drugs or pacemaker. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7: 158-162.
149. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, et al. Validation of a method for choice of pacing mode in carotid sinus syndrome with or without sinus bradycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14: 196-203.
150. Brignole M, Sartore B, Barra M, et al. Is DDD superior to VVI pacing in mixed carotid sinus syndrome? An acute and medium-term study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988; 11: 1902-1910.
151. Blanc JJ, Cazeau S, Ritter P, et al. Carotid sinus syndrome: acute hemodynamic evaluation of a dual chamber pacing mode. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1995; 18: 1902-1908.
152. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in the clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial - the OESIL 2

- study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J*. 2000; 21: 935-940.
153. Blanc JJ, L'Her C, Touiza A, et al. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over 1 year period. *Eur Heart J*. 2002; 23: 815-820.
 154. Disertori M, Brignole M, Menozzi C, et al. Management of syncope referred for emergency to general hospitals. *Europace*. 2003; 5: 283-291.
 155. Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, et al. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of a controlled study of etilefrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25: 65-69.
 156. Morillo CA, Leitch JW, Yee R, et al. A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 1843-1848.
 157. Raviele A, Brignole M, Sutton R, et al. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. *Circulation*. 1999; 99: 1452-1457.
 158. Moya A, Brignole M, Menozzi C, et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation*. 2001; 104: 1261-1267.
 159. Benditt DG, Fahy GJ, Lurie KG, et al. Pharmacotherapy of neurally mediated syncope. *Circulation*. 1999; 100: 1242-1248.
 160. Brignole M: Randomized clinical trials of neurally mediated syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003; 14: 564-569.
 161. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Ahmed R, et al. Dual chamber pacing aborts vasovagal syncope induced by 60 degree tilt. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14: 13-19.
 162. Sra J, Jayaseri MR, Avitall B, et al. Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vaso vagal) syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1085-1090.
 163. Petersen MEV, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick A, et al. Permanent pacing for cardio-inhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Heart J*. 1994; 71: 274-281.
 164. Benditt DG, Petersen MEV, Lurie KG, et al. Cardiac pacing for prevention of recurrent vasovagal syncope. *Ann Int Med*. 1995; 122: 204-209.
 165. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual-chamber pacing in treatment of neurally-mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicentre randomized study. *Circulation*. 2000; 102: 294-299.
 166. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, et al. Vasovagal pacemaker study investigators. The North American vasovagal pacemaker study (VPS): A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 16-20.
 167. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, et al. Permanent Cardiac Pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope. A multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation*. 2001; 104: 52-57.
 168. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. for the VPS II investigators: Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II). *JAMA* 2003; 289: 2224-2229.
 169. Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al. Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J*. 2004; 25: 1741-1748.
 170. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1085-1092.
 171. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in the clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial - the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J*. 2000; 21: 935-940.
 172. Flammang D, Church T, Waynberger M, et al. Can adenosine 5'triphosphate be used to select treatment in severe vasovagal syndrome? *Circulation* 1997; 96: 1201-1208.
 173. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, et al. Adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope. The diagnostic value of ATP test. *Circulation*. 1997; 96: 3921-3927.
 174. Donato P, Brignole M, Menozzi C, et al. Mechanism of syncope in patients with positive ATP test. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 93-98.
 175. Flammang D, Antiel M, Church T, et al. Is a pacemaker indicated for vasovagal patients with severe cardioinhibitory reflex as identified by the ATP test? A preliminary randomized trial. *Europace*. 1999; 1: 140-145.
 176. Deharo JC, Jeco C, Lanteaume A, Dijane P. An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients: the heart rhythm observed during a spontaneous syncope is identical to the recurrent syncope but not correlated with the head-up tilt test or ATP test. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 587-593.
 177. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al. Lack of correlation between the responses to Tilt Testing and Adenosine Triphosphate Test and the mechanism of spontaneous neurally-mediated syncope *Eur Heart J*. 2006; 27: 2232-2239.
 178. Thaulow E, Webb G, Hoffman A, et al. Task Force on the management of grown up congenital heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1035-1084.
 179. Walsh EP, Cecchin F: Recent advances in pacemaker and implantable defibrillator therapy for young patients. *Curr Opin Cardiol*. 2004; 19: 91-96.
 180. Berul C, Cecchin F: Indications and techniques of pediatric cardiac pacing. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003; 1: 165-176.
 181. Flinn CJ, Wolff GS, Dick M, et al. Cardiac rhythm after the Mustard operation for complete transposition of the great arteries. *N Engl J Med*. 1984; 310: 1635-1638.
 182. Yabek SM, Jarmakani JM: Sinus node dysfunction in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics* 1978; 61: 593-598.
 183. Kavey RE, Gaum WE, Byrum CJ, Smith FC, Kveselis DA: Loss of sinus rhythm after total cavopulmonary connection. *Circulation* 1995; 92: II304-308.
 184. Rein AJ, Simcha A, Ludomirsky A, et al. Symptomatic sinus bradycardia in infants with structurally normal hearts. *J Pediatr*. 1985; 107: 724-727.
 185. Kay R, Estioko M, Wiener I: Primary sick sinus syndrome as an indication for chronic pacemaker therapy in young adults: incidence, clinical features, and long-term evaluation. *Am Heart J*. 1982; 103: 338-342.

186. Mackintosh AF: Sinoatrial disease in young people. *Br Heart J*. 1981; 45: 62-66.
187. Stephenson EA, Casavant D, Tuzi J, et al. Efficacy of atrial antitachycardia pacing using the Medtronic AT500 pacemaker in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 871-876.
188. Michaelsson M, Engle MA: Congenital complete heart block: An international study of the natural history. *Cardiovasc Clin*. 1972; 4: 85-101.
189. Anderson RH, Wenick, ACG, et al. Congenitally complete heart block: Developmental aspects. *Circulation*. 1977; 56: 90-101.
190. Jaeggi, ET, Hamilton, et al. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 130-137.
191. Odemuyiwa O, Camm AJ. Prophylactic pacing for prevention of sudden death in congenital heart block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1992; 15 (part I): 1526-1530.
192. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation*. 1995; 92: 442-449.
193. Michaelsson M, Riesenfeld T, Jonzon A. Natural history of congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997; 20: 2098-2101.
194. Breur JM, Udink ten Cate FE, Kapusta L, et al. Pacemaker therapy in isolated congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002; 25: 1685-1691.
195. Balmer C, Fasnacht M, Rahn M, et al. Long-term follow up of children with congenital complete atrioventricular block and the impact of pacemaker therapy. *Europace*. 2002; 4: 345-349.
196. Dewey RC, Capeless MA, Levy AM: Use of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify high-risk patients with congenital complete heart block. *N Engl J Med*. 1987; 316: 835-839.
197. Pinsky WW, Gillette PC, Garson A JR, et al. Diagnosis, management, and long-term results of patients with congenital complete atrioventricular block. *Pediatrics*. 1982; 69: 728-733.
198. Villain E, Coatsedoat-Chalumeau N, Marijon E, et al. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1682-1687.
199. Bruckheimer E, Berul C, Kopf GS, et al. Late recovery of surgically-induced atrioventricular block in patients with congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol*. 2002; 6: 191-197.
200. Gross GJ, Chiu CC, Hamilton RM, et al. Natural history of postoperative heart block in congenital heart disease: Implications for pacing intervention. *Heart Rhythm*. 2006; 3: 601-604.
201. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001; 22: 1374-1450.
202. Dorostkar PC, Eldar M, Belhassen B, et al. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blocker and continuous pacing. *Circulation*. 1999; 100: 2431-2436.
203. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1064-1108.
204. Walker F, Siu SC, Woods S, et al. Long-term outcomes of cardiac pacing in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1894-1901.
205. Sachweh JS, Vazquez-Jimenez JF, Schondube FA, et al. Twenty years experience with pediatric pacing: epicardial and transvenous stimulation. *Eur J Cardio-Thor Surg*. 2000; 17: 455-461.
206. Udink ten Cate F, Breur J, Boramanand N, et al. Endocardial and epicardial steroid lead pacing in the neonatal and paediatric age group. *Heart* 2002; 88: 392-396.
207. Fortescue EB, Berul CI, Cecchin F, et al. Patient, procedural, and hardware factors associated with pacemaker lead failure in pediatrics and congenital heart disease. *Heart Rhythm*. 2004; 1: 150-159.
208. Silvetti MS, Drago F, Grutter G, et al. Twenty years of paediatric cardiac pacing: 515 pacemakers and 480 leads implanted in 292 patients. *Europace*. 2006; 8: 530-536.
209. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation*. 2004; 110: 3766-3772.
210. Cohen MI, Buck K, Tanel R, et al. Capture management efficacy in children and young adults with endocardial and unipolar epicardial systems. *Europace*. 2004; 6: 248-255.
211. Janousek J, Tomek V, Chaloupecky VA, et al. Cardiac resynchronization therapy: a novel adjunct to treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1927-1931.
212. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 2277-2283.
213. Moak JP, Hasbani K, Ramwell C, et al. Dilated cardiomyopathy following right ventricular pacing for AV block in young patients: Resolution after upgrading to biventricular pacing systems. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17: 1068-1071.
214. Miyomato Y, Curtiss E, Kormos R, et al. Bradyarrhythmias after heart transplantation. *Circulation*. 1990; 82 (Suppl IV): 313-317.
215. DiBiase A, Tse TM, Schnittger I, et al. Frequency and mechanism of bradycardia in cardiac transplant recipients and need for pacemakers. *Am J Cardiol*. 1991; 67: 1385-1389.
216. Jacquet L, Ziady G, Stein K, et al. Cardiac rhythm disturbances early after orthotopic heart transplantation: Prevalence and clinical importance of the observed arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16: 832-837.
217. Holt ND, McComb JM. Cardiac transplantation and pacemakers: When and what to implant? *CEPR* 2002; 6: 140-151.
218. Parry G, Holt ND, Dark JH, et al. Declining need for pacemaker implantation after cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998; 21: 2350-2352.
219. Melton IC, Gilligan DM, Wood MA, et al. Optimal cardiac pacing after heart transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999; 22: 1510-1527.
220. Scott CD, Dark JH, McComb JM. Evolution of the chronotropic response to exercise after cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 1995; 76: 1292-1296.
221. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997; 336: 775-785.
222. Hassenstein P, Wolter HH. Therapeutische Beherrschung einer bedrohlichen Situation bei der ideopathischen hypertrophischen Subaortenstenose. *Verh Dtsh Ges Kreisl*. 1967; 33: 242-246.

223. Rothlin M, Mocetti T. Beeinflussung der muskulären Subaortenstenose durch intraventrikuläre Reizausbretung. *Verh Dtsh Ges Kreisl.* 1967; 27: 411-415.
224. Gilgenkrantz JM, Cherrier F, Petitier H, et al. Cardiomyopathie obstructive du ventricule gauche avec bloc auriculo-ventriculaire complet. *Arch Mal Coeur.* 1968; 60: 439-453.
225. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L: Effects of dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet.* 1992; 339: 1318-1323.
226. Prinzen FW, van Oosterhout MFM, Delhaas T, et al. Epicardial ventricular pacing at physiological heart rate leads to asymmetrical changes in left ventricular wall thickness. *Eur Heart J.* 1994; 15 (Suppl): 76.
227. Pak PH, Maughan L, Baughman KL, et al. Mechanism of acute mechanical benefit from VDD pacing in hypertrophied heart similarity of responses in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease. *Circulation.* 1998; 98: 242-248.
228. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T, et al. The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation. *Eur Heart J.* 1992; 13: 535-543.
229. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T, et al. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol.* 1990; 258: H300-308.
230. Posma J, Blanksma P, Van der Wall E, et al. Effects of permanent dual chamber pacing on myocardial perfusion in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 1996; 76: 358-362.
231. Pavin D, De Place H, Le Breton H, et al. Effects of permanent dual chamber pacing on mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1999; 20: 203-210.
232. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM, et al. Effect of dual chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 421-430.
233. Betocchi S, Bonow BO, Bacharach SL, et al. Isovolumic relaxation period in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7: 74-81.
234. Betocchi S, Losi MA, Piscione T, et al. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 498-502.
235. Watanabe K, Sekiya M, Ikeda S, et al. Subacute and chronic effects of DDD pacing on left ventricular diastolic function in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J.* 2001; 65: 283-288.
236. Betocchi S, Elliott PM, Bruguori C, et al. Dual chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy: Long term effects on diastolic function. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25: 1433-1440.
237. Gadler F, Linde C, Ryden L. Rapid return of left ventricular outflow tract obstruction and symptoms following cessation of long-term atrioventricular synchronous pacing for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 553-557.
238. Patel P, Hussain W, Linde C, et al. Pacing increases Connexin 43 expression in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2004; 1: S 22.
239. McDonald K, McWilliamas E, O'Keeffe B, et al. Functional assessment of patients treated with permanent dual chamber pacing as a primary treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1988; 9: 893-898.
240. Fananapazir L, Cannon RO, Tripodi D, et al. Impact of dual chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and adrenergic blocker therapy. *Circulation.* 1992; 85: 2149-2161.
241. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, et al. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1994; 90: 2731-2741.
242. Kappenberger L, Linde C, Daubert JC, et al. and the Pacing In Cardiomyopathy (PIC) Study Group: Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy - a randomised crossover study. *Eur Heart J.* 1997; 18: 1249-1256.
243. Kappenberger LJ, Linde C, Jeanrenaud X, et al. and the Pacing In Cardiomyopathy (PIC) Study Group: Clinical progress after randomised on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Europace.* 1999; 1: 77-84.
244. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al. for the M-PATHY Study Investigators: Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1999; 99: 2927-2933.
245. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, et al. Dual chamber pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy; a randomised double-blind crossover study. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 435-441.
246. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, et al. Does pacemaker implantation carry a placebo effect? *Am J Cardiol.* 1999; 83: 903-907.
247. Gadler F, Linde C, Kappenberger L, et al. Significant improvement in quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1999; 20: 1044-1050.
248. Gadler F, Linde C, Juhlin-Dannfelt A, Ribeiro A, Ryden L. Long term effects of dual chamber pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy with out outflow obstruction at rest. *Eur Heart J.* 1997; 18: 636-642.
249. Gadler F, Linde C, Juhlin-Dannfelt A, et al. Influence of right ventricular pacing site on left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 1219-1224.
250. Gras D, De Place H, Le Breton H, et al. L'importance du synchronisme auriculo-ventriculaire dans la cardiomyopathie hypertrophique obstructive traitée par stimulation cardiaque. *Arch Mal Coeur.* 1995; 88: 215-223.
251. Jeanrenaud X, Schlapper J, Froomer M, et al. Dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: beneficial effect of AV nodal ablation of optimal left ventricular capture and filling. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997; 20: 293-300.
252. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson G, Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison of objective hemodynamic and exercise end points. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 191-196.
253. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29; 328: 1230-1235.

254. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 19-25.
255. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, et al. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 81-86.
256. Nadar S, Prasad N, Taylor RS, Lip GY. Positive pressure ventilation in the management of acute and chronic cardiac failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2005; 99: 171-85.
257. Garrigue S, Bordier P, Jais P, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med.* 2002; 346: 404-412.
258. Simantirakis EN, Schiza SE, Chrysostomakis SI, et al. Atrial overdrive pacing for the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2568-2577.
259. Pepin J-L, Defaye P, Garrigue S, et al. Overdrive atrial pacing does not improve obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 2005; 25: 343-347.
260. Luthje L, Unterberg-Buchwald C, Dajani D, et al. Atrial overdrive pacing in patients with sleep apnea with implanted pacemaker. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 118-122.
261. Unterberg C, Luthje L, Szych J, Vollmann D, Hasenfuss G, Andreas S. Atrial overdrive pacing compared to CPAP in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Heart J.* 2005; 26: 2658-2675.
262. Krahn AD, Yee R, Erickson MK, et al. Physiologic pacing in patients with obstructive sleep apnea: a prospective, randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 379-383.
263. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 68-71.
264. Skobel EC, Sinha AM, Norra C, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on sleep quality, quality of life, and symptomatic depression in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Breath.* 2005; 9: 159-166.
265. Vagnini FJ, Gourin A, Antell HI, et al. Implantation sites of cardiac pacemaker electrodes and myocardial contractility. *Ann Thorac Surg.* 1967; 4: 431-439.
266. Tyers GF: Comparison of the effect on cardiac function of single-site and simultaneous multiple-site ventricular stimulation after A-V block. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1970; 59: 211-217.
267. Gibson DG, Chamberlain DA, Coltart DJ, et al. Effect of changes in ventricular activation on cardiac haemodynamics in man. Comparison of right ventricular, left ventricular, and simultaneous pacing of both ventricles. *Br Heart J.* 1971; 33: 397-400.
268. De Teresa E, Chamoro JL, Pupon A. An even more physiological pacing: changing the sequence of ventricular activation, in E Steinbach (ed.): *Proceedings of the VIIth World Congress on Cardiac Pacing.* Vienna, Austria, 1983; pp: 95-100.
269. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 1974-1979.
270. Bakker P, Meijburg H, De Vries JW, et al. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Cardiol.* 2000; 4: 395-404
271. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Hogg KJ, McMurray JJV; Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J* 2006; 27: 1270-1281
272. Vernooy K, Verbeek XAAM, Peschar M, et al. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J* 2005; 26: 91-98.
273. Spragg DD, Leclercq, Loghmani M, et al. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation* 2003; 108: 929-932.
274. Nowak B, Sinha A, Schaefer W, et al. Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1523-1528.
275. Ukkonen H, Beanlands R, Burwash I, et al. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation.* 2003; 107: 28-31.
276. Sundell J, Engblom E, Koistinen J, et al. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1027-1033.
277. Alonso C, Leclercq C, Victor F, et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1417-1421.
278. Leclercq C, Cazeau S, Ritter P, et al. A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. *Am Heart J.* 2000; 140: 862-870.
279. Ricci R, Ansalone G, Tosacano S, et al. Cardiac resynchronization: materials, technique, and results. The InSync Italian Registry. *Eur Heart J.* 2000; 2: J6-15.
280. Gras D, Leclercq C, Tang AS, et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4: 311-320.
281. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001; 344: 873-880.
282. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1845-1853.
283. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of haemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026-2033.
284. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 2109-2116.
285. Higgins S, Hummel J, Niazi I, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1454-1459.
286. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-2694.
287. Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al. Multicenter

- InSync ICD II Study Group: Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 2864-2868.
288. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2140-2150.
 289. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure (the CARDiac REsynchronization-Heart Failure [CARE-HF] Trial). *N Engl J Med*. 2005; 352: 1539-1549.
 290. Bradley D, Bradley E, Baughmann, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. *JAMA*. 2003; 289: 730-740.
 291. Mc Alister EA, Ezekowitz JA, Wiebe N, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 381-390.
 292. Freemantle N, Tharmanathan P, Calvert MJ, Abraham WT, Ghosh J, Cleland JGF. Cardiac resynchronization for patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Failure*. 2006; 8: 433-440.
 293. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUSTIC study. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 111-118.
 294. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [The Cardiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1928-1932.
 295. Duncan A, Wait D, Gibson D, et al. Left ventricular remodeling and hemodynamic effects of multisite pacing in patients with left systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC trial. *Eur Heart J*. 2003; 24: 430-441.
 296. Stellbrink C, Breithardt O, Franke A. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1957-1965.
 297. St John Sutton M, Plappert T, Abraham W, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 1985-1990.
 298. Feldman AM, de Lissovoy G, De Marco T, et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in Heart failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2311-2321.
 299. Calvert M, Freemantle N, Yao G, et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2681-2688.
 300. Yao GL, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J*. 2007; 28: 42-51.
 301. Leclercq C, Hare J: Ventricular resynchronization. Current state of the art. *Circulation*. 2004; 10: 296-299.
 302. Bleeker G, Schalij, Molhoek S, et al. Frequency of left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and a narrow QRS complex. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 140-142.
 303. Ghio S, Constantin C, Klersy C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J*. 2004; 25: 571-578.
 304. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 248-256.
 305. Cheuk-Man Yu, Yat-Sun Chan, Qing Zhang, et al. Benefits of Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure Patients With Narrow QRS Complexes and Coexisting Systolic Asynchrony by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2251-2257.
 306. Achilli A, Sassara M, Ficili S, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and narrow QRS. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 2117-2124.
 307. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in patients with a narrow QRS. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; 26: 169-174.
 308. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2243-50.
 309. Daubert JC: Atrial fibrillation and heart failure: a mutually noxious association. *Europace*. 2004; 5: S1-4.
 310. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002; 143: 398-405.
 311. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2002; 23: 1780-1787.
 312. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: The importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 734-743.
 313. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007; 30 Suppl 1: S23-30.
 314. Brignole F, Gammage M, Puggioni E, et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005; 7: 712-722.
 315. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. PAVE Study Group: Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electro-physiol*. 2005; 16: 1160-1165.
 316. Packer M. Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail*. 2001; 7: 176-182.
 317. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling: concept and clinical implications. A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 569-582.
 318. Janousek J, Vojtovic P, Hucin B, et al. Resynchronization

- pacing is a useful adjunct to the management of acute heart failure after surgery for congenital heart defects. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 145-152.
319. Zimmerman FJ, Starr JP, Koenig PR, Smith P, Hijazi ZM, Bacha EA. Acute hemodynamic benefit of multisite ventricular pacing after congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75: 1775-1780.
 320. Pham PP, Balaji S, Shen I, Ungerleider R, Li X, Sahn DJ. Impact of conventional versus biventricular pacing on hemodynamics and tissue Doppler imaging indexes of resynchronization postoperatively in children with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 2284-2289.
 321. Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, Hanley FL, Van Hare GF, Rosenthal DN. Electrical Resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. *Circulation* 2003; 107: 2287-2289.
 322. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation.* 2006; 114: e385-484.
 323. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl Med.* 1996; 335: 1933-1940.
 324. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1882-1890.
 325. Moss AJ, Zareba W, Hall JW, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002; 346: 877-883.
 326. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005; 352: 225-237.
 327. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2151-2158.
 328. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic non-sustained ventricular tachycardia – AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1707-1712.
 329. Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation.* 2002; 105: 1453-1458.
 330. Rivero-Ayerza M, Theuns D, Garcia-garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur H J.* 2006; 27: 2682-2688.
 331. Auricchio A, Metra M, Gasparini M, et al. for the Multicenter Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 232-238.
 332. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, et al. Comparison of 1 year effects of left ventricular and biventricular pacing in heart failure patients with ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the BELIEVE (Bi vs left ventricular pacing: An international pilot evaluation on heart failure patients with ventricular arrhythmias) multi-center prospective randomized pilot study. *Am Heart J.* 2006, 152: 155.e 1-7.
 333. Touiza A, Etienne Y, Gilard M, et al. Long-term left ventricular pacing: assessment and comparison with biventricular pacing in patients with severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 1966-1970.
 334. Blanc JJ, Bertault-Valls V, Fatemi M, et al. Midterm benefits of left univentricular pacing in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 2004; 109: 1741-1744.
 335. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure. Results of an acute hemodynamic study. *Circulation.* 1997; 96: 3273-3277.
 336. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Left ventricular stimulation in treatment of heart failure. *Presse Med.* 2000; 29: 1788-1792.
 337. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al. Dual-chamber or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002; 288: 3115-23.
 338. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA et al. Adverse effect of ventricular pacing in heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation.* 2003; 107: 2932-2937.
 339. Ritter P, Padeletti L, Gillio-Meina L, Gaggini G. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Europace.* 1999; 1: 126-130.
 340. Verbeek XA, Vernooij K, Peschar M, et al. Intraventricular resynchronization for optimal left ventricular function during pacing in experimental left bundle-branch block. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 558-567.
 341. Parreira L, Santos JF, Madeira J, et al. Cardiac resynchronization therapy with sequential biventricular pacing: impact of echocardiography guided VV delay optimisation on acute results. *Rev Port Cardiol.* 2005; 24: 1355-1365.
 342. Bernstein AD, Irwin ME, Parsonnet V. Antibradycardia-pacemaker follow-up: effectiveness, needs, and resources. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994; 17: 1714-1729.
 343. Sutton R. Guidelines for pacemaker follow up. Report of a British Pacing and Electrophysiology Group (BPEG) policy conference on pacemaker follow up. *Heart* 1996; 76: 458-460.
 344. Petch M. Driving and heart disease. *Eur Heart J.* 1998; 19: 1165-1177.
 345. Pinski SL, Trohman RG. Interferences in implantable cardiac devices, Part I. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25: 1367-1381.
 346. Niehaus M, Tebbenjohanns J. Electromagnetic interference in patients with implanted pacemakers or cardioverter-defibrillators. *Heart* 2001; 86: 246-248
 347. Hayes DL, Wang PJ, Reynolds DW, et al. Interference with cardiac pacemakers by cellular telephones. *N. Engl J Med.* 1997; 336: 1473-1479.
 348. Pinski SL, Trohman RG. Interferences in implantable cardiac devices, Part II. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25: 1496-1509.
 349. Prasad SK, Pennell DJ. Safety of cardiovascular magnetic resonance in patients with cardiovascular implants and devices. *Heart* 2004; 90: 1241-1244.

350. Hayes DL, Strathmore NF. Electromagnetic interference with implantable devices. In: Elenbogen KA, Kay GN, Wilkoff BL. *Clinical Cardiac Pacing and Defibrillation*, 2nd edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2000: 939-52.
351. Atlee JL, Bernstein AD. Cardiac rhythm management devices (part II): perioperative management. *Anesthesiology*. 2001; 95: 1492-1506.
352. Pfeiffer D, Tebbenjohanns J, Schumacher B, Jung W, Luderitz B. Pacemaker function during radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995; 18: 1037-1044.
353. Langberg J, Abber J, Thuroff JW, Griffin JC. The effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on pacemaker function. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1987; 10: 1142-1146.
354. Achenbach S, Moshage W, Diem B, Bieberle T, Schibgilla V, Bachmann K. Effects of magnetic resonance imaging on cardiac pacemaker and electrodes. *Am Heart J*. 1997; 134: 467-473.
355. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines American College of Cardiology/American Heart Association/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee: ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002; 13: 1183-1199.
356. Hayes DL, Naccarelli GV, Furman S, et al. Report of the NASPE Policy Conference training requirements for permanent pacemaker selection, implantation, and follow-up. North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994; 17: 6-12.
357. Rouleau F, Merheb M, Geffroy S, et al. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001; 24: 1500-1506.
358. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1615-1622.
359. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 723-730.
360. Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP, et al. Study Group: Pacing Therapies for Congestive Heart Failure. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 536-545.
361. Yu CM, Fung WH, Lin H, et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 684-688.
362. Breithardt OA, Stellbrink C, Herbots L, et al. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 486-494.
363. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1834-1840.
364. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation*. 2004; 109: 978-983.
365. Gorcsan J III, Kanzaki H, Bazaz R, et al. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 1178-1181.
366. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2004; 110: 66-73.
367. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 2157-2165.
368. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005; 112: 1580-1586.
369. Marcus GM, Rose E, Vilorio EM, et al. Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 2208-2214.
370. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, et al. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 766-775.
371. Ingle L, Shelton RJ, Rigby AS, Nabb S, Clark AL, Cleland JG. The reproducibility and sensitivity of the 6-min walk test in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1742-51.
372. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN: Patients' self assessment of their congestive heart failure Content, reliability and validity of a new measure- The Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Heart Fail*. 1987; 3: 198-207.
373. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group: Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation*. 2001; 104: 3026-3029.
374. Bernstein AD, Irwin ME, Parsonnet V, et al. Report of the NASPE Policy Conference on antibradycardia pacemaker follow-up: effectiveness, needs, and resources. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994; 17: 1714-1729.
375. Levine PA, Belott PH, Bilitch M, et al. Recommendations of the NASPE policy conference on pacemaker programmability and follow-up programs. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1983; 6: 1222-1223.
376. Levine PA: Proceedings of the policy conference of the North American Society of Pacing and Electrophysiology on programmability and pacemaker follow-up programs. *Clin Prog Pacing Electrophysiol* 1984; 2: 145-191.
377. Fraser J, Gillis A, Irwin M, et al. Guidelines for Pacemaker Follow-up in Canada: A Consensus Statement of the Canadian Working Group on Cardiac Pacing. *Can J Cardiol*. 2000; 16: 355-376.
378. Adamson PB, Smith AL, Abraham WL, et al. Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure. Prognostic value of heart failure variability measured by an implanted cardiac resynchronization device. *Circulation*. 2004; 110: 2389-2394.
379. Fantoni C, Raffa S, Regoli F, et al. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate profile and heart rate vari-

- ability of patients with moderate to severe heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1875-1882.
380. Yu CM, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: Correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation.* 2005; 112: 841-848.
381. Kindermann M, Frohlig G, Doerr T, et al. Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: mitral valve Doppler versus impedance. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997; 20: 2453-2462.
382. Bradley K, Desai A, Coman J, et al. Long term retention of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 72-77.
383. Gras D, Böcker D, Lunati M, et al. on behalf of The CARE-HF Study Steering Committee and Investigators. Implantation of cardiac resynchronization therapy systems in the CARE-HF trial: Procedural success rate and safety. *Europace.* 2007; in press.
384. Chauvin M, Cazeau S, Frank R, et al. Recommendations from the French Cardiology Society concerning the competence, performance and the environment required for the implantation and surveillance of pacemakers. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2006; 99: 275-278.