

Wytyczne ESC dotyczące stymulacji serca i terapii resynchronizującej w 2013 roku

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw stymulacji serca i terapii resynchronizującej we współpracy z *European Heart Rhythm Association* (EHRA)

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Michele Brignole, przewodniczący (Włochy)*, Angelo Auricchio (Szwajcaria), Gonzalo Baron-Esquivias (Hiszpania), Pierre Bordachar (Francja), Giuseppe Boriani (Włochy), Ole-A Breithardt (Niemcy), John Cleland (Wielka Brytania), Jean-Claude Deharo (Francja), Victoria Delgado (Holandia), Perry M. Elliott (Wielka Brytania), Bulent Gorenek (Turcja), Carsten W. Israel (Niemcy), Christophe Leclercq (Francja), Cecilia Linde (Szwecja), Lluís Mont (Hiszpania), Luigi Padeletti (Włochy), Richard Sutton (Wielka Brytania), Panos E. Vardas (Grecja)

Komisja Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw Zaleceń dotyczących Wytycznych Postępowania (ESC CPG, *European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines*): Jose Luis Zamorano, przewodniczący (Hiszpania), Stephan Achenbach (Niemcy), Helmut Baumgartner (Niemcy), Jeroen J. Bax (Holandia), Héctor Bueno (Hiszpania), Veronica Dean (Francja), Christi Deaton (Wielka Brytania), Cetin Erol (Turcja), Robert Fagart (Belgia), Roberto Ferrari (Włochy), David Hasdai (Izrael), Arno W. Hoes (Holandia), Paulus Kirchhof (Niemcy/Wielka Brytania), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ales Linhart (Czechy), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Massimo F. Piepoli (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Per Anton Sirnes (Norwegia), Juan Luis Tamargo (Hiszpania), Michał Tendera (Polska), Adam Torbicki (Polska), William Wijns (Belgia), Stephan Windecker (Szwajcaria)

Recenzenci: Paulus Kirchhof, koordynator recenzentów z ramienia CPG (Niemcy/Wielka Brytania), Carina Blomstrom-Lundquist, koordynator recenzentów z ramienia CPG (Szwecja), Luigi P. Badano (Włochy), Farid Aliyev (Azerbejdżan), Dietmar Bänsch (Niemcy), Helmut Baumgartner (Niemcy), Walid Bsata (Syria), Peter Buser (Szwajcaria), Philippe Charron (Francja), Jean-Claude Daubert (Francja), Dan Dobreanu (Rumunia), Svein Faerstrand (Norwegia), David Hasdai (Izrael), Arno W. Hoes (Holandia), Jean-Yves Le Heuzey (Francja), Hercules Mavrakis (Grecja), Theresa McDonagh (Wielka Brytania), Jose Luis Merino (Hiszpania), Mostapha M. Nawar (Egipt), Jens Cosedis Nielsen (Dania), Burkert Pieske (Austria), Lidija Poposka (Macedonia), Frank Ruschitzka (Szwajcaria), Michał Tendera (Polska), Isabelle C. Van Gelder (Holandia), Carol M. Wilson (Irlandia)

Formularze dotyczące ewentualnego konfliktu interesów autorów i recenzentów są dostępne na stronie internetowej ESC (www.escardio.org/guidelines)

*Autor, do którego należy kierować korespondencję:

Michele Brignole, Department of Cardiology, Ospedali del Tigullio, Via Don Bobbio 25, IT-16033 Lavagna, (GE) Włochy, tel.: +39 018 532 9569, faks: +39 018 530 6506, e-mail: mbrignole@ASL4.liguria.it

W opracowaniu niniejszego dokumentu uczestniczyły również inne organizacje ESC:

Stowarzyszenia ESC: *European Cardiovascular Care Association* (ACCA), *Heart Failure Association* (HFA), *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI)

Grupy Robocze ESC: *Myocardial and Pericardial Diseases*

Rady ESC: *Cardiology Practice*

Niniejsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego w celach edukacyjnych. Nie zezwala się na ich wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część wytycznych ESC nie może być przetłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa *Oxford University Press*, wydawcy czasopisma *European Heart Journal*, które w imieniu ESC udziela takiego zezwolenia.

Oświadczenie: Wytyczne ESC reprezentują stanowiska ESC oraz EACTS i powstały po dokładnej ocenie dowodów naukowych dostępnych w czasie, kiedy przygotowano niniejszy dokument. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej do pełnego korzystania z tych zaleceń w praktyce klinicznej. Jednak stosowanie się do wytycznych nie zwalnia pracowników opieki zdrowotnej z indywidualnej odpowiedzialności za podejmowanie właściwych decyzji dotyczących konkretnego pacjenta, po konsultacji z chorym i, kiedy jest to konieczne, z przedstawicielem prawnym lub opiekunem pacjenta. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania.

©The European Society of Cardiology 2013. Wszelkie prawa zastrzeżone. Prośby o zezwolenia na publikację i rozpowszechnianie prosimy kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com

Tłumaczenie: dr hab. n. med. Alicja Dąbrowska-Kugacka, lek. Michał Bohdan

Konsultacja tłumaczenia tab. 20: dr hab. n. med. Przemysław Mitkowski; poprawki redakcyjne do tłumaczenia: członkowie Kolegium Redakcyjnego „Kardiologii Polskiej”

Słowa kluczowe: stymulacja serca, terapia resynchronizująca, rozrusznik, niewydolność serca, omdlenie, migotanie przedsionków

Spis treści

Skróty i akronimy	S 135
Skróty	S 135
Akronimy badań klinicznych wymienionych w tekście głównym lub w tabelach	S 135
1. Przedmowa	S 136
2. Wskazania do stymulacji serca	S 137
2.1. Epidemiologia, przebieg naturalny, patofizjologia, klasyfikacja i rozpoznawanie bradyarytmii kwalifikujących się do stałej stymulacji serca	S 137
2.2. Uporczywa bradykardia	S 140
2.2.1. Wskazania do stymulacji serca	S 140
2.2.2. Wybór trybu stymulacji	S 141
2.3. Przejściowa (udokumentowana) bradykardia	S 145
2.3.1. Wskazania do stymulacji serca	S 145
2.3.2. Wybór trybu stymulacji	S 148
2.4. Podejrzenie (nieudokumentowane) bradykardii	S 148
2.4.1. Blok odnogi pęczka Hisa	S 148
2.4.2. Omdlenie odruchowe	S 151
2.4.3. Omdlenie o niewyjaśnionej etiologii (i upadek)	S 154
3. Wskazania do terapii resynchronizującej	S 155
3.1. Epidemiologia, rokowanie i patofizjologia niewydolności serca kwalifikującej się do zastosowania terapii resynchronizującej ...	S 155
3.2. Pacjenci z rytmem zatokowym	S 156
3.2.1. Wskazania do terapii resynchronizującej	S 156
3.2.1.1. Pacjenci w III–IV klasie czynnościowej <i>New York Heart Association</i> (NYHA) ...	S 156
3.2.1.2. Pacjenci w I–II klasie czynnościowej NYHA	S 156
3.2.1.3. Kwalifikacja pacjentów: znaczenie technik obrazowych w ocenie mechanicznej dyssynchronii serca w ramach doboru pacjentów do terapii resynchronizującej	S 160
3.2.2. Wybór trybu stymulacji (i optymalizacja terapii resynchronizującej)	S 161
3.3. Pacjenci z migotaniem przedsionków	S 164
3.3.1. Pacjenci z niewydolnością serca, szerokimi zespołami QRS i obniżoną frakcją wyrzutową	S 164
3.3.2. Pacjenci z nieodpowiednio kontrolowaną częstotliwością akcji serca, którzy są kandydatami do ablacji łącza przedsionkowo-komorowego	S 166
3.4. Pacjenci z niewydolnością serca i wskazaniami do wszczęcia rozrusznika	S 167
3.4.1. Pacjenci ze wskazaniami do ulepszenia rozrusznika lub wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora do urządzenia do terapii resynchronizującej	S 167
3.4.2. Terapia resynchronizująca <i>de novo</i> u pacjentów z konwencjonalnymi wskazaniami do stymulacji z powodu bradykardii	S 168
3.5. Zabezpieczenie kardiowerterem-defibrylatorem pacjentów zakwalifikowanych do terapii resynchronizującej	S 170
3.5.1. Korzyści z dołączenia terapii resynchronizującej u pacjentów ze wskazaniami do kardiowertera-defibrylatora	S 170
3.5.2. Korzyści z dołączenia kardiowertera-defibrylatora u pacjentów ze wskazaniami do terapii resynchronizującej	S 170
4. Wskazania do stymulacji serca w szczególnych sytuacjach	S 172
4.1. Stymulacja w ostrym zawałe serca	S 172
4.2. Stymulacja po operacji kardiologicznej, przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej i po przeszczepie serca	S 173
4.3. Stymulacja oraz terapia resynchronizująca u dzieci i u chorych z wrodzoną wadą serca	S 174
4.4. Stymulacja w kardiomiopatii przerostowej	S 176
4.5. Stymulacja w rzadkich chorobach	S 177
4.5.1. Zespół długiego QT	S 178
4.5.2. Dystrofie mięśniowe	S 178
4.5.3. Cytopatie mitochondrialne	S 179
4.5.4. Zaburzenia metaboliczne	S 179
4.6. Stymulacja serca u kobiet w ciąży	S 179
4.7. Stymulacja w bloku przedsionkowo-komorowym I stopnia (ze wskazań hemodynamicznych)	S 180
4.8. Algorytmy dotyczące prewencji i przerywania arytmii przedsionkowych za pomocą stymulacji	S 180
5. Powikłania związane z implantacją stymulatora i CRT	S 182
6. Postępowanie z urządzeniami	S 183
6.1. Alternatywne miejsca stymulacji prawej komory	S 183

6.2.	Ponowne wszczepienie rozrusznika lub zastosowanie terapii resynchronizującej po usunięciu urządzenia z powodu infekcji...S 183
6.3.	Rezonans magnetyczny u osób z wszczepionym urządzeniem kardiologicznym.....S 184
6.4.	Ratunkowa (przeżylna) czasowa stymulacja sercaS 186
6.5.	Zdalne monitorowanie arytmii i urządzeń kardiologicznychS 186
PiśmiennictwoS 187	

Skróty i akronimy

Skróty

6MWD	dystans 6-minutowego marszu
AF	migotanie przedsionków
AT	tachyarytmia przedsionkowa
ATP	stymulacja przeciwtachyarytmiczna
AV	przedsionkowo-komorowy
BBB	blok odnogi pęczka Hisa
BiV	stymulacja dwukomorowa
CHF	zastoinowa niewydolność serca
CI	przedział ufności
CPG	Komisja ESC do spraw Wytycznych Postępowania
CRT	terapia resynchronizująca
CRT-D	terapia resynchronizująca z funkcją defibrylatora
CRT-P	terapia resynchronizująca z funkcją stymulatora
CSS	zespół zatoki szynej
EF	frakcja wyrzutowa
EPS	badanie elektrofizjologiczne
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESV	objętość końcowoskurczowa
HCM	kardiomiopatia przerostowa
HF	niewydolność serca
HR	ryzyko względne
HV	odstęp HV
ICD	wszczepialny kardiowerter-defibrylator
ILR	wszczepialny rejestrator pętlowy
IVCD	opóźnienie międzykomorowe
LBBB	blok lewej odnogi pęczka Hisa
LV	lewa komora
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory
MRI	obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego
NYHA	New York Heart Association
PM	rozrusznik
OR	iloraz szans
QALY	liczba lat życia skorygowana jego jakością
RBBB	blok prawej odnogi pęczka Hisa
RCT	badanie z randomizacją
RV	prawa komora
SB	bradykardia zatokowa
SNRT	czas powrotu rytmu zatokowego

SR	rytm zatokowy
SSS	zespół chorej zatoki
TAVI	przeciecznikowa implantacja zastawki aortalnej
VT	częstoskurcz komorowy
VV	międzykomorowe (opóźnienie)

Akronimy badań klinicznych wymienionych w tekście głównym lub w tabelach

ADEPT	<i>ADvanced Elements of Pacing Randomized Controlled Trial</i>
ADOPT	<i>Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial</i>
AOPS	<i>Atrial Overdrive Pacing Study</i>
APAF	<i>Ablate and Pace in Atrial Fibrillation</i>
ASSERT	<i>ASymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial</i>
ATTEST	<i>Atrial Therapy Efficacy and Safety Trial</i>
AVAIL CLS/CRT	<i>AV Node Ablation with CLS and CRT Pacing Therapies for Treatment of AF trial</i>
B4	<i>Bradycardia detection in Bundle Branch Block</i>
BELIEVE	<i>Bi vs. Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias</i>
BIOPACE	<i>Biventricular pacing for atrioventricular block to prevent cardiac desynchronization</i>
BLOCK-HF	<i>Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block</i>
B-LEFT	<i>Biventricular versus LEFT Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients</i>
CARE-HF	<i>CArdiac RESynchronization in Heart Failure</i>
CLEAR	<i>CLinical Evaluation on Advanced Resynchronization</i>
COMBAT	<i>CONventional vs. Biventricular Pacing in Heart Failure and Bradyarrhythmia</i>
COMPANION	<i>COMparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure</i>
DANPACE	<i>DANish Multicenter Randomized Trial on Single Lead Atrial PACing vs. Dual Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome</i>
DECREASE-HF	<i>Device Evaluation of CONTAK RENEWAL 2 and EASYTRAK 2: Assessment of Safety and Effectiveness in Heart Failure</i>
FREEDOM	<i>Optimization Study Using the QuickOpt Method</i>
GREAT-ER-EARTH	<i>Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure in Patients with a QRS Duration GREATER Than 120 ms</i>
LESSER-EARTH	<i>Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure in Patients with a QRS Duration Lower Than 120 ms</i>
HOBIPACE	<i>HOmburg Biventricular PACing Evaluation</i>

IN-CHF	<i>Italian Network on Congestive Heart Failure</i>
ISSUE	<i>International Study on Syncope of Unexplained Etiology</i>
MADIT	<i>Multicenter Automatic Defibrillator Trial</i>
MIRACLE	<i>Multicenter InSync RANdomized CLinical Evaluation</i>
MOST	<i>MOde Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction</i>
MUSTIC	<i>MULTisite STimulation In Cardiomyopathies</i>
OPSITE	<i>Optimal Pacing SITE</i>
PACE	<i>Pacing to Avoid Cardiac Enlargement</i>
PAVE	<i>Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation</i>
PATH-CHF	<i>PACing THERAPIES in Congestive Heart Failure II Study Group</i>
PIPAF	<i>Pacing In Prevention of Atrial Fibrillation Study</i>
PIRAT	<i>Prevention of Immediate Reinitiation of Atrial Tachyarrhythmias</i>
POT	<i>Prevention Or Termination Study</i>
PREVENT-HF	<i>PREventing VENTricular Dysfunction in Pacemaker Patients Without Advanced Heart Failure</i>
PROSPECT	<i>PRedictors Of Response to Cardiac Resynchronization Therapy</i>
RAFT	<i>Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial</i>
RethinQ	<i>Cardiac RESynchronization THERAPY IN Patients with Heart Failure and Narrow QRS</i>
REVERSE	<i>RESynchronization reVERses Remodelling in Systolic left vENTricular dysfunction</i>
SAFARI	<i>Study of Atrial Fibrillation Reduction</i>
SCD Heft	<i>Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial</i>
SMART-AV	<i>SMARTDelay Determined AV Optimization: a Comparison with Other AV Delay Methods Used in Cardiac Resynchronization Therapy</i>
SYDIT	<i>Syncope Dlagnosis and Treatment</i>
SYNPACE	<i>Vasovagal SYNcope and PACing</i>
TARGET	<i>TARGETed Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy</i>
THEOPACE	<i>Effects of Oral THEOphylline and of Permanent PACemaker on the Symptoms and Complications of Sick Sinus Syndrome</i>
VASIS-PM	<i>VASovagal Syncope International Study in PaceMaker therapy</i>
V-HeFT	<i>Vasodilator in Heart Failure Trial</i>
VPSII	<i>Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II)</i>

Uzupełnienie

Dodatkowe pozycje piśmiennictwa są oznaczone w tekście głównym literą „w”. Można je znaleźć w załączniku internetowym wraz z 5 rycinami (1, 6, 7, 9, 11, 12) i 10 tabelami (3–5, 9, 11, 12, 19, 21–23). Są one dostępne na stronie ESC pod adresem: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/cardiac-pacing-and-cardiac-resynchronisation-therapy.aspx>.

1. Przedmowa

W wytycznych eksperci podsumowali i ocenili dostępne dane naukowe dotyczące konkretnego zagadnienia, aby ułatwić lekarzom prowadzącym wybór najlepszej strategii terapii dla każdego pacjenta cierpiącego na daną chorobę, z uwzględnieniem wpływu procedur diagnostycznych i terapeutycznych na wyniki leczenia oraz stosunku ich korzyści do ryzyka. Wytyczne nie zastępują podręczników, lecz są ich dopełnieniem i obejmują tematy podstawowe zatwierdzone przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC). Wytyczne i zalecenia mają pomóc lekarzom w podejmowaniu decyzji w codziennej praktyce zawodowej. Lekarz odpowiedzialny za terapię musi jednak sam dokonać ostatecznej oceny sposobu postępowania z danym pacjentem.

W ostatnich latach ESC oraz inne towarzystwa i organizacje opublikowały wiele wytycznych. Ze względu na ich wpływ na praktykę kliniczną opracowano kryteria jakości dotyczące procesu powstawania wytycznych, tak aby wszystkie były zrozumiałe dla osób z nich korzystających. Zalecenia dotyczące tworzenia i wydawania wytycznych znajdują się na stronie ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). W wytycznych ESC przedstawiono oficjalne stanowisko ESC na dany temat i są one regularnie aktualizowane.

Członkowie Grupy Roboczej zostali tak dobrani przez ESC, aby stanowili grupę reprezentatywną dla wszystkich lekarzy zajmujących się leczeniem chorób omawianych w wytycznych. Wybrani eksperci w określonej dziedzinie dokonali szczegółowego przeglądu opublikowanych danych naukowych dotyczących rozpoznawania, leczenia i/lub zapobiegania danemu schorzeniu zgodnie z zasadami ustalonymi przez Komisję ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG). Przeprowadzono krytyczną ocenę procedur diagnostycznych i terapeutycznych, uwzględniając stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści. Jeśli dostępne były odpowiednie dane, dokonywano oszacowania spodziewanych efektów zdrowotnych dla większych populacji pacjentów. Poziom wiarygodności dowodów i siłę zaleceń ustalano oraz stopniowano zgodnie z uprzednio opracowanymi schematami, które przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Eksperti należący do grupy tworzącej wytyczne i dokonujący przeglądu danych złożyli odpowiednie oświadczenia, uwzględniając w nich wszystkie swoje zależności, które

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne i skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziomy wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

mogłyby być postrzegane jako źródło rzeczywistych lub potencjalnych konfliktów interesów. Oświadczenia te znajdują się w jednym pliku i są dostępne na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Wszelkie zmiany w podanych oświadczeniach zachodzące w czasie powstawania wytycznych muszą być zgłaszane do ESC i na bieżąco uzupełniane. Raport Grupy Roboczej jest całkowicie finansowany ze środków ESC, bez jakiegokolwiek zaangażowania przemysłu farmaceutycznego i firm produkujących urządzenia medyczne.

Komisja ESC CPG nadzoruje i koordynuje proces przygotowania niniejszych wytycznych przez Grupy Robocze i grupy ekspertów. Komisja jest również odpowiedzialna za proces zaakceptowania wytycznych. Wytyczne ESC są poddawane wnikliwej ocenie CPG, jak również ekspertów niezwiązanych z ich tworzeniem. Po analizie dokument jest

zatwierdzany przez wszystkich członków Grupy Roboczej. Po ostatecznym zatwierdzeniu przez CPG wytyczne są publikowane w *European Heart Journal*.

Powstawanie wytycznych to proces polegający nie tylko na zebraniu najbardziej aktualnych danych klinicznych, lecz również na stworzeniu narzędzi edukacyjnych i programów ich rozpowszechniania. W celu udostępnienia wytycznych wyprodukowano wersje kieszonkowe, slajdy, broszury z kluczowymi informacjami oraz elektroniczne wersje wytycznych w formie aplikacji (np. do smartfona). Wytyczne prezentowane w ten sposób mają okrojony formę, dlatego w razie konieczności należy zawsze zapoznawać się z pełnym tekstem Zaleceń, który udostępniono nieodpłatnie na stronie internetowej ESC. Zachęca się Towarzystwa Narodowe ESC do zatwierdzenia, tłumaczenia i rozpowszechniania wytycznych ESC. Programy wdrożeniowe są niezbędne, ponieważ wykazano, że staranne stosowanie się do wytycznych może korzystnie wpływać na poprawę rokowania pacjentów w danej chorobie.

Badania i rejestry są niezbędne do oceny zastosowania wytycznych w codziennej praktyce. Stanowią one element całości, która obejmuje etap badań klinicznych, tworzenia wytycznych i wprowadzania ich do praktyki klinicznej.

Wytyczne nie zwalniają od osobistej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej w zakresie podejmowania właściwych decyzji dotyczących poszczególnych pacjentów, po uwzględnieniu ich opinii i, w razie konieczności, opinii ich faktycznych lub prawnych opiekunów. Obowiązkiem pracowników opieki zdrowotnej jest weryfikacja zasad i aspektów prawnych dotyczących leków oraz urządzeń medycznych w momencie zlecenia ich zastosowania.

2. Wskazania do stymulacji serca

2.1. EPIDEMIOLOGIA, PRZEBIEG NATURALNY, PATOFIZJOLOGIA, KLASYFIKACJA I ROZPOZNAWANIE BRADYARYTMII I KWALIFIKUJĄCYCH SIĘ DO STAŁEJ STYMULACJI SERCA

Epidemiologia

Nieznana jest dokładna częstość występowania bradyarytmii wymagających stałej stymulacji serca, lecz w przybliżeniu można ją określić na podstawie analizy kilku dużych baz danych. Znaczna różnica w liczbie wszczepionych rozruszników (PM) pomiędzy poszczególnymi krajami w Europie może odzwierciedlać różnice demograficzne, lecz może także świadczyć o niedoborze urządzeń w niektórych państwach (Web ryc. 1) [w1, w2; patrz „Uzupełnienie” przed „Przedmową”]. Możliwe jest też, że część pacjentów, którzy otrzymują PM, nie spełnia obecnych kryteriów implantacji urządzenia. Niektóre narodowe rejestry zawierają więcej danych klinicznych na ten temat (Web tab. 3) [w3–w8].

Przebieg naturalny i rola stymulacji

Wiedza o przebiegu naturalnym ciężkich bradyarytmii pochodzi z bardzo starych badań przeprowadzonych na początku ery wszczepiania PM. Dlatego też w niektórych sytuacjach skuteczność stymulacji ocenia się w sposób intuicyjny zamiast na podstawie badań z randomizacją.

Blok przedsionkowo-komorowy

U pacjentów z nieleczonym blokiem przedsionkowo-komorowym (AV) dochodzi do zgonu nie tylko w przebiegu niewydolności serca (HF) wtórnej do niskiego rzutu serca, lecz także w wyniku nagłej śmierci sercowej spowodowanej przedłużoną asystolią lub tachyarytmią komorową indukowaną przez bradykardię. Mimo że nie przeprowadzono oficjalnych badań z randomizacją (RCT) w zakresie stymulacji serca w bloku AV, wiadomo na podstawie kilku badań obserwacyjnych, że stymulacja ta zapobiega nawrotom omdleń i poprawia przeżycie u dorosłych i dzieci (patrz część 4.3) [w9–w13].

U pacjentów z blokiem AV I stopnia i blokiem AV II stopnia typu 1 z wyraźnym wydłużeniem PR, na podstawie wyników niedużych badań bez grup kontrolnych, zasugerowano poprawę czynnościową i redukcję objawów z normalizacją odstępu PR dzięki zastosowaniu stymulacji dwujamowej (resynchronizacja AV) [w14–w16].

Dysfunkcja węzła zatokowego

Nie ma dowodów na to, że stymulacja serca wydłuża przeżycie u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego. Całkowite przeżycie i ryzyko nagłej śmierci sercowej u pacjentów z zespołem chorej zatoki (SSS), bez względu na objawy, są podobne jak w populacji ogólnej [1, w17, w18]. Jednak u pacjentów z SSS często występuje systemowa choroba zakrzepowo-zatorowa. Na podstawie przeglądu literatury [w18] stwierdzono, że zatorowość systemowa wystąpiła u 15,2% pacjentów z SSS bez stymulacji serca w porównaniu z 1,3% w grupie kontrolnej w podobnym wieku. Częstość występowania migotania przedsionków (AF) u pacjentów bez stymulacji wynosiła 8,2% przy początkowej diagnozie i wzrastała w dalszej obserwacji wynoszącej średnio 38 miesięcy do 15,8%. Nie ma badań z grupą kontrolną porównujących zdarzenia zatorowe u nieleczonych i leczonych pacjentów. W tym samym przeglądzie [w18] częstość występowania zatorowości u pacjentów z PM w trybie VVI wynosiła 12,3% i nie różniła się istotnie od częstości u nieleczonych pacjentów. W przeglądzie systematycznym dużych badań z randomizacją [2] stwierdzono istotne zmniejszenie częstości udarów mózgu (ryzyko względne [HR]: 0,81) i AF (HR: 0,80) dzięki zastosowaniu stymulacji przedsionków (AAI lub DDD) w porównaniu z stymulacją VVI. Efekty te były nawet bardziej wyrażone u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego niż u innych chorych, lecz nie wiązały się z poprawą przeżycia. Wyniki niedawno opublikowanego

badania DANPACE (*DANish Multicenter Randomized Trial on Single Lead Atrial PACing vs. Dual Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome*) wykazały, że stymulacja w trybie AAIR wiąże się z wyższą częstością występowania napadowego AF niż stymulacja w trybie DDDR [3].

Bradykardia spowodowana czynnikami zewnętrznymi (czynnościowa)

Rokowanie jest dobre — podobne do populacji ogólnej. Jedynym powodem zastosowania stymulacji serca jest zapobieganie urazom wynikającym z nawracających omdleń.

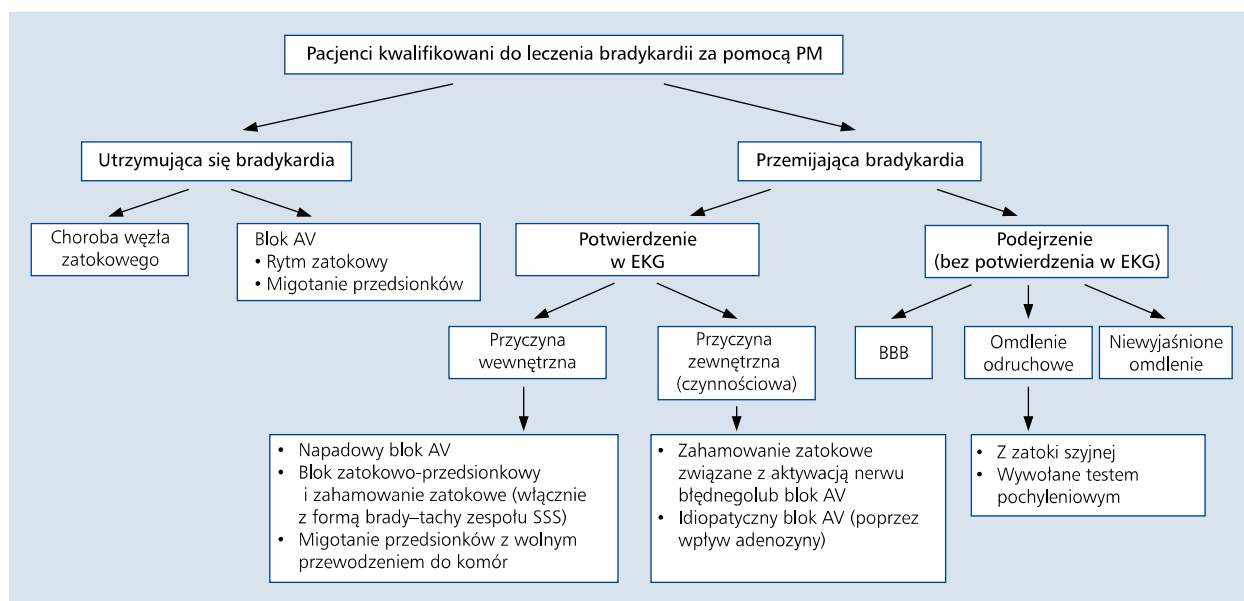
Patofizjologia i klasyfikacja

Istnieje wiele przyczyn występowania bradyarytmii wymagających stymulacji serca (Web tab. 4). Wczesna identyfikacja potencjalnie odwracalnej przyczyny stanowi pierwszy krok w procesie leczenia. Wśród przyczyn bradykardii u 277 pacjentów przyjętych w trybie pilnym na oddział ratunkowy z powodu niestabilnego stanu hemodynamicznego były m.in.: 1) niepożądane reakcje lekowe (21%); 2) ostra faza zawału serca (14%); 3) zatrucie (6%) i 4) zaburzenia elektrolitowe (4%) [w19].

W sytuacji gdy wykluczy się przejściową lub odwracalną przyczynę wolnej akcji serca, wskazania do stymulacji bardziej opierają się na ocenie nasilenia bradykardii niż jej etiologii. Ocena przebiegu klinicznego stanowi bardziej przydatny parametr doboru pacjentów do stałej stymulacji serca (ryc. 2) i zostanie omówiona w Wytycznych.

Głównym fizjologicznym efektem bradykardii jest zmniejszenie rzutu serca. Dopóki zmniejszona częstotliwość akcji serca jest kompensowana zmianą objętości wyrzutowej, pacjenci z ciężką bradykardią mogą nie odczuwać żadnych dolegliwości. Bloki AV I stopnia i AV II stopnia typu 1 z wydłużeniem PR (> 0,3 s) mogą powodować wystąpienie objawów. Dzieje się tak dlatego, że skurcz przedsionków zachodzi na bardzo wczesnym etapie rozkurczu, kosztem wczesnego napełniania rozkurczowego. Może również wystąpić rozkurczowa niedomykalność mitralna w okresie pomiędzy końcem napełniania przedsionkowego a początkiem skurczu komór (patrz część 4.8) [w14–w16].

Utrwalone postacie bradyarytmii są spowodowane wewnętrzną chorobą węzła zatokowego lub układu przewodzącego AV. Etiologia przemijających bradyarytmii może być trudna do ustalenia. Mechanizmy wewnętrzne (elektrofizjologiczne) obejmują: 1) przemijający/napadowy blok AV inicjowany przez przedwczesne pobudzenia przedsionkowe, z pęczka Hisa lub komorowe; 2) zwiększoną częstotliwość akcji serca (zależny od tachykardii blok AV); 3) zmniejszoną częstotliwość akcji serca (zależny od bradykardii blok AV) [w20, w 21] lub 4) blok zatokowo-predsionkowy po zakończeniu tachykardii w zespole bradykardia–tachykardia, który ujawnia zaburzenia automatyzmu w węźle zatokowo-predsionkowym [w22]. W przypadku gdy wymienione



Rycina 2. Klasyfikacja bradyarytmii na podstawie obrazu klinicznego; AV — przedsionkowo-komorowy; BBB — blok odnogi pęczka Hisa; EKG — elektrokardiogram; PM — rozrusznik serca; SSS — zespół chorej zatoki

cechy są nieobecne, zaburzenia autonomicznego układu nerwowego lub mechanizmy neurohumoralne, np. związane z metabolizmem adenozyzny, mogą tłumaczyć przemijającą, izolowaną bradykardię lub jej połączenie z zaburzeniami wewnętrznymi węzła zatokowego lub przewodzenia AV [4, w23, w24].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że uporczywa bradykardia jasno wskazuje na wewnętrzną przyczynę: blok AV lub SSS. Znaczenie przemijającej bradykardii jest mniej poznane. Wynika to ze zmiennego wpływu mechanizmów wewnętrznych i zewnętrznych. Często to samo zdarzenie (np. przejściowa bradykardia) może zostać zinterpretowana przez jednego lekarza jako pierwotna arytmia serca, a przez drugiego jako odruch „kardiodepresyjny”. Sprawę komplikuje fakt, że przemijająca bradykardia jest często tylko podejrzewana, lecz nieudokumentowana elektrokardiograficznie. Mechanizm odruchowy częściej bierze się pod uwagę, gdy przejściowa bradykardia nie jest udokumentowana. W sytuacji gdy bradykardia znajduje potwierdzenie elektrokardiograficzne, rozpoznaje się blok AV lub SSS.

Rozpoznanie

Bradykardia zatokowa (SB) i blok AV mogą nie powodować żadnych dolegliwości u ludzi młodych, zdrowych lub w trakcie snu. Natomiast pacjenci z utrwaloną lub często występującą bradyarytmią w wielu wypadkach mają objawy. Typowymi objawami utrzymującej się bradykardii są łatwa męczliwość, obniżona tolerancja wysiłku i cechy HF. Subtelne objawy obejmują: drażliwość, znużenie, niemożność koncentracji, apatię, zapominanie i zawroty głowy. Zawroty głowy, stan przedomdleniowy i omdlenie

są typowymi objawami ciężkich, przemijających postaci bradyarytmii i wynikają z nagłego zmniejszenia przepływu krwi w mózgu (Web tab. 5).

Rozpoznanie w przypadku utrzymującej się bradykardii ustala się na podstawie standardowego EKG. W przemijającej bradykardii oprócz standardowego EKG zastosowanie znajdują także monitorowanie ambulatoryjne EKG za pomocą metody Holtera lub wszczępienie rejestratora pętlowego (ILR). Jeśli podejrzewa się bradykardię, lecz nie jest ona udokumentowana, konieczne może być wykonanie testów prowokacyjnych lub badania elektrofizjologicznego (EPS) (ryc. 2).

Nie ma zdefiniowanej granicznej wartości akcji serca, poniżej której wskazane jest leczenie. W podejmowaniu decyzji o zastosowaniu stymulacji serca niezbędna jest ocena korelacji objawów z bradyarytmią. Ustalenie tego związku może sprawiać trudności u pacjentów z jednostkami chorobowymi, które wywołują objawy w odmiennym mechanizmie, np. HF i chorobą płuc. Inne częste dylematy pojawiają się u pacjentów z uporczywą bradykardią i przemijającymi objawami — np. z omdleniami przy łagodnej, utrzymującej się SB lub z utrwalonym AF i wolną akcją komór. U wybranych pacjentów z umiarkowaną SB wydłużony czas powrotu rytmu zatokowego (SNRT) w badaniu EPS wskazuje na prawdopodobny mechanizm bradyarytmiczny omdlenia [1]. Próba pozyskania EKG w trakcie omdlenia (związek objawów i arytmii) znajduje uzasadnienie (patrz dalej).

W sytuacji gdy podejrzewa się istnienie przejściowej bradykardii, lecz nie ma na to dowodów, należy potwierdzić rozpoznanie poprzez udokumentowanie zmian w EKG lub alternatywnie za pomocą testów laboratoryjnych [w25].

Tabela 6. Rozpoznawanie omdlenia spowodowanego bradyarytmią po początkowej ocenie: najbardziej przydatne testy

Strategia przedłużonego monitorowania elektrokardiograficznego	Strategia testów prowokacyjnych (laboratoryjnych)
• Holter	• Masaż zatoki szyjnej
• Zewnętrzny rejestrator pętłowy	• Test pochyleniowy
• Zdalne, telemetryczne monitorowanie chorych w domu	• Badanie elektrofizjologiczne
• Wszczepialny rejestrator pętłowy	• Próba wysiłkowa

Tabela 7. Proponowane metody monitorowania EKG w zależności od częstości objawów

Częstość objawów	Proponowana metoda monitorowania EKG
• Codziennie	• 24-godzinny Holter, monitorowanie telemetryczne w szpitalu
• Co 2–3 dni	• 48–72-godzinny Holter, monitorowanie telemetryczne w szpitalu
• Raz w tygodniu	• 7-dniowy Holter lub zewnętrzny rejestrator pętłowy
• Raz w miesiącu	• 14–30-dniowy zewnętrzny rejestrator pętłowy
• Rzadziej niż raz w miesiącu	• Wszczepialny rejestrator pętłowy

EKG — elektrokardiogram

W tabeli 6 przedstawiono najbardziej przydatne testy diagnostyczne.

- **Monitorowanie EKG:** Krótkotrwałe monitorowanie (metodą Holtera, za pomocą telemetrii i zewnętrznego rejestratora pętłowego) jest przydatne krótko po zdarzeniu wskaźnikowym u pacjentów, którzy mają bardzo częste nawroty objawów (przynajmniej raz w tygodniu). Ze względu na to, że większość pacjentów z omdleniem ma objawy w nieregularnych odstępach czasu, nawracające w ciągu miesięcy lub lat, do potwierdzenia rozpoznania często konieczne są ILR (tab. 7). Urządzenia te charakteryzuje diagnostyczna korzyść w postaci funkcji długiego monitorowania pacjenta. Aktuarna wydajność diagnostyczna urządzenia wynosi 43–50% po 2 latach i 80% po 4 latach [5, w26–w28].
- **Testy laboratoryjne:** Przypuszcza się, że prowokowane zaburzenia mają ten sam mechanizm co zdarzenia spontaniczne. Testy pochyleniowe i masaż zatoki szyjnej są wskazane w przypadku podejrzenia omdlenia odruchowego o nietypowej (niediagnostycznej) postaci klinicznej. Badanie EPS jest wskazane, gdy podejrzewa się omdlenie w przebiegu arytmii u pacjentów po przebytych zawale serca, z bradykardią zatokową, blokiem odnogi pęczka Hisa (BBB) lub nagłym i krótkim, nieudokumentowanym kołataniem serca. Testy wysiłkowe są wskazane u pacjentów, u których zdarzają się omdlenia w trakcie lub krótko po wysiłku. Ponieważ nierzadko testy te dają fałszywie dodatnie i ujemne wyniki, interpretacja odpowiedzi wymaga wiedzy o klinicznych warunkach, w jakich dochodzi do omdlenia. Znajomość rytmu i odpowiedzi hemodynamicznej w trakcie spontanicznego zdarzenia jest idealnym „złotym standardem” oceny pacjenta.

Strategia przedłużonego monitorowania zapewnia wiarygodne dowody o dużej klinicznej rzetelności, lecz często opóźnia rozpoznanie (i leczenie) przez długi czas, aż do momentu udokumentowania zdarzenia. W ten sposób nawracające zdarzenie może powodować uszkodzenie ciała lub nawet zgon. Z kolei strategia wykonywania testów laboratoryjnych umożliwia natychmiastowe rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia, lecz jej ograniczeniem jest znaczące ryzyko postawienia błędnej diagnozy.

2.2. UPORCZYWA BRADYKARDIA

W tej części omówiono nabytą bradykardię u dorosłych. W części 4.3 opisano bradykardię u dzieci i we wrodzonych wadach serca.

2.2.1. Wskazania do stymulacji serca

Choroba węzła zatokowego (Zalecenia 1, 2 i 3)

Wskazaniem do stymulacji serca w SB jest jedynie objawowa bradykardia. Objawy mogą być obecne w spoczynku, lecz zwykle pojawiają się w trakcie wysiłku fizycznego. Wpływ stymulacji serca na przebieg naturalny bradyarytmii został przeanalizowany w starych badaniach z randomizacją z początku ery PM. Zasugerowano w nich, że stymulacja serca powodowała redukcję objawów [6–9]. W jednym RCT [1] 107 pacjentów z objawową chorobą węzła zatokowego (średnia wieku: 73 ± 11 lat) randomizowano do grup: bez leczenia, z doustną teofiliną lub ze stymulatorem serca [stymulacja dwujamowa z funkcją adaptacji częstotliwości akcji serca do wysiłku (*rate responsive*)]. Okres obserwacji wyniósł średnio 19 ± 14 miesięcy. W trakcie obserwacji stwierdzono, że w grupie z PM rzadziej niż w pozostałych grupach występowały omdlenia i HF. W świetle obecnej

wiedzy stymulacja serca nie wydłuża przeżycia u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego. Dlatego też obecnie stosuje się stałą stymulację serca w celu złagodzenia objawów wynikających z bradykardii u pacjentów z chorobą węzła zatokowego. Nie zaleca się stymulacji serca w przypadku wykluczenia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy bradykardią a objawami.

Nawet jeśli jakość dowodów jest niska, istnieje silne przekonanie, że stymulacja serca u pacjentów z objawową chorobą węzła zatokowego powoduje redukcję objawów.

U wielu pacjentów przebieg kliniczny choroby węzła zatokowego bywa podstępny i trudno określić, czy objawy wiążą się z niewystarczającą odpowiedzią rytmu serca na wysiłek fizyczny w codziennym życiu. Próby wysiłkowe (z badaniem ergospirometrycznym włącznie) mogą być stosowane w celu oceny wydolności fizycznej. Nie ma jednak standardów dotyczących rozpoznawania niewydolności chronotropowej serca, gdyż zakres częstotliwości akcji serca u pacjentów w odpowiedzi na wysiłek fizyczny jest szeroki. Osłabienie odpowiedzi akcji serca na blokadę autonomiczną przy użyciu propranololu (0,2 mg/kg dożylnie), z następczym podaniem atropiny (0,04 mg/kg) może być przydatne w rzadkich przypadkach w celu identyfikacji pacjentów z niewydolnością chronotropową i odróżnienia postaci zewnętrznej od wewnętrznej dysfunkcji węzła zatokowego [w29].

Ze względu na niską jakość dowodów i znaczne różnice pomiędzy pacjentami, które utrudniają ustalenie istoty objawów, przydatność stymulacji serca u chorych z niewydolnością chronotropową jest niepewna, a decyzję należy podejmować po indywidualnej ocenie chorego.

W badaniu prospektywnym z grupą kontrolną [w30] porównano długoterminowe wyniki 470 pacjentów w wieku > 60 lat z bezobjawową SB (akcja serca < 55/min) z 2090 chorymi bez bradykardii. Podczas okresu obserwacji wynoszącego średnio 7,2 roku bardzo niewielu pacjentów w każdej z grup wymagało wszczęcia stymulatora (odpowiednio 9 i 5%). W wieloczynnikowej analizie wykazano, że pacjenci z bradykardią mieli niższą śmiertelność, co może świadczyć o ochronnym wpływie bradykardii. Niski wskaźnik implantacji, wynoszący < 1% rocznie, świadczy przeciwko implantacji stymulatora u pacjentów z bezobjawową bradykardią.

Nawet gdy jakość dowodów jest niska, istnieje silne przekonanie, że bezobjawowi pacjenci z SB nie odnoszą korzyści ze stymulacji serca.

Kliniczny punkt widzenia:

- Pacjenci z chorobą węzła zatokowego są zwykle w podeszłym wieku i często mają współistniejącą chorobę serca. W takiej sytuacji wykazanie jasnego związku przyczynowo-skutkowego między objawami a chorobą węzła zatokowego jest trudne.
- Bardzo ważne jest rozróżnianie bradykardii fizjologicznej spowodowanej czynnikami autonomicznymi lub wpływem treningu od nieprawidłowej bradykardii, która wymaga stałej stymulacji serca. Na przykład u wytrenowanych atletów SB (nawet jeśli akcja serca wynosi 40–50/min w spoczynku lub spada do 30/min w trakcie snu) jest akceptowana i traktowana jako fizjologiczna i nie wymaga stymulacji serca.
- Jeśli bradykardia jest wywołana lub zaostrzona przez towarzyszące leki wpływające na czynność węzła zatokowego, należy rozważyć przerwanie przyjmowania leku jako alternatywy dla wszczęcia stymulatora. Zmniejszenie dawki leków może jednak nie rozwiązać problemu bradykardii.

Nabyty blok przedsionkowo-komorowy (Zalecenia 4, 5 i 6)

W przeciwieństwie do SB, blok AV może wymagać wszczęcia PM w celu poprawy rokowania, a stymulacja może być wskazana u bezobjawowych chorych. Mimo że nie przeprowadzono oficjalnych RCT dotyczących stymulacji pacjentów z blokiem AV III stopnia i II stopnia typu 2, w kilku badaniach obserwacyjnych wykonanych na początku ery PM wykazano, że stymulacja zapobiega nawrotowi omdleń i poprawia przeżycie u dorosłych [w9–w13].

W bloku AV II stopnia typu 1 wskazania do implantacji stymulatora budzą kontrowersje, chyba że występują objawy lub zaburzenia przewodzenia na poziomie lub poniżej pęczka Hisa [w31–w36]. Czasem trudno ustalić związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy objawami, zwłaszcza jeśli są one niespecyficzne i nieznaczne. Progresa do całkowitego bloku serca jest prawdopodobna, gdy występują szerokie zespoły QRS [w35, w37, w38].

Nawet gdy jakość dowodów jest niska, istnieje silne przekonanie, że stała stymulacja serca jest wskazana u pacjentów z blokiem AV III stopnia i AV II stopnia typu 2. U pacjentów z blokiem AV II stopnia typu 1 decyzje o wszczęciu rozrusznika budzą kontrowersje i należy wziąć pod uwagę stopień nasilenia objawów oraz ryzyko progresji do bloku całkowitego.

2.2.2. Wybór trybu stymulacji

W jednym z badań [10] porównano stymulację przedsionkową i komorową. Stymulację dwujamową z jednojamową porównywano w 5 wielośrodkowych badaniach z randomizacją [3, 11–14], w 1 metaanalizie badań z rando-

Wskazania do stymulacji serca u pacjentów z utrzymującą się bradykardią

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
1) Choroba węzła zatokowego. Stymulacja serca jest wskazana, gdy występujące objawy można przypisać bradykardii	I	B	[1, 6–9]
2) Choroba węzła zatokowego. Można rozważyć stymulację serca, gdy istnieje prawdopodobieństwo, że objawy są wynikiem bradykardii, nawet jeśli dowody są nierozstrzygujące	IIb	C	–
3) Choroba węzła zatokowego. Nie zaleca się stymulacji serca u bezobjawowych pacjentów z SB lub u chorych z SB z potencjalnie odwracalną przyczyną bradykardii	III	C	–
4) Nabyty blok AV. Niezależnie od objawów zaleca się stymulację serca u pacjentów z blokiem AV III stopnia i blokiem AV II stopnia typu 2	I	C	–
5) Nabyty blok AV. Należy rozważyć stymulację serca u pacjentów z blokiem AV II stopnia typu 1, który powoduje objawy lub jest zlokalizowany na poziomie lub poniżej pęczka Hisa w badaniu EPS	IIa	C	–
6) Nabyty blok AV. Stymulacja serca jest niewskazana u pacjentów z blokiem AV, który jest spowodowany odwracalnymi przyczynami	III	C	–

AV — przedsionkowo-komorowy; EPS — badanie elektrofizjologiczne;

SB — bradykardia zatokowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

mizacją [2] i w 1 przeglądzie systematycznym zawierającym 30 badań metodą *cross-over* z randomizacją oraz 4 analizy ekonomiczne [15]. Wyniki badań podsumowano w tabeli 8. W porównaniu z jednojamową, stymulacja dwujamowa powoduje nieznaczne, lecz potencjalnie ważne klinicznie korzyści u pacjentów z chorobą węzła zatokowego i/lub blokiem AV. Nie zaobserwowano różnic w śmiertelności. Stymulacja dwujamowa wiązała się z niższą częstością AF i udaru mózgu, lecz nie HF, choć w niektórych badaniach obserwowano również korzystne trendy w kierunku zmniejszenia częstości HF. Wpływ na AF był bardziej nasilony w badaniach obejmujących pacjentów z chorobą węzła

zatokowego. U więcej niż 1/4 pacjentów ze stymulacją w trybie VVI dochodzi do rozwoju tzw. zespołu stymulatorowego, który powoduje upośledzenie jakości życia. W badaniach typu *cross-over* obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów zespołu stymulatorowego (duszność, zawroty głowy, kołatanie serca, pulsowanie i ból w klatce) po przeprogramowaniu stymulatora na tryb dwujamowy. Stymulacja serca w trybie dwujamowym wiąże się z lepszą tolerancją wysiłku fizycznego w porównaniu ze stymulacją w trybie VVI — stałą, lecz bez funkcji adaptacji częstotliwości akcji serca do wysiłku. Dwujamowe urządzenia są droższe z uwagi na dodatkową elektrodę, dłuższy czas implantacji i wyższe ryzyko powikłań. Ze względu na dodatkowe kliniczne konsekwencje zespołu stymulatorowego i AF (i jego następstw) całkowity koszt stymulacji jedno- i dwujamowej nie różnił się istotnie w 5-letnim okresie obserwacji.

Na podstawie dawno przeprowadzonego badania zasugerowano, że pacjenci ze stymulacją serca w trybie AAI mieli niższą zapadalność na AF, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i HF, niższą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i całkowitą [10], w porównaniu z chorymi ze stymulacją w trybie VVI. Nie wiadomo, czy istnieje różnica pomiędzy stymulacją AAIR a dwujamową (DDDR) [w39]. W niedawno opublikowanym badaniu DANPACE [3] randomizowano 1415 pacjentów do jednej z dwóch grup: stymulacji w trybie AAIR i DDDR. Okres obserwacji trwał średnio 5,4 roku. Nie stwierdzono różnic w zakresie śmiertelności całkowitej (pierwszorzędowy punkt końcowy). Stymulacja AAIR była związana z wyższym ryzykiem rozwoju napadowego AF (HR: 1,27) i dwukrotnie podwyższonym ryzykiem reimplantacji PM (HR: 1,99). Główną wadą stymulatora AAIR jest fakt występowania bloku AV rocznie u 0,6–1,9% pacjentów z chorobą węzła zatokowego [3, 10, 15, w40]. Obserwacje te skłaniają do rutynowego stosowania stymulatorów DDDR, a nie AAIR u pacjentów z chorobą węzła zatokowego.

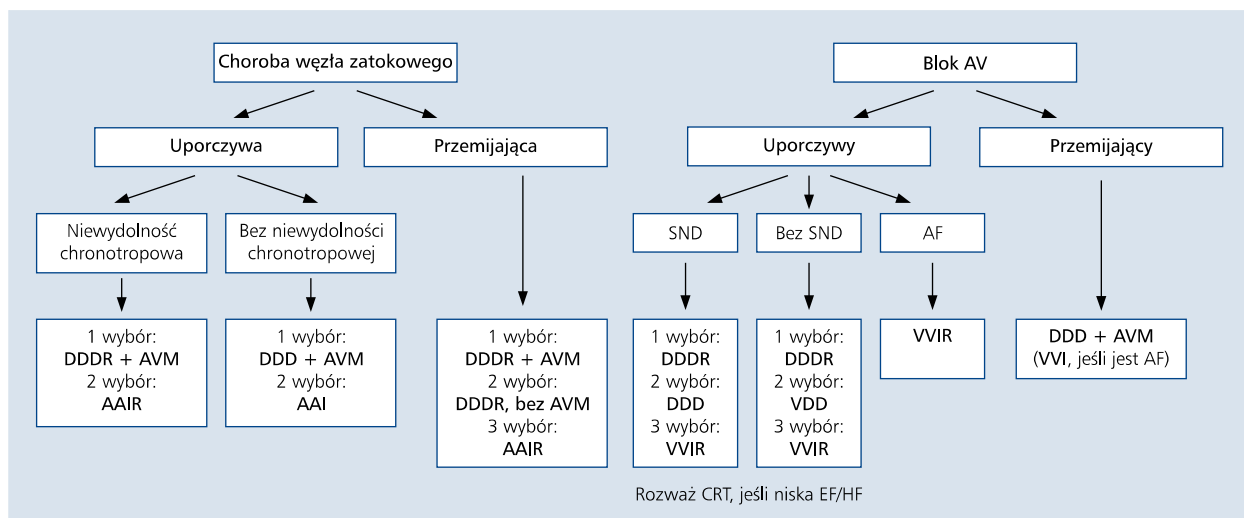
Choroba węzła zatokowego (Zalecenie 7)

Stymulacja dwujamowa jest metodą pierwszego wyboru u pacjentów z uporczywą SB (ryc. 3). W badaniu DANPACE nie wykazano uzasadnienia dla rutynowego stosowania stymulacji AAIR w tej grupie chorych [3]. Należy konsekwentnie unikać niepotrzebnej stymulacji prawej komory (RV) u pacjentów z SB, gdyż stymulacja ta może powodować AF i pogorszenie HF [16, 17]. Zaprogramowanie nadmiernie wydłużonego odstępu AV w celu uniknięcia stymulacji RV u pacjentów z wydłużonym przewodzeniem AV może być niekorzystne z hemodynamicznego punktu widzenia. Powoduje ono bowiem rozkurczową niedomykalność mitralną, co może skutkować wystąpieniem objawów i AF [w41, w42]. W opinii członków Grupy Roboczej należy rozważyć terapię resynchronizującą (CRT) u pacjentów z silnie upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) i wskazaniami do stymulacji serca z powodu choroby węzła zatokowego, jeśli

Tabela 8. Wyniki badań z randomizacją porównujących stymulację dwujamową z komorową

Wynik	Piśmiennictwo	Korzyść z zastosowania dwujamowej stymulacji	Uwagi
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	[2, 11–15]	Bez korzyści	
Udar, zatorowość	[2, 11–15]	Korzystne (tylko w metaanalizie, a nie w pojedynczych badaniach)	HR 0,80 [12]; większe korzyści w SSS
Migotanie przedsionków	[2, 11–15]	Korzystne	HR 0,81 [12] i 0,76 [13]; większe korzyści w SSS
HF, hospitalizacja z powodu HF	[2, 11, 12, 14, 15]	Bez korzyści	
Tolerancja wysiłku	[15]	Korzystne	Całkowita, standaryzowana, średnia poprawa o 35%; nieistotna w porównaniu z VVIR
Zespół stymulatorowy	[11–13, 15]	Korzystne	Udokumentowane u ponad 25% pacjentów ze stymulacją w trybie VVI
Stan czynnościowy	[11, 12, 15]	Bez korzyści	
Jakość życia	[11–13, 15]	Zmienne	Stały wpływ na jakość życia, lecz ocena jego wymiaru nie może być precyzyjnie określona
Powikłania	[2, 11–13, 15]	Więcej powikłań w stymulacji dwujamowej	Większa częstość przemieszczenia elektrody (4,25 vs. 1,4%) i nieadekwatnej stymulacji (1,3 vs. 0,3%)

HF — niewydolność serca; HR — ryzyko względne; SSS — zespół chorej zatoki



Rycina 3. Optymalny tryb stymulacji w chorobie węzła zatokowego i bloku AV; AF — migotanie przedsionków; AV — przedsionkowo-komorowy; AVM — programowanie czasu AV delay w celu zapobiegania stymulacji prawej komory poprzez optymalizację odstępu AV lub histerezy AV; SND — choroba węzła zatokowego

przewiduje się wysoki odsetek stymulacji komorowej (patrz część 3.4 na temat CRT).

Podczas gdy istnieją dowody na przewagę stymulacji VVIR nad VVI w poprawie jakości życia i tolerancji wysiłku (patrz niżej), dowody na poprawę tolerancji wysiłku w stymulacji DDDR w porównaniu z DDD są niespójne. W 2 małych badaniach obejmujących pacjentów z niewydolnością chronotropową [w43, w44] porównano stymulację DDD i DDDR. Stymulacja DDDR poprawiała jakość życia

i tolerancję wysiłku, lecz większe, wieloośrodkowe badanie z randomizacją [Advanced Elements of Pacing Randomized Controlled Trial (ADEPT)] [w45] nie wykazało różnic u pacjentów z umiarkowanie upośledzoną funkcją adaptacji częstotliwości akcji serca do wysiłku fizycznego.

Istnieją dowody na przewagę stymulacji dwujamowej nad komorową. Dowody są mocniejsze dla pacjentów z chorobą węzła zatokowego. Jest mało prawdopodob-

ne, że dalsze badania zmienią przekonanie badaczy co do spodziewanych efektów. Dowody na wyższość stymulacji dwujamowej nad jednojamową stymulacją przedsionkową są słabsze.

Istnieje dostateczna liczba dowodów na przewagę stymulacji komorowej z funkcją adaptacji częstotliwości akcji serca do wysiłku (*rate-responsive*) w porównaniu ze sztywną stymulacją serca w poprawie jakości życia i tolerancji wysiłku. Dowody te są znacznie słabsze w przypadku stymulacji dwujamowej, niezależnie od obecności funkcji adaptacji częstotliwości akcji serca do wysiłku.

Kliniczny punkt widzenia:

- U pacjentów z chorobą węzła zatokowego stymulacja dwujamowa przyczynia się do niewielkiej redukcji częstości AF i udaru, lecz nie zmniejsza częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca i liczby zgonów w porównaniu ze stymulacją komorową.
- Stymulacja dwujamowa wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju zespołu stymulatorowego, który występuje u więcej niż 1/4 pacjentów zarówno z chorobą węzła zatokowego, jak i blokiem AV. Zespół stymulatorowy powoduje obniżenie jakości życia i często usprawiedliwia wybór stymulacji dwujamowej. Mimo że zespół stymulatorowy jest traktowany jako „miękki” punkt końcowy, wiąże się z upośledzeniem jakości życia i usprawiedliwia preferowanie stymulacji dwujamowej, jeśli jest ona uzasadniona.

Nabyty blok przedsionkowo-komorowy (Zalecenie 8)

W dużych badaniach porównawczych z randomizacją nie wykazano przewagi stymulacji dwujamowej nad komorową z uwzględnieniem „twardych” punktów końcowych w postaci śmiertelności i chorobowości [2, 11, 13, 14]. Główne korzyści z zastosowania stymulacji dwujamowej w stosunku do komorowej wynikają z unikania zespołu stymulatorowego, który rozwija się u przeszło 1/4 pacjentów z blokiem AV oraz z poprawy tolerancji wysiłku [15]. Efekty te były systematycznie obserwowane w 26 badaniach typu *cross-over* [15]. Mimo że zespół stymulatorowy jest traktowany jako „miękki” punkt końcowy, wiąże się z upośledzeniem jakości życia i usprawiedliwia preferowanie stymulacji dwujamowej, jeśli jest ona uzasadniona (ryc. 3).

Istnieją mocne dowody na przewagę stymulacji dwujamowej w porównaniu z komorową w zakresie zmniejszenia objawów. Z drugiej strony istnieją również mocne dowody na brak korzyści w zakresie wydłużenia przeżycia i redukcji chorobowości. Z tego też względu

wskazania do stymulacji dwujamowej są słabe. Decyzja o trybie stymulacji powinna być podjęta na podstawie indywidualnej oceny pacjenta z uwzględnieniem zwiększonego ryzyka powikłań i kosztów stymulacji dwujamowej. Nic nie wskazuje na to, aby dalsze badania miały zmienić ocenę badaczy w zakresie spodziewanych efektów terapii.

Kliniczny punkt widzenia:

- Stymulacja dwujamowa w porównaniu z komorową u chorych z blokiem AV nie wpływa na redukcję chorobowości (hospitalizacja, HF) lub śmiertelności.
- Należy rozważyć CRT u pacjentów z blokiem AV (łącznie z osobami z SB i długim odstępem PR), którzy prawdopodobnie będą wymagali wysokiego odsetka stymulacji komorowej, jeśli mają oni kliniczne objawy HF i znacznie obniżoną LVEF (patrz część 3.4 na temat CRT).
- Wskazówki dotyczące obserwacji: 1) wskazana jest aktywacja algorytmu *mode-switch*; 2) w trakcie obserwacji pacjenta należy ocenić za pomocą narzędzi diagnostycznych urządzenia ewolucję rytmu do AF i w razie konieczności rozpocząć leczenie przeciwwkrzepliwie; 3) w momencie implantacji urządzenia należy prawidłowo zaprogramować funkcję, a następnie dokonywać oceny w trakcie kontroli; 4) w trakcie kontroli należy oceniać odsetek stymulacji komorowej w celu zmniejszenia jej do niezbędnego minimum.

Utrwalone migotanie przedsionków i blok przedsionkowo-komorowy (Zalecenie 9)

Stymulacja z funkcją *rate-responsive* w porównaniu ze sztywną stymulacją wiąże się z lepszą tolerancją wysiłku i dziennej aktywności, zmniejsza odczucie braku powietrza, ból w klatce piersiowej i kołatanie serca oraz poprawia jakość życia [w46–w48]. Dlatego też u pacjentów z utrwalonym AF i blokiem AV stymulacja z funkcją adaptacji częstotliwości (*rate-adaptive*) jest metodą z wyboru, a sztywna stymulacja w trybie VVI nie powinna być stosowana (ryc. 4). Według opinii Grupy Roboczej należy zaprogramować minimalną częstość rytmu na wyższą wartość niż u pacjentów z rytmem zatokowym (SR) (np. 70/min) w celu kompensacji utraty aktywnego napełniania przedsionków. Należy ponadto restrykcyjnie zaprogramować najwyższą (np. 110–120/min) częstość stymulacji w celu uniknięcia nadmiernej stymulacji, tj. stymulacji z częstotliwością akcji serca wyższą niż to konieczne, co może prowadzić do wystąpienia objawów, zwłaszcza u pacjentów z chorobą wieńcową. W małym badaniu [w49] stymulacja w trybie *rate-response* była bezpieczna i skuteczna u pacjentów z chorobą wieńcową i nie wiązała się ze zwiększeniem subiektywnych lub obiektywnych objawów niedokrwienia.

Wybór trybu/programu stymulacji u pacjentów z uporczywą bradykardią

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
7) Choroba węzła zatokowego:			
7A) Dwujamowy PM z zachowaniem spontanicznego przewodzenia AV jest wskazany w celu zmniejszenia ryzyka AF i udaru mózgu oraz unikania rozwoju zespołu stymulatorowego i w celu poprawy jakości życia	I	A (vs. VVI) B (vs. AAI)	[2, 3, 11–13, 15–17]
7B) U pacjentów z chronotropową niewydolnością, zwłaszcza u osób młodych i aktywnych fizycznie, należy rozważyć zastosowanie funkcji <i>rate-response</i>	Ila	C	–
8) Nabyty blok AV. U pacjentów z rytmem zatokowym, w celu zapobiegania rozwojowi zespołu stymulatorowego i dla poprawy jakości życia, należy w pierwszej kolejności promować dwujamowe PM, a nie jednojamową stymulację komorową	Ila	A	[2, 11, 13–15]
9) Utrwalone AF i blok AV. Zaleca się zastosowanie stymulacji komorowej z funkcją <i>rate-response</i>	I	C	–

AF — migotanie przedsionków; AV — przedsionkowo-komorowy; PM — rozrusznik

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

2.3. PRZEJŚCIOWA (UDOKUMENTOWANA) BRADYKARDIA

2.3.1. Wskazania do stymulacji serca

Choroba węzła zatokowego, z zespołem bradykardia–tachykardia (brady–tachy) wyłącznie (Zalecenia 1 i 4)

Istnieją dwie postaci kliniczne przejściowej bradykardii u pacjentów z chorobą węzła zatokowego wywołaną przyczynami wewnętrznymi, w których wskazana jest stymulacja serca: 1) udokumentowane przejściowe zahamowanie zatokowe lub blok zatokowo-przedsionkowy u pacjentów z bezobjawową, utrwaloną, łagodną (tj. o częstotliwości akcji serca 40–50/min) SB; 2) wydłużone pauzy zatokowe występujące po zakończeniu tachykardii w zespole brady–tachy. W obu tych sytuacjach przyczyną nieprawidłowo wydłużonego czasu powrotu automatyzmu serca jest chory węzeł

zatokowy. Wydłużone pauzy (tj. > 3 s) typowo wywołują stan przedomdleniowy lub omdlenie, co jest powodem do stymulacji serca.

W żadnym z badań nie oceniano roli stymulacji serca w dwóch wyżej wymienionych sytuacjach, gdyż tacy pacjenci byli częścią większej populacji osób z chorobą węzła zatokowego (patrz część 3.1) [1, 6–9]. Omdlenia i tachyarytmie były jednak bardzo częste w badaniach u pacjentów z chorobą węzła zatokowego. Na przykład omdlenie wystąpiło u 60% pacjentów włączonych do badania *Effects of Oral THEOPhylline and of Permanent Pacemaker on the Symptoms and Complications of Sick Sinus Syndrome* (THEOPACE) i u 50% chorych włączonych do badania DANPACE [1, 3]. Tachyarytmie nadkomorowe wystąpiły u 53% pacjentów włączonych do badania *MObile Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction* (MOST), a zespół brady–tachy zdiagnozowano u 38% chorych włączonych do badania THEOPACE [1, 12].

Panuje powszechne przekonanie, że gdy ustali się związek pomiędzy objawami a zmianami w EKG, stymulacja serca jest skuteczna i przydatna w zmniejszaniu objawów.

W przypadku braku wspomnianego związku mechanizm nieudokumentowanych, przemijających objawów (np. omdleń) u pacjentów z utrwaloną, łagodną (tj. z częstością 40–50/min) SB pozostaje nieznaną, gdyż ważną rolę często odgrywają inne czynniki (tj. zaburzenia autonomicznego układu nerwowego) [w23, w24]. U nawet 50% pacjentów z chorobą węzła zatokowego i omdleniami występuje nadwrażliwość zatoki szyjnej i dodatni test pochyleniowy (patrz również część 3.3). Dlatego też zwiększona podatność na neurogeną bradykardię/niedociśnienie jest częstą przyczyną omdleń. Mechanizm odruchowy omdleń dobrze wpisuje się w nieprzewidywalny przebieg naturalny nawrotowych omdleń i może częściowo tłumaczyć, dlaczego mimo skutecznej stymulacji serca omdlenia nawracają u ok. 20% pacjentów z SSS w trakcie odległej obserwacji [w50]. Na podstawie kilku małych badań zasugerowano, że znacznie wydłużony SNRT (tj. > 3 s) lub znacznie wydłużony, skorygowany SNRT (tj. ≥ 800 ms) wskazuje na prawdopodobny, bradyarytmiczny mechanizm omdleń [w51–w53]. Jak dotąd nie ustalono jednak roli EPS w kwalifikacji pacjentów do stymulacji serca. Obecnie wykonuje się EPS w kilku wątpliwych przypadkach. Grupa Robocza dostrzega, że w sporadycznych przypadkach zachodzi konieczność podjęcia decyzji terapeutycznej w obliczu słabszych dowodów klinicznych. Lekarze powinni być świadomi, że w tych przypadkach skuteczność leczenia jest gorzej udokumentowana. Z klinicznego punktu widzenia stymulacja serca może okazać się rozsądnym rozwiązaniem u pacjentów z chorobą węzła zatokowego, którzy mają udokumentowane bezobjawowe pauzy o czasie trwania > 3 s (z wyjątkiem młodych, wytre-

nowanych osób, osób w trakcie snu i pacjentów poddanych działaniu leków) i w przypadku wykluczenia alternatywnego rozpoznania, m.in. niedociśnienia.

W przypadku braku związku między objawami a EKG stymulacja serca może okazać się korzystna u pacjentów z wewnętrzną chorobą węzła zatokowego, omdleniami i udokumentowaną, bezobjawową pauzą (pauzami).

Przemijający/napadowy blok przedsionkowo-komorowy, z migotaniem przedsionków i wolnym przewodzeniem komorowym włącznie (Zalecenie 2 i 4)

Przemijający/napadowy blok AV występujący u pacjentów z chorobą serca i/lub BBB jest zwykle traktowany jako przejaw wewnętrznej choroby układu przewodzenia AV (zespół Morgagniego-Adamsa-Stokesa). Dobrze określone cechy kliniczne i elektrofizjologiczne pozwalają na odróżnienie wewnętrznego bloku AV od innych znanych postaci bloku, czyli wazodepresyjnego (zewnętrznego) i idiopatycznego [w20, w21]. Udokumentowanie bloku poniżej pęczka Hisa w trakcie EPS lub potwierdzenie rozpoczęcia bloku przez przedsionkowe albo komorowe pobudzenia przedwczesne, lub przyspieszoną akcję serca (tachy-zależny blok AV), lub zwolnioną akcję serca (brady-zależny blok AV) potwierdzają rozpoznanie wewnętrznego bloku AV. W tych przypadkach rytm serca może stać się zależny od rytmu zastępczego (często niewystarczającego). Omdlenie występuje w przebiegu długiego okresu opóźnienia w podjęciu działania przez ośrodki rytmu zastępczego. Ponadto ośrodki te charakteryzują się stosunkowo wolną częstością akcji serca (typowo 25–40/min). W konsekwencji dochodzi do stanu przedomdleniowego lub omdlenia w przebiegu niedostatecznego ukrwienia mózgu. Ustalenie związku pomiędzy objawami a rytmem u pacjentów z udokumentowanym blokiem III stopnia lub II stopnia typu 2 w przebiegu wewnętrznej choroby przewodzenia AV jest mniej istotne niż u osób z chorobą węzła zatokowego. Istnieje powszechne przekonanie, że stymulacja serca w tej sytuacji zapobiega nawrotom omdleń i może poprawiać przeżycie.

Wskazania do stałej stymulacji w przemijającym bloku AV wysokiego stopnia są podobne jak w uporczywym bloku AV (patrz część 3.1).

Istnieje powszechna opinia, że stymulacja serca jest wskazana u pacjentów z wewnętrznym, przemijającym blokiem AV, nawet w przypadku braku udokumentowania związku objawów i zmian w EKG.

Przemijająca bradykardia i asystolia u pacjentów z omdleniem odruchowym (Zalecenia 3 i 4)

Rozróżnienie pomiędzy często łagodnymi i odwracalnymi przyczynami zewnętrznymi (odruchowymi) zahamowania

zatokowego i bloku AV a przyczynami wewnętrznymi ma znaczenie praktyczne, ponieważ korzyści ze stałej stymulacji serca są mniej znane. Klasyfikacja *International Study on Syncope of Unexplained Etiology* (ISSUE) zawiera pewne implikacje patofizjologiczne, które są przydatne w rozróżnianiu między postaciami zewnętrznymi a wewnętrznymi (Web tab. 9) [w54]. W badaniach obserwacyjnych stymulacja serca zmniejszała ryzyko omdleń u pacjentów z udokumentowanymi omdleniami w mechanizmie asystolii, lecz nie zapobiegała wszystkim stanom omdleniowym [5, 18]. W niedawno opublikowanym badaniu randomizowanym z podwójnie ślepą próbą ISSUE 3 [19], 511 pacjentów w wieku ≥ 40 lat z nawrotowymi omdleniami odruchowymi otrzymało ILR. U 89 pacjentów udokumentowano omdlenie z ≥ 3 -sekundową asystolią lub ≥ 6 -sekundową asystolią bez omdlenia w ciągu 12 ± 10 miesięcy i spełnili oni kryteria wszczepienia PM; 77 z 89 osób losowo przydzielono do stymulacji dwujamowej z funkcją odpowiedzi na nagły spadek częstotliwości rytmu (*rate-drop response*) lub tylko do detekcji (*sensing*). Dane przeanalizowano zgodnie z zamiarem leczenia (*intention-to-treat*). W obserwacji 2-letnie oszacowane ryzyko nawrotu omdlenia wyniosło 57% z wyłączonym PM i 25% z włączonym PM (test logarytmiczny rang $p = 0,039$). Użytkano zmniejszenie ryzyka nawrotu o 57%. W badaniach ISSUE skupiono się na osobach dotkniętych nawrotowymi omdleniami ze stosunkowo wysoką średnią wieku, wywiadem nawrotowych omdleń w średnim i podeszłym wieku i z częstymi urazami prawdopodobnie spowodowanymi brakiem objawów prodromalnych. Pacjenci podobni do tych z badania ISSUE odpowiadają chorym zdefiniowanym w Wytycznych ESC z 2009 roku jako wysokiego ryzyka lub o dużej częstości objawów. Do badania ISSUE nie włączono młodych osób, które mają zwykle bardziej wydłużone objawy prodromalne przed utratą przytomności.

Jeśli ustali się związek pomiędzy objawami a EKG, istnieje wystarczająca liczba dowodów na to, że stymulacja dwujamowa jest skuteczna i przydatna w zapobieganiu nawrotom omdleń i zmniejszaniu ograniczeń z nimi związanych u pacjentów w wieku ≥ 40 lat z cechami klinicznymi jak w badaniach ISSUE.

Od momentu zwiększonego zastosowania technik przedłużonego monitorowania udokumentowanie nawet długich bezobjawowych pauz nie jest niczym nadzwyczajnym. Pacjenci często nie są w stanie ustalić, czy mieli jakiegokolwiek objawy w czasie udokumentowanej w EKG asystolii. Długie pauzy typowo pojawiają się w trakcie snu [w55, w56]. Pacjenci często zgłaszają wybudzenia ze snu z towarzyszącym dyskomfortem w jamie brzusznej lub koszmary senne. W przypadku braku związku przyczynowo-skutkowego znaczenie bezobjawowych pauz u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem omdlenia odruchowego jest

nieznane. W kilku badaniach obserwowano zależności pomiędzy omdleniami a objawami klinicznymi u tych samych pacjentów [w57, w58]. Ma to praktyczne znaczenie, gdyż dobra korelacja z omdleniami pozwoliłaby na zastosowanie udokumentowanych zdarzeń innych niż omdlenia jako zastępczych punktów końcowych, mających znaczenie w przewidywaniu mechanizmu omdlenia. Duże znaczenie ma długość pauzy. Asystolia o czasie trwania 3 s (i odpowiadająca częstość akcji serca < 20/min) rzadko występuje w warunkach fizjologicznych [w59]. Ale taka asystolia *per se* nie musi koniecznie oznaczać zaburzenia klinicznego. Obecnie stosowane kryterium 3 s zostało przyjęte w sposób arbitralny na podstawie obserwacji klinicznych i cechuje się niską specyficznością. Na podstawie rozumowania patofizjologicznego oraz obserwacji klinicznych zasugerowano, że do wywołania objawów konieczna jest przerwa w pracy serca o czasie ≥ 6 s [w60, w61]. W badaniu ISSUE 2 [w62] średni czas pauzy w trakcie udokumentowanego omdlenia wynosił 9 s (zakres 8–18 s). W najnowszym badaniu ISSUE 3 [19] u pacjentów z omdleniami stwierdzono pauzy o czasie trwania 12 ± 10 s, natomiast u chorych bez epizodów omdleń pauzy miały długość 10 ± 6 s.

U pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem klinicznym omdlenia odruchowego i bezobjawowymi pauzami > 6 s nie ma mocnych dowodów na to, że stymulacja serca jest skuteczna i przydatna w zmniejszaniu nawrotów omdleń.

Nie ma danych dotyczących skuteczności stymulacji serca u pacjentów z udokumentowaną w trakcie omdlenia przejściową bradykardią bez asystolii. Nie można zatem sformułować żadnych zaleceń.

Kliniczny punkt widzenia:

- Stymulacja serca powinna być terapią ostatniego rzutu u pacjentów z omdleniami odruchowymi. Należy ją stosować jedynie w wybranych grupach chorych, tj. u osób w podeszłym wieku, z ciężkimi postaciami omdleń odruchowych, wywiadem nawracających omdleń i częstych urazów, prawdopodobnie spowodowanych brakiem objawów prodromalnych. Fakt, że stymulacja serca okazuje się skuteczna u niektórych pacjentów z omdleniami odruchowymi, nie oznacza, że jest ona zawsze konieczna. Należy podkreślić, że decyzja o implantacji PM musi być podjęta w kontekście łagodnego klinicznie zaburzenia (w zakresie śmiertelności), które często występuje u młodych pacjentów.
- Ustalenie związku pomiędzy objawami i bradykardią powinno stanowić cel oceny klinicznej pacjentów z omdleniami o niewyjaśnionej etiologii i prawidłowym spoczynkowym EKG. Należy przedłużać monitorowanie pacjenta aż do osiągnięcia tego celu. W codziennej prak-

Wskazania do stymulacji w przemijającej udokumentowanej bradykardii

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Písmienictwo
1) Choroba węzła zatokowego (z zespołem brady-tachy włącznie). Stymulacja serca jest wskazana u pacjentów z chorobą węzła zatokowego, którzy mają udokumentowaną, objawową bradykardię w przebiegu zahamowania zatokowego lub bloku zatokowo-przedsionkowego	I	B	[1, 6–9]
2) Przemijający/napadowy blok AV (z AF z wolnym przewodzeniem do komór włącznie). Stymulacja serca jest wskazana u pacjentów z przemijającym/napadowym blokiem AV III stopnia lub z blokiem II stopnia typu 2, które są spowodowane czynnikami wewnętrznymi	I	C	–
3) Omdlenie odruchowe z asystolią. Należy rozważyć stymulację serca u pacjentów w wieku ≥ 40 lat z nawracającymi nieprzewidywalnymi omdleniami odruchowymi i udokumentowaną pauzą/ami w przebiegu zahamowania zatokowego lub bloku AV, lub też obu jednocześnie	Ila	B	[5, 18, 19]
4) Bezobjawowe pauzy (zahamowanie zatokowe lub blok AV). Należy rozważyć stymulację serca u pacjentów z wywiadem omdleń i udokumentowanymi bezobjawowymi pauzami > 6 s w przebiegu zahamowania zatokowego, bloku zatokowo-przedsionkowego lub bloku AV	Ila	C	–
5) Nie zaleca się stymulacji serca, w przypadku gdy przyczyny bradykardii są odwracalne	III	C	–

AF — migotanie przedsionków; AV — przedsionkowo-komorowy

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

tyce klinicznej zachodzi czasem konieczność podjęcia decyzji terapeutycznej przy słabszych kryteriach diagnostycznych. W opinii Grupy Roboczej stymulacja serca w przypadku bezobjawowych pauz o czasie trwania > 6 s

jest prawdopodobnie korzystna. Należy wstrzymać się z decyzją o stymulacji serca u pacjentów z bezobjawowymi pauzami o czasie trwania < 6 s i w takim przypadku zaleca się kontynuowanie monitorowania chorych.

2.3.2. Wybór trybu stymulacji

W przypadku przemijającej bradykardii stymulacja serca może być konieczna tylko przez krótki czas. Dlatego też należy zestawić korzyści związane z zapobieganiem bradykardii i pauzom ze szkodliwymi aspektami stałej stymulacji serca, zwłaszcza z HF wywołaną stymulacją. Pacjenci nie powinni być narażani na stałą stymulację komorową. Prawidłowe dobranie odstępu AV (do 250 ms) lub zaprogramowanie histerezy AV w celu zapobiegania niepotrzebnej stymulacji RV odgrywa szczególnie istotną rolę we wspomnianej grupie chorych [16, 17] (patrz również część 2.1). Dowody korzystnego działania są silniejsze w grupie pacjentów z chorobą węzła zatokowego.

Ze względu na brak badań obejmujących tylko pacjentów z napadową bradykardią Grupa Robocza nie może wydać specyficznych rekomendacji opartych na zasadach EBM w zakresie wyboru trybu stymulacji (VVI vs. DDD). Dlatego też Grupa Robocza odniosła się do zaleceń w utrwalonej bradykardii. Na rycinie 3 przedstawiono opinię członków Grupy Roboczej. Główną przyczyną preferowania stymulacji dwujamowej, a nie komorowej, jednojamowej jest chęć zmniejszenia ryzyka rozwoju zespołu stymulatorowego. Problem zespołu stymulatorowego jest szczególnie ważny u pacjentów z odruchową przemijającą bradykardią. Podobnie u pacjentów z zespołem zatoki szyjnej lub omdleniami odruchowymi wywołanymi testem pochyleniowym (patrz część 2.4) należy zaprogramować odpowiednią histerezę w celu promowania własnego rytmu zatokowego i ograniczenia stymulacji do krótkich okresów, w których pojawia się odruchowa bradykardia.

Wybór trybu stymulacji

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
6) Przejściowa, udokumentowana bradykardia. Zaleca się utrzymanie spontanicznego przewodzenia AV	I	B	[16, 17]
7) Omdlenie odruchowe z asystolią. Stymulacja dwujamowa z histerezą jest zalecaną metodą stymulacji w celu zachowania spontanicznego rytmu zatokowego	I	C	–

AV — przedsionkowo-komorowy

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

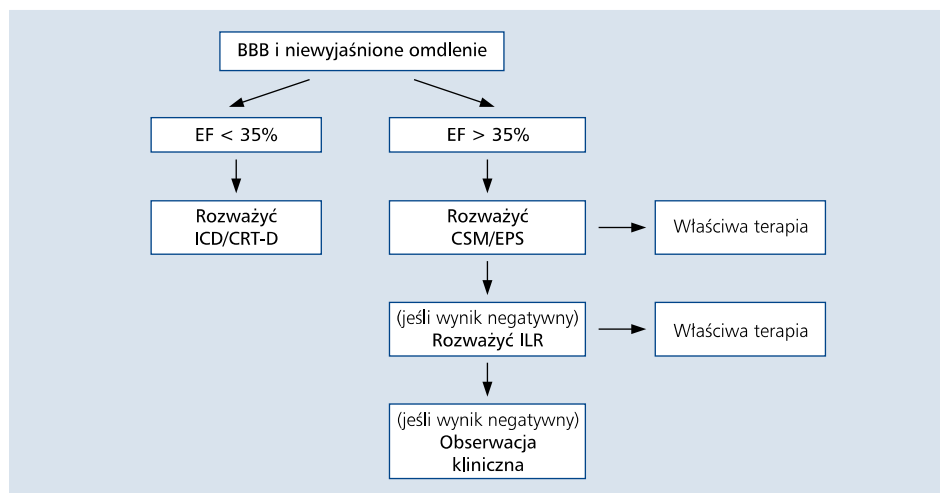
W badaniach ISSUE 2 i ISSUE 3 zastosowano stymulację w trybie DDD z histerezą (z algorytmem *rate-drop*) u pacjentów z udokumentowanym omdleniem odruchowym w mechanizmie asystolii. W badaniach tych nie przeprowadzono porównania z innymi trybami stymulacji [5, 19]. We wszystkich badaniach dotyczących stymulacji serca u pacjentów z omdleniami wazowagalnymi i dodatnim wynikiem testu pochyleniowego zastosowano stymulację dwujamową za pomocą PM z funkcją *rate-drop response*, co wiązało się ze stymulacją w trybie DDD w przypadku wystąpienia nagłego spadku częstości akcji serca. Nie przeprowadzono jednak żadnego porównania tej metody z konwencjonalną stymulacją dwujamową [20–24].

2.4. PODEJRZENIE (NIEUDOKUMENTOWANE) BRADYKARDII

2.4.1. Blok odnogi pęczka Hisa

Diagnostyka pacjenta z BBB i omdleniem powinna przebiegać zgodnie z wytycznymi ESC dotyczącymi diagnostyki i postępowania w omdleniach z 2009 roku [w25]. Współistnienie BBB wskazuje, że przyczyną omdlenia może być blok całkowity serca. Jednak mniej niż połowa pacjentów z BBB i omdleniem ma postawione ostateczne rozpoznanie omdlenia kardiogenego. U podobnego odsetka pacjentów rozpoznaje się omdlenie odruchowe, a u ok. 15% chorych po zakończeniu diagnostyki nie udaje się wyjaśnić przyczyny [25, w63–w65]. Kwestia ta wywoływała w przeszłości wiele trudności. Obecnie, z chwilą nastania ILR, w 2 badaniach podjęto próbę oceny BBB i omdleń. Zgodnie z systemowym podejściem diagnostycznym przedstawionym na rycinie 4, u pacjentów z prawidłową lub zachowaną funkcją skurczową (LVEF > 35%) przeprowadzono badania ISSUE 1 i *Bradycardia detection in Bundle Branch Block* (B4) [25, w64]. Wyniki tych badań wykazały, że około połowa pacjentów wymagała stymulacji i że możliwe jest bezpieczne oczekiwanie na ustalenie prawidłowego rozpoznania. W badaniu B4 [25], obejmującym 215 pacjentów, u których ustalono rozpoznanie w fazie I lub II (tj. podczas początkowej oceny lub poprzez zastosowanie masażu zatoki szyjnej lub EPS) i których leczono zgodnie z rozpoznaniem, obserwowano nawrót epizodów omdleń u 7% badanych. Natomiast w grupie 52 nieleczonych pacjentów (w trakcie obserwacji ILR) stwierdzono nawrót omdlenia u 33% ($p = 0,001$). W trakcie 19-miesięcznej obserwacji śmiertelność wyniosła 6% i w większości wynikała z przyczyn innych niż zaburzenia rytmu serca. W porównaniu z osobami zaopatrzonymi w ILR nie stwierdzono różnicy w śmiertelności pomiędzy pacjentami diagnozowanymi w fazie I lub II, którzy otrzymali właściwe leczenie.

Mimo że omdlenie u pacjentów z zachowaną funkcją serca nie wiąże się ze zwiększonym narażeniem na nagłą śmierć sercową, obserwowano wysoką liczbę zgonów (ok. 1/3 — nagła śmierć) u pacjentów z BBB, zwłaszcza



Rycina 4. Algoritm terapeutyczny dla pacjentów z niewyjaśnionymi omdleniami i blokiem odnogi pęczka Hisa (BBB); CRT-D — terapia resynchronizująca z funkcją defibrylatora; CSM — masaż zatoki szyjnej; EF — frakcja wyrzutowa; EPS — badanie elektrofizjologiczne; ICD — wszczepialny kardiowerter-defibrylator; ILR — wszczepialny rejestrator pętlowy

w towarzyszącą HF, po przebytych zawałach serca lub z niską frakcją wyrzutową (EF) [w66–w68]. Wysoka całkowita liczba nagłych zgonów wydaje się głównie wynikać z wyjściowo uszkodzonego strukturalnie serca i tachyarytmii komorowych. Niestety programowana stymulacja komorowa nie jest w stanie precyzyjnie zidentyfikować tych pacjentów, a stwierdzenie indukowanej arytmii komorowej należy interpretować z ostrożnością [w66, w67]. Dlatego też, zgodnie z rekomendacjami zawartymi w Wytycznych ESC ds. implantacji kardiowertera-defibrylatora (ICD), u pacjentów z BBB i zastoinową HF, przebytych zawałami serca lub z EF < 35% należy rozważyć ICD lub terapię resynchronizującą z funkcją defibrylatora (CRT-D) (patrz także część 3.2) [w69].

Blok odnogi pęczka Hisa, niewyjaśnione omdlenie i nieprawidłowe badanie elektrofizjologiczne (Zalecenie 1)

Badanie elektrofizjologiczne obejmuje wyjściowy pomiar odstępu HV w obciążeniu poprzez narastającą stymulację przedsionkową i prowokację farmakologiczną (ajmaliną, prokainidem lub dyzopiramidem). Scheinmen i wsp. [26] prospektywnie przeanalizowali wartość prognozy odstępów HV. Odsetek progresji do bloku AV w ciągu 4 lat wynosił odpowiednio: ≤ 4% u pacjentów z odstępem HV < 70 ms, 12% u chorych z odstępem HV 70–100 ms i 24% u osób z odstępem HV > 100 ms. Rozwój bloku wewnątrz lub poniżej pęczka Hisa w trakcie narastającej stymulacji przedsionkowej ma dużą wartość w prognozowaniu bloku AV, lecz jest rzadko spotykany i ma małą czułość. Gronda i wsp. [27] w badaniu obejmującym 131 pacjentów zaobserwowali wydłużenie HV > 10 ms w 6% przypadków i indukcję bloku AV II stopnia u 5% osób. U 40% tych pacjentów doszło do rozwoju całkowitego bloku serca w okresie

obserwacji wynoszącym do 42 miesięcy. W 5 badaniach oceniających wartość diagnostyczną farmakologicznej próby obciążeniowej obejmujących 333 osoby [27–31] u 50 pacjentów (15%) wyindukowano blok AV wysokiego stopnia. W ciągu 24–63 miesięcy obserwacji u 68% (zakres 43–100) tych pacjentów doszło do spontanicznego rozwoju bloku AV. Dzięki połączeniu wyżej wspomnianych części protokołu elektrofizjologicznego dodatnie badanie EPS zapewniało dodatkową wartość predykcyjną wynoszącą ≥ 80% przydatną w identyfikacji pacjentów, u których dojdzie do rozwoju bloku AV [27, 28]. Wyniki te znalazły pośrednie potwierdzenie w badaniu B4 [25], w którym wykazano istotne zmniejszenie nawrotów omdleń u pacjentów z dodatnim wynikiem EPS i leczonych PM w porównaniu z grupą kontrolną utworzoną przez nieleczonych pacjentów z ujemnym wynikiem EPS. Z całym szacunkiem do Zaleceń ESC dotyczących diagnostyki i postępowania w omdleniach [w25], obserwacje te uprawniają do podniesienia klasy zaleceń z IIa do I.

Badanie EPS ma dużą czułość w identyfikowaniu osób z przejściowym lub zagrażającym blokiem AV wysokiego stopnia wśród pacjentów z niewyjaśnionymi omdleniami i blokiem dwuwiązkowym. Ujemne badanie EPS nie pozwala jednak na wykluczenie przemijającego/napadowego bloku AV jako przyczyny omdlenia. U pacjentów z ujemnym wynikiem badania elektrofizjologicznego udokumentowano w ILR przejściowy lub stabilny blok AV w ok. 50% przypadków [25, w64].

Nawet w obliczu skromnych dowodów panuje przekonanie, że pacjenci z dodatnim wynikiem EPS odnoszą korzyść ze stymulacji serca. Należy jednak oceniać nie tylko korzyści, ale też ryzyko i koszty związane z wykonaniem inwazyjnej procedury.

Naprzemienny blok odnóg pęczka Hisa (Zalecenie 2)

Naprzemienny BBB (znany również jako obustronny BBB) odnosi się do sytuacji, w której istnieje obiektywny dowód w EKG na obecność bloku we wszystkich trzech wiązках, który można stwierdzić w powtarzanych EKG. Przykładem może być blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB) i blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB) w kolejnych EKG lub RBBB w towarzyszącym blokiem przedniej wiązki lewej odnogi w jednym EKG i blokiem tylnej wiązki lewej odnogi w kolejnym EKG. Pacjenci z udokumentowanym w EKG naprzemiennym BBB są rzadkością. Panuje powszechne przekonanie — nawet jeśli oparte na pojedynczych przypadkach — że ci pacjenci mają szybką progresję do bloku AV. Dlatego też, nawet w razie nieobecności omdleń w wywiadzie, wykonuje się zwykle implantację PM tuż po wykryciu naprzemiennego BBB [w70–w73].

Nawet w obliczu skromnych dowodów panuje silne przekonanie, że pacjenci z naprzemiennym BBB odnoszą korzyść ze stymulacji serca.

Blok odnogi pęczka Hisa, niewyjaśnione omdlenia i nierozstrzygające badania diagnostyczne (Zalecenie 3)

Doświadczenia związane z ILR [25, w64] wykazały, że tylko około połowa pacjentów z niewyjaśnionymi omdleniami i BBB ma udokumentowany blok AV w trakcie okresu obserwacji. W niedawno opublikowanym badaniu metodą pojedynczej ślepej próby z randomizacją [32] 51 pacjentów z blokiem dwuwiazkowym przypisano do aktywnej stymulacji w trybie DDD z częstością 60/min i porównano z 49 osobami z blokiem dwuwiazkowym w grupie bez aktywnej stymulacji (DDD 30/min). Po 2 latach obserwacji stwierdzono, że omdlenia i stany przedomdleniowe nawróciły u 45% pacjentów z grupy kontrolnej wobec 25% chorych z grupy terapeutycznej (hazard względny; 0,43; $p = 0,005$). Bradykardię udokumentowano jedynie u 14 pacjentów (objawowe AVB — 10 osób; zespół brady-tachy — 2 osoby; bradykardia zatokowa — 1 osoba i utrwalone AF z wolną odpowiedzią komórek — 1 osoba), co dało całkowitą roczną zapadalność wynoszącą 7,4%. Choć w badaniu wykazano, że stymulacja serca pozwala na znaczną redukcję objawów, tylko 1 na 5 pacjentów odnosił korzyść z leczenia, a objawy utrzymywały się nadal u 1/4 chorych.

Decyzja o wszczęciu PM jest uzależniona od indywidualnej oceny korzyści i ryzyka. Istnieją grupy pacjentów, które mogą mieć korzystny współczynnik efektywności kosztów wynikający z zastosowania tej strategii. Dotyczy to np. osób starszych z nieprzewidywalnymi (z bardzo krótko trwającymi objawami prodromalnymi lub bez nich) i nawracającymi omdleniami, które narażają je na wysokie ryzyko powtarzających się urazów.

Dowody na skuteczność empirycznej strategii stymulacji serca są słabe, a ocena potencjalnych korzyści jest niepewna.

Bezobjawowy blok odnogi pęczka Hisa (Zalecenie 4)

Nie zaleca się implantacji PM na stałe u bezobjawowych pacjentów z BBB — z wyjątkiem zmiennego BBB — gdyż tylko u bardzo małej liczby chorych dojdzie do rozwoju bloku AV 2:1 (1–2% rocznie), a stymulacja serca nie powoduje redukcji śmiertelności [26, 33, 34].

Istnieje wystarczająca liczba dowodów i panuje powszechne przekonanie, że stymulacja serca jest niewskazana u pacjentów z bezobjawowym BBB.

Kliniczny punkt widzenia:

— Mniej niż połowa chorych z BBB i omdleniami ma postawione rozpoznanie omdlenia kardiogenne, aczkolwiek prawdopodobieństwo jest różne w poszczególnych typach BBB. Zachęca się do stosowania wszystkich

Wskazania do stymulacji serca u pacjentów z BBB

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Písmienictwo
1) BBB, niewyjaśnione omdlenia i nieprawidłowy wynik EPS. Stymulacja serca jest wskazana u pacjentów z omdleniami, BBB i dodatnim wynikiem EPS zdefiniowanym jako odstęp HV ≥ 70 ms lub po wykazaniu — za pomocą stopniowanej stymulacji przedsionków lub farmakologicznie — bloku II lub III stopnia w układzie Hisa-Purkinjego	I	B	[25, 31]
2) Zmienny BBB. Stymulacja serca jest wskazana u pacjentów ze zmiennym BBB niezależnie od obecności objawów	I	C	–
3) BBB, niewyjaśnione omdlenia, nierozstrzygająca diagnostyka. Można rozważyć stymulację serca u wybranych pacjentów z niewyjaśnionymi omdleniami i BBB	IIb	B	[32]
4) Bezobjawowy BBB. Stymulacja serca jest niewskazana u bezobjawowych pacjentów z BBB	III	B	[26, 33, 34]

BBB — blok odnogi pęczka Hisa; EPS — badanie elektrofizjologiczne

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

przydatnych metod diagnostycznych (np. masaż zatoki szyjnej, EPS i ILR) w celu ujawnienia/udokumentowania mechanizmu omdlenia przed podjęciem decyzji o wszczęciu PM lub wyborze właściwej terapii.

- Pacjenci w podeszłym wieku z BBB i niewyjaśnionymi omdleniami, po przeprowadzeniu rozsądnej diagnostyki, mogą odnosić korzyść z empirycznego zastosowania PM, zwłaszcza jeśli omdlenia mają nieprzewidywany charakter (bez żadnych objawów prodromalnych lub z krótkimi objawami prodromalnymi) albo występują w pozycji na wznak lub w trakcie wysiłku.
- U pacjentów z BBB i ciężką dysfunkcją skurczową lewej komory (LV) należy rozważyć ICD lub CRT-D zamiast PM (patrz część 4.1).
- U pacjentów z przebyłym zawałem serca i BBB badanie EPS z programowaną stymulacją komór jest szczególnie wskazane. W przypadku wywołania utrwalonego częstoskurczu komorowego należy wszczepić ICD zamiast PM.

2.4.2. Omdlenie odruchowe

Należy przeprowadzić diagnostykę na podstawie rekomendacji z Zaleceń ESC dotyczących diagnostyki i postępowania w omdleniach [w25]. Omdlenie odruchowe ma często nietypową postać. Określenie „nietypowa postać” odnosi się do sytuacji, w których omdlenie odruchowe występuje przy obecności niepewnego albo wręcz nieobecnego czynnika inicjującego. Rozpoznanie w takim przypadku opiera się w mniejszym stopniu na samym wywiadzie a bardziej na wykluczeniu innych przyczyn omdleń (nieobecność strukturalnej choroby serca) i na wyzwoleniu podobnych dolegliwości za pomocą masażu zatoki szyjnej czy próby pochyleniowej.

Omdlenie z zatoki szyjnej

Zaburzenie to jest obecnie definiowane jako omdlenie przy masażu zatoki szyjnej z asystolią > 3 s lub spadkiem skurczowego ciśnienia tętniczego o > 50 mm Hg, lub z obydwoma stanami naraz, i wyzwoleniem spontanicznego omdlenia. W celu uwiarygodnienia diagnozy zaleca się wykonanie masażu zatoki szyjnej w pozycji na wznak i wyprostowanej. Skorygowano kryteria diagnostyczne zwłaszcza w zakresie czasu trwania asystolii. Za dodatnią diagnostycznie uważa się pauzę > 6 s [w74]. Potwierdzono aktualność zaleceń dotyczących stymulacji serca w omdleniach z zatoki szyjnej [w25], lecz konieczne jest wykonywanie masażu zatoki szyjnej przez pełne 10 s. Masaż zatoki szyjnej należy wykonać w pozycji na wznak i wyprostowanej, a stymulacja (dwujamowa) jest wskazana, gdy wystąpi pauza > 6 s z nawrotem omdlenia. Decyzję o wszczęciu PM należy podjąć w kontekście względnie łagodnego zaburzenia, w celu zapobiegania nawrotom omdleń i związanych z nimi urazów, które są częste u pacjentów z podeszłym wiekiem z nawracającymi omdleniami z zatoki szyjnej [w75].

Omdlenie z zatoki szyjnej (Zalecenie 1)

Dowody potwierdzające korzyści ze stymulacji serca u pacjentów z omdleniami z zatoki szyjnej opierają się na zaledwie kilku małych badaniach z kontrolą i retrospektywnych badaniach obserwacyjnych. Na podstawie przeglądu literatury [35] przeanalizowano przebieg naturalny u 305 pacjentów i oceniono skuteczność stymulacji serca u kolejnych 601 chorych z ciężkimi, nawrotowymi omdleniami, których obserwacja trwała do 5 lat (ryc. 5).

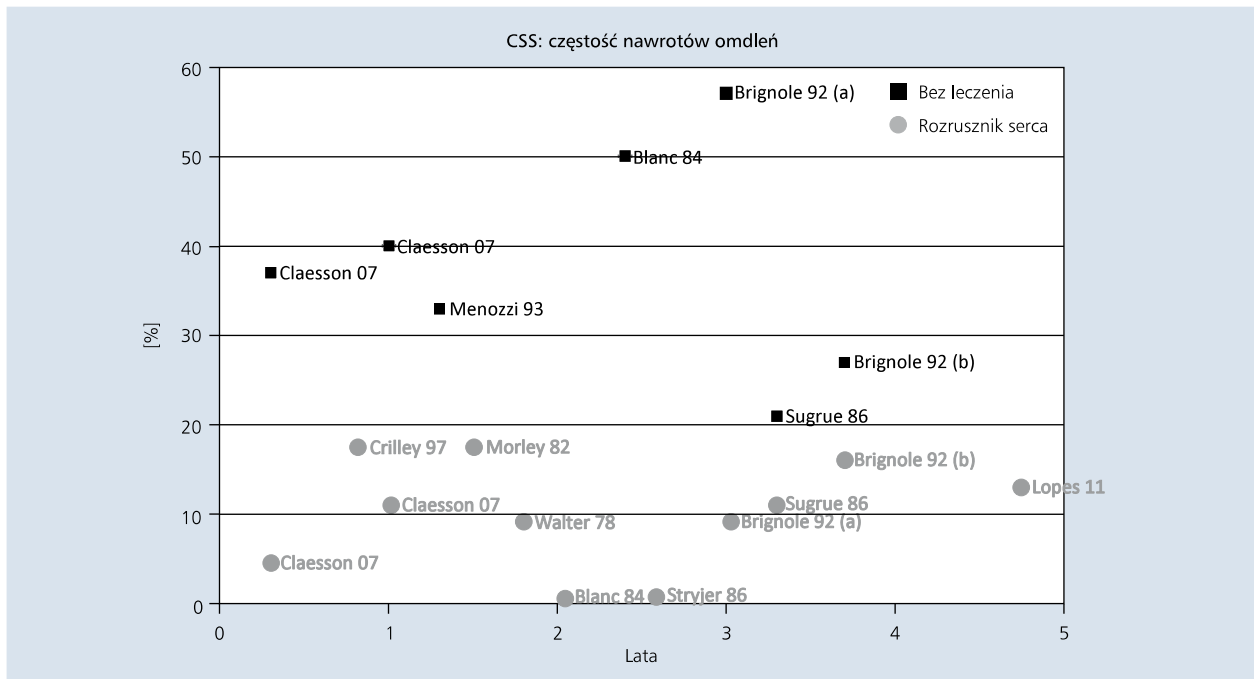
Badania cechowały się znacznym zróżnicowaniem w zakresie doboru pacjentów, czasu trwania i pozycji (na wznak lub wyprostowanej) w trakcie masażu zatoki szyjnej, kryteriami rozpoznania form mieszanych i trybami stymulacji serca (dwujamowa vs. jednojamowa). Dzięki zastosowaniu stymulacji częstość nawrotów omdleń wynosiła 0–20%, natomiast w grupie bez stymulacji była zawsze wyższa i wahała się w granicach 20–60%. W metaanalizie obejmującej 3 badania z grupami kontrolnymi obejmującymi nieleczonych pacjentów [36–38] wykazano, że omdlenie nawróciło u 9% z 85 chorych z PM i u 38% z 91 pacjentów z grupy kontrolnej [HR: 0,24; 95% przedział ufności (CI) 0,12–0,48]. W dużym rejestrze obejmującym 169 kolejnych pacjentów leczonych PM [39] aktuarialna ocena nawrotów omdleń wynosiła 7% po 1 roku, 16% po 3 latach i 20% po 5 latach. Mieszane formy omdlenia z zatoki szyjnej (CSS) i tryb VVI obniżały skuteczność stymulacji serca. W małym badaniu, w którym rozpoznanie kardiodepresyjnego zespołu zatoki szyjnej było potwierdzone za pomocą ILR z udokumentowaniem spontanicznych pauz w przebiegu asystolii [40], obserwowano zmniejszenie się epizodów omdleń z 1,68 (95% CI 1,66–1,70) zdarzenia na pacjenta na rok przed PM do 0,04 (95% CI 0,038–0,042) po implantacji PM (98-proc. względna redukcja ryzyka). W podsumowaniu należy stwierdzić, że stymulacja serca jest skuteczna w zapobieganiu nawrotom omdleń, jednak nawroty te występują nawet u 20% pacjentów w ciągu 5 lat.

Pomimo braku dużych badań RCT przegląd piśmiennictwa potwierdza korzyści związane ze stymulacją serca u pacjentów z CSS. Prawdopodobnie duże badanie z randomizacją nie zmieni obecnej wiedzy na ten temat.

Z całym szacunkiem do Zaleceń ESC dotyczących diagnostyki i postępowania w omdleniach [w25] systematyczny przegląd literatury uprawnia do podniesienia klasy zaleceń z 2a do 1.

Kliniczny punkt widzenia:

- Decyzję o wszczęciu rozrusznika należy podjąć w kontekście względnie łagodnego zaburzenia w celu zapobiegania nawrotom urazów, które są częste u pacjentów w podeszłym wieku z nawracającymi CSS.
- Ze względu na to, że CSS nie wpływa na przeżycie, prawdopodobnie lepszym określeniem korzyści z za-



Rycina 5. Nawroty omdleń u pacjentów nieleczonych i u chorych ze stymulacją serca, u których rozpoznano zespół zatoki szyjnej (CSS); przedrukowano za zgodą Brignole i wsp. [35]

stosowania stymulacji serca byłyby zmniejszenie liczby omdleń przypadających na pacjenta rocznie i redukcja chorób z nimi związanych.

- Analizując przebieg naturalny CSS, można się spodziewać, że u pacjentów, którzy otrzymali rozrusznik serca, nastąpi 75-procentowa redukcja nawrotów. Niemniej jednak nawroty omdleń wystąpią prawdopodobnie u nawet 20% pacjentów ze stymulacją serca w ciągu 5 lat.
- Mieszane formy CSS i tryb VVI zmniejszają skuteczność stymulacji serca. Ponadto stymulacja serca jest nieskuteczna w zapobieganiu nawrotom stanów przedomdleniowych.

Wybór trybu stymulacji (Zalecenie 4)

Stymulacja dwujamowa jest optymalną metodą stymulacji. W jednym z badań stwierdzono, że tryb VVI powodował istotne pogorszenie w porównaniu ze stymulacją DVI. Stymulacja VVI cechowała się większym spadkiem skurczowego ciśnienia tętniczego (59 vs. 37 mm Hg; $p = 0,001$) i wyższym odsetkiem utrzymujących się objawów (91 vs. 27%; $p = 0,008$) [41]. W 2-miesięcznym badaniu metodą *cross-over* z randomizacją porównano tryby DVI i VVI u 23 pacjentów z mieszanym zespołem zatoki szyjnej [42]. Omdlenie wystąpiło odpowiednio u 0 vs. 13% pacjentów ($p = 0,25$), a stan przedomdleniowy u 48 vs. 74% osób ($p = 0,04$). Tryb DVI był pożądanym przez 64% pacjentów, podczas gdy pozostałych 36% nie miało żadnych preferencji ($p = 0,001$). W badaniu Westminster

obejmującym 202 pacjentów [43] omdlenie nawróciło u 9% pacjentów ze stymulacją w trybie DDD, podczas gdy w drugiej grupie chorych z VVI odsetek nawrotów był 2-krotnie wyższy (18%).

Omdlenie wazowagalne indukowane testem pochyleniowym

Odruch wazowagalny wywołany w trakcie próby pochyleniowej typowo przebiega z hipotensją i bradykardią. Przesłanką do stymulacji serca jest fakt dominacji odruchu kardiodepresyjnego. Stymulacja serca nie ma znaczenia w zapobieganiu wazodylatacji i hipotensji. Brak powtarzalności próby pochyleniowej ogranicza jej przydatność w ocenie leczenia. Ponadto mechanizm omdlenia wywołanego testem pochyleniowym jest często różny od spontanicznego omdlenia zarejestrowanego przez ILR [w25, w76].

Omdlenie wazowagalne indukowane testem pochyleniowym (Zalecenia 2 i 3)

W 5 wieloośrodkowych RCT [20–24] przeanalizowano skuteczność stymulacji serca: 3 badania bez zaślepienia przyniosły pozytywną odpowiedź, 2 badania zaślepienie — negatywną [21–24]. W otwartych badaniach z randomizacją *Syncope Diagnosis and Treatment* (SYDIT) i VASIS-PM [20, 24] analizą objęto pacjentów z dodatnią, kardiodepresyjną (w większości przypadków asystolią) odpowiedzią podczas testu pochyleniowego. Nawrót omdlenia w ciągu 2 lat w ramieniu PM wyniósł 7% w badaniu SYDIT i 6% w VASIS-PM.

Niewątpliwie każde badanie otwarte może prezentować subiektywne raporty i ocenę wyników. Badania *Vasovagal Pacemaker Study II (VPS II)* i *Vasovagal SYNcope and PACing (SYNPACE)* przyniosły całkowicie odmienne wyniki [22, 23]. Pacjenci biorący udział w tych badaniach byli młodszy (średnia wieku: 50 lat), mieli zarówno kardiodepresyjne (w większości przypadków nie asystole) i niekardiodepresyjne odpowiedzi w trakcie testu pochyleniowego, a u chorych z ramienia kontrolnego stymulacja była wyłączona. Mimo że wystąpiła 30-procentowa redukcja nawrotów w dwóch grupach (95% CI 33 do 63%; $p = 0,14$), badanie VPS II nie potwierdziło znaczącej przewagi stymulacji serca. W badaniu SYNPACE omdlenia nawróciły u 50% pacjentów przypisanych do grupy z włączonym PM i u 38% pacjentów w grupie z wyłączoną stymulacją serca. Wszystkie badania miały pewne ograniczenia (zwłaszcza w zakresie kryteriów wyboru w okresie przedimplantacyjnym) i konieczne są dalsze analizy. W badaniu ISSUE 2 wykazano słabą korelację między mechanizmem omdlenia podczas testu pochyleniowego i podczas spontanicznego zdarzenia udokumentowanego dzięki ILR [w76]. Obserwacje te nakazują ostrożność w implantowaniu PM na podstawie wyniku testu pochyleniowego. Przebieg kliniczny jest prawdopodobnie ważniejszy niż dodatni test pochyleniowy w wyselekcjonowaniu pacjentów, którzy odniosą korzyść ze stymulacji serca. Populacja pacjentów w badaniu ISSUE charakteryzowała się wysokim średnim wiekiem, wywiadem omdleń nawrotowych rozpoczynających się w wieku średnim lub starszym i częstych urazów, prawdopodobnie spowodowanych brakiem objawów prodromalnych (patrz część 3.2) [w74].

Ze względu na przeciwstawne wyniki badań z randomizacją dowody pozwalające na ocenę korzyści związanych ze stymulacją serca u pacjentów z kardiodepresyjnym, dodatnim testem pochyleniowym są słabe. Istnieją różnice w opiniach wśród ekspertów. Dalsze badania mogą mieć ważny wpływ na zalecenia. Przeciwnie, istnieją mocne dowody, że stymulacji nie należy stosować u pacjentów z niekardiodepresyjną, reakcją w trakcie testu pochyleniowego i wymagane są dalsze badania (np. ILR) w celu udokumentowania mechanizmu spontanicznego omdlenia.

Kliniczny punkt widzenia:

- Fakt, że stymulacja może być skuteczna, nie oznacza, że jest zawsze konieczna. Należy podkreślić, że podejmowanie decyzji o implantacji stymulatora przebiega w kontekście łagodnego zaburzenia, które często dotyka młodych osób. Dlatego też stymulacja serca powinna być ograniczona, jako ostateczny środek, do wysoce wyselekcjonowanej grupy pacjentów dotkniętych ciężkim omdleniem odruchowym. Odpowiednich pacjentów

Wskazania do stymulacji serca u pacjentów z nieudokumentowanym omdleniem odruchowym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Písmienictwo
1) Omdlenie z zatoki szyjnej. Stymulacja serca jest wskazana u pacjentów z dominującym, kardiodepresyjnym zespołem zatoki szyjnej i nieprzewidywalnymi nawrotami omdleń	I	B	[35–40]
2) Omdlenie kardiodepresyjne wywołane pochyleniem. Stymulacja serca może być wskazana u pacjentów z omdleniami kardiodepresyjnymi wywołanymi testem pochyleniowym, z nieprzewidywalnymi nawrotami omdleń i w wieku > 40 lat, jeśli alternatywne leczenie jest nieskuteczne	IIb	B	[20, 21, 24]
3) Omdlenie niekardiodepresyjne wywołane testem pochyleniowym. Nie zaleca się stymulacji serca w sytuacji braku udokumentowanego odruchu kardiodepresyjnego	III	B	[22, 23]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

Wybór trybu stymulacji

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Písmienictwo
4) Omdlenie z zatoki szyjnej. Stymulacja dwujamowa jest preferowaną metodą stymulacji serca u pacjentów z zespołem zatoki szyjnej	I	B	[41–43]
5) Kardiodepresyjne omdlenie wywołane testem pochyleniowym. Stymulacja dwujamowa jest preferowaną metodą stymulacji serca u pacjentów z kardiodepresyjnym omdleniem wazowagalnym	I	C	–
6) Należy zaprogramować niższą częstość stymulacji i histerezę w celu zachowania własnego rytmu i przewodzenia AV przy zachowanym zabezpieczeniu częstości akcji serca	IIa	C	–

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

do stymulacji serca prawdopodobnie charakteryzuje: wiek > 60 lat z wywiadem nawrotów omdleń rozpoczynających się w średnim lub podeszłym wieku i częste urazy, prawdopodobnie spowodowane występowaniem omdleń bez objawów prodromalnych.

- Pomimo stymulacji serca u mniejszości chorych nadal dochodzi do nawrotów omdleń.
- Słaba korelacja pomiędzy mechanizmu omdlenia podczas testu pochyleniowego i podczas spontanicznego zdarzenia nakazuje ostrożność w implantowaniu rozrusznika serca na podstawie wyniku testu pochyleniowego.

Wybór trybu stymulacji (Zalecenie 5)

We wszystkich badaniach [20–24] stosowano stymulację dwujamową z funkcją *rate drop*, która oznaczała szybką stymulację DDD, jeśli urządzenie wykryło nagły spadek częstości akcji serca, lecz jak dotąd nie przeprowadzono porównania ze zwykłą stymulacją dwujamową.

2.4.3. Omdlenie o niewyjaśnionej etiologii (i upadek)

Po przeprowadzeniu pełnej diagnostyki zgodnie z Wztycznymi ESC dotyczącymi diagnostyki i postępowania w omdleniach z 2009 roku [w25] przyczyna omdlenia może pozostać niewyjaśniona.

Niewyjaśnione omdlenie i dodatni test z trójfosforanem adenozyiny (Zalecenie 1)

Przydatność testu z trójfosforanem adenozyiny budzi kontrowersje. W 3 badaniach nie wykazano związku pomiędzy blokiem AV indukowanym trójfosforanem adenozyiny a zmianami w EKG (udokumentowanymi dzięki ILR) w trakcie spontanicznego omdlenia [w76–w78]. Dlatego też niska wartość predykcyjna testu nie uprawnia do stosowania samej tej metody diagnostycznej w wyborze pacjentów do stymulacji serca. Test z trójfosforanem adenozyiny może jednak odgrywać rolę w ocenie pacjentów z niewyjaśnionymi, nawracającymi omdleniami występującymi bez objawów prodromalnych lub z bardzo krótkimi objawami prodromalnymi i bez zmian w EKG, u których podejrzewa się istnienie idiopatycznego, napadowego bloku AV [4]. W niewielkim badaniu wielośrodkiem objęto analizą 80 wysoce wyselekcjonowanych starszych pacjentów z niewyjaśnionymi omdleniami, którzy mieli dodatnią odpowiedź na dożylnie podanie 20 mg trójfosforanu adenozyiny w bolusie. Zaobserwowano, że dzięki zastosowaniu dwujamowej stymulacji serca osiągnięto w ciągu 2 lat istotną redukcję nawrotów omdleń z 69% w grupie kontrolnej do 23% w grupie badanej [44]. Do ustalenia pozostała kwestia, czy skuteczność stymulacji wiązała się z odpowiedzią na trójfosforan adenozyiny, czy też miały na to wpływ inne czynniki (np. dobór pacjentów). Z uwagi na te wątpliwości, w opinii Grupy Roboczej,

udokumentowanie prawdopodobnej bradyarytmii w trakcie spontanicznego omdlenia pozostaje preferowanym kryterium do zastosowania stymulacji serca.

Niewyjaśnione omdlenie (Zalecenie 2)

Negatywne wyniki małych badań z grupą kontrolną i badania obserwacyjnego u pacjentów z niewyjaśnionymi omdleniami i zakończoną diagnostyką bez znalezienia jakichkolwiek zaburzeń przewodzenia dają wystarczające dowody na nieskuteczność stymulacji serca w tej grupie chorych [w79, w80]. Dlatego też nie zaleca się zastosowania stymulacji serca przed ustaleniem rozpoznania.

Niewyjaśnione upadki (Zalecenie 3)

Ocenia się, że 15–20% niewyjaśnionych upadków może mieć związek z omdleniami, prawdopodobnie w mechanizmie bradyarytmii. Amnezja wsteczna, która często występuje u osób w podeszłym wieku, może prowadzić do błędnej interpretacji zdarzenia. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu [45] wykazano, że stymulacja serca jest nieskuteczna w zapobieganiu nawrotom zdarzeń u pacjentów z niewyjaśnionymi upadkami i nadwrażliwością zatoki szyjnej.

Kliniczny punkt widzenia:

- Po zakończeniu standardowej diagnostyki u pacjentów z nawracającymi, niewyjaśnionymi omdleniami lub upadkami należy rozważyć monitorowanie za pomocą ILR w celu udokumentowania spontanicznego nawrotu dolegliwości, zamiast rozpoczynania empirycznej stymulacji serca.

Wskazania do stymulacji serca u pacjentów z niewyjaśnionymi omdleniami

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Písmienictwo
1) Niewyjaśnione omdlenie i dodatni wynik testu z trójfosforanem adenozyiny. Stymulacja serca może być przydatna w zmniejszaniu częstości nawrotów omdleń	IIb	B	[4, 44]
2) Niewyjaśnione omdlenie. Nie zaleca się stymulacji serca u pacjentów z niewyjaśnionymi omdleniami bez dowodów na obecność bradykardii lub zaburzeń przewodzenia	III	C	–
3) Niewyjaśnione upadki. Nie zaleca się stymulacji serca u pacjentów z niewyjaśnionymi upadkami	III	B	[45]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

3. Wskazania do terapii resynchronizującej

3.1. EPIDEMIOLOGIA, ROKOWANIE I PATOFIZJOLOGIA NIEWYDOLNOŚCI SERCA KWALIFIKUJĄCEJ SIĘ DO ZASTOSOWANIA TERAPII RESYNCHRONIZUJĄCEJ

Niewydolność serca występuje u około 2% populacji dorosłych w krajach rozwiniętych; większość pacjentów ma > 70 lat i u około połowy LVEF wynosi < 50% [w81]. Około 1% nagłych przyjęć do szpitala wśród osób dorosłych jest w pierwszej kolejności spowodowane niewydolnością serca, która dodatkowo przyczynia się do kolejnych 4% hospitalizacji, chociaż wartości te mogą być niedoszacowane ze względu na problemy związane z rozpoznaniem oraz zaklasyfikowaniem danego przypadku [w81]. W rejestrze *EuroHeart Failure* u 36% pacjentów, u których oceniono czynność LV, LVEF wynosiła \leq 35%, a wśród nich u 41% szerokość QRS była \geq 120 ms; 7% miało RBBB, 34% — LBBB lub inne zaburzenia przewodzenia śródkomorowego (IVCD), a u 17% stwierdzono QRS \geq 150 ms [w82]. W rejestrze *Italian Network on CHF* (IN-CHF) u 1391 pacjentów (25%) odnotowano całkowity LBBB, u 336 (6%) — całkowity RBBB i u 339 (6%) — inne formy IVCD [w83]. Roczna zapadalność na LBBB wynosi około 10% u ambulatoryjnych pacjentów z skurczową dysfunkcją LV i przewlekłą HF [w84].

Na podstawie kryteriów obecnych wytycznych [w85] tylko niewielka część pacjentów z niewydolnością serca (może 5–10%) ma wskazania do CRT, lecz jest to wciąż duża liczba chorych. Na podstawie analizy danych z dwóch rejestrów *EuroHeart Failure* i danych statystycznych z wypisów szpitalnych [w82, w86, w87] szacuje się, że w krajach ESC kryteria kwalifikujące do CRT może spełniać rocznie około 400 pacjentów na milion mieszkańców lub do 400 000 pacjentów.

Odsetek pacjentów z niewydolnością serca poddanych terapii resynchronizującej serca

W 2011 r. średni wskaźnik implantacji CRT w Europie Zachodniej i Środkowej wynosił 140 jednostek na milion mieszkańców [w2], a wśród nich 107 urządzeń stanowiły CRT-D, zaś 33 urządzenia do terapii resynchronizującej z funkcją stymulatora (CRT-P). Wyraźny wzrost częstości implantacji CRT obserwowano w latach 2005–2011 (Web ryc. 6, lewy panel); był on zgodny między krajami mimo znacznej różnicy w wartościach bezwzględnych implantacji (Web ryc. 6, prawy panel) — w niektórych krajach Europy Wschodniej i Bliskiego Wschodu wynoszących niemal zero [w88].

Śmiertelność z powodu niewydolności serca

Zasadniczo rokowanie w HF jest niekorzystne. Wśród pacjentów przyjmowanych do szpitala z HF roczna śmier-

telność wynosi około 20% u osób < 75. roku życia i > 40% u chorych w wieku > 75 lat, pomimo współczesnej terapii farmakologicznej [w87, w89]. Trudno znaleźć informacje wysokiej jakości dotyczące rokowania u ambulatoryjnej populacji chorych z HF. Pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych zazwyczaj są młodszy i mają mniej chorób współistniejących niż pacjenci w praktyce klinicznej, a w związku z tym ich rokowanie jest korzystniejsze, z roczną śmiertelnością w granicach 5–10% w ostatnich próbach, mimo że protokoły badań wykluczały pacjentów bardzo niskiego ryzyka [w90, w91]. Wydaje się jednak, że leczenie znacznie poprawiło rokowanie pacjentów z przewlekłą HF w ciągu ostatnich 20 lat. Na przykład średnia długość życia pacjentów uczestniczących w badaniu *Vasodilator in HEart Failure Trial* (V-HeFT-I; okres badania 1980–1985) wynosiła zaledwie 3,5 roku, podczas gdy populacja porównywalna pod względem wieku i z umiarkowaną nasiloną niewydolnością serca poddana terapii farmakologicznej powiększonej o CRT w badaniu *CArdiac RESynchronization in HEart Failure* (CARE-HF; okres badania 2001–2009) przeżywała ponad 8 lat [46, w92, w93]. W rejestrze ESC u pacjentów, którzy otrzymali urządzenie CRT, roczna śmiertelność wynosiła < 10% [47].

Rokowanie w zależności od morfologii QRS

Pacjenci z szerokim zespołem QRS mają gorsze rokowanie, które można jedynie częściowo wytłumaczyć niższą LVEF [w82, w83, w94–w97]. W ramieniu ICD badania CRT *Multicenter Automatic Defibrillator Trial* (MADIT) 3-letnia śmiertelność pacjentów z IVCD, RBBB i LBBB wynosiła odpowiednio 4, 7 i 8% [48].

Znaczenie migotania przedsionków

Migotanie przedsionków jest najczęstszą arytmia u pacjentów z HF. Z rejestru *EuroHeart Failure* wynika, że do 45% pacjentów z HF przejawia również napadowe lub utrwalone AF [w82]. Częstość ogólna występowania AF zdiagnozowanego po raz pierwszy u chorych hospitalizowanych z powodu zastoinowej niewydolności serca (CHF) wyniosła 13% (zakres 8–36%) w różnych regionach Europy [w82, w86, w98]. W przewlekłej HF częstość AF bezpośrednio wiąże się z nasileniem choroby, począwszy od 10–20% w łagodnej do umiarkowanej CHF, do 50% u pacjentów z chorobą w zaawansowanym stadium [w99]. Migotanie przedsionków często stanowi przyczynę pogorszenia HF i komplikuje leczenie. Obecność napadów AF wiąże się z gorszym rokowaniem, ale nie jest jasne, czy pacjenci z przewlekłym AF mają gorsze rokowanie niż ci z SR po skorygowaniu względem wieku i chorób współistniejących [w100–w105]. Migotanie przedsionków może być po prostu markerem bardziej zaawansowanej choroby. Pacjenci z utrwalonym AF to ci, którzy je tolerują i przeżyli jego rozwój.

Patofizjologia niewydolności serca związana z terapią resynchronizującą serca

Dyssynchronia skurczu serca jest złożona i wielopłaszczyznowa. Wydłużenie odstępu AV opóźnia okres skurczu komory, który może nałożyć się na okres wczesnego rozkurczowego napełniania [w106]. Ciśnienie przedsionkowe spada podczas relaksacji przedsionków. Jeśli skurcz komory jest opóźniony, wówczas ciśnienia rozkurczowe w LV będą wyższe od ciśnień w przedsionkach, co może spowodować wystąpienie rozkurczowej niedomykalności zastawki mitralnej. Utrata obciążenia wstępnego komory prowadzi do obniżenia kurczliwości LV na skutek utraty mechanizmu Starlinga. Zarówno między-, jak i śródkomorowe opóźnienie przewodzenia powodują asynchroniczny skurcz poszczególnych segmentów ścian LV (dysynchronia komorowa), co prowadzi do pogorszenia sprawności serca, zmniejszenia objętości wyrzutowej i obniżenia ciśnienia skurczowego. Nieprawidłowo skoordynowany skurcz mięśni brodawkowatych może powodować lub pogłębiać czynnościową skurczową niedomykalność zastawki mitralnej. Obniżona wydajność prowadzi do niekorzystnej przebudowy LV.

Zastosowanie CRT pomaga przywrócić AV, między- i śródkomorową synchronię, poprawia funkcję LV, zmniejsza czynnościową niedomykalność zastawki mitralnej, prowadzi do odwrotnej przebudowy LV, o czym świadczy wydłużenie czasu napełniania LV i wzrost LVEF oraz zmniejszenie objętości końcowoskurczowej (ESV) i objętości końcoworozkurczowej LV, niedomykalności mitralnej i dyskinezy przegrody międzykomorowej [49, 50, w107]. Dominujący mechanizm poprawy różni się między poszczególnymi pacjentami oraz u indywidualnego chorego w czasie. Możliwe, że na podstawie żadnego pojedynczego parametru nie da się dokładnie przewidzieć odpowiedzi na CRT, ponieważ mechanizm poprawy jest tak heterogeny [w108, w109].

3.2. PACJENCI Z RYTMEM ZATOKOWYM

3.2.1. Wskazania do terapii resynchronizującej

3.2.1.1. Pacjenci w III–IV klasie czynnościowej New York Heart Association (NYHA)

Wyniki RCT jednoznacznie wskazują, że u pacjentów z HF w klasie czynnościowej III–IV NYHA zastosowanie CRT przynosi korzyści zarówno krótko-, jak i długoterminowe. Pierwsze randomizowane badania wykazały korzystny wpływ CRT na objawy, wydolność wysiłkową oraz funkcję i strukturę LV [49, 51–54]. W badaniach CARE-HF oraz *COMparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure* (COMPANION) oceniano wpływ CRT-P na częstość hospitalizacji z powodu HF i śmiertelność całkowitą [55, 56]. W ostatniej metaanalizie wykazano, że u tych pacjentów, CRT zmniejszało objawy i obniżało śmiertelność całkowitą o 22% (współczynnik ryzyka 0,78; 95% CI 0,67–0,91) oraz częstość hospitalizacji z powodu HF o 35% (współczynnik

ryzyka 0,65; 95% CI 0,50–0,86) [57]. U pacjentów z HF w klasie czynnościowej NYHA IV liczba dowodów jest ograniczona z powodu małej liczby pacjentów włączonych do RCT (7–15%). W subanalizie badania COMPANION [w110] u pacjentów w IV klasie NYHA, którzy nie mieli zaplanowanych ani nieplanowanych hospitalizacji z powodu HF w ciągu ostatniego miesiąca (określanych jako „ambulatoryjna” klasa IV), wykazano istotne zmniejszenie złożonego pierwotnego punktu końcowego składającego się z czasu do zgonu lub hospitalizacji, ale tylko trend w zmniejszeniu śmiertelności całkowitej i zgonów z powodu HF. W tabeli 10 podsumowano główne badania CRT z randomizacją, które obejmowały pacjentów z HF w klasie czynnościowej NYHA III–IV, SR, obniżoną LVEF ($\leq 35\%$) i wydłużonym czasem trwania zespołu QRS (≥ 120 ms).

Czas trwania zespołu QRS ≥ 120 ms stanowił kryterium włączenia stosowane w większości badań z randomizacją. Analiza podgrup w ostatniej metaanalizie oceniającej wpływ czasu trwania zespołu QRS na skuteczność CRT wykazała, że w HF w III–IV klasie czynnościowej NYHA CRT istotnie zmniejsza śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny lub częstość hospitalizacji u pacjentów z QRS ≥ 150 ms (dane uzyskane z badania COMPANION i CARE-HF) [58]. Wielkość korzyści i prawdopodobieństwo osiągnięcia korzystnego efektu spadały wraz ze skracaniem czasu trwania zespołu QRS. Co więcej, u większości pacjentów w RCT występowała morfologia LBBB, co wiązało się z lepiej zaznaczoną korzyścią w porównaniu z pacjentami o morfologii zespołu QRS typu nie-LBBB (zdefiniowane w Web tab. 11) [48, 59, w111]. Związek między czasem trwania QRS i morfologią wymaga dalszych badań.

3.2.1.2. Pacjenci w I–II klasie czynnościowej NYHA

W 4 RCT wykazano, że CRT poprawia funkcję LV, zmniejsza śmiertelność całkowitą i hospitalizacje z powodu HF u pacjentów z objawami łagodnej niewydolności serca (klasa NYHA I–II), SR, LVEF ≤ 30 –40% i czasem trwania zespołu QRS ≥ 120 –130 ms [50, 60–62]. Jednak stopień poprawy stanu czynnościowego i jakości życia u pacjentów zakwalifikowanych do CRT był niewielki. U większości pacjentów włączonych do badania HF występowała w II klasie NYHA; tylko 15% osób w *RESynchronization reVERses Remodelling in Systolic left vEntricular dysfunction* (REVERSE) i 18% w badaniu MADIT-CRT było w I klasie NYHA [50, 61]. Terapia resynchronizująca serca nie zmniejszała śmiertelności ogólnej ani zdarzeń związanych z HF wśród pacjentów z HF I klasie NYHA, dlatego wytyczne ograniczają się do chorych w II klasie NYHA.

Analiza wstępnie określonych podgrup w danych zgromadzonych w badaniach MADIT-CRT, REVERSE i *Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial* (RAFT) wykazała, że pacjenci z czasem trwania zespołu

QRS \geq 150 ms najbardziej skorzystali z CRT [50, 61, 62]. Wyniki metaanaliz wykorzystujących dane zbiorcze z badań randomizowanych udowodniły, że zastosowanie CRT było skuteczne w zmniejszaniu niekorzystnych zdarzeń klinicznych u pacjentów z wyjściowym czasem trwania zespołu QRS \geq 150 ms i zasugerowały, że CRT może nie zmniejszać częstości zdarzeń u pacjentów z QRS $<$ 150 ms [58].

Analiza podgrup oparta na morfologii zespołu QRS w badaniach MADIT-CRT, RAFT i REVERSE [48, 50, 62, 63] i metaanaliza badań COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT i RAFT [64] wskazują, że pacjenci z całkowitym LBBB (zdefiniowanym w Web tab. 11) odnosili większą korzyść w postaci zmniejszenia zachorowalności/śmiertelności łącznie, po zastosowaniu CRT, w porównaniu z pacjentami z niespecyficznymi IVCD lub RBBB. Nie ma pewności, czy obserwacja ta odnosi się również do samego wpływu na śmiertelność. Ponadto u pacjentów z LBBB czas trwania zespołu QRS był dłuższy i dlatego analiza na podstawie morfologii może być przez to zaburzona. W szczególności w badaniu MADIT-CRT wykazano, że u pacjentów z LBBB CRT-D zmniejszało ryzyko zgonu lub hospitalizacji z powodu HF o 53% w porównaniu z ICD, natomiast pacjenci z zespołem QRS o morfologii nie-LBBB nie odnosili korzyści klinicznych z leczenia za pomocą CRT (statystycznie nieistotne 24-proc. zwiększenie ryzyka) [48]. Z wyjątkiem pacjentów z HF w I klasie NYHA wszystkie wstępnie określone podgrupy wyodrębnione ze względu na wiek, czas trwania QRS \geq 150 ms, objętości LV oraz LVEF wykazały spójny wynik, który wskazywał na korzyści kliniczne z CRT-D w porównaniu z monoterapią ICD we wszystkich podgrupach pacjentów z zespołem QRS o morfologii LBBB (Web ryc. 7). U pacjentów z morfologią QRS typu nie-LBBB nie stwierdzono korzyści klinicznych z zastosowania CRT-D, niezależnie od badanej podgrupy (Web ryc. 7). Podobne wyniki zaobserwowano w badaniach RAFT i REVERSE [62, 63]. Na podstawie tych dowodów ograniczono zalecenia klasy I jedynie do pacjentów z całkowitym LBBB.

Wnioski (Zalecenia 1, 2 i 3)

Istnieją mocne dowody, że CRT zmniejsza śmiertelność i częstość hospitalizacji, poprawia czynność i strukturę serca u pacjentów z objawową przewlekłą HF stosujących optymalną terapię, z istotnie obniżoną LVEF (tj. \leq 35%) i z całkowitym LBBB. U tych pacjentów zastosowanie CRT było korzystniejsze w porównaniu z optymalną terapią lub monoterapią ICD. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby w tej grupie pacjentów dalsze badania zmieniły przekonanie badaczy co do uzyskiwanych efektów.

Nie ma dowodów wskazujących na istotną niejednorodność wpływu na zachorowalność lub śmiertelność wśród pacjentów z HF w klasie II, III lub ambulatoryjnej IV NYHA.

Dlatego Grupa Robocza zgadza się połączyć wytyczne ESC z 2012 r. dotyczące HF [w81] i wystosować jeden wspólny zestaw zaleceń dla wszystkich pacjentów z objawową HF, niezależnie od klasy czynnościowej NYHA (II–IV).

U pacjentów, którzy nie spełniają powyższych kryteriów, dowody świadczące o skuteczności są słabe i dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na nasze zaufanie dotyczące oszacowania efektu, zwłaszcza w przypadku osób w I i IV klasie NYHA, a także z morfologią zespołu QRS typu nie-LBBB o czasie trwania zespołu QRS $<$ 150 ms.

Nie ma również dowodów wskazujących na korzyść z zastosowania CRT u pacjentów z HF i czasem trwania zespołu QRS $<$ 120 ms. W badaniu *Cardiac Resynchronization Therapy IN Heart Failure in Narrow QRS* (RetinQ) [65] zastosowanie CRT nie poprawiało maksymalnego zużycia tlenu (główny punkt końcowy) ani jakości życia w podgrupie pacjentów z QRS $<$ 120 ms i cechami dyssynchronii skurczu serca w badaniu echokardiograficznym. Badanie miało zbyt krótki okres obserwacji, aby ocenić wpływ na chorobowość i śmiertelność. Jedno z ostatnich badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych — *Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure Patients with a QRS Duration Lower Than 120 ms* (LESSER-EARTH) [66] — które porównywało aktywną i nieaktywną terapię CRT, zostało przedwcześnie przerwane z powodu obaw o efekt kliniczny i bezpieczeństwo po włączeniu 85 pacjentów. Zastosowanie CRT wiązało się z istotnym skróceniem dystansu 6-minutowego marszu (6MWD) i nieistotnym trendem w kierunku wzrostu częstości hospitalizacji zawiązanymi z HF.

Kluczowe dowody wspierające zalecenia:

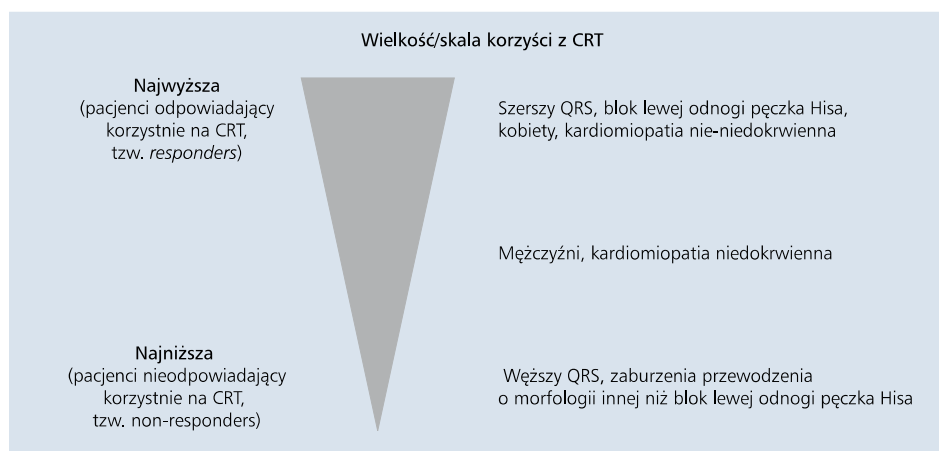
- Względna wielkość korzyści u pacjentów z łagodnymi objawami HF (II klasa NYHA) pod względem śmiertelności, hospitalizacji, czynności i struktury serca jest podobna do obserwowanej u pacjentów w III klasie NYHA. Dlatego Grupa Robocza zgodziła się wydać jednakowe zalecenia dla wszystkich pacjentów z objawową HF i istotnie obniżoną LVEF.
- Dowody na rekomendowanie CRT u pacjentów w I klasie NYHA są niejednoznaczne ze względu na małą liczbę pacjentów uczestniczących w badaniach z randomizacją.
- Dowody na rekomendowanie CRT u pacjentów w IV klasie NYHA są niejednoznaczne ze względu na małą liczbę pacjentów uczestniczących w badaniach z randomizacją. Jednak należy wziąć pod uwagę indywidualną sytuację, zwłaszcza w przypadku pacjentów w IV klasie NYHA, którzy nie mieli zaplanowanych lub nieplanowanych hospitalizacji z powodu HF w ciągu ostatniego miesiąca (klasa nazywana „ambulatoryjną” IV), w celu

Tabela 10. Kryteria włączenia, opis badania, punkty końcowe oraz główne ustalenia randomizowanych badań klinicznych oceniających terapię resynchronizującą u chorych z niewydolnością serca i rytmem zatokowym

Badanie (piśmiennictwo)	Liczba chorych	Opis badania	NYHA	LVEF	QRS	Pierwotne punkty końcowe	Wtórne punkty końcowe	Główne ustalenia
MUSTIC-SR [52]	58	Pojedynczo zaslepienie, typu <i>cross-over</i> , randomizacja CRT vs. OMT, 6 miesięcy	III	< 35%	≥ 150	6MWD	Klasa NYHA, jakość życia, maksymalne pochłanianie VO_2 , objętości LV, MR, hospitalizacje, śmiertelność	Zastosowanie CRT-P prowadziło do poprawy 6MWD, klasy NYHA, jakości życia, maksymalnego pochłaniania VO_2 , zmniejszenia objętości LV i MR oraz zmniejszenia częstości hospitalizacji
PATH-CHF [51]	41	Pojedynczo zaslepienie, typu <i>cross-over</i> , randomizacja RV vs. LV vs. BiV, 12 miesięcy	III-IV	NA	≥ 150	Maksymalne pochłanianie VO_2 , 6MWD	Klasa NYHA, jakość życia, hospitalizacje	Zastosowanie CRT-P prowadziło do poprawy klasy NYHA, jakości życia i 6MWD oraz zmniejszenia częstości hospitalizacji
MIRACLE [49]	453	Podwójnie zaslepienie, randomizacja CRT vs. OMT, 6 miesięcy	III-IV	≤ 35%	≥ 130	Klasa NYHA, 6MWD, jakość życia	Maksymalne pochłanianie VO_2 , LVEDD, LVEF, MR, złożona odpowiedź kliniczna	Zastosowanie CRT-P prowadziło do poprawy klasy NYHA, jakości życia i 6MWD oraz zmniejszenia LVEDD, MR i zwiększenia LVEF
MIRACLE-ICD [54]	369	Podwójnie zaslepienie randomizowane CRT-D vs. ICD, 6 miesięcy	III-IV	≤ 35%	≥ 130	Klasa NYHA, 6MWD, jakość życia	Maksymalne pochłanianie VO_2 , LVEDD, LVEF, MR, złożona odpowiedź kliniczna	Zastosowanie CRT-D prowadziło do poprawy klasy NYHA, jakości życia, maksymalnego pochłaniania VO_2
CONTACT-CD [53]	490	Podwójnie zaslepienie, randomizowane CRT-D vs. ICD, 6 miesięcy	II-III-IV	≤ 35%	≥ 120	Klasa NYHA, 6MWD, jakość życia	Objętość LV, LVEF, złożony punkt końcowy składający się ze śmiertelności, VT/VF, hospitalizacji	Zastosowanie CRT-D prowadziło do poprawy 6MWD, klasy NYHA, jakości życia, zmniejszenia objętości LV i poprawy LVEF
MIRACLE-ICD II [60]	186	Podwójnie zaslepienie, randomizowane CRT-D vs. ICD, 6 miesięcy	II	≤ 35%	≥ 130	Maksymalne pochłanianie VO_2	VE/ VO_2 , NYHA, jakość życia, 6MWD, objętości LV i EF, złożony kliniczny punkt końcowy	Zastosowanie CRT-D prowadziło do poprawy klasy NYHA, VE/ CO_2 , zmniejszenia objętości LV i poprawy LVEF
COMPANION [55]	1520	Podwójnie zaslepienie, randomizowane OMT vs. CRT-P lub vs. CRT-D, 15 miesięcy	III-IV	≤ 35%	≥ 120	Umieralność ogólna lub hospitalizacje	Śmiertelność całkowita, śmiertelność sercowa	Zastosowanie CRT-P i CRT-D prowadziło do zmniejszenia śmiertelności całkowitej lub hospitalizacji
CARE-HF [56]	813	Podwójnie zaslepienie, randomizowane OMT vs. CRT-P, 29,4 miesiąca	III-IV	≤ 35%	≥ 120	Umieralność całkowita lub hospitalizacja	Śmiertelność całkowita, klasa NYHA, jakość życia	Zastosowanie CRT-P prowadziło do zmniejszenia śmiertelności całkowitej i hospitalizacji oraz do poprawy klasy NYHA i jakości życia
REVERSE [61]	610	Podwójnie zaslepienie, randomizowane CRT-ON vs. CRT-OFF, 12 miesięcy	I-II	≤ 40%	≥ 120	Pogorszenie (%) oceniane na podstawie klinicznego złożonego punktu końcowego	Indeks LVESV, hospitalizacje z powodu niewydolności serca i śmiertelność całkowita	Zastosowanie CRT-P/CRT-D nie prowadziło do zmniejszenia pierwotnego punktu końcowego, nie zmniejszało śmiertelności całkowitej, ale zmniejszało wskaźnik LVESV i częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca

MADIT-CRT [50]	1820	Pojedynczo zaślepione, randomizowane, CRT-D vs. ICD, 12 miesięcy	I–II	≤ 30%	≥ 130	Śmiertelność całkowita lub hospitalizacje z powodu niewydolności serca	Śmiertelność całkowita i LVESV	Zastosowanie CRT-D prowadziło do zmniejszenia punktu końcowego złożonego z hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub śmiertelności całkowitej oraz LVESV. Zastosowanie CRT-D nie zmniejszało śmiertelności całkowitej
RAFT [62]	1798	Podwójnie zaślepione, randomizowane CRT-D vs. ICD, 40 miesięcy	II–III	≤ 30%	≥ 120	Śmiertelność całkowita lub hospitalizacje z powodu niewydolności serca	Śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa	Zastosowanie CRT-D prowadziło do zmniejszenia punktu końcowego złożonego z śmiertelności całkowitej i hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W NYHA III zastosowanie CRT-D zmniejszało istotnie jedynie śmiertelność całkowitą

CARE-HF — *Cardiac Resynchronization-Heart Failure*; CONTAK-CD — *CONTAK-Cardiac Defibrillator*; COMPANION — *Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure*; CRT-D — stymulacja resynchronizująca z funkcją defibrylatora; CRT-P — stymulacja resynchronizująca z funkcją stymulatora; LV — lewa komora; LVEDD — wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; LVESV — objętość końcowo skurczowa lewej komory; MADIT-CRT — *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy*; MIRACLE — *Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation*; MIRACLE-ICD — *Multicenter InSync Implantable Cardioverter Defibrillator trial*; MR — niedomykalność zastawki mitralnej; MUSTIC — *Multisite Stimulation in Cardiomyopathies*; NYHA — *New York Heart Association*; PATH-CHF — *Pacing Therapies in Congestive Heart Failure trial*; RAFT — *Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial*; VE/VCO₂ — wentylacja minutowa/minutowe wytwarzanie dwutlenku węgla; VF — migotanie komór; VO₂ — objętość tlenu; VT — częstoskurcz komorowy; 6MWD — dystans 6-minutowego marszu



Rycina 8. Czynniki kliniczne wpływające na prawdopodobieństwo korzystnej odpowiedzi na terapię resynchronizującą (CRT)

- zmniejszenia częstości hospitalizacji oraz objawów klinicznych tych chorych.
- Morfologia LBBB (zdefiniowana w Web tab. 11) jest wymagana w klasie I zaleceń. W subanalizach randomizowanych badań klinicznych i metaanalizach wykazano, że korzystne działanie CRT miało miejsce u pacjentów z typowym LBBB.
- Wyniki subanaliz randomizowanych badań klinicznych wskazują, że korzystny wpływ CRT na zachorowalność i śmiertelności oraz funkcję LV może być większy u kobiet [w112], pacjentów z kardiomiopatią nieniedokrwieną i pacjentów z czasem trwania zespołu QRS > 150 ms (im dłuższy czas trwania QRS, tym większa korzyść) (ryc. 8) [w113].
- Niska liczba pacjentów z HF i zespołem QRS o morfologii nie-LBBB włączonych do kontrolowanych randomizowanych badań klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących implantacji CRT w tej podgrupie pacjentów. Dowody wskazujące na korzystny efekt CRT u pacjentów z zespołem QRS

o morfologii nie-LBBB są słabe, zwłaszcza u pacjentów z QRS < 150 ms i w I i II klasie NYHA.

- RBBB najczęściej oznacza wyższe stadium zaawansowania choroby niż LBBB i przeważnie zastosowanie CRT nie przynosi korzyści. W przypadku tych pacjentów decyzję o implantacji CRT należy rozpatrywać indywidualnie na podstawie innych klinicznych/obrazowych kryteriów.
- Nie ma dowodów na korzyści z zastosowania CRT u pacjentów z QRS < 120 ms.

Dziedziny odbiegające od zaleceń:

Zalecenia dotyczące wskazań do CRT (patrz dalej oraz ryc. 8) reprezentują pogląd większości członków Grupy Roboczej, ale nie wszyscy, którzy uczestniczyli w opracowywaniu zaleceń, byli zgodni. Kilka wniosków opiera się na analizach podgrup RCT, które stwarzają wiele problemów z interpretacją (wzajemne powiązania między morfologią i czasem trwania zespołu QRS, różnice w odpowiedzi na CRT zależne od płci, względne korzyści prognostyczne u pacjentów z etiologią niedokrwinną i nieniedokrwinną) lub obejmują obszary będące wciąż przedmiotem badań (potencjalne znaczenie dyssynchronii skurczu serca w badaniu echokardiograficznym u pacjentów z wąskim QRS). Przyszłe badania mogą zmienić naszą wiedzę i zalecenia.

3.2.1.3. Kwalifikacja pacjentów: znaczenie technik obrazowych w ocenie mechanicznej dyssynchronii serca w ramach doboru pacjentów do terapii resynchronizującej

Istnieją rozmaite odpowiedzi na CRT, podobnie jak na większość innych zabiegów. W dużej grupie pacjentów (choć stanowiącej mniejszość) nasilenie objawów po zastosowaniu CRT nie zmniejszy się lub zmniejszy się tylko nieznacznie, a stan niektórych wręcz się pogorszy, choć sytuacja ta może raczej odzwierciedlać naturalną historię choroby, a nie być skutkiem wdrożenia CRT. Ponadto związek między zmniejszeniem objawów i rokowaniem może nie być silny. Techniki obrazowania mogą wyodrębnić pacjentów, którzy odpowiedzą pozytywnie na CRT [w114, w115]. Wyniki subanalizy danych zebranych w badaniu CARE-HF wykazały, że mechaniczne opóźnienie międzykomorowe (mierzone jako różnica czasu między początkiem przepływu płucnego i aortalnego w doplerze spektralnym fali pulsacyjnej) $\geq 49,2$ ms było niezależnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na CRT [w116]. W wielu badaniach obserwacyjnych wykazano, że obecność dyssynchronii LV wiąże się z lepszymi wynikami u pacjentów leczonych CRT. Jednak obserwacje te zostały zakwestionowane przez wyniki wieloośrodkowego i otwartego badania *PRedictors OF Response to Cardiac Resynchronization Therapy* (PROSPECT), w którym analizowane parametry echokardiograficzne oceniające mechaniczną dyssynchronię skurczu serca miały niewielką dokładność

Wskazania do terapii resynchronizującej u chorych z rytmem zatokowym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
1) LBBB z czasem trwania QRS > 150 ms. Zaleca się CRT u pacjentów z przewlekłą HF i LVEF $\leq 35\%$, którzy pozostają w klasie czynnościowej II, III i ambulatoryjnej IV NYHA mimo odpowiedniego leczenia ^c	I	A	[48–64]
2) LBBB z czasem trwania QRS 120–150 ms. Zaleca się CRT u pacjentów z przewlekłą HF i LVEF $\leq 35\%$, którzy pozostają w klasie czynnościowej II, III i ambulatoryjnej IV NYHA mimo odpowiedniego leczenia ^c	I	B	[48–64]
3) Morfologia nie-LBBB z czasem trwania QRS > 150 ms. Powinno się rozpatrywać CRT u pacjentów z przewlekłą HF i LVEF $\leq 35\%$, którzy pozostają w klasie czynnościowej II, III i ambulatoryjnej IV NYHA mimo odpowiedniego leczenia ^c	Ila	B	[48–64]
4) Morfologia nie-LBBB z czasem trwania QRS 120–150 ms. Można rozpatrywać CRT u pacjentów z przewlekłą HF i LVEF $\leq 35\%$, którzy pozostają w klasie czynnościowej II, III i ambulatoryjnej IV NYHA mimo odpowiedniego leczenia ^c	Ilb	B	[48–64]
5) U pacjentów z przewlekłą HF z czasem trwania zespołu QRS < 120 ms CRT nie jest zalecana	III	B	[65, 66]

CRT — terapia resynchronizująca; HF — niewydolność serca; LBBB — blok lewej odnogi pęczka Hisa; LV — lewa komora, LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cZasadniczo urządzenia nie powinny być wszczepiane w czasie hospitalizacji spowodowanej ostrą dekomensacją krążenia. U takich pacjentów należy zastosować optymalizację leczenia opartego na wytycznych i wykonać ponowną ocenę wskazań do implantacji w warunkach ambulatoryjnych po ustabilizowaniu stanu chorego. Uznaje się, że nie zawsze jest to możliwe

w przewidywaniu odpowiedzi na CRT, zdefiniowanej jako poprawa w złożonej ocenie klinicznej i ≥ 15 -procentowa redukcja ESV LV [w117]. Kolejna subanaliza tego badania udowodniła, że zakres odwrotnego remodelingu LV wiązał się ze stopniem wyjściowej mechanicznej dyssynchronii

między- i śródkomorowej [w118]. Po badaniu PROSPECT oceniano inne techniki obrazowania [rezonans magnetyczny (MRI), echokardiografię metodą śledzenia plamki, ocenę odkształcenia, obrazowanie techniką jądrową], co pozwoliło wyodrębnić kilka parametrów mechanicznej dyssynchronii LV, które okazały się niezależnymi wskaźnikami odpowiedzi na CRT i wyników długoterminowych w kilku badaniach obserwacyjnych [w119–w123]. Rzeczywista wartość tych nowych technologii pozostaje do ustalenia w badaniach z randomizacją.

Kliniczny punkt widzenia:

- Ocena dyssynchronii mechanicznej LV określanej technikami obrazowymi jest niepewna i dlatego nie powinna służyć jako kryterium wyboru do zastosowania CRT u pacjentów z HF. Dane z kilku badań obserwacyjnych wskazują jednak, że wyjściowa dyssynchronia mechaniczna LV i bezpośredni efekt resynchronizacyjny po zastosowaniu CRT są niezależnymi wskaźnikami odpowiedzi na CRT i wyniku długoterminowego.

3.2.2. Wybór trybu stymulacji (i optymalizacja terapii resynchronizującej)

Zwykle (standardowe) ustawienie stymulacji CRT opiera się na jednoczesnej stymulacji RV i LV oraz odebraniem opóźnieniu AV (*AV-delay sensed*) zaprogramowanym w zakresie 100–120 ms z elektrodą LV umiejscowioną w żyłę bocznej lub tylnobocznej. Praktyka ta jest w dużej mierze empiryczna, oparta na rozumowaniu patofizjologicznym i na dowodach dostarczonych przez wcześniejsze badania kliniczne [55, 56]. Optymalizacja CRT ma na celu zmniejszenie odsetka pacjentów niewykazujących korzyści z zastosowania CRT (*non-responders*). W tym zakresie przedmiotem badań były cztery główne kwestie:

- jak osiągnąć odsetek stymulacji dwukomorowej możliwie bliski 100%;
- jak wybrać najlepszą pozycję elektrody LV;
- jak zaprogramować odstęp AV, aby osiągnąć maksymalny wkład skurczu LA w napełnianie LV (resynchronizacja AV); i
- jak wyeliminować rezydualną dyssynchronię LV po jednoczesnej stymulacji dwukomorowej poprzez wybranie optymalnego odstępu czasowego między stymulacją RV i LV, czyli ustawienie opóźnienia międzykomorowego (VV) (w tym, jako sytuację krańcową uwzględnia się jednokomorową stymulację LV).

W kwestii optymalizacji CRT podczas okresu obserwacji, która wykracza poza zakres niniejszych wytycznych, kieruje się czytelnika do ostatniego Dokumentu Europejskiego i Amerykańskiego Konsensusu Ekspertów [w124].

Utrata stymulacji dwukomorowej (Zalecenie 1)

Trwała i skuteczna stymulacja dwukomorowa ma kluczowe znaczenie dla osiągnięcia najlepszych wyników z CRT.

W niedawnym badaniu z udziałem 1812 pacjentów z HF leczonych CRT odsetek stymulacji dwukomorowej między 93–100% wiązał się z 44-procentową redukcją złożonego punktu końcowego (śmiertelność całkowita i hospitalizacje z powodu niewydolności serca), w porównaniu z odsetkiem stymulacji dwukomorowej między 0–92% (HR 0,56, $p < 0,00001$) [67]. Wyniki te potwierdzono u 36 935 pacjentów [68], wykazując najwyższe zmniejszenia śmiertelności u pacjentów ze stymulacją dwukomorową przekraczającą 98% wszystkich zespołów komorowych. Ponadto w analizie przekrojowej obejmującej 80 768 pacjentów [69] odsetek stymulacji dwukomorowej 98% został osiągnięty tylko u 59% pacjentów. U pacjentów z odsetkiem stymulacji dwukomorowej $< 98\%$ najczęstszą przyczyną utraty stymulacji były niewłaściwie (zbyt długo) zaprogramowany AV delay (34% przypadków), a następnie częstoskurcz przedsionkowy/AF (31% przypadków) i przedwczesne komorowe pobudzenia (17% przypadków). Te dowody wskazują, że stymulacja dwukomorowa musi być jak najbardziej zbliżona do 100%. Kwestia, jak osiągnąć ten cel, wykracza poza zakres niniejszych wytycznych. Kieruje się czytelnika do ostatniego Dokumentu Europejskiego i Amerykańskiego Konsensusu Ekspertów [w124].

Wybór pozycji elektrody lewokomorowej oraz pojedynczej stymulacji lewej komory wobec stymulacji wielomiejscowej (Zalecenia 2 i 3)

Największe opóźnienie skurczu mechanicznego u pacjentów z HF i LBBB jest najczęściej zlokalizowane w tylnobocznym regionie LV, który dlatego jest również preferowanym miejscem do umieszczenia elektrody LV. W subanalizie badania COMPANION wykazano, że przednie, boczne i tylne pozycje elektrody LV wiązały się z podobną korzyścią kliniczną i wpływem na przeżywalność [70]. Badanie REVERSE wskazuje, że boczne umiejscowienie elektrody LV wiązało się z lepszymi wynikami w zakresie odwrotnego remodelingu LV i czasu do śmierci i/lub pierwszej hospitalizacji z powodu HF [71]. Dane zebrane z badania MADIT-CRT wykazały, że lokalizacje elektrody LV w podstawnej lub środkowej części komory było związane z korzystniejszymi wynikami długoterminowymi (zdefiniowanymi jako mniejsza liczba hospitalizacji z powodu HF), w porównaniu z umiejscowieniem elektrody w okolicy koniuszka [72]. Te wyniki można wytłumaczyć obecnością najpóźniej aktywowanych segmentów LV w obrębie podstawnych i środkowych regionów komory u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego. Koniuszkowe umiejscowienie elektrody LV może być w bliskiej relacji przestrzennej w stosunku do elektrody RV, zmniejszając odległości między elektrodami i uniemożliwiając resynchronizację [w125–w127].

Jednak w kilku badaniach wykazano, że pozycja elektrody LV zlokalizowana w pobliżu regionu o najpóźniejszej mechanicznej aktywacji wiąże się z korzystniejszymi wyni-

kami niż lokalizacje oddalone od tego miejsca. Indywidualne różnice opóźnienia przewodzenia, które mogą modyfikować lokalizację regionu o najpóźniejszej aktywacji oraz obecność blizny pełnościennej serca w pobliżu rejonu umiejscowienia elektrody LV, mogą wpływać na uzyskane wyniki [w128]. W badaniu *TARgeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy (TARGET)* zrandomizowano 220 pacjentów z HF do grupy o umiejscowieniu elektrody LV w pozycji niekoniuszkowej, zbieżnej z najpóźniej aktywowanym obszarem (ocenianym w badaniu echokardiograficznym metodą „śledzenia plamki”) lub do grupy o standardowej lokalizacji elektrody LV [73]. W ciągu 6 miesięcy obserwacji w grupie pacjentów z lokalizacją elektrody LV w pobliżu miejsca o najpóźniejszej aktywacji więcej pacjentów korzystnie odpowiadało pod względem klinicznym, większy odsetek chorych uzyskał korzystną odpowiedź echokardiograficzną (70 vs. 55%, $p = 0,031$), a odsetek śmiertelności ogólnej lub hospitalizacji z powodu HF był niższy (\log -rank $p = 0,0031$).

W odniesieniu do stymulacji wielomiejscowej LV małe badanie obejmujące 14 pacjentów z HF w III–IV klasie NYHA z SR i LBBB wykazało, że dwumiejscowa stymulacja LV wiąże się z większą poprawą parametrów hemodynamicznych ocenianych „na ostro” w porównaniu z jednomiejscową stymulacją LV [w129]. W dwóch małych kontrolowanych badaniach wykazano nieznaczną korzyść czynnościową [w130, w131]. Potrzebne są dodatkowe większe randomizowane próby z długoterminową obserwacją kliniczną do określenia rzeczywistej wartości tego trybu stymulacji. Podobnie wykazano, że umiejscowienie elektrody LV we wsierdzu komory zapewnienia bardziej jednorodną resynchronizację komór i większą poprawę funkcji LV w warunkach „na ostro” i w obserwacji średnioterminowej [w132]. Jednak przed zalecaniem tego sposobu stymulacji należy rozwiązać problemy związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym i ryzykiem powikłań zakaźnych. Obecnie prowadzone randomizowane badania z zastosowaniem elektrod bezprzewodowych dostarczą dalszych dowodów w tej dziedzinie.

Optymalizacja urządzeń do terapii resynchronizującej serca

Badania obserwacyjne wskazują, że suboptymalne zaprogramowanie opóźnienia AV i/lub VV mogą stanowić czynnik determinujący gorszą odpowiedź na CRT [w133]. Małe badanie z randomizacją i niektóre badania obserwacyjne wykazały znaczną poprawę objawów HF i częstości hospitalizacji z powodu HF po optymalizacji opóźnienia AV i VV [74, 75, w134–w143], szczególnie u pacjentów z HF o etiologii niedokrwiennej [w144]. Te ustalenia nie zostały potwierdzone przez wyniki większego wieloośrodkowego badania klinicznego [76–83], w którym sugeruje się, że rutynowa optymalizacja opóźnienia AV i VV ma ograniczony

wpływ na wyniki kliniczne i echokardiograficzne u pacjentów z CRT w porównaniu ze stałym opóźnieniem AV ustawionym na 100–120 ms i jednoczesną stymulacją obu komór (RV i LV) (Web tab. 12). Dobór pacjentów, zastosowane ustawienia i metodologia (algorytmy urządzeń, EKG lub echokardiografia) nie były jednorodne w poszczególnych badaniach, co uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Dlatego obecne dowody nie zalecają rutynowej optymalizacji opóźnień AV i VV u wszystkich pacjentów otrzymujących CRT.

Jednak u chorych nieodpowiadających na CRT, u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub w przypadku konieczności stymulacji przedsionkowej może być zalecana ocena opóźnień AV i VV w celu skorygowania suboptymalnych ustawień urządzenia (Web ryc. 9). Zaproponowano kilka metod optymalizacji opóźnień AV i VV (tab. 13) [74–83]. Metody te można podzielić na dwie główne grupy: oparte na echokardiografii i nieechokardiograficzne. Badania *SMARTDelay Determined AV Optimization: a Comparison with Other AV Delay Methods Used in Cardiac Resynchronization Therapy (SMART-AV)* [79], *Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM)* [76] i *Adaptive CRT* [81] nie wykazały wyraźnych różnic między algorytmami automatycznymi bazującymi na elektrokardiografii i optymalizacją na podstawie echokardiografii.

Stymulacja dwukomorowa wobec jednokomorowej stymulacji lewej komory

Stymulacja dwukomorowa stanowi najpowszechniejszy sposób stosowania CRT. Jednak w licznych badaniach wykazano, że stymulacja samej LV nie jest gorsza. W badaniu *Bi vs. Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with ventricular Arrhythmias (BELIEVE)* zrandomizowano do stymulacji dwukomorowej lub stymulacji LV 69 pacjentów z HF w II–IV klasie NYHA, z $QRS \geq 130$ ms, LBBB i $LVEF \leq 35\%$, którzy spełniali kryteria implantacji ICD [84]. Po 12 miesiącach obserwacji stwierdzono, że jednokomorowa stymulacja LV wiązała się z podobną poprawą stanu klinicznego, tolerancji wysiłku, wymiarów i funkcji LV jak stymulacja dwukomorowa. Te wyniki zostały niedawno potwierdzone w badaniu *Biventricular vs. LEFT Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart failure Patients (B-LEFT)*, do którego zrandomizowano 176 pacjentów z CRT-D do dwukomorowej lub jednokomorowej stymulacji LV [85]. Metaanaliza danych zebranych od 574 pacjentów wykazała, że jednokomorowa stymulacja LV wiązała się z podobnym zwiększeniem 6MWD, jakości życia, klasy czynnościowej według NYHA i maksymalnego zużycia tlenu w porównaniu ze stymulacją dwukomorową. Jednak jeśli chodzi o echokardiograficzne punkty końcowe, stymulacja dwukomorowa wykazywała tendencję do wywoływania większej poprawy LVEF i zmniejszenia objętości LV w porównaniu z jednokomorową stymulacją LV [86]. Wyniki wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania *Evaluation of*

Tabela 13. Podsumowanie aktualnych dowodów dotyczących optymalizacji CRT

Parametr	Ustawienia standardowe (obecna praktyka)	Optymalizacja CRT	Dodatkowa korzyść kliniczna (w porównaniu ze standardem)	Piśmienictwo
Umieszczenie elektrody LV	Tylno-boczne	<ul style="list-style-type: none"> Unikaj koniuszka Celuj w miejsce o najpóźniejszej aktywacji 	<p>Korzyść prawdopodobna (mniej hospitalizacji z powodu HF)</p> <p>Korzyść prawdopodobna (w jednym RCT więcej korzystnych odpowiedzi, mniej hospitalizacji z powodu HF)</p>	[70–72] [73]
Opóźnienie AV	Stały empiryczny odstęp AV o czasie 120 ms (zakres 100–120 ms)	<ul style="list-style-type: none"> Echo-dopler: najkrótsze opóźnienie AV bez „obcięcia” fali A (metoda Rittera) lub zmiana funkcji skurczowej LV 	<ul style="list-style-type: none"> Niepewna lub niewielka (jedno małe RCT i kilka obserwacji pozytywnych) 	[74]
		<ul style="list-style-type: none"> Algorytmy zainstalowane w urządzeniu (SmartDelay, QuickOpt) 	<ul style="list-style-type: none"> Niepewna (dwa RCT ujemne) 	[76, 79]
Opóźnienie VV	Jednoczesna BiV	<ul style="list-style-type: none"> Echo: nadal obecna dyssynchronia LV 	<ul style="list-style-type: none"> Niepewna lub niewielka (jedno małe RCT wykazało niewielką korzyść) 	[77]
		<ul style="list-style-type: none"> Echo-dopler: największy rzut serca 	<ul style="list-style-type: none"> Niepewna (jedno RCT negatywne, jedno kontrolowane pozytywne) 	[78, 80]
		<ul style="list-style-type: none"> EKG: najwięzszy wystymulowany LV QRS; różnica między QRS podczas BiV i przed implantacją 	<ul style="list-style-type: none"> Nieznana (brak badań porównawczych) 	[75]
		<ul style="list-style-type: none"> Algorytmy zainstalowane w urządzeniu (Expert-Ease, Quick-Opt, maksymalne przyspieszenie wsierdzia) 	<ul style="list-style-type: none"> Niepewna (trzy RCT ujemne) 	[76, 82, 83]
Sama stymulacja LV	Jednoczesna stymulacja BiV	Niedostępna	Nie jest gorsza	[84–88]

AV — przedsionkowo-komorowy; BiV — stymulacja dwukomorowa; CRT — terapia resynchronizująca; DTI — obrazowanie za pomocą doplera tkankowego; HF — niewydolność serca; LV — lewa komora; RCT — badanie z randomizacją; VV — opóźnienie międzykomorowe

Resynchronization Therapy for Heart Failure in Patients with a QRS Duration GREATER Than 120 ms (GREATER-EARTH) wykazały, że jednokomorowa stymulacja LV w porównaniu ze stymulacją dwukomorową wiązała się z podobną poprawą wydolności wysiłkowej, funkcji i objętości LV oraz stężenia N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B [87]. Ponadto odpowiednio 21% i 17% pacjentów, którzy nie wykazywali korzyści klinicznych lub echokardiograficznych na stymulację dwukomorową, odpowiedziało korzystnie na jednokomorową stymulację LV. Wreszcie w niedawnej metaanalizie 5 randomizowanych badań obejmującej łącznie 372 pacjentów randomizowanych do stymulacji dwukomorowej i 258 do jednokomorowej stymulacji LV wykazano, że u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej HF te dwa tryby stymulacji nie różniły się pod względem liczby zgonów/transplantacji serca ani potrzeby hospitalizacji [88].

Kliniczny punkt widzenia:

— Zwykły (standardowy) tryb stymulacji CRT składa się z jednoczesnej dwukomorowej stymulacji (RV i LV) ze

stałym opóźnieniem AV 100–120 ms z umiejscowieniem elektrody LV w żyłę tylnoboczną, jeśli to możliwe. Ta praktyka opiera się w dużej mierze na podstawie empirycznej. Jednak optymalizacja opóźnienia AV i VV ma ograniczony wpływ na wyniki kliniczne i echokardiograficzne u chorych leczonych za pomocą CRT. Aktualne dowody popierające rutynową optymalizację AV i VV u wszystkich pacjentów otrzymujących CRT nie są silne.

— Wydaje się, że jednokomorowa stymulacja LV u pacjentów niezależnych od stymulatora nie jest gorsza niż stymulacja dwukomorowa w kontekście poprawy miękkich punktów końcowych (jakości życia, wydolności wysiłkowej i odwrotnej przebudowy LV), a jej zastosowanie można rozważyć w celu obniżenia kosztów i złożoności procedury oraz wydłużenia czasu życia baterii (zwiększenia trwałości urządzenia). Jednokomorowa stymulacja LV wydaje się szczególnie atrakcyjna u dzieci i młodzieży (patrz część 4.3).

— Aby określić rzeczywistą wartość wielomiejscowej stymulacji LV, potrzebne są dodatkowe badania.

Wybór trybu stymulacji (i optymalizacji terapii resynchronizującej)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
1) Celem CRT powinno być osiągnięcie stymulacji BiV jak najbliższe 100%, ponieważ zwiększenie przeżycia i zmniejszenie częstości hospitalizacji silnie wiążą się ze zwiększającym się odsetkiem stymulacji BiV	IIa	B	[67–69]
2) Jeśli to możliwe, należy unikać koniuszkowego umiejscowienia elektrody LV	IIa	B	[70–72]
3) Można starać się umieścić elektrodę LV w segmencie o najpóźniejszej aktywacji LV	IIb	B	[73]

BiV — stymulacja dwukomorowa; CRT — terapia resynchronizująca;
LV — lewa komora

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

3.3. PACJENCI Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

W niniejszym dokumencie będzie mowa jedynie o pacjentach z utrwalonym lub przetrwałym długotrwałym AF. Inne formy AF (tj. napadowe lub przetrwałe) są ujęte w wytycznych ESC dotyczących postępowania u chorych z AF z roku 2010 [w145]. Istnieją dwa sposoby oceny wskazań do CRT u pacjentów z AF: 1) pacjenci z AF oraz HF o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z hemodynamicznymi wskazaniami CRT oraz 2) pacjenci z szybką częstotliwością rytmu komór w przebiegu AF z HF lub dysfunkcją LV uzasadniającą strategię silnej kontroli częstotliwości rytmu z uwzględnieniem ablacji łącza AV.

3.3.1. Pacjenci z niewydolnością serca, szerokimi zespołami QRS i obniżoną frakcją wyrzutową

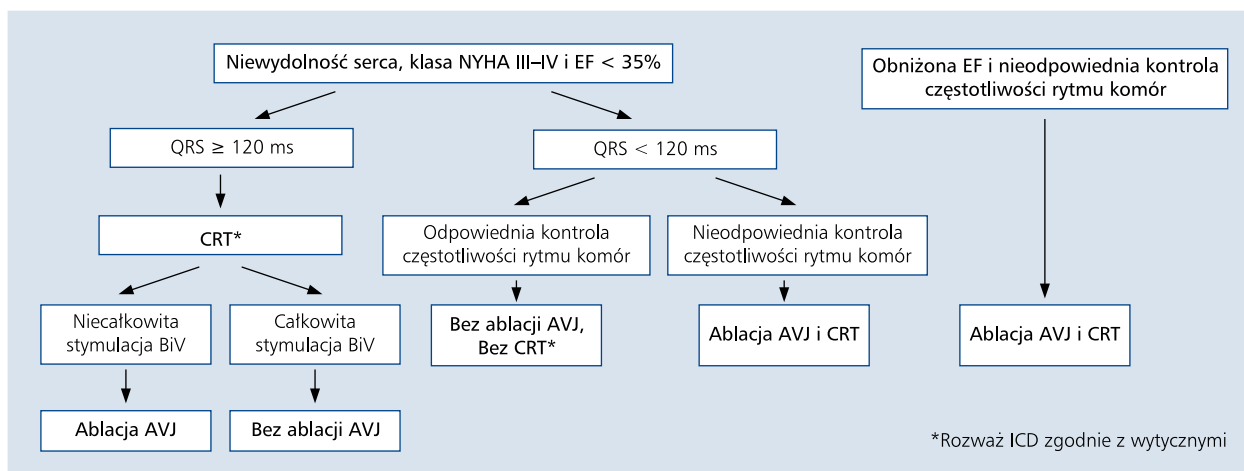
Pomimo wyraźnego braku dowodów z randomizowanych i kontrolowanych prób klinicznych, do których włączono jedynie 200 pacjentów z utrwalonym AF [89, 90], 23% spośród chorych, którzy otrzymali CRT i byli włączeni do Europejskiego Rejestru Praktyki Klinicznej, miało AF, a zagadnienie to dotyczy najpewniej jeszcze większej liczby pacjentów [w146, w147]. Pacjenci z AF różnią się od pacjentów z SR, ponieważ rytm komór jest nieregularny i zwykle szybszy. Dysfunkcja LV u niektórych pacjentów z AF może być wynikiem procesu związanego z tachykardiomiopatią, a u innych dysfunkcja LV jest efektem długo utrzymującej się HF; obie sytuacje są możliwe do skorygowania poprzez strategię polegającą na kontroli częstotliwości rytmu komór i wykonanie ablacji łącza AV [w148–w150]. Należy też zaznaczyć, że pacjenci z AF włączani do badań są zazwyczaj starsi, bardziej schorowani i mają więcej chorób

współistniejących, a zatem gorsze rokowanie w porównaniu z pacjentami z SR, co może mieć odzwierciedlenie w wynikach porównujących efekty CRT u pacjentów z AF z tymi uzyskanymi u chorych z SR [91, 92]. Należy rozważyć wszczepienie ICD jako terapię zabezpieczającą u pacjentów z wysokim ryzykiem nagłego zgonu (patrz część 3.5).

Niewydolność serca, natywny QRS ≥ 120 ms i frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ (Zalecenie 1A i 1B)

Jedynym prospektywnym i randomizowanym badaniem naprawdę poświęconym pacjentom z utrwalonym AF i ciężką HF jest badanie *MULTISITE Stimulation In Cardiomyopathies* (MULTISITE) [90, 93]. Chociaż wyniki były neutralne w analizie typu *intention-to-treat*, analiza zgodna z protokołem obejmująca tylko pacjentów z odsetkiem stymulacji dwukomorowej $> 85\%$ wykazywała niewielką, ale istotną poprawę stanu czynnościowego po 6-miesięcznej i po rocznej obserwacji [90, 93]. W badaniu *Ablate and Pace in Atrial Fibrillation* (APAF) [89] pierwszoplanowym wskazaniem do CRT była głównie ablacja węzła AV; w podgrupach pacjentów z niską LVEF, klasą NYHA $\geq III$ i QRS ≥ 120 ms zastosowanie CRT wiązało się z istotnym zmniejszeniem głównego punktu końcowego, w tym zgonu z powodu HF, hospitalizacji z powodu HF lub pogorszenia HF, jak również z korzystnym wpływem na odwrotną przebudowę LV. Te same wyniki zaobserwowano w badaniu *Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation* (PAVE) [94]. Aby poradzić sobie z brakiem randomizowanych badań klinicznych, niektóre metaanalizy oparto na porównaniu wyników zastosowania CRT u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką HF z SR z tymi z AF [91, 92, 95]. Badania te wykazały, że u pacjentów z AF zmiana LVEF była porównywalna lub nawet większa, jednak poprawa klasy NYHA, 6MWD lub jakości życia były znacznie niższe. Wilton i wsp. [92] w metaanalizie obejmującej łącznie 7495 pacjentów z 33 badań obserwacyjnych, w tym 22,5% pacjentów z AF, zaobserwowali wyższą umieralność ogólną u pacjentów z AF niż u chorych z SR (10,8 vs. 7,1% w skali roku; $p = 0,001$). Ryzyko braku odpowiedzi na CRT było wyższe u pacjentów z AF (34,5 vs. 26,7%, $p = 0,01$) i obecność AF wiązała się z mniejszą poprawą jakości życia, wyniku 6MWD i ESV LV. W badaniu RAFT [62], obejmującym chorych w II klasie NYHA, AF stwierdzono u 15% populacji; CRT wydawał się mniej skuteczny u pacjentów z AF niż u pacjentów z SR w zmniejszaniu złożonego punktu końcowego obejmującego zgon lub hospitalizację z powodu niewydolności serca, ale interakcja nie była istotna. We wszystkich tych badaniach porównanie było niełatwe ze względu na trudności w osiągnięciu odpowiedniej stymulacji dwukomorowej u pacjentów z AF.

Istotnie, głównym wyznacznikiem sukcesu w CRT jest skuteczna stymulacja dwukomorowa. Dane z dużych rejestrów wykazały, że wysoki odsetek stymulacji dwukomorowej ($\geq 99\%$) był warunkiem efektywnej stymulacji



Rycina 10. Wskazania do ablacji węzła przedsionkowo-komorowego (AVJ) u pacjentów z objawowym utrwalonym migotaniem przedsionków (AF) optymalnie leczonych farmakologicznie; BiV — stymulacja dwukomorowa; CRT — terapia resynchronizująca; EF — frakcja wyrzutowa; ICD — wszczepialny kardiowerter-defibrylator; NYHA — *New York Heart Association*

CRT i że AF stanowiło główny wyznacznik utraty stymulacji dwukomorowej (patrz także część 3.2.2) [67–69]. Brak efektywności CRT był związany z AF zdiagnozowanym po raz pierwszy w okresie obserwacji [w151, w152]. Szczególnym aspektem występującym u pacjentów z AF jest to, że AF wiąże się z nieregularnym i szybkim rytmem komór, który może zakłócać odpowiednią stymulację dwukomorową. Konkurencja rytmu związanego z AF prowadzi do powstania pobudzeń spontanicznych, zsumowanych lub pseudozsumowanych, co może zmniejszyć odsetek prawdziwej stymulacji dwukomorowej. Obowiązkowa jest uważna analiza powierzchniowego EKG, a w niektórych przypadkach do oceny kompletności stymulacji dwukomorowej i wykluczenia pobudzeń pseudozsumowanych, które mogą być zakwalifikowane przez algorytmy urządzeń jako pobudzenia wystymulowane, może być przydatne badanie holterowskie [96]. U większości pacjentów z AF oraz nieuszkodzonym przewodzeniem AV odpowiednią stymulację dwukomorową można osiągnąć tylko dzięki wykonaniu ablacji łącza AV, a niektórzy autorzy wymagają wykonania rutynowej ablacji łącza AV u tych pacjentów. Warto podkreślić, że stosowanie ablacji łącza AV znacznie różniło się pomiędzy różnymi badaniami i wahało się w zakresie od 15% [97] do 100% [90]. Decyzja o przeprowadzeniu ablacji łącza AV jest wciąż kwestią sporną, ale w większości badań wykazuje się jej korzystny wpływ na efekt zastosowania CRT [98–102]. W tych badaniach pacjenci z AF bez ablacji węzła AV gorzej odpowiadali na CRT niż pacjenci z SR lub z AF bez wykonanej ablacji łącza AV. W dużym, prospektywnym badaniu obserwacyjnym Gasparini i wsp. wykazali, że w obserwacji długoterminowej połączenie CRT z ablacją łącza AV wiązało się z poprawą funkcji LV, wydolności czynnościowej i wysiłkowej tej samej wielko-

ci co u pacjentów z SR [101]. Przeciwnie, pacjenci bez wykonanej ablacji węzła AV mieli gorszy wynik. W ostatnim przeglądzie systematycznym, [99] zastosowanie CRT z ablacją łącza AV było związane ze znacznym zmniejszeniem umieralności całkowitej (współczynnik ryzyka 0,42) i śmiertelności sercowo-naczyniowej (współczynnik ryzyka 0,44) oraz poprawą klasy NYHA (współczynnik ryzyka 0,52) w porównaniu do CRT bez ablacji łącza AV. Odwrotnie, autorzy innych badań [97, 103–105], w których wykazywano podobną poprawę u pacjentów z SR i u chorych z AF, popierają wstępną strategię konserwatywną u pacjentów z AF polegającą na optymalizacji leczenia i zaprogramowaniu urządzenia CRT tak, aby uzyskać wyższy odsetek stymulacji komorowej, a także na zarezerwowaniu ablacji łącza AV tylko dla pacjentów z nieprawidłową kontrolą częstotliwości komór.

Podsumowując, trzeba stwierdzić, że rutynowe zastosowanie ablacji łącza AV zapewnia odpowiednią stymulację dwukomorową u pacjentów z AF (ryc. 10). Potencjalna korzyść musi zostać oszacowana wobec ryzyka związanego z wytworzeniem zależności od PM. Ablację łącza AV można przeprowadzać podczas implantacji CRT lub kilka tygodni później, kiedy funkcjonowanie elektrod i urządzenia jest już sprawdzone.

Pomimo słabych dowodów, związanych z brakiem dużych randomizowanych prób, eksperci w przeważającej liczbie opowiadają się za przydatnością CRT u pacjentów z AF z takimi samymi wskazaniami jak u pacjentów z SR, pod warunkiem że zostanie wykonana ablacja łącza AV u pacjentów z niepełną (< 99%) stymulacją dwukomorową. Brak danych dotyczących pacjentów w II klasie NYHA.

Te względy uzasadniają podniesienie zaleceń ESC z 2012 r. dotyczących postępowania u chorych z HF z klasy IIb do klasy IIa [w81]. Zapewnienie kompletnej stymulacji dwukomorowej (metodami farmakologicznymi lub poprzez wykonanie ablacji łączy AV) jest teraz uzasadnione i stanowi standard postępowania.

Niektórzy eksperci byli zaniepokojeni niedostateczną liczbą dowodów z randomizowanych badań klinicznych przemawiających za korzyścią z zastosowania CRT wśród pacjentów z AF i mieli wrażenie, że na teorię, iż dominującym mechanizmem CRT jest stymulacja dwukomorowa, został położony zbyt duży nacisk. Znaczna część korzyści z zastosowania CRT może być spowodowana raczej stymulacją przedsionkowo-komorową niż dwukomorową, w którym to przypadku CRT może być mniej skuteczna lub nieskuteczna u pacjentów z AF, ponieważ w przypadku AF nie można zapewnić stymulacji przedsionkowo-komorowej. Wykazanie, że CRT jest lub nie jest skuteczna u pacjentów z AF powinno dostarczyć bardziej szczegółowych informacji dotyczących mechanizmu jej działania.

3.3.2. Pacjenci z nieodpowiednio kontrolowaną częstotliwością akcji serca, którzy są kandydatami do ablacji łączy przedsionkowo-komorowego

Ablacja łączy AV i stała stymulacja wierzchołka RV zapewniają bardzo skuteczną kontrolę częstotliwości rytmu i uregulowania odpowiedzi komór w AF oraz zmniejszają nasilenie objawów u wybranych pacjentów [w148–w150, w153–w155]. Jednak minusem jest to, że u około 50% pacjentów można wywołać dyssynchronię LV [w156], która może następnie spowodować nasilenie objawów HF. Zastosowanie CRT może zapobiec potencjalnej dyssynchronii LV wywołanej stymulacją RV i dlatego wydaje się interesującą opcją u pacjentów będących kandydatami do ablacji łączy AV z powodu szybkiego AF.

Wskazania do terapii resynchronizującej (Zalecenie 2)

W badaniach PAVE [94], *Optimal Pacing Site (OPSITE)* [106] i *AV Node Ablation with CLS and CRT Pacing Therapies for Treatment of AF (AVAIL CLS/CRT)* [105] wykazano, że zastosowanie CRT wiąże się z nieznacznym, ale istotnym wpływem na jakość życia, klasę NYHA i LVEF w porównaniu ze stymulacją RV u chorych z AF i ablacją łączy AV z różnym stopniem dysfunkcji LV. Wieloośrodkowe, randomizowane i prospektywne badanie APAF obejmowało 186 pacjentów, u których zastosowano stymulację CRT lub RV, a następnie wykonano ablację łączy AV [89]. Podczas okresu obserwacji o medianie 20 miesięcy zastosowanie CRT wiązało się z istotnym zmniejszeniem pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgonu z powodu HF, hospitalizacji z powodu HF lub nasilenia HF) o 63% w ogólnej populacji. W porównaniu z grupą, w której zastosowano stymulację RV,

Wskazania do terapii resynchronizującej u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
1) U chorych z HF, szerokim QRS i obniżoną LVEF:			
1A) Należy rozważyć CRT u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, natywnym QRS ≥ 120 ms i LVEF $\leq 35\%$, którzy pozostają w III lub IV ambulatoryjnej klasie NYHA mimo odpowiedniej opieki medycznej, pod warunkiem że można osiągnąć stymulację BiV bliską 100%	IIa	B	[62, 89–95]
1B) W przypadku niekompletnej stymulacji BiV należy wykonać ablację węzła AV	IIa	B	[67–69, 90, 96–105]
2) Pacjenci z nieodpowiednio kontrolowanym tętnem, którzy są kandydatami do ablacji węzła AV. Należy rozważyć CRT u pacjentów z obniżoną LVEF, którzy są kandydatami do ablacji węzła AV w celu kontroli częstotliwości komór	IIa	B	[89, 94, 105–107]

AV — przedsionkowo-komorowy; BiV — stymulacja dwukomorowa; CRT — terapia resynchronizująca; HF — niewydolność serca; ICD — wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cZasadniczo urządzenia nie powinny być wszczepiane w czasie hospitalizacji spowodowanej ostrą dekomensacją krążenia. U takich pacjentów należy zastosować optymalizację leczenia opartego na wytycznych i wykonać ponowną ocenę wskazań do implantacji w warunkach ambulatoryjnych po ustabilizowaniu stanu chorego. Uznaje się, że nie zawsze jest to możliwe

odsetek osób o korzystnej odpowiedzi (*responders*) zwiększył się z 63 do 83% ($p = 0,003$) [107]. Korzystne działanie CRT było podobnie zgodne u 46 pacjentów (25% całości), którzy mieli EF $\leq 35\%$, klasę NYHA \geq III i szerokość QRS ≥ 120 , czyli spełniających kryteria wytycznych, jak u 140 innych pacjentów (75% całości), którzy nie spełniali tych kryteriów (HR = 0,32 i 0,41 odpowiednio vs. stymulacja RV).

Istnieją dowody z małych badań z randomizacją na dodatkową korzyść z zastosowania stymulacji CRT u pacjentów z obniżoną EF, którzy są kandydatami do ablacji węzła AV w celu kontroli częstotliwości rytmu komór, związanej ze zmniejszeniem częstości hospitalizacji i poprawy jakości życia. Jednak jakość dowodów jest umiarkowana i istnieje niezgodność opinii wśród ekspertów. Uzasadnione jest przeprowadzenie RCT.

Istnieją słabe dowody, że zastosowanie CRT jest lepsze od stymulacji RV u pacjentów z zachowaną funkcją skurczową.

Z perspektywy widać, że istnieje potrzeba przeprowadzenia dużych randomizowanych badań klinicznych w celu oceny skuteczności CRT pod względem wpływu na zachorowalność i umieralność u pacjentów z utrwalonym lub przetrwałym długotrwałym AF. Badania te powinny porównać zastosowanie CRT nie tylko w połączeniu z leczeniem farmakologicznym, lecz również z ablacją AF, które to leczenie zostało zaproponowane i jego wartość musi zostać oceniona [w157, w158].

3.4. PACJENCI Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA I WSKAZANIAMI DO WSZCZEPIENIA ROZRUSZNIKA

Pacjenci z konwencjonalnym PM, u których rozwija się HF i u których wykonano modernizację stymulacji VVI lub DDD do urządzeń CRT, są ważną częścią populacji pacjentów ze wszczepionymi urządzeniami CRT — w różnych rejestrach stanowią 23–28% implantacji CRT [108, w146]. Wskazania do implantacji CRT *de novo* u chorych z konwencjonalnymi wskazaniami do stymulacji z powodu bradykardii są kwestią sporną. W przeciwieństwie do ostatnich wytycznych ESC dotyczących postępowania u chorych z HF z 2012 r. [w81] aktualne wytyczne zawierają osobno przygotowane zalecenia dla tych dwóch sytuacji.

3.4.1. Pacjenci ze wskazaniami do ulepszenia rozrusznika lub wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora do urządzenia do terapii resynchronizującej

Poprzednie badania jasno dowiodły, że stymulacja wierzchołka RV może mieć szkodliwy wpływ na strukturę i funkcję serca [w156, w159]. Ponadto w różnych badaniach klinicznych wykazano dodatnią korelację między odsetkiem stymulacji RV i częstością występowania zdarzeń niepożądanych [17, w160–w162].

Ulepszenie tradycyjnego rozrusznika lub wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora (Zalecenie 1)

Należy rozpatrzyć dodatkową korzyść stymulacji dwukomorowej u pacjentów wymagających stałej lub częściej stymulacji RV z powodu bradykardii, u których występują objawowa HF i niska LVEF. Chociaż obecnie brakuje dużych prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych dotyczących kwestii ulepszenia do CRT, wyniki z 4 małych randomizowanych badań są zachęcające (tab. 14) [108–111]. Każde z nich było badaniem typu *cross-over* i w każdym porównywano 2–6-miesięczny okres stosowania CRT z 2–6 miesiącami stymulacji RV. Pacjenci mieli konwen-

cjonalne wskazania do stymulacji związane z bradykardią (głównie stały blok AV), ciężkie objawy HF (głównie III lub IV klasa NYHA) i obniżoną EF (najczęściej < 40%). Podczas fazy badania z zastosowaniem CRT pacjenci konsekwentnie wykazywali kliniczną subiektywną poprawę, mniej hospitalizacji i poprawę funkcji serca, w porównaniu z fazą badania RV.

Powyższe wyniki są zgodne z wynikami uzyskanymi w 7 małych badaniach obserwacyjnych [112–118], w których u chorych zastosowano ulepszenie do CRT z powodu nasilenia ciężkich objawów HF i pogorszenia czynności serca kilka miesięcy lub lat po zastosowaniu stymulacji RV z powodu bradykardii (tab. 14). W czasie zabiegu modernizacji urządzenia prawie wszyscy pacjenci byli w III lub IV klasie czynnościowej NYHA i mieli EF < 35%. W porównaniu z okresem przed ulepszeniem do CRT u ocenianych pacjentów wystąpiła znaczna subiektywna poprawa kliniczna w czasie następnych 1–20 miesięcy obserwacji, odnotowano mniej hospitalizacji i wykazano poprawę funkcji serca.

Wreszcie w 5 badaniach porównano wyniki leczenia pacjentów, u których wykonano modernizację do CRT, z tymi, którzy otrzymali urządzenie CRT implantowane *de novo* z powodu konwencjonalnych wskazań [47, 119–122]. Wyjściowe cechy w obu grupach były porównywalne. Podczas następnych 3–38 miesięcy obserwacji pacjenci, u których wykonano modernizację do CRT, wykazali podobną poprawę do pacjentów z implantacją *de novo* (tab. 14). W szczególności badanie *European CRT Survey* [108], porównujące 692 modernizacje z 1675 implantacjami *de novo* w 141 ośrodkach w Europie, wykazało, że nie ma istotnych różnic w wynikach klinicznych, śmiertelności (Web ryc. 11) lub odsetku powikłań między procedurami ulepszenia i implantacji *de novo*.

Ulepszenie do CRT wiąże się z wysokim odsetkiem powikłań, który wyniósł 18,7% w ostatnim dużym prospektywnym badaniu [w163]. Decyzję dotyczącą modernizacji powinno się podjąć po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz również część 5, Powikłania).

Mimo braku dużych, randomizowanych badań, istnieją wystarczające dowody i ogólna zgoda, że u pacjentów stymulowanych z powodu konwencjonalnych wskazań brady-arytmicznych, u których w okresie obserwacji rozwijają się ciężkie objawy HF i którzy mają obniżoną EF, modernizacja do stymulacji CRT może zmniejszyć częstość hospitalizacji oraz poprawić objawy chorych i czynność ich serca. Jednak jakość dowodów jest umiarkowana i możliwe, że dalsze badania będą mieć istotny wpływ na nasze zaufanie dotyczące wielkości oszacowanego efektu, które może ulec zmianie. Co więcej, ryzyko komplikacji jest wyższe podczas procedur ulepszania niż w procedurach implantacji pierwszorazowych.

Tabela 14. Podsumowanie dowodów dotyczących zamiany konwencjonalnego rozrusznika serca lub wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora na urządzenie resynchronizujące

Badania	Liczba pacjentów	Echo, ESD (%)	Echo, EF (%)	Ocena jakości życia (%)	Klasa NYHA (%)	Wyniki kliniczne
RCT, typu cross-over, modernizacja do CRT vs. stymulacja RV						
Hojjer [110]	10	-2	-	Poprawa	-	90% pacjentów preferowało CRT (p = 0,01)
Leclercq [108]	32	-4	0	-44	-16	Mniej hospitalizacji (4 vs. 17, p = 0,001)
van Gerloep [111]	36	-9	+18	-10	-16	Korzystna odpowiedź kliniczna: 53%
Delnoy [109]	40	-31	+30	-19	-26	-
Razem	118	-6	+17	-22	-18	-
Badania obserwacyjne, po modernizacji do CRT vs. przed CRT						
Leon [115]	20	-8	+44	-33	-29	Mniej hospitalizacji: -81%
Baker [112]	60	-	+26	-31	-29	-
Valls [117]	14	-8	+17	-	-24	-
Eldadah [113]	12	-	+16	-	-	-
Shimano [116]	18	-	+23	-	-35	Mniej hospitalizacji: -81%
Laurenzi [114]	38	-5	+41	-68	-36	Korzystna odpowiedź kliniczna: 84%
Vatankulu [118]	26	-13	+18	-	-	-
Razem	188	-7	+28	-43	-31	-
Badania kontrolowane, modernizacja do CRT vs. implantacja CRT de novo*						
Marai [121]	25 vs. 73	-1 vs. -1	+1 vs. +1	-	0,3 vs. -0,7	NYHA ≥ I klasa: 76 vs. 42% (p = 0,01)
Foley [119]	58 vs. 336	-	10 vs. +4	Podobna	Podobna	Korzystna odpowiedź: 47 vs. 46% Śmiertelność: 27 vs. 26%
Paparella [122]	39 vs. 43	-	+10 vs. +8	-	1,2 vs. -1,1	Hospitalizacja: -81 vs. -77% Brak korzystnej odpowiedzi: 9 vs. 10%
Frohlich [120]	70 vs. 102	-7 vs. -6	+10 vs. +10	-	-	NYHA ≥ I klasa: 53 vs. 51% Korzystna odpowiedź kliniczna: 56 vs. 56%
EU survey [47]	692 vs. 1675	-	-	-	-1,0 vs. -1,0	Po rocznej obserwacji: podobna śmiertelność (8,6 vs. 7,9%), częstość hospitalizacji (23 vs. 27%), poprawa jakości życia (27 vs. 20%) i częstość powikłań (11 vs. 10%)
Razem	884 vs. 2229	-	-	-	-	-

*Różnice w stosunku do wartości wyjściowych

CRT — terapia resynchronizująca; ESD — wymiar końcowoskurczowy; EF — frakcja wyrzutowa; NYHA — New York Heart Association; RCT — badanie z randomizacją; RV — prawa komora

3.4.2. Terapia resynchronizująca de novo u pacjentów z konwencjonalnymi wskazaniami do stymulacji z powodu bradykardii (Zalecenie 2)

Wyniki małych badań z randomizacją sugerują, że pacjenci z umiarkowaną lub ciężką dysfunkcją LV mogą skorzystać z CRT zamiast konwencjonalnej stymulacji koniuszka RV (tab. 15) [123–130]. Zasadniczo pierwotnym punktem końcowym tych badań były substytuty hemodynamicznych punktów końcowych. Chociaż badania konsekwentnie potwierdziły, że przewlekła stymulacja RV prowadzi do trwałego i postępującego pogorszenia funkcji LV i że zastosowanie stymulacji CRT zapobiega tym niekorzystnym procesom przebudowy, nie wiadomo jeszcze, w jaki sposób

może się to przełożyć na lepsze wyniki kliniczne ze względu na brak danych dotyczących długoterminowych obserwacji klinicznych. Yu i wsp. porównywali stymulację wierzchołka RV i CRT w prospektywnym, randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu [130]. Co ciekawe, u 50% pacjentów w tym badaniu była obecna dysfunkcja węzła zatokowego, która stanowi zazwyczaj przeciwwskazanie do stałej stymulacji RV. Zastosowanie CRT zapobiegało obniżeniu LVEF i zwiększeniu ESV LV w obserwacji rocznej, które występowały przy stymulacji wierzchołka RV. Nie wykazano istotnej różnicy w klinicznych punktach końcowych w obu grupach. Te same wyniki obserwowano w 2-letniej obserwacji [124]. Do badania *PREventing VENTricular Dysfunction in Pacema-*

Tabela 15. Zestawienie dowodów z RCT porównujących implantację CRT *de novo* ze stymulacją wierzchołka RV u chorych z konwencjonalnymi wskazaniami do stymulacji z powodu bradykardii

Badanie	Liczba pacjentów	Echo, ESV (%)	Echo, EF (%)	Ocena jakości życia (%)	Klasa NYHA (%)	Wyniki kliniczne
Pacjenci z umiarkowaną/ciężką dysfunkcją skurczową, CRT vs. stymulacja RV						
HOBIPACE [127]	30	-9	+22	-19	-24	Preferencja pacjentów: 67% CRT, 7% RV (p = 0,0002)
COMBAT [128]	60	-24	-21	-47	-24	Pogorszenie HF lub hospitalizacja: 3 vs. 8 pacjentów
BLOCK HF [125, 126]	691	-	-	-	-	Istotne 28-procentowe zmniejszenie złożonego pierwotnego punktu końcowego, składającego się ze śmiertelności, konieczności wdrożenia natychmiastowego leczenia z powodu zaostrzenia niewydolności serca i wzrost objętości końcowoskurczowej LV
Pacjenci z zachowaną funkcją skurczową, CRT vs. stymulacja RV						
Albetsen [123]	50	-	+5	-	-17	-
PACE [124, 130]	177	-22	+13	Brak różnic	-	Hospitalizacja z powodu HF: 6 vs. 7% (ns)
PREVENT-HF [129]	108	-5	+7	-	-	Pogorszenie HF: 6 vs. 14% (ns)

CRT — terapia resynchronizująca; ESV — objętość końcowoskurczowa; EF — frakcja wyrzutowa; NYHA — *New York Heart Association*; RCT — badanie z randomizacją; RV — prawa komora; ns — nieistotne statystycznie

ker Patients Without Advanced Heart Failure (PREVENT-HF) [129] zrandomizowano 108 pacjentów z wysokim stopniem bloku AV do CRT lub stymulacji RV z ICD lub bez niego i nie wykazano przewagi CRT w zakresie przebudowy LV po 12 miesiącach obserwacji. Było kilka zdarzeń klinicznych z tendencją na korzyść CRT. W badaniu *Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block* (BLOCK HF) [125, 126] 691 pacjentów z blokiem AV i dysfunkcją skurczową losowo przydzielono do CRT-P lub stymulacji RV z ICD lub bez niego, a następnie obserwowano przez średnio 37 miesięcy. Główny punkt końcowy złożony ze śmiertelności i pilnych wizyt z powodu HF albo 15-procentowego lub większego wzrostu objętości skurczowej LV uległ znacznej poprawie w grupie przypisanej do CRT. W analizie wtórnej częstość hospitalizacji była o 30%, a śmiertelność o 17% niższa u chorych przypisanych do CRT, choć tylko w przypadku pierwszego punktu osiągnięto istotność statystyczną. Powikłania związane z elektrodą LV wystąpiły u 6,5% chorych przypisanych do CRT. Oczekuje się na wyniki trwającego badania *Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent cardiac Desynchronization* (BIOPACE) [w164], które ma podobną konstrukcję.

Pojawiają się dowody wskazujące, że implantacja CRT *de novo* może zmniejszać częstość hospitalizacji z powodu HF, poprawiać jakość życia i zmniejszać objawy HF u pacjentów z wywiadem HF, upośledzoną czynnością serca i bradyarytmicznymi wskazaniami do

stymulacji. Należy porównać potencjalną korzyść ze zwiększoną częstością powikłań i kosztami urządzeń CRT oraz ich krótszym okresem trwałości. Jakość dowodów jest niska, a dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na nasze zaufanie do wielkości oszacowanego efektu, który może ulec zmianie.

Kliniczny punkt widzenia:

- Ze względu na różnorodność opublikowanych badań trudno zidentyfikować populację bradyarytmiczną, która może skorzystać z modernizacji urządzeń do CRT. Zasadniczo wydaje się jednak, że są to pacjenci, u których — wcześniej lub późno po zastosowaniu konwencjonalnej stałej stymulacji RV — wystąpi pogorszenie funkcji LV (np. znaczne zmniejszenie EF do < 35%), istotne nasilenie objawów HF i hospitalizacji z powodu HF mimo optymalnej terapii. Ponieważ brak dowodów wysokiej jakości, wskazania do CRT pozostają w dużej mierze indywidualne.
- Wydaje się, że późna modernizacja po pojawieniu się HF zapewnia podobną korzyść jak implantacja *de novo* u pacjentów z początkową zachowaną czynnością serca. Dlatego rozsądna wydaje się strategia oparta na początkowej konwencjonalnej stymulacji zapobiegającej bradykardii, z późniejszą modernizacją w przypadku wystąpienia objawów pogorszenia.
- Ważne, aby u pacjentów, u których rozważa się implantację *de novo*, rozróżnić, w jakim stopniu obraz kliniczny

Wskazania do modernizacji lub zastosowania de novo terapii resynchronizującej u chorych z konwencjonalnymi wskazaniami do stymulacji i z niewydolnością serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
1) Modernizacja z konwencjonalnego PM lub ICD. Zaleca się CRT u pacjentów z HF i z LVEF < 35% i wysokim odsetkiem stymulacji komorowej, którzy pozostają w klasie III i IV ambulatoryjnej NYHA pomimo odpowiedniego leczenia ^c	I	B	[47, 108–122]
2) Terapia resynchronizująca de novo. Należy rozważyć CRT u chorych z HF, zmniejszoną EF i przewidywanym wysokim odsetkiem stymulacji komór, aby zmniejszyć ryzyko pogorszenia HF	IIa	B	[123–130]

CRT — terapia resynchronizująca; HF — niewydolność serca; ICD — wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; PM — rozrusznik; NYHA — *New York Heart Association*

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cZasadniczo urządzenia nie powinny być wszczepiane w czasie hospitalizacji spowodowanej ostrą dekomensacją krążenia. U takich pacjentów należy zastosować optymalizację leczenia opartego na wytycznych i wykonać ponowną ocenę wskazań do implantacji w warunkach ambulatoryjnych po ustabilizowaniu stanu chorego. Uznaje się, że nie zawsze jest to możliwe

może być wtórny do bradyarytmii, a nie do dysfunkcji LV. Jest to często trudne do rozpoznania.

- W procesie decyzyjnym między modernizacją i implantacją CRT *de novo* zamiast konwencjonalnej stymulacji RV lekarz powinien wziąć pod uwagę dodatkowy odsetek powikłań związany z bardziej złożonym układem dwukomorowym, krótszą żywotność urządzenia CRT z konsekwencją potrzeby wcześniejszej wymiany stymulatora i dodatkowych kosztów. Patrz również część 5, Powikłania.

3.5. ZABEZPIECZENIE KARDIOWERTEREM-DEFIBRYLATOREM PACJENTÓW ZAKWALIFIKOWANYCH DO TERAPII RESYNCHRONIZUJĄCEJ

3.5.1. Korzyści z dołączenia terapii resynchronizującej u pacjentów ze wskazaniami do kardiowertera-defibrylatora (Zalecenie 1)

W 5 dużych badaniach z randomizacją porównywano wpływ CRT-D z samym ICD i wykazano korzyści z zastosowania CRT-D w kategoriach przeżycia, zachorowalności i zmniejszenia objawów [50, 53, 54, 60, 62]. Dlatego też, gdy ICD jest wskazany w prewencji wtórnej lub pierwotnej nagłej śmierci, zgodnie z aktualnymi wytycznymi, do których się odnosimy [w69], zaleca się dodawanie CRT w celu zmniejszenia

objawów, poprawy tolerancji wysiłku i czynności serca oraz zmniejszenia częstości hospitalizacji u objawowych chorych z przewlekłą HF pomimo optymalnego leczenia, LVEF ≤ 35% i całkowitym LBBB, zgodnie z zaleceniem przedstawionym w częściach 3.2 i 3.3 niniejszych Wytycznych.

3.5.2. Korzyści z dołączenia kardiowertera-defibrylatora u pacjentów ze wskazaniami do terapii resynchronizującej (Zalecenie 2)

Choć teoretyczny powód dodawania ICD do CRT jest jasny — zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu arytmii — korzyść CRT-D nad CRT-P pod względem śmiertelności wciąż jest przedmiotem sporów, głównie dlatego że nie zaprojektowano żadnego RCT porównującego te sposoby leczenia.

W badaniu COMPANION stworzono trzy grupy — optymalnej terapii medycznej, CRT-P i CRT-D — ale nie miało ono na celu porównania CRT-D z CRT-P [55]. Tylko zastosowanie CRT-D wiązało się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności całkowitej w obserwacji rocznej, w porównaniu z optymalną terapią medyczną ($p = 0,003$), podczas gdy 24-procentowa redukcja ryzyka względnego w ramieniu CRT-P była jedynie granicznie istotna ($p = 0,059$). Częstość nagłej śmierci sercowej istotnie zmniejszyła się jedynie przez CRT-D w porównaniu z terapią medyczną w ciągu 16 miesięcy obserwacji. Badania, które porównywały samą CRT z optymalną terapią medyczną, nie wykazały zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu sercowego po zastosowaniu CRT [52, 56]. Badanie CARE-HF, z 29-miesięcznym okresem obserwacji, było pierwszym badaniem wskazującym na zmniejszenie śmiertelności całkowitej po zastosowaniu CRT, w porównaniu z grupą kontrolną, ale bez istotnego obniżenia ryzyka nagłego zgonu sercowego [56]. Jednak w przedłużonym badaniu z 37,4-miesięcznym okresem obserwacji [46] nastąpiła istotna 5,6-procentowa redukcja bezwzględnego ryzyka nagłego zgonu. Wyniki mogą wskazywać, że chociaż ryzyko zgonu z powodu HF obniża się natychmiast po zastosowaniu CRT, to jednak do zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu sercowego dochodzi w znacznie wolniejszym tempie. Jest bardzo prawdopodobne, że zmniejszenie ryzyka nagłych zgonów sercowych związane z zastosowaniem CRT łączy się ze stopniem odwrotnej przebudowy.

W ostatniej metaanalizie [57], która objęła praktycznie wszystkie opublikowane badania z CRT, korzyści dotyczące obniżenia śmiertelności po zastosowaniu CRT były w dużej mierze związane ze zmniejszeniem śmiertelności w powodu HF. Jednak grupy z CRT i kontrolne nie różniły się pod względem ryzyka nagłego zgonu (12 badań, 175 zdarzeń u 3592 pacjentów; ryzyko względne 1,04; 95% CI 0,77–1,41). Wyniki innej metaanalizy [131] wykonanej przy użyciu metody Bayesa, która opisywała 12 badań (ale nie REVERSE, MADIT-CRT lub RAFT) i objęła 8307 pacjentów i 1636 zdarzeń, nie wykazały wyższości CRT-D nad CRT-P. Podejście Bayesa modeluje wieloczynnikowe efekty inter-

Tabela 16. Prawdopodobieństwo najlepszego leczenia u pacjentów z dysfunkcją lewej komory (na podstawie metaanalizy 12 RCT) [131]

Terapia	Wszystkie badania		HF klasy III lub IV NYHA	
	Śmiertelność całkowita (%)	Prawdopodobieństwo najlepszego leczenia	Śmiertelność całkowita (%)	Prawdopodobieństwo najlepszego leczenia
Farmakoterapia	14,0	0	13,7	0
CRT	10,3	0,14	10,5	0,27
ICD	10,6	0,10	12,2	0,08
CRT + ICD	9,1	0,75	9,7	0,62

CRT — terapia resynchronizująca; HF — niewydolność serca; ICD — wszczepialny kardiowerter-defibrylator; NYHA — *New York Heart Association*; RCT — badanie z randomizacją

wencji prób z wieloma grupami, a tym samym zapewnia wyższą jakość metodologiczną niż poprzednie metaanalizy. Połączona terapia CRT i ICD zmniejsza liczbę zgonów o 1/3 w porównaniu z samym leczeniem farmakologicznym [iloraz szans (OR) 0,57; 95% CI 0,40–0,80], ale nie powoduje dalszej poprawy przeżycia w porównaniu z ICD (OR 0,82; 95% CI: 0,57–1,18) lub z monoterapią CRT (OR 0,85; 95% CI 0,60–1,22). Podsumowując, należy stwierdzić, że dowody z badań z randomizacją są niewystarczające, aby wykazać wyższość połączenia CRT i ICD nad monoterapią CRT. Niemniej analiza Bayesa oparta na ekstrapolacji analiz sugeruje, że terapia połączona może być najlepsza (prawdopodobieństwo 75% w analizie) (tab. 16).

Wybór między terapią resynchronizującą z funkcją defibrylatora a terapią resynchronizującą z funkcją stymulatora

Istnieją powody przemawiające za wszczepianiem urządzeń CRT-D u bezobjawowych lub mało objawowych pacjentów. Pacjenci w I–II klasie NYHA są młodszy, mają mniej chorób współistniejących i wyższy odsetek nagłych niż nienagłych zgonów sercowych. W badaniu *Sudden Cardiac Death in Heart Failure* (SCD HeFT) [w165] analiza podgrup wykazała większe korzyści z ICD u pacjentów w II klasie NYHA niż w III klasie NYHA. Jedynie w grupie chorych z NYHA II z implantowanym ICD w prewencji pierwotnej (stanowiącej 70% pacjentów) stwierdzono istotne 46-procentowe względne zmniejszenie ryzyka śmiertelności całkowitej, natomiast podobnych wyników nie odnotowano w grupie NYHA III. Możliwe korzyści w zakresie przeżycia związane z implantacją CRT-D u chorych w I–II klasie czynnościowej NYHA muszą być zrównoważone wobec ryzyka powikłań związanych z ICD, w szczególności awarii elektrod i nieadekwatnych wyładowań [w166, w167]. U pacjentów w krańcowym stadium HF należy wziąć pod uwagę indywidualną sytuację przy rozpatrywaniu zastosowania CRT-D. W badaniu COMPANION 217 z 1520 pacjentów było początkowo w IV klasie czynnościowej NYHA [w110]. Zastosowanie zarówno CRT-D, jak i CRT-P poprawiało pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli czas do zgonu ze

wszystkich przyczyn i hospitalizacji ze wszystkich przyczyn. W poszczególnych ramionach: terapii medycznej, CRT-P i CRT-D, odnotowano odpowiednio 25, 16 i 9% nagłych zgonów w ciągu 2 lat. Czas do wystąpienia nagłej śmierci sercowej był wydłużony jedynie w grupie CRT-D ($p = 0,039$), ale nie różnił się istotnie między grupami CRT-P i CRT-D ($p = 0,07$). Zatem CRT-D jest korzystne we wszystkich stanach chorobowych, ale korzyści wydają się stosunkowo niewielkie w schyłkowej HF, w której głównym powodem wyboru urządzenia jest poprawa jakości życia i zmniejszenie częstości hospitalizacji i zgonów związanych z HF.

W badaniu MADIT-II, w celu stratyfikacji ryzyka przy implantacji ICD w prewencji pierwotnej, u pacjentów z chorobą niedokrwinną wyodrębniono 5 klinicznych czynników predykcyjnych związanych ze śmiertelnością całkowitą w grupie kontrolnej i w ten sposób potencjalnie obniżających korzyści z ICD. Były to: klasa NYHA \geq II, wiek \geq 70 lat, azot mocznika we krwi \geq 26 mg/dl, QRS \geq 120 ms i AF [w168]. Ostatnio ogłoszono korzyści z zastosowania ICD w 8-letniej obserwacji [w169]. W grupie pacjentów leczonych ICD z niskim (0 czynników ryzyka) i pośrednim (1–2 czynniki ryzyka) obciążeniem wykazano znacznie wyższe prawdopodobieństwo przeżycia w 8-letniej obserwacji, w porównaniu z grupą nieleczoną ICD (odpowiednio: 75 vs. 58%, $p = 0,004$ i 47 vs. 31%, $p = 0,001$). Natomiast wśród pacjentów wysokiego ryzyka (\geq 3 czynników ryzyka) nie obserwowano istotnej różnicy w 8-letnim przeżyciu między podgrupami z ICD i bez niego [19 vs. 17%].

Opłacalność ekonomiczna CRT-P lub CRT-D w porównaniu ze zoptymalizowaną terapią medyczną oceniano w wielu badaniach, z uwzględnieniem różnych czasów obserwacji i różnych modeli badawczych [w170]. Zastosowanie CRT-D w porównaniu z optymalną terapią medyczną jest efektywne kosztowo i w Stanach Zjednoczonych utrzymuje się na wysokości 50 000 USD za rok życia skorygowany jego jakością (QALY) [w170]. Gruntowną analizę efektywności cenowej przeprowadzono w badaniach COMPANION i CARE-HF [w171, w172]. W badaniu COMPANION modelowano dane na podstawie analizy typu *intention-to-treat* w celu oszacowania opłacalności CRT-D i CRT-P w porównaniu

Wskazania do jednoczesnej implantacji kardiowertera-defibrylatora (terapii resynchronizującej z funkcją defibrylatora)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
1) W przypadku planowanej implantacji ICD ^c zaleca się wszczęcie CRT, jeśli istnieją wskazania	I	A	[50, 53, 54, 60, 62] (patrz też części 3.2 i 3.3)
2) W przypadku planowanej implantacji CRT należy rozważyć wszczęcie CRT-D u pacjentów z czynnikami klinicznymi wymienionymi w tabeli 17	Ila	B	[46, 55, 57, 131]

CRT — terapia resynchronizująca; CRT-D — CRT z funkcją defibrylatora; CRT-P — CRT z funkcją stymulatora; ICD — wszczepialny kardiowerter-defibrylator

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cWedług obecnie obowiązujących wytycznych ICD [w69]

Tabela 17. Wytyczne kliniczne dotyczące wyboru CRT-P lub CRT-D w prewencji pierwotnej

Czynniki przemawiające na korzyść CRT-P	Czynniki przemawiające na korzyść CRT-D
Zaawansowana niewydolność serca	Długość życia > 1 roku
Zaawansowana niewydolność nerek lub dializy	Stabilna niewydolność serca, NYHA II
Inne poważne choroby współistniejące	Choroba niedokrwienna serca (niski lub pośredni wskaźnik ryzyka w skali MADIT)
Słabość	Brak chorób współistniejących
Wyniszczenie	

CRT-D — terapia resynchronizująca z funkcją defibrylatora; CRT-P — terapia resynchronizująca z funkcją stymulatora; MADIT — *Multicentre Automatic Defibrillator Trial*; NYHA — *New York Heart Association*

Tabela 18. Wyniki porównania CRT-D z CRT-P w prewencji pierwotnej

	CRT-D	CRT-P
Obniżenie śmiertelności	Podobny poziom wiarygodności danych, ale CRT-D nieco korzystniejsze	Podobny poziom wiarygodności danych, ale CRT-P nieco gorsze
Powikłania	Większe	Mniejsze
Koszt	Wyższy	Niższy

CRT-D — terapia resynchronizująca z funkcją defibrylatora; CRT-P — terapia resynchronizująca z funkcją stymulatora

z optymalnym leczeniem, podczas 7 lat terapii. W ciągu 2 lat obserwacji koszty hospitalizacji zostały zmniejszone

o 29 i 37% odpowiednio dla CRT-D i CRT-P. Na podstawie analizy zakładającej 7-letni okres leczenia dodatkowy współczynnik efektywności kosztowej za każdy rok życia wynosił 46 700 USD i 28 100 USD odpowiednio dla CRT-D i CRT-P. Ponadto, dodatkowe koszty za QALY dla CRT-D i CRT-P wynosiły odpowiednio 43 000 USD i 19 600 USD. W badaniu CARE-HF w trakcie obserwacji trwającej średnio 29,4 miesiąca analiza efektywności kosztowej wykazała, że w porównaniu z terapią medyczną zastosowanie CRT-P wiązało się z dodatkowym współczynnikiem opłacalności wynoszącym 19 319 Euro za QALY i 43 596 Euro za uzyskany rok życia. Badanie REVERSE dostarcza danych dotyczących efektywności kosztowej zastosowania CRT u pacjentów z HF w I–II klasie czynnościowej NYHA [w173]. Na podstawie danych z analizy 262 pacjentów w europejskiej kohorcie tego badania wykazano, że zastosowanie CRT jest terapią opłacalną kosztowo u pacjentów z łagodnymi objawami HF i wykazuje przyrostowy współczynnik opłacalności równy 14 278 Euro za QALY.

Kliniczny punkt widzenia:

— Liczba dowodów z randomizowanych badań klinicznych jest niewystarczająca, aby wykazać wyższość łącznego stosowania CRT i ICD nad monoterapią CRT. Ze względu na potencjalne dodatkowe korzyści CRT-D w stosunku do CRT-P, związane z przeżyciem, wśród członków Grupy Roboczej przeważa opinia o wyższości CRT-D w zakresie wpływu na śmiertelność całkowitą i ryzyko nagłego zgonu sercowego. Niemniej jednak, potrzebne są dowody uzyskane w próbach klinicznych, zanim nowa terapia będzie stosowana rutynowo. Wobec braku potwierdzonej wyższości w próbach klinicznych i niewielkiej korzyści związanej z przeżyciem, Grupa Robocza uważa, że nie można wystosować ścisłych zaleceń i preferuje przedstawienie wskazówek dotyczących doboru pacjentów do CRT-D lub CRT-P na podstawie ogólnego stanu klinicznego, powikłań związanych z urzędzeniem i kosztami (tab. 17 i 18).

4. Wskazania do stymulacji serca w szczególnych sytuacjach

4.1. STYMULACJA W OSTRYM ZAWALE SERCA

Częstość wystąpienia nowego bloku AV u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST zmniejszyła się w erze stosowania leczenia reperfuzyjnego z 5–7% przy leczeniu trombolitycznym do 3,2% przy zastosowaniu pierwotnej przeszłokornej interwencji wieńcowej [132, w174–w179]. Blok AV wysokiego stopnia, związany z zawałem ściany dolnej, jest zlokalizowany powyżej pęczka Hisa u 90% chorych [w180, w181]. Zaawansowany blok AV związany z zawałem ściany przedniej coraz częściej jest umiejscowiony poniżej

Wskazania do stałej stymulacji

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
1) W rzadkich przypadkach, w których blok AV staje się stały, stymulacja serca jest wskazana — obowiązują zalecenia wymienione w części 2.1	I	C	—
2) Stymulacja serca nie jest wskazana po ustąpieniu bloku AV wysokiego stopnia lub całkowitego, będącego powikłaniem ostrej fazy zawału serca	III	B	[132– –136]

AV — przedsionkowo-komorowy

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

węzła AV [w181]. Blok AV w przebiegu ostrego zawału serca najczęściej ustępuje samoistnie w ciągu kilku dni lub tygodni [133–136] i tylko 9% chorych wymaga stałej stymulacji [132]. Pacjenci z blokiem AV mają wyższą śmiertelność szpitalną i 30-dniową niż chorzy z zachowanym przewodzeniem AV, niezależnie od lokalizacji zawału [133]. Jednak 30 dni po zawale serca śmiertelność pacjentów z blokiem AV i chorych bez niego jest równa, co oznacza, że obie grupy pacjentów mają takie samo rokowanie długoterminowe [132].

Śródkomorowe zaburzenia przewodzenia pojawiają się często w zawale przednio-przegrodowym na skutek specyficznego unaczynienia [w177, w182]. Pacjenci z blokiem AV występującym jako powikłanie zawału ściany przedniej i chorzy z nowo rozpoznanymi zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego mają bardzo wysoką śmiertelność (sięgającą 80%) ze względu na rozległą martwicę serca [w182]. Mimo że w przeszłości nawet przejściowy blok AV II lub III stopnia powiązany z nowo rozpoznanym blokiem odnogi stanowił wskazanie do stymulacji serca — nawet w przypadku braku dokumentacji świadczących o późnym rozwoju bloku AV — nie ma dowodów wskazujących na korzyści wynikające z takiego sposobu postępowania [135, w183].

Kliniczny punkt widzenia:

- Blok AV w przebiegu ostrego zawału serca najczęściej ustępuje samoistnie w ciągu 2–7 dni. Stała stymulacja serca nie wpływa na rokowanie u tych pacjentów i dlatego nie jest zalecana.
- W przypadku pacjentów z zawałem ściany przedniej, z blokiem odnogi stanowiącym powikłanie zawału i przemijającym blokiem AV, krótko- i długoterminowa śmiertelność jest wysoka, niezależnie od stałej stymulacji. Nie ma dowodów na to, że stymulacja serca poprawia rokowanie. Ponieważ u tych pacjentów często występuje HF i ciężka dysfunkcja skurczowa, Grupa

Robocza uważa, że w tej grupie chorych bardziej odpowiednia wydaje się ocena wskazań do CRT-D, zamiast tradycyjnej stymulacji przeciwbrydarytmicznej (patrz część 3.1).

4.2. STYMULACJA PO OPERACJI KARDIOCHIRURGICZNEJ, PRZEZCEWNIKOWEJ IMPLANTACJI ZASTAWKI AORTALNEJ I PO PRZESZCZEPIE SERCA

Występowanie bradyarytmii nie jest rzadkie po operacji serca, zabiegu przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI) lub przeszczepie serca. Niektóre bradyarytmie są przejściowe i znikają same w pierwszych dniach po zabiegu, inne utrzymują się i wówczas należy stosować te same zalecenia co u pacjentów nieoperowanych. Kluczowa kwestia, w kontekście postępowania u chorych z bradyarytmią pooperacyjną, to ustalenie rozsądnego czasu umożliwiającego odzyskanie przewodzenia AV lub funkcji węzła zatokowego po operacji, a przed wszczepieniem stałego PM.

Kardiochirurgia

Blok AV może wystąpić w 1–4% przypadków po operacji serca, w 8% po powtórnej operacji zastawki i w 20–24% po interwencji związanej z wapniejącym zwięzieniem zastawki aortalnej lub wymianą zastawki trójdzielnej [w184–w188]. Dysfunkcja węzła zatokowego może wystąpić po operacji pomostowania wieńcowego, prawej bocznej atriotomii lub innych wysokich przezprzegrodowych podejściach do zastawki mitralnej [w185, w186]. W praktyce klinicznej zazwyczaj przez 5–7 dni przed wszczepieniem stałego PM obserwuje się pacjenta [w185], aby umożliwić ustąpienie przemijających bradyarytmii. Jednak dysfunkcja węzła zatokowego może również ustąpić później. Podczas obserwacji odsetek pacjentów, którzy rzeczywiście są zależni od PM, wynosi 30–40% spośród tych z PM wszczepionym z powodu dysfunkcji węzła zatokowego i 65–100% wśród osób z PM implantowanym z powodu bloku AV [w185, w189]. W przypadku całkowitego bloku AV występującego w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji zastawki aortalnej oraz mitralnej i utrzymującego się > 48 godzin, jego ustąpienie w ciągu kolejnych 1–2 tygodni jest mało prawdopodobne i można rozważyć wcześniejszą implantację PM, aby skrócić okres pooperacyjny [w190, w191]. Takie samo podejście wydaje się uzasadnione w całkowitym bloku AV z niską częstością rytmu zastępczego [w185].

Przecewnikowa implantacja zastawki aortalnej

W przeglądzie systematycznym [w192] obejmującym retrospektywną serię rejestrów, gromadzących 2047 pacjentów z Europy i Ameryki Północnej, średnia częstość wszczepienia stałego PM po TAVI wynosiła 14,2% (zakres 0–34%, mediana 9,7%) — 20,8% (zakres 9,3–30,0%) w 5 badaniach

z zastosowaniem protezy CoreValve i 5,4% (zakres 0–10,1%) w 6 badaniach z użyciem protezy Edwards-Sapien. W wielośrodkowym rejestrze [w193] 1/3 pacjentów poddawanych procedurze przezcewnikowej implantacji protezy CoreValve wymagała PM w ciągu 30 dni. W większości przypadków PM wszczepiono w ciągu 5 dni, a w 3 z 8 badań — w ciągu 24 godzin. Nie ma dowodów wskazujących na ustępowanie bloku całkowitego [w192]. Świeży utrwalony LBBB jest powszechny po TAVI, ale jego znaczenie i wymagany czas obserwacji nie zostały sprecyzowane [w192]. Niezależne wskaźniki konieczności wszczepienia PM po TAVI obejmują wykorzystanie protezy CoreValve i dowody świadczące o zaburzeniach układu przewodzącego albo wcześniejszy blok RBBB lub blok AV podczas zabiegu TAVI. Chociaż pacjenci kierowani na TAVI zazwyczaj spełniają kryteria zastosowania CRT u chorych z klasycznymi wskazaniami do stymulacji przeciwbrydarytmicznej (patrz część 4.3.2), doświadczenie z zastosowania CRT u chorych poddawanych TAVI jest ograniczone.

Przeszczep serca

Dysfunkcja węzła zatokowego jest powszechna i prowadzi do stałej implantacji PM u 8% pacjentów [w185]. Do możliwych przyczyn dysfunkcji węzła zatokowego zalicza się m.in. uraz chirurgiczny, uszkodzenie tętnicy węzła zatokowego lub niedokrwienie i długotrwałe utrzymywanie serca w niedokrwieniu [w194, w195]. Blok AV występuje rzadziej i prawdopodobnie jest związany z niewłaściwym przechowaniem serca dawcy [w185, w195, w196]. Niewydolność chronotropowa pojawia się zawsze po standardowej ortotopowej transplantacji serca i wynika z utraty kontroli autonomicznej. Ponieważ funkcja węzła zatokowego i AV poprawia się w ciągu kilku pierwszych tygodni po przeszczepieniu, pozostawienie okresu obserwacji przed implantacją PM może umożliwić spontaniczną poprawę bradykardii [w197]. Istnieje ogólna zgoda, że pacjenci, u których objawowa bradykardia utrzymuje się po 3 tygodniach od operacji, wymagają implantacji PM na stałe. Zaleca się tryb DDDR ze zminimalizowanym odsetkiem stymulacji komorowej lub stymulację AAIR w przypadku nienaruszonego przewodzenia w węzle AV [w195].

Kliniczny punkt widzenia:

— Jeśli istotna bradyarytmia nie ustępuje w sugerowanym okresie obserwacji po operacji serca, TAVI lub przeszczepie serca, wskazana jest stała stymulacja serca z tymi samymi zaleceniami jak w części 2.2. Jednak w przypadku zaawansowanego lub całkowitego bloku AV z niską częstością rytmu zastępczego okres obserwacji można skrócić, ponieważ ustąpienie bloku jest mało prawdopodobne. W przypadku dysfunkcji węzła zatokowego w sercu przeszczepionym okres obserwacji pacjentów może trwać kilka tygodni.

Stymulacja po operacji serca, przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej i transplantacji serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
1) Wysoki stopień bloku AV lub całkowity blok AV po zabiegach kardiologicznych i TAVI. Zaleca się okres obserwacji klinicznej do 7 dni w celu oceny, czy zaburzenia rytmu są przemijające i ustępują. Jednak w przypadku bloku całkowitego z niską częstością rytmu zastępczego okres obserwacji może zostać skrócony, ponieważ ustąpienie bloku jest mało prawdopodobne	I	C
2) Zaburzenia czynności węzła zatokowego u chorych po zabiegach kardiologicznych i transplantacji serca. Zaleca się okres obserwacji klinicznej od 5 dni do kilku tygodni w celu oceny, czy zaburzenia rytmu ustępują	I	C
3) Niewydolność chronotropowa po transplantacji serca. Należy rozważyć stymulację serca w przypadku niewydolności chronotropowej prowadzącej do pogorszenia jakości życia w późnym okresie po przeszczepie	IIa	C

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

4.3. STYMULACJA ORAZ TERAPIA RESYNCHRONIZUJĄCA U DZIECI I U CHORYCH Z WRODZONĄ WADĄ SERCA

Mimo wielu podobieństw we wskazaniach do stymulacji między osobami młodymi i dorosłymi, kilka różnic uzasadnia napisanie oddzielnego rozdziału poświęconego temu zagadnieniu. Ponieważ dzieci są stymulowane przez całe życie, są one podatne na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w obserwacji długoterminowej i znajdują się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia negatywnych skutków stymulacji serca w nieoptymalnym miejscu. Ze względu na niewielki rozmiar ciała, obecność wady wrodzonej z przeciekiem prawo-lewym lub pooperacyjnym brakiem dostępu przezżylnego do komory docelowej, u dzieci występuje często konieczność stymulacji epikardialnej [w198–w200]. Wyższy poziom aktywności u dzieci prowadzi do większej podatności stymulatora na uszkodzenia, a procesy związane ze wzrostem prowadzą do częstszego występowania dyslokacji lub pęknięcia elektrody w obserwacji odległej. Wyrażono obawy dotyczące długoterminowej sprawności elektrod wewnątrzsercowych u dzieci, biorąc pod uwagę wysoką częstość pozostawiania nieczynnych elektrod, możliwość uszkodzenia zastawek i stłoczenia elektrod wewnątrz naczyń [w201–w203]. Elektrody wewnątrzsercowe są przeciwwskazane u pacjentów z przeciekiem prawo-lewym ze względu

na ryzyko zakrzepicy systemowej [w200]. Dlatego u młodych pacjentów lepszym rozwiązaniem wydaje się odroczenie stymulacji wsierdza w celu zminimalizowania ryzyka związanego z wieloma elektrodami wewnątrzsercowymi. Jeśli jest to możliwe w trakcie zabiegu chirurgicznego [w204], epikardialną elektrodę stymulującą należy umieścić w okolicy komory lewej lub systemowej; są jednak potrzebne badania oceniające długoterminowe wyniki takiego postępowania.

Wrodzony blok przedsionkowo-komorowy

Na decyzję, aby stosować stałą stymulację u pacjentów z wrodzonym blokiem AV, mocno wpływa świadomość, że 1) zespoły Adamsa-Stokesa i HF mogą rozwijać się u dzieci, młodzieży i dorosłych w każdym wieku i 2) pierwszym objawem wrodzonego bloku AV może być nagła śmierć, bez objawów prodromalnych i bez objawów choroby podstawowej serca [w205–w207]. W konsekwencji jakiegokolwiek niepotrzebne odroczenie stałej stymulacji zwiększa ryzyko przebudowy serca i nagłej śmierci.

Wskazania do stymulacji serca (Zalecenia 1 i 2)

Pojawienie się omdleń lub stanów przedomdleniowych, HF lub niewydolności chronotropowej ograniczającej poziom aktywności fizycznej uzasadniają implantację PM [w205–w209]. Pacjenci z upośledzoną czynnością komór również są kandydatami do stałej stymulacji, która zastosowana przed wystąpieniem objawów może zapobiec rozwojowi dysfunkcji serca [w208, w210]. Profilaktyczna stymulacja u bezobjawowych pacjentów jest wskazana w grupie o podwyższonym ryzyku omdleń lub nagłego zgonu, których zwiastunami mogą być bradykardia, długie pauzy większe niż 3 długości cyklu podczas komorowego rytmu zastępczego, szeroki zespół QRS, wydłużenie odstępu QT lub złożona ektopia komorowa [w209–w211]. U części pacjentów stymulowanych z powodu izolowanego wrodzonego bloku AV rozwija się kardiomiopatia rozstrzeniowa wymagająca ścisłego nadzoru długoterminowego prawidłowej funkcji układu stymulującego oraz czynności komór [w212–w215].

Nawet jeśli jakość dowodów jest niewielka, istnieje silne przekonanie, że pacjenci z blokiem AV III lub II stopnia (Mobitz II) muszą otrzymać stałą stymulację serca, jeśli są objawowi lub występują u nich czynniki ryzyka. W przypadku bezobjawowych pacjentów bez czynników ryzyka istnieje rozbieżność opinii dotycząca korzyści ze stymulacji serca.

Pooperacyjny blok przedsionkowo-komorowy

U pacjentów z wrodzonymi wadami serca pooperacyjny blok przewodzenia AV komplikuje 1–3% operacji serca [w216]. Ryzyko to jest większe w przypadku chirurgicznej naprawy ubytków przegrody międzykomorowej. Spontaniczne ustąpienie pełnego bloku AV we wczesnym okresie

pooperacyjnym może wystąpić zazwyczaj w ciągu 10 dni po operacji [137–141]. Rokowanie u pacjentów, u których zaburzenia przewodzenia AV ustępują, jest korzystne. W przeciwieństwie do tego, rokowanie u pacjentów niesty mulowanych jest bardzo niekorzystne. W dużej metaanalizie rezydualny blok dwuwiązkowy, który utrzymywał się po ustąpieniu przejściowego pooperacyjnego całkowitego bloku AV, wiązał się z wysoką częstością nawrotów bloku AV lub nagłych zgonów (29%) [138]. Pooperacyjny pomiar odstępu HV może pomóc w ocenie ryzyka wystąpienia późnego bloku AV u pacjentów z rezydualnymi zaburzeniami przewodzenia (długi odstęp PR, blok dwuwiązkowy) [w217].

Wskazania do stymulacji serca (Zalecenia 3 i 4)

Istnieje mało dowodów, ale mocne przekonanie, że pacjenci z utrzymującym się blokiem AV III lub II stopnia muszą otrzymać stałą stymulację serca. Dowody są skromne i konsensus jest słaby dla pacjentów, którzy mają trwały blok dwuwiązkowy (z wydłużeniem odstępu PR lub bez niego) związany z przemijającym blokiem AV lub stałym wydłużeniem odstępu PR.

Choroba węzła zatokowego i zespół bradykardia–tachykardia

U dzieci zaburzenia czynności węzła zatokowego mogą poprzedzać naprawczą operację kardiochirurgiczną obejmującą przedsionki lub występować po niej, chociaż są również obserwowane u pacjentów otrzymujących leki przeciwarytmiczne i u pacjentów z prawidłowym sercem [w218, w219]. W przeciwieństwie do bloku AV, dysfunkcja węzła zatokowego nie wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością.

Wskazania do stymulacji serca (Zalecenia 5 i 6)

Występowanie objawowej choroby węzła zatokowego uzasadnia implantację PM, jeśli po dokładnej analizie wykluczono inne przyczyny objawów [w220, w221]. Występowanie niewydolności chronotropowej zostało skorelowane z późnym rozwojem pooperacyjnego trzepotania przedsionków [w222]. Stymulacja mająca na celu przywrócenie wydolności chronotropowej może zapobiec wystąpieniu pooperacyjnego trzepotania przedsionków w późnym okresie po zabiegu i zmniejszyć nietolerancję wysiłku, zwłaszcza w późnym okresie po zabiegach Mustarda, Senninga lub Fontany. Stymulację można również zastosować w leczeniu zastoinowej HF lub zmęczenia i w celu zapobiegania rozwojowi arytmii nadkomorowych [w223, w224]. Brakuje dowodów u młodych, bezobjawowych pacjentów, z częstością serca < 40 uderzeń/minutę lub pauzami > 3 s [w218–w221].

Istnieją wystarczające dowody i silny konsensus, że stymulacja serca jest korzystna w objawowej chorobie

Wskazania do stymulacji u dzieci i we wrodzonych wadach serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
1) Wrodzony blok AV. Zaleca się stymulację w bloku AV wysokiego stopnia i bloku całkowitym u objawowych pacjentów oraz u pacjentów bezobjawowych z jednym z następujących czynników ryzyka: obniżona czynność komór, wydłużony odstęp QTc, złożona ektopia komorowa, zastępczy rytm komór z szerokim QRS, rytm komór < 50 uderzeń/min, pauzy komorowe > 3-krotnej długości cyklu podstawowego	I	C	–
2) Wrodzony blok AV. Można rozważyć stymulację u bezobjawowych pacjentów z blokiem AV wysokiego stopnia lub blokiem całkowitym w przypadku braku wymienionych wyżej czynników ryzyka	IIb	C	–
3) Pooperacyjny blok AV w wadach wrodzonych serca. Stała stymulacja jest wskazana w pooperacyjnym zaawansowanym bloku AV II stopnia lub bloku AV całkowitym utrzymującym się > 10 dni	I	B	[137–141]
4) Pooperacyjny blok AV w wadach wrodzonych serca. Należy rozważyć stałą stymulację w przypadku pooperacyjnego bezobjawowego trwałego bloku dwuwiązkowego (z wydłużeniem lub bez wydłużenia odstępu PR) związanego z przejściowym, całkowitym blokiem AV	IIa	C	–
5) Choroba węzła zatokowego. Stała stymulacja jest wskazana w objawowej chorobie węzła zatokowego, w tym w zespole brady-tachy, jeśli można potwierdzić związek między objawami i bradykardią	I	C	–
6) Choroba węzła zatokowego. Stała stymulacja może być przydatna w przypadku bezobjawowego spoczynkowego rytmu serca < 40 uderzeń/min lub pauz komorowych > 3 s	IIb	C	–

AV — przedsionkowo-komorowy

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

węzła zatokowego. Natomiast dla pacjentów, u których postaci choroby węzła zatokowego są mniej ciężkie, dowody są skromne, a zgodność opinii ekspertów — słaba.

Stymulacja resynchronizująca u chorych z wadą wrodzoną serca

Dowody na korzyści z CRT ograniczają się do opisów przypadków, retrospektywnej analizy heterogennej populacji, małych badań typu *cross-over* przeprowadzonych w bezpośrednim okresie pooperacyjnym i opinii ekspertów [w204, w225–w228]. Szczególnie u części pacjentów ze stymulacją wierzchołka RV z powodu izolowanego wrodzonego bloku AV rozwija się kardiomiopatia rozstrzeniowa. W tej grupie chorych stymulacja jednomiejscowa LV jest szczególnie atrakcyjna w przypadku dzieci i młodzieży. Ostatnie europejskie wieloośrodkowe badanie wykazało, że w średnim okresie obserwacji trwającym 5,4 roku stymulacja drogi odpływu RV/bocznej ściany RV spowodowała znaczny spadek funkcji LV, natomiast stymulacja koniuszka LV/ściany środkowo-bocznej LV wiązała się z utrzymaniem funkcji LV [w229]. W celu jednomiejscowej stymulacji LV można zastosować albo implantację nasierdżiową, albo implantację poprzez zatokę wieńcową (Web ryc. 12). Jednak dowody nie są wystarczająco mocne i Grupa Robocza nie może wydać szczególnych zaleceń.

Kliniczny punkt widzenia:

- U dzieci zaleca się zindywidualizowaną ocenę korzyści wobec potencjalnych komplikacji związanych z wszczepieniem stymulatora, z uwzględnieniem anatomii serca i żył, rozmiarów pacjenta i przewidywanego wzrostu.
- Podjęcie decyzji o wszczepieniu rozrusznika serca u dzieci odbywa się we współpracy z kardiologami dziecięcymi i powinno nastąpić w wyspecjalizowanych ośrodkach.
- Jednomiejscowa stymulacja LV zamiast stymulacji RV jest atrakcyjnym sposobem stymulacji w celu zachowania funkcji serca, ale potrzebne są dalsze dowody.

4.4. STYMULACJA W KARDIOMIOPATII PRZEROSTOWEJ

Bradyarytmia

Blok AV stanowi rzadkość w kardiomiopatii przerostowej (HCM), ale przy tym rozpoznaniu może wskazywać na konkretną etiologię (np. mutację genu *PRKAG2*, chorobę Andersona-Fabry'ego lub amyloidozę). Blok AV u chorych z HCM należy leczyć zgodnie z ogólnymi zaleceniami niniejszych Wytycznych (patrz część 2.1 i 2.2).

Niewydolność chronotropowa podczas próby wysiłkowej wykonanej w pozycji stojącej zdarza się częściej u pacjentów z zaawansowaną chorobą i jest ważnym wyznacznikiem wydolności fizycznej [w230, w231]. Nie zostały wykonane oficjalne badania oceniające znaczenie stymulacji w poprawie wydolności wysiłkowej.

Leczenie zawężenia drogi odpływu lewej komory (Zalecenie 1)

U pacjentów z objawami spowodowanymi zawężeniem drogi odpływu LV możliwości leczenia obejmują leki inotropowe ujemne, operację, ablację alkoholową przegrody międzykomorowej i sekwencyjną stymulację AV. Stan 60–70% pacjentów poprawia się po samym leczeniu farmakologicznym. U pozostałych chorych, w odpowiednio dobranej grupie pacjentów i w doświadczonych ośrodkach, chirurgia (miekotomia przegrody) lub ablacja alkoholowa przegrody mogą poprawić stan czynnościowy, zachowując podobną śmiertelność okołozabiegową, zaś wskaźnik stałej implantacji PM jest wyższy po ablacji alkoholowej [w232–w234]. Ryzyko bloku AV jest największe u pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami przewodzenia i profilaktyczna stała stymulacja przed interwencją była zalecana [142].

Istnieją doniesienia o skuteczności samej stymulacji wierzchołka prawej komory jako terapii dla HCM. Stymulacja powoduje preekscytację wierzchołka RV, która zmienia tor skurczu komór i powoduje regionalną dyssynchronię. Wynikiem tego jest późna aktywacja podstawnej części przegrody i obniżenie kurczliwości LV, które zmniejsza skurczowy ruch przedniego płata zastawki mitralnej i stopień zawężenia drogi odpływu LV [w235]. Preekscytację wierzchołka RV osiąga się dzięki zastosowaniu krótkiego opóźnienia AV podczas stymulacji DDD. Aby uzyskać stymulację RV, *sensed AV delay*, czyli opóźnienie AV podczas natywnego rytmu przedsionków, musi być krótsze niż spontaniczny odstęp PR. Jednak krótki odstęp AV może zakłócać opróżnianie przedsionków i powodować obniżenie rzutu serca [143, w236]. Aby stymulacja była efektywna, wartości opóźnień AV muszą być na tyle krótkie, aby zapewnić preekscytację RV i obniżyć gradient w drodze odpływu LV, ale wystarczająco długie do zachowania napełniania LV (mierzonego w badaniu echokardiograficznym); na ogół uzyskuje się to, programując spoczynkowe opóźnienie AV w przedziale 100 ± 30 ms [143]. Można również zaprogramować dynamiczny odstęp AV, by zapewnić preekscytację komory podczas wysiłku. Górny limit częstości rytmu serca powinien być zaprogramowany wyżej niż najszybsza częstość rytmu zatokowego osiągnięta podczas wysiłku, w celu zapewnienia stałej stymulacji komorowej nawet podczas energicznego wysiłku. U niektórych pacjentów z bardzo krótkim odstępem PR wykonywano ablację węzła AV jako metodę osiągnięcia optymalnych opóźnień AV, ale nie jest to zalecane w niniejszych Wytycznych [w237].

Zmniejszenie zawężenia drogi odpływu lewej komory i niespójny wpływ na objawy i jakość życia wykazano w 3 małych randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem trybu DDD wobec stymulacji AAI w obserwacyjnych badaniach długoterminowych [143–148]. Zasadniczo redukcja gradientu jest również mniejsza niż po operacji lub po ablacji alkoholowej przegrody. W jednym

badaniu retrospektywna analiza podgrup sugeruje, że starsi pacjenci (> 65. rż.) mają większą szansę skorzystać z tego sposobu leczenia.

Wreszcie znaczna liczba pacjentów z HCM otrzymuje ICD w prewencji pierwotnej lub wtórnej. Wszczepienie urządzenia dwukomorowego i zaprogramowanie stymulacji DDD z krótkim opóźnieniem AV dostosowanym do częstości akcji serca może zmniejszyć zawężenie i zapobiec konieczności wykonywania dodatkowych ryzykownych procedur, takich jak operacja lub ablacja alkoholowa.

Istnieją wystarczające dowody na to, że stała sekwencyjna stymulacja AV z krótkim odstępem AV może zmniejszyć zawężenie drogi odpływu lewej komory i zmniejszyć objawy u wybranych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii inwazyjnych zmniejszających grubość przegrody lub nie chcą brać ich pod uwagę.

Zastosowanie terapii resynchronizującej

Regionalna heterogenność skurczu i relaksacji jest dobrze znana w HCM i wykazano, że obecność dyssynchronii stanowi marker złego rokowania [w238]. Kilka opisów przypadków i jedno jednoosrodkowe badanie kohortowe sugerują, że stymulacja CRT zmniejszała objawy HF i u pacjentów ze schyłkową HCM wiązała się z odwrotną przebudową lewego przedsionka oraz komory [w239–w242]. W małych badaniach kohortowych również oceniano zastosowanie CRT w leczeniu zawężenia drogi odpływu lewej komory, jednak przewaga tej metody leczenia nad konwencjonalną stymulacją RV nie została potwierdzona [w243, w244].

Kliniczny punkt widzenia:

- Ogólnie u pacjentów z objawami opornymi na leki spowodowanymi zawężeniem drogi odpływu LV należy rozważyć zastosowanie operacji lub ablacji alkoholowej.
- W przypadku pacjentów z zawężeniem drogi odpływu LV leczonych stymulacją serca lub dwujamowym ICD niezbędne jest ustawienie krótkiego opóźnienia AV. Celem jest osiągnięcie maksymalnej preekscytacji wierzchołka RV, bez zaburzenia rozkurczowego napełniania LV.
- W przypadku braku zawężenia drogi odpływu LV blok AV będący powikłaniem HCM należy leczyć zgodnie z ogólnymi zaleceniami niniejszych Wytycznych.
- U pacjentów z HCM może się rozwinąć dysfunkcja skurczowa i objawy niewydolności serca. Wobec braku randomizowanych badań zastosowanie CRT można rozważyć w pojedynczych przypadkach, w których istnieją pewne dowody wskazujące na dysfunkcję skurczową komory i dyssynchronię skurczu serca (patrz część 3.1).

4.5. STYMULACJA W RZADKICH CHOROBYCH

Rzadkie choroby (częstość występowania w populacji mniejsza niż 1 na 2000) dotyczą 6–8% populacji europej-

Wskazania do stymulacji serca u pacjentów z kardiomiopatią przerostową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
1) Zawężenie drogi odpływu LV. Można rozważyć stymulację sekwencyjną z krótkim odstępem AV u wybranych pacjentów ze spoczynkowym lub wyindukowanym zawężeniem drogi odpływu LV z towarzyszącymi objawami opornymi na farmakoterapię, którzy: <ul style="list-style-type: none"> a) mają przeciwwskazania do ablacji alkoholowej przegrody lub miedzi 	IIb	B	[142–148]
lub <ul style="list-style-type: none"> b) są w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia bloku serca po ablacji alkoholowej przegrody lub miedzi 	IIb	C	–
2) W przypadku pacjentów, u których występują wskazania do ICD, należy rozważyć ICD z funkcją stymulacji dwujamowej	IIa	C	–

AV — przedsionkowo-komorowy; ICD — wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LV — lewa komora

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

skiej. Niektóre z nich, takie jak zespół długiego QT lub rodzinny blok AV dotyczą jedynie serca, podczas gdy inne są zaburzeniami wieloukładowymi ze zmiennym udziałem serca. Pełne omówienie wszystkich rzadkich chorób dotyczących serca wykracza poza zakres niniejszych wytycznych, ale niektóre z częściej spotykanych zaburzeń powodujących istotne klinicznie zaburzenia rytmu serca wymieniono w Web tabeli 19. Bradyarytmie u pacjentów z dziedzicznymi rzadkimi chorobami należy leczyć zgodnie z ogólnymi zaleceniami niniejszych Wytycznych (patrz części 2.1 i 2.2).

4.5.1. Zespół długiego QT

Elementem wyzwalającym większość epizodów arytmii zagrażających życiu jest nagły wzrost aktywności układu współczulnego, w którym pośredniczą lewostronne nerwy współczulne. Leki beta-adrenolityczne są podstawowymi lekami w farmakoterapii pacjentów z LQT1 i LQT2, ponieważ duże rejestry wskazują, że zmniejszają one śmiertelność, nawet u bezobjawowych nosicieli mutacji. Gdy mimo stosowania beta-adrenolityków u pacjentów nadal występują objawy, należy rozważyć wycięcie lewego zwoju gwiaździstego lub implantację ICD [w245–w247]. Niektórzy pacjenci

z zespołem wydłużonego QT mają zaburzenia rytmu serca zależne od pauzy — zwłaszcza osoby z LQT3, u których komorowe zaburzenia rytmu występują często w spoczynku lub podczas snu. W przeszłości zalecano implantację PM u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca zależnymi od pauz, ale dane z małych badań obserwacyjnych wskazują, że stymulacja zmniejsza częstość omdleń, lecz nie zapobiega nagłej śmierci sercowej [w248–w250]. Dlatego implantacja ICD jest korzystna u objawowych chorych z LQT3 lub arytmia komorową zależną od pauz. Wyjątek mogą stanowić objawowe niemowleta, ponieważ stymulacja z pełną dawką beta-adrenolityków może odroczyć potrzebę implantacji ICD. Algorytmy stymulacyjne u pacjentów z ICD również mogą zapobiec wyładowaniom.

Obecna rola terapii za pomocą PM w zespole wydłużonego QT jest bardzo ograniczona. Zaleca się implantację ICD (z aktywną stymulacją) u pacjentów z objawami niereagującymi na leczenie beta-adrenolitykami lub arytmia komorową zależną od pauz zgodnie z aktualnymi wytycznymi ICD, do których się odnosimy.

4.5.2. Dystrofia mięśniowa

Dystrofie mięśniowe stanowią niejednorodną grupę schorzeń dziedzicznych, charakteryzującą się postępującym zanikiem i osłabieniem mięśni szkieletowych (w251–w254). Choroby serca są częstą patologią niektórych dystrofii mięśniowych.

Laminopatie

Dane z kilku badań seryjnych [w255–w258], metaanalizy i wielośrodowego Rejestru Europejskiego wskazują, że choroby serca spowodowane przez mutacje w genie lamininy AC (LMNA) mają złe rokowanie, z 25-procentową śmiertelnością spowodowaną nagłą śmiercią sercową i postępującą HF u osób w wieku 50 lat [w259, w260]. Niektóre badania wskazują, że rozwój bloku AV wiąże się z gorszym rokowaniem, ale sama stymulacja nie zapobiega wystąpieniu nagłej śmierci sercowej.

Dystrofia mięśniowa Emery'ego-Dreifussa

Typowym objawem recesywnej związanej z chromosomem X dystrofii mięśniowej Emery'ego-Dreifussa jest brak czynności mechanicznej (*atrial standstill*) lub elektrycznej (*atrial paralysis*) przedsionków, związany z zastępowaniem mięśniówki przedsionków tkanką włóknistą [w261]. Stymulacja jest wskazana przy pierwszej manifestacji bradyarytmii lub zaburzeń przewodzenia, najczęściej przed osiągnięciem przez chorych wieku 30 lat. Po implantacji PM częstość występowania nagłego zgonu wydaje się niska, ale ryzyko udaru pozostaje wysokie z powodu zjawiska *atrial standstill* i AF [w262].

Dystrofia miotoniczna

Dystrofia miotoniczna typu 1 powoduje w sercu postępujące zaburzenia przewodzenia, arytmie komorową

i dysfunkcję skurczową. W ostatnim systematycznym przeglądzie 18 badań (1828 chorych) przedwczesne skurcze komorowe stanowiły najczęstszą arytmie (14,6%), a kolejne pod względem częstości były AF lub trzepotanie przedsionków (5,0%) oraz nieutrwalony częstoskurcz komorowy (VT) (4,1%) [w263, w264]. Blok AV I stopnia jest opisywany u 25–30% pacjentów, a czas trwania zespołu QRS > 120 ms — u 19,9%. Częstość implantacji PM lub ICD w 13 badaniach przekrojowych (n = 1234) wynosiła odpowiednio 4,1 i 1,1%. Prawdopodobieństwo otrzymania PM lub ICD wynosiło odpowiednio 1,0 i 0,2% w skali rocznej obserwacji. Nagły zgon sercowy odpowiada za maksymalnie 33% wszystkich zgonów. Przyjęto, że mechanizmem odpowiedzialnym są postępujące zaburzenia przewodzenia, lecz doniesienia o nagłej śmierci u pacjentów z rozrusznikami serca i spontanicznymi lub indukowanymi VT sugerują, że niektóre przypadki zgonów mogą wyjaśniać arytmie komorowe [w265, w266].

Opracowanie kryteriów dotyczących implantacji PM i ICD w tej populacji jest trudne ze względu na małe rozmiary i heterogeniczność opublikowanych badań kohortowych oraz dodatkowy, utrudniający wnioskowanie wpływ postępującej dystrofii mięśniowej na przeżycie. Wyodrębniono kilka klinicznych markerów ryzyka, w tym: wiek w chwili wystąpienia objawów, nasilenie dystrofii mięśni, liczba powtórzeń CTG trójnukleotydów, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodzenia AV, nieprawidłowy sygnał uśrednionego EKG oraz zmniejszenie turbulencji serca [w267–w271]. Wyniki małego badania wskazują, że wydłużenie odstępu HV (> 70 ms) w inwazyjnym EPS jest czynnikiem predykcyjnym rozwoju całkowitego bloku AV [w268]. W małym badaniu opartym na seryjnym inwazyjnym pomiarze odstępu HV dowody nowego zaburzenia przewodzenia w EKG spoczynkowym i/lub EKG uśrednionego sygnału wiązały się z następczym wydłużeniem odstępu HV [w267]. W dużej retrospektywnej jednoośrodkowej analizie 486 genetycznie potwierdzonych pacjentów z zaburzeniami przewodzenia (odstęp PR > 200 ms i/lub czas trwania QRS > 100 ms) [w271] porównano tych, u których wykonano inwazyjne EPS, a następnie implantację PM, jeśli ich odstęp HV był > 70 ms, z tymi, u których nie wykonano EPS. Nie było istotnej różnicy w śmiertelności ogólnej podczas obserwacji o medianie 7,4 roku. Po uwzględnieniu charakterystyki wyjściowej odnotowano różnicę na granicy istotności statystycznej w przeżyciu ogólnym na korzyść strategii inwazyjnej, głównie ze względu na znaczne zmniejszenie skorygowanego przeżycia z powodu nagłej śmierci sercowej. Ogólnie pacjenci z zaburzeniami przewodzenia mieli gorsze przeżycie, niezależnie od EPS, w porównaniu z tymi bez zaburzeń przewodzenia. Opisane dane dostarczają dodatkowych dowodów popierających wykonanie EPS u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia, ale niewielki związek z poprawą przeżycia całkowitego oznacza, że znaczenie kliniczne tych badań jest nieznane.

Desminopatie

Miopatia związana z desminą charakteryzuje się postępującym osłabieniem mięśni szkieletowych, kardiomiopatią i zaburzeniami przewodzenia, a także zmiennym wiekiem zachorowania i tempem progresji [w270]. W ostatniej metaanalizie 159 nosicieli mutacji desminy [w269] u 50% zdiagnozowano kardiomiopatię i u około 60% — zaburzenia przewodzenia w mięśniu sercowym lub zaburzenia rytmu serca. Dwadzieścia pięć procent nosicieli zmarło w średnim wieku 49 lat. Nagła śmierć sercowa wystąpiła u dwóch pacjentów z rozrusznikiem serca.

4.5.3. Cytopatie mitochondrialne

Nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu i zaburzenia przewodzenia stanowią najczęstsze manifestacje choroby u pacjentów kardiologicznych z chorobą mitochondrialną. Zaburzenia przewodzenia są kluczową cechą choroby Kearns-Sayre. Zgłaszane są również komorowe zaburzenia rytmu i nagła śmierć, często w połączeniu z HCM, u dorosłych i dzieci [w272–w274].

4.5.4. Zaburzenia metaboliczne

Jedną z najczęściej występujących chorób przemiany materii u dorosłych jest zespół Andersona-Fabry’ego, lizosomalne zaburzenie metaboliczne związane z chromosomem X, w średnim i starszym wieku prowadzące do HCM [w275]. W późniejszych stadiach choroby, dysfunkcja węzła zatokowo-przedsionkowego i zaburzenia przewodzenia AV mogą wymagać implantacji PM. Szerokość zespołu QRS jest predyktorem przyszłej implantacji PM [w276], ale wobec braku prospektywnych badań klinicznych zaleca się przestrzeganie konwencjonalnych wskazań do stymulacji i ICD, ze ścisłym monitorowaniem pacjentów z elektrokardiograficznymi markerami zaburzeń przewodzenia.

Kliniczny punkt widzenia:

- Liczne rzadkie choroby genetyczne mogą powodować zaburzenia przewodzenia, ale w przypadku większości istnieje niewiele dowodów na specyficzne leczenie konkretnej choroby. Wyjątkiem mogą być laminopatia, w której można rozważyć wczesną implantację ICD, i dystrofia mięśniowa, w której można rozważyć implantację PM, jeżeli obecne jest wydłużenie odstępu HV w EPS. W większości przypadków należy stosować konwencjonalne wskazania do stymulacji/ICD.

4.6. STYMULACJA SERCA U KOBIET W CIĄŻY

Ten temat został niedawno objęty wytycznymi ESC dotyczącymi postępowania w chorobach układu krążenia podczas ciąży [w277]. Poród drogami natury nie niesie za sobą żadnego dodatkowego ryzyka dla matki z wrodzonym całkowitym blokiem serca, chyba że jest przeciwwskazany z powodów położniczych. U kobiet ze stabilnym, wąskim węzłowym rytmem zastępczym

Stymulacja u kobiet w ciąży

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U wybranych kobiet z objawowym całkowitym blokiem AV należy rozważyć wszczęcie stałego rozrusznika serca (najkorzystniej jednokomorowego) pod kontrolą badania echokardiograficznego, zwłaszcza gdy płód ma więcej niż 8 tygodni	Ila	C

AV — przedsionkowo-komorowy

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

implantację PM można odroczyć do czasu po rozwiązaniu [w13, w278, w279]. Jednak kobiety z blokiem całkowitym, u których występuje wolny rytm zastępczy z szeroki zespołami QRS, powinny być poddawane implantacji PM podczas ciąży [w277]. Ryzyko związane z implantacją PM jest na ogół niskie i wszczęcie można wykonać bezpiecznie, zwłaszcza gdy płód ma więcej niż 8 tygodni. Implantację PM w celu zmniejszenia objawów bradykardii można wykonać na każdym etapie ciąży, z zastosowaniem kontroli echokardiograficznej lub nawigacji elektroanatomicznej, unikając fluoroskopii [w278, w280–w282].

4.7. STYMULACJA W BLOKU PRZEDSIONKOWO-KOMOROWYM I STOPNIA (ZE WSKAZAŃ HEMODYNAMICZNYCH)

Blok AV I stopnia powszechnie uważa się za łagodny. Jednak bardzo długi odstęp PR może nasilać objawy, zwłaszcza podczas umiarkowanego lub łagodnego wysiłku. Długi blok AV I stopnia, z odstępem PR > 0,3 s, w rzadkich przypadkach może spowodować objawy podobne do tych w zespole stymulatorowym. Przy wydłużeniu odstępu PR skurcz przedsionka występuje zbyt wcześnie w rozkurczu, co powoduje nieskuteczny lub obniżony wkład skurczu przedsionka do rzutu serca. Badania echokardiograficzne wykazują fuzję fal E i A u pacjentów z długim odstępem PR, co powoduje skrócenie czasu napełniania LV i rozkurczową niedomykalność zastawki mitralnej. W konsekwencji wzrost zaklinowanego ciśnienia płucnego wywołuje duszność i przepływ wsteczny do żył szyjnych, a to prowadzi do uczucia rozpierania w szyi i kołatań serca opisywanych jako „przerwy” lub „mocne uderzenia”. Ten szkodliwy efekt bardziej zaznacza się u chorych z dysfunkcją lewej komory i/lub HF [w14–w16, w283].

Niektóre niekontrolowane i nierandomizowane badania wskazują, że skrócenie czasu AV przy użyciu konwencjonalnych stymulatorów typu DDD zmniejsza objawy i stan czynnościowy u pacjentów, zwłaszcza z zachowaną funkcją LV. Poprawa związana ze stymulacją typu DDD bezpośrednio wiąże się z wydłużeniem czasu napełniania LV [w14, w16].

Istnieją też potencjalnie szkodliwe skutki konwencjonalnej stymulacji typu DDD. Po pierwsze stała stymulacja RV może zwiększyć dysfunkcję LV. Aby uniknąć tego potencjalnego wpływu, można rozważyć stymulację dwukomorową,

Wskazania do stymulacji w bloku przedsionkowo-komorowym I stopnia

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Należy rozważyć implantację stałego stymulatora serca u chorych z utrzymującymi się objawami podobnymi do zespołu stymulatorowego, związanymi z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia (PR > 0,3 s)	Ila	C

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

ale zdecydowanie brakuje danych wspierających tę koncepcję, zwłaszcza u pacjentów z wąskim QRS i/lub zachowaną czynnością skurczową LV. Obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania stymulacji dwukomorowej w tym szczególnym przypadku i przy braku innych wskazań do CRT. Drugim potencjalnie szkodliwym efektem jest ryzyko czynnościowego *undersensingu* (zbyt niskiej czułości) przedsionków z powodu wykrywania fali P przesuniętej do okresu PVART (*post-ventricular atrial refractory period* — refrakcja przedsionków w okresie po skurczu komór), zwłaszcza przy szybkim tętnie; test wysiłkowy może pomóc zapewnić odpowiednie zaprogramowanie PM podczas wysiłku [w283, w284].

4.8. ALGORYTMY DOTYCZĄCE PREWENCJI I PRZERYWANIA ARYTMII PRZEDSIONKOWYCH ZA POMOCĄ STYMULACJI

Szczególne algorytmy stymulacji stosuje się, aby uniknąć bradykardii i dużych wahań długości cyklu przedsionkowego, które uważa się za czynniki mogące wyzwać tachyarytmie przedsionkowe (AT). Specjalne algorytmy obejmowały stymulację typu *rate-adaptive*, polegającą na okresowej ocenie częstości rytmu natywnego w celu zastosowania stymulacji nieznacznie wyższej od tej częstości, podwyższenie częstości stymulacji po spontanicznej ektopii przedsionkowej, przejściową stymulację o wysokiej częstości po okresach zmiany trybu stymulacji (*mode-switch*) i zwiększoną częstość stymulacji po wysiłku w celu zapobiegania gwałtownym zmianom częstości rytmu serca. Dodatkowo w niektórych urządzeniach jest zainstalowany algorytm stymulacji przeciwtachyarytmicznej (ATP), czyli stymulacji o wysokiej częstości typu *ramp* i *burst*, w celu zakończenia tachykardii przedsionkowej i trzepotania przedsionków, które mogą przekształcić się w AF. Po kłuczowym wieloośrodkowym badaniu Izraela i wsp. [149] przeprowadzono kilka randomizowanych badań, które wykazały, że algorytmy zapobiegawcze miały minimalny wpływ lub nie dawały żadnych dodatkowych korzyści w zakresie zapobiegania AF (tab. 20) [150–159]. W największym z przeprowadzonych badań, 2343 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez wywiadu AF, którym implantowano

Tabela 20. Zestawienie randomizowanych badań klinicznych dotyczących poszczególnych algorytmów mających na celu zapobieganie tachyarytmom przedsionkowym i ich przerwanie u chorych z konwencjonalnymi wskazaniami związanymi z bradykardią i tachyarytmiami przedsionkowymi/migotaniem przedsionków

Badanie	Projekt badania	Algorytm	Liczba pacjentów	Wpływ na AF burden	Wyniki kliniczne
ADOPT [151]	Równoległe	Stymulacja z modulowaną częstotliwością (<i>rate adaptive</i>) i wymuszoną stymulacją (<i>overdrive</i>) w spoczynku	288	Spadek o 25% obciążenia objawowym AF (<i>AF burden</i>) ($p = 0,005$)	Bez zmian w jakości życia, liczbie hospitalizacji oraz zdarzeń niepożądanych
PIRAT [155]	Krzyżowe	Wymuszona stymulacja (<i>overdrive pacing</i>) po zakończeniu działania algorytmu automatycznej zmiany trybu stymulacji (<i>mode-switch</i>)	37	Bez zmian liczby epizodów AT i obciążenia epizodami AT (<i>AT burden</i>)	Bez zmian w liczbie objawów i jakości życia
ATTEST [157]	Równoległe	„Preferowana stymulacja przedsionkowa” „Stabilizacja rytmu przedsionkowego” Wymuszona stymulacja (<i>overdrive pacing</i>) po zakończeniu działania algorytmu automatycznej zmiany trybu stymulacji (<i>mode-switch</i>) Terapia ATP w przedsionkach	324	Brak różnic w obciążeniu (<i>burden</i>) AT/AF i częstości AT/AF	Nie oceniano
PIPAF [150]	Krzyżowe	Wymuszona stymulacja przedsionkowa (<i>“SR overdrive”</i>) Tłumienie przerw po pobudzeniach dodatkowych Zwiększenie częstotliwości stymulacji po przedwczesnych pobudzeniach przedsionkowych	28	Bez zmian w liczbie epizodów zmian trybu stymulacji (<i>mode switch</i>) i odsetka stymulacji A/V	Brak różnic wartości w skali objawów
PAFS [159]	Krzyżowe	„Wyglądanie” rytmu (<i>rate-smoothing</i>) Stabilizacja rytmu	182	Bez zmian	Bez zmian pod względem liczby napadów, jakości życia lub objawów
AOPS [156]	Krzyżowe	Stymulacja z modulowaną częstotliwością przy wysokich częstotliwościach rytmu spoczynkowego	99	Bez zmian liczby epizodów zmiany trybu stymulacji (<i>mode switch</i>)	Bez zmian w objawach związanych z arytmia
POT [158]	Krzyżowe	„Preferowana stymulacja przedsionkowa” „Stabilizacja rytmu przedsionkowego” Wymuszona stymulacja (<i>overdrive pacing</i>) po zakończeniu działania algorytmu automatycznej zmiany trybu stymulacji (<i>mode-switch</i>) Terapia ATP w przedsionkach	85	Spadek obciążenia AF (<i>AF burden</i>) o 72% po zastosowaniu algorytmów prewencyjnych, brak dalszej redukcji po zastosowaniu terapii ATP	Nie oceniano
SAFARI [152]	Równoległe	Kombinacja 6 wyzwalanych typów terapii zapobiegających arytmii oraz ciągłej wymuszonej stymulacji przedsionkowej (<i>overdrive pacing</i>)	240	Nieznaczne zmniejszenie obciążenia AF (<i>AF burden</i>) (0,08 h/dobę, $p = 0,03$)	Nie oceniano
ASSERT [153, 154]	Równoległe	Wymuszona stymulacja przedsionkowa (<i>overdrive pacing</i>)	2343	Brak różnic w wykrywanych przez urządzenie AT	Brak różnic w występowaniu objawowych i bezobjawowych AT Brak różnic w częstości udarów, hospitalizacji i zgonów

AF — migotanie przedsionków; AT — tachyarytmia przedsionkowa; ATP — stymulacja przeciwtachyarytmiczna; SR — rytm zatokowy

Wskazania do zapobiegania i przerywania tachyarytmii przedsionkowych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Wskazania de novo. Zapobieganie i przerywanie tachyarytmii przedsionkowych nie stanowi odrębnego wskazania do stymulacji	III	A	[149–159]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

PM lub defibrylator, przydzielono losowo do grupy z lub bez funkcji ciągłej stymulacji przedsionkowej typu *overdrive* (o podwyższonej częstotliwości stymulacji), która nie zapobiegała epizodom AF i nie poprawiała efektu klinicznego złożonego z udaru, zatorowości systemowej, zawału serca, zgonu z przyczyn naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF [153, 154]. Podobnie niektóre badania z randomizacją nie wykazały korzyści klinicznych z zastosowania algorytmów ATP [157, 158]. Podobne wyniki wykazano u chorych z ICD [w285, w286]. W analizie zbiorczej 4 badań z zastosowaniem ATP Gillis i wsp. wskazują, że funkcja ATP może być przydatna u mniejszości (ok. 30%) pacjentów ze szczególnie zorganizowaną arytmia przedsionkową, u których udokumentowano, że ATP jest w stanie zakończyć > 60% napadów arytmii [w287].

Wreszcie, nie ma spójnych danych z dużych badań z randomizacją popierających wykorzystanie jednoczesnej stymulacji przedsionków o alternatywnym miejscu stymulacji [w288, w289], dwumiejscowej stymulacji prawego przedsionka [w290] lub stymulacji dwuprzedionkowej [w291], bez algorytmów do zapobiegania i zakończenia AT lub w połączeniu z nimi.

Istnieją mocne dowody, że algorytmy zaprojektowane do przerywania AF nie dostarczają dodatkowych korzyści w prewencji AF; jest mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły nasze przekonanie do szacowanego efektu.

5. Powikłania związane z implantacją stymulatora i CRT

Stymulacja i CRT wiążą się z dużym odsetkiem powikłań (Web tab. 21). Większość informacji w tej dziedzinie pochodzi z badań retrospektywnych opartych na implantacjach wykonanych ponad 20 lat temu [w292]. Niedawno opublikowane kohortowe badania populacyjne [w293, w294], obszerne badania prospektywne i metaanalizy dostarczyły informacji bardziej aktualnych [57, w295]. W badaniu prospektywnym dotyczącym pierwszej implantacji z powodu bradykardii krótko- i długoterminowe powikłania terapii za

pomocą PM wynoszą odpowiednio 12,4 i 9,2%, po dokładnej obserwacji [w295]. Ogólna liczba powikłań gwałtownie wzrosła, kiedy obniżyła się liczba implantacji przeprowadzanych przez indywidualnego operatora i w pojedynczych ośrodkach [w292–w294]. Na przykład w rejestrze krajowym ryzyko powikłań wzrosło o współczynnik 1,6 dla niedoświadczonych operatorów z łączną liczbą implantacji poniżej 25 [w293]. Powikłania związane z elektrodami są wiodącym powodem reoperacji po implantacji PM lub urządzeń CRT. W rejestrze krajowym 28 860 pacjentów powikłania związane z elektrodami odnotowano u 3,6% pacjentów. Powikłania wystąpiły w przypadku 4,3% wszystkich elektrod, 2,3% elektrod w prawym przedsionku i 2,2% elektrod w RV. Obecność urządzenia CRT (OR 3,3) lub elektrody prawopreksionkowej o pasywnej fiksacji (OR 2,2) były dwoma najważniejszymi czynnikami związanymi z powikłaniami dotyczącymi elektrod [w293].

Większość powikłań związana z rozrusznikami serca występuje w szpitalu lub w ciągu pierwszych 6 miesięcy po implantacji [w293, w295]. Częstość powikłań wczesnych (tzn. następujących po 6–8 tygodniach od implantacji) ocenia się w zakresie od 5,7% w badaniu retrospektywnym do 12,4% w ostatnim prospektywnym badaniu dotyczącym pierwszorazowych implantacji [w292, w295]. Po tym okresie odsetek powikłań zmniejsza się, ale nadal jest znaczny — odnotowano 4,8% przypadków w ciągu 30 dni, 5,5% w ciągu 90 dni i 7,5% w okresie 3 lat [w296]. W niedawnym prospektywnym badaniu dotyczącym pierwszorazowych implantacji odnotowano wyższy odsetek powikłań, odpowiednio: 15,6; 18,3 i 19,7% u pacjentów po 1, 3 i 5 latach [w295].

W ostatnim dużym prospektywnym badaniu wykazano, że w ciągu 6 miesięcy obserwacji po modernizacji lub wymianie urządzenia ryzyko komplikacji waha się w zakresie od 4% pacjentów, u których tylko wymieniono stymulator, do 15,3% pacjentów, u których wymieniono lub zmodyfikowano urządzenie w połączeniu z doszczepieniem jednej lub więcej elektrod przezżylnych [w163]. W obu grupach poważne powikłania częściej zdarzały się wśród osób z wymienianym układem CRT-D w porównaniu z PM. Częstość powikłań była najwyższa u pacjentów, u których PM modernizowano do układu CRT lub go poprawiano (18,7%). Te dane potwierdzają zachowanie ostrożności przy podejmowaniu decyzji przed wymianą urządzenia i przy rozważaniu modernizacji do bardziej złożonych systemów.

Wyniki metaanalizy 9082 chorych w 25 badaniach dotyczących CRT wykazały, że wskaźnik sukcesu implantacji wynosił 94,4%, częstość zgonów okołointerplantacyjnych — 0,3%, powikłania mechaniczne (w tym rozwarstwienie lub perforacja zatoki wieńcowej, wysięk osierdziowy lub tamponada, odma i krwawienia opłucnowe) — 3,2%, powikłania związane z elektrodą — 6,2% i infekcje — 1,4% [57]. Podobny odsetek powikłań (łącznie 10,5%) obserwowany był przez Reynoldsa i wsp. wśród 7874 podopiecznych Medicare [w297].

Krwiaki występują bardzo często (2,9–9,5% przypadków) i zwykle leczy się je zachowawczo. Ewakuacja krwiaka jest wymagana w 0,3–2% implantacji i wiąże się z 15-krotnym wzrostem ryzyka zakażenia. Wielu krwiaków można uniknąć dzięki starannej hemostazie i właściwemu przygotowaniu pacjenta do terapii przeciwplatekowej i leków przeciwzakrzepowych. W porównaniu z nieleczonymi pacjentami, przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego wiąże się z 2-krotnie wyższym ryzykiem krwawienia, a podwójna terapia przeciwplatekowa (kwas acetylosalicylowy z tienopirydyną) — z 4-krotnym wzrostem ryzyka krwawienia w okresie okołoperacyjnym [w298]. Stosowanie klopidoogrelu lub dożylniej heparyny znacznie zwiększa ryzyko powstania krwiaka w okresie implantacji stymulatora [w299]. To ryzyko zostało zmniejszone poprzez odstawienie klopidoogrelu 4 dni przed implantacją. W większości przypadków leki przeciwplatekowe można bezpiecznie odstać przez okres 5–7 dni, szczególnie gdy były zalecane w celu pierwotnej prewencji sercowo-naczyniowej (Web tab. 22) [w300, w301]. Wykazano również, że stosowanie heparyny jako terapii pomostowej w okresie przerwy w doustnej terapii przeciwzakrzepowej zwiększa ryzyko krwawienia i niektórzy autorzy proponują kontynuowanie warfaryny (przy znormalizowanym wskaźniku międzynarodowym < 2,0) [w302–w304]. Nie są dostępne dane dotyczące postępowania okołozabiegowego u pacjentów przyjmujących nowe doustne antykoagulanty (inhibitory trombiny lub czynnika Xa). Biorąc pod uwagę szybki początek i zaprzestanie ich działania, nie ma potrzeby stosowania leczenia pomostowego niskocząsteczkową heparyną, a po zabiegu należy wznowić to leczenie zaraz po osiągnięciu skutecznej hemostazy [w305].

Zakażenie jest jedną z najbardziej niepokojących komplikacji pooperacyjnych. W populacyjnym badaniu kohortowym wśród 46 299 kolejnych pacjentów, częstość infekcji PM wynosiła 1,82 na 1000 rozruszniko-lat po pierwszej implantacji; zapadalność wynosiła 4,8 na 1000 rozruszniko-lat w pierwszym roku i 1,0 na 1000 rozruszniko-lat w kolejnych latach. W przypadku wymiany PM liczby te wzrastają odpowiednio do 12 na 1000 rozruszniko-lat i 3,3 na 1000 rozruszniko-lat [w306]. W innym badaniu populacyjnym [w307] występowanie potwierdzonego zakażenia PM i ICD wynosiło 1,9 na 1000 rozruszniko-lat. Częstość infekcji kieszeni stymulatorowej bez zakażenia krwiobiegu wynosiła 1,37 na 1000 rozruszniko-lat, natomiast częstość infekcji kieszeni oraz krwiobiegu lub odektrodowe zakażenie wsierdza 1,14 na 1000 rozruszniko-lat. Zakażenia występowały częściej przy stosowaniu stymulacji tymczasowej lub innych procedur przed implantacją (OR odpowiednio 2,5 i 5,8), wczesnych powtórnych interwencji (OR 15) oraz przy braku profilaktyki antybiotykowej (OR 2,5). Metaanaliza profilaktyki antybiotykowej przy użyciu schematu przed- i pozabiegowego wskazuje na istotne zmniejszenie częstości występowania zakażenia

[w308]. W niedawnym dużym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu ustalono korzyść z zastosowania 1 g antybiotyku cefazolin dożylnie bezpośrednio przed zabiegiem w zmniejszeniu częstości infekcji i zakażeń ogólnoustrojowych związanych z procedurą — z 3,28% u pacjentów nieotrzymujących antybiotyku do 0,63% u tych otrzymujących antybiotyk ($p = 0,016$) [w309].

6. Postępowanie z urządzeniami

6.1. ALTERNATYWNE MIEJSCA STYMULACJI PRAWEJ KOMORY

Efekty hemodynamiczne i kliniczne stymulacji z alternatywnych miejsc RV, środkowej lub wysokiej przegrody międzykomorowej i drogi odpływu RV oceniano w ciągu ostatnich dwóch dekad (Web tab. 23) [143, w310–326]. W systematycznym przeglądzie i metaanalizie 14 badań z randomizacją w sumie 754 pacjentów [w322], w porównaniu z osobami losowo przydzielonymi do stymulacji wierzchołka RV osoby randomizowane do grupy niekoniuszkowej stymulacji RV miały większą LVEF pod koniec obserwacji (+4,27%, 95% CI 1,15–7,40%), zwłaszcza ci z wyjściową frakcją wyrzutową LV < 45% i długością obserwacji > 12 miesięcy. Nie stwierdzono istotnej różnicy w badaniach z randomizacją u chorych z wyjściowo zachowaną LVEF. Wyniki były niejednoznaczne w odniesieniu do wydolności fizycznej, klasy czynnościowej, jakości życia i przeżycia. Wydaje się, że wyniki warunkuje miejsce stymulacji: stymulacja z przegrody międzykomorowej jest mniej skuteczna niż z drogi odpływu i regionu w okolicy pęczka Hisa (*para-Hisian region*). Częstość powikłań stymulacji z miejsc niewierzchołkowych RV jest podobna do stymulacji wierzchołka RV. Grupa Robocza nie jest w stanie podać precyzyjnych zaleceń do czasu, gdy będą dostępne wyniki z większych badań.

6.2. PONOWNE WSZCZEPIENIE ROZRUSZNIKA LUB ZASTOSOWANIE TERAPII RESYNCHRONIZUJĄCEJ PO USUNIĘCIU URZĄDZENIA Z POWODU INFЕКCJI

Reimplantacja jest kwestią poważnej troski u pacjentów leczonych z powodu zakażenia PM/CRT. Mimo że ostatnie wytyczne ESC dotyczące zapobiegania, diagnozowania i leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza dostarczają pewnych zaleceń [w327], opierały się one na konsensusie ekspertów [w328, w329], natomiast brakuje danych pochodzących z badań z randomizacją lub z dużych rejestrów obserwacyjnych. W niektórych badaniach [w330–w332] możliwe było uniknięcie reimplantacji urządzenia u 30–50% pacjentów, gdyż nie występowały u nich mocne wskazania do stymulacji według wytycznych. Tak więc decyzję o ponownym wszczępieniu urządzenia należy dokładnie rozważyć.

Lokalizacja

Nowy PM lub CRT należy wszczepiać w innym miejscu niż usunięty, zainfekowany system [w327–w329]. W większości przypadków oznacza to ponowną implantację po przeciwnej stronie klatki piersiowej. Można implantować nowy nasierdziowy system stymulacji, zwłaszcza gdy zainfekowaną elektrodę usuwa się poprzez kardiomię lub jeśli dostęp żylny jest niemożliwy.

Czas

Optymalny czas do ponownej implantacji nie jest znany. Jednak u pacjentów bez objawów zapalenia wsierdza na zastawkach lub wegetacji na elektrodach nowe przezrylnie urządzenie można wszczepić w nowym miejscu po miejscowej kontroli infekcji, jeśli posiewy krwi pobrane w ciągu 24 godzin po usunięciu urządzenia pozostają negatywne przez 72 godziny [w328, w329]. Opcja wczesnego ponownego wszczepienia jest zazwyczaj zarezerwowana dla pacjentów zależnych od stymulatora. Rzeczywiście, niedawno wykazano w dużym jednośrodkowym retrospektywnym badaniu, że nawrót zakażenia był wyższy u pacjentów z implantacją podczas tego samego pobytu szpitalnego, podczas którego usunięto system [w332]. U pacjentów z wegetacjami na elektrodach lub z zastawkowym zapaleniem wsierdza nową przezrylną implantację należy odroczyć do 14 dni po usunięciu [w328, w329], a nawet dłużej [w327].

Postępowanie w międzyczasie

Pacjenci, którzy nie są stymulatorozależni, mogą być obserwowani bez stymulacji tymczasowej do chwili implantacji nowego systemu. U pacjentów zależnych od stymulatora należy kontynuować tymczasową przezrylną stymulację do momentu reimplantacji [w327–w329, w333]. Czasowa stymulacja wiąże się z ryzykiem usterki, wprowadzenia nowych zakażeń i krótkiego czasu trwałości (patrz część 6.4). Wytyczne ESC dotyczące infekcyjnego zapalenia wsierdza zalecają unikanie stymulacji czasowej, jeśli to tylko możliwe [w327]. Alternatywnie, nowy układ stymulujący nasierdziowo może być wszczepiony natychmiast, szczególnie jeżeli zakażone elektrody usuwa się podczas kardiomi.

Kliniczny punkt widzenia:

- Istnieje ogólna zgoda wśród ekspertów, że przed ponownym wszczepieniem urządzenia po jego usunięciu należy ponownie ocenić wskazania do jego zastosowania. Jeśli wskazanie zostanie jednoznacznie potwierdzone, reimplantację trzeba wykonać w innym miejscu.
- W przypadku pacjentów zależnych od stymulatora optymalna strategia, czyli natychmiastowa implantacja nasierdziowa albo tymczasowa stymulacja przezrylna, nie jest dobrze zdefiniowana.

6.3. REZONANS MAGNETYCZNY U OSÓB Z WSZCZEPIONYM URZĄDZENIEM KARDIOLOGICZNYM

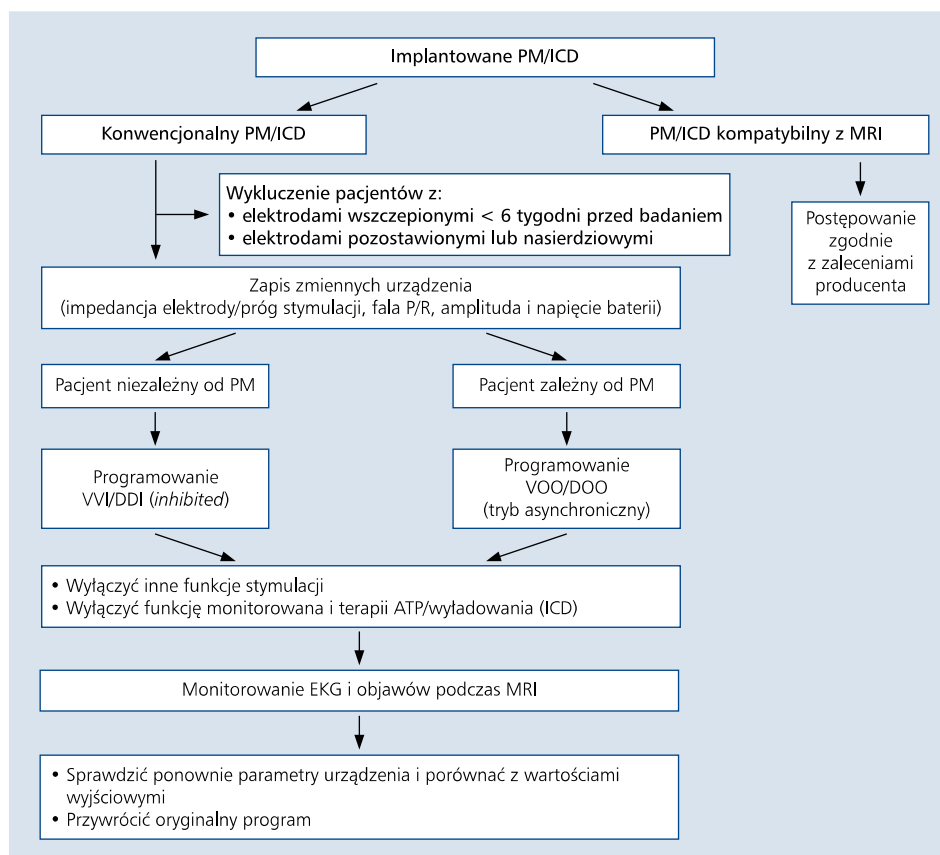
Szacuje się, że po implantacji u blisko 75% pacjentów z PM zaistnieją wskazania do obrazowania za pomocą MRI z powodu chorób współistniejących [w334, w335]. Dlatego Grupa Robocza opracowująca niniejsze Wytyczne uważa, że konieczne jest zapewnienie zaleceń, w jaki sposób bezpiecznie wykonać badanie MRI u pacjentów z konwencjonalnymi urządzeniami.

Potencjalnie niepożądane skutki MRI dotyczące wszczepionych urządzeń kardiologicznych to m.in.: wzrost temperatury końcówki elektrody indukowany prądem o częstotliwości radiowej, zahamowania/zaburzenia stymulacji, stymulacja asynchroniczna z możliwością wywołania tachyarytmii przedsionkowej lub komorowej, przemijające zmiany trybu stymulacji, zmiany lub utrata programowanych parametrów i zmiany progu stymulacji [w336]. Im bliżej urządzenia znajduje się obszar skanowania, tym ryzyko jest wyższe. Pierwsze doświadczenia z 0,5 T i kolejne z 1,5 T wskazują, że rezonans magnetyczny może być przeprowadzony bezpiecznie, pod warunkiem że przestrzega się przedstawionego dalej protokołu bezpieczeństwa [160–172, w337, w338]. W największym do tej pory badaniu, Nazariana i wsp. [170], obejmującym obserwacją 438 pacjentów w ciągu 7 lat, najważniejszym istotnym klinicznie wydarzeniem związanym z MRI było występowanie procesu typu *power-on-reset* u blisko 1,5% chorych z implantowanymi urządzeniami. Podczas procesu typu *power-on-reset* urządzenie jest podatne na wystąpienie zahamowania stymulacji i aktywacji funkcji ATP. Pomimo tych dowodów, zarówno *Food and Drug Administration*, jak i producenci urządzeń uważają obecność wszystkich ICD i znacznej większości obecnie wszczepianych PM za przeciwwskazanie do MRI [w339, w341, w343].

W ostatnim prospektywnym, randomizowanym, kontrolowanym, przeprowadzonym na całym świecie badaniu klinicznym [173] obejmującym 258 pacjentów randomizowanych do wykonania MRI w ciągu 1,5 roku oceniono bezpieczeństwo i efektywność PM stosowanych w celach przeciwbrydarytmicznych i przeznaczonych do bezpiecznego wykonania MRI. Nie wystąpiły żadne powikłania związane z wykonaniem badania MRI przy użyciu 1,5 T, ani po tygodniu, ani po miesiącu po badaniu.

Wskazówki dotyczące zaprogramowania urządzenia, gdy zaistnieje konieczność wykonania rezonansu magnetycznego Konwencjonalne urządzenia kardiologiczne (Ryc. 2 i Zalecenie 1)

- 1) Ponieważ w trakcie wykonywania MRI mogą wystąpić zmiany w parametrach urządzenia i programie, podczas badania pacjent musi być monitorowany przez wykwalifikowany personel.



Rycina 12. Środki ostrożności dotyczące rezonansu magnetycznego (MRI) u pacjentów z konwencjonalnymi urządzeniami kardiologicznymi; ATP — stymulacja przeciwtachyarytmiczna; ECG — elektrokardiogram; ICD — wszczepialny kardiowerter-defibrylator; PM — rozrusznik; zaadaptowano z Nazarian i wsp. [170]

- 2) Należy wykluczyć pacjentów z elektrodami niedawno implantowanymi (< 6 tygodni od implantacji — w tym czasie elektrody mogą się stosunkowo łatwo spontanicznie przemieścić) oraz tych z elektrodami nasierdziowymi i pozostawionymi (które są podatne na ogrzewanie).
- 3) Należy zaprogramować asynchroniczny tryb stymulacji u pacjentów stymulatorozależnych, aby uniknąć niewłaściwego zahamowania stymulacji z powodu wykrycia zakłóceń elektromagnetycznych.
- 4) Z kolei u pacjentów niezależnych od stymulatora należy zaprogramować tryb stymulacji z funkcją hamującą stymulację po natywnym pobudzeniu (*inhibited*), aby uniknąć niewłaściwej stymulacji z powodu śledzenia zakłóceń elektromagnetycznych.
- 5) Należy wyłączyć inne funkcje stymulacji (magnes, częstość, zakłócenia, dodatkowe pobudzenia komorowe, „wyczuwanie” komory, odpowiedź na AF), aby upewnić się, że wykrywanie zakłóceń elektromagnetycznych nie spowoduje nieuzasadnionej stymulacji.
- 6) Należy wyłączyć monitorowanie tachyarytmii i terapię (ATP/wyładowanie), aby uniknąć dostarczania nieuzasadnionej terapii.

- 7) Bezpośrednio po badaniu MRI należy ponownie zaprogramować urządzenie.

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego — urządzenia pozwalające na wykonanie MRI przy zachowaniu odpowiednich warunków (Zalecenie 2)

Podstawowe elementy są identyczne jak w konwencjonalnych urządzeniach stymulujących serce (ryc. 12). W tego typu urządzeniach programowanie opisane w punktach 3), 4), 5) i 6) jest automatycznie wykonywane przez urządzenie zewnętrzne aktywowane przez lekarza.

Kliniczny punkt widzenia:

- W przypadku konieczności wykonania MRI w celu ustalenia postępowania w poważnych chorobach, korzyści uzyskane z MRI mogą przewyższać ryzyko wykonania tego badania. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych technik obrazowania.
- Uzasadniona jest konsultacja ze specjalistą elektrofizjologiem.
- Brak danych dotyczących wykonywania MRI aparatem o mocy > 1,5 T, nawet dla urządzeń kompatybilnych z MRI. Ta opcja wymaga dalszej oceny.

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego u pacjentów z implantowanymi urządzeniami (PM/ICD)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
1) Konwencjonalne implantowane urządzenia (PM/ICD). U pacjentów z konwencjonalnymi implantowanymi urządzeniami (PM/ICD) można wykonać MRI 1,5 T z niskim ryzykiem powikłań, jeśli zastosuje się odpowiednie środki ostrożności (patrz dodatkowe wskazówki)	IIb	B	[160–172]
2) PM kompatybilny z MRI. U pacjentów z PM kompatybilnym z MRI można bezpiecznie wykonać MRI 1,5 T, postępując zgodnie z zaleceniami producenta	IIa	B	[173]

MRI — obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego; ICD — wszczepialny kardiowerter-defibrylator; PM — rozrusznik

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

6.4. RATUNKOWA (PRZEŻYJNA) CZASOWA STYMULACJA SERCA

U pacjentów leczonych tymczasową stymulacją często występują powikłania [w344–w351]. Nie ograniczają się one tylko do zabiegu implantacji *per se*, lecz obejmują także zabezpieczenie pozycji wszczepionej elektrody, zmianę progu stymulacji, zaburzenia funkcji, wadliwe programowanie lub wyczerpanie baterii stymulatora zewnętrznego; obejmują także powikłania związane z pacjentem, który może sam przypadkowo usunąć elektrodę. Co więcej, korzystanie z tymczasowej przeżyjnej stymulacji może ograniczać pacjenta z powodu unieruchomienia w łóżku, z towarzyszącym ryzykiem zakażenia i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Zdarza się, że bez rozpoznania potencjalnych powikłań działania niepożądane przewyższają korzystny wpływ stymulacji. W związku z tym Grupa Robocza uważa, że należy unikać tymczasowej stymulacji tak często, jak to możliwe, a jeśli już jest stosowana, czas leczenia powinien być jak najkrótszy.

Następujące kwestie są istotne i mogą służyć jako wytyczne do praktyki klinicznej:

- Tymczasowej przeżyjnej stymulacji nie stosuje się rutynowo, a tylko w ostateczności, gdy leki chronotropowe są niewystarczające.
- Wlew leków chronotropowo dodatknych (np. izoprotterenol, epinefryna itp.) może być korzystny przez określony czas, o ile nie jest przeciwwskazany.
- Tymczasowa przeżyjna stymulacja powinna się ograniczać do przypadków: 1) zaawansowanego stopnia bloku AV bez rytmu zastępczego, 2) zagrażających życiu bradyarytmii,

- takich jak te, które występują w trakcie procedur interwencyjnych (np. podczas przezskórnej interwencji wieńcowej itp.) lub, rzadziej, w stanach nagłych, takich jak ostry zawał serca, zatrucie lekiem lub jednoczesne zakażenie układowe.
- Jeśli wskazania do stałej stymulacji zostaną ustalone, należy dołożyć starań w celu wszczepienia stałego PM możliwie jak najszybciej.

Przezskórna tymczasowa stymulacja przez zewnętrzną defibrylator

Grupa Robocza ostrzega, że stymulacja zewnętrzna dostarczana przez plastry i defibrylator zewnętrzny nie dostarcza stymulacji komorowej godnej zaufania i dlatego podczas jej stosowania konieczne jest ściśle monitorowanie hemodynamiczne oraz EKG; stosuje się ją tylko w przypadku braku innych możliwości. Jak tylko stanie się to możliwe, należy zastosować alternatywne sposoby postępowania, takie jak podanie leków chronotropowych lub tymczasowa bądź stała stymulacja.

6.5. ZDALNE MONITOROWANIE ARYTMII I URZĄDZEŃ KARDIOLOGICZNYCH

Przydatność zdalnego monitorowania została gruntownie oceniona w niedawnym wspólnym stanowisku europejskiego i amerykańskiego konsensusu ekspertów dotyczącym CRT w niewydolności serca, do którego się odnosimy [w124]. Grupa Robocza popiera ten dokument i uważa, że istnieją wystarczające dowody, by wydać poniższe zalecenie [174–176].

Rozpoznanie AF przed wystąpieniem pierwszych powikłań jest uznanym priorytetem przemawiającym za wczesnym rozpoczęciem leczenia i profilaktyki przeciwzakrzepowej udaru mózgu. Ostatnie dane, zebrane u pacjentów z wszczepionym urządzeniem, potwierdzają założenie, że nawet krótkie wstawki „niemego” AF wiążą się ze zwiększonym ryzykiem udaru [153]. W sprawie tego zagadnienia odsyłamy czytelników do konkretnych wytycznych i stanowisk ekspertów [w352, w353].

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Należy rozważyć zdalne monitorowanie urządzenia w celu zapewnienia wcześniejszego wykrycia powikłań klinicznych (np. tachyarytmii komorowych, migotania przedsionków) i problemów technicznych (np. złamanie elektrody, uszkodzenia izolacji urządzenia)	IIa	A	[174–176]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

Tekst „Wytyczne ESH/ESC dotyczące stymulacji serca i terapii resynchronizującej w 2013 roku” uzyskał akredytację Europejskiej Rady ds. Akredytacji w Kardiologii (EBAC, *European Board for Accreditation in Cardiology*) jako materiał programu kształcenia ustawicznego (podyplomowego) w medycynie (CME, *Continuing Medical Education*). EBAC działa zgodnie ze standardami jakości Europejskiej Rady Akredytacyjnej ds. Kształcenia Ustawicznego w Medycynie (EACCME, *European Accreditation Council for Continuing Medical Education*), będącej instytucją Europejskiej Unii Lekarzy Specjalistów (UEMS, *European Union of Medical Specialists*). Zgodnie z wytycznymi EBAC/EACCME wszyscy autorzy uczestniczący w tym programie ujawnili potencjalne konflikty interesów, które mogłyby wpłynąć na ich nastawienie do niniejszej publikacji. Komitet Organizacyjny (*Organizing Committee*) jest odpowiedzialny za to, aby wszystkie potencjalne konflikty interesów odnoszące się do programu zostały ujawnione uczestnikom przed podjęciem działań w ramach programu CME. Pytania sprawdzające do tego artykułu, które umożliwiają uzyskanie punktów programu CME, są dostępne na stronach internetowych czasopisma *European Heart Journal* (<http://www.oxforde-learning.com/eurheartj>) oraz ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>).

Piśmiennictwo

UWAGA: Dodatkowe pozycje piśmiennictwa są oznaczone w tekście głównym literą „w”. Można je znaleźć w załączniku internetowym wraz z 5 rycinami (1, 6, 7, 9, 11, 12) i 10 tabelami (3–5, 9, 11, 12, 19, 21–23). Są one dostępne na stronie ESC pod adresem: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/cardiac-pacing-and-cardiac-resynchronisation-therapy.aspx>.

- Alboni P, Menozzi C, Brignole M et al. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome: the THEOPACE study: a randomized controlled trial. *Circulation*, 1997; 96: 260–266.
- Healey JS, Toff WD, Lamas GA et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation*, 2006; 114: 11–17.
- Nielsen JC, Thomsen PE, Højberg S et al. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J*, 2011; 32: 686–696.
- Brignole M, Deharo JC, De Roy L et al. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 167–173.
- 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.
- Breivik K, Ohm OJ, Segadal L. Sick sinus syndrome treated with permanent pacemaker in 109 patients. A follow-up study. *Acta Med Scand*, 1979; 206: 153–159.
- Hartel G, Talvensaari T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. *Acta Med Scand*, 1975; 198: 341–347.
- Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *Eur Heart J*, 1981; 2: 455–459.
- Sasaki Y, Shimotori M, Akahane K et al. Long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome: a comparison of clinical aspects among unpaced, ventricular inhibited paced, and physiologically paced groups. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1988; 11: 1575–1583.
- Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP et al. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet*, 1994; 344: 1523–1528.
- 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. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med*, 2000; 342: 1385–1391.
- Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*, 2002; 346: 1854–1862.
- Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. *N Engl J Med*, 1998; 338: 1097–1104.
- Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med*, 2005; 353: 145–155.
- Castelnuovo E, Stein K, Pitt M et al. The effectiveness and cost-effectiveness of dual-chamber pacemakers compared with single-chamber pacemakers for bradycardia due to atrioventricular block or sick sinus syndrome: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2005; 9: iii, xi–xiii, 1–246.
- Sweeney MO, Bank AJ, Nshah E et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med*, 2007; 357: 1000–1008.
- Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*, 2002; 288: 3115–3123.
- Sud S, Klein GJ, Skanes AC et al. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. *Europace*, 2007; 9: 312–318.
- Brignole M, Menozzi C, Moya A et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*, 2012; 125: 2566–2571.
- Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation*, 2001; 104: 52–57.
- Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33: 16–20.
- Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA*, 2003; 289: 2224–2229.
- Raviele A, Giada F, Menozzi C et al. 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.
- Sutton R, Brignole M, Menozzi C et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardio-inhibitory syncope: pacemaker versus therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation*, 2000; 102: 294–299.
- Moya A, Garcia-Civera R, Croci F et al. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1535–1541.
- Scheinman MM, Peters RW, Suave 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.
- Gronza M, Magnani A, Occhetta E et al. Electrophysiological study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutic implications. *G Ital Cardiol*, 1984; 14: 768–773.
- Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M et al. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. *Am J Cardiol*, 1994; 74: 1129–1132.
- Dini P, Iaolongo D, Adinolfi E et al. Prognostic value of His-ventricular conduction after ajmaline administration. In: Masoni A, Albani P (eds). *Cardiac Electrophysiology Today*. London: Academic Press; 1982, 515–522.

30. Kaul U, Dev V, Narula J et al. Evaluation of patients with bundle branch block and 'unexplained' syncope: a study based on comprehensive electrophysiological testing and ajmaline stress. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1988; 11: 289–297.
31. Twidale N, Heddle WF, Tonkin AM. Procainamide administration during electrophysiology study—utility as a provocative test for intermittent atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1988; 11: 1388–1397.
32. Santini M, Castro A, Giada F et al. Prevention of syncope through permanent cardiac pacing in patients with bifascicular block and syncope of unexplained origin: the PRESS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013; 6: 101–107.
33. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E et al. Natural history of 'high-risk' bundle-branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med*, 1982; 307: 137–143.
34. Peters RW, Scheinman MM, Modin C et al. Prophylactic permanent pacemakers for patients with chronic bundle branch block. *Am J Med*, 1979; 66: 978–985.
35. Brignole M, Menozzi C. The natural history of carotid sinus syncope and the effect of cardiac pacing. *Europace*, 2011; 13: 462–464.
36. Brignole M, Menozzi C, Lolli G et al. Long-term outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol*, 1992; 69: 1039–1043.
37. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Wahrborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardio-inhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. *Europace*, 2007; 9: 932–936.
38. Sugrue DD, Gersh BJ, Holmes DR Jr 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.
39. Gaggioli G, Brignole M, Menozzi C et al. A positive response to head-up tilt testing predicts syncopal recurrence in carotid sinus syndrome patients with permanent pacemakers. *Am J Cardiol*, 1995; 76: 720–722.
40. Maggi R, Menozzi C, Brignole M et al. Cardio-inhibitory carotid sinus hypersensitivity predicts an asystolic mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Europace*, 2007; 9: 563–567.
41. Madigan NP, Flaker GC, Curtis JJ et al. Carotid sinus hypersensitivity: beneficial effects of dual-chamber pacing. *Am J Cardiol*, 1984; 53: 1034–1040.
42. 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.
43. Sutton R. Pacing in patients with carotid sinus and vasovagal syndromes. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1989; 12: 1260–1263.
44. Flammang D, Church TR, De Roy L et al. Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. *Circulation* 2012; 125: 31–36.
45. Parry SW, Steen N, Bexton RS et al. Pacing in elderly recurrent fallers with carotid sinus hypersensitivity: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial. *Heart*, 2009; 95: 405–409.
46. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail*, 2012; 14: 628–634.
47. Bogale N, Witte K, Priori S et al. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *Eur J Heart Fail*, 2011; 13: 974–983.
48. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011; 123: 1061–1072.
49. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2002; 346: 1845–1853.
50. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1329–1338.
51. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C 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.
52. 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.
53. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK 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.
54. Young JB, Abraham WT, Smith AL et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*, 2003; 289: 2685–2694.
55. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2140–2150.
56. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1539–1549.
57. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*, 2011; 154: 401–412.
58. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY et al. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2011; 171: 1454–1462.
59. Gervais R, Leclercq C, Shankar A et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*, 2009; 11: 699–705.
60. Abraham WT, Young JB, Leon AR et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*, 2004; 110: 2864–2868.
61. Linde C, Abraham WT, Gold MR et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1834–1843.
62. Tang AS, Wells GA, Talajic M et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2385–2395.
63. Gold MR, Thebault C, Linde C et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodelling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation*, 2012; 126: 822–829.
64. Sipahi I, Chou JC, Hyden M et al. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*, 2012; 163: 260–267, e263.
65. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2461–2471.
66. Thibault B, Harel F, Ducharme A et al. LESSER-EARTH Investigators. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and a QRS Complex, 120 Milliseconds: The Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) Trial. *Circulation*, 2013; 127: 873–881.
67. Koplán BA, Kaplan AJ, Weiner S et al. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 355–360.
68. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm*, 2011; 8: 1469–1475.
69. Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012; 5: 884–888.
70. Saxon LA, Olshansky B, Volosin K et al. Influence of left ventricular lead location on outcomes in the COMPANION study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009; 20: 764–768.
71. Thebault C, Donal E, Meunier C et al. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization

- therapy observations from the REVERSE trial. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2662–2671.
72. Singh JP, Klein HU, Huang DT et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*, 2011; 123: 1159–1166.
 73. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1509–1518.
 74. Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S et al. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*, 2004; 1: 562–567.
 75. Vidal B, Tamborero D, Mont L et al. Electrocardiographic optimization of interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: a simple method to optimize the device. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007; 18: 1252–1257.
 76. Abraham WT, Calò L, Islam N et al. Randomized controlled trial of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt™ Method (FREEDOM) Trial. (in press).
 77. Abraham WT, Leon AR, St John Sutton MG et al. Randomized controlled trial comparing simultaneous versus optimized sequential interventricular stimulation during cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J*, 2012; 164: 735–741.
 78. Boriani G, Muller CP, Seidl KH et al. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J*, 2006; 151: 1050–1058.
 79. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE et al. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison with other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 2010; 122: 2660–2668.
 80. Leon AR, Abraham WT, Brozna S et al. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 2298–2304.
 81. Martin DO, Lenke B, Birnie D et al. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm*, 2012; 9: 1807–1814.
 82. Rao RK, Kumar UN, Schafer J et al. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation*, 2007; 115: 2136–2144.
 83. Ritter P, Delnoy PP, Padeletti L et al. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standard methods. *Europace*, 2012; 14: 1324–1333.
 84. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M et al. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs. Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J*, 2006; 152: 155, e151–e157.
 85. Boriani G, Kranig W, Donal E et al. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. *Am Heart J*, 2010; 159: 1052–1058, e1051.
 86. Liang Y, Pan W, Su Y, Ge J. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing isolated left ventricular and biventricular pacing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 2011; 108: 1160–1165.
 87. Thibault B, Ducharme A, Harel F et al. Left ventricular versus simultaneous biventricular pacing in patients with heart failure and a QRS complex ≤ 120 milliseconds. *Circulation*, 2011; 124: 2874–2881.
 88. Boriani G, Gardini B, Diemberger I et al. Meta-analysis of randomized controlled trials evaluating left ventricular vs. biventricular pacing in heart failure: effect on all-cause mortality and hospitalizations. *Eur J Heart Fail*, 2012; 14: 652–660.
 89. Brignole M, Botto G, Mont L et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2420–2429.
 90. Leclercq C, Walker S, Linde C 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.
 91. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A et al. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1239–1246.
 92. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*, 2011; 8: 1088–1094.
 93. Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 111–118.
 94. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005; 16: 1160–1165.
 95. Wein S, Voskoboinik A, Wein L et al. Extending the boundaries of cardiac resynchronization therapy: efficacy in atrial fibrillation, New York heart association class II, and narrow QRS heart failure patients. *J Card Fail*, 2010; 16: 432–438.
 96. Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN et al. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1050–1055.
 97. Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J et al. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am J Cardiol*, 2008; 102: 444–449.
 98. Ferreira AM, Adragao P, Cavaco DM et al. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace*, 2008; 10: 809–815.
 99. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC et al. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 719–726.
 100. Gasparini M, Auricchio A, Metra M et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1644–1652.
 101. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F 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.
 102. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB et al. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2004; 94: 1506–1509.
 103. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO et al. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 1252–1257.
 104. Khadjooi K, Foley PW, Chalil S et al. Longterm effects of cardiac resynchronisation therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart*, 2008; 94: 879–883.
 105. Orlov MV, Gardin JM, Slawsky M et al. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodelling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *Am Heart J* 2010; 159: 264–270.
 106. Brignole M, Gammage M, Puggioni E et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2005; 26: 712–722.

107. Brignole M, Botto GL, Mont L et al. Predictors of clinical efficacy of 'Ablate and Pace' therapy in patients with permanent atrial fibrillation. *Heart*, 2012; 98: 297-302.
108. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007; 30 Suppl 1: S23-S30.
109. Delnoy PP, Ottervanger JP, Vos DH et al. Upgrading to biventricular pacing guided by pressure-volume loop analysis during implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011; 22: 677-683.
110. Hoijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace*, 2006; 8: 51-55.
111. van Geldorp IE, Vernooij K, Delhaas T et al. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace*, 2010; 12: 223-229.
112. Baker CM, Christopher TJ, Smith PF et al. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002; 25: 1166-1171.
113. Eldadah ZA, Rosen B, Hay I et al. The benefit of upgrading chronically right ventricle-paced heart failure patients to resynchronization therapy demonstrated by strain rate imaging. *Heart Rhythm*, 2006; 3: 435-442.
114. Laurenzi F, Achilli A, Avella A et al. Biventricular upgrading in patients with conventional pacing system and congestive heart failure: results and response predictors. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007; 30: 1096-1104.
115. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 1258-1263.
116. Shimano M, Tsuji Y, Yoshida Y et al. Acute and chronic effects of cardiac resynchronization in patients developing heart failure with long-term pacemaker therapy for acquired complete atrioventricular block. *Europace*, 2007; 9: 869-874.
117. Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M et al. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace*, 2004; 6: 438-443.
118. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG et al. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol*, 2009; 103: 1280-1284.
119. Foley PW, Muhyaldeen SA, Chalil S et al. Long-term effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Europace*, 2009; 11: 495-501.
120. Frohlich G, Steffel J, Hurlimann D et al. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodeling. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1477-1485.
121. Marai I, Gurevitz O, Carasso S et al. Improvement of congestive heart failure by upgrading of conventional to resynchronization pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006; 29: 880-884.
122. Paparella G, Sciarra L, Capulzini L et al. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010; 33: 841-849.
123. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH et al. Biventricular pacing preserves left ventricular performance in patients with high-grade atrio-ventricular block: a randomized comparison with DDD(R) pacing in 50 consecutive patients. *Europace*, 2008; 10: 314-320.
124. Chan JY, Fang F, Zhang Q et al. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2533-2540.
125. Curtis AB, Worley S, Adamson PB et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *New Engl J Med*, 2013; 368: 1585-1593.
126. Curtis AB, Adamson PB, Chung E, et al. Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block (BLOCKHF): clinical study design and rationale. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007; 18: 965-971.
127. Kindermann M, Hennen B, Jung J et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1927-1937.
128. Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R et al. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. *J Card Fail*, 2010; 16: 293-300.
129. Stockburger M, Gomez-Doblas JJ, Lamas G et al. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multi-center international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail*, 2011; 13: 633-641.
130. Yu CM, Chan JY, Zhang Q et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2123-2134.
131. Lam SK, Owen A. Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2007; 335: 925.
132. Gang UJ, Hvelplund A, Pedersen S et al. High-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Europace*, 2012; 14: 1639-1645.
133. Behar S, Zissman E, Zion M et al. Prognostic significance of second-degree atrioventricular block in inferior wall acute myocardial infarction. *SPRINT Study Group. Am J Cardiol*, 1993; 72: 831-834.
134. Col JJ, Weinberg SL. The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1972; 29: 344-350.
135. Ginks WR, Sutton R, Oh W, Leatham A. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J*, 1977; 39: 186-189.
136. Jim MH, Chan AO, Tse HF et al. Clinical and angiographic findings of complete atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction. *Ann Acad Med Singapore*, 2010; 39: 185-190.
137. Gross GJ, Chiu CC, Hamilton RM et al. Natural history of postoperative heart block in congenital heart disease: implications for pacing intervention. *Heart Rhythm*, 2006; 3: 601-604.
138. Krongrad E. Prognosis for patients with congenital heart disease and postoperative intraventricular conduction defects. *Circulation*, 1978; 57: 867-870.
139. Murphy DA, Tynan M, Graham GR, Bonham-Carter RE. Prognosis of complete atrioventricular dissociation in children after open-heart surgery. *Lancet*, 1970; 1: 750-752.
140. Squarcia U, Merideth J, McGoon DC, Weidman WH. Prognosis of transient atrioventricular conduction disturbances complicating open heart surgery for congenital heart defects. *Am J Cardiol*, 1971; 28: 648-652.
141. Weindling SN, Saul JP, Gamble WJ et al. Duration of complete atrioventricular block after congenital heart disease surgery. *Am J Cardiol*, 1998; 82: 525-527.
142. Chang SM, Nagueh SF, Spencer WH 3rd, Lakkis NM. Complete heart block: determinants and clinical impact in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy undergoing nonsurgical septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 296-300.
143. Topilski I, Sherez J, Keren G, Copperman I. Long-term effects of dual-chamber pacing with periodic echocardiographic evaluation of optimal atrioventricular delay in patients with hypertrophic cardiomyopathy .50 years of age. *Am J Cardiol*, 2006; 97: 1769-1775.
144. Kappenberger L, Linde C, Daubert C et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. *PIC Study Group. Eur Heart J*, 1997; 18: 1249-1256.
145. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ et al. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation*, 1999; 99: 2927-2933.
146. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 29: 435-441.
147. Galve E, Sambola A, Saldana G et al. Late benefits of dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year follow-up study. *Heart*, 2010; 96: 352-356.
148. Megevan A, Ingles J, Richmond DR, Semsarian C. Long-term follow-up of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy treated with dual-chamber pacing. *Am J Cardiol*, 2005; 95: 991-993.

149. Israel CW, Hugl B, Unterberg C et al. Pacetermination and pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: results from a multicenter study with an implantable device for atrial therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001; 12: 1121–1128.
150. Blanc JJ, De Roy L, Mansourati J et al. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace*, 2004; 6: 371–379.
151. Carlson MD, Ip J, Messenger J et al. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 627–633.
152. Gold MR, Adler S, Fauchier L et al. Impact of atrial prevention pacing on atrial fibrillation burden: primary results of the Study of Atrial Fibrillation Reduction (SAFARI) trial. *Heart Rhythm*, 2009; 6: 295–301.
153. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*, 2012; 366: 120–129.
154. Hohnloser SH, Healey JS, Gold MR et al. Atrial overdrive pacing to prevent atrial fibrillation: insights from ASSERT. *Heart Rhythm*, 2012; 9: 1667–1673.
155. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR et al. Prevention of immediate reinitiation of atrial tachyarrhythmias by high-rate overdrive pacing: results from a prospective randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003; 14: 954–959.
156. Kantharia BK, Freedman RA, Hoekenga D et al. Increased base rate of atrial pacing for prevention of atrial fibrillation after implantation of a dual-chamber pacemaker: insights from the Atrial Overdrive Pacing Study. *Europace*, 2007; 9: 1024–1030.
157. Lee MA, Weachter R, Pollak S et al. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1926–1932.
158. Mont L, Ruiz-Granell R, Martinez JG et al. Impact of anti-tachycardia pacing on atrial fibrillation burden when added on top of preventive pacing algorithms: results of the prevention or termination (POT) trial. *Europace*, 2008; 10: 28–34.
159. Sulke N, Silberbauer J, Boodhoo L et al. The use of atrial overdrive and ventricular rate stabilization pacing algorithms for the prevention and treatment of paroxysmal atrial fibrillation: the Pacemaker Atrial Fibrillation Suppression (PAFS) study. *Europace*, 2007; 9: 790–797.
160. Burke PT, Ghanbari H, Alexander PB et al. A protocol for patients with cardiovascular implantable devices undergoing magnetic resonance imaging (MRI): should defibrillation threshold testing be performed post-(MRI). *J Interv Card Electrophysiol*, 2010; 28: 59–66.
161. Del Ojo JL, Moya F, Villalba J et al. Is magnetic resonance imaging safe in cardiac pacemaker recipients? *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005; 28: 274–278.
162. Gimbel JR, Kanal E, Schwartz KM, Wilkoff BL. Outcome of magnetic resonance imaging (MRI) in selected patients with implantable cardioverter defibrillators (ICDs). *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005; 28: 270–273.
163. Halshtok O, Goitein O, Abu Sham'a R et al. Pacemakers and magnetic resonance imaging: no longer an absolute contra-indication when scanned correctly. *Isr Med Assoc J*, 2010; 12: 391–395.
164. Martin ET, Coman JA, Shellock FG et al. Magnetic resonance imaging and cardiac pacemaker safety at 1.5-Tesla. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 1315–1324.
165. Mollerus M, Albin G, Lipinski M, Lucca J. Cardiac biomarkers in patients with permanent pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators undergoing an MRI scan. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2008; 31: 1241–1245.
166. Mollerus M, Albin G, Lipinski M, Lucca J. Magnetic resonance imaging of pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators without specific absorption rate restrictions. *Europace*, 2010; 12: 947–951.
167. Naehle CP, Meyer C, Thomas D et al. Safety of brain 3-T MR imaging with transmit-receive head coil in patients with cardiac pacemakers: pilot prospective study with 51 examinations. *Radiology*, 2008; 249: 991–1001.
168. Naehle CP, Strach K, Thomas D et al. Magnetic resonance imaging at 1.5-T in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 549–555.
169. Naehle CP, Zeijlemaker V, Thomas D et al. Evaluation of cumulative effects of MR imaging on pacemaker systems at 1.5 Tesla. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009; 32: 1526–1535.
170. Nazarian S, Hansford R, Roguin A et al. A prospective evaluation of a protocol for magnetic resonance imaging of patients with implanted cardiac devices. *Ann Intern Med*, 2011; 155: 415–424.
171. Sommer T, Naehle CP, Yang A et al. Strategy for safe performance of extrathoracic magnetic resonance imaging at 1.5 tesla in the presence of cardiac pacemakers in non-pacemaker-dependent patients: a prospective study with 115 examinations. *Circulation*, 2006; 114: 1285–1292.
172. Strach K, Naehle CP, Muhlsteffen A et al. Low-field magnetic resonance imaging: increased safety for pacemaker patients? *Europace*, 2010; 12: 952–960.
173. Wilkoff BL, Bello D, Taborsky M et al. Magnetic resonance imaging in patients with a pacemaker system designed for the magnetic resonance environment. *Heart Rhythm*, 2011; 8: 65–73.
174. Crossley GH, Boyle A, Vitense H et al. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1181–1189.
175. Landolina M, Perego GB, Lunati M et al. Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. *Circulation*, 2012; 125: 2985–2992.
176. Varma N, Epstein AE, Irimpen A et al. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation*, 2010; 122: 325–332.

