



# Препоръки на Европейското дружество по кардиология (ESC) за кардиостимулация и сърдечна ресинхронизираща терапия 2013

**Работна група по кардиостимулация и ресинхронизираща терапия на Европейското дружество по кардиология (ESC). Разработени в сътрудничество с Европейската асоциация за сърдечни аритмии (EHRA).**

**Автори/Членове на работната група: Michele Brignole (Председател) (Италия)\*, Angelo Auricchio (Швейцария), Gonzalo Baron-Esquivias (Испания), Pierre Bordachar (Франция), Giuseppe Boriani (Италия), Ole-A Breithardt (Германия), John Cleland (Обединено кралство), Jean-Claude Deharo (Франция), Victoria Delgado (Холандия), Perry M. Elliott (Обединено кралство), Bulent Gorenek (Турция), Carsten W. Israel (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Cecilia Linde (Швеция), Lluís Mont (Испания), Luigi Padeletti (Италия), Richard Sutton (Обединено кралство), Panos E. Vardas (Гърция)**

**Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Държавното на Кардиолозите в България.**

**Комитет за практически препоръки (КПП) на ESC: Jose Luis Zamorano (Председател) (Испания), Stephan Achenbach (Германия), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Vax (Холандия), Héctor Bueno (Испания), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Обединено кралство), Cetin Erol (Турция), Robert Fagard (Белгия), Roberto Ferrari (Италия), David Hasdai (Израел), Arno W. Hoes (Холандия), Paulus Kirchhof (Германия/Обединено кралство), Juhani Knuuti (Финландия), Philippe Kolh (Белгия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Ales Linhart (Чешка република), Petros Nihoyannopoulos (Обединено кралство), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Per Anton Sirnes (Норвегия), Juan Luis Tamargo (Испания), Michal Tendera (Полша), Adam Torbicki (Полша), William Wijns (Белгия), Stephan Windecker (Швейцария).**

**Рецензенти: Paulus Kirchhof (Координатор на рецензирането към КПП) (Германия/Обединено кралство), Carina Blomstrom-Lundqvist (Координатор на рецензирането към КПП) (Швеция), Luigi P. Badano (Италия), Farid Aliyev (Азербайджан), Dietmar Bänsch (Германия), Helmut Baumgartner (Германия), Walid Bsata (Сирия), Peter Buser (Швейцария), Philippe Charron (Франция), Jean-Claude Daubert (Франция), Dan Dobreanu (Румъния), Svein Faerstrand (Норвегия), David Hasdai (Израел), Arno W. Hoes (Холандия), Jean-Yves Le Heuzey (Франция), Hercules Mavrakis (Гърция), Theresa McDonagh (Обединено кралство), Jose Luis Merino (Испания), Mostapha M. Nawar (Египет), Jens Cosedis Nielsen (Дания), Burkert Pieske (Австрия), Lidija Poposka (Бивша Югославска Република Македония), Frank Ruschitzka (Швейцария), Michal Tendera (Полша), Isabelle C. Van Gelder (Холандия), Carol M. Wilson (Ирландия).**

**Редактори: Доц. д-р Чавдар Шалганов – Ръководител отделение в клиника по кардиология към Национална Кардиологична Болница и Член на Управителния съвет на Дружество на кардиолозите в България (раздели 1, 2 и 4), д-р Светослав Йовев – Началник отделение за кардиостимулация към клиника по кардиология в МБАЛ Света Екатерина и Председател на Сдружение по електрокардиостимулация и електрофизиология (раздели 3, 5 и 6).**

**Декларациите за конфликт на интереси на авторите и рецензентите са достъпни в уебсайта на ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)**

\* Автор за кореспонденция. Michele Brignole, Department of Cardiology, Ospedali del Tigullio, Via Don Bobbio 25, IT-16033 Lavagna, (GE) Italy. Tel: +39 0185 329 569, Fax: +39 0185 306 506, Email: mbrignole@ASL4.liguria.it

† Други подразделения на ESC, взели участие в разработването на този документ:

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

Работни групи: Myocardial and Pericardial Diseases

Съвет: Cardiology Practice

Съдържанието на тези препоръки на Европейското дружество по кардиология (ESC) е публикувано единствено за лично и образователно ползване. Ползването им за комерсиални цели не е разрешено. Нито една част от указанията на ESC не може да бъде преведена или възпроизведена под каквато и да е форма без писменото разрешение на ESC. Разрешението може да бъде получено чрез изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издател на European Heart Journal и страна, упълномощена за издаване на такива разрешения от името на ESC.

**Отказ от право на отговорност.** Препоръките на ESC представят становищата на ESC, постигнати след внимателно обсъждане на доказателствата, налични към момента на написването им. Здравните специалисти са насърчавани да ги вземат предвид изцяло при упражняването на своята клинична преценка. Въпреки това препоръките не отменят личната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящите решения предвид обстоятелствата при всеки отделен пациент и при консултиране със самия пациент или, когато е подходящо и необходимо, с настойника му или с лицето, полагащо грижи за него. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването им.

© Европейско дружество по кардиология, 2013 г. Всички права запазени. За получаване на разрешение, моля пишете на имейл: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

**Ключови думи** Кардиостимулация • Сърдечна ресинхронизираща терапия • Кардиостимулатор • Сърдечна недостатъчност • Синкоп • Предсърдно мъждене

Публикувано онлайн на 24 юни 2013 г. преди отпечатване

## Съдържание

Съкращения и акроними .....	02	Раздел 3.5. Допълнителен имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти, показани за сърдечна ресинхронизираща терапия .....	34
Съкращения .....	02	3.5.1. Полза от добавяне на сърдечна ресинхронизираща терапия при пациенти с индикации за имплантируем кардиовертер дефибрилатор .....	34
Акроними на проучванията, споменати в препоръките или докладвани в таблиците .....	03	3.5.2. Полза от добавяне на имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с индикации за сърдечна ресинхронизираща терапия .....	34
1. Предисловие .....	04	4. Индикации за кардиостимулация при специфични състояния .....	36
2. Индикации за кардиостимулация .....	05	4.1. Кардиостимулация при остър инфаркт на миокарда .....	36
2.1. Епидемиология, естествено развитие, патофизиология, класификация и диагноза на брадиаритмиите, обсъждани за постоянна кардиостимулация .....	05	4.2. Кардиостимулация след сърдечна хирургия, транскатетърна имплантация на аортна клапа и сърдечна трансплантация .....	37
2.2. Персистираща брадикардия .....	08	4.3. Кардиостимулация и сърдечна ресинхронизираща терапия при деца и при вродени сърдечни заболявания .....	38
2.2.1 Индикации за кардиостимулация .....	08	4.4. Кардиостимулация при хипертрофична кардиомиопатия .....	40
2.2.2 Избор на режим на кардиостимулация .....	09	4.5. Кардиостимулация при редки заболявания .....	41
2.3. Интермитентна (документирана) брадикардия .....	12	4.5.1 Синдром на удължения QT интервал .....	41
2.3.1 Индикации за кардиостимулация .....	12	4.5.2 Мускулни дистрофии .....	42
2.3.2 Избор на режим на кардиостимулация .....	14	4.5.3 Митохондриални цитопатии .....	42
Раздел 2.4. Предполагаема (недокументирана) брадикардия .....	15	4.5.4 Метаболитни нарушения .....	43
2.4.1 Бедрен блок .....	15	4.6. Кардиостимулация при бременност .....	43
2.4.2 Рефлексогенен синкоп .....	17	4.7. Кардиостимулация при атриовентрикуларен блок първа степен (хемодинамично значим) .....	43
2.4.3 Неизяснен синкоп (и припадък) .....	20	4.8. Алгоритми за предотвратяване и прекъсване на предсърдни аритмии чрез кардиостимулация .....	44
3. Индикации за сърдечна ресинхронизираща терапия .....	20	5. Усложнения при кардиостимулация и при имплантиране на устройства за сърдечна ресинхронизираща терапия .....	45
3.1. Епидемиология, прогноза и патофизиология на сърдечната недостатъчност, подходяща за сърдечна ресинхронизираща терапия .....	20	6. Съображения при лечението .....	46
Раздел 3.2. Пациенти в синусов ритъм .....	21	6.1. Кардиостимулация от алтернативни места в дясната камера .....	46
3.2.1 Индикации за сърдечна ресинхронизираща терапия .....	21	6.2. Реимплантация на кардиостимулатор/устройство за сърдечна ресинхронизираща терапия след експлантация на устройството поради инфекция .....	46
3.2.1.1 Пациенти с III- IV функционален клас по New York Heart Association .....	21	6.3. Магнитно-резонансно изследване на пациенти с имплантирани сърдечни устройства .....	47
3.2.1.2 Пациенти с I – II функционален клас по New York Heart Association .....	22	6.4. Спешна (трансвенозна) временна кардиостимулация .....	48
3.2.1.3 Подбор на пациенти: ролята на образните техники за оценка на критериите за механична дисинхрония при подбраната пациенти за сърдечна ресинхронизираща терапия .....	25	6.5. Дистанционно наблюдение на аритмии и устройства .....	49
3.2.2 Избор на режим на кардиостимулация (и оптимизиране на сърдечната ресинхронизираща терапия) .....	26	Книгопис .....	49
Раздел 3.3. Пациенти с предсърдно мъждене .....	28		
3.3.1 Пациенти със сърдечна недостатъчност, широк QRS комплекс и намалена фракция на изтласкване .....	28		
3.3.2 Пациенти с неконтролирана сърдечна честота, които са кандидати за аблация на атриовентрикуларното съединение .....	30		
3.4 Пациенти със сърдечна недостатъчност и индикации за конвенционален кардиостимулатор .....	31		
3.4.1 Пациенти с индикации за надграждане от конвенционален кардиостимулатор или имплантируем кардиовертер дефибрилатор към устройства за сърдечна ресинхронизираща терапия .....	31		
3.4.2 De novo стимулация за сърдечна ресинхронизираща терапия при пациенти с конвенционална индикация за антибрадикардна стимулация .....	33		

## Съкращения и акроними

### Съкращения\*

ББ	Бедрен блок
ВВССВ	време на възстановяване на синусовия възел
ДББ	десен бедрен блок

\*Първо са показани съкращенията на кирилица, а след тях – тези на латиница.

ДК	деснокамерен
ЕКГ	електрокардиограма
ЕФИ	електрофизиологично изследване
ЗСН	застойна сърдечна недостатъчност
КМ	камерно мъждене
КПП	Комитет за практически препоръки
КТ	камерна тахикардия
ЛББ	ляв бедрен блок
ЛК	левокамерен
ЛКСД	левокамерна систолна дисфункция
ЛКФИ	левокамерна фракция на изтласкване
МР	митрална регургитация
МРИ	магнитно резонансно изследване
ПМ	предсърдно мъждене
ПТ	предсърдна тахиаритмия
РКП	рандомизирано контролирано проучване
СБ	синусова брадикардия
СБСВ	синдром на болния синусов възел
СН	сърдечна недостатъчност
СР	синусов ритъм
ФИ	фракция на изтласкване
ХКМП	хипертрофична кардиомиопатия
АТР	Антитахикардна стимулация
АВВ1	Атриовентрикуларен блок I степен
АВ	атриовентрикуларен
СІ	интервал на доверителност (confidence interval)
CRT	сърдечна ресинхронизираща терапия
CRT-D	сърдечна ресинхронизираща терапия с дефибрилатор
CRT-P	сърдечна ресинхронизираща терапия с кардиостимулатор
EDMD	мускулна дистрофия на Emery-Dreifuss
ESC	Европейско Кардиологично Дружество
HR	коефициент на риска (hazard ratio)
HV	Хисо-камерен
ICD	имплантируем кардиовертер дефибрилатор
ILR	имплантируем сърдечен монитор (loop рекордер)
IVCD	нарушено/забавено вътрекамерно провеждане
LQTS	синдром на удължения QT интервал
NYHA	New York Heart Association
PM	кардиостимулатор
OR	коефициент (отношение) на вероятностите (odds ratio)
QALY	година живот, коригирана с качеството на живот (quality-adjusted life year)
TAVI	транскатетърна имплантация на аортна клапа
VV	междукамерно (забавяне/закъснение)

### Акроними на проучванията, изброени в книгописа на препоръките или цитирани в таблиците

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

Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial	
ATTEST	ATrial Therapy Efficacy and Safety Trial
AVAIL CLS/CRT	AV Node Ablation with CLS and CRT Pacing Therapies for Treatment of AF trial
B4	Bradycardia detection in Bundle Branch Block
BELIEVE	Bi vs. Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias
BIOPACE	Biventricular pacing for atrioventricular block to prevent cardiac desynchronization
BLOCK-HF	Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block
B-LEFT	Biventricular versus LEFT Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients CARE
CARE-HF	CArdiac RESynchronization in Heart Failure
CLEAR	CLinical Evaluation on Advanced Resynchronization
COMBAT	COventional vs. Biventricular Pacing in Heart Failure and Bradyarrhythmia
COMPANION	COmparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure
DANPACE	DANish Multicenter Randomized Trial on Single Lead Atrial PACING vs. Dual Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome
DECREASE-HF	The Device Evaluation of CONTAK RENEWAL 2 and EASYTRAK 2: Assessment of Safety and Effectiveness in Heart Failure
FREEDOM	Optimization Study Using the QuickOpt Method
GREAT-ER-EARTH	Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure in Patients with a QRS Duration GREATER Than 120 ms
LESSER-EARTH	Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure in Patients with a QRS Duration Lower Than 120 ms
HOBIPACE	HOmburg Biventricular PACING Evaluation
IN-CHF	Italian Network on Congestive Heart Failure
ISSUE	International Study on Syncope of Unexplained Etiology
MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Trial
MIRACLE	Multicenter InSync RANdomized CLinical Evaluation
MOST	MOde Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction
MUSTIC	MULTIsite STimulation In Cardiomyopathies
OPSITE	Optimal Pacing SITE
PACE	Pacing to Avoid Cardiac Enlargement
PAVE	Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation
PATH-CHF	PACING THERAPIES in Congestive Heart Failure II Study Group
PIPAF	Pacing In Prevention of Atrial Fibrillation Study
PIRAT	Prevention of Immediate Reinitiation of Atrial Tachyarrhythmias
POT	Prevention Or Termination Study
PREVENT-HF	PREventing VENTricular Dysfunction in Pacemaker Patients Without Advanced Heart Failure
PROSPECT	PRedictors Of Response to Cardiac Resynchronization Therapy
RAFT	Resynchronization – Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial
RethinQ	Cardiac RESynchronization Therapy IN Patients with Heart Failure and Narrow QRS
REVERSE	RESynchronization reVERses Remodelling in

SAFARI	Systolic left vEntricular dysfunction Study of Atrial Fibrillation Reduction
SCD HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SMART-AV	The SMARTDelay Determined AV Optimization: a Comparison with Other AV Delay Methods Used in Cardiac Resynchronization Therapy
SYDIT	The SYNcope Diagnosis and Treatment
SYNPACE	Vasovagal SYNcope and PACing
TARGET	TARgeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy
THEOPACE	Effects of Oral THEOphylline and of Permanent PACemaker on the Symptoms and Complications of Sick Sinus Syndrome
VASIS-PM	VASovagal Syncope International Study on PaceMaker therapy
V-HeFT	Vasodilator in HEart Failure Trial
VPSII	Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II)

## Допълнения

Допълнителните референции са отбелязани с 'w' в основния текст и могат да бъдат намерени в онлайн допълненията заедно с 5 фигури (1, 6, 7, 9, 11, 12) и 10 таблици (3, 4, 5, 9, 11, 12, 19, 21, 22, 23). Те са достъпни само в уебсайта на ESC на <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/cardiac-pacing-and-cardiac-resynchronisation-therapy.aspx>

## 1. Предисловие

Препоръките обобщават и оценяват всички налични доказателства по даден въпрос, по времето на написване на Ръководството, с цел да подпомогнат лекарите при избирането на най-добрата лечебна стратегия за всеки отделен пациент с определено състояние, вземайки предвид въздействието

върху изхода, както и отношението риск–полза на специфични диагностични и терапевтични средства.

Препоръките не заместват учебниците, а ги допълват и покриват тематиката, поставена в ESC Core Curriculum. Указанията и препоръките би трябвало да подпомогнат лекарите при вземане на решения в тяхната ежедневна практика. Все пак, крайното решение, засягащо отделния пациент, трябва да бъде взето от ангажирания(ите) лекар(и).

През последните години са издадени голям брой препоръки, както от Европейското Кардиологично Дружество (ESC), така и от други дружества и организации. Поради тяхното влияние върху клиничната практика са постановени качествени критерии, отнасящи се до тяхното разработване, с цел всички решения да станат максимално прозрачни за потребителите. Препоръките за формулиране и издаване на указанията на ESC могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Препоръките на ESC отразяват официалната позиция на ESC по отношение на даден проблем и редовно се осъвременяват.

Членовете на тази Работна група са подбрани от ESC с идеята да представляват специалисти, ангажирани с медицинската грижа за пациенти с описаната патология. Избрани експерти в тази област проведоха подробен преглед на публикуваните доказателства за диагностика, лечение и/или превенция на дадено състояние, според политиката на Комитета за Практически Препоръки (КПП) на ESC. Осъществена е критична оценка на диагностични и терапевтични процедури, включително оценка на отношението риск–полза. Там, където има данни, са включени и оценки за очаквания изход по отношение здравето на по-големи групи от населението. Нивото на доказателственост и силата на препоръките за специфични терапевтични възможности са оценени и степенувани според предварително определените скали, отбелязани в *Таблица 1* и 2.

Експертите от авторския и от рецензентския колектив са попълнили Декларация за интереси там, където са били

**Таблица 1: Класове на препоръките**

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръчана формулировка
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно ползата/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде вредно(а).	Не се препоръчва



**Таблица 2: Нива на доказателственост**

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от множество рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

очаквани реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Тези формуляри са представени в един файл и могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всички промени в декларациите за интереси, възникнали по време на периода на написването, трябва да бъдат съобщени и осъвременени в ESC. Работната група получава цялата си финансова подкрепа от ESC, без каквото и да е участие на здравеопазващата индустрия.

КПП към ESC контролира и координира изготвянето на нови Препоръки от Работните групи, експертните групи или консенсусните екипи. Комитетът е отговорен също за процеса на одобряване на тези Препоръки. Препоръките на ESC се подлагат на подробен преглед от КПП и външни експерти. След подходяща преработка, те биват одобрени от всички експерти, включени в Работната група. Окончателният документ се одобрява от КПП за публикуване в *European Heart Journal*.

Целта на разработването на препоръки на ESC включва не само добавяне на най-новите научни изследвания, но и създаване на образователни пособия и програми за внедряване на препоръките. За внедряване на препоръките са изготвени резюмирани джобни издания, обобщаващи слайдове, брошури, съдържащи основни послания, електронни версии за дигитално приложение (смартфони и др.). Тези версии са съкратени и поради това, при необходимост, потребителят винаги трябва да направи справка с пълната версия на текста, която е достъпна безплатно на уебсайта на ESC. Националните дружества към ESC се насърчават да одобрят, преведат и внедрят указанията на ESC. Програмите за внедряване са необходими, тъй като е доказано, че изходът от дадено заболяване може да се повлияе благоприятно от усърдното прилагане на клиничните препоръки.

Необходими са проучвания и регистри, за да се потвърди, че в ежедневната практика се спазват указанията в Препоръките, като по този начин се завършва цикълът клинични проучвания – написване на указания – внедряването им в клиничната практика.

Въпреки това, Препоръките не отменят персоналната отговорност на здравните специалисти да вземат решения, подходящи за конкретните за даден пациент условия, при консултиране с пациента и, там където е подходящо и необходимо, с неговия настойник или с лицето, което полага грижи за него. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването им.

## 2. Индикации за кардиостимулация

### 2.1. Епидемиология, естествено развитие, патофизиология, класификация и диагноза на брадиаритмиите, обсъждани за постоянна кардиостимулация

#### Епидемиология

Преобладаването на брадиаритмиите, които изискват постоянна кардиостимулация, е неизвестно, но известно приближение може да се получи от анализа на някои обширни бази данни. Описаните големи разлики между Европейските страни по отношение броя имплантации на кардиостимулатори (PM) могат да отразяват различия в демографията и преобладаването на заболяванията, но могат също така и да отразяват недостатъчно обезпечаване (Уеб фигура 1).<sup>w1,w2</sup> От друга страна е възможно някои пациенти с поставен кардиостимулатор (PM), да не отговарят на критериите, изложени в последните ръководства. В някои национални регистри може да се открият повече клинични детайли (Уеб Таблица 3).<sup>w3-w8</sup>

#### Естествено развитие и роля на кардиостимулацията

Неизбежно, познанията върху естественото развитие на тежките брадиаритмии идват от много стари проучвания от началото на ерата на кардиостимулацията. В някои случаи следователно, ефикасността на кардиостимулацията по-скоро се подразбира, отколкото е доказана от рандомизирани клинични проучвания.

#### Атриовентрикуларен блок

Смъртта при пациенти с нелекуван антиовентрикуларен (AV) блок се дължи не само на сърдечна недостатъчност (CH) вследствие на нисък сърдечен дебит, а и на внезапна сърдечна смърт, предизвикана от продължителна асистолия или от тригерирана от брадикардия камерна тахикардия. Въпреки, че не са били провеждани формални рандомизирани контролирани проучвания (РКП) върху кардиостимулацията при AV блок, няколко обсервационни изследвания ясно показват, че кардиостимулацията предотвратява рецидивите на синкоп и подобрява преживяемостта при възрастни и при деца (виж раздел 4.3).<sup>w9-w13</sup>

При пациенти с AV блок първа степен и AV блок втора степен тип I с изразено удължаване на PR интервала, малки неконтролирани проучвания подсказват подобряване на симптоматиката и функционалния капацитет заедно с нормализирането на PR интервала чрез двукухинна стимулация (AV ресинхронизация).<sup>w14-w16</sup>

#### Дисфункция на синусовия възел

Липсват доказателства, че кардиостимулацията удължава преживяемостта на пациенти с дисфункция на синусовия възел. В действителност общата преживяемост и рискът от внезапна сърдечна смърт при пациенти със синдром на болния синусов възел (СБСВ) (независимо от симптоматиката) са сходни с тези на общата популация.<sup>1,w17,w18</sup> Въпреки това системният тромбоемболизъм се среща често при нелекувани пациенти със СБСВ. Според литературен обзор<sup>w18</sup> системен

емболизъм е настъпил при 15.2% от пациентите със СБСВ и без кардиостимулатор в сравнение с 1.3% сред контролни пейсирани пациенти на същата възраст; честотата на предсърдно мъждене (ПМ) е била 8.2% от непейсираните пациенти при поставянето на диагнозата и се е увеличила до 15.8% по време на проследяване за средно 38 месеца. Липсват контролирани проучвания, сравняващи емболичните събития при нелекувани и лекувани пациенти. В същия обзор,<sup>w18</sup> емболизъмът при пациенти с поставен PM VVI е бил 12.3%, което не се различава съществено от честотата при нелекуваните. В систематичен обзор на обширни рандомизирани проучвания<sup>2</sup> се установява значително намаление на случаите на инсулт (коефициент на риска [HR]: 0.81) и на предсърдно мъждене (HR: 0.80) с предсърдна стимулация (AAI или DDD) в сравнение с VVI стимулация; тези ефекти са били по-изразени при пациенти с дисфункция на синусовия възел в сравнение с тези без такава, но не са били свързани с подобряване на преживяемостта. Накрая, неотдавнашното проучване DANish Multicenter Randomized Trial on Single Lead Atrial PACing vs. Dual Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome (DANPACE) показва, че AAIR стимулацията е свързана с по-висока честота на пароксизмално ПМ в сравнение с DDDR стимулация.<sup>3</sup>

### Неорганична (функционална, extrinsic) брадикардия

Тъй като прогнозата е благоприятна – сходна с тази на общата популация – единствената индикация за кардиости-

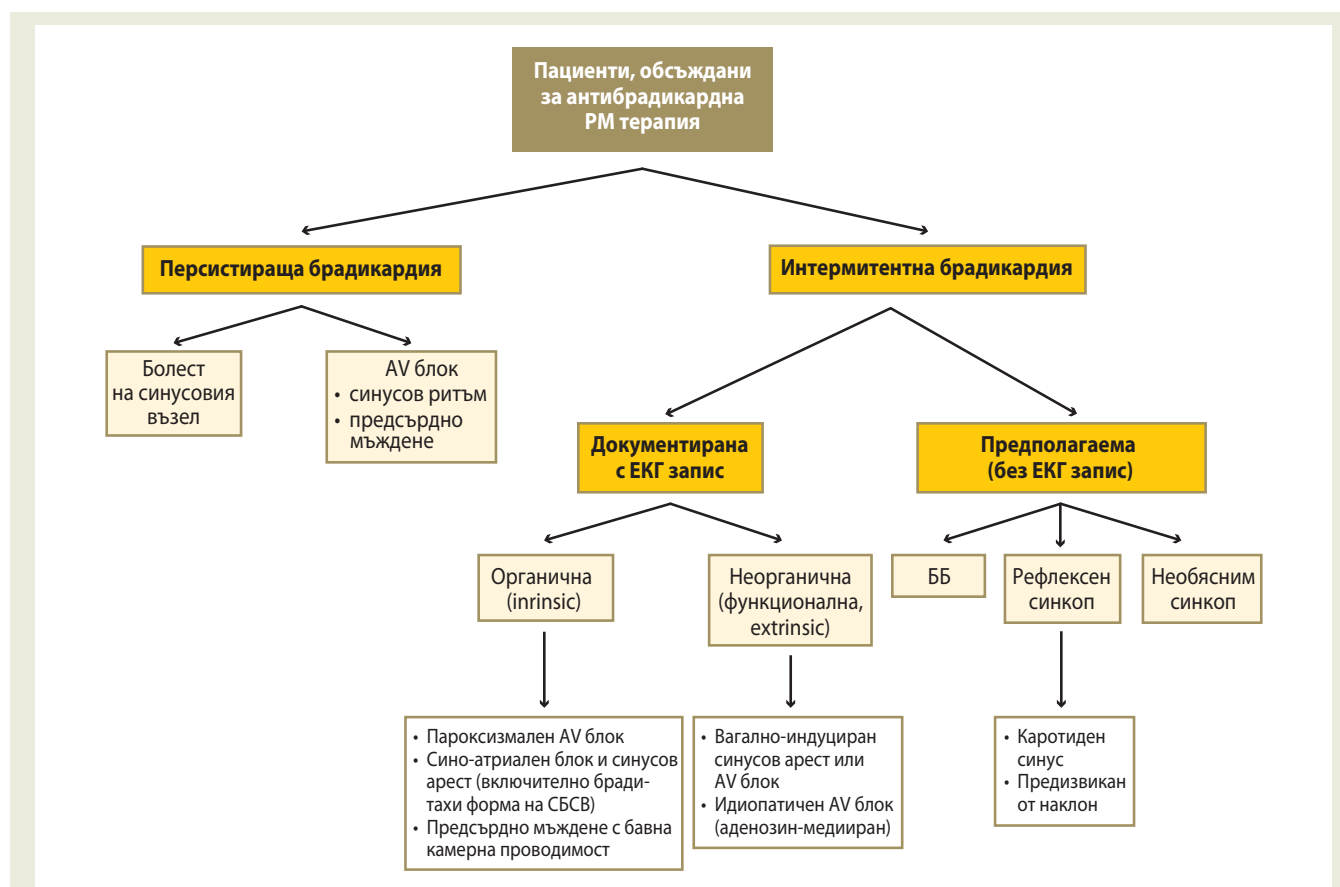
мулация е предотвратяване на (травматичен) рецидивиращ синкоп.

### Патофизиология и класификация

Брадиаритмиите, които изискват кардиостимулация, могат да бъдат причинени от разнообразни етиологии (Уеб Таблица 4) и ранното разпознаване на потенциално обратима причина се явява първа стъпка в лечението. Сред 277 пациенти, насочени неотложно към спешно отделение по повод симптоматична брадикардия, същата е била предизвикана от страничен ефект на лекарства в 21%, от остър инфаркт на миокарда в 14%, интоксикация в 6% и електролитни нарушения в 4% от случаите.<sup>w19</sup>

Като цяло, когато се изключи преходна или обратима причина, индикацията за кардиостимулация се определя от тежестта на брадикардията, а не от етиологията ѝ. Клиничната картина е по-полезна за подбор на пациенти за постоянна кардиостимулация (Фигура 2) и тя ще бъде следвана в тези Препоръки.

Основният физиологичен ефект на брадикардията е намаляването на сърдечния дебит. Докато ударният обем компенсира намалената сърдечна честота, пациентите с тежка брадикардия могат да останат напълно асимптомни. AV блок първа степен и AV блок втора степен тип I с изразено удължаване на PR интервала (>0.3 сек.) могат да предизвикат симптоми, защото предсърдната контракция настъпва много рано в диастолата, за сметка на ранното диастолно пъл-



**Фигура 2:** Класификация на брадиаритмиите на базата на клиничната картина. AV = атриовентрикуларен; ББ = бедрен блок; ЕКГ = електрокардиограма; РМ = кардиостимулатор; СБСВ = синдром на болния синусов възел.

нене, и между края на предсърдното пълнене и началото на камерната контракция може да възникне диастолна митрална регургитация (виж раздел 4.8).<sup>w14-w16</sup>

Докато перманентните форми на брадиаритмия се причиняват от органично (intrinsic) заболяване на синусовия възел или на AV проводната система, етиологията на интермитентната брадиаритмия може да бъде трудно определена. Чистите вътрешни (intrinsic) (електрофизиологични) механизми включват интермитентен/пароксизмален AV блок, предизвикан от предсърдни, Хисови (His) или камерни екстрасистоли, увеличена сърдечна честота (зависим от тахикардия AV блок), или намалена сърдечна честота (зависим от брадикардия AV блок),<sup>w20,w21</sup> или сино-атриален блок след прекъсването на тахикардия при бради-тахи синдром, което разкрива влошените автоматични свойства на сино-атриалния възел.<sup>w22</sup> Когато тези белези липсват, нарушения в автономната нервна система или невро-хуморални механизми, напр. аденозиновият метаболизъм, могат да обяснят интермитентната брадикардия както самостоятелно, така и в съчетание с вътрешни (intrinsic) сърдечни аномалии на синусовия възел или на AV провеждането.<sup>4,w23,w24</sup>

В заключение, докато персистиращата брадикардия ясно показва органичен (intrinsic) AV блок или СБСВ, значението на интермитентната брадикардия е по-неясно поради различното съучастие на вътрешни и външни механизми. Често едно и също събитие (например интермитентна брадикардия) може да бъде диагностицирано от един лекар като първична сърдечна аритмия, а от друг – като кардиоинхибиторен рефлекс. Проблемът допълнително се усложнява от факта, че диагнозата на интермитентната брадикардия често само се предполага, без да е документирана чрез електрокардиограма (ЕКГ). Като цяло, по-вероятно е участието на рефлексогенен механизъм в случаите на недокументирана интермитентна брадикардия, докато регистрираната брадикардия би трябвало да се класифицира като AV блок или СБСВ.

### Диагноза

Синусовата брадикардия (СБ) и AV блокът могат да бъдат изцяло асимптомни при млади, здрави индивиди или по време на сън, но пациенти с продължителна или честа брадиаритмия често имат симптоми. При персистираща брадикардия често се срещат лесна уморемост, намален физически капацитет и симптоми на СН. По-трудно доловими симптоми са раздразнимост, апатия, невъзможност за концентриране, лесно забравяне и замаяване. Главозамаяването, пресинкопът и синкопът се срещат често при тежките интермитентни форми на брадиаритмия и се дължат на внезапно намаляване на мозъчното кръвоснабдяване (Уеб Таблица 5).

При персистираща брадиаритмия, диагнозата обикновено се поставя чрез стандартна ЕКГ, а при интермитентна – чрез стандартен или продължителен ЕКГ запис [амбулаторно мониториране или имплантируем сърдечен монитор (ILR)]. Провокационни тестове или електрофизиологично изследване (ЕФИ) може да са необходими, когато брадикардиата е подозирана, но не документирана (Фигура 2).

Тъй като няма ясно определена сърдечна честота, под която трябва да се започне лечение, взаимовръзката между симптоматиката и брадиаритмията е от съществено значение при определянето на необходимостта от кардиостимулация. Това може да доведе до затруднения при пациенти, при които действат едновременно различни механизми за симптомите им – например СН или белодробно заболяване.

**Таблица 6: Диагностициране на на брадиаритмичен синкоп след началната оценка: най-полезни тестове**

Стратегия с продължително ЕКГ мониториране	Стратегия с провокативни (лабораторни) тестове
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Холтер</li> <li>• Външен loop рекордер</li> <li>• Дистанционна домашна телеметрия</li> <li>• Имплантируем сърдечен монитор</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Масаж на коротидния синус</li> <li>• Тест с накланяща се маса</li> <li>• Електрофизиологично изследване</li> <li>• Тест с натоварване</li> </ul>

ЕКГ = електрокардиограма

Друга честа дилема се явява при пациенти с персистираща брадикардия и интермитентни симптоми – например синкоп при пациенти с лека персистираща СБ или с персистиращо ПМ с ниска камерна честота. При определени пациенти с умерена СБ, установеното при ЕФИ удължено време на възстановяване на синусовия възел (ВВСВ) подсказва вероятна брадиаритмия като причина за синкопа.<sup>1</sup> Като цяло, се препоръчва ЕКГ запис по време на синкопа (съвпадение между симптомите и аритмията) (виж по-долу).

Когато интермитентна брадиаритмия е подозирана, но не документирана, съмнението би трябвало да бъде подкрепено от ЕКГ запис или чрез алтернативни лабораторни изследвания.<sup>w25</sup> Най-полезните тестове и тяхната диагностична стойност са представени в Таблица 6.

- **ЕКГ мониториране.** Краткотрайното мониториране (Холтер, телеметрия и външен loop рекордер) е полезно скоро след началния инцидент при пациенти с много чести симптоми (най-малко веднъж седмично). Тъй като повечето пациенти със синкоп имат редки симптоми, рецидивиращи през месеци или години, често се налага използването на ILR за поставяне на диагнозата (Таблица 7). Диагностичната стойност на ILR е функция от продължителността на мониториране. Проектната (актюерска) диагностична стойност се изчислява на 43 – 50% за 2 години и на 80% за 4 години.<sup>5,w26-w28</sup>
- **Лабораторни тестове.** Основават се на предположение, че провокираните аномалии имат същите механизми

**Таблица 7: Предлагани методи за ЕКГ мониториране в зависимост от честотата на симптомите**

Честота на симптомите	Предложен метод за ЕКГ мониториране
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ежедневно</li> <li>• На всеки 2–3 дни</li> <li>• Ежеседмично</li> <li>• Всеки месец</li> <li>• По-малко от един път на месец</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 h Holter, болнично телеметрично мониториране</li> <li>• 48–72h Holter, болнично телеметрично мониториране</li> <li>• 7 дневен Holter или външен loop рекордер</li> <li>• 14–30 дневен външен loop рекордер</li> <li>• Имплантируем loop рекордер</li> </ul>

ЕКГ = електрокардиограма

както спонтанните. Пробата с накланяща се маса и каротидният масаж са индицирани, когато се предполага рефлексогенен синкоп при нетипична (по същество не-диагностична) клинична проява. Извършването на ЕФИ е показано, когато предизвикан от аритмия синкоп се подозира при пациенти с преживян миокарден инфаркт, синусова брадикардия, бедрен блок (ББ) или внезапни и краткотрайни нерегистрирани палпитации. Тестът с натоварване е показан при пациенти със синкоп по време на или непосредствено след усилие. Тъй като фалшиво положителните и негативните резултати не са редки при всички тези тестове, интерпретацията им изисква познаване на клиничния контекст при настъпването на спонтанните синкопи. Познаването на ритъмния и хемодинамичния отговор по време на спонтанни епизоди представлява идеалния „златен стандарт“ при оценяването.

Стратегията на продължителното мониториране осигурява достоверни доказателства за диагностична точност, но забавя поставянето на диагнозата (и лечението), често за продължителен период, докато съответното събитие бъде документирано, а самото рецидивиращо събитие може да предизвика увреждане или смърт. Обратно, стратегията на лабораторни тестове има предимството за незабавна диагностика и лечение, но крие значителен риск от погрешна диагноза.

## 2.2. Персистираща брадикардия

Този раздел се отнася до придобитата брадикардия при възрастни. За брадикардии при деца и при вродени сърдечни заболявания се отнесете към раздел 4.3

### 2.2.1 Индикации за кардиостимулация

#### **Болест на синусовия възел. (Препоръки 1, 2 и 3)**

Като цяло, СБ е индикация за кардиостимулация, само ако брадикардията предизвиква симптоми. Симптомите може да бъдат налице в покой, но по-често се появяват при усилие. Ефектът от кардиостимулацията върху естественото развитие на брадиаритмиите е известен от стари нерандомизирани изследвания, датиращи от началото на ерата на кардиостимулацията, и предполага подобрене на симптомите след поставянето на кардиостимулатор.<sup>6-9</sup> При едно РКП,<sup>1</sup> 107 пациенти със симптомна болест на синусовия възел (на възраст  $73 \pm 11$  години) са били рандомизирани към липса на терапия, орален theophylline или двукухинен честотно-реагиращ (rate-responsive) РМ, и са били проследени средно за  $19 \pm 14$  месеца. По време на проследяването появата на синкоп и СН са били по-редки в групата с РМ в сравнение с другите групи. Тъй като не е известно кардиостимулацията да удължава преживяемостта при пациенти с дисфункция на синусовия възел, постоянната кардиостимулация понастоящем се използва за облекчаване на симптомите, дължащи се на брадикардия, при пациенти с болест на синусовия възел. Кардиостимулацията не е показана, когато взаимовръзката между брадикардията и симптомите е изключена.

*Въпреки че качеството на доказателствата е скромно, налице е изразено съгласие, че пациенти със симптомна болест на синусовия възел имат полза от кардиостимулацията за облекчаване на симптомите.*

Все пак трябва да се има предвид, че при много пациенти клиничната изява на болестта на синусовия възел е прикрита и не е ясно дали симптомите могат да бъдат отнесени към неадекватен отговор на сърдечната честота спрямо дейностите в ежедневието. Тестовите с натоварване (включително кардиопулмоналното тестване) могат да се ползват за оценяване на физическия капацитет, но трябва да се има предвид, че отговорът на сърдечната честота при натоварване варира в широки граници при отделните пациенти, и следователно стандартните критерии за хронотропна недостатъчност са ненадеждни. Отслабен отговор спрямо автономна блокада с propranolol (0.2 mg/kg венозно), последван от atropine (0.04 mg/kg) в редки случаи може да се окаже полезно за идентифициране на пациенти с хронотропна недостатъчност и да отидиференцира органичните (intrinsic) от функционалните (extrinsic) форми на дисфункция на синусовия възел.<sup>w29</sup>

*Поради скромното качество на доказателствата и голямата вариабилност между отделните пациенти, която прави трудно установяването на естеството на симптомите, ползата от кардиостимулация при пациенти с хронотропна недостатъчност е несигурна, и решението би трябвало да се взема индивидуално при всеки отделен пациент.*

В контролирано проспективно проучване,<sup>w30</sup> дългосрочният изход при 470 пациенти на възраст >60 години с асимптомна СБ (сърдечна честота <55 уд./мин.) е бил сравнен с този при 2090 пациенти без брадикардия. При проследяване за период средно 7.2 години, много малко пациенти от всяка от двете групи са се нуждаели от РМ (съответно 9 и 5%). Мултивариабилен анализ е показал, че пациентите с брадикардия са имали по-ниска смъртност, което подсказва протективен ефект на ниската сърдечна честота. Ниската честота на имплантиране на кардиостимулатор, <1% на годишна база, е аргумент срещу имплантирането на РМ при пациенти с асимптомна брадикардия.

*Въпреки че качеството на доказателствата е скромно, налице е изразено съгласие, че асимптомните пациенти със СБ нямат полза от кардиостимулацията.*

#### **Клинични перспективи:**

- Пациенти с болест на синусовия възел обикновено са в напреднала възраст и често имат съпътстващи сърдечни заболявания. В тези случаи често е трудно установяването на ясна взаимовръзка между клиничните симптоми и болестта на синусовия възел.
- От решаващо значение е различаването на физиологичната брадикардия, дължаща се на автономни условия или явяваща се като ефект от физически тренировки, и немотивираната брадикардия, изискваща постоянна кардиостимулация. Например СБ, (дори и при сърдечна честота 40 – 50 уд./мин. в покой или до 30 уд./мин. по време на сън) се приема като физиологична находка и не налага кардиостимулация при тренирани спортисти.
- Когато брадикардията е предизвикана или изострена от съпътстващо медикаментозно лечение, повлияващо функцията на синусовия възел, преустановяването на лекарствената терапия би трябвало да се обсъди като алтернатива на кардиостимулацията. Намалването на дозата на брадикардно действащите медикаменти обаче може да не разреши проблема.



**Придобит атриовентрикуларен блок (Препоръки 4, 5 и 6)**

За разлика от СБ, AV блокът може да наложи пейсмейкърно лечение за подобряване на прогнозата и кардиостимулацията може да бъде индицирана дори и при асимптомни пациенти.

Въпреки, че не са провеждани формални РКП върху пациенти с AV блок трета или втора степен тип 2, няколко обсервационни проучвания, осъществени в началото на ерата на кардиостимулаторите, подсказват, че кардиостимулацията предотвратява рецидивите на синкоп и подобрява преживяемостта при възрастни.<sup>w9-w13</sup>

При AV блок втора степен тип 1 индикациите за постоянна кардиостимулация са противоречиви освен в случаите, когато AV блокът предизвиква симптоми или проводното нарушение е на интра- или инфра-Хисови нива.<sup>w31-w36</sup> Определянето на взаимовръзката между причината и симптомите понякога е трудно, особено когато симптомите са неспецифични и леко изразени. Прогресията към пълнен сърдечен блок е вероятна в случай, че има разширен QRS комплекс.<sup>w35,w37,w38</sup>

Въпреки че качеството на доказателствата е скромно, налице е изразено съгласие, че постоянната кардиостимулация е показана при пациенти с AV блок трета или втора степен тип 2. При пациенти с AV блок втора степен тип 1 решението за кардиостимулация е противоречиво и тогава трябва да се взема предвид тежестта на симптомите и рискът от прогресиране към пълнен AV блок.

**2.2.2 Избор на режим на кардиостимулация**

Предсърдната и камерната стимулация са сравнявани в едно проучване.<sup>10</sup> Двухухинната стимулация е сравнявана с еднокухинна (камерна и предсърдна) стимулация в пет многоцентрови, паралелни, рандомизирани проучвания,<sup>3,11-14</sup> един метанализ на рандомизирани проучвания,<sup>2</sup> и един систематичен обзор, включващ 30 рандомизирани кръстосани сравнения и четири икономически анализа.<sup>15</sup> Резултатите са обобщени както следва (Таблица 8). В сравнение с еднокухинната, двухухинната стимулация води до малки, но потенциално съществени ползи при пациенти с болест на синусовия възел и/или AV блок. Не са били наблюдавани разлики в смъртността. Двухухинната стимулация е била свързана с по-ниска честота на предсърдно мъждене и мозъчен инсулт, но не и на СН, въпреки че някои проучвания показват тенденции в полза на двухухинното пейсиране. Ефектът върху ПМ е бил по-изразен в проучвания, включващи лица с болест на синусовия възел. Повече от една четвърт от участниците с VVI стимулация са развили „пейсмейкърен синдром“, който е влошил качеството им на живот. В кръстосани проучвания симптомите на пейсмейкърния синдром (задух, замайване, палпитации, пулсиране и гръдна болка) са намалели след препрограмиране към двухухинен режим. Като цяло, двухухинната стимулация се свързва с по-добър толеранс към физическо усилие в сравнение с VVI стимулация с фиксирана честота, но не и в сравнение с честотно-реагираща VVI стимулация. Двухухинните устройства са по-скъпи поради допълнителния електрод, по-дългото време на имплантиране и по-високия риск от усложнения. Поради допълнителните клинични последици на пейсмейкърния синдром и на ПМ (и последиците от него) общата разлика в цената на едно- и двухухинните системи за 5-годишен период не е голяма.

Едно старо проучване предполага, че пациенти с режим на стимулация AA1 имат по-малка честота на ПМ, тромбоемболични инциденти, СН, сърдечно-съдова и обща смъртност<sup>10</sup> в сравнение с тези с режим на стимулация VVI. Въпреки това остава неясно дали съществува разлика между AAIR и двухухинното (DDDR) стимулиране.<sup>w39</sup> В неотдашното проучване DANPACE,<sup>3</sup> 1415 пациенти са били рандомизирани към AAIR или DDDR стимулация и са били проследени средно за 5.4 години. Не е била установена разлика в общата смъртност (първична крайна точка). AAIR стимулацията е била свързана с по-висока честота на пароксизмално ПМ (HR: 1.27) и двукратно увеличен риск от пейсмейкърна реоперация (HR: 1.99). Накрая, като недостатък на AAIR стимулацията се явява това, че всяка година се развива AV блок при 0.6–1.9% от пациентите с болест на синусовия възел.<sup>3,10,15,w40</sup> Тези находки подкрепят рутинното приложение на DDDR стимулация за сметка на AAIR стимулацията при пациенти с болест на синусовия възел.

**Болест на синусовия възел (Препоръка 7)**

При пациенти с персистираща СБ двухухинната стимулация е режим на пръв избор (Фигура 3). Резултатите от проучването DANPACE не подкрепят рутинното приложение на AAIR

**Индикации за кардиостимулация при пациенти с персистираща брадикардия**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
<b>1) Болест на синусовия възел.</b> Пейсирането е показано, когато симптомите са ясно свързани с брадикардия.	I	B	1, 6 – 9
<b>2) Болест на синусовия възел.</b> Пейсирането може да е показано когато симптомите вероятно се дължат на брадикардия, дори когато доказателствата не са сигурни.	IIb	C	-
<b>3) Болест на синусовия възел.</b> Пейсирането не е показано при пациенти със СБ, която е асимптомна или се дължи на обратими причини.	III	C	-
<b>4) Придобит AV блок.</b> Пейсирането е показано при пациенти с AV блок трета или втора степен тип 2 независимо от симптомите.	I	C	-
<b>5) Придобит AV блок.</b> Пейсирането може да се обсъжда при пациенти с AV блок втора степен тип I, който предизвиква симптоми или при ЕФИ се локализира на интра – или инфра Хисово ниво.	IIa	C	-
<b>6) Придобит AV блок.</b> Пейсирането не е показано при пациенти с AV блок, който се дължи на обратими причини.	III	C	-

AV = атриовентрикуларен; ЕФИ = електрофизиологично изследване; СБ = синусова брадикардия.

<sup>a</sup>Клас препоръки.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост

<sup>c</sup>Референция(и) поддържаща(и) препоръката(ите).

**Таблица 8: Изход от рандомизирани контролирани проучвания на двукухинно спрямо камерно пейсиране**

Изход	Референции	Благоприятен ефект на двукухинното пейсиране спрямо камерното	Бележки
Обща смъртност	2, 11–15	Без полза	
Инсулт, емболизъм	2, 11–15	Полза (само при мета-анализ, не в отделно проучване)	HR 0.80. <sup>12</sup> Ползата е по-голяма при СБСВ
Предсърдно мъждене	2, 11–15	Полза	HR 0.81 <sup>12</sup> и 0.76. <sup>13</sup> Ползата е по-голяма при СБСВ
СН, хоспитализация за СН	2, 11, 12, 14, 15	Без полза	
Физически капацитет	15	Полза	Цялостно стандартизирано средно подобряване от 35%. Несъществено в сравнение с VVIR.
Пейсмейкърен синдром	11–13, 15	Полза	Документирана при до 25% от пациентите с VVI
Функционално състояние	11, 12, 15	Без полза	
Качество на живот	11–13, 15	Променливо	Еднопосочен ефект върху качеството на живот, но величината не може да се определи със сигурност
Усложнения	2, 11–13, 15	Повече усложнения при двукухинното	По-висока честота на изместване на електрода (4.25 срещу 1.4%) и неадекватно пейсиране (1.3 срещу 0.3%)

СН = сърдечна недостатъчност; HR = коефициент на риска; СБСВ = синдром на болния синусов възел.

стимулацията при тези пациенти.<sup>3</sup> Ненужното деснокамерно (ДК) пейсиране трябва системно да се избягва при пациенти със СБ, тъй като то може да предизвика ПМ и влошаване на СН.<sup>16,17</sup> Все пак програмирането на много дълъг AV интервал с цел избягване на ДК пейсиране при пациенти с удължено AV провеждане може да бъде неблагоприятно от хемодинамична гледна точка поради предизвикване на диастолна митрална регургитация, която може да предизвика симптоми, и ПМ.<sup>w41,w42</sup> Според мнението на настоящата Работна група, при пациенти със силно намалена левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ) и индикации за кардиостимулация поради болест на синусовия възел трябва да се обсъди сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT), особено когато се очаква висок процент на камерна стимулация (виж раздел 3.4 за CRT).

Докато доказателствата за превъзходство на VVIR стимулацията в сравнение с VVI по отношение подобряване качеството на живот и функционалния капацитет (виж по-долу) са налице, то данните за повишаване на функционалния капацитет при DDDR стимулация в сравнение с DDD са противоречиви. В две малки проучвания върху пациенти с хронотропна недостатъчност,<sup>w43,w44</sup> при сравнение между DDD и DDDR режими на стимулация последният е подобрил качеството на живот и физическия капацитет, но едно по-голямо многоцентрово рандомизирано проучване [ADvanced Elements of Pacing Randomized Controlled Trial (ADEPT)]<sup>w45</sup> не е показало разлика при пациенти със слабо намален отговор на сърдечната честота към натоварване.

*Налице са доказателства за превъзходство на двукухинната спрямо камерната стимулация. Доказателствата са по-убедителни при пациенти с болест на синусовия възел. Бъдещи изследвания едва ли ще променят убедеността ни в оценката на ефекта. Доказателствата за предимство на двукухинната спрямо еднокухинната предсърдна стимулация са по-неубедителни.*

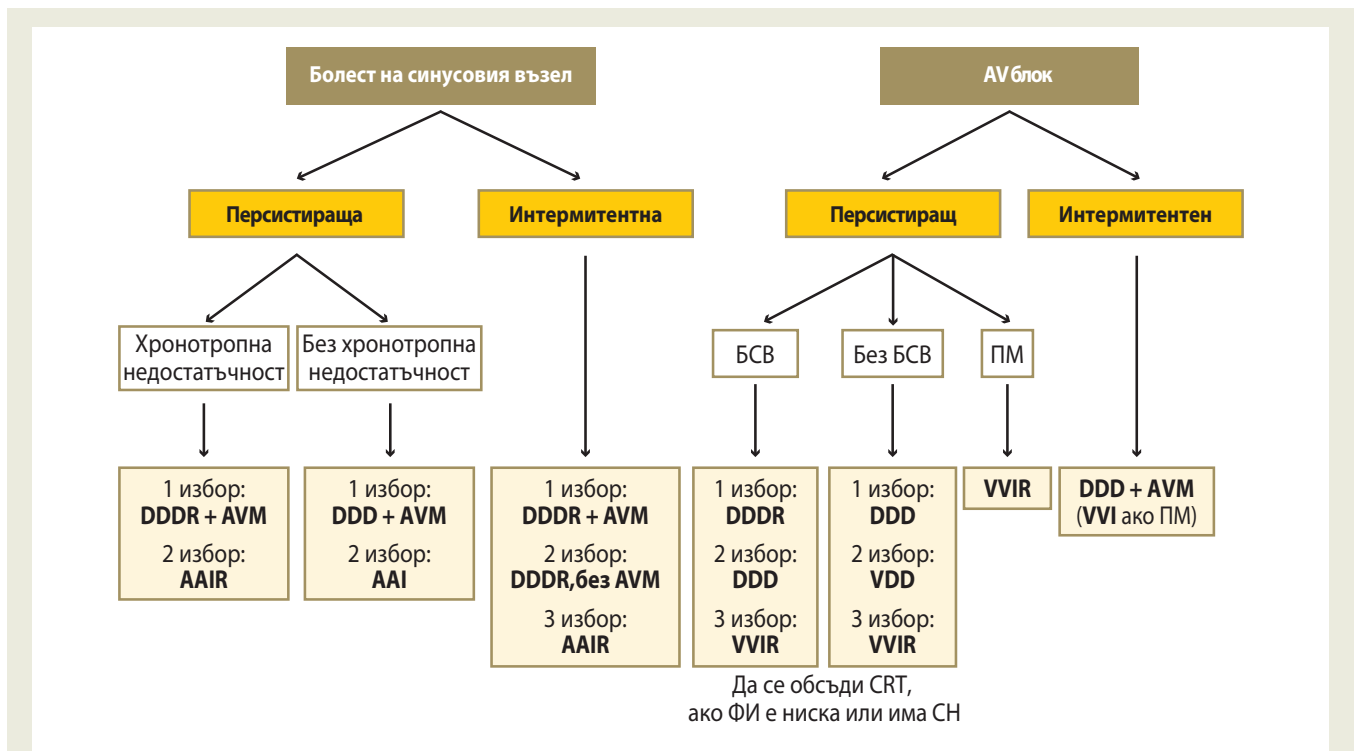
*Докато има достатъчно доказателства за предимствата на честотно-реагиращата камерна стимулация в сравнение с тази с фиксирана честота по отношение подобряване на качеството на живот и физическия капацитет, то при двукухинната стимулация с или без честотна реакция доказателствата са много по-неубедителни.*

#### Клинични перспективи:

- При пациенти с болест на синусовия възел двукухинната стимулация в сравнение с камерната води до леко намаление на ПМ и на мозъчните инсулти, но не и на хоспитализациите по повод СН или смърт.
- Двукухинната стимулация намалява риска от развитие на пейсмейкърен синдром, който възниква при над една четвърт от пациентите с болест на синусовия възел или с AV блок. Дори и да е „мека“ крайна точка, пейсмейкърният синдром се свързва с намаление на качеството на живот и обосновава предпочитанието за двукухинна стимулация, когато последната е оправдана.

#### Придобит атриовентрикуларен блок (Препоръка 8)

Обширни рандомизирани паралелни проучвания не са успели да докажат превъзходство на двукухинната спрямо камерната кардиостимулация по отношение на „твърдите“ крайни точки смъртност и заболяемост.<sup>2,11,13,14</sup> Ползата от двукухинната спрямо камерната стимулация се дължи предимно на избягването на пейсмейкърния синдром, който възниква при над една четвърт от пациентите с AV блок, както и на повишаването на физическия капацитет.<sup>15</sup> Този ефект е бил устойчиво наблюдаван в 26 кръстосани проучвания.<sup>15</sup> Дори и да е мека крайна точка, пейсмейкърният синдром е свързан с намаляване на качеството на живот и обосновава предпочитанията за двукухинна стимулация, когато е оправдано (Фигура 3).



**Фигура 3:** Оптимален режим на стимулация при болест на синусовия възел и AV блок. ПМ = предсърдно мъждене; AV = атриовентрикуларен; AVM = настройка на AV закъснението за предотвратяване на ненужно деснокамерно пейсиране чрез ръчно оптимизиране на AV интервала или програмиране на AV хистерезис; БСВ = болест на синусовия възел

Налице са убедителни доказателства за предимство на двукухинната спрямо камерната стимулация, ограничено до подобряване на симптоматиката. Обратно, съществуват убедителни доказателства за липсата на предимства по отношение преживяемостта и заболяемостта. Като следствие, индикациите за двукухинна стимулация са слаби и решението за избор на режим на стимулация би трябвало да се взема индивидуално, като се има предвид увеличаване на риска от усложнения и по-високата цена на двукухинната стимулация. Бъдещи изследвания едва ли ще променят увереността ни в оценката на ефекта.

**Клинични перспективи:**

- При пациенти с AV блок двукухинната стимулация не намалява заболяемостта (хоспитализации, СН) или смъртността в сравнение с камерната стимулация.
- При пациенти с AV блок (включително тези със СБ и удължен PR интервал), които вероятно ще се нуждаят от голям процент камерна стимулация, CRT трябва да се има предвид при налични симптоми на СН или силно намалена ЛКФИ (виж раздел 3.4 за CRT).
- Препоръка за проследяване: препоръчва се активиране на алгоритъм за автоматична промяна на режима на стимулация (mode-switch); развитието на ПМ при проследяване трябва да се преценява чрез диагностичните възможности на устройството с оглед антикоагулантно лечение, когато е необходимо; функцията за честотна реакция трябва да бъде подходящо програмирана при

имплантирането и преоценена при проследяването; на края, процентът на камерна стимулация би следвало да бъде оценяван при всяко проследяване с цел да се намали колкото е възможно.

**Перманентно предсърдно мъждене и атриовентрикуларен блок (Препоръка 9)**

Честотно-реагиращата кардиостимулация се свързва с подобър физически капацитет, подобрена ежедневна активност, намаляване на симптомите на задух, гръдна болка и палпитации, и подобро качество на живот в сравнение със стимулацията с фиксирана честота.<sup>w46-w48</sup> Следователно честотно-адаптираното пейсиране е стимулационен режим на първи избор, а честотно-фиксираната VVI стимулация би трябвало да бъде изоставена при пациенти с перманентно ПМ и AV блок (Фигура 4). Според мнението на настоящата Работна група минималната честота трябва да се програмира по-висока (например 70 уд./мин.) отколкото при пациенти със CP с цел да се компенсира загубата на активното предсърдно пълнене. Максималната сензорна честота трябва да бъде ограничена (например 110-120 уд./мин.), за да се избегне „свърхстимулация“, т.е. стимулиране с по-висока от необходимата честота, което може да доведе до поява на симптоми, особено при пациенти с коронарна болест на сърцето. Въпреки това, в едно малко проучване<sup>w49</sup> честотно-реагиращата кардиостимулация се е оказала безопасна и ефективна при пациенти с ангина пекторис, без увеличаване на субективните или обективните прояви на миокардна исхемия.

### Избор на режим на пейсиране/програмиране при пациенти с постоянна брадикардия

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
<b>7) Болест на синусовия възел.</b> <b>7А)</b> Двухукинен РМ със запазване на спонтанното AV провеждане е показан за намаляване на риска от ПМ и инсулт, за избягване на пейсмейкърен синдром и за подобряване на качеството на живот	I	A (срещу VVI)	2, 3, 11-13, 15-17
		B (срещу AAI)	
<b>7В)</b> Честотно-реагиращото пейсиране трябва да се прилага при пациенти с хронотропна недостатъчност, особено ако са млади и физически активни	IIa	C	-
<b>8)</b> Придобит AV блок. При пациенти в синусов ритъм трябва да се предпочете двухукинен РМ пред еднокукинно камерно пейсиране, за да се избегне пейсмейкърен синдром и да се подобри качеството на живот	IIa	A	2, 11, 13-15
<b>9)</b> Перманентно ПМ и AV блок. Препоръчва се камерна стимулация с честотно-реагираща функция.	I	C	-

ПМ = предсърдно мъждене; AV = атриовентрикуларен; РМ = пейсмейкър.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост

<sup>c</sup>Литература, подкрепяща препоръката(и).

## 2.3. Интермитентна (документирана) брадикардия

### 2.3.1 Индикации за кардиостимулация

#### Болест на синусовия възел, включваща бради-тахи форма (Препоръки 1 и 4)

Схематично, има две клинични прояви на интермитентна брадикардия при пациенти с органична (intrinsic) болест на синусовия възел, при които кардиостимулацията е показана: (I) регистриран симптоматен интермитентен синусов арест или сино-атриален блок при пациенти с асимптомна, перманентна, лека (т.е. със сърдечна честота 40 – 50 уд./мин) синусова брадикардия и (II) продължителна синусова пауза, последвала прекъсването на тахикардия при бради-тахи синдром. И при двете подлежащият механизъм е абнормно удължено време, необходимо за възстановяване на автоматизма на заболялия синусов възел. Продължителните паузи (>3 сек.) обикновено предизвикват (пре)синкоп, който е и причината за кардиостимулация.

Засега липсват проучвания, целенасочено изследващи ролята на кардиостимулацията при тези две групи, тъй като тези пациенти са били част от по-голямата популация на пациенти с болест на синусовия възел (виж раздел 3.1).<sup>1,6-9</sup> Все пак, синкопите и надкамерните тахикардии са били много чести в проучвания при пациенти с болест на синусовия възел.

Например синкоп е бил налице при 60% от пациентите, включени в проучването Effects of Oral THEOphylline and of Permanent Pacemaker on the Symptoms and Complications of Sick Sinus Syndrome (THEOPACE) и при 50% от пациентите, включени в проучването DANPACE.<sup>1,3</sup> Надкамерни тахикардии са били налице в 53% от пациентите, включени в проучването MObility Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction (MOST), а бради-тахи форма на СБСВ е била диагностицирана в 38% от пациентите, включени в проучването THEOPACE.<sup>1,12</sup>

*Когато се установи корелация между симптомите и ЕКГ, налице е общо съгласие, че кардиостимулацията е ефективна и полезна за облекчаване на симптоматиката.*

При липсата на такава корелация механизъмът на поява на недокументирани интермитентни симптоми (напр. синкоп) при пациенти с перманентна лека (т.е. 40–50 уд./мин.) СБ, която сама по себе си е асимптомна, остава несигурен, тъй като участието на други възможни причини (напр. нарушение в автономната нервна система) често играе важна роля.<sup>w23,w24</sup> При до 50% от пациентите с болест на синусовия възел и синкоп са налице свръхчувствителност на каротидния синус и положителен отговор спрямо тест с наклон (виж също раздел 3.3). Следователно увеличена податливост спрямо невро-медирана брадикардия/хипотония често е причина за синкоп. Рефлексогенният механизъм на синкопа пасва добре към непредвидимото естествено развитие на синкопалните рецидиви и може отчасти да обясни защо синкопът рецидивира при около 20% пациентите със СБСВ при продължително проследяване въпреки адекватната кардиостимулация.<sup>w50</sup> Няколко малки проучвания подсказват, че много удълженото ВВСВ (т.е. >3сек.) или много удълженото коригирано ВВСВ (над ≥800 мсек.) показват вероятен брадиаритмичен механизъм на синкопа,<sup>w51-w53</sup> но точната роля на ЕФИ за подбор на кандидатите за кардиостимулация до този момент не е установена. Понастоящем ЕФИ се осъществява в ограничен брой неясни случаи. Работната група приема, че в практиката понякога възниква необходимост от вземане на терапевтични решения при неубедителни диагностични критерии. Лекарите трябва да са наясно, че в подобни случаи ефективността на лечението не е добре документирана. От практическа гледна точка кардиостимулацията може да е оправдана при пациенти с болест на синусовия възел, които имат регистрирани асимптомни камерни паузи >3 сек. (с изключение на млади тренирани лица, по време на сън и при лица, вземащи брадикардно действащи медикаменти) и когато може да бъде изключена друга диагноза – например хипотензия.

*Когато не се установява корелация между симптомите и ЕКГ, кардиостимулацията може да е оправдана при пациенти с органична (intrinsic) болест на синусовия възел, синкопи и регистрирани асимптомни паузи.*

#### Интермитентен/пароксизмален атриовентрикуларен блок, включително предсърдно мъждене със забавено камерно провеждане (Препоръки 2 и 4)

Интермитентен/пароксизмален AV блок, който възниква при пациенти с подлежащо сърдечно заболяване и/или ББ, обикновено се възприема като проява на органично (intrinsic) заболяване на AV проводната система (Stokes-Adams). Добре определените клинични и електрофизиологични признаци дават възможност органичният AV блок да бъде диференциран от другите известни форми на сърдечен блок, а



именно вагален (extrinsic) и идиопатичен AV блок.<sup>w20,w21</sup> Регистрирането на инфра-Хисов блок посредством ЕФИ или документирана провокация на блока от предсърдни или камерни екстрасистоли или увеличена сърдечна честота (зависим от тахикардия AV блок) или от понижена сърдечна честота (зависим от брадикардия AV блок), подкрепят диагнозата органичен AV блок. В тези случаи сърдечният ритъм може да стане зависим от заместителни (често несигурни) водачи на ритъма. Синкопът настъпва поради често голямото забавяне на времето на включване на заместителния водач на ритъма. В допълнение, тези заместителни пейсмейкърни огнища генерират импулси с относително ниска честота (типично 25 – 40 уд./мин.); следователно синкопът или пресинкопът може да се дължат на недостатъчна мозъчна перфузия. При пациенти с регистриран AV блок трета или втора степен, дължащ се на органично заболяване на AV проводната система, корелацията между симптоматиката и ритъма е от по-малка значимост в сравнение с болестта на синусовия възел, защото съществува общо съгласие, че кардиостимулацията предотвратява рецидивирането на синкопите и може да подобри преживяемостта.

Индикациите за постоянна кардиостимулация при интермитентен високостепенен AV блок са сходни с тези при персистиращ AV блок (виж раздел 3.1).

*Налице е общо съгласие, че кардиостимулацията е показана при пациенти с органичен интермитентен AV блок, дори и при липса на документирана корелация между симптомите и ЕКГ находка.*

### **Интермитентна брадикардия и асистолия при пациенти с рефлексогенен синкоп (Препоръки 3 и 4)**

Отдиференцирането на често доброкачествените и обратими причини за функционален (рефлексогенен) синусов арест и AV блок от органичните заболявания е от практическа важност поради факта, че ползата от постоянна кардиостимулация е недостатъчно потвърдена. Класификацията на проучването International Study on Syncope of Unexplained Etiology (ISSUE) въвежда някои патофизиологични аспекти, които са полезни при разграничаването между функционалните и органичните форми (Уеб Таблица 9).<sup>w54</sup> В наблюденията на проучвания кардиостимулацията намалява синкопите при пациенти с документиран асистоличен синкоп, но не предотвратява напълно всички синкопални събития.<sup>5,18</sup> В неотдашното рандомизирано двойно сляпо проучване ISSUE 3,<sup>19</sup> 511 пациенти на възраст  $\geq 40$  години с рецидивиращ рефлексогенен синкоп са били изследвани с ILR; 89 от тях са били с регистрирани синкопи с продължителност на асистолията  $\geq 3$  сек. или с асистолия  $\geq 6$  сек. без синкоп в рамките на  $12 \pm 10$  месеца и са покрили критериите за имплантиране на PM; 77 от 89 пациенти са били рандомизирани към двукухинна стимулация с отговор спрямо спадане на сърдечната честота (rate drop response) или само към сензиране. Данните са били анализирани на принципа "намерение за лечение" (intention-to-treat). При проследяване, изчислената 2-годишна честота на синкопални рецидиви е била 57% на фона на изключен PM и 25% на фона на включен PM (log-rank  $P = 0.039$ ). Рискът от рецидивиране е бил намален с 57%. Проучванията ISSUE са били фокусирани върху лица, страдащи от рефлексогенен синкоп, с относително висока средна възраст, с анамнеза за рецидивиращи синкопи, датираща от средната или по-напреднала възраст, и с чести наранявания, вероятно поради липсата на продроми. Пациентите с про-

фила на проучванията ISSUE са сходни с тези, определени като високо рискови или с голяма честота от Препоръките на ESC от 2009. Младите пациенти, които обикновено имат по-продължителни продроми преди загубата на съзнание, не са били включени в популацията на проучването ISSUE.

*Когато има установена корелация между симптоматиката и ЕКГ, налице са достатъчно доказателства, че двукухинната кардиостимулация е ефективна и полезна за предотвратяване на рецидивите на синкоп и за общото намаляване на синкопалните инциденти при пациенти  $\geq 40$  годишна възраст с клинична белези, подобни на тези, използвани в проучванията ISSUE.*

С нарастващото използване на техниките за продължително мониториране не е необичайно документирането на дори продължителни асимптомни паузи. Често пациентите не са в състояние да потвърдят наличието на някакви симптоми по време на регистрирани на ЕКГ асистолични паузи. Типична ситуация се явява установяването на продължителни паузи по време на сън.<sup>w55,w56</sup> Пациентите съобщават за събуждане с кореман дискомфорт или кошмарни сънища. При липсата на ясна взаимовръзка причина–ефект значението на асимптомните паузи при пациенти с клинична диагноза рефлексогенен синкоп остава несигурно. Малко проучвания са установили добра корелация между не-синкопалните и синкопалните епизоди при един и същ пациент.<sup>w57,w58</sup> Това е от практическо значение, защото добрата корелация с началния синкоп би позволила използването на регистрираните не-синкопални събития като заместител, предсказващ механизма на евентуален синкоп. Продължителността на паузата е от съществено значение. При физиологични обстоятелства асистолията е 3 сек. (и съответната сърдечна честота от  $< 20$  уд./мин.) е рядкост.<sup>w59</sup> Въпреки това, сама по себе си такава находка не означава задължително клинична патология. Настоящият критерий от 3 сек. представлява произволно клинично наблюдение и е с ниска специфичност. От патофизиологична гледна точка и от клинични наблюдения, за предизвикване на симптоми е необходима пауза  $\geq 6$  сек.<sup>w60,w61</sup> В проучването ISSUE-2,<sup>w62</sup> средната пауза по време на регистриран синкоп е била 9 сек (в диапазон 8–18 сек). В неотдашното проучване ISSUE 3,<sup>19</sup> пациентите със синкоп са имали асистолична пауза от  $12 \pm 10$  сек., а тези без синкоп – асистолична пауза от  $10 \pm 6$  сек.

*При пациенти с клинична диагноза рефлексогенен синкоп и асимптомна пауза  $> 6$  сек. доказателствата за ефективността и ползата от кардиостимулацията за предотвратяване на синкопални рецидиви са неубедителни.*

Накрая, липсват данни за ефекта на кардиостимулацията при пациенти със синкоп с регистриране по време на синкопа на интермитентна брадикардия без асистолични паузи. Следователно не могат да се направят препоръки.

### **Клинични перспективи:**

- *При пациенти с рефлексогенен синкоп кардиостимулацията би трябвало да бъде последен избор и трябва да се прилага само при внимателно подобрени лица, т.е. такива, които са относително възрастни, страдащи от тежки форми на рефлексогенен синкоп с анамнеза за рецидивиращи синкопи и чести наранявания, вероятно поради липса на продроми. Самият факт, че кардиостимулацията е ефективна при някои пациенти с рефлек-*

согенен синкоп не означава, че тя също така е винаги необходима. Трябва да се подчертае, че решението за имплантиране на РМ трябва да се вземе в клиничния контекст на доброкачествено състояние (по отношение на смъртността), което често засяга млади пациенти.

- Установяването на взаимовръзка между симптоматиката и брадикардията трябва да бъде цел на клиничната оценка при пациенти с необяснен синкоп и нормална изходна ЕКГ. Мониторингът трябва да продължи до постигане на въпросната цел. В реалната ежедневна практика понякога се налага вземане на терапевтично решение на базата на по-неубедителни диагностични критерии. При такива обстоятелства мнението на Работната група е, че асимптомни паузи >6 сек. вероятно са свързани с полза от кардиостимулацията. При пациенти с асимптомни паузи <6 сек. кардиостимулацията би следвало да бъде отложена и да се продължи мониторингът.

### Индикации за пейсиране при интермитентна документирана брадикардия

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
<b>1) Болест на синусовия възел (включително бради – тахи форма).</b> Пейсирането е показано при пациенти с болест на синусовия възел, които имат регистрирана симптомна брадикардия в следствие на синусов арест или синоатриален блок	I	B	1, 6–9
<b>2) Интермитентен/пароксизмален AV блок (включително ПМ с бавно камерно провеждане)</b> Пейсирането е показано при пациенти с интермитентен/пароксизмален органичен AV блок трета или втора степен	I	C	-
<b>3) Рефлексогенен асистоличен синкоп.</b> Пейсирането трябва да се има предвид при пациенти ≥40 години с рецидивиращ непредсказуем рефлексогенен синкоп и регистрирани симптомни паузи в следствие на синусов арест, AV блок или комбинация от двете	IIa	B	5, 18, 19
<b>4) Асимптомни паузи (синусов арест или AV блок).</b> Пейсиране трябва да се има предвид при пациенти с анамнеза за синкоп и регистрирани асимптомни паузи >6 секунди, поради синусов арест, синоатриален блок или AV блок	IIa	C	-
<b>5) Пейсирането не е показано при предизвикана от обратими причини брадикардия</b>	III	C	-

ПМ = предсърдно мъждене; AV = атриовентрикуларен.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Референция(и), подкрепяща(и) препоръката(и).

### 2.3.2 Избор на режим на кардиостимулация

При интермитентна брадикардия кардиостимулацията може да бъде необходима само за кратки периоди. В такава ситуация ползте от предотвратяване на брадикардията и паузите трябва да бъде преценени спрямо вредните ефекти на постоянната кардиостимулация, особено индуцираната от стимулацията СН. Пациентите не би трябвало да бъдат подложени на постоянна камерна стимулация. Следователно ръчната адаптация на AV интервала (до 250 msec) или програмирането на AV хистерезис, предотвратяващи ненужна ДК стимулация, играе особено важна роля в тази група пациенти<sup>16,17</sup> (виж също раздел 2.1). Доказателствата за полза са по-убедителни по отношение болестта на синусовия възел.

При липсата на проучвания върху пациенти само с интермитентна брадикардия, Работната група е в невъзможност да даде базирани на доказателства специфични препоръки относно избора на режим на стимулация (VVI срещу DDD). Следователно се обръщаме към препоръките за перманентна брадикардия. *Фигура 3* отразява мнението на членовете на Работната група. Основната причина за предпочитанията към двукухинната пред еднокухинната камерна стимулация е рискът от пейсмейкърен синдром, предизвикан от последната. Пейсмейкърният синдром е много важен при пациенти с рефлексогенна интермитентна брадикардия. Както при пациентите със синдром на каротидния синус или с предизвикан от тест с накланяне рефлексогенен синкоп (виж раздел 2.4), важно е да бъде програмиран адекватен честотен хистерезис с цел да се позволи изявата на спонтанен синусов ритъм и кардиостимулацията да се ограничи само до кратките периоди на възникване на рефлексогенна брадикардия.

В проучванията ISSUE 2 и ISSUE 3, DDD стимулация с честотен хистерезис (със специфичен алгоритъм при спадане на честотата) е била използвана при пациенти с регистриран рефлексогенен асистоличен синкоп, но не са били правени сравнения с други режими на стимулация.<sup>5,19</sup> Във всички проучвания върху кардиостимулацията при пациенти с положителна при тест с накланяне вазо-вагална симптоматика е била използвана двукухинна стимулация с алгоритъм при спадане на честотата, който е включвал бързо DDD пейсиране в случаите, когато устройството е регистрирало внезапно понижаване на сърдечната честота, но не са правени сравнения с конвенционалния метод на двукухинна стимулация.<sup>20-24</sup>

### Избор на режим на кардиостимулация

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
<b>6) Интермитентна, регистрирана брадикардия</b> Препоръчва се запазване на спонтанната AV проводимост	I	B	16, 17
<b>7) Рефлексогенен асистоличен синкоп</b> С оглед запазването на спонтанния синусов ритъм се предпочита двукухинно пейсиране с честотен хистерезис	I	C	-

AV = атриовентрикуларен.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Референция(и), подкрепяща(и) препоръката(и).

## Раздел 2.4. Предполагаема (недокументирана) брадикардия

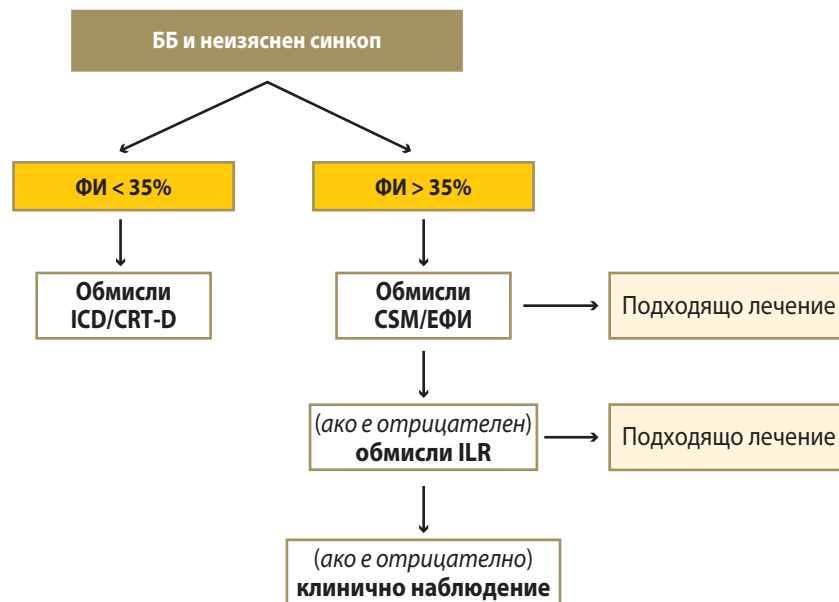
### 2.4.1 Бедрен блок

Диагностиката при пациенти с ББ и синкоп трябва да следва Препоръките за диагностициране и лечение на синкопа на ESC от 2009 г.<sup>w25</sup> Наличието на ББ предполага, че причината за синкопа може да бъде поява на пълен сърдечен блок. Въпреки това, по-малко от половината от пациентите с ББ и синкоп се диагностицират като случаи на сърдечен синкоп. В подобен процент се диагностицира рефлексогенен синкоп, а при около 15% конкретната причина накрая остава неизяснена.<sup>25,w63-w65</sup> Този въпрос е поставял много проблеми в миналото. Днес, благодарение на създаването на ILR, са проведени две проучвания, насочени към проблема с ББ и синкопа. В съответствие със систематичния диагностичен подход, представен на *Фигура 4*, проучванията ISSUE 1 и Bradycardia detection in Bundle Branch Block (B4),<sup>25,w64</sup> проведени при пациенти с нормална или запазена систолна функция (ФИ >35%), са показали, че при около половината от тях се е наложила кардиостимулация и че е безопасно изчакването до поставяне на правилната диагноза. В проучването B4,<sup>25</sup> от 215 пациенти, при които диагнозата е била поставена във фази I или II (тоест по време на началната оценка или чрез каротиден масаж или ЕФИ) и които са били лекувани съобразно находката, рецидиви на синкопите са наблюдавани при 7%; обратно при 33% от 52 нелекувани пациенти синкопът е рецидивирал (по време на мониториране чрез ILR) ( $P = 0.001$ ). Смъртността е била 6% за период на наблюдение от 19 месеца, предимно не-аритмогенна; в сравнение с проследяваните чрез ILR не е била установена разлика в честотата на смъртните случаи при пациентите, диагностицирани през фази I или II, които са били адекватно лекувани.

Въпреки, че синкопът не се свързва с увеличена честота на внезапна смърт при пациенти със съхранена сърдечна функция, висока обща смъртност (от която в около една трета внезапна смърт) е била наблюдавана при пациенти с ББ, особено такива със СН, преживян миокарден инфаркт и понижена фракция на изтласкване (ФИ).<sup>w66,w68</sup> В действителност, високата обща и внезапна смъртност изглеждат свързани предимно с подлежащи структурни сърдечни заболявания и с камерни тахиаритмии. За съжаление, програмираната камерна стимулация изглежда не може коректно да идентифицира тази група пациенти и следователно установяването на индуцируема камерна аритмия трябва да се интерпретира с голямо внимание.<sup>w66,w67</sup> Следователно поставянето на имплантируем кардиовертер дефибрилатор (ICD) или на сърдечна ресинхронизираща терапия с дефибрилатор (CRT-D) трябва да бъде обсъдено при пациенти с ББ и застойна СН, преживян миокарден инфаркт или ФИ < 35%, съобразно указанията в настоящите Препоръки на ESC за ICD (виж също раздел 3.2).<sup>w69</sup>

### Бедрен блок, неизяснен синкоп и абнормно електрофизиологично изследване (Препоръка 1)

Електрофизиологичната оценка включва измерване на Хисо-камерния интервал (HV) в базални условия, при стрес с предсърдно пейсиране с нарастваща честота, и след фармакологични провокационни тестове (с ajmaline, procainamide или disopyramide). Прогностичната стойност на HV интервала е проспективно проучена от Scheinman et al.;<sup>26</sup> честотата на прогресиране до AV блок за 4 години е била ≤4% при пациенти с HV интервал <70 мсек., 12% при тези с HV интервал от 70-100 мсек., и 24% при тези с HV интервал >100 мсек. Развитието на интра- или инфра-Хисов блок при предсърдно пейсиране с нарастваща честота



**Фигура 4:** Терапевтичен алгоритъм за пациенти с неизяснен синкоп и бедрен блок (ББ). CRT-D = сърдечна ресинхронизираща терапия с дефибрилатор; CSM = масаж на каротидния синус; ФИ = фракция изтласкване; ЕФИ = електрофизиологично изследване; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ILR = имплантируем сърдечен монитор

предсказва с висока достоверност предстоящ AV блок, но се наблюдава рядко и е с ниска сензитивност. Например в проучването на Gronda et al. върху 131 пациенти,<sup>27</sup> удължаване на HV интервала >10 мсек. е било наблюдавано при 6%, а индуциране на AV блок втора степен – при 5% от случаите. Пълен AV блок се е развил при 40% от тези пациенти при проследяване от средно 42 месеца. В пет проучвания, оценяващи диагностичната стойност на фармакологичните стрес тестове върху общо 333 пациенти,<sup>27-31</sup> високостепенен AV блок е бил индуциран при 50 (15%) от пациентите. По време на проследяване за 24–63 месеца, 68% (обхват 43–100) от тези пациенти са развили спонтанен AV блок. Чрез комбинирани на гореспоменатите компоненти на електрофизиологичния протокол положителното ЕФИ достига положителна предсказваща стойност до  $\geq 80\%$  за идентифициране на пациенти, които ще развият AV блок;<sup>27,28</sup> тази находка индиректно е потвърдена от неотдавнашното проучване В4,<sup>25</sup> което показва значително намаляване на синкопалните рецидиви при пациенти с положително ЕФИ, лекувани с РМ, в сравнение с контролна група нелекувани пациенти с отрицателно ЕФИ. По отношение Препоръките на ESC за синкоп,<sup>w25</sup> тези резултати оправдават осъвременяването на препоръките от клас II а до клас I.

Така при пациенти с неизяснен синкоп и бифасцикуларен блок ЕФИ е с висока чувствителност при идентифицирането на пациенти с интермитентен или заплашващ високостепенен AV блок, въпреки че отрицателното електрофизиологично изследване не изключва интермитентен/пароксизмален AV блок като причина за синкопа. В действителност при около 50% от пациентите с отрицателно електрофизиологично изследване ILR все пак е документирал наличието на интермитентен или стабилен AV блок.<sup>25,w64</sup>

*Въпреки че качеството на доказателствата е скромно, налице е твърдо съгласие, че пациенти с положително ЕФИ имат полза от кардиостимулация. Все пак ползата трябва да бъде преценена спрямо рисковете и цената на инвазивната процедура.*

### Алтерниращ бедрен блок (Препоръка 2)

Алтерниращият ББ (известен още като билатерален ББ) спада към ситуацияите, при които на последователни ЕКГ са налице ясни данни за блок на всички три фасцикула. Примери са наличие на десен бедрен блок (ДББ) на една ЕКГ и ляв бедрен блок (ЛББ) на друга или ДББ с ляв преден хемиблок на една ЕКГ и с ляв заден хемиблок на друга. Пациентите с документиран на ЕКГ алтерниращ ББ са рядкост. Налице е общо съгласие – дори и базиращо се на единични случаи – че тези пациенти прогресират бързо към AV блок. Следователно, РМ обикновено се имплантира максимално бързо след диагностициране на алтерниращ ББ, дори и при липса на анамнеза за синкопи.<sup>w70-w73</sup>

*Дори и качеството на доказателствата да е скромно, налице е твърдо съгласие, че пациенти с алтерниращ бедрен блок ще имат полза от кардиостимулация.*

### Бедрен блок, неизяснен синкоп и недиагностични резултати от изследванията (Препоръка 3)

Опитът с ILR<sup>25,w64</sup> е показал, че само около половината от пациентите с неизяснен синкоп и ББ имат регистриран AV блок по време на периода на мониториране. В скорошно рандомизирано, единично-сляпо проучване<sup>32</sup> 51 пациенти

с бифасцикуларен блок са били подложени на активна DDD кардиостимулация с 60 уд./мин. и са сравнени с 49 пациенти с бифасцикуларен блок, подложени на неактивна кардиостимулация (DDI 30 уд./мин.). В срок от 2 години синкоп или пресинкоп са рецидивирали при 45% от пациентите от контролната група спрямо 25% от активно лекуваните пациенти (коефициент на риска, 0.43; P = 0.005). Като цяло брадикардия е била документирана само при 14 пациенти (10 симптомни AV блока, 2 бради-тахи, 1 синусова брадикардия и 1 перманентно ПМ с нисък камерен отговор), което отговаря на обща честота 7.4% годишно. Въпреки че проучването е показало, че кардиостимулацията води до значително намаляване на симптомите, само една пета от пациентите всъщност са имали полза, като при една четвърт симптомите са персистирали.

Следователно решението за имплантиране на РМ се определя от индивидуалната оценка риск–полза. Налице са подгрупи пациенти, при които тази стратегия би могла да доведе до полза при благоприятно отношение цена–ефективност; например възрастни пациенти с непредсказуеми (без или с много кратки продромии) и рецидивиращи синкопи, които ги подлагат на висок риск от травматизъм.

*Доказателствата за ефикасността на емпиричната кардиостимулация са неубедителни и оценката на ползата от такава стратегия е несигурна.*

## Индикации за кардиостимулация при пациенти с ББ

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
<b>1) ББ, неизяснен синкоп и патологично ЕФИ.</b> Пейсирането е показано при пациенти със синкоп, ББ и положително ЕФИ, определено като HV интервал $\geq 70$ мсек., или втора или трета степен блок в системата на His-Purkinje, обективизиран по време на предсърдна стимулация с нарастваща честота или при фармакологична провокация.	I	B	25, 31
<b>2) Алтерниращ ББ.</b> Пейсирането е показано при пациенти с алтерниращ ББ с или без симптоми.	I	C	-
<b>3) ББ, неизяснен синкоп, недиагностични изследвания.</b> Пейсиране може да се обмисли при определени пациенти с неизяснен синкоп и ББ.	IIa	B	32
<b>4) Асимптомни ББ.</b> Пейсирането не е показано при асимптомни пациенти с ББ.	III	B	26, 33, 34

ПМ = предсърдно мъждене; AV = атриовентрикуларен.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Референция(и), подкрепяща(и) препоръката(и).



**Асимптомен бедрен блок (Препоръка 4)**

Имплантиране на постоянен РМ не е показано при асимптомен ББ – с изключение на алтерниращия ББ – тъй като само малка част от тези пациенти развиват AV блок (1–2% годишно) и защото не е доказано, че кардиостимулацията намалява смъртността.<sup>26,33,34</sup>

*Налице са достатъчно доказателства и твърдо съгласие, че кардиостимулацията не е показана при пациенти с асимптомен ББ.*

**Клинични перспективи:**

- По-малко от половината пациенти с ББ и синкоп имат окончателна диагноза сърдечен синкоп, въпреки че вероятността за това е различна при различните типове ББ. Препоръчваме всякакво полезно изследване (например каротиден масаж, ЕФИ и ILR) което може да провокира/регистрира механизма на синкопа преди да се вземе решение за имплантиране на РМ или за друга подходяща терапия.
- Възрастни пациенти с ББ и неизяснен след задълбочено изследване синкоп биха могли да имат полза от емпирична кардиостимулация, особено в случаите, когато синкопът е непредсказуем (без или с краткотрайни продроми) или се явява в лежачо положение или при усилие.
- При пациенти с ББ и тежка систолна левокамерна (ЛК) дисфункция трябва да се обсъди имплантируем карди-овертер дефибрилатор (ICD) или CRT-D вместо РМ (вж раздел 4.1).
- При пациенти с преживян миокарден инфаркт и ББ особено се препоръчва ЕФИ с програмирана камерна стимула-

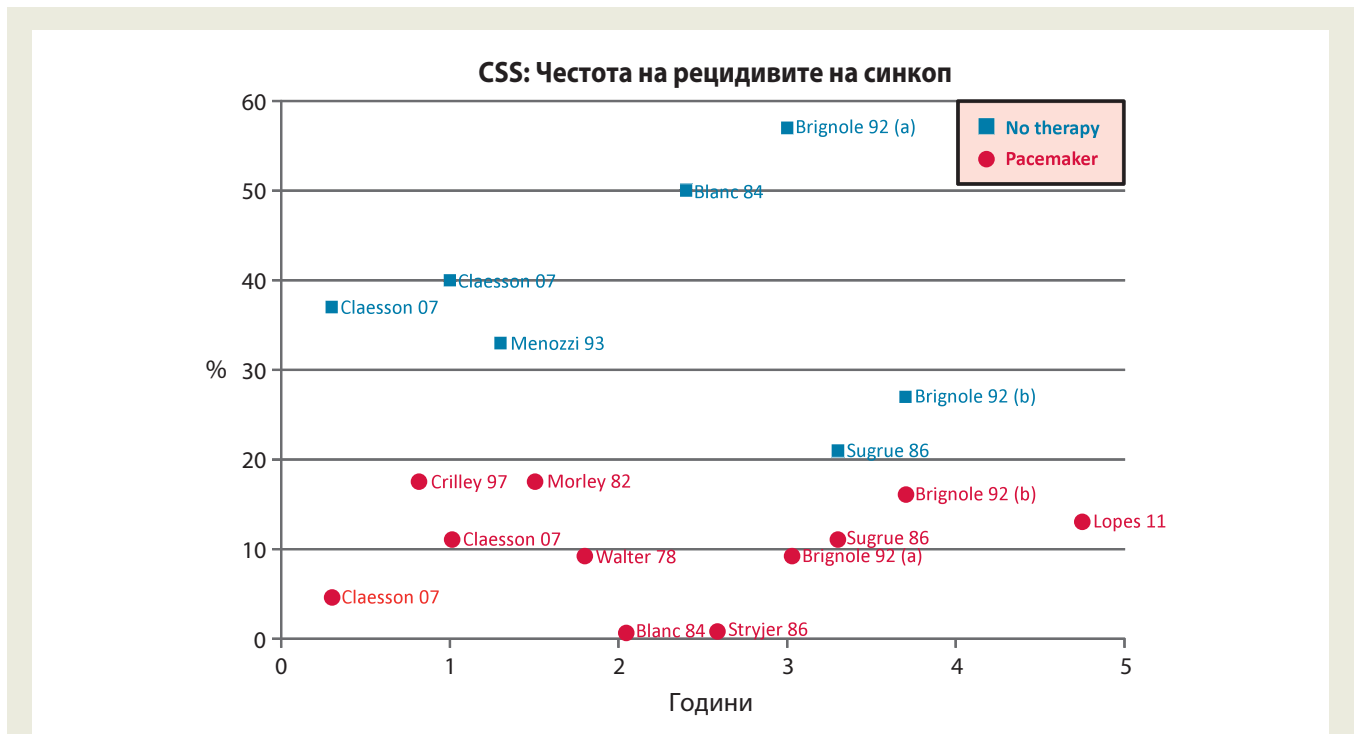
*ция. Ако се индуцира продължителна камерна тахикардия, трябва да се имплантира ICD вместо РМ.*

**2.4.2 Рефлексогенен синкоп**

Диагностичното изследване на пациенти със синкоп трябва да следва Препоръките на ESC от 2009 г. за диагноза и лечение на синкопа.<sup>w25</sup> Често рефлексогенният синкоп има „атипична“ картина. Терминът „атипична форма“ се използва за описание на ситуации, при които рефлексогенният синкоп настъпва след несигурни – или дори очевидно липсващи – отключващи механизми. При поставяне на диагнозата в такива случаи се разчита не толкова на анамнезата, колкото на изключване на други причини за синкоп (липса на структурно сърдечно заболяване) и на възпроизвеждане на подобни симптоми при каротиден масаж или тест с накланяща се маса.

**Синкоп на каротидния синус**

Понастоящем този синдром се определя като синкоп, настъпил след каротиден масаж, довел или до асистолия >3 сек., или до спадане на систолното артериално налягане с над 50 mmHg, или и двете, и репродуциране на спонтанния синкоп. За да бъде диагностиката възможна, препоръчва се масажът да се направи и в лежачо, и в изправено положение. Все пак в някои случаи се налага адаптиране на диагностичните критерии, особено по отношение на продължителността на асистолията >6 сек., за да се приеме за диагностично положителна.<sup>w74</sup> Препоръките за пейсиране при синкоп на каротидния синус са потвърдени както преди,<sup>w25</sup> но се изисква масаж с продължителност пълни 10 сек; масажът трябва да се направи в лежачо и изправено положение и кардиостимулацията (двукухинна) се счита за показана при поява на



**Фигура 5:** Рецидивирание на синкопите при нелекувани и при пейсирани пациенти със синдром на каротидния синус (CSS). Отпечатано с разрешението на Brignole et al.<sup>35</sup>

асистолия >6 сек и възпроизвеждане на синкопа. Решението за имплантиране на РМ трябва да се вземе в контекста на относително бенигнено състояние, като целта е предотвратяване на травматични инциденти, които са чести при възрастни пациенти със синкоп на каротидния синус.<sup>w75</sup>

### **Синкоп на каротидния синус (Препоръки 1)**

Доказателствата, подкрепящи ползата от сърдечната стимулация при пациенти със синкоп на каротидния синус, са ограничени до няколко малки контролирани проучвания и ретроспективни обсервационни изследвания. В литературен обзор<sup>35</sup> са били анализирани естественото развитие при 305 пациенти и ефектът от кардиостимулация при други 601 пациенти с тежки рецидивиращи синкопи, които са били проследени в продължение на 5 години (Фигура 5).

Тези проучвания са много хетерогенни по отношение подбора на пациенти, продължителността и положението (лежащо или изправено) при провеждането на каротиден масаж, критериите за идентификация на смесените форми и различните режими на пейсиране (еднокухинен срещу двукухинен). Като цяло, при пейсираните пациенти честотата на синкопните рецидиви при проследяване е варирала между 0 и 20%, докато при нелекуваната група честотата на синкопни рецидиви е била винаги по-висока и е варирала между 20 и 60%. При мета-анализ на трите проучвания с контролна група от нелекувани пациенти,<sup>36-38</sup> синкопът рецидивирал при 9% от 85 пациенти с поставен РМ и при 38% от 91 нелекувани контролни лица (относителен риск: 0.24, 95% доверителен интервал (CI) 0.12–0.48). В голям регистър, включващ 169 последователни пациенти с РМ,<sup>39</sup> изчислената честота на синкопни рецидиви е била 7% на първата година, 16% на третата и 20% на петата година. Смесените форми на синкопа на каротидния синус (CSS) и стимулацията в режим VVI са намалявали ефикасността на пейсирането. Накрая, в едно малко проучване, в което диагнозата кардиоинхибиторен синдром на каротидния синус е била потвърдена чрез регистрирани с ILR спонтанни асистолични паузи,<sup>40</sup> синкопите са намалели от 1.68 (95% CI 1.66–1.70) епизода на пациент годишно преди имплантирането на РМ на 0.04 (95% CI 0.038–0.042) след имплантирането (98% намаление на относителния риск). В заключение, кардиостимулацията е ефективна за предотвратяване на синкопни рецидиви, но се очакват нови рецидиви при до 20% от пациентите в рамките на следващите 5 години.

*Въпреки липсата на големи РКП, литературният обзор подкрепя ползата от кардиостимулацията при пациенти със синкоп на каротидния синус. Не се очаква бъдещо голямо рандомизирано проучване да промени това схващане.*

По отношение на Препоръките на ESC за Синкоп<sup>w25</sup> систематичният литературен обзор оправдава осъвременяването на препоръките от клас 2а на клас 1.

### **Клинични перспективи:**

- Решението за имплантиране на кардиостимулатор следва да се вземе в контекста на относително бенигнено състояние и цели предотвратяване на травматични инциденти, които се срещат често при възрастни пациенти с рецидивиращ синкоп на каротидния синус.
- Тъй като синдромът на каротидния синус не повлиява преживяемостта, то намаляването на синкопалния товар (т.е. броят на синкопите на пациент за година) и на заболяемостта от свързани с него събития (т.е. трав-

*ми вследствие синкоп) вероятно би отразило по-добре ползата от кардиостимулацията.*

- Сравнявайки естественото развитие на синдрома на каротидния синус може да очакваме, че пациенти с кардиостимулатор ще имат 75% намаление на синкопните рецидиви. Въпреки това все още се очаква поява на синкопни рецидиви при до 20% от пейсираните пациенти в рамките на 5 години.
- Смесените форми на синдрома на каротидния синус и режимът на стимулация VVI намаляват ефикасността на терапията. В допълнение, кардиостимулацията не е ефикасна за предотвратяване на пресинкопалните рецидиви.

### **Избор на режим на стимулация (Препоръка 4)**

Оптималният режим на кардиостимулация е двукухинният. При остро проучване, в което пациентите са били и собствени контроли,<sup>41</sup> VVI режимът в сравнение с DVI пейсирането е довел до съществено влошаване, което се е характеризирало с по-голям спад на систолното кръвно налягане (59 срещу 37 mmHg; P = 0.001) и по-висока честота на персистиране на симптомите (91 срещу 27%; P = 0.008). В двумесечно рандомизирано кръстосано проучване върху DVI срещу VVI режими, осъществено при 23 пациенти със смесен синдром на каротидния синус,<sup>42</sup> синкоп се е появил при 0 срещу 13% (P = 0.25), пресинкоп при 48 срещу 74% (P = 0.04); DVI е бил предпочетен от 64% от пациентите, докато останалите 36% не са изразили никакво предпочитание (P = 0.001). В проучването Westminster върху 202 пациенти,<sup>43</sup> синкопът е рецидивирал при 9% от пациентите с DDD пейсиране, докато при пациентите с VVI пейсиране честотата на рецидиви е била два пъти по-висока (18%).

### **Предизвикан от тест с наклон вазо-вагален синкоп**

Типично вазо-вагалният рефлекс, предизвикан при тестване с накланяща се маса, води едновременно до хипотензия и брадикардия. Обосновката на ефикасността на кардиостимулацията е в това, че доминира кардиоинхибиторният рефлекс, тъй като пейсирането не играе роля при предотвратяване на вазодилатация и хипотензия. Липсата на възпроизводимост на теста с наклон ограничава полезността му като средство за оценка на терапията. В допълнение, механизмът на предизвикания от наклон синкоп често се различава от този на спонтанните синкопи, регистрирани с ILR.<sup>w25,w76</sup>

### **Предизвикан от наклон вазо-вагален синкоп (Препоръки 2 и 3)**

Ефективността на кардиостимулацията е била изследвана в пет многоцентрови РКП,<sup>20-24</sup> три открити проучвания са дали положителни резултати, а две слепи проучвания са дали негативни резултати.<sup>21-24</sup> В рандомизираните открити проучвания SYncore Diagnosis and Treatment [SYDIT] и VASIS-PM,<sup>20,24</sup> пациентите са били подбрани на базата на положителен кардиоинхибиторен (най-често асистоличен) отговор при тест с накланяне. Рецидивите на синкопи на втората година за пациентите с РМ са били 7% в SYDIT и 6% във VASIS-PM. Несъмнено, всяко открито проучване дава възможност за селективност при съобщаване и оценка на резултатите. Проучванията Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II) и Vasovagal SYncore and PACing (SYNPACE) дават съвсем различни резултати.<sup>22,23</sup> Пациентите в тези проучвания са били по-млади (средна възраст: 50 години), и са имали както кардиоинхибиторни (най-често асистолични), така и не-кардиоинхибиторни отговори по време на теста с накланяне, а пациентите от контролната група са били с имплантиран,

но изключен постоянен PM. Въпреки, че налице е било 30% намаляване на рецидивите в двете групи (95% CI 33 до 63%; P = 0.14), проучването VPS II не е успяло да демонстрира съществено превъзходство на пейсирането. В проучването SYNPACE, синкопите са рецидивирали при 50% от пациентите с включена стимулация и при 38% от тези с изключена. Всички тези проучвания са имали ограничения (особено в пред-имплантационните критерии за подбор) и затова са необходими допълнителни изследвания. В действителност проучването ISSUE 2 е показало слаба корелация между механизма на синкопа по време на теста с наклоняща се маса и при спонтанни синкопи, документирани с ILR.<sup>w76</sup> Тези резултати предполагат внимание при имплантиране на кардиостимулатор на базата на отговора спрямо теста с наклоняне. По отношение подбора на пациенти, които биха имали полза от кардиостимулация, клиничната картина вероятно е с по-голямо значение отколкото положителния тест с наклоняне. В такъв смисъл характеристики на популацията, включена в ISSUE, са били висока средна възраст, анамнеза за рецидивиращи синкопи, начало на симптоматиката в средната или по-напредналата възраст и чести травми, вероятно дължащи се на липсата на продроми (виж раздел 3.2).<sup>w74</sup>

*Поради контрастиращите резултати от рандомизираните проучвания очакваната полза от кардиостимулация при пациенти с положителен кардиоинхибиторен отговор при тест с наклон е неубедителна. Съществуват разминавания в мненията на експертите. Вероятно препоръките ще се повлияят съществено от бъдещи изследвания. Обратно, налице са убедителни доказателства, че кардиостимулация не бива да се предлага на пациенти с не-кардиоинхибиторен положителен при тест с наклон отговор, като при тях би трябвало да се проведат допълнителни изследвания (например ILR) за установяване на механизма на спонтанния рефлекс.*

#### Клинични перспективи:

- Фактът, че кардиостимулацията може да бъде ефективна, не означава, че тя винаги е и необходима. Трябва да се подчертае, че решението за имплантиране на пейсмейкър трябва да се вземе в клиничния контекст на бенигнено състояние, което по-често засяга млади лица. Следователно кардиостимулацията трябва да бъде ограничена като средство на последен избор само при строго подбрана малка група пациенти с тежък рефлексоген синкоп. Пациентите, подходящи за кардиостимулация, вероятно са тези на възраст >60 г., с анамнеза за рецидивиращи синкопи, със симптоми, започнали в средната или по-напреднала възраст и с чести наранявания, вероятно вследствие липса на продроми.
- При малка част от пациентите може да се очакват рецидиви на синкопа, въпреки кардиостимулацията.
- Слабата корелация между механизма на синкопа при теста с наклоняне и спонтанния синкоп предполага внимание при имплантиране на кардиостимулатор само на базата на теста с наклоняне.

#### Избор на режим на стимулация (Препоръка 5)

При всички проучвания,<sup>20-24</sup> е била използвана двукухинна кардиостимулация с устройство, което осигурява незабавно DDD пейсиране при рязко спадане на собствената сърдечна честота (rate-drop response), но не е правено сравнение с конвенционална двукухинна стимулация.

#### Индикации за кардиостимулация при пациенти с нерегистриран рефлексоген синкоп

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
<b>1) Синкоп на каротидния синус.</b> Пейсирането е показано при пациенти с доминиращо кардиоинхибиторен синдром на каротидния синус и рецидивиращ непредсказуем синкоп.	I	B	35 – 40
<b>2) Предизвикан от наклоняне кардиоинхибиторен синкоп.</b> Пейсирането може да е показано при пациенти с предизвикан от наклоняне кардиоинхибиторен отговор с чести, рецидивиращи, непредсказуеми синкопи, възраст >40 години и липса на ефект от алтернативна терапия.	IIb	B	20, 21, 24
<b>3) Предизвикан от наклоняне некардиоинхибиторен синкоп.</b> Сърдечната стимулация не е показана при липса на документиран кардиоинхибиторен рефлекс.	III	B	22, 23

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Рефернция(и), подкрепящи препоръката(и).

#### Избор на режим на пейсиране

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
<b>4) Синкоп на каротидния синус.</b> За пациенти със синдром на каротидния синус се предпочита двукухинно пейсиране.	I	B	41 – 43
<b>5) Предизвикан от наклоняне кардиоинхибиторен синкоп.</b> При пациенти с кардиоинхибиторен вазовагален синкоп се предпочита двукухинно пейсиране.	I	C	-
б) По-ниска честота и честотен хистерезис трябва да бъдат програмирани, за да се постигне запазване на естествения сърдечен ритъм и AV провеждане.	IIa	C	-

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Рефернция(и), подкрепящи препоръката(и).

### 2.4.3 Неизяснен синкоп (и припадък)

Причината за синкопа може да остане неизяснена в края на задълбочена диагностика, осъществена в съответствие с Препоръките за диагноза и лечение на синкопа на ESC от 2009 г.<sup>w25</sup>

#### Неизяснен синкоп и положителен аденозин-трифосфатен тест (Препоръка 1)

Ролята на аденозин-трифосфатния тест е противоречива. Три проучвания са показали липса на корелация между AV блок, предизвикан от аденозин-трифосфат и ЕКГ находката (регистрирана с ILR) по време на спонтанен синкоп.<sup>w76-w78</sup> Следователно ниската предсказваща стойност на теста не подкрепя приложението му като единствено диагностично средство за подбор на пациенти за кардиостимулация. Аденозин-трифосфатът, обаче, може да играе роля за оценка на пациенти с неизяснен рецидивиращ синкоп без или с краткотрайни продроми и без сърдечни и ЕКГ отклонения, при които може да се подозира идиопатичен пароксизмален AV блок.<sup>4</sup> В малко многоцентрово проучване върху 80 строго подобрани възрастни пациенти с неизяснен синкоп, които са дали положителен отговор към интравенозно инжектиране на болус от 20 mg аденозин-трифосфат, двукухинната кардиостимулация съществено е намалила синкопните рецидиви за две години от 69% в контролната до 23% в активната група.<sup>44</sup> Предвид горните съображения, тепърва трябва да бъде изяснено дали ефикасността на пейсирането се е дължала на отговора към аденозин-трифосфат или на други фактори (напр. подбора на пациенти). Поради несигурността относно механизма на ефикасността на кардиостимулацията, Работната група смята, че регистрирането на възможна брадиаритмия по време на спонтанен синкоп остава предпочитаният критерий за пейсиране.

#### Неизяснен синкоп (Препоръка 2)

При пациенти с неизяснен в края на задълбочената диагностична работа синкоп и без регистрирани проводни нарушения, липсата на основания и негативните резултати от едно малко контролирано проучване и от едно наблюдателно изследване дават съществени доказателства за неефикасността на кардиостимулацията.<sup>w79,w80</sup> Следователно терапията чрез имплантиране на РМ не се препоръчва, докато не се постигне точна диагноза.

#### Неизяснени припадъци (Препоръка 3)

Смята се, че 15–20% от неизяснените припадъци по същество са синкопални, и вероятно свързани с брадиаритмия; ретроградната амнезия, която е честа при възрастни лица с припадъци, е причина за погрешна интерпретация на инцидента. Въпреки това, в проведено рандомизирано двойно сляпо проучване,<sup>45</sup> кардиостимулацията се е оказала неефективна за предотвратяване на рецидивите при пациенти с неизяснени припадъци и свръхчувствителност на каротидния синус.

#### Клинични перспективи:

- При пациенти с рецидивиращи, неизяснени в края на стандартната диагностика, синкопи и припадъци трябва да се обмисли ILR мониториране с цел да се направи опит за регистриране на спонтанен рецидив, вместо да се предприеме емпирична кардиостимулация.

### Индикации за сърдечна стимулация при пациенти с неизяснен синкоп

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
<b>1) Неизяснен синкоп и положителен аденозин-трифосфатен тест.</b> Пейсирането може да бъде полезно за намаляване на рецидивите на синкопа.	IIb	B	4, 44
<b>2) Неизяснен синкоп.</b> Пейсирането не е показано при пациенти с неизяснен синкоп без данни за брадикардия и без проводни нарушения.	III	C	-
<b>3) Неизяснени припадъци.</b> Пейсирането не е показано при пациенти с неизяснени припадъци.	III	B	45

<sup>a</sup>Клас на препоръките

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост

<sup>c</sup>Референции, поскрепящи препоръките.

## 3. Индикации за сърдечна ресинхронизираща терапия

### 3.1. Епидемиология, прогноза и патофизиология на сърдечната недостатъчност, подходяща за сърдечна ресинхронизираща терапия

Приблизително 2% от възрастното население в развитите страни страдат от сърдечна недостатъчност (CH); повечето от тях са на възраст >70 години и около половината са с левокамерна фракция изтласкване (ЛКФИ) <50%.<sup>w81</sup> Около 1% от спешните хоспитализации при възрастните са главно по повод сърдечна недостатъчност, която допринася до допълнителни 4%, въпреки, че тези проценти може би са подценени поради различни интерпретации и дефиниции на диагнозата и случаите.<sup>w81</sup> В проучването EuroHeart Failure 36% от пациентите с изследвана левокамерна функция са имали ЛКФИ ≤ 35% и 41% от тях са имали продължителност на QRS комплекса ≥120 ms; 7% са имали десен бедрен блок, 34% са имали ляв бедрен блок или друго вълнокамерно проводно нарушение и 17% са имали QRS ≥150 ms.<sup>w82</sup> В регистъра Italian Network on CHF (IN-CHF), 1391 пациента (25%) са имали пълен ЛББ, 336 (6%) са имали пълен ДББ и 339 (6%) са имали други форми на нарушено вълнокамерно провеждане.<sup>w83</sup> Годишно новопоявил се ЛББ се наблюдава при около 10% от амбулаторните пациенти с левокамерна систолна дисфункция и хронична сърдечна недостатъчност.<sup>w84</sup>

На базата на настоящите критерии,<sup>w85</sup> само малка част от пациентите със CH (вероятно 5 – 10%) са индицирани за сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT), но все пак е значителен процент в общата популация. На базата на данните от две проучвания EuroHeart Failure и тяхната екстраполация към статистиката на дехоспитализираните



пациенти,<sup>w82,w86,w87</sup> се оценява, че около 400 пациенти на един милион население за година може да се окажат подходящи за CRT, или общо до 400,000 пациенти годишно за страните, членуващи в ESC.

### **Съотношение на пациентите със сърдечна недостатъчност, които към момента се лекуват чрез сърдечна ресинхронизираща терапия**

През 2011г, средната честота на имплантиране на устройства за CRT в страните от Западна и Централна Европа е била 140 устройства на милион население,<sup>w2</sup> от които 107 устройства са били CRT-D, 33 са били CRT-P. Изразено увеличение в честотата на имплантацията на устройства е било наблюдавано между 2005 и 2011 г. (Уеб Фигура 6, левия панел), което в съответствие между страните въпреки широките различия в абсолютните стойности (Уеб Фигура 6, десния панел), което в някои страни от Източна и Централна Източна Европа доближава 0.<sup>w88</sup>

### **Смъртност от сърдечна недостатъчност**

Прогнозата на сърдечната недостатъчност като цяло е лоша. Сред пациентите, хоспитализирани с прояви на сърдечна недостатъчност, едногодишната смъртност е около 20% от тези на възраст под 75 г. и над 40 % от тези на възраст над 75 г. независимо от съвременното фармакологично лечение.<sup>w87,w89</sup> Точна информация за прогнозата на амбулаторни пациенти със сърдечна недостатъчност липсва. Пациентите, участващи в клинични проучвания, като цяло са по-млади и с по-малко съпътстващи заболявания в сравнение с болничните случаи и следователно имат по-добра прогноза с годишна смъртност 5-10% в последните проучвания, дори и когато от протокола са били изключвани пациенти с много нисък риск.<sup>w90,w91</sup> Въпреки това, изглежда в последните 20 г. лечението води до изразено подобрене в прогнозата на пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Например, очакваната продължителност на живот при пациентите, включени в проучването Vasodilator in Heart Failure Trial V-HeFT – I (проучване, проведено през периода 1980 – 1985) е била едва 3.5 години в сравнение с над 8 години за пациенти на сходна възраст с умерена сърдечна недостатъчност, подложени на фармакологично лечение плюс CRT и включени в проучването CArdiac REsynchronization in Heart Failure (CARE – HF; проучване проведено за периода 2001 – 2009)<sup>46,w92,w93</sup>. Проучване на ESC е установило, че пациенти с имплантирано устройство за CRT са имали годишна смъртност под 10%.<sup>47</sup>

### **Прогноза в зависимост от морфологията на QRS комплекса**

Пациенти с широк QRS комплекс имат по-лоша прогноза, което може да се обясни само с по-ниска ЛКФИ.<sup>w82,w83,w94-w97</sup> В групата с имплантируем кардиовертер дефибрилатор (ICD) при проучването Multicenter Automatic Defibrillator Trial (MADIT), пациентите с нарушена вълна вълна проводимост, ДББ или ЛББ са имали смъртност съответно 4, 7 и 8%.<sup>48</sup>

### **Роля на предсърдното мъждене**

Предсърдното мъждене е най-честата аритмия при пациенти със СН. Проучването Euro Heart Failure установява, че до 45% от пациентите със СН са с интермитиращо или персистиращо предсърдно мъждене.<sup>w82</sup> Като цяло новопоявилото се предсърдно мъждене при пациенти, хоспитализирани по повод застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) е около 13%, в граници от 8– 36% в различните европейски ре-

гиони.<sup>w82,w86,w98</sup> При хроничната сърдечна недостатъчност разпространеността на предсърдно мъждене е директно свързана с тежестта на заболяването, като варира от 10 до 20% при леката до умерена сърдечна недостатъчност и до 50% при по-тежките случаи.<sup>w99</sup> Предсърдното мъждене е честа причина за влошаване на СН и усложнява лечението. Пароксизмите от предсърдно мъждене се свързват с по-лоша прогноза, но не е ясно дали след направените съответни корекции спрямо възрастта и съпътстващата патология пациентите с хронично предсърдно мъждене имат по-лоша прогноза в сравнение с тези в синусов ритъм.<sup>w100-w105</sup> Предсърдното мъждене може да бъде маркер за наличие на по-тежка патология. Повечето от пациентите толерират добре симптомите на предсърдното мъждене.

### **Патофизиология на сърдечната недостатъчност във връзка със сърдечната ресинхронизираща терапия**

Сърдечната дисинхрония е комплексна и мултифакторна. Удължаването на AV интервала забавя систоличната контракция, която затруднява ранното диастолично пълнене.<sup>w106</sup> Предсърдното налягане спада по време на предсърдната релаксация. Ако камерната контракция е забавена, ЛК диастолично налягане става по-високо от предсърдното и това води до диастолична митрална регургитация. Загубата на камерно преднатоварване води до намаляване на левокамерния контрактилитет по механизма на Starling. Забавянето, както в междукамерната, така и във вълна вълна камерната проводимост, води да несинхронизирана контракция на различните региони в лява камера (камерна дисинхрония), и така влошава сърдечната ефективност и намалява ударния обем и систоличното налягане. Лошо координираната функция на папиларните мускули може да доведе до влошаване на налична функционална митрална регургитация. Компрометираната сърдечна дейност води до допълнителна левокамерно ремоделиране.

Сърдечната ресинхронизираща терапия подпомага възстановяването на AV, между- и вълна вълна камерния синхрон и така чрез намаляване на сегментната дискинезия, на функционалната митрална регургитация, удължаването на левокамерното време на пълнене, намаляването на теледиастоличните и телесистоличните левокамерни обеми и налягания, задържа левокамерното ремоделиране и възстановява левокамерната функция.<sup>49,50,w107</sup> Главният механизъм, водещ до подобрене, вероятно е различен при различните пациенти, както и при един и същ пациент в различни периоди. Засега няма единствен критерий, който точно би предсказал отговора на конкретния пациент спрямо CRT, така че се приема, че механизъмът на постигане на подобрене е хетерогенен.<sup>w108,w109</sup>

## **Раздел 3.2. Пациенти в синусов ритъм**

### **3.2.1 Индикации са сърдечна ресинхронизираща терапия**

#### **3.2.1.1 Пациенти с III – IV функционален клас по New York Heart Association**

Множество рандомизирани и контролирани проучвания са представили убедителни доказателства както за краткотрайните, така и за дълготрайните благоприятни ефекти от CRT при пациенти с III функционален клас сърдечна недостатъчност по New York Heart Association (NYHA). Още първите рандомизирани проучвания са демонстрирали ползата от CRT по отношение симптомите, функционалния капацитет

и ЛК структура и функция.<sup>49,51-54</sup> Проучванията CARE-HF и Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) са оценили ефектите на CRT-P върху хоспитализациите по повод сърдечна недостатъчност и общата смъртност.<sup>55,56</sup> Скорошен метаанализ е показал, че при тези пациенти CRT подобрява симптоматиката, намалява общата смъртност с 22% (risk ratio 0.78, 95% CI 0.67 – 0.91) и хоспитализациите по повод сърдечна недостатъчност с 35% (risk ratio 0.65, 95% CI 0.50 – 0.86).<sup>57</sup> Доказателствата при пациенти със сърдечна недостатъчност IV клас по NYHA са ограничени поради малкия брой пациенти, включени в рандомизирани контролирани проучвания (от 7 до 15%). В подпроучване на COMPANION с 110 пациенти с клас IV, които не са били планирани за хоспитализация по повод сърдечна недостатъчност или тази хоспитализация не е била осъществена в последния месец (обозначени като амбулаторен клас IV), са показали съществено намаляване по отношение комбинираната крайна цел за времето до поява на смъртност или хоспитализация, но същевременно само тенденция към намаляване на обща смъртност или сърдечна недостатъчност. Таблица 10 обобщава основните контролирани рандомизирани проучвания, в които са били включени пациенти със симптоми на сърдечна недостатъчност III – IV функционален клас по NYHA, синусов ритъм, лоша ЛКФИ ( $\leq 35\%$ ) и удължен QRS интервал ( $\geq 120$  ms).

Удължаването на QRS интервала  $\geq 120$  ms е бил включващ критерий, използван при повечето проучвания. Анализирани на подгрупите чрез скорошен мета-анализ е оценен значението на продължителността на QRS комплекса върху ефикасността на CRT и е показал, че при пациенти със сърдечна недостатъчност III – IV функционален клас по NYHA, CRT съществено е намалил общата смъртност и хоспитализациите на пациенти с продължителност на QRS комплекса  $\geq 150$  ms (данните са взети от COMPANION и CARE-HF).<sup>58</sup> Степента на ефекта и неговата достоверност са намалявали при по-малка продължителност на QRS интервала. В допълнение, повечето пациенти включени в проучванията са имали морфология на ЛББ, която е била свързана с по-изразен благоприятен ефект в сравнение с тези без ЛББ (представени на Уеб Таблица 11).<sup>48,59,111</sup> Взаимовръзката между продължителността на QRS комплекса и морфологията му изисква допълнителни изследвания.

### 3.2.1.2 Пациенти с функционален клас I – II по New York Heart Association

Четири рандомизирани контролирани проучвания са показали, че CRT подобрява левокамерната функция и намалява общата смъртност и хоспитализациите при пациенти със симптоми на лека сърдечна недостатъчност (I – II клас NYHA), синусов ритъм, ЛКФИ  $\leq 30 - 40\%$  и продължителност на QRS комплекса  $\geq 120 - 130$  ms.<sup>50,60-62</sup> Въпреки това подобряването на функционалния клас и на качеството на живот сред рандомизирани в проучванията пациенти е било скромно и неубедително. Повечето включени пациенти са били със симптоми на сърдечна недостатъчност II клас по NYHA; само 15% от включените в проучванията Resynchronization reVerses Remodelling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) и 18% от тези в MADIT-CRT са били от I клас NYHA.<sup>50,61</sup> CRT не е намалила общата смъртност или смъртността поради сърдечна недостатъчност сред пациентите с I клас NYHA. Следователно препоръките се ограничават само до пациенти с II клас NYHA.

Анализите върху специфични подгрупи към проучванията MADIT-CRT, RAFT и проучването Resynchronization – Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Tria (RAFT) са показали, че пациенти с продължителност на QRS комплекса  $\geq 150$  ms са се повлияли най-добре от CRT.<sup>50,61,62</sup> Метаанализи, използващи обобщени данни от рандомизирани проучвания, са показали, че CRT е била ефективна при намаляване на нежеланите клинични събития при пациенти с изходна продължителност на QRS комплекса  $\geq 150$  ms и предполагат, че CRT вероятно не намалява тези събития при пациенти с QRS  $< 150$  ms.<sup>58</sup>

Анализите върху подгрупи от проучванията MADIT-CRT, RAFT и REVERSE,<sup>48,50,62,63</sup> базиращи се върху морфологията на QRS, и метаанализ на COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT и RAFT,<sup>64</sup> са предположили, че пациенти с пълен ЛББ (определени в Уеб Таблица 11) са показали по-голямо подобрене по отношение заболяемост/смъртност от CRT в сравнение с пациенти с неспецифични нарушения на вътрекамерната проводимост или с ДББ. Дали това важи и за ефекта върху смъртността е несигурно. Също така пациентите с ЛББ имат по-дълъг QRS комплекс и следователно анализът на морфологията може би се отнася именно за самата продължителност на QRS интервала. В частност проучването MADIT-CRT е показало, че при пациенти с ЛББ CRT-D е намалило риска от смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност с 53% в сравнение с имплантируем кардиовертер-дефибрилатор (ICD), докато пациентите без ЛББ не са получили клинично подобрене от CRT (статистически незначително повишен риск 24%).<sup>48</sup> С изключение на функционален клас I по NYHA, всички специфицирани подгрупи, базиращи се на възраст, продължителност на QRS комплекса  $\geq 150$  ms, LV обеми и ЛКФИ са показали съвместими резултати, които показват клинично подобрене от CRT-D в сравнение със самостоятелен ICD във всички подгрупи от пациенти с ЛББ (Уеб фигура 7). При пациентите без ЛББ няма доказателства за клинично подобрене от терапия с CRT-D, без значение каква субгрупа е била оценявана (Уеб фигура 7). Подобни резултати са били наблюдавани и в проучванията RAFT и REVERSE.<sup>62,63</sup> Въз основа на тези доказателства настоящите препоръки от клас I се ограничават само при пациенти с пълен ЛББ.

### Заклучения (Препоръки 1,2 и 3).

*Налице е убедително доказателство, че CRT намалява смъртността и хоспитализациите, подобрява сърдечната функция и структура при пациенти със симптоматична хронична сърдечна недостатъчност и оптимална медикаментозна терапия, тежко подтисната ЛКФИ ( $\leq 35\%$ ) пълен ЛББ. При такива пациенти CRT превъзхожда както самостоятелната оптимална медикаментозна терапия, така и самостоятелното лечение с ICD. При тези пациенти не се очаква промяна на нашите виждания по отношение оценените ефекти след проведени бъдещи проучвания.*

Липсват доказателства за съществена хетерогенност на ефекта върху заболяемостта или смъртността сред пациенти със сърдечна недостатъчност функционални класове II, III или амбулаторен IV по NYHA. Затова Работната група е съгласна да обедини Препоръките на ESC за сърдечна недостатъчност от 2012 г.<sup>w81</sup> и да предостави общ набор от препоръки за всички пациенти със симптоми на сърдечна недостатъчност без значение от функционалния клас по NYHA (II – IV).

**Таблица 10: Критерии за включване, дизайн, крайни точки и главни находки от рандомизирани клинични проучвания, оценяващи сърдечната ресинхронизираща терапия на сърдечна недостатъчност при пациенти в синусов ритъм**

Проучване (реф)	No.	Дизайн	NYHA	ЛКФИ	QRS	Първични крайни точки	Вторични крайни точки	Главни находки
MUSTIC-SR <sup>52</sup>	58	Единично сляпо, кръстосано рандомизирано CRT vs. OMT, 6 месеца	III	<35%	≥150	6MWD	NYHA клас, QoL, върхов VO <sub>2</sub> , ЛК обеми, МР, хоспитализации, смъртност	CRT-P подобрява 6MWD, NYHA клас, QoL, върховия VO <sub>2</sub> , намалява ЛК обеми и МР и намалява хоспитализациите
PATH-CHF <sup>51</sup>	41	Единично сляпо кръстосано рандомизирано RV vs. LV vs. BiV, 12 месеца	III-IV	NA	≥150	Върхово VO <sub>2</sub> , 6MWD	NYHA клас, QoL хоспитализации	CRT-P подобрява NYHA клас, QoL и 6MWD и намалява хоспитализациите
MIRACLE <sup>49</sup>	453	Двойно сляпо, рандомизирано CRT vs. OMT, 6 месеца	III-IV	≤35%	≥130	NYHA клас, 6MWD, QoL	Върхов VO <sub>2</sub> , ЛКТДР, ЛКФИ, МР, Клиничен комплекс отговор	CRT-P подобрява NYHA клас, QoL и 6MWD и намалява ЛКТДР, МР и увеличава ЛКФИ
MIRACLE-ICD <sup>54</sup>	369	Двойно сляпо, рандомизирано, CRT-D vs. ICD, 6 месеца	III-IV	≤35%	≥130	NYHA клас, 6MWD, QoL	Върхов VO <sub>2</sub> , ЛКТДР, ЛКФИ, МР, клиничен комплекс, отговор	CRT-D подобрява NYHA клас, QoL, върховия VO <sub>2</sub>
CONTAК-CD <sup>53</sup>	490	Двойно сляпо, рандомизирано CRT-D vs. ICD, 6 месеца	II-III-IV	≤35%	≥120	NYHA клас, 6MWD, QoL	ЛК обем, ЛКФИ комплекс от смъртност, VT/VF, хоспитализации	CRT-D подобрява 6MWD, NYHA клас, QoL, намалява ЛК обем и увеличава ЛКФИ
MIRACLE-ICD II <sup>60</sup>	186	Двойно сляпо, рандомизирано CRT-D vs. ICD, 6 месеца	II	≤35%	≥130	Върхов VO <sub>2</sub>	VE/VCO <sub>2</sub> , NYHA, QoL, 6MWD, ЛК обеми и ФИ, комплексна клинична крайна точка	CRT-D подобрява NYHA, VE/CO <sub>2</sub> и намалява ЛК обеми и подобрява ЛКФИ
COMPANION <sup>55</sup>	1520	Двойно сляпо, рандомизирано OMT vs. CRT-P/или vs. CRT-D, 15 месеца	III-IV	≤35%	≥120	Обща смъртност или хоспитализации	Обща смъртност, сърдечна смъртност	CRT-P и CRT-D намаляват общата смъртност и хоспитализациите
CARE-HF <sup>56</sup>	813	Двойно сляпо рандомизирано OMT vs. CRT-P 29.4 месеца	III-IV	≤35%	≥120	Обща смъртност или хоспитализации	Обща смъртност, NYHA клас, QoL	CRT-P намалява общата смъртност и хоспитализациите и подобрява NYHA класа и QoL
REVERSE <sup>61</sup>	610	Двойно сляпо рандомизирано CRT-ON vs. CRT-OFF, 12 месеца	I-II	≤40%	≥120	% влошаване по комплексни клинични критерии	ЛКТСО индекс, сърдечна недостатъчност, хоспитализации и обща смъртност	CRT-P/CRT-D не променят първичните крайни точки и не намаляват общата смъртност, но намаляват ЛКТСО и хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност
MADIT-CRT <sup>50</sup>	1820	Единично – сляпо, рандомизирано RT-D vs. ICD, 12 месеца	I-II	≤30%	≥130	Обща смъртност или хоспитализации по повод сърдечна недостатъчност	Обща смъртност и ЛКТСО	CRT-D намалява крайната точка „Хоспитализации по повод сърдечна недостатъчност“ или общата смъртност и ЛКТСО. CRT-D не намалява общата смъртност
RAFT <sup>62</sup>	1798	Двойно сляпо, рандомизирано CRT-D vs. ICD 40 месеца	II-III	≤30%	≥120	Обща смъртност или хоспитализации по повод сърдечна недостатъчност	Обща смъртност и сърдечно-съдова смъртност	CRT-D намалява общата смъртност или хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност. При III клас NYHA, само CRT-D намалява значимо общата смъртност

CARE-HF = Cardiac Resynchronization-Heart Failure; CONTAК-CD = CONTAК-Сърдечен Дефибрилатор; COMPANION = Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure; CRT-D=сърдечна ресинхронизираща терапия с дефибрилатор; CRT-P = сърдечна ресинхронизираща терапия с пейсейкър; ЛК = левокамерна; ЛКТДР = левокамерен теледиастолен размер; ЛКФИ = левокамерна фракция изтласкване; ЛКТСО = левокамерен телесистоличен обем; 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; МР = митрална регургитация; MUSTIC = Multisite Stimulation in Cardiomyopathies; No. = брой пациенти; NYHA = New York Heart Association; PATH-CHF = Pacing Therapies in Congestive Heart Failure trial; QoL = скор за качество на живот; RAFT= Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial; VE/VCO<sub>2</sub> = минутна вентилация/минутна продукция на въглероден диоксид; VF = камерно мъждене; VO<sub>2</sub> = кислороден обем; VT = камерна тахикардия; 6MWD = разстояние изминато за 6-минутно ходене.

При пациенти, които не покриват гореспоменатите критерии, доказателствата за ефективност са неубедителни и бъдещите проучвания вероятно ще повлияят нашите виждания, особено при пациенти с функционални класове I и IV по NYHA, както и при тези без морфология на ЛББ с продължителност на QRS комплекса < 150 ms.

Липсват доказателства за благоприятно повлияване на пациенти със сърдечна недостатъчност и QRS под 120 ms. В проучването Cardiac REsynchronization Therapy IN Patients with Heart Failure and Narrow QRS (RethinQ),<sup>65</sup> CRT не подобрява максималната кислородна консумация (първична крайна цел) или качеството на живот в подгрупата пациенти с QRS под 120 ms и ехокардиографски данни за дисинхрония. Проучването е било твърде кратко, за да могат да бъдат проследени заболяемостта и смъртността. Настоящото рандомизирано двойно-сляпо проучване Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure in Patients with a QRS Duration Lower Than 120 ms (LESSER-EARTH),<sup>66</sup> което е сравнявало включено срещу деактивирано устройство е било предварително преустановено поради липса на полза от съображения за безопасност след като са били рандомизирани 85 пациента. В действителност, CRT се е оказала свързана със значително намаляване на дистанцията, извървяна за 6 минутно ходене и с незначителна тенденция за увеличаване на хоспитализациите по повод сърдечна недостатъчност.

#### Ключови доказателства, подкрепящи препоръките:

- Относителната величина на ползата при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (II клас по NYHA), по отношение на смъртност, хоспитализации, сърдечна функция и структура е сходна с тази, наблюдавана при пациенти III клас по NYHA. Затова Работната група се съгласи да даде унифицирани препоръки за всички пациенти със

симптоми на сърдечна недостатъчност и с данни за тежко подтиснатата ЛКФИ.

- Доказателствата за препоръчване на CRT при пациенти с I клас по NYHA са неубедителни поради малки брой пациенти, включени в проучванията.
- Доказателствата за препоръчване на CRT при пациенти с IV клас по NYHA са неубедителни поради малко на брой пациенти, включени в проучванията. Въпреки това, всеки случай трябва да бъде индивидуално преценен, особено при пациентите с IV клас NYHA, които не са имали планови или извънпланови хоспитализации през последния месец (наречени „амбулаторен“ IV клас) с оглед намаляване на хоспитализациите и подобряване на симптоматиката.
- Морфологията на ЛББ (определена на Уеб Таблица 11) се изисква за препоръки от клас I. Под-анализи на рандомизирани клинични проучвания и метаанализи са показали, че благоприятен ефект се е получил при пациенти с типичен ЛББ.
- Под-анализи на рандомизирани клинични проучвания предполагат, че благоприятните ефекти на CRT по отношение заболяемостта и смъртността левокамерната функция вероятно са по-изразени при жени<sup>w112</sup> с неischemична кардиомиопатия при пациенти с продължителност на QRS > 150 ms (колкото по-дълъг комплекс, толкова по-добър ефект) (Фигура 8).<sup>w113</sup>
- Малкият брой пациенти със сърдечна недостатъчност и без ЛББ, включени в контролираните рандомизирани проучвания, не дава възможност за правене на сигурни заключения за имплантиране на CRT в тази подгрупа. Доказателствата за полза при пациенти без морфология на ЛББ са неубедителни, особено при пациенти с QRS < 150 ms и с I и II клас по NYHA II.

#### Величина на ползата след CRT

Най-висока  
(респондери)

По-широк, ляв бедрен блок, жени,  
неischemична кардиомиопатия

Мъже, с ischemична кардиомиопатия

Най-ниска  
(не-респондери)

По-тесен QRS, без ляв бедрен блок

**Фигура 8:** Клинични фактори, повлияващи вероятността за отговор спрямо CRT.



- ДББ често предполага по-тежко заболяване от ЛББ и като цяло се очаква при него да не се получи подобрение след CRT. За такива пациенти решението за имплантиране на CRT трябва да бъде индивидуално и базирано на клинични/образни критерии.
- Липсват доказателства за подобрение след CRT при пациенти с QRS<120 ms.

### Области на несъгласие с препоръките:

Дадените препоръки по отношение индикациите за CRT (виж по-долу и Фигура 8) отразяват мнението на мнозинството членове на Работната група, но не всички от тях са били съгласни. Няколко становища са се базирали на анализи на подгрупи от проучванията, които поставят много проблеми при интерпретацията (взаимовръзка между морфологията и продължителността на QRS комплекса, различия по отношение отговора към терапията в зависимост от пола, прогноза за ползите при пациенти с исхемия срещу неисхемични пациенти) или области на неяснота, които все още са обект на изследвания (възможна роля на ехографски установена дисинхрония при тесен QRS комплекс). Бъдещи проучвания може да променят нашите познания и препоръки.

#### 3.2.1.3 Подбор на пациенти: роля на образната диагностика за оценка на механичната дисинхрония като критерий за подбор на пациенти за сърдечна ресинхронизираща терапия.

Както при другите начини на лечение, така и при CRT съществува спектър на отговора. Малка част от пациентите получават леко или никакво подобрение след имплантация CRT, някои може да се влошат, въпреки че последното по-скоро се дължи на естествения ход на заболяването, а не на терапията. Също така е възможно връзката между подобряването на симптомите и прогнозата да не е сигурна. Образната диагностика може би ще бъде в състояние да идентифицира тези пациенти, които биха се повлияли благоприятно от CRT.<sup>w114,w115</sup> Поданализ на данни от проучването CARE-HF е показал, че междукамерното забавяне, (измерено като времева разлика между началото на пулмонарния и аортния кръвоток чрез пулсов Doppler спектрален запис)  $\geq 49.2$  ms е независим предиктор за отговор към CRT.<sup>w116</sup> Много наблюдателни проучвания са показали, че наличието на левокамерна дисинхрония е свързано с подобрен изход при пациенти, лекувани със CRT. Все пак тези резултати се оспорват от по-голямото мултицентрово и открито проучване (Predictors Of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) (PROSPECT), при което изследваните ехокардиографски параметри на сърдечната механична дисинхрония са показали малка полза при предсказването на отговора към CRT, дефиниран като комбиниран скор и намаляване с най-малко 15% на теледиастолния левокамерен обем. Последвалото подпроучване е показало, че степента на регрес в левокамерното ремодулирането е била свързана със степента на изходна междукамерна и вътре-левокамерна механична дисинхрония.<sup>w118</sup> След проучването PROSPECT са били оценявани и други методи за образна диагностика (ядрено магнитен резонанс, speckle tracking echocardiography, strain imaging) и получените параметри на левокамерна механична дисинхрония при няколко наблюдателни изследвания са показали, че те са независим предиктори на отговора спрямо CRT и на дългосрочната прогноза.<sup>w119-w123</sup> Реалната стойност на тези новаторски технологии тепърва ще бъде оценяван чрез рандомизирани проучвания.

### Клинични перспективи:

- Подборът на пациенти със сърдечна недостатъчност за CRT, базиран на левокамерна механична дисинхрония, оценена чрез методи на образната диагностика, е несигурен и следователно не би трябвало да се използва за критерии при имплантацията на CRT. Въпреки това, данни от няколко наблюдателни проучвания предполагат, че изходната левокамерна механична дисинхрония и получената непосредствената ресинхронизация след CRT са определящи за отговора към терапията и за дългосрочната прогноза.

### Индикации за сърдечна ресинхронизираща терапия при пациенти със синусов ритъм

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
<b>1) ЛББ с QRS комплекс &gt;150 ms.</b> CRT е препоръчана при пациенти с хронична СН и ЛКФИ $\leq$ 35%, които остават във функционален клас по NYHA II, III и амбулаторен IV въпреки адекватната медикаментозна терапия. <sup>d</sup>	I	A	48 – 64
<b>2) ЛББ с QRS комплекс 120-150 ms.</b> CRT е препоръчана при пациенти с хронична СН и ЛКФИ $\leq$ 35%, които остават във функционален клас по NYHA II, III и амбулаторен IV, въпреки адекватната медикаментозна терапия. <sup>d</sup>	I	B	48 – 64
<b>3) Без ЛББ с QRS комплекс &gt;150 ms.</b> CRT трябва да се обсъжда при пациенти с хронична СН и ЛКФИ $\leq$ 35%, които остават във функционален клас по NYHA II, III и амбулаторен IV въпреки адекватната медикаментозна терапия. <sup>d</sup>	IIa	B	48 – 64
<b>4) Без ЛББ с QRS комплекс 120-150 ms.</b> CRT може да се обсъжда при пациенти с хронична СН и ЛКФИ $\leq$ 35%, които остават във функционален клас по NYHA II, III и амбулаторен IV въпреки адекватната медикаментозна терапия. <sup>d</sup>	IIb	B	48 – 64
<b>5) CRT не се препоръчва при пациенти с хронична СН с QRS комплекс&lt;120 ms.</b>	III	B	65, 66

CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; СН = сърдечна недостатъчност; ЛББ = ляв бреден блок; ЛКФИ= левокамерна фракция на изтласкване; NYHA = New York Heart Association.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Референции, подкрепящи препоръките.

<sup>d</sup>Пациентите не трябва да бъдат подложени на интервенция при постъпването по повод остра декомпенсирана СН. При такива пациенти, според препоръките, медикаментозното лечение трябва да бъде оптимизирано и след стабилизиране, пациентът трябва да бъде разглеждан като амбулаторен. Трябва да се знае, че това не винаги е възможно.

### 3.2.2 Избор на режим на стимулация (и оптимизиране на сърдечната ресинхронизираща терапия)

Обичайният (стандартният) метод на CRT стимулацията се състои от едновременно (десно- и левокамерно) пейсиране със сензирано AV закъснение, програмирано за между 100 – 120 ms чрез левокамерен електрод, поставен в латералната или постеролатералната вена. Този метод е до голяма степен емпиричен и произлиза от патофизиологични съображения и от по-ранни клинични проучвания.<sup>55,56</sup> Оптимизирането на CRT цели намаляване на процента на нереспондерите. За това са проучвани четири големи области на интерес:

- как да се постигне бивентрикуларна стимулация максимално близо до 100% ;
- как да се подбере най-добрата позиция за левокамерния електрод;
- как да се програмира AV интервала с оглед постигане на максимален ефект от левопредсърдната контракция върху левокамерното пълнене (AV ресинхронизация); и
- как да се отстрани остатъчната левокамерна дисинхрония след едновременната двукамерна стимулация при избор на време на десно- и левокамерно пейсиране чрез оптимизиране на VV интервала (включително, ако е необходимо, само левокамерно пейсиране).

За оптимизиране на CRT по време на проследяване, което надхвърля обхвата на тези Указания, ние се обръщаме към настоящия Европейски и Американски документ за консенсус (European and American expert consensus document.)<sup>w124</sup>

#### Загуба на двукамерна стимулация (Препоръка 1)

Продължителната и ефективна бивентрикуларна стимулация е от съществено значение за постигане на максимални резултати от CRT. В настоящото проучване, включващо 1812 пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани със CRT, процентът на бивентрикуларна стимулация между 93 – 100% от камерните съкращения е бил свързан с 44% намаляване на крайната цел (обща смъртност и хоспитализация поради сърдечна недостатъчност), в сравнение с процент на бивентрикуларна стимулация между 0 – 92% (HR 0.56; P = 0.00001).<sup>67</sup> Тези резултати са потвърдени при 36 935 пациенти,<sup>68</sup> което показва, че максимално смъртността е намаляла при пациенти с бивентрикуларна стимулация надхвърляща 98% от всички камерни съкращения. В допълнение, в кръстосан анализ върху 80 768 пациенти,<sup>69</sup> 98% бивентрикуларна стимулация са били постигнати само при 59% пациентите. За пациентите с под 98% бивентрикуларна стимулация най-честата причина за загуба на камерна стимулация е било неподходящо програмираното удължено AV закъснение (при 34% от случаите), следвано от предсърдна тахикардия/мъждене (31% от случаите) и камерна екстрасистолия (17% от случаите). Това показва, че бивентрикуларна стимулация трябва да бъде максимално близо до 100%. Постигането на тази цел надхвърля обхвата на тези указания. Ние препоръчваме настоящия Европейски и Американски консенсус (European and American expert consensus document.)<sup>w124</sup>

#### Избиране на позиция на левокамерния електрод и ЛК срещу multisite стимулация (Препоръки 2 и 3)

Най-голямото забавяне в механичната контракция при пациенти със сърдечна недостатъчност и ЛББ най-често се случва в постеролатералната левокамерна зона, поради което

последната е предпочитано място за поставяне на левокамерния електрод. Поданализ към проучването COMPANION е показал, че поставянето на ЛК електрод в предната, латералната и задната зона дава сходно клинично подобрене и повишаване на преживяемостта.<sup>70</sup> Проучването REVERSE е показало, че латералната позиция на ЛК електрод се свързва с по-добри резултати по отношение обратно ремоделиране на лявата камера и отлага времето на настъпване на смъртта и до първата хоспитализация.<sup>71</sup> Данни, събрани от проучването MADIT-CRT са показали, че базална или mid-ventricular позиции на електрода, сравнени с апикалните позиции, предсказват по-добър дългосрочен резултат (дефиниран като намален брой хоспитализации поради сърдечна недостатъчност).<sup>72</sup> Тези резултати могат да бъдат обяснени с факта, че mid-ventricular и базалните сегменти се активират най-късно, когато пациентът е с втрекамерни проводни нарушения. При апикалната позиция ЛК електрод може да влезе в близки пространствени отношения с деснокамерния електрод с намалено разстояние между тях и така да попречи на ресинхронизацията.<sup>w125-w127</sup>

Въпреки това, няколко наблюдения са показали, че поставянето на ЛК електрод в местата на най-късно механично активиране, води до по-добър изход в сравнение със случайното позициониране. Индивидуални вариации в забавянето на проводимостта и наличието на интрамурален цикатрикс в прицелната за електрода зона може да повлияе крайния резултат.<sup>w128</sup> В проучването Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy (TARGET) са били рандомизирани 220 пациенти със сърдечна недостатъчност, при които позицията на ЛК електрод не е била апикална и е съвпадала с най-късно активирани зони (оценена чрез speckle tracking echocardiography) или е била в стандартно положение.<sup>73</sup> Групата пациенти, при които ЛК електрод е бил поставен в най-късно активирани зони са показали по-високо ехокардиографски оценено подобрене за 6 месечен период на проследяване (70 спрямо 55%; P = 0.031), повече клинично оценени респондери и по-ниска честота на смърт поради всякакви причини и брой хоспитализации поради сърдечна недостатъчност (log-rank P = 0.0031).

По отношение на multisite ЛК пейсиране, едно малко проучване, включващо 14 пациенти с III – IV клас по NYHA, синусов ритъм и ЛББ, е показало, че пейсирането с два ЛК електрода предлага повече хемодинамично благоприятни ефекти в сравнение с пейсирането с един ЛК електрод.<sup>w129</sup> Две малки контролирани проучвания са показали сходни хемодинамично благоприятни ефекти.<sup>w130,w131</sup> Необходими са допълнителни по-мощни рандомизирани проучвания с продължителен период на клинично проследяване за определяне на действителната стойност на този начин на стимулация. Подобно на това, ендокардното пласиране на ЛК електрод е демонстрирало по-хомогенна камерна ресинхронизация и по-голямо краткосрочно и средносрочно подобрене на ЛК функция.<sup>w132</sup> Все пак, преди да се препоръчва такъв начин на стимулация, е уместно да бъдат решени всички евентуални тромбоемболични или инфекциозни усложнения. Провеждани в момента рандомизирани проучвания ще представят бъдещи доказателства в тази насока.

#### Оптимизиране на устройствата за сърдечна ресинхронизация

Обсервационни изследвания са идентифицирали субоптимално програмиране на AV и/или VV забавяне като оп-

ределящи фактори за лош отговор към CRT.<sup>w133</sup> Малко рандомизирано проучване и обсервационни проучвания са показали съществено подобрение по отношение симптомите на сърдечна недостатъчност след оптимизиране на AV и VV закъснение,<sup>74,75,w134-w143</sup> особено при исхемично обусловената сърдечна недостатъчност.<sup>w144</sup> Тези находки не са били потвърдени от резултатите от по-мощни мултицентрови проучвания,<sup>76-83</sup> които предполагат, че в сравнение с фиксираното 100 – 120 ms AV забавяне и едновременното десно- и левокамерно пейсиране, рутинното оптимизиране на AV и VV закъснение има ограничен ефект върху клиничните и ехокардиографски показатели на пациентите, подложени на CRT (Уеб Таблица 12). Подборът на пациенти, процедурите и използваните методологии (алгоритми на устройствата, ЕКГ или ехокардиография) при проучванията не са били еднакви и затова не могат да се направят сигурни заключения. Следователно настоящите доказателства не подкрепят рутинната AV и VV оптимизация при всички пациенти, подложени на CRT.

Въпреки това, при нереспондерите към CRT, при пациентите с исхемична болест на сърцето или поставени на предсърдна стимулация, може да се препоръча преоценка на AV и VV забавяне с оглед постигане на корекция на неоптималните настройки на устройството (Уеб Фигура 9). Предложени са няколко метода за оптимизиране на AV и VV закъснение

(Таблица 13).<sup>74-83</sup> Тези методи могат да бъдат класифицирани в две големи групи: базирани на ехокардиографски или базирани на не-ехографски методи. В проучванията SMARTDelay Determined AV Optimization: a Comparison with Other AV Delay Methods Used in Cardiac Resynchronization Therapy (SMART-AV),<sup>79</sup> Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM)<sup>76</sup> и Adaptive CRT<sup>81</sup> не са били установени ясни разлики между автоматичните ЕКГ алгоритми и ехокардиографски оптимизираната CRT.

**Бивентрикуларна стимулация срещу самостоятелна левокамерна стимулация**

Бивентрикуларна стимулация е най-честият начин за осъществяване на CRT. Въпреки това няколко проучвания са показали не по-малкото значение на самостоятелното левокамерно пейсиране. Проучването The Bi vs. Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) е рандомизирало на бивентрикуларно или левокамерно пейсиране 69 пациенти със сърдечна недостатъчност II – IV функционален клас по NYHA, продължителност на QRS комплекса  $\geq 130$  ms, ЛББ и ЛКФИ  $\leq 35\%$ , които са покрили изискванията за имплантиране на кардиовертер дефибрилатор (ICD).<sup>84</sup> След 12 месеца проследяване при сравнението с бивентрикуларното пейсиране самостоятелното левокамерно стимулиране е довело до подобно подобрение по

**Таблица 13: Обобщение на настоящите доказателства за оптимизиране на CRT**

Параметър	Стандарт (настояща практика)	CRT оптимизиране	Допълнителни клинични ползи (сравнено със стандарта)	Референции
Позиция на ЛК електрод	Постеролатерална	Избягвайте апикалната Прицелна най-късно активирана зона	Вероятна полза (по-малко хоспитализации поради СН) Вероятна полза (повече респондери към CRT и по-малко хоспитализации поради СН)	70–72 73
AV забавяне	Фиксиран емпирично I AV интервал 120 ms (диапазон 100–120 ms)	Ехо-Doppler: максимално кратко AV забавяне без скъсяване на А-вълната (метод на Ritter) или промяна на ЛК систолна функция	Несигурно или леко (положителни са едно малко РКП и няколко обсервационни проучвания)	74
		Базирани на устройството алгоритъм (SmartDelay, QuickOpt)	Несигурно (две РКП са отрицателни)	76, 79
VV забавяне	Едновременно BiV	Ехо: остатъчна ЛК дисинхрония	Несигурно или леко (едно РКП е показало леко подобрение)	77
		Ехо-Doppler: най-големия ударен обем	Несигурно (едно РКП отрицателно, едно контролно положително)	78, 80
		ECG: най-тесния левокамерно пейсиран QRS; разлика между BiV QRS от преди пейсирането	Неизвестно (няма сравнително проучване)	75
		Базирани на устройството алгоритми (Expert-Ease, Quick-Opt, Върхово ендокардно усилване)	Несигурно (три РКП отрицателни)	76, 82, 83
ЛК самостоятелно пейсиране	Едновременно BiV	Няма налични.	Не-долен	84–88

AV = атриовентрикуларен; BiV = двукамерен; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; TDI = изобразяване чрез тъканен Doppler; СН = сърдечна недостатъчност; ЛК = левокамерен; п.а. = няма наличен; РКП = рандомизирано контролирано проучване; VV = междукламерно забавяне.

отношение клиничния статус, функционалния капацитет, левокамерните размери. Тези резултати били потвърдени от настоящото проучване Biventricular vs. LEFT Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT) HF, при което били рандомизирани 176 пациенти с имплантирана CRT-D с бивентрикулярно или ЛК пейсиране.<sup>85</sup> Мета-анализ на сборните данни, събрани от 574 пациенти е показал, че ЛК пейсиране е довело до подобно на бивентрикулярно пейсиране подобрене по отношение разстоянието, изминато за 6 минутно ходене, качеството на живот, функционалния клас по NYHA и максималната кислородна консумация. Въпреки това по отношение ехокардиографските крайни точки при бивентрикулярната стимулация е имало тенденция за по-голямо повишаване на ЛКФИ и намаляване на левокамерните обеми.<sup>86</sup> Резултатите от мулти-центровото двойно сляпо кръстосано проучване Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure in Patients with a QRS Duration GREATER Than 120 ms (GREATER- EARTH) показали, че ЛК пейсиране е било сходно с бивентрикулярното по отношение подобреното на функционалния капацитет, левокамерните функция и обеми и ниво на N- терминалния рго-В тип натрийуретичния пептид в кръвообращението.<sup>87</sup> Нещо повече, съответно 21% и 17% от пациентите, които не са се подобрили клинично или ехокардиографски от бивентрикулярното пейсиране, са отговорили на левокамерния начин на пейсиране. Накрая, скоросен мета-анализ на пет рандомизирани проучвания, включили общо 372 пациента, рандомизирани на бивентрикулярно пейсиране срещу 258 на самостоятелно левокамерно пейсиране, е показал, че при пациенти с умерена към тежка сърдечна недостатъчност двата начина на стимулация не са показали разлика по отношение смъртност/сърдечна трансплантация или необходимостта от хоспитализация.<sup>88</sup>

#### Клинични перспективи:

- Обичайният (стандартен) начин на ресинхронизираща терапия (CRT) се състои от едновременно бивентрикулярно стимулиране (десно- и левокамерно) с фиксирано AV закъснение 100 – 120 ms с ЛК електрод поставен по възможност в постеролатералната вена. Тази практика е до голяма степен емпирична. Въпреки това оптимизираното AV и VV закъснение има ограничен ефект върху клинично или ехокардиографски оценен изход при пациентите със CRT. Настоящи доказателства не подкрепят убедително рутинното приложение на оптимизираното AV и VV закъснение.
- Самостоятелно левокамерно пейсиране при независими от пейсмейкър пациенти изглежда има не по-малко значение от бивентрикулярната стимулация по отношение качеството на живот, функционалния капацитет и обратното ЛК ремоделиране и може да се обмисли с оглед намаляване на цената и опростяване на процедурата, както и за удължаване на живота на устройството. Самостоятелното ЛК стимулиране изглежда особено привлекателно за деца и юноши (виж секция 4.3).
- Необходими са допълнителни проучвания за преценка на реалната стойност на multisite левокамерно стимулиране.

### Избор на начин на пейсиране (оптимизиране на сърдечната ресинхронизираща терапия

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
1) Целта на сърдечната ресинхронизираща терапия трябва да бъде постигането на двукамерно пейсиране максимално близо до 100%, тъй като ползата и намаляването на хоспитализациите са тясно свързани с увеличаване на двукамерно пейсиране.	IIa	B	67–69
2) Апикалната позиция на ЛК електрод трябва по възможност да се избягва.	IIa	B	70–72
3) Пласирането на ЛК електрод трябва да бъде прицелено в най-късно активирания ЛК сегмент.	IIb	B	73

CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; ЛК = левокамерно.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Референции, подкрепящи препоръките.

## Раздел 3.3. Пациенти с предсърдно мъждене

В този документ ще се разглеждат само пациенти с перманентно предсърдно мъждене или с продължителни периоди на такова. За другите форми на предсърдно мъждене (пароксизмално) се обърнете към Препоръките за лечение на предсърдно мъждене на ESC от 2010 г.<sup>w145</sup> CRT влиза в съображение при две групи пациенти с предсърдно мъждене (ПМ): (I) ПМ при пациенти с умерена към тежка сърдечна недостатъчност с хемодинамични индикации за CRT и (II) пациенти с висока камерна честота и сърдечна недостатъчност или ЛК дисфункция, налагащи стратегия за контрол на честотата чрез аблация на AV възела.

### 3.3.1 Пациенти със сърдечна недостатъчност, широк QRS комплекс и намалена фракция изтласкване

Въпреки липсата на доказателства от рандомизирани и контролирани проучвания, при които са били включени само 200 пациенти с перманентно ПМ,<sup>89,90</sup> 23% от пациентите, които са били на CRT са с ПМ в Европейския регистър за клинична практика и вероятно техният брой е по-голям.<sup>w146,w147</sup> Пациентите с ПМ се различават от тези в синусов ритъм по това, че техният камерен отговор е неправилен и обикновено са с по-висока камерна честота. Левокамерната дисфункция при някои пациенти с ПМ може да е резултат от процес на тахикардиомиопатия, при други лошата левокамерна функция е вследствие на продължително ПМ; и двете състояния могат да се подобрят след овладяване на сърдечната честота чрез аблация на AV възела.<sup>w148-w150</sup> Накрая, в сравнение с пациентите в синусов ритъм, тези с ПМ са като цяло по-стари, с повече съпътстващи заболявания и оттук и с по-лоша прогноза, което е отразено в резултатите от сравнението между ефекта на CRT върху тези две групи.<sup>91,92</sup> Като резервен



вариант ICD може да бъде обмислян при пациенти с висок риск от внезапна смърт (виж секция 3.5).

**Сърдечна недостатъчност, QRS  $\geq$ 120 ms и фракция изтласкване  $\leq$ 35% (Препоръки 1A и 1B)**

Единственото проспективно и рандомизирано проучване, действително насочено към пациенти с перманентно ПМ и тежка сърдечна недостатъчност е MULTIsite STimulation In Cardiomyopathies (MUSTIC).<sup>90,93</sup> Резултатите са били неутрални по отношение на intention to treat анализа, а предварителният анализ, който е включвал само пациенти с бивентрикуларно пейсиране с процент на стимулация над 85% е показал леко, но статистически значимо подобрене във функционалния статус след 6 месечен и едногодишен период на проследяване.<sup>90,93</sup> В проучването Ablate and Pace in Atrial Fibrillation (APAF),<sup>89</sup> първичните показания за CRT са били индикации за аблация на AV възела; в подгрупите от пациенти с ниска ЛКФИ, NYHA клас  $\geq$ III и QRS  $\geq$ 120 ms CRT съществено е намаляла първичната крайна цел, включваща смърт поради сърдечна недостатъчност, хоспитализации поради сърдечна недостатъчност или влошаването ѝ, а същевременно е оказала и благоприятен ефект върху обратното ремоделиране на лявата камера. Подобни находки са били наблюдавани и при проучването Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation (PAVE).<sup>94</sup> С оглед компенсирането на недостатъчните рандомизирани контролирани проучвания са направени няколко мета-анализа, сравняващи резултатите от CRT при пациенти с умерена към тежка сърдечна недостатъчност при синусов ритъм с такива с ПМ.<sup>91,92,95</sup> Като цяло, тези проучвания са показали, че при пациенти с ПМ подобрието в ЛКФИ а било сходно или дори по-голямо, но подобрието по отношение функционалния клас по NYHA, тестът с ходене 6 min или качеството на живот е било значително по-малко. Wilton et al.,<sup>92</sup> в мета-анализ, включващ 7495 пациенти от 33 обсервационни проучвания с 22.5% пациенти с ПМ, е установил, че смъртността поради всякакви причини при пациентите с ПМ е била по-висока от тази при пациенти в синусов ритъм (10.8 срещу 7.1% годишно;  $P = 0.001$ ). Рискът от липса на отговор спрямо CRT е бил по-висок при пациенти с ПМ (34.5 срещу 26.7%;  $P = 0.01$ ) и наличието на ПМ е било свързано с по-малко подобрене в качеството на живот, изминатото за 6 минутно ходене разстояние и левокамерния теледиастоличен обем. В проучването RAFT,<sup>62</sup> включващо пациенти с II клас по NYHA с ПМ при 15% от всички; CRT се е оказало по-неефективно при пациенти с ПМ в сравнение с тези в синусов ритъм по отношение намаляване на крайната цел за смъртност или хоспитализации поради сърдечна недостатъчност, но резултатът е бил несигнификантен. Във всички тези проучвания сравнението е било затруднено поради трудността за получаване на адекватно бивентрикуларно пейсиране при пациентите с ПМ.

В действителност основният фактор, определящ успеха на CRT, е процентът на ефективно бивентрикуларно пейсиране. Данни от големите регистри са показали, че високият процент на бивентрикуларно пейсиране ( $\geq 99\%$ ) е основна предпоставка за успешна CRT и че ПМ е съществена причина за загубата му (виж също секция 3.2.2).<sup>67-69</sup> Неуспехът на CRT се свързва с новопоявило се ПМ по време на периода на проследяване.<sup>w151,w152</sup> Отделен аспект на пациентите с ПМ е това, че ПМ с висока и неравномерна камерна честота интерферира с адекватното бивентрикуларно пейсиране. Конкурирайки се с комплексите при ПМ чрез създаване на

спонтанни слети или псевдо слети съкращения се получава намаление на действителното бивентрикуларно захващане. Задължителен е внимателен анализ на ЕКГ като в някои случаи Holter записът може да бъде от полза за оценяване на пълнотата на двукамерното захващане и с оглед изключването на псевдо сливане на нативен QRS с бивентрикуларен пейсинг, което погрешно може да бъде възприето като пейсмейкъррови комплекси.<sup>96</sup> При повечето пациенти с ПМ и запазена AV проводимост адекватна бивентрикуларна стимулация може да се получи само след аблация на AV възела, която някои автори изискват като рутинна практика при такива болни. Важно е да се подчертае, че аблацията на AV възела е била много вариабилна при различните проучвания – от 15%<sup>97</sup> до 100%.<sup>90</sup> Решението за осъществяването ѝ е все още дискусабилно, но повечето проучвания показват наличен благоприятен ефект чрез повишаване на ефективността на CRT.<sup>98-102</sup> В тези проучвания пациентите с ПМ и без аблация на AV възела са показали по-лош отговор към CRT в сравнение с тези в синусов ритъм или с осъществена аблация на AV възела. В едно мащабно проспективно обсервационно изследване, Gasparini et al. са показали, че по време на продължително проследяване комбинацията от CRT с аблация на AV възела предлага подобрене на ЛК функция и функционалния капацитет (със същата степен както и при пациентите в синусов ритъм).<sup>101</sup> Обратно, пациентите без извършена аблация на AV възела са показали по-лоши резултати. В скорошен систематичен анализ,<sup>99</sup> CRT и аблацията на AV възела е била свързана със съществено намаляване на общата смъртност (отношение на риска 0.42) и сърдечно-съдовата смъртност (отношение на риска 0.44) и подобрене на функционалния клас по NYHA (отношение на риска 0.52), в сравнение със CRT без аблация на AV възела. Обратно, други проучвания,<sup>97,103-105</sup> които са показали сходно подобрене при синусов ритъм и ПМ, поддържат началната консервативна стратегия при пациенти с ПМ чрез оптимизиране на медикаментозната терапия и програмиране на устройството за CRT с оглед постигане на по-висок процент на камерната стимулация и така аблацията на AV възела се оставя само за пациенти, при които не може да се получи добър контрол на камерната честота.

В заключение, рутинната аблация на AV възела осигурява адекватна двукамерна стимулация при пациенти с ПМ (Фигура 10). Потенциалните ползи обаче би трябвало да се претеглят спрямо риска от създаване на зависимост от кардиостимулатора. Аблацията на AV възела може да бъде осъществена по време на имплантиране на устройството за CRT или няколко седмици по-късно.

*Въпреки неубедителните доказателства—поради недостатъчните мащабни рандомизирани проучвания – преобладаващото мнение на специалистите е в полза на благоприятния ефект от CRT при пациенти с ПМ със същите индикации, както и на тези в синусов ритъм. Приема се, че аблацията на AV възела е подходяща за пациенти с недостатъчно (<99%) бивентрикуларно захващане. Липсват данни за пациенти с II клас NYHA.*

Тези съображения потвърждават осъвременяването на препоръките на Указанията на ESC за сърдечна недостатъчност от 2012 г. от клас IIb до клас IIa.<sup>w81</sup> В момента се изисква пълно бивентрикуларно захващане (или фармакологично, или чрез аблация на AV възела) като качествен стандарт в практиката.

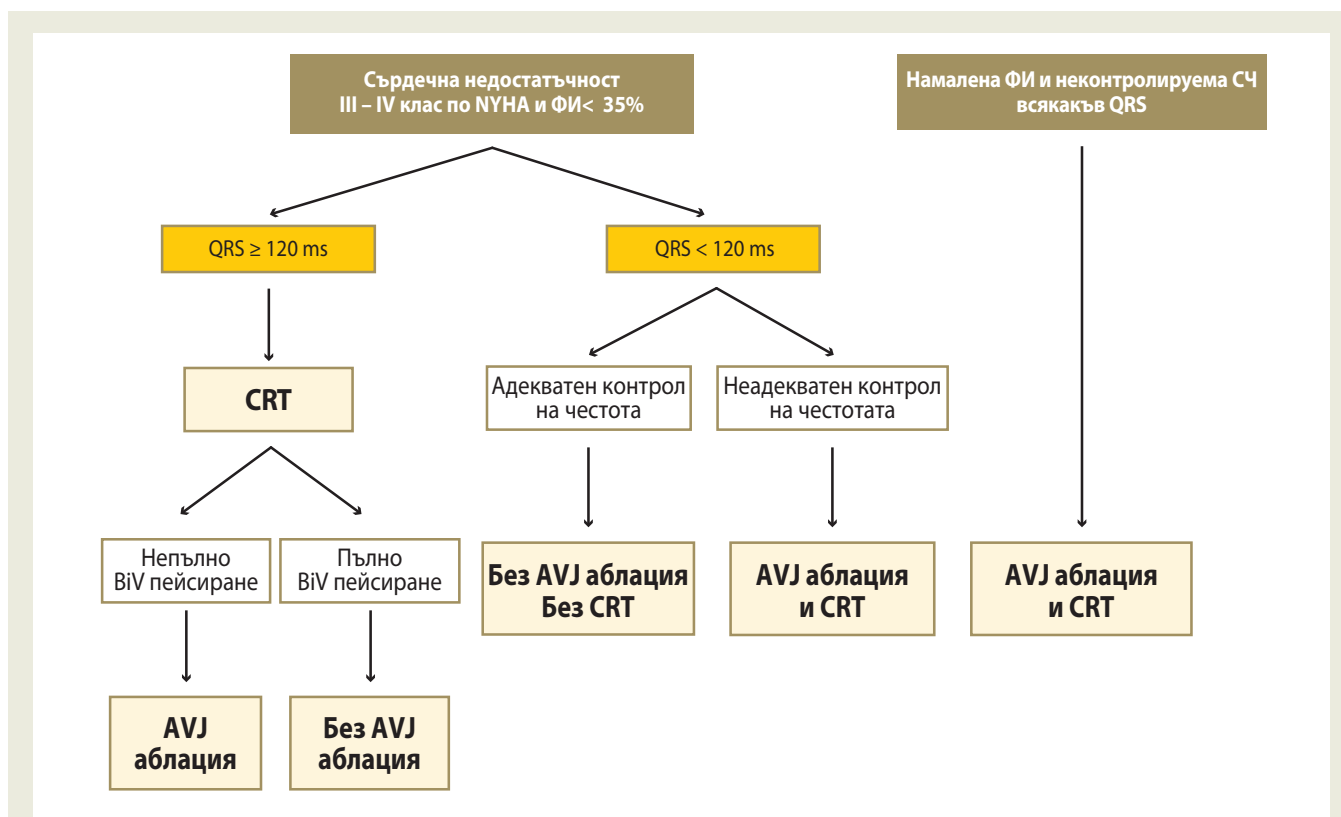
Някои специалисти обръщат внимание на оскъдните доказателства от рандомизирани проучвания за ползата от CRT при пациенти с ПМ и считат, че прекалено много внимание се обръща на теорията, че главният механизъм на CRT е двукамерната стимулация. Голяма част от ползите от CRT може да се дължи по-скоро на атриовентрикуларната, а не толкова на бивентрикуларната стимулация, като в тези случаи CRT може да се окаже по-малко ефективна или напълно неефективна при пациенти с ПМ докато не се осъществи AV стимулация. Показаните данни за наличие или липса на ефект от CRT при пациенти с ПМ може да доведат до нови възгледи относно механизмите на ефект на CRT.

### 3.3.2 Пациенти с неконтролирана сърдечна честота, които са кандидати за аблация на AV възела

Аблацията на AV възела и постоянната кардиостимулация от върха на дясната камера предлага високо ефективен контрол на камерната честота при ПМ и подобрение на симптомите при определени пациенти.<sup>w148-w150,w153-w155</sup> Въпреки това, като недостатък може да се окаже предизвиканата при около 50% от пациентите левокамерна дисинхрония,<sup>w156</sup> която може да доведе до влошаване на симптомите на сърдечна недостатъчност. CRT може да предотврати възможната ЛК дисинхрония, предизвикана от деснокамерното пейсиране и така се явява като обещаващ подход към пациенти, подходящи за аблация на AV възела поради ПМ с висока камерна честота.

### Индикации за сърдечна ресинхронизираща терапия (Препоръка 2)

Проучванията PAVE,<sup>94</sup> Optimal Pacing SITE (OPSITE)<sup>106</sup> and AV Node Ablation with CLS and CRT Pacing Therapies for Treatment of AF (AVAIL CLS/CRT)<sup>105</sup> са показали, че в сравнение с деснокамерното пейсиране при пациенти с ПМ и аблация на AV възела и различни степени на ЛК дисфункция CRT упражнява скромни, но съществени ефекти върху качеството на живот, функционалния клас по NYHA и ЛКФИ. Мултицентровото рандомизирано проспективно проучване APAF е включило 186 пациенти, при които е било имплантирано CRT устройство или устройство за деснокамерно пейсиране, последвано от аблация на AV възела.<sup>89</sup> По време на среден период на проследяване 20 месеца CRT съществено е понижавала стойността на комбинирания показател (смъртност от сърдечна недостатъчност, хоспитализации поради сърдечна недостатъчност или влошаване на сърдечната недостатъчност) с 63% при всички включени. В сравнение с групата с ДК пейсиране, респондерите се увеличили от 63 на 83% ( $P = 0.003$ ).<sup>107</sup> При 46 пациенти (25% от всички) с ФИ  $\leq 35\%$ , NYHA клас  $\geq III$  и QRS комплекс  $\geq 120$ , отговарящи на изискванията на указанията, благоприятните ефекти от CRT съответствали на тези, наблюдавани при други 140 пациенти (75% от всички), които не са отговорили на изискванията ( $HR = 0.32$  и  $0.41$ , съответно спрямо ДК пейсиране).



**Фигура 10:** Индикации за аблация на AV съединението (AVJ) при пациенти със симптоматично постоянно предсърдно мъждене (ПМ) и оптимална фармакологична терапия BiV = бивентрикуларно; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; ФИ = фракция изтласкване; СЧ = сърдечна честота; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; NYHA = New York Heart Association.

### Индикации за сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT) при пациенти с постоянно предсъдно мъждене (ПМ)

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
<b>1) Пациенти с СН, широк QRS комплекс и намалена ЛКФИ:</b> <b>1А)</b> CRT влиза в съображения при пациенти с хронична СН, органичен QRS $\geq 120$ ms и ЛКФИ $\leq 35\%$ , които остават в III или амбулаторет IV функционален клас NYHA въпреки адекватната медикаментозна терапия, двукамерното пейсиране трябва да бъде максимално близо до 100%.	IIa	B	62, 89–95
<b>1В)</b> При непълно двукамерно пейсиране трябва да се добави аблация на AV възела.	IIa	B	67–69, 90, 96–105
<b>2) Пациенти с неконтролирана сърдечна честота, които са кандидати за аблация на AV възела.</b> Пласирането на ЛК електрод трябва да бъде прицелено в най-късно активирания ЛК сегмент.	IIa	B	89, 94, 105–107

AV = атриовентрикуларен; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; СН = сърдечна недостатъчност ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор ЛКФИ = ЛК фракция изтласкване;

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Референции, подкрепящи препоръките.

<sup>d</sup>Пациентите не трябва да бъдат подложени на имплантация при хоспитализация за остра декомпенсирана СН. За тези пациенти указанията препоръчват оптимизирано медикаментозно лечение и пациентите би трябвало да се третират като амбулаторни след постигнато стабилизиране. Трябва да се отбележи, че това не винаги и възможно.

Малки рандомизирани проучвания дават доказателство, че при пациенти с редуцирана ФИ, подходящи за аблация на AV възела за контролиране на камерната честота CRT стимулацията дава допълнителна полза по отношение намаляване на броя хоспитализации и подобряване качеството на живот. Все пак нивото на доказателственост е ниско и между специалистите съществуват противоречия. Оправдано е провеждане на рандомизирани контролирани проучвания.

Налице е неубедително доказателство за превъзходство на CRT спрямо ДК пейсиране при пациенти със запазена систолична функция.

Гледано в перспектива, необходими са мащабни рандомизирани контролирани проучвания за оценяване на ефикасността на CRT по отношение заболеваемостта и смъртността при пациенти с постоянно или продължително ПМ. Тези проучвания трябва да сравнят CRT в комбинация с медикаментозно лечение и предложената CRT с аблация на AV възела, която трябва да бъде преценена като потенциална бъдеща терапия.<sup>w157,w158</sup>

### 3.4. Пациенти със сърдечна недостатъчност и индикации за конвенционален кардиостимулатор

Пациентите с конвенционален пейсмейкър, развили сърдечна недостатъчност и преминали от VVI или DDD към CRT устройства представляват съществена част от общия брой пациенти с имплантирано CRT устройство, 23 – 28% според различните регистри.<sup>108,w146</sup> De novo индикациите за CRT при пациенти с конвенционална брадикардия са спорен въпрос. Обратно на настоящите Препоръки на ESC за сърдечна недостатъчност от 2012 г.,<sup>w81</sup> се разглеждат някои отделни препоръки, отнасящи се до тези две ситуации.

#### 3.4.1 Пациенти с индикации за преминаване от конвенционален кардиостимулатор или имплантируем кардиовертер дефибрилатор към устройства за сърдечна ресинхронизираща терапия

Предидни проучвания ясно са показали, че апикалното деснокамерно пейсиране може да окаже вреден ефект върху сърдечната структура и функция.<sup>w156,w159</sup> Нещо повече, различни клинични проучвания са показали, че съществува положителна корелация между честотата на ДК пейсиране и появата на странични реакции.<sup>17,w160-w162</sup>

#### Upgrade от конвенционален кардиостимулатор или имплантируем кардиовертер дефибрилатор (Препоръка 1)

Допълнителният ефект от биветрикуларната стимулация трябва да бъде обсъден при пациенти, при които се налага постоянна или честа ДК стимулация поради брадикардия и които имат симптоматична сърдечна недостатъчност и ниска ЛКФИ. Въпреки, че в момента няма мащабни проспективни рандомизирани проучвания, специално насочени към проблема за преминаване към CRT, резултатите от четири малки рандомизирани проучвания са окуражаващи (Table 14).<sup>108-111</sup> Всичките са били кръстосани и според дизайна CRT за период 2 – 6 месеца е бил сравнен с ДК пейсиране за същия срок. Пациентите са имали конвенционални брадикардни индикации (най-често перманентен AV блок), симптоми на тежка сърдечна недостатъчност (най-често III или IV клас по NYHA) и подтисната ФИ (най-често под 40%). По време на проучването пациентите на CRT са показали подобрене в субективната симптоматика, по-малко хоспитализации и подобрена сърдечна функция в сравнение с тези на ДК стимулация.

Споменатите по-горе резултати съвпадат с тези, получени при седем малки обсервационни проучвания,<sup>112-118</sup> при които пациентите са преминали към CRT поради влошаване на симптомите на тежка сърдечна недостатъчност и влошаване на сърдечната функция няколко месеца или години след ДК пейсиране поради брадикардия (Таблица 14). По време на преминаването към CRT почти всички пациенти са били с III или IV клас по NYHA и са имали EF  $< 35\%$ . В сравнение с периода преди преминаване към CRT, по време на последващия период на проследяване за 1 – 20 месеца тези пациенти са показали съществено субективно клинично подобрене, имали са по-малко хоспитализации и са показали подобрена сърдечна функция.

Накрая, пет проучвания са сравнявали клиничния изход при пациенти, преминали към CRT спрямо такива, които са били с de novo имплантиране на CRT устройство по повод

**Таблица 14: Обобщени доказателства за преминаване от конвенционален пейсмейкър или имплантируем кардиовертер дефибрилатор към устройство за сърдечна ресинхронизираща терапия**

Проучвания	Брой пациенти	Echo, ESD (%)	Echo, EF (%)	Скор за QoL scores (%)	NYHA клас (%)	Клиничен изход
<b>Кръстосано RCT, преминаване към CRT срещу RV пейсиране</b>						
Hoijer <sup>110</sup>	10	-2	-	Improved	-	Предпочитане от пациентите: 90% CRT (P = 0.01)
Leclercq <sup>108</sup>	32	-4	0	-44	-16	По-малко хоспитализации (4 срещу 17, P = 0.001)
van Gerloep <sup>111</sup>	36	-9	+18	-10	-16	Респондери, клинично значими: 53%
Delnoy <sup>109</sup>	40	-31	+30	-19	-26	-
<b>Общо</b>	<b>118</b>	<b>-6</b>	<b>+17</b>	<b>-22</b>	<b>-18</b>	-
<b>Обсервационни проучвания, състояние след преминаване към CRT срещу състояние преди CRT</b>						
Leon <sup>115</sup>	20	-8	+44	-33	-29	По-малко хоспитализации: -81%
Baker <sup>112</sup>	60	-	+26	-31	-29	-
Valls <sup>117</sup>	14	-8	+17	-	-24	-
Eldadah <sup>113</sup>	12	-	+16	-	-	-
Shimano <sup>116</sup>	18	-	+23	-	-35	По-малко хоспитализации: -81%
Laurenzi <sup>114</sup>	38	-5	+41	-68	-36	Респондери, клинично значими: 84%
Vatankulu <sup>118</sup>	26	-13	+18	-	-	-
<b>Общо</b>	<b>188</b>	<b>-7</b>	<b>+28</b>	<b>-43</b>	<b>-31</b>	-
<b>Контролирани проучвания, състояние след преминаване към CRT срещу състояние преди CR*</b>						
Marai <sup>121</sup>	25 срещу 73	-1 срещу -1	+1 срещу +1	-	-0.3 срещу -0.7	NYHA ≥1 клас: 76 срещу 42% (P = 0.01)
Foley <sup>119</sup>	58 срещу 336	-	+10 срещу +4	Сходно	Сходно	Респондери: 47 срещу 46% Смъртност: 27 срещу 26%
Paparella <sup>122</sup>	39 срещу 43	-	+10 срещу +8	-	-1.2 срещу -1.1	Хоспитализации: -81 срещу -77% Нереспондери: 9 срещу 10%
Frohlich <sup>120</sup>	70 срещу 102	-7 срещу -6	+10 срещу +10	-	-	NYHA ≥1 клас: 53 срещу 51% Респондери: 56 срещу 56%
EU survey <sup>47</sup>	692 срещу 1675	-	-	-	-1.0 срещу -1.0	След 1 год. проследяване: сходна смъртност (8.6 срещу 7.9%), хоспитализация (23 срещу 27%), подобро QoI (27 срещу 20%) и усложнения (11 срещу 10%)
<b>Общо</b>	<b>884 срещу 2229</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	

\*Разлики от изходните .

CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; ESD = телесистолен диаметър; EF = фракция изтласкване; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; NYHA = New York Heart Association; PM = пейсмейкър; QoL = качество на живот; RCT = рандомизирано контролирано проучване; RV = дясна камера.

конвенционални индикации.<sup>47,119-122</sup> Изходните характеристики на двете групи са били сходни. По време на последвалия период на проследяване от 3 – 38 месеца пациентите, преминали към CRT са показали подобрене, подобно на това при пациентите de novo (Table 14). В частност, проучването European CRT Survey,<sup>108</sup> което сравнява 692 преминали към CRT пациенти с 1675 de novo пациенти в 141 центрове в Европа, е показало, че няма съществени разлики в клиничния изход, смъртността (Уеб Фигура 11) или усложненията между двете групи.

Преминаването към CRT е свързано с висока честота на усложнения, което в скорошно мащабно проспективно проучване достига 18.7%.<sup>163</sup> Решението за преминаване към CRT следователно трябва да бъде взето след внимателна преценка на отношението риск – полза (виж също секция 5, Усложнения).

*Въпреки липсата на мащабни рандомизирани проучвания, налице са достатъчно доказателства и общо съгласие, че пациенти, пейсирани по повод конвенционална брадикардия и които по време на проследяването развиват симптоми на тежка сърдечна недостатъчност и имат подтисната EF, преминаването към CRT пейсиране може да доведе до намаляване на хоспитализациите, да подобри симптоматиката и сърдечната функция.*

*Въпреки това, нивото на доказателственост е ниско и бъдещи проучвания вероятно ще повлияят сегашната преценка на ефекта. Нещо повече, рискът от усложнения е по-висок при процедурата за преминаване към CRT в сравнение с първичното му имплантиране.*



### 3.4.2 De novo сърдечна ресинхронизираща терапия при пациенти с конвенционални индикации за анти-брадикардна стимулация (Препоръки 2)

Малки рандомизирани проучвания предполагат, че пациенти с умерена към тежка ЛК дисфункция може да се подобрят от CRT вместо от конвенционалното апикално деснокамерно пейсиране (Таблица 15).<sup>123-130</sup> Като цяло, първичната крайна цел на тези изследвания са били хемодинамичните показатели. Докато тези проучвания непрекъснато са потвърждавали, че постоянното деснокамерно пейсиране води до продължително и прогресиращо влошаване на ЛК функция и че този процес на ремоделиране се предотвратява от CRT стимулация, досега не е известно дали последното би довело до по-добър клиничен изход поради липса на достатъчно продължителни клинични проследявания. Yu et al. са сравнявали апикалното ДК пейсиране и CRT в едно проспективно рандомизирано двойно сляпо проучване.<sup>130</sup> Изненадващо, 50% от включените пациенти са били с дисфункция на синусовия възел, която по принцип е контраиндикация за постоянно ДК пейсиране. CRT предотвратявала редуцията на ЛКФИ и увеличаването на ЛК телесистоличен обем, наблюдавани на първата година след началото на апикалното ДК пейсиране. При двете групи не са наблюдавани съществени разлики по отношение на клиничните крайни точки. Същите находки били наблюдавани на втората година от проследяването.<sup>124</sup> Проучването PREventing VENTricular Dysfunction in Pacemaker Patients Without Advanced Heart Failure (PREVENT-HF) trial,<sup>129</sup> което рандомизирало 108 пациенти с високостепенен AV блок на CRT или ДК пейсиране с или без ICD, на 12-я месец не е показало предимства на CRT по отношение ЛК ремоделиране. Има много малко клинични случаи с тенденция в полза на CRT. В проучването Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block -BLOCK HF,<sup>125,126</sup> 691 пациенти с AV блок и систолна дисфункция са били рандо-

мизирани на CRT-P и на ДК пейсиране с или без ICD и са били проследени средно за 37 месеца. По отношение първичната крайна цел, представляваща общ показател от смъртни случаи и посещения в интензивни отделения поради сърдечна недостатъчност или увеличаване от 15% или повече на телесистоличния ЛК обем, е било установено значително подобрение при пациентите на CRT. Вторичен анализ е показал, че хоспитализациите и смъртните случаи са били съответно с 30% и 17% по-малко при пациентите на CRT, въпреки, че само при смъртността е получена статистическа значимост. Усложнения, свързани с ЛК електрод са се получили при 6.5% от пациентите на CRT. Очакват се резултатите от провежданото в момента проучване Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization BIOPACE,<sup>w164</sup> което е с подобен дизайн.

*Появяват се доказателства, че de novo имплантацията на CRT може да намалят хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност, да подобрят качеството на живот и да намалят симптомите на пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност, подтисната сърдечна функция и брадикардни индикации за кардиостимулация. Ползата трябва да бъде съпоставена срещу честотата на усложнения и цената на устройствата за CRT и техния по-къс срок на техническа годност. Качеството на доказателствата е ниско и вероятно бъдещите изследвания ще повлияят нашите виждания и ще променят оценката ни.*

#### Клинични перспективи:

- Поради хетерогенността на публикуваните проучвания е трудно да се определи тази част от пейсираните поради брадикарди пациенти, които биха получили благоприятен ефект от преминаване към CRT. Като цяло изглежда, че това са пациентите, които по-рано или по-късно след конвенционалното ДК пейсиране са получили

**Таблица 15: Обобщени доказателства от рандомизирани контролирани проучвания за de novo имплантирана CRT в сравнение с апикално RV пейсиране при пациенти с конвенционални индикации за антибрадикардно пейсиране**

Проучвания	Брой пациенти	Echo, ESV (%)	Echo, EF (%)	QoL сбор (%)	NYHA клас (%)	Клиничен изход
<b>Пациенти с умерена/ тежка систолична дисфункция, CRT спрямо RV</b>						
NOVAPACE <sup>127</sup>	30	-9	+22	-19	-24	Предпочитания на пациентите: 67% CRT, 7% RV (P = 0.0002)
COMBAT <sup>128</sup>	60	-24	-21	-47	-24	Влошаване на сърдечна недостатъчност или хоспитализации: 3 vs. 8 пациенти
BLOCK HF <sup>125,126</sup>	691	-	-	-	-	Значимо 28% намаление в комбинираната крайна точка включваща смъртност, интензивно лечение на сърдечна недостатъчност или и увеличаване на LV телесистоличен обем
<b>Пациенти със запазена систолична функция, CRT спрямо RV</b>						
Albertysen <sup>123</sup>	50	-	+5	-	-17	-
PACE <sup>124,130</sup>	177	-22	+13	Без разлика	-	Хоспитализации поради сърдечна недостатъчност: 6 vs. 7% (несъществено)
PREVENT-HF <sup>129</sup>	108	-5	+7	-	-	Влошаване на сърдечна недостатъчност: 6 vs. 14% (несъществено)

CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; ESV = телесистоличен обем; EF = фракция изтласкване; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; NYHA = New York Heart Association; PM = пейсмейтър; QoL = качество на живот; RCT = рандомизирано контролирано проучване; RV = деснокамерно; ns = несъществено.

влошаване на ЛК функция (тоест значително намаляване на ФИ под 35%), съществено влошаване на симптомите на сърдечна недостатъчност и увеличени хоспитализации поради сърдечна недостатъчност въпреки оптималната медикаментозна терапия. Поради липсата на сигурни доказателства индикациите за CRT остават до голяма степен индивидуални.

- Подобриенето след късно преминаване към CRT при прояви на сърдечна недостатъчност изглежда води до сходно подобрене в сравнение с пациенти с *de novo* имплантиране и първоначално запазена сърдечна функция. Поради това стратегията с начална конвенционална анти-брадикардна стимулация с по-късно преминаване към CRT при влошаване на симптоматиката, изглежда оправдана.
- При пациенти, обсъдени за *de novo* имплантиране, е важно разграничаването доколко клиничната симптоматика се дължи на подлежащата брадиаритмия и доколко на ЛК дисфункция. Това разграничаване често е трудно.
- При вземане на решението за преминаване към CRT или *de novo* CRT пейсиране вместо конвенционално ДК стимулиране лекарите трябва да имат предвид усложненията, които са по-чести при по-сложното биветрикулярно пейсиране, по-късия живот на устройствата за CRT и свързаната с това необходимост за по-ранно подменяне на пейсмейкъра и допълнителните разходи. Вижте също и секция 5, Усложнения.

#### Индикации за преминаване към сърдечна ресинхронизираща терапия или *de novo* CRT при пациенти с индикации за конвенционален пейсмейкър и сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
<b>1) Преминаване от конвенционален PM или ICD.</b> CRT е показан при пациенти със СН с ЛКФИ <35% и висок процент на камерно пейсиране, които остават в III или амбулаторен IV клас по NYHA независимо от адекватната медикаментозна терапия. <sup>d</sup>	I	B	47, 108–122
<b>2) <i>De novo</i> сърдечна ресинхронизираща терапия.</b> CRT би трябвало да влезе в съображения при пациенти с HF, намалена EF и очакван висок процент на камерно пейсиране с оглед намаляване на риска от влошаване на HF.	IIa	B	123–130

CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; СН = сърдечна недостатъчност; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ЛКФИ = левокамерна фракция изтласкване; PM = пейсмейкър; NYHA = New York Heart Association.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Референции, подкрепящи препоръките.

<sup>d</sup>Пациентите като цяло не би трябвало да бъдат подложени на имплантиране по време на хоспитализация по повод остра декомпенсирана СН. При такива пациенти посоченото в Указанията медикаментозно лечение би трябвало да бъде оптимизирано и пациентът да бъде разглеждан като амбулаторен след стабилизирането му. Трябва да се отбележи, че това не винаги е възможно.

## Секция 3.5. Добавяне на имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с индикации за сърдечна ресинхронизираща терапия

### 3.5.1 Полза от добавяне на сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT) при пациенти с имплантируем кардиовертер дефибрилатор (ICD) (Препоръка 1)

Пет мащабни рандомизирани проучвания са сравнявали ефектите на CRT-D със самостоятелен ICD и са показали предимство за CRT-D по отношение преживяемост, заболяемост и намаляване на симптомите.<sup>50,53,54,60,62</sup> Следователно, когато ICD е показан за вторична или първична превенция на внезапната смърт, според сега действащите указания<sup>w69</sup> се препоръчва добавяне на CRT с оглед подобряване на симптоматиката, функционалния капацитет и сърдечната функция и за намаляване на хоспитализациите при симптоматични пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с оптимално медикаментозно лечение, ЛКФИ ≤35% и пълен ЛББ, според препоръките, отбелязани в секция 3.2 и 3.3 на сегашните Указания.

### 3.5.2 Ползата от добавяне на имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с индикации за сърдечна ресинхронизираща терапия (Препоръка 2)

Въпреки че теоретично основанията за добавяне на ICD към CRT са ясни – намаляване на риска от аритмогенна смърт – предимствата на CRT-D спрямо CRT-P са все още дискусабилни, главно поради това, че не са проведени рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи тези две лечения.

Проучването COMPANION има три рамена – оптимална медикаментозна терапия, CRT-P и CRT-D – но то не е било предназначено да сравни CRT-D със CRT-P.<sup>55</sup> Самостоятелно CRT-D е било свързано със съществено намаляване на общата смъртност за 1 година в сравнение с оптималната медикаментозна терапия ( $P = 0.003$ ), докато намалението на релативния риск с 24% при рамото с CRT-P е било несигнификатно ( $P = 0.059$ ). Само внезапната сърдечна смърт е била съществено намалена чрез CRT-D, сравнена с медикаментозната терапия за период на проследяване за 16 месеца. Проучвания, сравняващи самостоятелната CRT с оптималната медикаментозна терапия, не са показали намаление на внезапната сърдечна смърт при CRT.<sup>52,56</sup> Проучването CARE-HF с 29 месечен период на проследяване е било първото, което е показало намаляване на общата смъртност чрез CRT, сравнена с контроли, но без значително намаляване на внезапната сърдечна смърт.<sup>56</sup> Въпреки това, в проучване с проследяване 37.4 месеца,<sup>46</sup> е било налице съществено намаляване с 5.6% на абсолютния риск от внезапна смърт. Резултатите предполагат, че, въпреки незабавното намаляване на риска от смърт поради сърдечна недостатъчност чрез CRT, намаляването на риска от внезапна сърдечна смърт е в много по-малка степен. Много вероятно е намаляването на риска от внезапна сърдечна смърт да е свързано със степента на обратно ремоделиране.

В настоящ мета-анализ,<sup>57</sup> който виртуално обхваща всички публикувани проучвания върху CRT, подобрението по отношение смъртността вследствие CRT е изведено от намалението на смъртността от сърдечна недостатъчност. Все пак, групите на CRT и контролните групи не са се различавали по отношение риска от внезапна сърдечна смърт (12 проучвания, 175 събития при 3592 пациенти; RR 1.04; 95% CI 0.77 – 1.41). Друг мета-анализ,<sup>131</sup> направен чрез Бейсов (Bayesian) подход, включващ 12 проучвания (но без REVERSE, MADIT-CRT или RAFT) и обхващащи 8307 пациенти и 1636 събития, не е успяло да покаже предимство на CRT-D пред CRT-P. Моделите на Бейсовия подход моделират ефекта на мултивариантната интервенция и така предоставят по-високо методологично качество пред предишните мета-анализи. Комбинираната CRT и ICD терапия е намалила броя смъртни случаи с една трета в сравнение със самостоятелната медикаментозна терапия [OR 0.57; 95% CI 0.40 – 0.80], но не води до допълнително подобряване на преживяемостта при сравнение със самостоятелната терапия с ICD (OR 0.82; 95% CI 0.57 to 1.18) или със CRT (OR 0.85; 95% CI 0.60 – 1.22). В заключение, доказателствата от рандомизирани контролирани проучвания са недостатъчни да покажат предимството на комбинираната CRT и ICD терапия пред самостоятелната CRT. Въпреки това Бейсовият анализ, основаващ се на екстраполиран анализ, предполага, че е възможно комбинираната терапия да е най-добрата възможност (вероятност 75% в анализа) (Таблица 16).

#### **Избор на сърдечна ресинхронизираща терапия плюс дефибрилатор (CRT-D) и сърдечна ресинхронизираща терапия плюс пейсмекър (CRT-P)**

Налице са основания за предпочитания към имплантиране на CRT-D устройства при пациенти без или с леки симптоми. Пациентите с клас I – II по NYHA са по-млади, имат по-малко съпътстващи заболявания и по-високо съотношение внезапна/не-внезапна сърдечна смърт. В проучването Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD HeFT),<sup>w165</sup> анализ на подгрупите е показал по-голяма полза от имплантиране на ICD при пациенти с II клас NYHA в сравнение с тези с III клас NYHA. Съществено 46% намаление на релативния риск от обща смъртност при първично превантивната група на ICD е свързано с II клас по NYHA (представляващи 70% от всички пациенти) и не е било забелязано при тези с III клас по NYHA.

Възможният благоприятен ефект, свързан с имплантиране на CRT-D при I – II клас по NYHA, трябва да бъде претеглен спрямо риска от свързаните с ICD усложнения, в частност отказ на електрода и ненужни дефибрилации<sup>w166,w167</sup> При пациенти с терминална сърдечна недостатъчност решението за имплантиране на CRT-D трябва да бъде взето индивидуално за всеки отделен случай. В проучването COMPANION, 217 от 1520 пациенти изходно са били с IV клас по NYHA.<sup>w110</sup> Както CRT-D, така и CRT-P са подобрили първичната крайна цел по отношение времето на настъпване на обща смърт и на общи хоспитализации. В групите на медикаментозна терапия, на CRT-P и на CRT-D съответно 25, 16 и 9% са починали от внезапна смърт в продължение на повече от 2 години. Времето за настъпване на внезапна сърдечна смърт е било удължено само при групата на CRT-D (P = 0.039), но разликите между групите на CRT-P и CRT-D не са били сигнификатни (P = 0.07). Така CRT-D се явява благоприятна терапия при всички заболявания, но подобрението се оказва относително малко при пациенти с терминална сърдечна недостатъчност, при които главното основание при избора на устройство се определя от подобряването на качеството на живот и от намаляване на хоспитализациите и смъртността от сърдечна недостатъчност.

В проучването MADIT-II стратификацията на риска при имплантирани за първична превенция ICD устройства при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) е показала пет клинични фактора, предсказващи общата смъртност при контролната група, които потенциално могат да намалят благоприятния ефект от имплантирането на ICD. Това са клас по NYHA  $\geq$  II, възраст  $\geq$  70 години, кръвна урея  $\geq$  26 mg/dl, QRS  $\geq$  120 ms и ПМ.<sup>w168</sup> В последно време е съобщено за осем годишен благоприятен ефект от ICD.<sup>w169</sup> Пациенти с нисък- (0 рискови фактора) и среден риск (1 – 2 рискови фактора) са показали съществено по-висока преживяемост за 8-годишния период на проследяване при лечение с ICD в сравнение с такива, които не са били подложени на тази терапия (съответно 75 срещу 58%; P = 0.004 и 47 срещу 31%; P = 0.001). Обратно, при високорисковите пациенти (3 или повече рискови фактора), не е имало значителна разлика в 8 – годишната преживяемост между подгрупите с или без ICD терапия (19 срещу 17%).

**Таблица 16: Вероятност за оптимална терапия при пациенти с левокамерна дисфункция (мета-анализ от 12 рандомизирани контролирани проучвания)<sup>131</sup>**

Терапия	Всички проучвания		Сърдечна недостатъчност III или IV клас по NYHA	
	Обща смъртност (%)	Вероятност за оптимална терапия	Обща смъртност (%)	Вероятност за оптимална терапия
Медикаментозна	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 = сърдечна ресинхронизираща терапия; HF = сърдечна недостатъчност; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; NYHA = New York Heart Association; RCTs = рандомизирани контролирани проучвания.

Стойността на CRT-P или CRT-D в сравнение с оптималната медикаментозна терапия е била оценявана в няколко проучвания, при които в съображение са влизали различни времеви хоризонти и са били използвани различни модели на преценка.<sup>w170</sup> Спрямо времевия хоризонт и сравнена с оптимална медикаментозна терапия, CRT-D е все още ценово ефективна терапия под показателя \$50 000 за преценена спрямо качеството на живот за година живот (quality-adjusted life year (QALY) в САЩ.<sup>w170</sup> Задълбочени анализи на ценовата ефективност са направени в проучванията COMPANION и CARE-HF.<sup>w171,w172</sup> В COMPANION, данни относно intention-to-treat анализ са моделирани с оглед оценка на ценовата ефективност на CRT-D и CRT-P, сравнени с оптималната медикаментозна терапия за основен период на лечение от 7 години. По време на 2 годишен период на проследяване цената на хоспитализациите е намаляла с 29 и 37% респективно за CRT-D и CRT-P. На базата на 7 годишен основен анализ на случаите частичното отношение цена/ефективност за година живот е била \$46 700 и \$28 100 респективно за CRT-D и CRT-P. В допълнение, частичната цена на QALY изчислена за CRT-D и CRT-P е била съответно \$43 000 и \$19 600. В проучването CARE-HF по време на среден период на проследяване от 29.4 месеца анализът на отношението цена/ефективност е показал, че в сравнение с медикаментозната терапия CRT-P е имал нарастващо отношение цена/полза от 19 319 Евро за QALY и 43 596 Евро за година живот. Проучването REVERSE дава данни за ценовата ефективност на CRT при пациенти със симптоми на сърдечна недостатъчност I – II функционален клас по NYHA.<sup>w173</sup> На базата на данни от 262 пациенти от Европейската кохорта на проучването анализът е показал, че CRT е ценово – ефективно лечение на пациенти с лека сърдечна недостатъчност, показващо отношение цена/ефективност 14 278 Евро за QALY.

#### Клинични перспективи:

- Доказателствата, получени от рандомизирани контролирани проучвания, са недостатъчни да демонстрират превъзходството на комбинираната терапия със CRT и ICD спрямо самостоятелната CRT. Поради потенциалната по-голяма частична полза по отношение преживяемостта на CRT-D спрямо CRT-P, преобладаващото мнение след членовете на Работната група е в полза на CRT-D по отношение общата смъртност и внезапната смърт. Въпреки това са необходими още доказателства от проучвания преди новото лечение да навлезе рутинно в практиката. При липсата на доказано от проучвания превъзходство и малката полза по отношение преживяемостта Работната група е с мнение, че не трябва да се дават строги указания и предпочита просто да препоръча определянето на пациенти за CRT-D или CRT-P терапия да се базира на клиничното състояние, свързаните с устройството възможни усложнения и цената (Таблицы 17 и 18).

### Индикации за съпътстващ имплантируем кардиовертер дефибрилатор (сърдечна ресинхронизираща терапия и дефибрилатор)

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
1) Когато ICD е планиран, <sup>d</sup> CRT се препоръчва при налични индикации.	I	A	50, 53, 54, 60, 62 (виж също секции 3.2 и 3.3)
2) Когато CRT е планиран, имплантиране на CRT-D се обсъжда при пациенти с клинични състояния Изброени в Таблица 17.	IIa	B	123–130

CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; CRT-D = CRT и дефибрилатор; CRT-P = CRT и пейсмейкър; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор.

<sup>a</sup>Клас на препоръки.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Референции, подкрепящи препоръката(ите).

<sup>d</sup>Според сегашните указания за ICD.<sup>w69</sup>

**Таблица 17: Клинични указания за избор на кардиосинхронизираща терапия с пейсмейкър или дефибрилатор – при първична превенция**

Фактори в полза на CRT	Фактори в полза на CRT-D
Напреднала сърдечна недостатъчност	Очакване продължителност на живота >1 година
Тежка бъбречна недостатъчност или диализа	Стабилна сърдечна недостатъчност II клас по NYHA
Други тежки съпътстващи заболявания	Ишемична болест на сърцето (нисък или среден рисков сбор според MADIT)
Слабост	Липса на съпътстващи заболявания
Кахексия	

CRT-D = сърдечна синхронизираща терапия и дефибрилатор;

CRT-P = сърдечна ресинхронизираща терапия и пейсмейкър

MADIT ¼ Multicentre Automatic Defibrillator Trial; NYHA ¼ New York Heart Association.

## 4. Индикации за кардиостимулация при специфични условия

### 4.1. Пейсиране при остър инфаркт на миокарда

Честотата на нововъзникнал AV блок при пациенти с миокарден инфаркт със ST елевация е намаляла от началото на ерата на реперфузия – от 5–7% при тромболитична терапия до 3.2% при първична перкутанна коронарна



**Таблица 18: Сравнителни резултати на CRT-D срещу CRT-P при първична превенция**

	CRT-D	CRT-P
Намаляване на смъртността	Сходни нива на доказателственост, но при CRT-D малко по-добри	Сходни нива на доказателственост, но при CRT-P малко по-лоши
Усложнения	Повече	По-малко
Цена	По-висока	По-ниска

CRT-D = сърдечна ресинхронизираща терапия и дефибрилатор;  
 CRT-P = сърдечна ресинхронизираща терапия и пейсмейкър.

интервенция.<sup>132,w174w179</sup> Високостепенният AV блок, свързан с инфаркт на долната стена, се локализира над снопа на Хис при 90% от пациентите.<sup>w180,w181</sup> Високостепенният AV блок, свързан с преден инфаркт, по-често се локализира под AV възела.<sup>w181</sup> AV блокът, усложняващ острия инфаркт на миокарда, обикновено отзвучава спонтанно в рамките на няколко дни или седмици,<sup>133-136</sup> като само при 9% от пациентите се налага постоянна стимулация.<sup>132</sup> Пациенти с AV блок имат по-висока вътреболнична и 30 дневна смъртност в сравнение с тези със запазена AV проводимост, независимо от локализацията на инфаркта.<sup>133</sup> Въпреки това, 30 дни след инфаркта смъртността на пациенти с или без AV блок е еднаква, което показва, че и двете групи имат еднаква дългосрочна прогноза.<sup>132</sup>

Нарушенията във вътрекамерната проводимост са по-чести при предните и предносепталните инфаркти като резултат от специфичните условия за кръвоснабдяване.<sup>w177,w182</sup> Пациентите с AV блок, усложняващ преден инфаркт, и тези с новопоявило се нарушение във вътрекамерната проводимост имат изключително висока смъртност (до 80%) поради обширна миокардна некроза.<sup>w182</sup> Независимо, че преходният AV блок втора степен тип 2 или трета степен в съчетание с новопоявил се ББ исторически е бил приеман като индикация за пейсиране (дори и при липса на документирано късно развитие на AV блок), няма доказателства за полза от тази стратегия.<sup>135,w183</sup>

**Клинични перспективи:**

- AV блокът, усложняващ остър миокарден инфаркт, често отзвучава спонтанно в рамките на 2–7 дни. Постоянната кардиостимулация при тези пациенти не подобрява прогнозата и следователно не се препоръчва.
- При пациенти с преден инфаркт, усложнен с новопоявил се ББ и преходен AV блок, краткосрочната и дългосрочната смъртност е висока, независимо от постоянното пейсиране. Няма доказателства, че кардиостимулацията подобрява изхода. Тъй като тези пациенти често имат СН и тежка систолна дисфункция, мнението на Работната група е, че по-правилно е да се оценят индикациите за CRT-D, а не за конвенционално антибрадикардно пейсиране (виж раздел 3.1).

**Индикации за постоянно пейсиране**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
1) В редките случаи, при които AV блокът става постоянен, сърдечната стимулация е индицирана според препоръките в раздел 2.1.	I	C	-
2) Кардиостимулацията не е индицирана след отзвучаване на високостепенен или пълен AV блок, появил се като усложнение в острата фаза на миокарден инфаркт.	III	B	132–136

AV = атриовентрикуларен.  
<sup>a</sup>Клас на препоръките.  
<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.  
<sup>c</sup>Референции, подкрепящи препоръките.

**4.2. Пейсиране след сърдечна операция, транскатетърна имплантация на аортна клапа и сърдечна трансплантация**

Брадиаритмиите не са редки след сърдечна операция, транскатетърна имплантация на аортна клапа (TAVI) и сърдечна трансплантация. Някои брадиаритмии са преходни и отзвучават спонтанно през първите следоперативни дни, други персистират и при тях постоянната кардиостимулация трябва да се обсъжда със същите препоръки, както и при неоперирани пациенти. Клинично важните въпроси при лечението на постоперативните брадиаритмии са свързани с времето, което трябва да се даде за спонтанно възстановяване на AV провеждането или на синусовия възел, преди да се имплантира постоянен РМ.

**Сърдечна операция**

AV блок може да се появи при 1–4% от пациентите след сърдечна операция, при около 8% след повторна клапна хирургия и при 20–24% с интервенции за калцирана аортна стеноза или подмяна на трикуспидна клапа.<sup>w184-w188</sup> Дисфункция на синусовия възел може да се появи след аорто-коронарен байпас, дясна латерална атриотомия или други високи трансептални достъпи до митралната клапа.<sup>w185,w186</sup> В клиничната практика обичайно се осъществява наблюдение за период от 5–7 дни преди да се премине към имплантиране на постоянен РМ,<sup>w185</sup> като това се прави с цел да бъде позволено спонтанно отзвучаване на преходните брадиаритмии. Въпреки това възстановяването може да настъпи и по-късно. По време на последяването, пациентите, които наистина са зависими от стимулация, са 30–40% от имплантираните поради дисфункция на синусовия възел, и 65–100% от имплантираните поради AV блок.<sup>w185,w189</sup> В случай на пълен AV блок, появил се в първите 24 часа след операция на аортната или митралната клапа и персистиращ за >48 часа, спонтанно възстановяване през следващите 1 – 2 седмици е малко вероятно и в такъв случай може да се обсъди по-ранно имплантиране на РМ с оглед намаляване на постоперативния престой. Същият подход изглежда обоснован при пълен AV блок с ниска честота на заместителния ритъм.<sup>w185</sup>

### Транскатетърна имплантация на аортна клапа (TAVI)

В систематичен обзор,<sup>w192</sup> включващ ретроспективни серии или регистри с 2047 пациенти от Европа и Северна Америка, средната честота на имплантиране на постоянен PM след TAVI е била 14.2% (обхват 0–34%; медиана 9.7%); тя е била 20.8% (обхват 9.3–30.0%) в пет проучвания върху протеза тип CoreValve и 5.4% (обхват 0–10.1%) в шест проучвания върху протеза тип Edwards-Sapien. В многоцентров регистър,<sup>w193</sup> при една трета от пациентите, претърпели транскатетърна имплантация на аортна протеза CoreValve, се е наложило имплантиране на PM в рамките на 30 дни. В повечето случаи PM е бил имплантиран в рамките на 5 дни, а в три от осем проучвания това е ставало до 24-тия час. Налице са малко доказателства за възстановяване след настъпил пълен AV блок.<sup>w192</sup> Новопоявил се персистиращ ЛББ е често явление след TAVI, но значението на тази находка и необходимото проследяване за сега са неясни. Независими предиктори за необходимост от PM след TAVI, включват употребата на протеза CoreValve и наличие на данни за дисфункция на проводната система, било то предварително съществуващ ДББ или AV блок, по време на TAVI. Въпреки че пациентите с TAVI обикновено покриват критериите за CRT при пациенти с конвенционални индикации за антибрадикардна стимулация (виж раздел 4.3.2), засега има малък опит в CRT пейсиране при пациенти с TAVI.

### Сърдечна трансплантация

Дисфункцията на синусовия възел е честа и води до имплантиране на постоянен PM при 8% от пациентите.<sup>w185</sup> Възможните причини за дисфункция на синусовия възел включват хирургична травма, увреждане на артерията на синусовия възел, или исхемия и удължено интраоперативно сърдечно исхемично време.<sup>w194,w195</sup> AV блокът е по-рядко срещан и вероятно е свързан с неправилно съхранение на донорското сърце.<sup>w185,w195,w196</sup> След стандартна ортотопна сърдечна трансплантация винаги е налице хронотропна недостатъчност като резултат от загуба на автономния контрол. Тъй като функцията на синусовия възел и на AV възела се подобрява през първите няколко седмици след трансплантацията, период на наблюдение преди имплантиране на PM може да позволи спонтанно подобрене на брадикардията.<sup>w197</sup> Налице е общо съгласие, че при пациенти, при които симптомната брадикардия персистира след третата следоперативна седмица, се налага имплантиране на постоянен PM. Препоръчват се DDDR режим с минимизирано камерно пейсиране или AAIR в случаите на интактно AV нодално провеждане.<sup>w195</sup>

### Клинични перспективи:

- Ако значителна брадиаритмия след сърдечна операция, TAVI или сърдечна трансплантация не отзвучи в рамките на препоръчания период на наблюдение, индицирано е постоянно сърдечно пейсиране със същите препоръки, както в раздел 2.2. Въпреки това, в случаи на високостепенен или пълен AV блок с ниска честота на заместителния ритъм, периодът на наблюдение може да бъде съкратен, защото спонтанното отзвучаване е малко вероятно. При дисфункция на синусовия възел периодът на наблюдение може да бъде няколко седмици.

### Пейсиране след сърдечна операция, транскатетърна имплантация на аортна клапа и сърдечна трансплантация

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
<b>1) Високостепенен или пълен AV блок след сърдечна операция и TAVI.</b> Период на клинично наблюдение до 7 дни е показан с оглед преценка дали ритъмното нарушение е преходно и ще отзвучи. Все пак в случаи на пълен AV блок със заместителен ритъм с ниска честота наблюдението може да е по-кратко поради малка вероятност за спонтанно възстановяване.	I	C
<b>2) Дисфункция на синусовия възел след сърдечна операция или сърдечна трансплантация.</b> Период на клинично наблюдение от 5 дни до няколко седмици е показан за оценка дали ритъмното нарушение ще отзвучи спонтанно.	I	C
<b>3) Хронотропна недостатъчност след сърдечна трансплантация.</b> Сърдечната стимулация се обсъжда, когато хронотропната недостатъчност влошава качеството на живот в отдалечения след-трансплантационен период.	IIa	C

<sup>a</sup>Клас на препоръки.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

## 4.3. Пейсиране и сърдечна ресинхронизираща терапия при деца и при вродено сърдечно заболяване

Въпреки че индикациите за кардиостимулация при млади и при възрастни лица имат много сходства, няколко различия оправдават написването на тази отделна специално посветена глава. Тъй като децата се пейсират за цял живот, те са изложени с по-висока честота на дълготрайни вредни събития и са с висок риск от вредни последици от кардиостимулация на неподходящо място. Поради малкия размер на тялото, наличието на вроден дефект с дясно-ляв шънт или следоперативна липса на трансвенозен достъп до прицелната кухина, децата често трябва да бъдат пейсирани епикардно.<sup>w198-w200</sup> По-високите нива на активност на децата води до по-голям стрес на хардуера на устройството, а с израстването им се увеличава честотата на разместване или прекъсване на някой от електродите по време на проследяването. Изказани са съображения срещу дългосрочната ендокардна стимулация при деца, като се обръща внимание на високата честота на изоставяне на електроди, потенциални клапни увреди и задръстването на венозната съдова система с електроди.<sup>w201-w203</sup> Ендокардните електроди са противоположни при пациенти с дясно-ляв шънт поради риска от системен тромбоемболизъм.<sup>w200</sup> Следователно при млади пациенти изглежда, че отлагането на ендокардното пейсиране е за предпочитане с оглед намаляване на рисковете, свързани с наличието на много интракардиални електроди. Когато е

възможно, по време на оперативната интервенция трябва да се направи опит да бъде стимулирана или лявата, или системната камера,<sup>w204</sup> въпреки че са оправдани проучванията относно хроничните резултати от стимулацията на ЛК или на системната камера.

### **Вроден AV блок**

Решението за имплантиране на постоянен РМ при пациенти с вроден AV блок е значително повлияно от познатието, че: (I) пристъпите на Adams-Stokes и СН могат да се появят при деца, подрастващи и възрастни във всяка възраст и (II) първата проява на вроден AV блок може да бъде внезапната сърдечна смърт без продроми и при липса на прояви на подлежащо сърдечно заболяване.<sup>w205-w207</sup> Следователно всякакво ненужно отлагане на постоянната кардиостимулация увеличава риска от сърдечно ремоделиране или внезапна смърт.

### **Индикации за кардиостимулация. (Препоръки 1 и 2)**

Развитието на синкоп или пресинкоп, СН или хронотропна недостатъчност, ограничаващи физическата активност, оправдава имплантирането на РМ.<sup>w205-w209</sup> Пациентите с камерна дисфункция също са кандидати за постоянна стимулация, която, ако бъде осъществена преди появата на симптоми, вероятно би запазила сърдечната функция.<sup>w208,w210</sup> Профилактичното пейсиране е показано при асимптомни пациенти, които са с риск от синкоп или внезапна смърт, предизвестени от брадикардия, дълги паузи над три пъти по-големи от дължината на сърдечния цикъл при заместителен камерен ритъм, широк QRS комплекс, удължен QT интервал или комплексна камерна ектопия.<sup>w209-w211</sup> Подгрупа пациенти, пейсирани поради изолиран вроден AV блок, развиват дилатативна кардиомиопатия, което изисква стриктно дългосрочно наблюдение на нормалното функциониране на пейсиращата система, както и на състоянието на сърдечните камери.<sup>w212-w215</sup>

*Въпреки че качеството на доказателствата е скромно, налице е изразено съгласие, че пациенти с AV блок трета или втора степен (Mobitz II) трябва да бъдат подложени на постоянна кардиостимулация, ако имат симптоми или рискови фактори. При асимптомни пациенти без рискови фактори е налице различие в мненията относно ползата от сърдечното пейсиране.*

### **Следоперативен атриовентрикуларен блок**

При пациенти с вродено сърдечно заболяване следоперативният AV блок усложнява 1 до 3% от сърдечните операции.<sup>w216</sup> Рискът е най-голям при хирургичната корекция на междукамерните дефекти. Спонтанно отзвучаване на пълен AV блок в ранния следоперативен период може да настъпи обикновено в рамките на 10 дни след операцията.<sup>137-141</sup> Прогнозата на пациенти, при които AV проводимостта се нормализира, е благоприятна. Обратно, прогнозата за непейсирани пациенти е много лоша. В голям мета-анализ остатъчният бифасцикуларен блок, персистиращ след отзвучаването на преходен постоперативен пълен блок, е бил свързан с висока честота на късно рецидивирание на AV блок или внезапна смърт (29%).<sup>138</sup> Определянето на следоперативния HV интервал може да подпомогне оценката на риска от късно настъпващ AV блок при пациенти с остатъчни проводни нарушения (дълъг PR интервал, бифасцикуларен блок).<sup>w217</sup>

### **Индикации за сърдечна стимулация (Препоръки 3 и 4)**

*Налице са скромни доказателства и твърдо съгласие, че пациенти с персистиращ AV блок трета и втора степен трябва да получат постоянна кардиостимулация. Доказателствата са скромни и съгласието е несигурно за пациенти с персистиращ бифасцикуларен блок (с или без удължен PR интервал) свързан с преходен AV блок или с постоянно удължен PR интервал.*

### **Болест на синусовия възел и брадикардия-тахикардия синдром**

При деца болестта на синусовия възел може да предхожда или да следва възстановителните сърдечни операции, включващи предсърдията, въпреки че тя може да се наблюдава и при пациенти, лекувани с антиаритмични медикаменти, както и при пациенти с нормални в друго отношение сърца.<sup>w218,w219</sup> Обратно на AV блока, болестта на синусовия възел не е свързана с повишена смъртност.

### **Индикации за сърдечно пейсиране (Препоръки 5 и 6)**

Възникването на симптомна болест на синусовия възел оправдава имплантирането на РМ, ако след пълни изследвания са били изключени конкуриращи причини.<sup>w220,w221</sup> Хронотропната недостатъчност е била свързана с късна поява на следоперативно предсърдно трептене.<sup>w222</sup> Пейсирането, което компенсира хронотропната функция, може да предотврати късното следоперативно предсърдно трептене и да повиши физическия капацитет, особено след процедури по Mustard, Senning или Fontan. Чрез пейсиране също така може да се лекува СН или умора и да се предотврати развитието на надкамерни аритмии.<sup>w223,w224</sup> Липсват обаче доказателства за полза при млади асимптомни пациенти със сърдечна честота <40 уд./мин., или паузи >3 сек.<sup>w218-w221</sup>

*Има достатъчно доказателства и широко съгласие, че кардиостимулацията е полезна при симптомна болест на синусовия възел. Доказателствата са слаби и съгласието не е твърдо за пациенти с по-леки форми на болестта на синусовия възел.*

### **Сърдечна ресинхронизация при вродени сърдечни заболявания**

Доказателствата за полза от CRT са ограничени до съобщения за клинични случаи, ретроспективни анализи на хетерогенни популации, малки кръстосани проучвания, проведени в непосредствения следоперативен период, и мнения на експерти.<sup>w204,w225-w228</sup> В частност, подгрупа пациенти пейсирани в ДК по повод изолиран вроден AV блок, развиват дилатативна кардиомиопатия. При такива пациенти едноточковото ЛК пейсиране изглежда особено подходящо за деца и млади възрастни. Едно скорошно европейско многоцентрово проучване е показало, че по време на период на проследяване средно 5.4 години, пейсирането в изходния тракт на ДК/латералната стена на ДК е причинило съществено влошаване на ЛК функция, докато пейсиране от ЛК връх/средно-латерална стена на ЛК е било свързано със запазена ЛК функция.<sup>w229</sup> За целите на едноточковото ЛК пейсиране може да се използва или епикардна имплантация, или имплантация през коронарния синус. (Уеб Фигура 12). Все пак, доказателствата не са достатъчно убедителни и Работната група не може да даде никакви специфични препоръки.

**Клинични перспективи:**

- При деца се препоръчва индивидуална оценка на ползите срещу възможните усложнения от имплантирането на РМ, като в съображение трябва да влязат сърдечната и венозната анатомия, размера на пациента и очакваното израстване.
- Решението за имплантиране на кардиостимулатор на деца се взема в сътрудничество с детските кардиолози и е за предпочитане да се извърши в специализиран център.
- За разлика от ДК пейсиране, едноточковото ЛК пейсиране е привлекателен метод с оглед запазване на сърдечната функция, но изисква допълнителни доказателства.

**Индикации за кардиостимулация при деца и при вродени сърдечни заболявания**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
<b>1) Вроден AV блок.</b> Пейсирането и показано при високостепенен и пълен AV блок при пациенти със симптоми и при асимптомни пациенти с някои от следните рискови състояния: камерна дисфункция, удължен QTc интервал, комплексна камерна ектопия, заместителен ритъм с разширен QRS комплекс, камерна честота <50 уд./мин., камерни паузи >три пъти дължината на цикъла на подлежащия ритъм.	I	C	-
<b>2) Вроден AV блок.</b> Пейсиране може да се обсъжда при асимптомни пациенти с високостепенен или пълен AV блок при липса на споменатите горе рискови състояния.	IIa	C	-
<b>3) Следоперативен AV блок при вродено сърдечно заболяване.</b> Постоянното пейсиране е индицирано при следоперативен високостепенен или пълен AV блок, персистиращ >10 дни.	I	B	137–141
<b>4) Следоперативен AV блок при вродено сърдечно заболяване.</b> Постоянното пейсиране може да се обсъжда при персистиращ асимптомно постоперативен бифасцикуларен блок (с или без удължаване на PR интервала) свързан с преходен пълен AV блок.	IIa	C	-
<b>5) Болест на синусовия възел.</b> Постоянното пейсиране е показано при симптомна болест на синусовия възел, включително бради-тахи синдром, когато е установена корелация между симптомите и брадикардията.	I	C	-
<b>6) Болест на синусовия възел.</b> Постоянното пейсиране може да е от полза при асимптомна сърдечна честота в покой <40 уд./мин. или камерни паузи >3 сек.	IIb	C	-

AV = атриовентрикуларен

<sup>a</sup>Клас на препоръките.<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.<sup>c</sup>Референции, подкрепящи препоръките.**4.4. Пейсиране при хипертрофична кардиомиопатия****Брадиаритмия**

Атриовентрикуларният блок е необичаен при хипертрофичната кардиомиопатия (ХКМП), но в подходящ контекст може да подсказва специфична етиология (например мутации в гена PRKAG2, болест на Anderson-Fabry и амилоидоза). Атриовентрикуларният блок при пациенти с ХКМП трябва да се лекува съобразно общите указания в тези Препоръки (виж раздел 2.1 и 2.2).

Хронотропната недостатъчност при тест с натоварване в изправено положение е по-честа при пациенти с напреднало заболяване и е съществена детерминанта на физическия капацитет.<sup>w230,w231</sup> Ролята на пейсирането за подобряване на физическия капацитет в такъв контекст не е била оценявана.

**Лечение на обструкция на левокамерния изходен тракт (Препоръка 1)**

При пациенти със симптоми, предизвикани от обструкция на ЛК изходен тракт, терапевтичните опции включват медикаменти с отрицателно инотропно действие, хирургия, алкохолна септална аблация и секвенциална AV стимулация. Приблизително 60–70% от пациентите се подобряват само от медикаментозната терапия. За останалите, операция (септална миоектомия) или алкохолна септална аблация, могат при правилно подбрани пациенти и в опитни центрове, да подобрят функционалното състояние при сходна процедурна смъртност, но с по-висока честота на имплантиране на постоянен РМ след алкохолна аблация.<sup>w232-w234</sup> Рискът от AV блок е най-висок при пациенти с предварително съществуваща проводна болест и при тях се препоръчва профилактично предварително да се осъществи постоянно пейсиране.<sup>142</sup>

Самостоятелното деснокамерно апикално пейсиране също е било препоръчвано за терапия на ХКМП. Пейсирането създава предварително възбуждане на ДК връх, което променя начина на камерната контракция и създава регионална дисинхрония. В резултат се получава късно активиране на базалната част на септума и намаляване на ЛК контрактилитет, което намалява систолното движение напред на митралната клапа и оттам тежестта на обструкцията в ЛК изходен тракт.<sup>w235</sup> Предварителното възбуждане на ДК връх се постига чрез DDD пейсиране с късо AV забавяне. Сензираното AV закъснение трябва да бъде по-кратко от спонтанния PR интервал, за да се постигне ДК пейсиране. Късите интервали обаче могат да интерферират с предсърдното изтласкване и да доведат до намален сърдечен дебит.<sup>143,w236</sup> За да бъде успешно, AV забавянето трябва да бъде достатъчно кратко, за да намали градиента, но и достатъчно дълго, за да се запази ЛК пълнене (оценено чрез ехокардиография); като цяло това се постига чрез AV интервал в покой  $100 \pm 30$  msec.<sup>143</sup> Също така може да бъде програмиран динамичен AV интервал, за да се осигури пълно камерно захващане при усилие. Горната граница на честотата трябва да бъде програмирана да бъде по-висока от най-високата синусова честота при натоварване, за да се осигури постоянна камерна стимулация дори и при енергично усилие. При някои пациенти с много къс PR интервал е била препоръчвана аблация на AV възела за постигане на оптимално AV забавяне, но това не се препоръчва в настоящото Ръководство.<sup>w237</sup>



Намаляване на градиента през изходния тракт и противоречиви ефекти върху симптомите и качеството на живот са били показани в три малки рандомизирани плацебо-контролирани проучвания с DDD срещу AAI пейсиране и при продължителни обсервационни изследвания.<sup>143-148</sup> Като цяло, величината на намалението на градиента е по-малка в сравнение с операцията или с алкохолната септална аблация. В едно проучване ретроспективният подгрупов анализ подсказва, че по-възрастните пациенти (>65 години) имат по-голяма вероятност за подобрене.

Накрая, значителен брой пациенти с ХКМП са били лекувани с ICD за първична или вторична превенция. Имплантиране на двукухинно устройство и програмиране на DDD пейсиране с късо адаптивно AV закъснение може да намали обструкцията и да предотврати необходимостта от допълнителни и рискови процедури като операция или алкохолна аблация.

*Налице са убедителни доказателства, подсказващи, че постоянната секвенциална AV стимулация с къс AV интервал може да намали обструкцията на изходния тракт и да подобри симптоматиката при избрани пациенти, които не са подходящи или не желаят да бъдат подложени на инвазивни процедури за намаляване на дебелината на септума.*

### Сърдечна ресинхронизираща терапия

Регионалната хетерогенност на контракцията и релаксацията са добре познати при ХКМП и наличието на дисинхрония се оказва маркер за лоша прогноза.<sup>w238</sup> Няколко клинични случая и едно едноцентрово кохортно проучване подсказват, че CRT пейсирането облекчава симптомите на СН и, при пациенти с ХКМП в краен стадий, се свързва с обратно ремоделиране на лявото предсърдие и камера.<sup>w239-w242</sup> Някои малки кохортни изследвания също са проучвали CRT като лечение на обструкцията на ЛК изходен тракт, но не са били установени предимства над конвенционалната ДК стимулация.<sup>w243,w244</sup>

### Клинични перспективи:

- Като цяло, пациентите с рефрактерни на медикаментозна терапия симптоми, предизвикани от обструкция на ЛК изходен тракт, трябва да бъдат обсъдени за операция или алкохолна аблация.
- При пациенти с обструкция на ЛК изходен тракт, лекувани с пейсмейкър или двукухинен ICD, програмирането на къс AV интервал е критично важно. Целта е да се постигне максимално ДК апикално предвъзбуждане без влошаване на ЛК диастолично пълнене.
- При липса на обструкция на ЛК изходен тракт AV блокът като усложнение на ХКМП трябва да се лекува според общите указания, дадени в тези Препоръки.
- Пациенти с ХКМП могат да развият систолна дисфункция и симптоми на сърдечна недостатъчност. Поради липсата на рандомизирани проучвания, CRT може да се обсъжда при отделни случаи, при които има доказателства за систолна камерна дисфункция и дисинхрония (виж раздел 3.1)

### Индикации за кардиостимулация при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
<b>1) Обструкция на левокамерния изходен тракт.</b> Секвенциална AV стимулация с къс AV интервал може да се обсъжда при избрани пациенти с обструкция на ЛК изходен тракт в покой или при провокация и с рефрактерни на медикаментозна терапия симптоми, които: <b>a)</b> Имат контраиндикации за септална алкохолна аблация или септална миоектомия;	IIb	B	142–148
или <b>b)</b> имат висок риск за развитие на сърдечен блок след алкохолна аблация или септална миоектомия	IIb	C	-
<b>2)</b> За пациенти, при които има индикации за ICD, трябва да се обсъжда двукухинен ICD	IIa	C	-

AV = атриовентрикуларен

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Референции, подкрепящи препоръките.

## 4.5. Пейсиране при редки заболявания

Редките заболявания (с преобладаване в популацията по-малко от 1 на 2000 души) засягат 6–8% от европейското население. Такива като LQTS или фамилия AV блок засягат само сърцето, докато други протичат с мултисистемно засягане с различно изразено участие на сърцето. Пълното обсъждане на всички редки заболявания, имащи отношение към сърцето, е извън обхвата на тези Препоръки, но някои от по-често срещаните нарушения, които предизвикват клинично значими аритмии, са изброени в Уеб Таблица 19. Брадиаритмиите при пациенти с наследствени редки заболявания трябва да бъдат лекувани според общите указания на настоящите Препоръки (виж раздели 2.1 и 2.2).

### 4.5.1 Синдром на удължен QT интервал (LQTS)

Пусковият момент за повечето епизоди на живото-застрашаващи аритмии е внезапното увеличаване на симпатиковата активност, медирана от левостранните сърдечни симпатикови нерви. Бета блокерите са основа на медикаментозното лечение на пациенти с LQT1 и LQT2, защото в мащабни регистри е показано, че те намаляват смъртността дори и при асимптомни носители на мутацията. Когато симптомите персистират въпреки провежданата β-блокада, в съображение влизат левостранната стелатна ганглионектомия или ICD.<sup>w245-w247</sup> Някои пациенти със синдром на удължен QT интервал (LQTS) получават пауза-зависима камерна аритмия, особено такива с LQT3, при които камерните аритмии често възникват в покой или по време на сън. В миналото е било препоръчвано имплантиране на пейсмейкър при пациенти с пауза-зависими камерни аритмии, но данните от малки обсервационни серии подсказват, че пейсирането

намалява синкопалните епизоди, но не предотвратява внезапната смърт<sup>w248-w250</sup> Следователно ICD се препоръчва при симптомни пациенти с LQT3 или с пауза-зависими камерни аритмии. Деца със симптоми може да направят изключение, тъй като пейсирането в комбинация с максимална доза  $\beta$ -блокери може да отложи необходимостта от имплантиране на ICD. Алгоритмите за пейсиране с ICD също така могат да предотвратят шокове.

*Съвременната роля на пейсиращата терапия при синдрома с удължен QT синдром е много ограничена. Според настоящите указания ICD (с активно пейсиране) се препоръчва при пациенти със симптоми, неповлияващи се от  $\beta$ -блокерна терапия, или такива с пауза-зависими камерни аритмии*

#### 4.5.2 Мускулни дистрофии

Мускулните дистрофии представляват хетерогенна група наследствени нарушения, характеризиращи се с прогресивна загуба на скелетна мускулатура и мускулна слабост.<sup>w251-w254</sup> Сърдечното заболяване е често срещана черта на някои от мускулните дистрофии.

##### Ламинопатии

Данни от няколко серии,<sup>w255-w258</sup> мета-анализ и мултицентров Европейски регистър показват, че сърдечните заболявания, предизвикани от мутации в ламинния ген AC (LMNA) имат лоша прогноза с 25% смъртност от внезапна сърдечна смърт и прогресираща СН до навършване на 50 годишна възраст.<sup>w259,w260</sup> Някои серийни изследвания предполагат, че развитието на AV блок е свързано с лош клиничен изход, но пейсирането само по себе си не предотвратява внезапната сърдечна смърт.

##### Мускулна дистрофия на Emery-Dreifuss

Типична находка при свързана с X-хромозамата рецесивна онаследена мускулна дистрофия на Emery-Dreifuss (EDMD) е предсърдния арест или предсърдната парализа, свързани със заместването на предсърдния миокард от фиброзна тъкан. Пейсирането е индицирано при първата поява на брадиаритмия или проводни нарушения, обикновено преди 30 годишна възраст. След имплантирането на PM честотата на внезапната сърдечна смърт изглежда ниска, но рискът от инсулт остава висок поради предсърдния арест и ПМ.<sup>w262</sup>

##### Миотонична дистрофия

Миотоничната дистрофия тип 1 (DM1) причинява прогресиращо проводно нарушение, камерна аритмия и влошаване на систолната функция. В скорошен систематичен преглед на 18 проучвания (1828 пациенти) най-честата аритмия е била камерната екстрасистолия (14.6%), последвана от ПМ или предсърдно трептене (5.0%) и непродължителна камерна тахикардия (КТ) (4.1%).<sup>w263,w264</sup> AV блок първа степен се среща при 25 – 30% от пациентите, а продължителност на QRS комплекса >120 msec при 19.9%. Необходимостта от имплантиране на PM или на ICD в 13 проучвания (n = 1234) е била съответно 4.1 и 1.1%. Вероятността от възникване на необходимост от PM или ICD за година проследяване е била съответно 1.0 and 0.2%. Внезапната сърдечна смърт е отговорна за 33% от всички смъртни случаи. Механизмът ѝ е бил обяснен с прогресивна проводна болест, но съобщенията за внезапна смърт при пациенти с пейсмейкър и със спонтанни или индуцируеми ка-

мерни тахикардии, подсказват, че камерните аритмии могат да обяснят някои от случаите.<sup>w265,w266</sup>

Разработването на критерии за имплантиране на пейсмейкър и ICD представлява предизвикателство поради малкия мащаб и хетерогенността на публикуваните кохортни проучвания и объркващия ефект от прогресиращото невро-мускулно заболяване върху преживяемостта. Предложени са били много клинични маркери, включващи: възрастта при поява на симптомите, тежестта на мускулното засягане, броят на тринуклеотидните CTG повторения, надкамерните аритмии, нарушенията в AV проводимостта, патологичната сигнално-осреднена ЕКГ и намалената турбулентност на сърдечната честота. Едно малко проучване подсказва, че удължаването на HV интервала (>70 msec) при инвазивно ЕФИ предсказва появата на пълен AV блок. В друго малко проучване със серийно инвазивно измерване на HV интервала, данните за новопоявили се проводни нарушения в ЕКГ в покой и/или при сигнално-осреднена ЕКГ са били свързани с последващо удължаване на инфра-хисовата проводимост.<sup>w267</sup> В един мащабен ретроспективен едноцентров регистър, включващ 486 генетично потвърдени пациенти с проводни заболявания (PR интервал >200 msec и/или QRS интервал >100 msec),<sup>w271</sup> е било направено сравнение между такива, при които е осъществено инвазивно ЕФИ, последвано от имплантиране на PM, когато интервалът HV е бил >70 ms, и такива, при които това не е било направено. Не е била установена значима разлика в общата смъртност за среден период на проследяване от 7.4 години. При коригиране на изходните характеристики е установена гранична разлика по отношение общата преживяемост в полза на пациентите, подложени на инвазивната стратегия, дължаща се основно на значителното намаляване на внезапната сърдечна смърт. Като цяло пациентите с проводни заболявания са имали по-лоша преживяемост, независимо дали е било осъществявано ЕФИ, от тези без проводни заболявания. Всички тези данни дават допълнителни данни, подкрепящи провеждането на ЕФИ при пациенти с проводни нарушения, но слабото подобрене в общата преживяемост означава, че клиничното значение на това проучване е неясно.

##### Десминопатии

Свързаната с десмин миопатия се характеризира с прогресираща слабост на скелетната мускулатура, кардиомиопатия и нарушения в проводимостта, появяващи се при различна възраст и с различна скорост на развитие.<sup>w270</sup> В един скорошен мета-анализ на 159 носители на десминовата мутация,<sup>w269</sup> 50% са имали кардиомиопатия и приблизително 60% са имали проводни нарушения или аритмии. Двадесет и пет процента от носителите са починали на средна възраст 49 години. Внезапна сърдечна смърт е настъпила при двама пациенти с пейсмейкър.

#### 4.5.3 Митохондриални цитопатии

Надкамерните и камерни аритмии и проводните нарушения са най-честата сърдечна проява при пациенти с митохондриална болест. Нарушенията в сърдечната проводимост са ключов белег при болестта на Kearns-Sayre. Съобщавано е и за камерни аритмии и внезапна смърт, които често са били в комбинация с ХКМП при възрастни и деца.<sup>w272-w274</sup>

#### 4.5.4 Метаболитни нарушения

Едно от най-честите метаболитни нарушения при възрастни е болестта на Anderson-Fabry, свързано с X-хромозомата нарушение на лизозомните депа, което предизвиква ХКМП в средната и по-късната възраст.<sup>w275</sup> В по-късните стадии на заболяването появата на синоатриална дисфункция или нарушения в AV проводимостта може да наложат имплантирането на PM. Продължителността на QRS комплекса е предиктор за имплантиране на PM в бъдеще,<sup>w276</sup> но при липсата на проспективни проучвания ние предлагаме придържане към конвенционалните индикации за пейсмейкър и ICD, със строго мониториране на пациенти с ЕКГ данни за проводни нарушения.

#### Клинични перспективи:

- Множество редки генетични нарушения могат да предизвикат проводни нарушения, но за повечето от тях има малко доказателства за специфично лечение, с възможно изключение за ламинопатии, при които може да се обсъжда ранно имплантиране на ICD, и миотоничната дистрофия, при която ако чрез ЕФИ се установи удължен HV интервал, може да се обсъди поставяне на PM. Следователно при повечето случаи би трябвало да се прилагат конвенционалните индикации за кардиостимулация или ICD.

#### 4.6. Кардиостимулация при бременност

Този проблем наскоро беше разгледан в Препоръките на ESC за лечение на сърдечно-съдовите заболявания при бременност.<sup>w277</sup> Вагиналното раждане не носи допълнителни рискове при майки с вроден пълен сърдечен блок освен в случаите, когато е противопоказано от акушерски съображения. При жени, които имат стабилен заместителен нодален ритъм с тесен QRS комплекс имплантирането на PM може да бъде отсрочено до след раждането.<sup>w13,w278,w279</sup> При жени с пълен сърдечен блок с бавен заместителен ритъм с широк QRS комплекс трябва обаче да се извърши имплантация на PM по време на бременността.<sup>w277</sup> Рисковете от имплантиране на PM са по принцип ниски и пейсирането може да бъде осъществено безопасно, особено ако плодът е след 8-ма гестационна седмица. Имплантиране на PM за облекчаване на симптомна брадикардия, може да бъде осъществено по всяко време на бременността под ехографски контрол или с електро-анатомична навигация с оглед избягване на флуороскопията.<sup>w278,w280-w282</sup>

#### 4.7. Кардиостимулация при атриовентрикуларен блок първа степен (хемодинамично значим)

AV блок първа степен (AVB1) обичайно се смята за доброкачествено състояние. Все пак много дългият PR интервал може да изостри симптоматиката, особено при умерени или леки натоварвания. Изразен AVB1 с PR интервал >0.3 сек. в редки случаи може да доведе до симптоми, подобни на тези при пейсмейкърен синдром. При наличие на удължен PR интервал предсърдната систола възниква много рано в диастолата, което води до неефективен или намален принос на предсърдната систола към сърдечния дебит. Ехокардиографски проучвания показват сливане на E и A вълните при пациенти с дълъг PR интервал, което скъсява времето на ЛК пълнене и води до диастолна митрална регургитация. Като следствие се увеличава пулмо-капилярното вклиново налягане с поява на задух и ретрограден кръвоток в югуларните вени със субективно усещане за пълнота в шията и палпитации, описвани като „паузи“ или „силни удари“. Този вреден ефект е по-изразен при пациенти с ЛК дисфункция и/или СН.<sup>14-w16,w283</sup>

Някои неконтролирани и нерандомизирани проучвания подсказват, че намаляването на AV времето чрез използване на конвенционален DDD PM би подобрило симптомите и функционалното състояние, особено при пациенти със съхранена ЛК функция. Подобриенето, получено чрез DDD пейсиране, е пряко свързано с подобреното време на ЛК пълнене.<sup>w14,w16</sup>

Има обаче някои потенциално вредни последствия от конвенционалното DDD пейсиране. Първото е това, че постоянното ДК пейсиране може да влоши ЛК дисфункция. За избягване на този възможен ефект трябва да се обмисли двукамерно пейсиране, но засега определено липсват данни, които да потвърдят това виждане, особено при пациенти с тесен QRS комплекс и/или съхранена ЛК функция. Системното приложение на двукамерната стимулация с тази специфична индикация понастоящем не се препоръчва при липса на други индикации за CRT. Вторият потенциален вреден ефект е свързан с риска от функционално предсърдно несензиране поради изместване на P вълната в поствентрикуларния предсърден рефрактерен период, особено при висока сърдечна честота; в такъв случай тест с натоварване би бил от полза за адекватното програмиране на PM при усилие от страна на пациента.<sup>w283,w284</sup>

Кардиостимулация при бременност			Индикации за кардиостимулация при атриовентрикуларен блок първа степен		
Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
Имплантирането на постоянни пейсмейкъри (за предпочитане еднокухинни) трябва да се има предвид и да се извършва под ехокардиографски контрол, особено когато плодът е след 8 гестационна седмица при подобрени жени със симптоматен пълен AV блок.	IIa	C	Имплантирането на постоянен кардиостимулатор трябва да се обсъжда при пациенти с персистиращи симптоми, подобни на тези при пейсмейкърния синдром, които могат да бъдат свързани с AV блок първа степен (PR > 0.3 сек.).	IIa	C

<sup>a</sup>Клас на препоръките.  
<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.  
<sup>c</sup>Референции, подкрепящи препоръките.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.  
<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.  
<sup>c</sup>Референции, подкрепящи препоръките.

## 4.8. Алгоритми за предотвратяване и прекъсване на предсърдни аритмии чрез пейсиране

Основанието за използването на специфични алгоритми на пейсиране е избягването на брадикардията и големите вариации в дължината на предсърдния цикъл, за които се счита, че могат да отключат предсърдни тахиаритмии (ПТ). Специфичните алгоритми включват честотно-адаптирано пейсиране с периодично оценяване на собствената честота, за да се пейсира с малко по-висока от нея, повишаване на честотата на пейсиране след спонтанна предсърдна ектопия, преходно високочестотно пейсиране след епизоди на автоматично превключване на стимулационния режим (mode-switch), и увеличено пейсиране след натоварване с цел предотвратяване на рязко спадане на сърдечната честота. В допълнение, някои устройства включват алгоритми за предсърдно антитахикардно пейсиране (АТР) [високочестотна стимулация с постепенно повишаване на честотата (ramp) или високочестотна залпова стимулация (burst)]

за прекъсване на предсърдна тахикардия или предсърдно трептене, които могат да дегенерират в ПМ.

След основополагащото многоцентрово проучване на Israel et al.,<sup>149</sup> са проведени няколко рандомизирани проучвания, които са показали, че предотвратяващите алгоритми имат минимална или никаква полза за превенцията на ПМ (Таблица 20).<sup>150-159</sup> В най-мощните от тях,<sup>153,154</sup> 2343 пациенти с хипертония и без анамнеза за ПМ, на които е бил имплантиран РМ или дефибрилатор, са били рандомизирани да бъдат или да не бъдат на постоянно предсърдно overdrive пейсиране, което не е предотвратило ПМ, инсултите, системният емболизъм, миокардните инфаркти, съдовата смърт или хоспитализацията поради СН. Подобно на това, няколко РКП не са показали клинична полза от алгоритмите за антитахикардно пейсиране (АТР).<sup>157,158</sup> Подобни резултати са получени и при пациенти с ICD.<sup>w285,w286</sup> В сборен анализ на четири проучвания върху АТР Gillis et al. предполага, че АТР може да се окаже полезно при малка част от пациентите (около 30%) с много организирана ПТ, при които е документирано, че АТР може да прекъсне >60% от епизодите.<sup>w287</sup>

**Таблица 20: Обобщение на рандомизирани клинични проучвания върху специфични алгоритми за предотвратяване и прекъсване на предсърдни тахиаритмии при пациенти с конвенционални брадикардни индикации и предсърдни тахиаритмии/мъждене**

Проучване	Дизайн на проучването	Алгоритми	Брой пациенти	Ефект върху товара на предсърдното мъждене	Клиничен резултат
ADOPT <sup>151</sup>	Паралелно	Честотно-адаптирано пейсиране с висока честота в покой	288	25% намаляване на товара на симптомното ПМ (P = 0.005)	Без промяна в качеството на живот, хоспитализациите и страничните ефекти
PIRAT <sup>155</sup>	Кръстосано	Overdrive пейсиране след автоматично превключване на пейсиращия режим (mode switch)	37	Без промяна в епизодите/товара на ПТ	Без промяна в броя на симптомите и в качеството на живот
ATTEST <sup>157</sup>	Паралелно	Преимуществено предсърдно пейсиране. Стабилизиране на предсърдната честота. Overdrive стимулация след mode switch АТР терапия	324	Без разлика в честотата и товара на ПТ/ПМ	Не е оценяван
PIPAF <sup>150</sup>	Кръстосано	Overdrive на СР. Потискане на следекстрасистолните паузи. Ускоряване след предсърдни екстрасистоли	28	Без промяна в епизодите на mode-switch и % A/V пейсиране	Без промяна в симптоматиката
PAFS <sup>159</sup>	Кръстосано	Плавна промяна на честотата (rate smoothing). Стабилизиране на честотата	182	Без промяна	Без промяна в броя епизоди, качеството на живот или симптомите
AOPS <sup>156</sup>	Кръстосано	Честотно-адаптирано пейсиране с висока честота в покой	99	Без промяна в епизодите на mode-switch	Без промяна в симптомите на аритмия
POT <sup>158</sup>	Кръстосано	Преимуществено предсърдно пейсиране. Стабилизиране на предсърдната честота. Overdrive стимулация след mode switch АТР терапия	85	72% намаление на товара на ПМ с предотвратяващи алгоритми, без допълнително намаляване от АТР терапия	Не е оценяван
SAFARI <sup>152</sup>	Паралелно	Комбинация от 6 режима на тригерирана и постоянна превантивна overdrive стимулация	240	Леко намаляване на товара на ПМ (0.08 часа/дневно, P = 0.03)	Не е оценяван
ASSERT <sup>153, 154</sup>	Паралелно	Предсърдно overdrive пейсиране	2343	Без разлика в детектираните от устройството ПТ	Без разлика в симптомните и асимптомните ПТ. Без разлика в инсултите, хоспитализациите и смъртността

ПМ = предсърдно мъждене; ПТ = предсърдни тахиаритмии; АТР = антитахикардно пейсиране; СР = синусов ритъм



### Индикации за предотвратяване и прекъсване на предсърдни тахиаритмии

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
<b>De novo индикации</b> Предотвратяването и прекратяването на предсърдни тахиаритмии не представлява самостоятелна индикация за пейсиране	III	A	149-159

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Референции, подкрепящи препоръките.

Накрая, липсват еднопосочни данни от мащабни рандомизирани проучвания, които да подкрепят употребата на алтернативното едноточково предсърдно пейсиране,<sup>w288,w289</sup> двуточковото деснопредсърдно пейсиране,<sup>w290</sup> или двупредсърдното пейсиране,<sup>w291</sup> самостоятелно или в комбинация с алгоритми за предотвратяване или прекъсване на ПТ.

*Налице са убедителни доказателства, че алгоритмите, създадени за предотвратяване на ПМ нямат ефект. Малко вероятно е бъдещи проучвания да променят нашата преценка.*

## 5. Усложнения на кардиостимулацията и имплантиране на CRT

Пейсирането и CRT са свързани със съществена честота на усложнения (Уеб Таблица 21). Голямата част от информацията в тази област е получена от ретроспективни проучвания, базирани се на имплантации в продължение на повече от 20 години.<sup>w292</sup> Публикувани отскоро кохортни проучвания,<sup>w293,w294</sup> мащабни проспективни изследвания и мета-анализи дават повече информация.<sup>57,w295</sup> В едно проспективно проучване върху осъществени за пръв път имплантации поради брадикардия краткосрочните и дългосрочни усложнения от терапията с кардиостимулатор са били съответно 12.4 и 9.2% след внимателно проследяване.<sup>w295</sup> Цялостната честота на усложненията рязко е нарастнала с намаляване броя на имплантациите.<sup>w292 – w294</sup> Например, в регистър от национален мащаб, рискът се е увеличил с фактор от 1.6 за неопитните оператори с под 25 имплантации.<sup>w293</sup> Главната причина за реоперациите след имплантиране на пейсмейкър или на устройство за CRT се явяват усложненията, свързани с електродите. В регистъра от национален мащаб при 28 860 пациенти, усложнения, свързани с електродите, са се получили при 3.6% от пациентите. Усложнения са възникнали в 4.3% от всички електроди в лявата камера, 2.3% от тези в дясното предсърдие и в 2.2% от деснокамерните електроди. Наличието на устройство за CRT (коэффициент на вероятност OR 3.3) или пасивно фиксирано деснопредсърден електрод (коэффициент на вероятност 2.2) са били двата най-важни фактора, свързани с усложнения при електродите.<sup>w293</sup>

Голямата част на усложненията при кардиостимулаторите възникват в болнични условия или в рамките на първите 6 месеца<sup>w293,w295</sup> Ранните усложнения, (възникващи 6 – 8 седмици след имплантирането) са от 5.7% според ретроспективно изследване до 12.4% при настоящо проспективно проучване върху осъществяваните за пръв път имплантации.<sup>w292,w295</sup> След този период честотата на усложненията спада, но остава съществена, с докладвани 4.8% от случаите до 30-ти ден, 5.6% до 90-ти ден и 7.5% за 3 години.<sup>w296</sup> В едно настоящо проспективно проучване върху осъществяваните за пръв път имплантации се съобщават по-високи стойности за усложненията, съответно 15.6, 18.3 и 19.7% от пациентите на 1-ва, 3-та и 5-та години.<sup>w295</sup>

Едно настоящо мащабно проспективно проучване е показало, че при проследяване над 6 месеца ъпгрейдване или ревизия на устройството са били свързани с риск от усложнения от 4% от пациентите, при които се е налагало само подмяна на батерията, до 15.3% при пациентите, при които се е наложила подмяна на батерията с ъпгрейдване в комбинация с едно или повече интравенозни поставяния на електроди.<sup>w163</sup> И в двете групи главните усложнения са били повече при CRT-D в сравнение с подмяната на пейсмейкър. Усложненията са били повече при пациенти с ъпгрейдване или ревизия на устройството за CRT (18.7%). Тези данни подкрепят необходимостта от внимателно обмисляне преди да се вземе решение за подмяна на устройството или ъпгрейдване към по-сложни системи.

Мета-анализ на 9082 пациенти от 25 проучвания върху CRT е показал, че успехът при имплантации е бил 94.4%, перипроцедурната смъртност е била 0.3%, механичните усложнения (включително дисекиране на коронарния синус или перфорация, предизвикване на перикарден излив или тампонада, пневмоторакс или хемоторакс) в 3.2%, проблеми, свързани с електродите в 6.2% и инфекции в 1.4%.<sup>57</sup> Подобна честота на усложненията (общо 10.5%) са били наблюдавани от Reynolds et al. между 7874 пациенти.<sup>w297</sup>

Хематомите са много чести (2.9 – 9.5% от случаите) и обикновено се лекуват консервативно. Евакуация на хематом се е налагал при 0.3 – 2% от имплантациите и е свързана с 15 пъти над обикновения риск от инфекции. Много хематоми могат да бъдат избягнати чрез внимателна хемостаза и подготовка на пациента, включваща правилно приложени на антитромбоцитните и антикоагулантните медикаменти. Сравнен с нелекувани пациенти, Aspirin е свързан с двукратно увеличен риск от кървене, а двойната антиагрегантна терапия (Aspirin плюс Thienopyridine) води до четирикратно увеличен риск от кървене през периперативния период.<sup>w298</sup> Употребата на Clopidogrel или венозен Heparin значително увеличава риска от поява на хематоми по време на имплантиране на пейсмейкър.<sup>w299</sup> Този риск се намалява чрез спиране на Clopidogrel 4 дни преди имплантирането. В повечето случаи антитромбоцитното лечение може безопасно да бъде спряно за период от 5 – 7 дни, особено когато е назначено с оглед предотвратяване на сърдечно-съдови инциденти (Уеб Таблица 22).<sup>w300,w301</sup> Употребата на Heparin, свързана с орална антикоагулация, също увеличава риска от кървене и някои автори предлагат терапия с Warfarin с поддържане на INR < 2.0.<sup>w302-w304</sup> Няма налични данни за периперативното лечение на пациенти, приемащи нови орални антикоагуланти (Thrombin или инхибитори на фактор Ха). Имайки предвид бързото начало и бързото прекратяване на ефекта след спирането, не се изисква свързваща

терапия с Heparin с ниско молекулно тегло след операция, той може да бъде започнат отново след като се постигне ефективна хемостаза.<sup>w305</sup>

Инфекциите са едно от най-тревожащите постоперативни усложнения. В едно кохортно проучване, включващо 46 299 поредни пациенти, честотата на инфекции, свързани с пейсмейкър, е била 1.82 на 1000 пейсмейкър на година след първичната имплантация; през първата година честотата е била 4.8 на 1000 пейсмейкър на година и 1.0 на 1000 пейсмейкър на година след това. В случаите на подмяна на пейсмейкър показателите се повишават съответно до 12 на 1000 пейсмейкър на година и 3.3 на 1000 пейсмейкър на година.<sup>w306</sup> В друго проучване,<sup>w307</sup> честотата на доказана инфекция, свързана с имплантиране на пейсмейкър или устройство за ICD, е била 1.9 на 1000 устройства на година. Честотата на инфекция в подкожния джоб без навлизане в кръвообращението е била 1.37 на 1000 устройства на година, докато инфекция на джоба с навлизане в циркулацията или свързан с устройството ендокардит е била 1.14 на 1000 устройства на година. Инфекциите са възниквали по-често при поставяне на временни пейсмейкър или други процедури преди имплантирането (коефициенти на вероятност съответно 2.5 и 5.8), ранни повторни интервенции (коефициент на вероятност 15) и при липса на антибиотична профилактика (коефициент на вероятност 2.5). Мета-анализ на антибиотичната профилактика, включваща предпроцедурно и постпроцедурно приложение, предполага значимо намаляване на честотата на инфекциите.<sup>w308</sup> Едно ново мащабно рандомизирано, двойно сляпо и плацебо – контролирано проучване е установило ползата от 1 g венозен Cefazolin, приложен непосредствено преди процедурата, като честотата на системните инфекции е спаднала от 3.28% при пациенти без антибиотик до 0.63% при такива, които са го получавали (P = 0.016).<sup>w309</sup>

## 6. Съображения при лечението

### 6.1. Пейсиране от алтернативни деснокамерни места

Хемодинамичните и клинични ефекти от пейсирането от алтернативни ДК места в зоната на Хис, средния или висок междукамерен септум или изходния тракт е бил оценяван през последните две десетилетия (Уеб Таблица 23).<sup>143,w310-326</sup> В систематичен преглед и мета-анализ на 14 рандомизирани клинични проучвания върху общо 754 пациенти,<sup>w322</sup> сравнени с лица, рандомизирани на ДК апикално пейсиране, тези, подложени на не-апикално ДК пейсиране, в края на периода на проследяване са имали по-голяма ЛК фракция (+4.27%; 95% доверителен интервал 1.15 – 7.40%), особено такива с изходна ЛК фракция изтласкване <45% и продължителност на проследяването >12 месеца. Не са били отбелязани значими разлики при пациентите със съхранена изходна ЛК фракция изтласкване. Резултатите са били неубедителни по отношение функционалния капацитет, функционалния клас, качеството на живот и преживяемостта. Вероятно резултатите са били повлияни от мястото на пейсиране, като пейсирането от септума е било по-неефективно в сравнение с местата от изходния тракт или пара-Хисовата зона. Честотата на усложнения при не-апикалното ДК пейсиране е сходна с това от апикалната пейсиране. Настоящата Работна група не е в състояние да даде определени препоръки, докато не се появят резултатите от мащабни проучвания.

### 6.2. Повторна имплантация на пейсмейкър/ сърдечна ресинхронизираща терапия след отстраняване на устройството поради инфекция

Повторната имплантация е основен проблем при пациенти, лекувани по повод инфекция, свързана с пейсмейкър или устройството за CRT. Въпреки че настоящите Препоръки на ESC за предотвратяването, диагнозата и лечението на инфекциозния ендокардит дават някои препоръки,<sup>w327</sup> те се основават на съгласие между специалистите,<sup>w328,w329</sup> поради липсващи данни от рандомизирани проучвания или мащабни регистри. В някои проучвания,<sup>w330-w332</sup> подмяната може да бъде избягната в 30 – 50% от пациентите, тъй като според Препоръките при тях липсват сигурни индикации за пейсиране. Така решението за повторно имплантиране трябва да се вземе много внимателно.

#### Местоположение

Новият пейсмейкър или устройство за CRT може да бъде имплантирано на друго, различно от предишното, инфектирано място.<sup>w327-w329</sup> При повечето от случаите това означава повторно имплантиране от другата страна на гръдния кош. Може да се постави нова епикардна пейсираща система, особено ако инфектираният електрод се отстрани чрез кардиотомия или ако венозният достъп е невъзможен.

#### Време на реимплантиране

Оптималното време на повторното имплантиране е неизвестно. Все пак при пациенти без данни за клапен ендокардит или вегетации върху електрода, новото устройство може да бъде имплантирано на ново място след овладяване на локалната инфекция, ако бактериалните посявки, взетите в рамките на 24 часа след отстраняването на старото останат негативни за 72 часа.<sup>w328,w329</sup> Това ранно повторно имплантиране обикновено се прави при пациенти, които са зависими от пейсмейкър. В действителност в последно време от едно голямо единично ретроспективно проучване беше показано, че честотата на рецидиви на инфекция е по-висока при пациенти, при които имплантирането е било осъществено по време на същата хоспитализация за отстраняване на старото устройство.<sup>w332</sup> При пациенти с вегетации върху електродите или клапен ендокардит новата трансвенозна имплантация трябва да бъде отложена с 14 или повече дни след отстраняването на старото устройство.<sup>w328,w329,w327</sup>

#### Временно лечение

Пациенти, които не са зависими от пейсмейкър, могат да бъдат проследявани без временно пейсиране до поставянето на ново устройство. При зависимите пациенти временното трансвенозно пейсиране се продължава до повторната имплантация.<sup>w327-w329,w333</sup> Временното пейсиране носи рисковете от лошо функциониране, възникване на нови инфекции и кратко време на функциониране (виж секция 6.4). Препоръките на ESC относно инфекциозния ендокардит препоръчват избягване на временното пейсиране доколкото това е възможно.<sup>w327</sup> Като алтернативна възможност може веднага да се постави нова епикардна пейсираща система, особено когато инфектираният електрод бъде отстранен чрез кардиотомия.

**Клинични перспективи:**

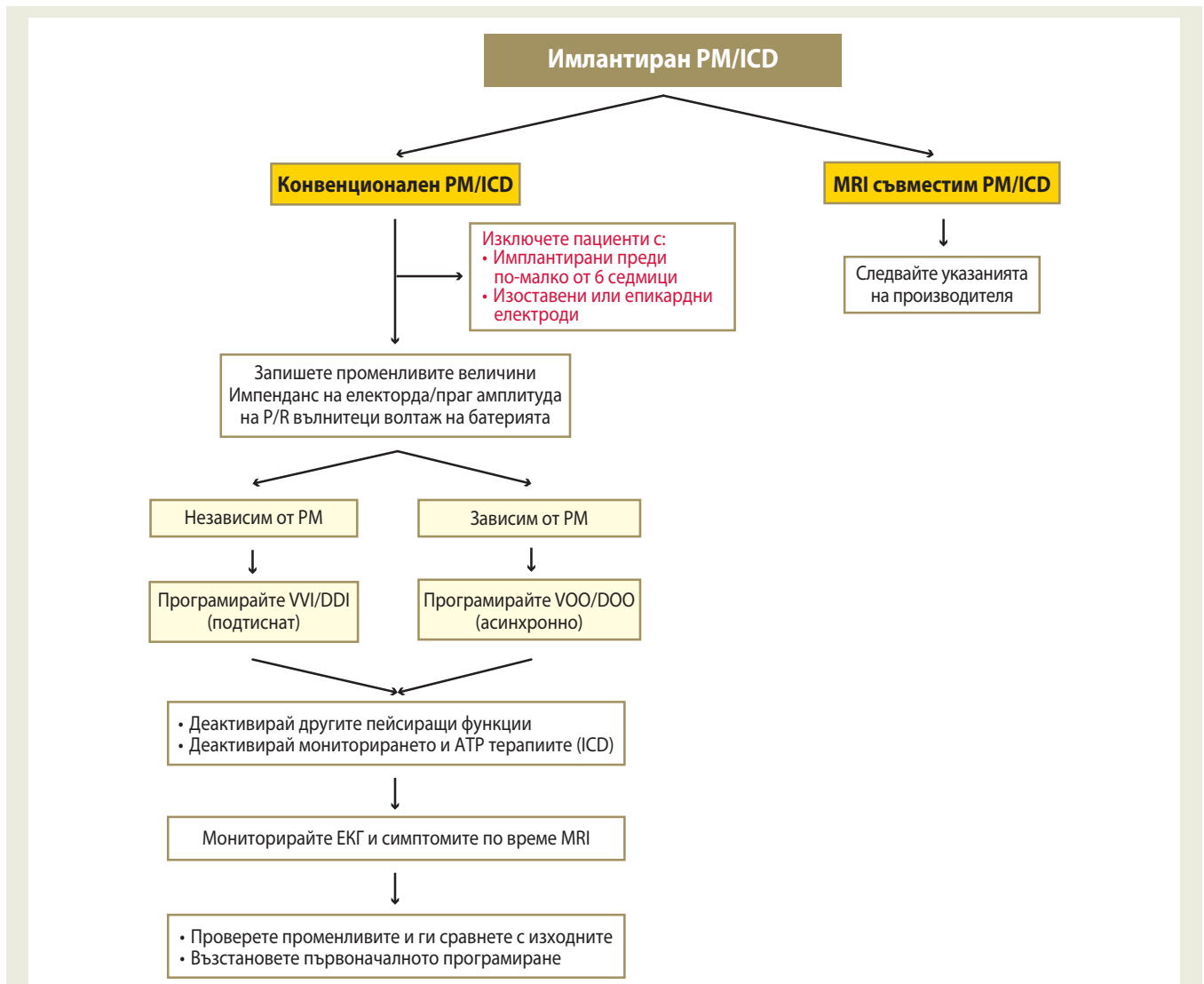
- *Налице е общо съгласие сред специалистите, че индикациите трябва да бъдат повторно преценени преди реимплантирането на пейсмейкъра. Ако се установят показания, то повторното имплантиране трябва да бъде осъществено от друго място.*
- *За зависими от пейсмейкър пациенти оптималната терапевтична стратегия- относно незабавното епикардно срещу трансвенозното пейсиране – не е ясно дефинирана.*

**6.3. Образна диагностика чрез магнитен резонанс при пациенти с имплантирани сърдечни устройства**

Тъй като е установено, че след имплантирането до 75% от пациентите получават индикации за образна диагностика чрез магнитен резонанс (МРИ) поради съществуващи съ-

пътстващи заболявания, настоящата Работна група смята, че е необходимо даването на препоръки за това как МРИ да бъде осъществено при пациенти с конвенционални устройства.

Възможни странични ефекти на МРИ диагностика върху имплантираните включват: предизвикано от радиофреkwенцията затопляне на края на електрода, подтискане или дисфункция на стимулацията, асинхрония в стимулацията с възможност от индуциране на предсърдни или камерни тахиаритмии, преходно активиране тип reed, промяна или загуба на програмираните данни в прага на улавяне.<sup>w336</sup> Колкото по-близо е сканираната област до пейсиращата система, толкова по-висок е риска. Началният опит с 0.5 Т с последващ 1.5 Т предполага, че МРИ може да бъде осъществено безопасно при използване на показания по-долу протокол.<sup>160-172,w337,w338</sup> В най-мощното досега проучване, това на Nazarian et al.,<sup>170</sup> което е включило 438 пациенти за период от 7 години, основното клинично значимо събитие, предизвикано от МРИ, е била появата на нулирането на за-



**Фигура 12:** Процедури за безопасност при изследване с магнитен резонанс (MRI) при пациенти с конвенционални сърдечни устройства. ATP = антитахикардно пейсиране; ЕКГ= електрокардиограма; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; PM = пейсмейкър. Адаптирано по Nazarian et al.<sup>170</sup>

хранването с честота до 1.5% от пациентите с имплантирано устройство. По време на нулирането на захранването устройството е податливо на подтискане на стимулацията и на активиране на антитахикардните терапии. Въпреки тези данни, всички устройства ICD и поразително много от сега имплантираните пейсмейкъри се считат от Управлението на Храни и Лекарства на САЩ (US Food and Drug Administration) и от производителите на устройствата като контраиндикации за провеждане на МР изследвания.<sup>w339-w341,w343</sup>

Скорошно проспективно рандомизирано контролирано проучване, провеждано в целия свят,<sup>173</sup> което е включило 258 пациенти, рандомизирани за провеждане на МР изследване за период от 1.5 години, е оценявало безопасността и ефективността на пейсмейкърва система, създадена за безопасна употреба в условията на провеждано МР изследване на пациенти със всякакви брадикардни индикации. Не са установени свързани с МР усложнения при използвани 1.5 T, включително 1 седмица и 1 месец след изследването.

### Предложения за програмиране на устройствата, когато се налага изследване с магнитен резонанс

#### Конвенционални сърдечни устройства (Фигура 2 и препоръка 1)

- (i) Тъй като е възможно изменение в променливите параметри на устройството, от основно значение е мониторирането от квалифициран персонал по време на МР изследването.
- (ii) Изключват се пациентите, при които електродите не са „узрели“ (<6 седмици след имплантирането, при които електродите могат спонтанно да се разместят) и тези с епикардни и с изоставени електроди (които могат да бъдат прегряти).
- (iii) Програмирайте асинхронен начин на пейсиране при зависими от пейсмейкъра пациенти с оглед избягване на неподходящо подтискане на стимулацията вследствие засичане на електромагнитно въздействие.
- (iv) Обратно, използвайте подтиснат начин на пейсиране при пациенти, които са независими от пейсмейкъра, с оглед избягване на неподходящо пейсиране поради проследяване на електромагнитно въздействие.
- (v) Деактивирайте другите пейсиращи функции (магнит, честота, шумове, камерни екстрасистоли, камерно засичане, отговор към предсърдно мъждене), за да се подсигурите, че засичане на електромагнитно въздействие няма да доведе до необезопасено пейсиране.
- (vi) Деактивирайте мониторирането на тахикардитиите и антитахикардното пейсиране, за да избегнете необезопасени терапевтични пейсирания.
- (vii) Препрограмирайте устройството непосредствено след МР изследването.

#### Устройства, условно зависими от магнитно резонансно изследване (Препоръка 2)

Основните компоненти са идентични с тези на конвенционалните устройства (Фигура 12). За устройствата, условно зависими от МР изследването, програмирането, както е описано в (iii), (iv), (v) и (vi) се осъществява автоматично чрез управлявана от лекар външна система.

### Магнитен резонанс при пациенти с имплантирани сърдечни устройства

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
<b>1) Конвенционални сърдечни устройства.</b> При пациенти с конвенционални сърдечни устройства МР изследвания с 1.5 T могат да бъдат осъществени при нисък риск от усложнения, ако са взети съответните предпазни мерки (виж допълнителните препоръки).	IIb	B	160–172
<b>2) РМ системи, съвместими с МР.</b> При пациенти със съвместими с МР пейсиращи системи изследвания с МР с 1.5 T могат да се осъществяват безопасно, ако се спазват указанията на производителя.	IIa	B	173

МР = образна диагностика с магнитен резонанс; РМ = пейсмейкър.

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

<sup>c</sup>Референции, подкрепящи препоръките.

#### Клинични перспективи:

- Когато МР изследване е необходимо поради сериозно заболяване, ползата от него трябва да надвишава рисковете от провеждането му. Трябва да бъдат обсъждани и алтернативни образни изследвания.
- От съображения за безопасност е желателна консултация със специалист по електрофизиология.
- Липсва информация за МР изследвания, провеждани с >1.5 T, дори и за съвместими с магнитния резонанс пейсиращи устройства. Тази възможност изисква бъдещи оценки.

### 6.4. Временно, по спешни индикации (трансвенозно) пейсиране

Усложненията се явяват често при пациенти, лекувани с временно пейсиране.<sup>w344-w351</sup> Тези усложнения не се ограничават само до самото имплантиране, а също така включват осигуряването на имплантирания електрод, промяната на прага на захващане, лошо функциониране, погрешно програмиране или изтощаване на батерията на външния пейсмейкър; те също така включват и усложненията, директно свързани със самия пациент, който може случайно да изтръгне пейсиращия електрод. Нещо повече, по-продължителната употреба на временна трансвенозна стимулация може да ограничи пациента до постелен режим с придружаващите рискове от инфекции и тромбоемболични усложнения. Без достатъчни познания на възможните усложнения може да се получи така, че страничните ефекти да надвишат евентуалните ползи от пейсирането. Затова настоящата Работна група смята, че временната кардиостимулация трябва по възможност да се избягва и, когато е необходима, да бъде максимално кратка.



Следните препоръки са от клинично значение:

- Временното трансвенозно пейсиране не трябва да се прави рутинно, а само като последна възможност, когато хронотропните медикаменти не са достатъчни.
- Инфузиите с медикаменти с положителен хронотропен ефект (Isoproterenol, Epi-ephrine и др.) може да бъдат предпочетени за ограничен срок от време когато липсват противопоказания.
- Временното трансвенозно пейсиране трябва да бъде ограничено до случаи на: (i) високостепенен AV блок без заместителен ритъм, (ii) животозастрашаващи брадиаритмии като тези, които възникват по време на интервенционални (например по време на перкутанна коронарна интервенция, и др.) или по-рядко при остри състояния като остър инфаркт на миокарда, интоксикации от медикаменти или съпътстващи системни инфекции.
- Ако са налице индикации за постоянна кардиостимулация, имплантирането на пейсмейкър трябва да стане възможно най-бързо.

### Транскутанно временно пейсиране чрез външен дефибрилатор

Настоящата Работна група предупреждава, че външното пейсиране чрез дефибрилатор не осигурява надеждна камерна стимулация и следователно трябва да се прилага само под стриктен хемодинамичен и ЕКГ контрол, когато няма други възможности. Трябва максимално бързо да бъдат предприети алтернативни мерки, като назначаване на хронотропни медикаменти, временно или постоянно пейсиране.

## 6.5. Дистанционно лечение на аритмиите и устройства

Полезността на дистанционното мониториране е разглеждана в настоящия съвместен Европейски и Американски експертен консенсус по отношение CRT при сърдечна недостатъчност.<sup>w124</sup> Работната група потвърждава написаното в този документ и счита, че са налице съществени основания за даване на следните препоръки.<sup>174-176</sup>

Диагностицирането на предсърдното мъждене преди да възникнат първите усложнения е от съществено значение за започване на антикоагулантна терапия с оглед предотвратяване на инсулти. Нови данни, събрани при пациенти с имплантирани устройства, потвърждават становището, че дори и краткотрайни епизоди на „тихо“ предсърдно мъждене крият увеличен риск от инсулт.<sup>153</sup> По този въпрос се обръщаме към специфичните указания и документа за съгласие.<sup>w352,w353</sup>

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Реф. <sup>c</sup>
Базирано на съответни устройства дистанционно мониториране трябва да влиза в съображение за по-ранно установяване на клинични проблеми (камерни тахиаритмии, предсърдно мъждене) и технически проблеми (пречупване на електрод, дефекти в изолацията).	IIa	A	174–176

<sup>a</sup>Клас на препоръките.  
<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.  
<sup>c</sup>Референции, подкрепящи препоръките.



Текстът на Съвета на Медицинските Експерти (CME) в Указанията на ESC за 2013 за сърдечна стимулация и сърдечна ресинхронизираща терапия акредитиран от Европейския Борд за Акредитиране в Кардиологията (European Board for Accreditation in Cardiology) (EBAC). EBAC работи според стандартите за качество на Европейския Акредитационен Съвет за продължаване на Медицинското Образование (European Accreditation Council for Continuing Medical Education) (EACCME), който е институция на Европейския Съвет на Медицински Специалисти (European Union of Medical Specialists) (UEMS). В съгласие с Указанията на EBAC/EACCME, всички автори, участвали в програмата, са оповестили всички възможни конфликти на интереси, които могат да доведат до пристрастни становища. Организационният Комитет е отговорен за гарантирането на липсата на всички възможни конфликти на интереси, имащи отношение към програмата и за декларациите на участниците преди началото на дейността на CME.



Въпроси до CME относно този материал са налице в: European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> and European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>.

## Референции

Допълнение: Допълнителни референции са отбелязани с 'w' в основния текст и могат да бъдат открити на он-лайн допълненията заедно с 5 фигури (1,6,7,9,11,12) и 10 таблици (3,4,5,9,11,12,19,21,22,23). Те са налице само в уебсайта на ESC <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/cardiac-pacing-and-cardiac-resynchronisation-therapy.aspx>

1. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G, Cappato R. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome: the THEO-PACE study: a randomized controlled trial. *Circulation* 1997;**96**:260 – 266.
2. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, Andersen HR, Thorpe KE, Ellenbogen KA, Lee KL, Skene AM, Schron EB, Skehan JD, Goldman L, Roberts RS, Camm AJ, Yusuf S, Connolly SJ. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation* 2006;**114**:11 – 17.
3. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, Moller M, Vesterlund T, Dalsgaard D, Mortensen LS, Nielsen T, Askund M, Friis EV, Christensen PD, Simonsen EH, Eriksen UH, Jensen GV, Svendsen JH, Toff WD, Healey JS, Andersen HR.

A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J* 2011;**32**:686 – 696.

4. Brignole M, Deharo JC, De Roy L, Menozzi C, Blommaert D, Dabiri L, Ruf J, Guieu R. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:167 – 173.
5. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Vardas P. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;**27**:1085 – 1092.
6. Breivik K, Ohm OJ, Segadal L. Sick sinus syndrome treated with permanent pacemaker in 109 patients. A follow-up study. *Acta Med Scand* 1979;**206**:153 – 159.
7. Hartel G, Talvensaari T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. *Acta Med Scand* 1975;**198**:341 – 347.
8. Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *Eur Heart J* 1981;**2**:455 – 459.
9. Sasaki Y, Shimotori M, Akahane K, Yonekura H, Hirano K, Endoh R, Koike S, Kawa S, Furuta S, Homma T. Long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome: a comparison of clinical aspects among unpaced, ventricular

- inhibited paced, and physiologically paced groups. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;**11**:1575 – 1583.
10. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet* 1994;**344**:1523 – 1528.
  11. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, Sami MH, Talajic M, Tang AS, Klein GJ, Lau C, Newman DM. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:1385 – 1391.
  12. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, Marinchak RA, Flaker G, Schron E, Orav EJ, Hellkamp AS, Greer S, McAnulty J, Ellenbogen K, Ehlert F, Freedman RA, Estes NA 3rd, Greenspon A, Goldman L. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;**346**:1854 – 1862.
  13. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, Ellenbogen KA, Sgarbossa EB, Huang SK, Marinchak RA, Estes NA 3rd, Mitchell GF, Lieberman EH, Mangione CM, Goldman L. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. *N Engl J Med* 1998;**338**:1097 – 1104.
  14. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005;**353**:145 – 155.
  15. Castelnovo E, Stein K, Pitt M, Garside R, Payne E. The effectiveness and cost-effectiveness of dual-chamber pacemakers compared with single-chamber pacemakers for bradycardia due to atrioventricular block or sick sinus syndrome: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;**9**:iii, xi-xiii, 1 – 246.
  16. Sweeney MO, Bank AJ, Nshah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, Sheldon T, Lamas GA. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007;**357**:1000 – 1008.
  17. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;**288**:3115 – 3123.
  18. Sud S, Klein GJ, Skanes AC, Gula LJ, Yee R, Krahn AD. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. *Europace* 2007;**9**:312 – 318.
  19. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012;**125**:2566 – 2571.
  20. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;**104**:52 – 57.
  21. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:16 – 20.
  22. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Morillo C, Gent M. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003;**289**:2224 – 2229.
  23. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Specca G, Orazi S, Gasparini G, Sutton R, Brignole M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004;**25**:1741 – 1748.
  24. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, Moya A. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardio-inhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000;**102**: 294 – 299.
  25. Moya A, Garcia-Civera R, Croci F, Menozzi C, Brugada J, Ammirati F, Del Rosso A, Bellver-Navarro A, Garcia-Sacristan J, Bortnik M, Mont L, Ruiz-Granell R, Navarro X. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J* 2011;**32**:1535 – 1541.
  26. Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ, Desai J, Abbott JA, Cogan J, Wohl B, Williams K. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982;**50**:1316 – 1322.
  27. Gronda M, Magnani A, Occhetta E, Sauro G, D'Aulerio M, Carfora A, Rossi P. Electrophysiological study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutic implications. *G Ital Cardiol* 1984;**14**:768 – 773.
  28. Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. *Am J Cardiol* 1994;**74**:1129 – 1132.
  29. Dini P, Iaolongo D, Adinolfi E et al. Prognostic value of His-ventricular conduction after ajmaline administration. In: Masoni A, Albani P, (eds). *Cardiac Electrophysiology Today*. London: Academic Press; 1982, 515 – 522.
  30. Kaul U, Dev V, Narula J, Malhotra AK, Talwar KK, Bhatia ML. Evaluation of patients with bundle branch block and 'unexplained' syncope: a study based on comprehensive electrophysiological testing and ajmaline stress. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;**11**:289 – 297.
  31. Twidale N, 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, Ricci R, Inama G, Gaggioli G, Calo' L, Orazi S, Viscusi M, Chiodi L, Bartoletti A, Foglia-Manzillo G, Ammirati F, Loricchio ML, Pedrinazzi C, Turreni F, Gasparini G, Accardi F, Raciti G, Raviele A. Prevention of syncope through permanent cardiac pacing in patients with bifascicular block and syncope of unexplained origin: the PRESS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;**6**: 101 – 107.
  33. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, DeMots H, Ritzmann L, Kanarek PE, Kauffman S. Natural history of 'high-risk' bundle-branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982;**307**:137 – 143.
  34. Peters RW, Scheinman MM, Modin C, O'Young J, Somelofski CA, Mies C. Prophylactic permanent pacemakers for patients with chronic bundle branch block. *Am J Med* 1979;**66**:978 – 985.
  35. Brignole M, Menozzi C. The natural history of carotid sinus syncope and the effect of cardiac pacing. *Europace* 2011;**13**:462 – 464.
  36. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992;**69**: 1039 – 1043.
  37. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Wahrborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardio-inhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. *Europace* 2007;**9**:932 – 936.
  38. Sugrue DD, Gersh BJ, Holmes DR Jr., Wood DL, Osborn MJ, Hammill SC. Symptomatic 'isolated' carotid sinus hypersensitivity: natural history and results of treatment with anticholinergic drugs or pacemaker. *J Am Coll Cardiol* 1986;**7**:158 – 162.
  39. Gaggioli G, Brignole M, Menozzi C, Devoto G, Oddone D, Gianfranchi L, Gostoli E, Bottoni N, Lolli G. A positive response to head-up tilt testing predicts syncope recurrence in carotid sinus syndrome patients with permanent pacemakers. *Am J Cardiol* 1995;**76**:720 – 722.
  40. Maggi R, Menozzi C, Brignole M, Podoleanu C, Iori M, Sutton R, Moya A, Giada F, Orazi S, Grovale N. Cardio-inhibitory carotid sinus hypersensitivity predicts an asystolic mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Europace* 2007;**9**:563 – 567.
  41. Madigan NP, Flaker GC, Curtis JJ, Reid J, Mueller KJ, Murphy TJ. Carotid sinus hypersensitivity: beneficial effects of dual-chamber pacing. *Am J Cardiol* 1984;**53**: 1034 – 1040.
  42. Brignole M, Sartore B, Barra M, Menozzi C, Lolli G. 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, Blanc JJ, Leroy J, Mairesse GH, Otmani A, Graux PJ, Frank R, Purnode P. Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. *Circulation* 2012;**125**:31 – 36.
  45. Parry SW, Steen N, Bexton RS, Tynan M, Kenny RA. Pacing in elderly recurrent fallers with carotid sinus hypersensitivity: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial. *Heart* 2009;**95**:405 – 409.
  46. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert JC. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:628 – 634.
  47. Bogale N, Witte K, Priori S, Cleland J, Auricchio A, Gadler F, Gitt A, Limbourg T, Linde C, Dickstein K. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:974 – 983.
  48. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, Cannon D, Daubert JP, Eldar M, Gold MR, Goldberger JJ, Goldenberg I, Lichstein E, Pitschner H, Rashtian M, Solomon S, Viskin S, Wang P, Moss AJ. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;**123**:1061 – 1072.
  49. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAttee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;**346**:1845 – 1853.
  50. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeiffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;**361**:1329 – 1338.
  51. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Bocker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelde E. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:2109 – 2116.

52. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;**344**:873 – 880.
53. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**: 1454 – 1459.
54. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;**289**:2685 – 2694.
55. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;**350**:2140 – 2150.
56. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:1539 – 1549.
57. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2011;**154**:401 – 412.
58. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2011;**171**:1454 – 1462.
59. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, Freemantle N, Cleland JG, Tavazzi L, Daubert C. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2009;**11**:699 – 705.
60. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;**110**:2864 – 2868.
61. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1834 – 1843.
62. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;**363**:2385 – 2395.
63. Gold MR, Thebault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, St John Sutton M, Daubert JC. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodelling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation* 2012;**126**:822 – 829.
64. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2012;**163**:260 – 267 e263.
65. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;**357**:2461 – 2471.
66. Thibault B, Harel F, Ducharme A, White M, Ellenbogen KA, Frasure-Smith N, Roy D, Philippon F, Dorian P, Talajic M, Dubuc M, Guerra PG, Macle L, Rivard L, Andrade J, Khairy P, LESSER-EARTH Investigators. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and a QRS Complex  $\geq 120$  Milliseconds: The Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) Trial. *Circulation* 2013;**127**:873 – 881.
67. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:355 – 360.
68. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR 3rd, Heidenreich PA, Seth M, Jones PW, Saxon LA. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm* 2011;**8**:1469 – 1475.
69. Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;**5**: 884 – 888.
70. Saxon LA, Olshansky B, Volosin K, Steinberg JS, Lee BK, Tomassoni G, Guarnieri T, Rao A, Yong P, Galle E, Leigh J, Ecklund F, Bristow MR. Influence of left ventricular lead location on outcomes in the COMPANION study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;**20**:764 – 768.
71. Thebault C, Donal E, Meunier C, Gervais R, Gerritse B, Gold MR, Abraham WT, Linde C, Daubert JC. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. *Eur Heart J* 2012;**33**:2662 – 2671.
72. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, Barshesht A, Cannon D, Goldenberg I, McNitt S, Daubert JP, Zareba W, Moss AJ. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011;**123**:1159 – 1166.
73. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsie M, Read PA, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1509 – 1518.
74. Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, Chawla MK, Osborn J, Faddis MN. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2004;**1**:562 – 567.
75. Vidal B, Tamborero D, Mont L, Sitges M, Delgado V, Berruzo A, Diaz-Infante E, Tolosana JM, Pare C, Brugada J. Electrocardiographic optimization of interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: a simple method to optimize the device. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;**18**:1252 – 1257.
76. Abraham WT, Calo` L, Islam N, Klein N, Alawwa A, Exner D, Goodman J, Messano L, Clyne C, Pelargonio G, Hasan A, Seidl K, Sheppard R, Yu CM, Herre J, Lee LY, Boulogne E, Petrutiu S, Birgersdotter-Green U, Gras D. Randomized controlled trial of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt™ Method (FREEDOM) Trial. (*in press*).
77. Abraham WT, Leon AR, St John Sutton MG, Keteyian SJ, Fieberg AM, Chinchoy E, Haas G. Randomized controlled trial comparing simultaneous versus optimized sequential interventricular stimulation during cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2012;**164**:735 – 741.
78. Boriani G, Muller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, Danschel W, Schuchert A, Djiane P, Biffi M, Becker T, Bailleul C, Trappe HJ. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J* 2006;**151**:1050 – 1058.
79. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, Fernandez Lozano I, Mittal S, Waggoner AD, Lemke B, Singh JP, Spinale FG, Van Eyk JE, Whitehill J, Weiner S, Bedi M, Rapkin J, Stein KM. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison with other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;**122**:2660 – 2668.
80. Leon AR, Abraham WT, Brozena S, Daubert JP, Fisher WG, Gurley JC, Liang CS, Wong G. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**: 2298 – 2304.
81. Martin DO, Lemke B, Birnie D, Krum H, Lee KL, Aonuma K, Gasparini M, Starling RC, Milasinovic G, Rogers T, Sambelashvili A, Gorcsan J 3rd, Houmsse M. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm* 2012;**9**:1807 – 1814.
82. Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Viloria E, De Lurgio D, Foster E. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation* 2007;**115**:2136 – 2144.
83. Ritter P, Delnoy PP, Padeletti L, Lunati M, Naegele H, Borri-Brunetto A, Silvestre J. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standard methods. *Europace* 2012;**14**:1324 – 1333.
84. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, Ravazzi PA, Santini M, Zardini M, Signorelli S, Passardi M, Klersy C. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs. Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J* 2006;**152**:e151 – e157.
85. Boriani G, Kranig W, Donal E, Calo L, Casella M, Delarche N, Lozano IF, Ansalone G, Biffi M, Boulogne E, Leclercq C. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. *Am Heart J* 2010;**159**:1052 – 1058 e1051.
86. Liang Y, Pan W, Su Y, Ge J. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing isolated left ventricular and biventricular pacing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2011;**108**:1160 – 1165.
87. Thibault B, Ducharme A, Harel F, White M, O'Meara E, Guertin MC, Lavoie J, Frasure-Smith N, Dubuc M, Guerra P, Macle L, Rivard L, Roy D, Talajic M, Khairy P. Left ventricular versus simultaneous biventricular pacing in patients with heart failure and a QRS complex  $\geq 120$  milliseconds. *Circulation* 2011;**124**:2874 – 2881.



88. Boriani G, Gardini B, Diemberger I, Bacchi Reggiani ML, Biffi M, Martignani C, Ziacchi M, Valzania C, Gasparini M, Padeletti L, Branzi A. Meta-analysis of randomized controlled trials evaluating left ventricular vs. biventricular pacing in heart failure: effect on all-cause mortality and hospitalizations. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:652 – 660.
89. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;**32**:2420 – 2429.
90. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;**23**:1780 – 1787.
91. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1239 – 1246.
92. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2011;**8**:1088 – 1094.
93. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:111 – 118.
94. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;**16**:1160 – 1165.
95. Wein S, Voskoboinik A, Wein L, Billah B, Krum H. Extending the boundaries of cardiac resynchronization therapy: efficacy in atrial fibrillation, New York heart association class II, and narrow QRS heart failure patients. *J Card Fail* 2010;**16**:432 – 438.
96. Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN, Arshad A, Pierce W, Aziz EF, Mandava A, Mittal S, Steinberg JS. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1050 – 1055.
97. Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J, Sitges M, Garcia Bolao I, Fernandez Lozano I, Martinez Ferrer J, Quesada A, Macias A, Marin W, Escudier JM, Gomez AA, Gimenez Alcalá M, Tamborero D, Berrueto A, Mont L. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am J Cardiol* 2008;**102**:444 – 449.
98. Ferreira AM, Adragao P, Cavaco DM, Candeias R, Morgado FB, Santos KR, Santos E, Silva JA. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace* 2008;**10**:809 – 815.
99. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:719 – 726.
100. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, Curnis A, Vogt J, Klersy C. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;**29**:1644 – 1652.
101. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, Pini D, Ceriotti C, Gronda E, Klersy C, Fratini S, Klein HH. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:734 – 743.
102. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, Boersma E, van Erven L, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;**94**:1506 – 1509.
103. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, Elvan A, Misier AR, Beukema WP, van Hemel NM. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol* 2007;**99**:1252 – 1257.
104. Khadjooi K, Foley PW, Chalil S, Anthony J, Smith RE, Frenneaux MP, Leyva F. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2008;**94**:879 – 883.
105. Orlov MV, Gardin JM, Slawsky M, Bess RL, Cohen G, Bailey W, Plumb V, Flathmann H, de Metz K. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodeling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *Am Heart J* 2010;**159**:264 – 270.
106. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, Alboni P, Raviele A, Sutton R, Vardas P, Bongiorno MG, Bergfeldt L, Menozzi C, Musso G. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;**26**:712 – 722.
107. Brignole M, Botto GL, Mont L, Oddone D, Iacopino S, De Marchi G, Campoli M, Sebastiani V, Vincenti A, Garcia Medina D, Osca Asensi J, Mocini A, Grovale N, De Santo T, Menozzi C. Predictors of clinical efficacy of 'Ablate and Pace' therapy in patients with permanent atrial fibrillation. *Heart* 2012;**98**:297 – 302.
108. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, Fossati F, Anselme F, Davy JM, Sadoul N, Klug D, Mollo L, Daubert JC. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;**30** Suppl 1:S23 – 30.
109. Delnoy PP, Ottervanger JP, Vos DH, Elvan A, Misier AR, Beukema WP, Steendijk P, van Hemel NM. Upgrading to biventricular pacing guided by pressure-volume loop analysis during implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;**22**:677 – 683.
110. Hoijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace* 2006;**8**:51 – 55.
111. van Geldorp IE, Vernooy K, Delhaas T, Prins MH, Crijns HJ, Prinzen FW, Dijkman B. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace* 2010;**12**:223 – 229.
112. Baker CM, Christopher TJ, Smith PF, Langberg JJ, Delurgio DB, Leon AR. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;**25**:1166 – 1171.
113. Eldadah ZA, Rosen B, Hay I, Edvardsen T, Jayam V, Dickfeld T, Meininger GR, Judge DP, Hare J, Lima JB, Calkins H, Berger RD. The benefit of upgrading chronically right ventricle-paced heart failure patients to resynchronization therapy demonstrated by strain rate imaging. *Heart Rhythm* 2006;**3**:435 – 442.
114. Laurenzi F, Achilli A, Avella A, Peraldo C, Orazi S, Perego GB, Cesario A, Valsecchi S, De Santo T, Puglisi A, Tondo C. Biventricular 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, Baker CM, Mera FV, Smith AL, Langberg JJ, DeLurgio DB. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1258 – 1263.
116. Shimano M, Tsuji Y, Yoshida Y, Inden Y, Tsuboi N, Itoh T, Suzuki H, Muramatsu T, Okada T, Harata S, Yamada T, Hirayama H, Nattel S, Murohara T. Acute and chronic effects of cardiac resynchronization in patients developing heart failure with long-term pacemaker therapy for acquired complete atrioventricular block. *Europace* 2007;**9**:869 – 874.
117. Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M, Pennec PY, Etienne Y, Blanc JJ. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace* 2004;**6**:438 – 443.
118. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, Ayhan S, Kucukdurmaz Z, Sutton R, Henein M. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol* 2009;**103**:1280 – 1284.
119. Foley PW, Muhyaldeen SA, Chalil S, Smith RE, Sanderson JE, Leyva F. Long-term effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Europace* 2009;**11**:495 – 501.
120. Frohlich G, Steffel J, Hurlimann D, Enseleit F, Luscher TF, Ruschitzka F, Abraham WT, Holzmeister J. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodeling. *Eur Heart J* 2010;**31**:1477 – 1485.
121. Marai I, Gurevitz O, Carasso S, Nof E, Bar-Lev D, Luria D, Arbel Y, Freemark D, Feinberg MS, Eldar M, Glikson M. Improvement of congestive heart failure by upgrading of conventional to resynchronization pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;**29**:880 – 884.
122. Paparella G, Sciarra L, Capulzini L, Francesconi A, De Asmundis C, Sarkozy A, Cazzin R, Brugada P. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;**33**:841 – 849.
123. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH, Mortensen PT, Pedersen AK, Hansen PS, Jensen HK, Egeblad H. Biventricular pacing preserves left ventricular performance in patients with high-grade atrio-ventricular block: a randomized comparison with DDD(R) pacing in 50 consecutive patients. *Europace* 2008;**10**:314 – 320.
124. Chan JY, Fang F, Zhang Q, Fung JW, Razali O, Azlan H, Lam KH, Chan HC, Yu CM. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *Eur Heart J* 2011;**32**:2533 – 2540.
125. Curtis AB, Worley S, Adamson PB, Chung E, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, Sutton MS. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *New Engl J Med* 2013;**368**:1585 – 1593.



126. Curtis AB, Adamson PB, Chung E, Sutton MS, Tang F, Worley S. Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block (BLOCK HF): clinical study design and rationale. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;**18**:965 – 971.
127. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:1927 – 1937.
128. Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'Ávila A, Heist EK. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. *J Card Fail* 2010;**16**:293 – 300.
129. Stockburger M, Gomez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernandez-Lozano I, Cobo E, Wiegand U, Concha JF, Navarro X, Navarro-Lopez F, de Teresa E. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multi-center international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:633 – 641.
130. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, Omar R, Yip GW, Hussin A, Fang F, Lam KH, Chan HC, Fung JW. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009;**361**:2123 – 2134.
131. Lam SK, Owen A. Combined 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, Iversen C, Abildstrom SZ, Haarbjo J, Jensen JS, Thomsen PE. High-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Europace* 2012;**14**:1639 – 1645.
133. Behar S, Zissman E, Zion M, Hod H, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Shalev Y, Kaplinsky E, Caspi A. Prognostic significance of second-degree atrioventricular block in inferior wall acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Am J Cardiol* 1993;**72**:831 – 834.
134. Col JJ, Weinberg SL. The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1972;**29**:344 – 350.
135. Ginks WR, Sutton R, Oh W, Leatham A. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J* 1977;**39**:186 – 189.
136. Jim MH, Chan AO, Tse HF, Barold SS, Lau CP. Clinical and angiographic findings of complete atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction. *Ann Acad Med Singapore* 2010;**39**:185 – 190.
137. Gross GJ, Chiu CC, Hamilton RM, Kirsh JA, Stephenson EA. Natural history of postoperative heart block in congenital heart disease: implications for pacing intervention. *Heart Rhythm* 2006;**3**:601 – 604.
138. Kronrad 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 intraventricular conduction disturbances complicating open heart surgery for congenital heart defects. *Am J Cardiol* 1971;**28**:648 – 652.
141. Weindling SN, Saul JP, Gamble WJ, Mayer JE, Wessel D, Walsh EP. Duration of complete atrioventricular block after congenital heart disease surgery. *Am J Cardiol* 1998;**82**:525 – 527.
142. Chang SM, Nagueh SF, Spencer WH 3rd, Lakkis NM. Complete heart block: determinants and clinical impact in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy undergoing nonsurgical septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:296 – 300.
143. Topilski I, Sherez J, Keren G, Copperman I. Long-term effects of dual-chamber pacing with periodic echocardiographic evaluation of optimal atrioventricular delay in patients with hypertrophic cardiomyopathy .50 years of age. *Am J Cardiol* 2006;**97**:1769 – 1775.
144. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, Chojnowska L, Guize L, Gras D, Jeanrenaud X, Ryden L. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J* 1997;**18**:1249 – 1256.
145. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kievall RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999;**99**:2927 – 2933.
146. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, Allison TG, Tajik AJ. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:435 – 441.
147. Galve E, Sambola A, Saldana G, Quispe I, Nieto E, Diaz A, Evangelista A, Candell-Riera J. Late benefits of dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year follow-up study. *Heart* 2010;**96**:352 – 356.
148. 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, Lawo T, Kennis I, Hettrick D, Hohnloser SH. Pacetermination and pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: results from a multicenter study with an implantable device for atrial therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;**12**:1121 – 1128.
150. Blanc JJ, De Roy L, Mansourati J, Poezevara Y, Marcon JL, Schoels W, Hidden-Lucet F, Barnay C. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace* 2004;**6**:371 – 379.
151. Carlson MD, Ip J, Messenger J, Beau S, Kalbfleisch S, Gervais P, Cameron DA, Duran A, Val-Mejias J, Mackall J, Gold M. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:627 – 633.
152. Id MR, Adler S, Fauchier L, Haffajee C, Ip J, Kainz W, Kawasaki R, Prakash A, Taborsky M, Waller T, Wilson V, Li S, Hoffmann E. Impact of atrial prevention pacing on atrial fibrillation burden: primary results of the Study of Atrial Fibrillation Reduction (SAFARI) trial. *Heart Rhythm* 2009;**6**:295 – 301.
153. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;**366**:120 – 129.
154. Hohnloser SH, Healey JS, Gold MR, Israel CW, Yang S, van Gelder I, Capucci A, Lau CP, Fain E, Morillo CA, Ha A, Carlson M, Connolly SJ. Atrial overdrive pacing to prevent atrial fibrillation: insights from ASSERT. *Heart Rhythm* 2012;**9**:1667 – 1673.
155. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Prevention of immediate reinstitution of atrial tachyarrhythmias by high-rate overdrive pacing: results from a prospective randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;**14**:954 – 959.
156. Kantharia BK, Freedman RA, Hoekenga D, Tomassoni G, Worley S, Sorrentino R, Steinhilber D, Wolkowicz JM, Syed ZA. Increased base rate of atrial pacing for prevention of atrial fibrillation after implantation of a dual-chamber pacemaker: insights from the Atrial Overdrive Pacing Study. *Europace* 2007;**9**:1024 – 1030.
157. Lee MA, Weachter R, Pollak S, Kremers MS, Naik AM, Silverman R, Tuzi J, Wang W, Johnson LJ, Euler DE. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1926 – 1932.
158. Mont L, Ruiz-Granell R, Martinez JG, Carmona JR, Fidalgo M, Cobo E, Riera M, Navarro X. Impact of anti-tachycardia pacing on atrial fibrillation burden when added on top of preventive pacing algorithms: results of the prevention or termination (POT) trial. *Europace* 2008;**10**:28 – 34.
159. Sulke N, Silberbauer J, Boodhoo L, Freemantle N, Kamalvand K, O'Nunain S, Hildick-Smith D, Lloyd GW, Patel NR, Paul V. The use of atrial overdrive and ventricular rate stabilization pacing algorithms for the prevention and treatment of paroxysmal atrial fibrillation: the Pacemaker Atrial Fibrillation Suppression (PAFS) study. *Europace* 2007;**9**:790 – 797.
160. Burke PT, Ghanbari H, Alexander PB, Shaw MK, Daccarett M, Machado C. A protocol for patients with cardiovascular implantable devices undergoing magnetic resonance imaging (MRI): should defibrillation threshold testing be performed post-(MRI). *J Interv Card Electrophysiol* 2010;**28**:59 – 66.
161. Del Ojo JL, Moya F, Villalba J, Sanz O, Pavon R, Garcia D, Pastor L. Is magnetic resonance imaging safe in cardiac pacemaker recipients? *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;**28**:274 – 278.
162. Gimbel JR, Kanal E, Schwartz KM, Wilkoff BL. Outcome of magnetic resonance imaging (MRI) in selected patients with implantable cardioverter defibrillators (ICDs). *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;**28**:270 – 273.
163. Halshok O, Goitein O, Abu Sham'a R, Granit H, Glikson M, Konen E. Pacemakers and magnetic resonance imaging: no longer an absolute contraindication when scanned correctly. *Isr Med Assoc J* 2010;**12**:391 – 395.
164. Martin ET, Coman JA, Shellock FG, Willing CC, Fair R, Jenkins M. Magnetic resonance imaging and cardiac pacemaker safety at 1.5-Tesla. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:1315–1324.
165. Moller 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. Moller M, Albin G, Lipinski M, Lucca J. Magnetic resonance imaging of pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators without specific absorption rate restrictions. *Europace* 2010;**12**:947 – 951.
167. Naehle CP, Meyer C, Thomas D, Remerie S, Krautmacher C, Litt H, Luechinger R, Fimmers R, Schild H, Sommer T. Safety of brain 3-T MR imaging with transmit-receive head coil in patients with cardiac pacemakers: pilot prospective study with 51 examinations. *Radiology* 2008;**249**:991 – 1001.
168. Naehle CP, Strach K, Thomas D, Meyer C, Linhart M, Bitaraf S, Litt H, Schwab JO, Schild H, Sommer T. Magnetic resonance imaging at 1.5-T in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:549 – 555.
169. Naehle CP, Zeijlemaker V, Thomas D, Meyer C, Strach K, Fimmers R, Schild H, Sommer T. Evaluation of cumulative effects of MR imaging on pacemaker systems at 1.5 Tesla. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;**32**:1526 – 1535.
170. Nazarian S, Hansford R, Roguin A, Goldsher D, Zviman MM, Lardo AC, Caffo BS, Frick KD, Kraut MA, Kamel IR, Calkins H, Berger RD, Blumke DA, Halperin HR. A prospective evaluation of a protocol for magnetic resonance imaging of patients with implanted cardiac devices. *Ann Intern Med* 2011;**155**:415 – 424.

171. Sommer T, Naehle CP, Yang A, Zeijlemaker V, Hackenbroch M, Schmiedel A, Meyer C, Strach K, Skowasch D, Vahlhaus C, Litt H, Schild H. Strategy for safe performance of extrathoracic magnetic resonance imaging at 1.5 tesla in the presence of cardiac pacemakers in non-pacemaker-dependent patients: a prospective study with 115 examinations. *Circulation* 2006;**114**:1285 – 1292.
172. Strach K, Naehle CP, MuhlSteffen A, Hinz M, Bernstein A, Thomas D, Linhart M, Meyer C, Bitaraf S, Schild H, Sommer T. Low-field magnetic resonance imaging: increased safety for pacemaker patients? *Europace* 2010;**12**:952 – 960.
173. Wilkoff BL, Bello D, Taborsky M, Vymazal J, Kanal E, Heuer H, Hecking K, Johnson WB, Young W, Ramza B, Akhtar N, Kuepper B, Hunold P, Luechinger R, Puererfellner H, Duru F, Gotte MJ, Sutton R, Sommer T. Magnetic resonance imaging in patients with a pacemaker system designed for the magnetic resonance environment. *Heart Rhythm* 2011;**8**:65 – 73.
174. Crossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1181 – 1189.
175. Landolina M, Perego GB, Lunati M, Curnis A, Guenzati G, Vicentini A, Parati G, Borghi G, Zanaboni P, Valsecchi S, Marzegalli M. Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. *Circulation* 2012;**125**: 2985 – 2992.
176. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation* 2010;**122**:325 – 332.

---

**Превод:** Агенция Три А

**Предпечат:**  ДМТ – Продукт ЕООД

---