Ghidul ESC 2021 pentru stimulare cardiacă și terapie de resincronizare cardiacă

Grupul de lucru pentru stimulare cardiacă și terapia de resincronizare cardiacă al Societății Europene de Cardiologie (ESC) elaborat cu o contribuție specială din partea Asociației Europene de Aritmologie (EHRA)

Autori/Membrii grupului de lucru: Michael Glikson (Președinte)(Israel), Jens Cosedis Nieles (Președinte) (Danemarca), Mads Brix Kronborg (Coordonatorul grupului de lucru)(Danemarca), Yoav Michowitz (Coordonatorul grupului de lucru)(Israel), Angelo Auricchio (Elveția), Israel Moshe Barbash (Israel), Jose A. Barrabes (Spania), Giuseppe Boriani (Italia), Frieder Braunschweig (Suedia), Michele Brignole (Italia), Haran Burri (Elveția), Andrew J.S. Coats (Regatul Unit al Marii Britanii), Jean-Claude Deharo (Franța), Victoria Delgado (Olanda), Gerhard-Paul Dillier (Germania), Carsten W. Israel (Germania), Andre Keren (Israel), Reinoud E. Knops (Olanda), Dipak Kotecha (Regatul Unit al Marii Britanii), Cristophe Leclerq (Franța), Bela Merkely (Ungaria), Cristoph Starck (Germania), Ingela Thylen (Suedia), Jose Maria Tolosana (Spania), Grupul documentelor științifice al Societății Europene de Cardiologie (ESC)

Editorii documentului: Francisco Leyva (Coordonator) (Marea Britanie), Cecilia Linde (Coordonator) (Suedia), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Franța), Elena Arbelo (Spania), Riccardo Asteggiano (Italia), Gonzalo Baron-Esquivas (Spania), Johann Bauersachs (Germania), Mauro Biffi (Italia), Ulrika Birgersdotter-Green (Statele Unite ale Americii), Maria Grazia Bongiorni (Italia), Michael A. Borger (Germania), Jelena Celutkiene (Lituania), Maja Cikes (Croatia), Jean-Claude Daubert (Franța), Inga Drossart (Belgia), Kenneth Ellenbogen (Statele Unite ale Americii), Perry M. Elliott (Marea Britanie), Larissa Fabritz (Marea Britanie), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Franța), Francisco Fernandez-Aviles (Spania), Dan Foldager (Danemarca), Fredrik Gadler (Suedia), Pastora Gallego Garcia De Vinuesa (Spania), Bulent Gorenek (Turcia), Jose M. Guerra (Spania), Kristina Hermann Haugaa (Norvegia), Jeroen Hendriks (Olanda), Thomas Kahan (Suedia), Hugo A. Katus (Germania), Aleksandra Konradi (Rusia), Konstantinos C. Koskinas (Elveția), Hannah Law (Marea Britanie), Basil S. Lewis (Israel), Nicholas John Linker (Marea Britanie), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Joost Lumens (Olanda), Julia Mascherbauer (Austria), Wilfried Mullens (Belgia), Klaudia Vivien Nagy (Ungaria), Eva Prescott (Danemarca), Pekka Raatikainen (Finlanda), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Tobias Reichlin (Elveția), Renato Pietro Ricci (Italia), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Marta Sitges (Spania), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Richard Sutton (Monaco), Piotr Suwalski (Polonia), Jesper Hastrup Svendsen (Danemarca), Rhian M. Touyz (Marea Britanie), Isabelle C. Van Gelder (Olanda), Kevin Vernooy (Olanda), Johannes Waltenberger (Germania), Zachary Whinnett (Marea Britanie), Klaus K. Witte (Marea Britanie).

Toti experții implicați în dezvoltarea acestor ghiduri au înaintat declarații de interes. Acestea au fost adunate într-un raport și publicate într-un document suplimentar simultan cu ghidurile. Raportul este de asemenea disponibil pe site-ul Societății Europene de Cardiologie (ESC) www.escardio.org/guidelines

Pentru datele suplimentare care includ informații generale și discuții detaliate ale datelor care au constituit baza pentru aceste ghiduri accesați online European Heart Journal.

Afilierile autorilor/membrilor grupului de lucru: listate la rubrica Informațiile Autorilor

Comitetul Ghidurilor de Practică Clinică al Societății Europene de Cardiologie (ESC): listat în supliment (Appendix)

Entitățile subspecializate ale ESC care au contribuit la elaborarea acestui document:

Asociații: Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Consilii: Council for Cardiology Practice, Council on Basic Cardiovascular Science, Council on Cardiovascular Genomics, Council on Hypertension, Council on Stroke

Grupuri de lucru: Adult Congenital Heart Disease, Cardiac Cellular Electrophysiology, Cardiovascular Regenerative and Reparative Medicine, Cardiovascular Surgery, eCardiology, Myocardial and Pericardial Diseases.

Forumul pacientului

Conținutul acestor ghiduri ale ESC a fost publicat numai pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată nicio utilizare comercială. Nicio parte a acestor ghiduri nu poate fi tradusă sau reprodusă sub nicio altă formă fără acordul scris al ESC. Această permisiune poate fi obținută trimițând o cerere în scris către Oxford University Press, editorul European Heart Journal și către partea autorizată de către ESC să gestioneze astfel de permisiuni (journals.permissions@oup.com).

Declinarea responsabilității (Disclaimer): Ghidurile ESC reprezintă viziunile proprii ESC și au fost elaborate după ce toate dovezile și cunoștințele științifice disponibile la momentul publicării au fost luate în considerare cu deosebita atenție și evaluate. ESC nu este responsabilă pentru eventualele contradicții, discrepanțe și/sau ambiguități care pot apărea între ghidurile ESC și oricare alte recomandări oficiale sau ghiduri publicate de autoritățile locale relevante în domeniul sanitar public, în special în ceea ce privește buna utilizare a strategiilor medicale sau

terapeutice. Specialiștii în sănătate sunt încurajați să ia serios în considerare ghidurile ESC în momentul în care își exercita judecata clinică, precum și în ceea ce privește identificarea și implementarea unor strategii medicale de prevenție, diagnostic și tratament; cu toate acestea, ghidurile ESC nu depășesc în niciun fel responsabilitatea individuală a fiecărui profesionist din domeniul sanitar de a lua decizii potrivite și corecte în raport cu situația fiecărui pacient și prin consultarea cu pacientul respectiv și, în cazuri speciale, dacă este necesar, cu îngrijitorul pacientului. De asemenea, ghidurile ESC nu îi scutesc pe specialiști de a lua în considerare noile recomandări oficiale relevante sau ghidurile elaborate de instituții medicale publice competente, pentru a putea gestiona fiecare caz în lumina datelor acceptate științific, în conformitate cu obligațiile lor etice și profesionale. În plus, este obligația fiecărui specialist să verifice reglementările în vigoare cu privire la medicamentele și dispozitivele medicale folosite, la momentul prescrierii.

Traducere efectuată de Dr. Elena Ceapă (Căpățână), Dr. Gabriela Mărăscu, Dr. Alexandru Moraru, Dr. Diana Mușina, Dr. Oana Năstăsie, Dr. Laura Peneoașu, Dr. Laura Stănciulescu, Dr. Mălina Turlacu, Dr. Denisa Vintilă, coordonată de Conf. Dr. Ștefan Bogdan, Dr. Flavius Nicolae.

Cuvinte cheie • Ghiduri • Stimulare cardiacă • Terapia de resincronizare cardiacă • Stimulator cardiac/pacemaker • Insuficiență cardiacă • Sincopă • Fibrilație atrială • Stimularea sistemului conductor • Indicații de stimulare • Locuri alternative de stimulare cardiacă • Complicații • Cardiostimularea în TAVI • Bradicardie • Stimulare cardiacă temporară

CUPRINS

Abrevieri și acronime 5
1. Preambul 6
2. Introducere 8
   2.1 Revizuirea dovezilor 8
   2.2 Relațiile cu industria 8
3. Context 8
   3.1 Epidemiologie 8
   3.2 Istoria naturală 13
   3.3 Fiziopatologia și clasificarea bradiaritmiilor luate în considerare pentru terapia de stimulare cardiacă permanentă 14
   3.4 Tipuri și moduri de stimulare: descriere generală 15
      3.4.1 Stimularea endocardică 15
      3.4.2 Stimularea epicardică 15
      3.4.3 Terapia de resincronizare cardiacă (endo- și/sau epicardică) 16
      3.4.4 Metode alternative (stimularea sistemului de conducere, stimularea fără sonde) 16
         3.4.4.1 Stimularea sistemului de conducere 16
         3.4.4.2 Stimularea fără sonde (leadless) 16
      3.4.5 Moduri de stimulare 16
      3.4.6 Pacing adaptat la frecvență 16
      3.3.5 Diferențele de sex 16
4. Evaluarea pacientului cu bradicardie suspectată sau documentată sau probleme ale sistemului de conducere 17
   4.1 Anamneza și examinarea fizică 17
   4.2 Electrocardiogramă 17
   4.3 Evaluarea non-invazivă 17
      4.3.1 Monitorizarea electrocardiografică ambulatorie 17
      4.3.2 Testul de efort 19
      4.3.3 Imagistică 20
      4.3.4 Teste de laborator 21
      4.3.5 Testele genetice 21
      4.3.6 Evaluarea somnului 22
      4.3.7 Testul mesei înclinate (testul înclinării) 22
   4.4 Dispozitive de monitorizare implantabile 22
   4.5 Studiul electrofiziologic 23
5. Stimularea cardiacă pentru bradicardie și bolile sistemului excito-conductor 24
   5.1 Stimularea cardiacă în boala de nod sinusal 24
      5.1.1 Indicații de stimulare 24
         5.1.1.1 Boala de nod sinusal 24
         5.1.1.2 Sindromul bradicardie-tahicardie în cadrul bolii de nod sinusal 25
      5.1.2 Moduri de stimulare cardiacă și selectarea algoritmului de stimulare 25
   5.2 Stimularea cardiacă în blocul atrio-ventricular 28

5.2.1 Indicații de stimulare ... 28
5.2.1.1 Blocul atrio-ventricular grad 1 ... 28
5.2.1.2 Blocul atrio-ventricular grad 2 tip I (Mobitz I sau Wenckebach) ... 28
5.2.1.3 Blocul atrio-ventricular grad 2 tip II, 2:1 și blocul atrio-ventricular complet (bloc atrio-ventricular de grad înalt, când rata de conducere P:QRS este 3:1 sau mai înaltă), blocul atrio-ventricular grad 3 ... 29
5.2.1.4 Blocul atrio-ventricular paroxistic ... 29
5.2.2 Moduri de stimulare cardiacă și selectarea algoritmului de stimulare ... 29
5.2.2.1 Stimulare bicamerală versus stimulare ventriculară (monocamerală) ... 29
5.2.2.2 Blocul atrio-ventricular asociat cu fibrilația atrială permanentă ... 29
5.3 Stimularea cardiacă pentru tulburări de conducere fără bloc atrio-ventricular ... 30
5.3.1 Indicații de stimulare cardiacă ... 31
5.3.1.1 Blocul de ramură și sincopa de cauză necunoscută ... 31
5.3.1.2 Blocul de ramură, sincopa de cauză necunoscută și studiul electrofiziologic anormal ... 31
5.3.1.3 Blocul de ramură alternant ... 32
5.3.1.4 Blocul de ramură asimptomatic ... 32
5.3.1.5 Pacienți cu patologii neuromusculare ... 32
5.3.2 Moduri de stimulare cardiacă și selectarea algoritmului de stimulare ... 32
5.4 Stimularea cardiacă pentru sincopa reflexă ... 33
5.4.1 Indicații de stimulare ... 33
5.4.2 Moduri de stimulare cardiacă și selectarea algoritmului de stimulare ... 36
5.5 Stimularea cardiacă pentru bradicardia suspectată (dar nedocumentată) ... 36
5.5.1 Sincopa recurentă de cauză nediagnosticată ... 36
5.5.2 Căderile recurente ... 36
6. Terapia de resincronizare cardiac ... 36
6.1 Epidemiologie, prognostic și fiziopatologia insuficienței cardiace cu indicație pentru terapie de resincronizare cardiacă prin stimulare biventriculară ... 36
6.2 Indicațiile pentru terapia de resincronizare cardiacă: pacienții în ritm sinusal ... 37
6.3 Pacienții aflați în fibrilație atrială ... 39
6.3.1 Pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă care sunt candidați pentru terapie de resincronizare cardiacă ... 39
6.3.2 Pacienții cu frecvență cardiacă necontrolată care sunt candidați pentru ablația joncțiunii atrioventriculare (indiferent de durata QRS) .. 41
6.3.3 Modalități noi pentru CRT în curs de dezvoltare: rolul stimulării sistemului de conducere ... 42
6.4 Pacienții cu stimulator cardiac convențional sau defibrilator cardiac implantabil care au nevoie de upgrade la terapie de resincronizare cardiacă ... 42
6.5 Stimularea la pacienții cu fracție de ejecție a ventriculului stâng redusă și indicație convențională pentru stimulare antibradicardică ... 43
6.6 Beneficiul adăugării defibrilatorului cardiac implantabil la pacienții cu indicație pentru terapie de resincronizare cardiacă ... 44
6.7 Factorii care influențează eficacitatea terapiei de resincronizare cardiacă: rolul tehnicilor imagistice ... 45
7. Alternative de localizări și strategii de pacing ... 46
7.1 Pacingul septal ... 46
7.2 Pacingul Hisian ... 46
7.2.1 Implantare și urmarire ... 48
7.2.2 Indicații ... 48
7.2.2.1 Stimularea în bradicardie ... 48
7.2.2.2 Stimularea și ablatia ... 49
7.2.2.3 Rolul în resincronizarea cardiacă ... 49
7.3 Stimularea fasciculului stâng ... 49
7.4 Stimularea cardiacă fără sondă ... 50
8. Indicația de stimulare în condiții specifice ... 51
8.1 Stimularea în infarctul miocardic acut ... 51
8.2 Stimularea după intervențiile chirurgicale cardiace și transplantul cardiac ... 52
8.2.1 Stimularea după by-pass-ul aorto-coronarian și intervențiile chirurgicale valvulare ... 52
8.2.2 Stimularea post transplantul cardiac ... 52
8.2.3 Stimularea post intervenție chirurgicală pe valva tricuspidă ... 52
8.3 Stimularea după implantarea transcateter a valvei aortice ... 53
8.4 Stimularea și terapia de resincronizare cardiacă în bolile cardiace congenitale ... 55
8.4.1 Disfuncția nodului sinusal și sindromul bradicardie-tahicardie ... 55
8.4.1.1 Indicații pentru implantarea de stimulatoare ... 55
8.4.2 Blocul atrio-ventriculare congenital ... 55
8.4.2.1 Indicațiile pentru implantarea de stimulatoare cardiace ... 55
8.4.3 Blocul atrio-ventricular post intervenție chirurgicală ... 56
8.4.3.1 Indicațiile pentru implantarea de stimulator cardiac ... 56
8.4.4 Terapia de resincronizare cardiacă ... 56
8.5 Stimularea în cardiomiopatia hipertrofică ... 56
8.5.1 Bradiaritmie ... 56
8.5.2 Stimularea în managementul obstrucției tractului de ejectiei a ventriculului stang ... 56
8.5.3 Implantarea stimulatorului după miectomia septală și ablația septală cu alcool ... 56

8.5.4 Terapia de resincronizare cardiacă în stadiul final al cardiomiopatiei hipertrofice 57
8.6 Stimularea în bolile rare 57
8.6.1 Sindromul de QT lung 57
8.6.2 Boli neuromusculare 57
8.6.3 Cardiomiopatii dilatative cu mutația laminina A/C 57
8.6.4 Citopatiile mitocondriale 58
8.6.5 Bolile infiltrative și metabolice 58
8.6.6 Bolile inflamatorii 58
8.6.6.1 Sarcoidoza 58
8.7 Stimularea cardiacă la gravide 59
9. Considerații speciale în implantarea dispozitivelor și managementul peri-operator 59
9.1 Considerații generale 59
9.2 Profilaxia antibiotică 59
9.3 Mediul operator și antisepsia tegumentară 59
9.4 Managementul terapiei anticoagulante 59
9.5 Abordul venos 60
9.6 Alegerea sondelor 61
9.7 Poziționarea sondei 61
9.8 Buzunarul aparatului 62
10. Complicațiile stimulării și terapiei de resincronizare cardiacă 62
10.1 Complicații generale 62
10.2 Complicații specifice 63
10.2.1 Complicații ale sondelor 63
10.2.2 Hematomul 63
10.2.3 Infecția 64
10.2.4 Afectarea valvei tricuspide 64
10.2.5 Alte complicații 65
11. Considerații de management 65
11.1 Imagistica prin rezonanță magnetică la pacienții cu dispozitive cardiace implantabile 65
11.2 Radioterapia la pacienții cu stimulator 67
11.3 Stimularea temporară 68
11.4 Managementul perioperator al pacienților cu dispozitive cardiovasculare implantabile 69
11.5 Dispozitivele cardiace implantabile și activitatea sportivă 69
11.6 Când nu este indicat pacing-ul 70
11.7 Urmărirea dispozitivului 70
12. Îngrijirile centrate pe pacient și procesul decizional comun în pacing-ul cardiac și terapia de resincronizare cardiacă 71
13. Indicatorii de calitate 72
14. Mesaje cheie 75
15. Lacune în dovezile clinice 76
16. „Ce să facem” și „Ce nu să nu facem” – mesaje din Ghid 77
17. Date suplimentare 80
18. Bibliografie 80

Recomandări

Recomandări pentru evaluarea non-invazivă 17
Recomandări pentru monitorizarea electrocardiografică în ambulatoriu 19
Recomandări pentru testul de efort 20
Recomandări privind imagistica pre implantare 21
Recomandări pentru teste de laborator 21
Recomandări pentru testarea genetică 22
Recomandări pentru evaluarea somnului 22
Recomandare pentru testul mesei înclinate (testul Tilt) 22
Recomandări pentru dispozitive de înregistrare implantabile 23
Recomandări pentru studiul electrofiziologic 24
Recomandări pentru stimularea în boala de nod sinusal 28
Recomandări pentru stimularea în blocul atrio-ventricular 30
Recomandări de stimulare la pacienții cu bloc de ramură 32
Recomandări pentru stimularea în sincopa reflexă 35
Recomandări pentru stimularea cardiacă la pacienții cu sincopă suspectată (nedocumentată) și căderi recurente neexplicate 36
Recomandări pentru terapia de resincronizare cardiacă la pacienții în ritm sinusal 39
Recomandări pentru terapia de resincronizare cardiacă la pacienții cu fibrilație atrială persistentă sau permanentă 42
Recomandări pentru upgrade de la stimulare ventriculară la terapia de resincronizare cardiacă 43
Recomandări pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și bloc atrio-ventricular 43
Recomandări pentru adăugarea unui defibrilator la terapia de resincronizare cardiacă 45
Recomandări pentru utilizarea stimulării de fascicul His 50
Recomandări pentru utilizarea stimulării fără (leadless pacemaker) 51
Recomandările când pacing-ul nu mai este indicat 70
Recomandări pentru monitorizarea pacemaker-ului și a terapiei de resincronizare cardiacă 71
Recomandări privind îngrijirile centrate pe pacient și procesul decizonal comun în pacing-ul cardiac și terapia de resincronizare cardiacă 72

Lista tabelelor

Tabel 1 Clase de recomandare 7
Tabel 2 Niveluri de evidență 7
Tabel 3 Concepte și secțiuni noi în ghidurile actuale 9
Tabel 4 Noi recomandări în 2021 9

Tabel 5 Modificări în ghidurile de stimulare cardiacă și terapie de resincronizare cardiacă din 2013..... 13
Tabel 6 Medicamente care pot cauza bradicardie sau tulburări de conducere..... 18
Tabel 7 Cauze intrinseci și extrinseci de bradicardie..... 19
Tabel 8 Decizia monitorizării electrocardiografice în ambulator în funcție de frecvența simptomatologiei..... 20
Tabel 9 Avantajele și dezavantajele unei sonde ventriculare de "backup" în stimularea fasciculului His..... 48
Tabel 10 Predictorii stimulării cardiace permanente după implantarea de valvă aortică transcateter..... 54
Tabel 11 Gestionarea anticoagulării în procedurile de stimulare cardiacă..... 60
Tabel 12 Complicațiile implantării unui stimulator sau a unui dispozitiv de resincronizare cardiacă..... 63
Tabel 13 Frecvența urmăririi de rutină pentru stimulatoare și dispozitive de resincronizare cardiacă, fie în persoană, fie în combinație cu gestionarea dispozitivului la distanță..... 71
Tabel 14 Subiecte și conținut care ar putea fi incluse în educarea pacientului..... 74
Tabel 15 O selecție a indicatorilor de calitate dezvoltați pentru pacienții care suferă intervenții de implantare de dispozitive electronice cardiace..... 74

Lista figurilor

Figura 1 Ilustrație centrală..... 14
Figura 2 Clasificarea bradiaritmiilor documentate și suspectate..... 15
Figura 3 Evaluarea inițială a pacienților cu simptome sugestive pentru bradicardie..... 18
Figura 4 Algoritmi de evaluare a bradicardiei și a tulburărilor de conducere..... 23
Figura 5 Modurile de stimulare optime și algoritmii de selecție în boala de nod sinusal și blocul atrio-ventricular..... xxx
Figura 6 Algoritm de decizie pentru pacienții cu sincope neexplicate și bloc de ram..... 31
Figura 7 Calea de decizie pentru stimularea cardiacă la pacienții cu sincopă reflexă..... 34
Figura 8 Rezumatul indicațiilor de stimulare la pacienții >40 ani cu sincope reflexe..... 35
Figura 9 Indicația de ablație a nodului atrio-ventricular la pacienții cu fibrilație atrială persistentă sau permanentă simptomatică în lipsa indicației de ablație pentru fibrilația atrială..... 40
Figura 10 Caracteristicile clinice și preferințele pacientului care ar trebui avute în vedere în luarea deciziei între terapie de resincronizare cardiacă cu suport de stimulare sau de defibrilare..... 46
Figura 11 Trei pacienți cu diferite tipuri de tranziții în morfologia complexului QRS cu stimulare de fascicul His și stimulare decrementală..... 47
Figura 12 Gestionarea anomaliilor de conducere după implantarea de valvă aortică transcateter..... 54
Figura 13 Managementul integrat al pacienților cu stimulator și terapie de resincronizare cardiacă..... 66
Figura 14 Organigramă pentru evaluarea imagisticii prin rezonanță magnetică la pacienții cu stimulatoare..... 67
Figura 15 Gestionarea stimulatoarelor în timpul radioterapiei..... 68
Figura 16 Exemplificarea luării unei decizii de comun acord la pacienții avuți în vedere pentru stimulatoare cardiace/terapie de resincronizare cardiacă..... 73

Abrevieri și acronime

AF	Fibrilație atrială
APAF	Ablație și stimulare în fibrilația atrială (studiu clinic)
ATP	stimulare antitahicardică
AV	atrioventricular
BAV	bloc atrioventricular
NAV	joncțiune atrioventriculară
AVN	nod atrioventricular
BBB	bloc de ram
BLOCK-HF	stimulare biventriculară versus stimulare de ventricul drept la pacienții cu bloc atrioventricular (studiu clinic)
b.p.m.	bătăi pe minut
BRUISE CONTROL	Studiu clinic randomizat controlat cu privire la bridging versus continuarea tratamentului cu Warfarină în implantarea de dispozitive
BRUISE CONTROL-2	Studiu clinic randomizat controlat cu privire la continuarea versus întreruperea anticoagulantului oral direct la momentul implantării unui dispozitiv cardiac
CABG	bypass aorto-coronarian
CARE-HF	Resincronizarea cardiacă în insuficiența cardiacă (studiu clinic)
CHD	boala cardiacă congenitală
CI	interval de încredere
CIED	dispozitive cardiace electronice implantabile
CMR	rezonanță magnetică cardiovasculară
COMPANION	studiu clinic cu privire la comparația dintre tratamentul medicamentos, stimularea și defibrilarea cardiacă
CPAP	presiune pozitivă continuă la nivelul cailor respiratorii
CRT	terapie de resincronizare cardiacă
CRT-D	defibrilator cu terapie de resincronizare cardiacă
CRT-P	stimulator cu terapie de resincronizare cardiacă
CSM	masaj de sinus carotidian

CSS	sindrom de sinus carotidian
CT	tomografie computerizată
DANPACE	
DANish	studiu clinic randomizat multicentric referitor la stimularea monocamerală atrială versus stimularea bicamerală în boala de nod sinusal
DDD	stimulare atrioventriculară bicamerală
ECG	electrocardiogramă/electrocardiografic
Echo-CRT	studiu clinic despre terapia de resincronizare cardiacă ghidată ecografic
EF	fracție de ejecție
EHRA	Asociația Europeană de Artimologie
EMI	interferență electromagnetică
EORP	Programjul de cercetare EurObservational
EPS	studiu electrofiziologic
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
EuroHeart	Registrele europene unificate cu privire la evaluarea îngrijirii cardiovasculare și studii clinice randomizate
HBP	stimulare de fascicul His
CMH	cardiomiopatie hipertrofică
HF	insuficiență cardiacă
HFmrEF	insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție moderat redusă
HFpEF	insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată
HfrEF	insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă
HOT-CRT	terapie de resincronizare cardiacă optimizată prin stimularea fasciculului His
HR	indice de risc
HV	interval hisventricular (timpul de la începutul deflexiunii H până la cel mai precoce debut al depolarizării ventriculare înregistrat în orice derivație, studiu electrofiziologic al inimii)
ICD	defibrilator implantabil
ILR	înregistrare electrocardiografică continuă prin loop recorder implantabil
LBBB	bloc de ram stâng
LGE	priză tardivă de contrast la Gadolinium
LQTS	sindrom de QT lung
LV	ventricul stâng
FEVS	fracția de ejecție a ventriculului stâng
MADIT-CRT	studiu clinic multicentric cu privire la implantarea unui defibrilator automat în terapia de resincronizare cardiacă
MI	infarct miocardic
MIRACLE	studiu clinic multicentric axat pe evaluarea clinică multicentrică simultană a calității vieții
MOST	studiu clinic cu privire la selectarea modului de stimulare în boala de nod sinusal
MRI	imagistică prin rezonanță magnetică
MUSTIC	studiu clinic cu privire la stimularea multisite în cardiomiopatii
NOAC	anticoagulante orala non antagoniști de vitamină K
NYHA	New York Heart Association
OAC	anticoagulant oral
OMT	tratament medicamentos optim
OR	raportul cotelor
PATH-CHF	studiu clinic cu privire la terapiile de stimulare în insuficiența cardiacă
PCCD	tulburare de conducere cardiacă progresivă
PCI	intervenție coronariană percutanată
PET	tomografie prin emisie de pozitroni
PM	stimulator
RA	atriul drept
RAFT	terapia de resincronizare cardiacă cu defibrilator în cazurile de insuficiență cardiacă (studiu clinic)
RBBB	bloc de ram drept
RCT	studiu clinic randomizat controlat
RESET-CRT	re-evaluare terapiei de resincronizare optime la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (studiu clinic)
REVERSE	resincronizarea cardiacă reversează remodelarea în disfuncția sistolică de ventricul stâng (studiu clinic)
RV	ventricul drept
RVA	apexul ventriculului drept
RVOT	tractul de ejecție al ventriculului drept
RVS	septul ventricular drept
S. aureus	*Staphylococcus aureus* (stafilococ auriu)
SAR	rata specifică de absorbție
SAS	sindrom de apnee în somn
MSC	moarte subită cardiacă
SND	boală de nod sinusal (BNS sau SND în text)
SR	ritm sinusal
TAVI	implantare de valvă aortică transcateter
VKA	antagonist de vitamină K
WRAP-IT	studiu clinic randomizat multicentric cu privire la antibioterapia profilactică

1. Preambul

Ghidurile sumarizează și evaluează dovezile disponibile cu scopul de a asista specialiștii din domeniul medical în propunerea celor mai bune strategii de gestionare a pacienților cu diverse patologii. Ghidurile și recomandările lor sunt menite să faciliteze luarea deciziilor de către specialiști în practica medicală de zi cu zi. Cu toate acestea, decizia finală cu privire la un anumit pacient trebuie luată de medicul responsabil de acest lucru, în urma consultațiilor cu pacientul și cu îngrijitorul acestuia, dacă este cazul.

Un număr mare de ghiduri au fost elaborate în ultimii ani de către Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), precum și de către alte societăți și organizații. Datorită impactului pe care îl au asupra practicii medicale, au fost dezvoltate o serie de criterii calitative, pentru a face toate deciziile transparente pentru cel care le folosește. Recomandările pentru formularea și elaborarea ghidurilor ESC pot fi găsite pe site-ul ESC (https://www.escardio.org/Guidelines). Ghidurile ESC

Tabelul 1. Clase de recomandări

Clasele de recomandare	Definiție	Terminologie
Clasa I	Justificare și/sau acord unanim cu privire la beneficiul, utilitatea și eficiența unei proceduri sau tratament	Este recomandat sau indicat
Clasa II	Dovezi discordante și/sau divergența opiniilor cu privire la utilitatea/eficiența unui tratament sau proceduri	
Clasa IIa	Greutatea dovezilor/opinia este în favoarea utilității/eficienței	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficiența este mai puțin clar stabilită prin dovezi/opinii	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord unanim asupra faptului că tratamentul sau procedura respectivă nu este utilă/eficientă, iar în anumite cazuri poate fi chiar dăunătoare.	Nu este recomandat

Tabelul 2. Niveluri de evidență

Nivel de evidență A	Date provenite din multiple trialuri clinice randomizate sau meta-analize
Nivel de evidență B	Date provenite dintr-un singur trial clinic sau din studii ample ne-randomizate
Nivel de evidență C	Consens al opiniilor expertilor și/sau studii mici, studii retrospective, registre

reprezintă poziția oficiala a ESC asupra repsectivului subiect și sunt reînnoite în mod regulat.

Pe langa publicarea Ghidurilor de Practică Clinică, ESC susține și programul de cercetare al registrelor de boli cardiovasculare și intervenții EurObservational, esențial pentru evaluarea proceselor diagnostice/terapeutice, utilizarea resurselor și aderența la ghiduri. Aceste registre își propun să ofere o mai bună înțelegere a practicii medicale în Europa și întreaga lume, bazându-se pe date de înaltă calitate colectate în timpul practicii clinice de rutină.

În plus, ESC a dezvoltat și incorporat în acest document un set de indicatori de calitate (QIs), care reprezintă instrumente de evaluare a nivelului de implementare a ghidurilor și care poate fi utilizat de către ESC, spitale, furnizori de servicii medicale și profesioniștii în domeniu pentru a gestiona practica medicală, precum și în programe educaționale împreună cu mesajele cheie din ghiduri, pentru a îmbunătăți calitatea îngrijirii și rezultatele clinice.

Membrii acestui grup de lucru au fost selectați de către ESC, incluzând reprezentanți din grupurile ESC relevante de subspecialități, pentru a reprezenta specialiștii implicați în îngrijirea pacienților cu această patologie. Experții selectați din domeniu au întreprins o analiză cuprinzătoare a dovezilor publicate pentru gestionarea unei patologii anume, în conformitate cu politica Comitetului de ghiduri de practică medicală al ESC. A fost efectuată o evaluare critică a procedurilor diagnostice și terapeutice, inclusiv evaluarea raportului risc-beneficiu. Nivelul de evidență și puterea recomandărilor pentru diverse opțiuni de management terapeutic au fost cântărite și notate conform scalelor predefinite, după cum este prezentat mai jos.

Experții comisiilor de redactare și revizuire au furnizat declarațiile de interes pentru toate relațiile care ar putea fi percepute ca surse reale sau potențiale conflicte de interese. Declarațiile de interes au fost revizuite în conformitate cu regulile privind declarația de interes ale ESC și pot fi găsite pe site-ul web al ESC (http://www.escardio.org/ guidelines) și au fost compilate într-un raport și publicate într-un document suplimentar simultan cu liniile directoare. Acest proces asigură transparența și previne potențialele părtiniri în procesele de dezvoltare și revizuire. Orice modificări ale declarațiilor de interes apărute în perioada de redactare au fost notificate ESC și actualizate. Grupul operativ a primit întregul său sprijin financiar de la ESC fără nicio implicare din partea industriei de sănătate. ESC CPG supraveghează și coordonează pregătirea noilor orientări. Comitetul este, de asemenea, responsabil pentru procesul de aprobare a acestor orientări. Orientările ESC sunt supuse unei revizuiri ample de către CPG și experții externi. După revizuiri corespunzătoare, liniile directoare sunt semnate de toți experții implicați în grupul operativ. Documentul finalizat este semnat de CPG pentru publicare în European Heart Journal. Orientările au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile la momentul datării lor.

Sarcina dezvoltării Ghidurilor ESC include și crearea de instrumente educaționale și programe de implementare pentru recomandări, inclusiv versiuni de

ghiduri de buzunar condensate, diapozitive rezumate, fișe de rezumat pentru nespecialiști și o versiune electronică pentru aplicații digitale (smartphone-uri etc.). Aceste versiuni sunt prescurtate și, prin urmare, pentru informații mai detaliate, utilizatorul ar trebui să acceseze întotdeauna versiunea integrală a ghidurilor, care este disponibilă gratuit pe site-ul ESC și găzduită pe site-ul EHJ. Societățile Naționale de Cardiologie ale ESC sunt încurajate să aprobe, să adopte, să traducă și să implementeze toate Orientările ESC. Sunt necesare programe de implementare deoarece s-a demonstrat că prognosticul afecțiunilor poate fi influențat favorabil de aplicarea minuțioasă a recomandărilor clinice.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să ia în considerare pe deplin Ghidurile ESC atunci când își exercită raționamentul clinic, precum și în determinarea și implementarea strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice. Cu toate acestea, orientările ESC nu anulează în niciun fel responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate și precise, ținând cont de starea de sănătate a fiecărui pacient și de comun acord cu pacientul sau cu îngrijitorul pacientului, acolo unde este cazul și/sau este necesar. De asemenea, este responsabilitatea profesioniștilor din domeniul sănătății să verifice regulile și reglementările aplicabile în fiecare țară a medicamentelor și a dispozitivelor la momentul prescrierii.

2. Introducere

Implantul de stimulatoare este o parte importantă a electrofiziologiei și a cardiologiei în general. În timp ce unele dintre situațiile care necesită stimulare sunt clare și nu s-au schimbat de-a lungul anilor, multe altele au evoluat și au făcut obiectul unor cercetări recente ample, cum ar fi stimularea în caz de sincopă (*secțiunea 5*), stimularea după implantarea valvei aortice transcateter (TAVI) (*secțiunea 8*), terapia de resincronizare cardiacă (CRT) pentru insuficiența cardiacă (IC) și pentru prevenirea cardiomiopatiei induse de stimulare (*secțiunea 6*) și stimularea în diferite boli infiltrative și inflamatorii ale inimii, precum și în diferite cardiomiopatii (*secțiunea 8*). Alte subiecte noi includ noi instrumente de diagnostic pentru luarea deciziilor privind stimularea (*secțiunea 4*), precum și o zonă cu totul nouă de stimulare a fasciculului His și a ramurului stâng (*secțiunea 7*). În plus, atenția a crescut în alte domenii, cum ar fi modul de minimizare sistematică a riscului procedural și evitarea complicațiilor de stimulare cardiacă (*secțiunea 9*), modul de gestionare a pacienților cu stimulatoare cardiace în situații speciale, cum ar fi atunci când imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) sau iradierea sunt necesare (*secțiunea 11*), urmărirea pacienților cu un stimulator cardiac, cu accent pe utilizarea monitorizării de la distanță și luarea deciziilor în comun în îngrijirea acestei populații de pacienți (*secțiunea 12*).

Ultimele ghiduri de stimulare ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) au fost publicate în 2013; prin urmare, un nou set de linii directoare a fost considerat a fi oportun și necesar.

Pentru a aborda aceste subiecte, a fost creat un grup operativ care să creeze noile orientări. Pe lângă faptul că a primit contribuția experților de top în domeniul implanturilor cardiace, grupul operativ a fost consolidat de reprezentanți ai Asociației pentru Îngrijirea Cardiovasculară Acută, Asociația pentru Insuficiență Cardiacă, Asociația Europeană de Chirurgie Cardiotoracică, Asociația Europeană a Intervențiilor Cardiovasculare Percutanate, Grupul de lucru ESC privind bolile miocardice și pericardice, precum și Asociația Cardiovasculară a Asistentelor și Profesiilor Conexe.

2.1 Revizuirea dovezilor

Acest document este împărțit în secțiuni, fiecare având un coordonator de secțiune și mai mulți autori. Acestora li s-a cerut să revizuiască în detaliu literatura recentă pe subiectele respective și să vină cu recomandări și să le noteze în funcție de clasificare, precum și de nivelul de dovezi. Acolo unde datele păreau controversate, un metodolog (Dipak Kotecha) a fost rugat să evalueze puterea dovezilor și să asiste la determinarea clasei de recomandare și a nivelului de dovezi. Toate recomandările au fost votate de toți autorii documentului și au fost acceptate numai dacă au fost susținute de cel puțin 75% dintre coautori. Liderii (Jens Cosedis Nielsen și Michael Glikson) și coordonatorii acestui document (Yoav Michowitz și Mads Brix Kronborg) au fost responsabili pentru alinierea recomandărilor între secțiuni, iar unii dintre membrii comitetului de redactare au fost responsabili pentru suprapunerea cu alte orientări ale ESC, precum ghidurile pentru IC și ghidurile pentru bolile valvulare.

2.2 Relațiile cu industria

Toate lucrările din acest document au fost voluntare și toți coautorii au fost obligați să declare și să demonstreze că nu au conflicte de interese, așa cum au fost definite recent de Comitetul de Ghid Științific al ESC și de consiliul ESC.

Tabelul 3. Noi concepte și secțiuni in ghidurile curente

Concept/secțiune	Secțiune
Secțiune nouă despre tipuri și modele de cardiostimulare, incluzând stimularea sistemului de conducere și stimularea fără sondă	3.4
Secțiune nouă asupra diferențelor de sex în cardiostimulare	3.5
Secțiune nouă despre evaluarea pacienților pentru cardiostimulare	4
Secțiune actualizată și extinsă despre CRT	6
Secțiune noua despre strategii și locații de stimulare alternative	7
Secțiue actualizată și extinsă despre cardiostimulare în condiții specifice, inclusiv post-TAVI, postoperator și în prezența patologiei valvei tricuspide și operații	8
Secțiune nouă despre implantare și management perioperator, inclusiv anticoagularea perioperatorie	9
Secțiune nouă despre diverse considerente de management, inclusiv IRM, radioterapie, cardiostimulare temporara, management perioperator, activități sportive și urmărire ulterioară.	11
Secțiune nouă despre îngrijirea centrată pe pacient.	12

Tabelul 4. Noi recomandări 2021

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Evaluarea pacientului cu bradicardie sau boală a sistemului de conducere, suspectată sau documentată		
Monitorizare		
La pacienții cu episoade rare de sincopă neexplicată (mai puțin de o dată pe lună) sau alte simptome ce pot avea drept cauză bradicardia, la care evaluarea amănunțită nu a evidențiat o cauză, este recomandată monitorizarea ambulatorie pe termen lung cu ILR.	I	A
Monitorizarea ECG în ambulator este recomandată pentru evaluarea pacienților cu suspiciune de bradicardie, cu scopul corelării tulburărilor de ritm cu simptomele.	I	C
Masajul de sinus carotidian		
După excluderea stenozei carotidiene[c], masajul de sinus carotidian este recomandat la pacienții cu sincopă de etiologie necunoscută compatibilă cu un mecanism reflex, ori cu simptomatologie asociată manipulării sau aplicării de presiune la nivelul regiunii sinusului carotidian.	I	B
Testul mesei înclinate (testul înclinării)		
Testul mesei înclinate ar trebui luat în considerare la pacienții cu suspiciune de sincopa reflexă recurentă.	IIa	B
Testul de efort		
Testul de efort este recomandat la pacienții ce prezintă simptomatologie sugestivă pentru bradicardie în decursul sau imediat după încetarea efortului fizic.	I	C
La pacienții la care se ridică suspiciunea unei incompetențe cronotrope, testul de efort ar trebui luat în considerare pentru confirmarea diagnosticului	IIa	B
La pacienții cu boală de conducere intraventriculară sau BAV cu localizare necunoscută, testul de efort ar putea fi luat în considerare pentru a evidenția un bloc infranodal.	IIb	C
Imagistică		
Imagistica cardiacă este recomandată la pacienții cu bradicardie simptomatică suspectată sau documentată, în vederea evaluării prezenței unei boli cardiace structurale, determinarea functiei sistolice a ventriculului stâng și pentru diagnosticarea unor potențiale cauze de tulburări de conducere.	I	C
Imagistica multimodală (CMR, CT, PET) ar trebui luată în considerare pentru caracterizarea țesutului miocardic în procesul diagnosticării patologiilor specifice asociate cu anomalii de conducere ce necesită implantarea de stimulator, în mod particular la pacienții sub 60 ani.	IIa	C
Teste de laborator		
Pe lângă testele de laborator efectuate înaintea implantării,[d] sunt recomandate teste specifice de laborator la pacienții cu suspiciune clinică pentru potențiale cauze de bradicardie (ex: teste de funcție tiroidiană, titrul Lyme, nivelul seric de digitalică, potasiu, calciu și pH) pentru a diagnostica și trata aceste cauze.	I	C
Evaluarea somnului		
Screening-ul pentru SASO este recomandat la pacienții cu simptome de SASO și în prezența bradicardiei severe sau a BAV în timpul somnului.	I	C
Studii electrofiziologice		
La pacienții cu sincopa și bloc bifascicular, EPS ar trebui luat în considerare atunci când evaluarea non-invazivă nu oferă o explicație pentru epsisodul sincopal, sau în cazuri severe ce necesită o decizie imediată cu privire la stimulare, cu excepția cazurilor în care se optează pentru implantarea empirică de stimulator (în special la pacienții vârstnici și fragili)	IIa	B
La pacienții cu sincopă și bradicardie, EPS ar putea fi luat în considerare când testele non-invazive nu au evidențiat o corelație între simptomatologie și bradicardie.	IIb	B
Genetică		
Testarea genetică ar trebui luată în considerare la pacienții cu debut precoce (vârstă <50 ani) a unei boli progresive de conducere cardiacă.	IIa	C
Testarea genetică a membrilor familiei ar trebui luată în considerare ca urmare a identificării unei variante genetice patogenice care explică fenotipul clinic al bolii de conducere cardiacă într-un caz index.	IIa	C

Stimularea cardiacă pentru bradicardie și bolile sistemului de conducere		
Stimularea este indicată la pacienții cu o formă de bradicardie-tahicardie a SND, cu scopul corectării bradiaritmiei și a facilitării tratamentului farmacologic, exceptând cazul în care se preferată ablația pentru corectarea tahiaritmiei.	**I**	**B**
Stimularea este indicată la pacienții cu aritmii atriale (în special FiA) și bloc permanent sau paroxistic de grad 3 sau BAV de grad înalt, indiferent de simptome.	**I**	**C**
La pacienții cu SND și DDD PM, este recomandată reducerea la minim prin programare a stimulării ventriculare inutile.	**I**	**A**
Stimularea bicamerală este indicată pentru a reduce episoadele sincopale recurente la pacienții peste 40 ani cu episoade repetate, severe și impredictibile de sincopă care au: Pauză/e asistolice spontane simptomatice documentate >3 sec sau pauză/e asimptomatice >6 sec, cauzate de pauză sinusală sau BAV; sau Sindrom de sinus carotidian carioinhibitor; sau Sincopă asistolică în timpul testului mesei înclinate.	**I**	**A**
La pacienții ce prezintă episoade recurente de cădere ar trebui luată în considerare aceeași evaluare ca și în cazul sincopei de cauză neexplicată.	**IIa**	**C**
Ablația pentru FiA ar trebui luată în considerare ca strategie de evitare a implantării de stimulator la pacienții cu bradicardie asociată cu FiA sau pauze automatice după conversia FiA, luând în considerare situația clinică.	**IIa**	**C**
La pacienții cu o variantă de bradicardie-tahicardie a SND, programarea ATP atrial ar putea fi luată în considerare.	**IIb**	**B**
Stimularea cardiacă bicamerală ar putea fi luată în considerare pentru reducerea recurențelor sincopei la pacienții cu caracteristici clinice sugestive pentru sincopă adenozin-sensibilă.	**IIb**	**B**
Terapia de resincronizare cardiacă		
La pacienții candidați pentru ICD care au și indicație pentru CRT este recomandată implantarea de CRT-D.	**I**	**A**
La pacienții care sunt candidați pentru CRT, implantarea unui CRT-D ar trebui luată în considerare după evaluarea individuală a riscurilor și luarea deciziei în comun cu pacinetul informat	**IIa**	**B**
La pacienții cu FiA simptomatică și frecvență cardiacă necontrolată care sunt candidați pentru ablație de AVJ (indiferent de durata QRS), CRT ar trebui luată în considerare la pacienții ce asociază HFmrEF, mai degrabă decât stimularea standard de VD.	**IIa**	**C**
La pacienții cu FiA simptomatică și frecvență cardiacă necontrolată care sunt candidați pentru ablație de AVJ (indiferent de durata QRS), stimularea de VD ar trebui luată în considerare la pacienții ce asociază HFpEF.	**IIa**	**B**
La pacienții cu FiA simptomatică și frecvență cardiacă necontrolată care sunt candidați pentru ablație de AVJ (indiferent de durata QRS), CRT ar putea fi luată în considerare la pacienții ce asociază HFpEF	**IIb**	**B**
Stimularea în locații alternative		
Stimularea de fascicul His		
La pacienții tratați prin HBP, se recomandă adaptarea programării dispozitivului la necesitățile specifice stimulării de fascicul Hiss.	**I**	**C**
În cazul candidaților pentru CRT la care implantarea sondei în sinusul coronar nu a fost realizată cu succes, HBP se poate lua în considerare ca opțiune de tratament, împreună cu alte tehnici, precum implantarea chirurgicală de sondă epicardică.	**IIa**	**C**
La pacienții tratați prin HBP, implantarea unei sonde de ventricul drept ca rezervă de stimulare ar trebui luată în considerare în anumite circumstanțe (ex: dependența de stimulator, BAV de grad înalt, bloc infranodal, prag înalt de stimulare, ablația de nod atrioventricular), sau cu scop de înregistrare în caz de probleme de detectare (ex: risc de subdetectare ventriculară sau supradetectarea potențialelor atriale/His).	**IIa**	**C**
HBP cu o sondă de rezervă ar putea fi luată în considerare la pacienții la care este indicată o strategie de tip stimulează-și-ablatează pentru aritmii supraventriculare conduse rapid, în mod special atunci când complexul QRS intrinsec este îngust.	**IIb**	**C**
HBP ar putea fi luată în considerare ca o alternativă pentru stimularea de ventricul drept la pacienții cu BAV și FEVS>40%, la care se anticipează >20% stimulare ventriculară	**IIb**	**C**
Stimularea fără sondă		
Stimulatoarele fără sondă ar trebui luate în considerare ca o alternativă pentru stimulatoarele transvenoase atunci când nu există acces venos la nivelul membrului superior, sau atunci când riscul de infecție a buzunarului stimulatorului este deosebit de mare, precum în cazul existenței unor înfecții în antecedente sau la cei hemodializați.	**IIa**	**B**
Stimulatoarele fără sondă ar trebui luate în considerare ca o alternativă pentru stimularea ventriculară standard cu o singură sondă, având în considerare speranța de viață și luând decizia de comun acord cu pacientul informat.	**IIb**	**C**
Indicații pentru stimulare în condiții particulare		

Stimularea în infarctul miocardic acut		
Implantarea unui stimulator permanent este indicată sub aceeași recomandare ca în populația generală (secțiunea 5.2) atunci când BAV nu se remite după trecerea a minim 5 zile de la MI.	I	C
La pacienți cu BAV în context de MI de perete anterior și IC acută, implantarea timpurie a dispozitivului (CRT-D, CRT-P) ar putea fi indicată.	IIb	C
Stimularea în chirurgia cardiacă		
BAV de grad înalt sau complet după chirurgia cardiacă. Este indicată o perioadă de observație clinică de minim 5 zile pentru a evalua dacă tulburarea de ritm este tranzitorie și dacă se remite spontan. Totuși, în cazul unui BAV complet cu ritm de scăpare lent sau fără ritm de scăpare, în care remiterea spontană este improbabilă, această perioadă de observație poate fi scurtată.	I	C
SND după chirurgia cardiacă și transplantul de cord. Înainte de implantarea unui stimulator permanent, ar trebui luată în considerare o perioadă de observație de până la 6 săptămâni.	IIa	C
Incompetența cronotropă după transplantul de cord. Stimularea cardiacă ar trebui luată în considerare pentru incompetența cronotropă ce persistă mai mult de 6 săptămâni după transplantul cardiac, având ca scop îmbunătățirea calității vieții.	IIa	C
Chirurgia pentru endocardita valvulară și BAV complet intraoperator. Implantarea imediată de stimulator epicardic ar trebui luată în considerare la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru endocardită valvulară și BAV complet dacă unul dintre următorii predictori ai persistenței este prezent: anomalie de conducere preoperatorie, infecție cu Staphtlococcus aureus, abces intracardiac, afectarea valvei tricuspide, sau antecedente de chirurgie valvulară.	IIa	C
Pacienții ce necesită stimulare în momentul chirurgiei de valvă tricuspidă. Sondele transvalvulare ar trebui evitate în favoarea utilizării sondelor epicardice. În timpul chirurgiei valvei tricuspide, îndepărtarea sondelor transvalvulare preexistente ar trebui luată în considerare și ar trebui preferată în locul procedurii de coasere a sondei între annulus și proteza biologică sau inelul de anuloplastie. În cazul unei anuloplastii tricuspidiene izolate, bazată pe analiza raportului individual risc-beneficiu, o sonda preexistentă de ventricul drept ar putea fi lăsată pe loc fără ca aceasta să fie prinsă între inel și annulus.	IIa	C
Pacienții ce necesită stimulare după înlocuirea valvei tricuspide cu proteză biologică/ anuloplastie tricuspidiană cu inel. În momentul în care este indicată stimularea ventriculară, procedurile de implantare transvenoasă a unei sonde de sinus coronar sau plasare minim invazivă a unei sonde ventriculare epicardice ar trebui luate în considerare și preferate în locul abordării transvenoase transvalvulare.	IIa	C
Pacienții ce necesită stimulare după înlocuirea valvei tricuspide cu proteză mecanică. Ar trebui evitată implantarea unei sonde transvalvulare de ventricul drept.	III	C
Stimularea în implantarea valvulară aortică transcateter		
Stimularea permanentă este recomandată la pacienții cu BAV de grad înalt sau complet ce persistă pentru 24-48 ore după TAVI.	I	B
Stimularea permanentă este recomandată la pacienții cu bloc de ramură alternant nou instalat după TAVI.	I	C
Stimularea permanentă precoce ar trebui luată în considerare la pacienții cu BRD preexistent ce dezvoltă orice altă tulburare de conducere în timpul sau după TAVI.	IIa	B
Monitorizarea ECG în ambulatorg sau studiul electrofiziologich ar trebui luate în considerare la pacienții cu BRS nou cu un QRS >150ms sau PR >240ms fără prelungire suplimentară în decursul a >48 ore după TAVI.	IIa	C
Monitorizarea ECG in ambulatorg sau studiul electrofiziologich ar putea fi luate în considerare pentru pacienții ce au efectuat TAVI cu anomalii de conducere preezistente ce dezvoltă preungire suplimentară a complexului QRS sau a intervalului PR cu >20ms	IIb	C
Implantarea profilactică de stimulator permanent nu este indicată înainte de TAVI la pacienții cu BRD ce nu au indicație de stimulare permanentă.	III	C
Diverse sindroame		
La pacienții cu boli neuromusculare precum distrofia miotonică tip 1 și orice BAV de grad 2 sau 3 sau HV≥70ms, cu sau fără simptome, este indicată stimularea permanentă.	I	C
La pacienții cu mutații ale genei LMNA, inclusiv Emery-Dreifuss și cei cu distrofii musculare ale centurilor care îndeplinesc criteriile convenționale pentru implantare de stimulator cardiac, sau care au interval PR alungit și BRS, implantarea unui ICD cu capacitate de stimulare ar trebui luată în considerare la cei cu o speranță de viață mai mare de 1 an.	IIa	C
La pacienții cu sindrom Kearns-Sayre ce asociază prelungire de interval PR, orice grad de BAV, bloc de ramură, sau bloc fascicular, stimularea permanentă ar trebui luată în considerare.	IIa	C

Sarcoidoză		
La pacienții cu sarcoidoză cardiacă care au BAV permanent sau tranzitor, implantarea unui dispozitiv capabil de stimulare cardiacă ar trebui luată în considerare.[i]	IIa	C
La pacienții cu sarcoidoză și indicație de stimulare cardiacă permanentă care au FEVS<50%, implantarea unui CRT-D ar trebui luată în considerare.	IIa	C
Considerente speciale cu privire la implantarea de dispozitive și management perioperator		
Antibioterapia profilactică perioperatorie în termen de 1 oră de la incizia tegumentului este recomandată pentru reducerea riscului infecțiilor de CIED.	I	A
Soluțiile pe baza de alcool și clorhexidină ar trebui luate în considerare pentru antisepsia cutanată în loc de complexul iod-povidonă.	IIa	B
Pentru abord venos, venele cefalică sau axilară ar trebui luate în considerare drept primă opțiune.	IIa	C
Pentru implantarea sondelor de sinus coronar, sondele cvadripolare ar trebui luate în considerare ca primă opțiune.	IIa	C
Pentru a confirma poziția țintă a sondei ventriculare ar trebui luată în considerare folosirea mai multor incidențe fluoroscopice.	IIa	C
Ar trebui luată în considerare clătirea buzunarului dispozitivului cu soluție salină fiziologică înaintea închiderii plăgii.	IIa	C
La pacienții supuși unei reintervenții pentru procedura CIED ar putea fi luată în considerare folosirea unui înveliș farmacologic activ cu antibiotic.	IIb	B
Stimularea porțiunii medii a septului interventricular ar putea fi luată în considerare la pacienții cu risc crescut de perforație (vârstnici, cei cu perforații în antecedente)	IIb	C
Implantarea de stimulator la pacienții ce pot dezvolta probleme legate de buzunarul dispozitivului precum risc crescut de eroziune secundar unui indice de masă corporală scăzut, sindrom Twiddler, sau motive legate de estetică, se poate lua în considerare implantarea dispozitivului la nivel submuscular.	IIb	C
Bridging-ul cu heparină al pacienților anticoagulați nu este recomandat.	III	A
Implantarea de stimulator permanent nu este recomandată la pacienții febrili. Implantarea ar trebui amânată până în momentul în care pacientul este afebril pentru cel puțin 24 ore.	III	B
Considerații de management		
Monitorizarea de la distanță		
Monitorizarea de la distanță a dispozitivelor este recomandată pentru a reduce numărul reevaluărilor în persoană la pacienții purtători de stimulator ce au dificultăți în privința efectuării acestora (ex: din cauza mobilității reduse sau a altor angajamente, ori conform preferințelor pacientului).	I	A
Monitorizarea de la distanță este recomandată în cazul în care o componentă a dispozitivului a fost rechemată sau este în curs de evaluare, pentru a facilita detectarea precoce a evenimentelor asupra cărora se poate interveni, în mod special la cei care au risc crescut (ex: în cazul dependenței de stimulator)	I	C
Verificările de rutină în persoană ale stimulatoarelor mono- și bi-camerale ar putea fi distanțate cu până la 24 de luni la pacienții monitorizați de la distanță.	IIa	A
Stimularea temporară		
Stimularea temporară transvenoasă este recomandată în cazurile de bradiaritmie cu compromitere a stabilității hemodinamice, refractare la administrarea intravenoasă de medicamente cronotrope.	I	C
Stimularea transcutanată ar trebui luată în considerare în cazurile de bradiaritmie cu compromitere a stabilității hemodinamice, atunci când stimularea temporară transvenoasă nu este posibilă sau este indisponibilă.	IIa	C
Stimularea transvenoasă temporară ar trebui luată în considerare atunci când este indicată stimularea imediată, dar este de așteptat ca indicațiile de stimulare să fie reversibile, precum în context de ischemie miocardică, miocardită, tulburări electrolitice, expunere la toxine, sau după chirurgia cardiacă.	IIa	C
Stimularea transvenoasă temporară ar trebui luată în considerare ca punte către implantarea de stimulator permanent, atunci când această procedură nu este imediat disponibilă sau posibilă din pricina unei infecții concomitente.	IIa	C
Diverse		
Când stimularea nu mai este indicată, luarea unei decizii asupra strategiei de management ar trebui bazată pe analiza raportului risc-beneficiu individual, luând decizia de comun acord cu pacientul.	I	C
IRM ar putea fi luată în considerare la pacienții purtători de stimulator ce prezintă sonde transvenoase restante, în cazul lipsei disponibilității unei metode imagistice alternative.	IIb	C
Îngrijirea centrată pe pacient		
La pacienții candidați pentru implantarea de stimulator sau CRT, decizia ar trebui bazată pe cele mai bune dovezi disponibile, luând în considerare raportul risc-beneficiu individual al fiecărei opțiuni, preferințele pacientului și obiectivele tratamentului, fiind recomandată o abordare bazată pe îngrijire integrată, aplicarea principiilor îngrijirii centrate pe pacient și luarea deciziilor de comun acord cu pacientul pe parcursul consultului.	I	C

FiA=fibrilație atrială; ATP=pacing antitahicardic; AV=atrioventricular; BAV=bloc atrioventricular; AVJ=joncțiune atroventriculară; BRS=bloc de ramură stângă; BRD=bloc de ramură dreaptă; CMR=rezonanță magnetică cardiovasculară; CRT=terapie de resincronizare cardiacă; CRT-D=defibrilator cu terapie de resincronizare cardiacă; CRT-P=terapie de resincronizare cardiacă-stimulator; CSM=masaj de sinus carotidian; CT=tomografie computerizată; DDD=stimulare atrioventriculară, bicamerală; ECG=electrocardiogramă; EPS=studiu electrofiziologic; HBP=stimulare de fascicul His; IC=insuficiență cardiacă, HFmrEF=insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție moderat redusă; HFpEF=insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție prezervată; HV=inferval His-ventricular; ICD=defibrillator automat implatabil, ILR= loop recorder implantabil; FEVS=fracția de ejecție a ventriculului stâng; MI=infarct miocardic; MRI=imagistică prin rezonanță magnetică; OMT=terapie medicală optiă; PET=tomografie cu emisie de pozitroni; PR=interval PR; QRS=undele Q, R și S; VD=ventricul drept; SAS=sindrom de apnee în somn; SND=sinfuncție de nod sinusal; SR=ritm sinusal; TAVI=implantarea de valvă aortică transcateter.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de evidență.
[c]CSM nu ar trebui practicat la pacienții cu istoric de accidente ischemice tranzitorii, accident vascular cerebral, sau stenoză de sinus carotidian documentat. În cazul prezenței unui suflu carotidian, este indicată o ecografie carotidiană pentru excluderea patologiei carotidiene.
[d]Hemoleucogramă completă, timp de protrombină, timp parțial de tromboplastină, creatinină serică și ionogramă/electroliți.
[e]Imediat după procedură sau în decursul a 24 ore.
[f]BAV de grad înalt tranzitor, preungire de interval PR, sau deviație a axei QRS.
[g]Monitorizare continuă ECG în ambulator (implantabil sau extern) timp de 7-30 zile.
hStudiu electrofiziologic cu HV ≥70 ms ar putea fi considerat pozitiv pentru stimulare permanentă
[i]Oricând stimularea este indicată în bolile neuromusculare, un ICD ar trebui luat în considerare în concordanță cu recomandările de ghid relevante.

Considerente de management		
La pacienții cu sisteme de stimulatoare IRM-condiționate[c], IRM poate fi realizată în condiții de siguranță urmărind instrucțiunile producătorului.	**IIa**	**I**
La pacienții cu sisteme de stimulatoare non-IRM-condiționate, IRM ar trebui luată în considerare dacă nu există altă modalitate imagistică disponibilă, în absența sondelor epicardice, a sondelor deteriorate sau restante sau a adaptoarelor/prelungitoarelor de sonde.	**IIb**	**IIa**

FiA=fibrilație atrială; BAV=bloc atrioventricular; CRT=terapia de resincronizare cardiacă; HFrEF=insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; ICD=defibrilator automat implatabil; BRS=bloc de ramură stângă; FEVS=fracția de ejecție a ventriculului stâng; IRM=imagistică prin rezonanță magnetică; NAV = nod atrioventricular; NYHA=New York Heart Association; OMT=terapie medicală optimă; VD=ventricul drept; RS=ritm sinusal.
[a]Clasă de recomandare
[b]O limită a stimulării VD de 20% este susținută de date observaționale cu privire la luarea în considerare a intervențiilor pentru IC induse în contextul stimulării. Totuși, nu există date care să susțină faptul că un anumit procent de stimulare al VD poate fi considerat drept limita reală sub care stimularea VD este sigură, ori peste care stimularea VD este dăunătoare.
[c]Combinație de generator și sonde condiționate IRM de la același producător.

Tabelul 5. Schimbări în recomandările cu privire la stimularea cardiacă și terapia de resincronizare

	2013	2021
	Clasa[a]	
Stimularea cardiacă în bradicarie și boli ale sistemului de conducere		
La pacienții cu sincopă, stimularea cardiacă ar putea fi luată în considerare pentru reducerea numărului sincopelor recurente atunci când sunt documentate pauze sinusale de >6s.	**IIa**	**IIb**
Terapia de resincronizare cardiacă		
Pacienții ce primesc un stimulator convențional sau un ICD și dezvoltă ulterior IC simptomatică cu FEVS ≤35% în ciuda OMT și care au o proporție semnificativă[b] de stimulare a VD ar trebui luați în considerare pentru upgrade la CRT.	**I**	**IIa**
CRT este mai indicată decât stimularea de VD la pacienții cu HFrEF (<40%) care au indicație pentru stimulare ventriculară și BAV de grad înalt, indiferent de clasa NYHA, având ca scop reducerea morbidității. Această recomandare se aplică și la pacienții cu FiA.	**IIa**	**I**
CRT ar trebui luată în considerare la pacienții simptomatici cu IC aflați în RS cu FEVS ≤35%, cu durată QRS de 130-149 ms și morfologie cu aspect de BRS în ciuda OMT, cu scopul ameliorării simptomelor si reducerii morbidității și a mortalității.	**I**	**IIa**
La pacienții cu FiA simptomatică și frecvență cardiacă necontrolată care sunt candidați pentru ablație de NAV (indiferent de durata QRS), CRT este recomandată la cei cu HFrEF.	**IIa**	**I**
Indicații specifice de stimulare		
La pacienții cu boală cardiacă congenitală, stimularea ar putea fi luată în considerare în caz de bloc bifascicular postoperator persistent asociat cu BAV complet tranzitor.	**IIa**	**IIb**

3. Context

3.1 Epidemiologie

Prevalența și incidența implantării de stimulator cardiac sunt necunoscute în multe țări, dar mai multe estimări au fost publicate pe baza analizei unor studii observaționale și unor baze de date mari. Există o variabilitate considerabilă a ratelor de implantare de stimulatoare cardiace raportate între țările europene, variind de la <25 de implanturi de stimulatoare cardiace per milion de oameni în Azerbaidjan, Bosnia și Herțegovina și Kârgâzstan, până la >1000 de implanturi per milion de oameni în Franța, Italia și Suedia.[1] Aceste diferențe denotă sub sau supratratamentul în ceea ce privește terapia cu stimulatoare cardiace în unele țări sau din variații ale caracteristicilor sociodemografice și stărilor patologice. Există o creștere continuă a utilizării stimulatoarelor cardiace datorită creșterii speranței de viață și a îmbătrânirii populațiilor.[2-8] Numărul estimat de pacienți la nivel global supuși implantării de stimulator cardiac a crescut constant până la o rată anuală de implantare de 1 milion de dispozitive.[2] Degenerarea sistemului excito-conductor al cordului și modificările conducerii intercelulare pot fi manifestări ale patologiei cardiace sau boli non-cardiace și sunt cele mai frecvente la pacienții în vârstă. Prin urmare, majoritatea bradicardiilor care necesită stimulare cardiacă sunt observate la vârst-

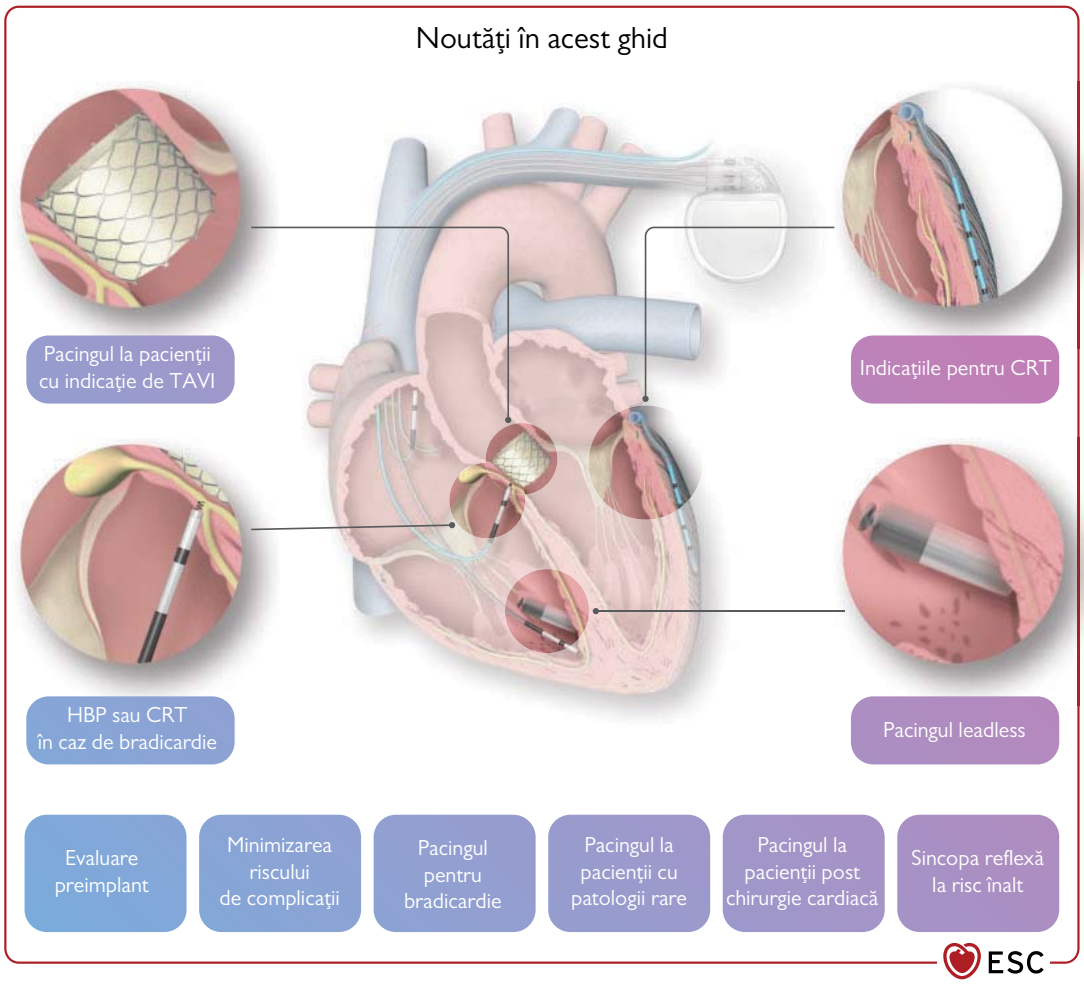

Figura 1. Privind stimularea cardiacă și CRT prezintă recomandări noi și actualizate pentru aceste tratamente la populațiile relevante de pacienți.

nici, cu >80% dintre stimulatoarele cardiace fiind implantate la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

3.2 Istoria naturală

Blocul atrioventricular (BAV) de grad înalt și disfuncția de nod sinusal (SND) sunt cele mai frecvente indicații pentru terapia cu stimulator cardiac permanent. Pacienții tratați conservator (adică fără stimulare) cu BAV de grad înalt au o supraviețuire semnificativ mai slabă în comparație cu pacienții purtători de stimulator cardiac.[9-12] În comparație boala de nod sinusal are o evoluție predictibilă, astfel nu există suficiente dovezi care să demonstreze un prognostic superior al pacienților tratați prin implant de stimulator cardiac.[13-15]

Îmbunătățirea speranței de viață nu este, totuși, singurul obiectiv al terapiei cu stimulatoare cardiace. Calitatea vieții este o măsură esențială pentru evaluarea stării clinice și a prognosticului unui pacient și oferă o imagine de ansamblu a eficacității tratamentului clinic.[16] Studiile au fost unanime în ceea ce privește constatarea unei calități a vieții îmbunătățite la pacienții care primesc terapie de stimulare.[17-22]

3.3 Fiziopatologia și clasificarea bradiaritmiilor luate în considerare pentru terapia de stimulare cardiacă permanentă

Definițiile diferitelor tulburări de conducere sunt prezentate în Tabelul suplimentar 1.

Bradicardia sinusală poate fi considerată fiziologică ca răspuns la situații specifice, cum ar fi la sportivii bine condiționați, persoanele tinere și în timpul somnului. Bradiaritmiile patologice depind de cauza lor subiacentă și pot fi clasificate pe scară largă în etiologii intrinseci și extrinseci. Vârsta avansată și modificările degenerative legate de vârstă sunt cauze intrinseci importante ale modificărilor în inițierea și propagarea impulsului electric a sistemului de conducere. În plus, mutațiile genetice reprezintă o cauza de tulburări de conducere (vezi *secțiunea 4.3.5*), iar cardiomiopatia atrială[23] poate fi o patologie specifică care poate duce la tahiaritmii supraventriculare, SND și boala de nod

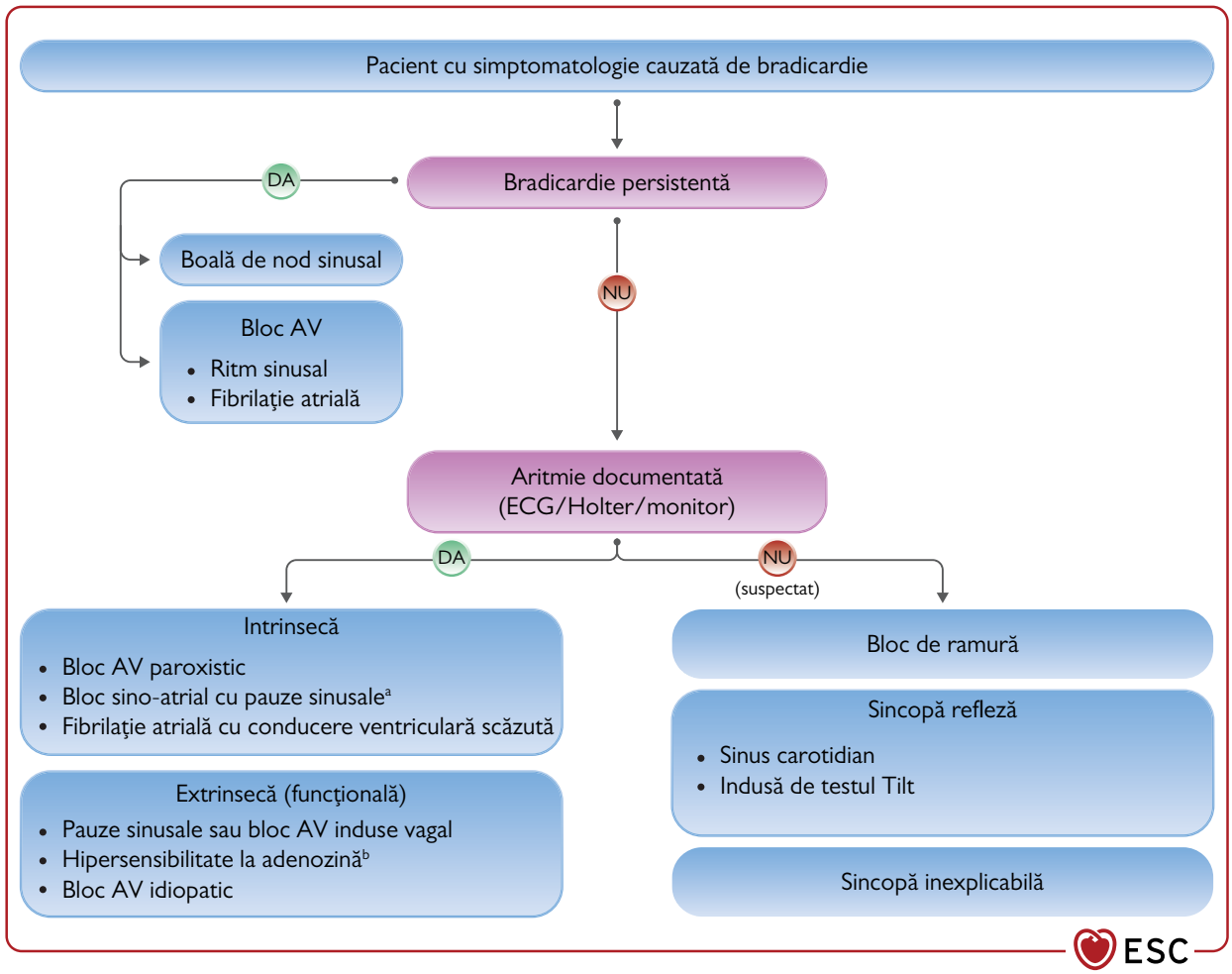

Figura 2. Clasificarea bradiaritmiilor documentate și suspectate. AV = atrioventricular; ECG = electrocardiogramă.
[a]Inclusiv sindromul bradi-tahi din boala de nod sinusal.
[b]Deharo et al.[32] Figura adaptată după Brignole et al.[33]

atrioventricular (NAV)[24]. Este esențial să se diferențieze cauzele reversibile de bradicardie de cele ireversibile. Cauzele potențiale reversibile de bradicardie includ efectele adverse ale medicamentelor, infarctul miocardic (IM), expunerea la substanțe toxice, infecțiile, intervențiile chirurgicale și tulburările electrolitice. Într-un studiu care a inclus 277 de pacienți care s-au prezentat la camera de gardă cu bradicardie, tulburările electrolitice au fost cauza de bază în 4%, intoxicația în 6%, IM acut în 14% și efectele adverse ale medicamentelor în 21% dintre cazuri.

În cazurile ireversibile de bradicardie, prezența și severitatea simptomelor joacă un rol esențial în luarea în considerare a terapiei permanente antibradicardice cu stimulator cardiac. Acest lucru poate fi o provocare pentru pacienții cu mecanisme concomitente responsabile de simptomatologia acestora. În general, candidații pentru terapia de stimulare pot fi clasificați în linii mari în două grupe: pacienți cu bradicardie persistentă și pacienți cu bradicardie intermitentă [cu sau fără documentare electrocardiografică (ECG)]. Bradicardia persistentă indică de obicei o boală intrinsecă a țesutului nodului sinusal sau a sistemului de conducere atrioventricular (AV), în timp ce bradicardia intermitentă poate fi rezultatul unei game largi de procese patologice intrinseci și extrinseci, așa cum este ilustrat în Figura 2.[26-31]

3.4 Tipuri și moduri de stimulare: descriere generală

3.4.1 Stimularea endocardică

Stimulatoarele cardiace endocardice pe bază de sonde de stimulare constau dintr-un generator de puls plasat în mod obișnuit în regiunea pectorală și sonde transvenoase implantate în miocard, cu capacitatea de a simți activitatea cardiacă și de a furniza stimulare cardiacă terapeutică. De la introducerea stimulatoarelor cardiace endocardice transvenoase în anii 1960,

progresele tehnologice majore au îmbunătățit eficacitatea și siguranța acestora. În general, implantarea stimulatorului cardiac este considerată o procedură cu risc scăzut, dar nu este scutită de complicații și defecțiuni legate de dispozitiv și de procedură. Implantarea stimulatorului cardiac este tratată în detaliu într-un document recent de consens al Asociației Europene pentru Ritmul Inimii (EHRA).[34]

3.4.2 Stimularea epicardică

Unele scenarii clinice impun implantarea unui sistem de stimulator cardiac epicardic. Acestea includ pacienți cu anomalii congenitale și fără acces venos către cord sau cu un șunt deschis între partea dreaptă și stângă a circulației, infecții recurente ale dispozitivului, ocluzie venoasă și, cel mai frecvent astăzi, în combinație cu chirurgia cardiacă deschisă. În prezent, sondele epicardice sunt implantate folosind diverse tehnici de toracotomie sau toracoscopie (minim invazive) și robotizate.[35]

3.4.3 Terapia de resincronizare cardiacă (endo- și/sau epicardică)

Disincronia cardiacă se definește ca și diferență în momentul activării electrice și mecanice a pereților ventriculari, ceea ce poate duce la afectarea eficienței cardiace. CRT-ul furnizează stimulare biventriculară pentru a corecta asincronia electromecanică în scopul creșterii debitului cardiac.[36] În mai multe studii, CRT-ul a arătat un beneficiu semnificativ în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea la anumite grupuri de pacienți cu fracție de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) redusă[37-40].

3.4.4 Metode alternative (stimularea sistemului de conducere, stimularea fără sonde)

3.4.4.1 Stimularea sistemului de conducere

În comparație cu stimularea ventriculară dreaptă (RV), stimularea fasciculului His (HBP) asigură o activare electrică simultană mai fiziologică a ventriculilor prin intermediul sistemului His Purkinje. HBP poate restabili conducerea la un subgrup de pacienți cu BAV de grad înalt și poate scurta durata QRS la unii pacienți cu bloc de ramură stângă (LBBB) sau bloc de ramură dreaptă (RBBB).[41-44] Mai multe studii sunt în curs și sunt necesare pentru a evalua dacă HBP are beneficii clinice față de stimularea CRT sau RV. În plus, stimularea în zona ramului stâng este studiată ca modalitate de stimulare pentru pacienții la care boala de conducere este prea distală pentru HBP (vezi *pct. 7.3*).

3.4.4.2 Stimularea fără sonde (leadless)

Au fost introduse stimulatoare cardiace miniaturizate, fără sonde intracardiace. Aceste dispozitive sunt introduse percutan prin vena femurală și implantate direct în peretele VD folosind sisteme personalizate de livrare pe bază de cateter. S-a dovedit că stimulatoarele cardiace fără sonde de prima generație oferă o terapie eficientă de stimulare.[45-50] Deși este o tehnologie promițătoare, dificultățile potențiale cu recuperarea stimulatorului cardiac fără sonde la sfârșitul serviciului reprezintă o limitare. Până în prezent, nu există date controlate randomizate disponibile pentru a compara rezultatele clinice între stimularea fără sonde și stimularea transvenoasă cu un singur dispozitiv.

3.4.5 Moduri de stimulare

Progresele tehnologice în terapia de stimulare cardiacă au dus la o mare varietate de modalități de stimulare. Stimulatoarele cardiace pot simți activitatea electrică intrinsecă a inimii și pot restabili rata și secvența AV de activare cardiacă. Automaticitatea și conducerea cardiacă anormală pot fi tratate prin detecție/stimulare atrială cu o singură derivație, detecție/stimulare ventriculară cu o singură derivație, derivații unice care stimulează ventriculul drept (RV) și detectează atât atriul, cât și ventriculul și sisteme cu două derivații care detectează și stimulează atriul drept (RA) și ventriculul drept (RV). Pentru modurile de stimulare obișnuite, consultați Tabelul suplimentar 2. Alegerea modului de stimulare optim în prezența tulburărilor de conducere este determinată de morbiditatea subiacentă, impactul terapiei de stimulare asupra morbidității și efectul nociv potențial al modalității de stimulare aleasă. Alegerea modurilor de stimulare în situații specifice este discutată în secțiunea 5.

3.4.6 Pacing adaptat la frecvență

Nodul sinusal modulează ritmul cardiac în timpul diferitelor tipuri și sarcini de efort (adică exerciții fizice, emoții, modificări posturale și febră) proporțional cu cererea metabolică. Sistemele de stimulare cardiacă cu aservire de frecvență se străduiesc să producă o frecvență cardiacă compensatorie adecvată în timpul activității emoționale sau fizice prin detectarea mișcării/accelerării corpului, frecvenței respiratorii, impedanței intracardiace sau alte surogate ale stresului fizic și mental și sunt indicate în cazurile de incompetență cronotropă.[51-57] La pacienții selectați se poate folosi stimularea cu dublă detecție (de exemplu, accelerometru și a ventilației).

3.3.5 Diferențele de sex

Indicațiile de stimulare și ratele de complicații diferă între bărbați și femei. La bărbați, implantarea stimulatorului cardiac primar este mai des indicată pentru BAV și mai puțin pentru SND și fibrilație atrială (FA) cu bradicardie.[59,60] La pacientele de sex feminin, rata evenimentelor adverse legate de procedură este semnificativ mai mare, raportată la vârstă și tipul de dispozitiv. Această frecvență mai mare este determinată în principal de pneumotorax, revărsat pericardic și hematoame de buzunar.[59-61] Explicațiile posibile pentru aceasta sunt o dimensiune mai mică a corpului la femei și diferențe anatomice, cum ar fi diametre mai mici ale venelor și ale diametrului VD.

4. Evaluarea pacientului cu bradicardie suspectată sau documentată sau probleme ale sistemului de conducere

4.1 Anamneza și examinarea fizică

O anamneză și o examinare fizică atentă sunt esențiale pentru evaluarea pacienților cu bradicardie suspectată sau documentată (*figura 3*). Ghidurile actuale subliniază importanța anamnezei și a examenului fizic în evaluarea inițială, în special pentru identificarea pacienților cu afecțiuni cardiace structurale.[62,63]

O anamneză completă trebuie să includă istoricul familial, o analiză completă asupra riscului cardiovascular și diagnosticele recente/antecedentele personale patologice care pot cauza bradicardie. Istoricul ar trebui să se concentreze pe frecvența, severitatea și durata simptomelor care ar putea sugera bradicardie sau boli ale sistemului de conducere. Relația dintre simptome și activitatea fizică, stresul emoțional, schimbările de poziție, tratamentul medical (*tabelul 6*) și factorii declanșatori tipici (de exemplu, urinarea, defecarea, tusea, statul prelungit în picioare și bărbieritul) ar trebui să fie explorate și ele, precum și frecvența pulsului, dacă este măsurată în timpul unui episod.

Anamneza familială poate fi deosebit de importantă la pacienții tineri cu boala de conducere cardiacă progresivă, fie izolată, fie în asociere cu cardiomiopatii și/sau miopatii.[64,65]

Examenul fizic trebuie să se concentreze asupra manifestărilor de bradicardie și a semnelor de boală cardiacă structurală subiacentă sau tulburărilor sistemice (*Tabelul 7*). Pulsurile periferice lente simptomatice trebuie să fie confirmate prin auscultație cardiacă sau ECG pentru a se asigura că nu există alte ritmuri nu sunt prezentate în mod eronat ca fiind bradicardie (de exemplu, contracții ventriculare premature).

Tulburările de reglare autonomă sunt importante în diferențierea diagnosticului sincopei sau al cvasisincopei și, prin urmare, modificările frecvenței cardiace și ale tensiunii arteriale din tulburările ortostatice pot fi de ajutor în evaluarea pacienților.

Masajul sinusului carotidian poate fi util la orice pacient ≥40 ani cu simptome care sugerează sindromul sinusului carotidian (SSC): sincopă sau aproape sincopă provocată de gulere strânse, bărbierit sau întoarceri ale capului.[66,67] Metodologia și răspunsul la MSC sunt descrise în secțiunea 4.1 din datele suplimentare. Diagnosticul de SSC necesită atât reproducerea simptomelor spontan în timpul MSC, cât și aspectele clinice de sincopă spontană compatibile cu un mecanism reflex.[68-70]

Recomandări pentru evaluarea non-invazivă

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
O data ce stenoza carotidiană este exclusă,[c] MSC este recomandat la pacienții cu sincope de etiologie necunocută, compatibile cu mecanismul reflex sau cu simptome legate se presiune / manipularea zonei sinusului carotidian[68-70]	I	B

MSC = masajul sinusului carotidian.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]MSC nu ar trebui facut la pacienții cu atac ischemic tranzitor în antecedente, AVC, stenoză carotidiană cunoscută. Auscultația carotidiană ar trebui făcută înainte de MSC. În cazul în care este prezent un suflu carotidian, ar trebui să se efectueze o ecografie carotidiană pentru a exclude prezența bolii de carotide.

4.2 Electrocardiogramă

Împreună cu istoricul și examenul fizic, ECG-ul de repaus este o componentă esențială a evaluării inițiale a pacienților cu bradicardie documentată sau suspectată. Un ECG cu 12 derivații sau o singură derivație folosită în timpul episodului simptomatic oferă un diagnostic definitiv.

Pentru cei la care examenul fizic sugerează o bradicardie, un ECG cu 12 derivații este util pentru a confirma ritmul, frecvența, natura și amploarea tulburărilor de conducere (*tabelul suplimentar 1*). În plus, un ECG poate furniza informații despre boli structurale ale inimii sau boli sistemice (de exemplu, hipertrofie VS, unde Q, interval QT prelungit și hipovoltaj) care prezic efecte adverse la pacienții simptomatici.[62]

4.3 Evaluarea non-invazivă

4.3.1 Monitorizarea electrocardiografică ambulatorie

Natura intermitentă a majorității bradicardiei simptomatice secundare bolii sistemului de conducere nece-

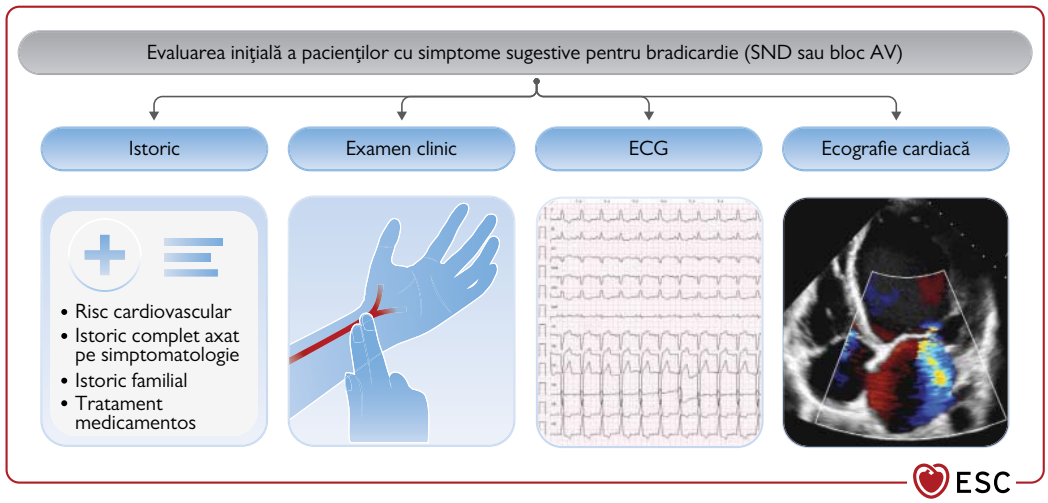

Figura 3. Evaluarea inițială a pacienților cu simptome care sugerează bradicardie. BAV = bloc atrioventricular; ECG = electrocardiograma; SND = boală de nod sinusal.

Tabelul 6. Medicamente care ar putea induce bradicardie sau tulburari de conducere

	Bradicardie sinusală	BAV
Beta-blocante	+	+
Antihipertensive		
Blocante non-dihidropiridinice ale canalelor de calciu	+	+
Methyldopa	+	-
Clonidina	+	-
Antiaritmice		
Amiodarona	+	+
Dronedarona	+	+
Sotalol	+	+
Flecainida	+	+
Propafenona	+	+
Procainamida	-	+
Disopiramida	+	+
Adenozina	+	+
Digoxina	+	+
Ivabradina	-	+
Medicamente psihoactive și neurotrope		
Donepezil	+	+
Lithium	+	+
Analgezice opioide	+	-
Fenotiazine	+	+
Fenitoina	+	+
Inhibitori selectivi ai recaptarii serotoninei	-	+
Antidepresive triciclice	+	+
Carbamazepina	+	+
Altele		
Miorelaxante	+	-
Cannabis	+	-
Propofol	+	-
Ticagrelor	+	+
Corticosteroizi în doze mari	+	-
Clorochină	-	+
Inhibitori de pompa de protoni	+	-
Chimioterapice		
Trioxid de arsen	+	+
Bortezomib	+	+
Capecitabina	+	-
Cisplatin	+	-
Ciclofosfamida	+	+
Doxorubicina	+	-
Epirubicina	+	-
5-fluorouradil	+	+
Ifosfamida	+	-
Interleukin-2	+	-
Methotrexat	+	-
Mitroxantona	+	+
Paclitaxel	+	-
Rituximab	+	+
Talidomida	+	+
Antraciclinele	-	+
Taxani	-	+

BAV=bloc antrioventricular

Tabelul 7. Cauze intrinseci și extrinseci de bradicardie

	Bradicardie sinusala sau DNS	Tulburări de JAV
Intrinseci		
Idiopatic (degenerativa)	+	+
Infarct/ischemie	+	+
Cardiomiopatii	+	+
Boli genetice	+	+
Boli infiltrative		
Sarcoidoza	+	+
Amiloidoza	+	+
Hemocromatoza	+	+
Boli de colagen cu afectare vasculară		
Poliartrită reumatoidă	+	+
Sclerodermie	+	+
Lupus eritematos sistemic	+	+
Bolile de depozitare	+	+
Boli neuromusculare	+	+
Boli infecțioase		
Endocardită (abces perivalvular)	-	+
Bola Chagas	+	+
Miocardită	-	+
Boala Lyme	-	+
Difterie	-	+
Toxoplasmoză	-	+
Boli cardiace congenitale	+	+
Chirurgia cardiacă		
Bypass coronarian	+	+
Chirurgie valvulara (inclusiv înlocuirea transcateter a valvei aortice)	+	+
Operația Maze	+	-
Transplant cardiac	+	+
Radioterapie	+	+
BAV indus deliberat sau iatrogen	-	+
Ablație în tahicardie sinusala	+	-
Extrinseci		
Antrenament fizic (sporturi)	+	+
Reflex vagal	+	+
Efecte medicamentoase	+	+
BAV paroxistic idiopatic	-	+
Tulburări electrolitice		
Hipopotasemie	+	+
Hiperpotasemie	+	+
Hipercalcemie	+	+
Hipermagnezemie	+	+
Tulburări metabolice		
Hipertiroidism	+	+
Anorexie	+	+
Hipoxie	+	+
Acidoză	+	+
Hipotermie	+	+
Afecțiuni neurologice		
Hipertensiune intracraniana	+	+
Tumori ale sistemului nervos central	+	+
Epilepsie temporală	+	+
Sindromul de apnee în somn	+	+

BAV=bloc antrioventricular; DNS=disfuncție de nod sinusal; JAV=joncțiune atrio-ventriculară.

sită adesea o monitorizare ECG ambulatorie prelungită pentru a corela tulburările de ritm cu simptomele. Această monitorizare permite detectarea întreruperii conducerii AV fie printr-o boală primară a sistemului de conducere, fie printr-un mecanism vagal sau neurocardiogen, fie printr-un bloc AV reflex.[72,72a]

ECG-ul ambulatoriu identifică defectele de automatism sinusal care include pauzele sinusale, bradicardie sinusală, sindromul bradicardie-tahicardie, asistole post-conversie a flutterului atrial sau a FA și incompetența cronotropă.

Diferitele versiuni de monitorizare ECG ambulatorie au fost analizate recent în cadrul unui consens cuprinzător al experților (*Tabelul suplimentar 4*).[73] Alegerea ECG ambulatorie depinde de frecvența și natura simptomelor (*Tabelul 8*).

Recomandări pentru monitorizarea electrocardiografică în ambulatoriu

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Monitorizarea ECG ambulatorie este recomandată în evaluarea pacienților cu suspiciune de bradicardie pentru a corela tulburările de ritm cu simptomele.[73]	I	C

ECG = electrocardiogramă.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidentă.

4.3.2 Testul de efort

Testul de efort poate fi util la pacienții selectați cu suspiciune de bradicardie în timpul sau la scurt timp după efectuarea efortului. Simptomele care apar în timpul efortului sunt probabil datorate unor cauze cardiace, în timp ce simptomele care apar după efort sunt de obicei cauzate de un mecanism reflex. Testul de efort poate fi utilizat pentru a diagnostica incompetența cronotropică simptomatică, definită ca o incapacitate de a crește frecvența cardiacă proporțională cu cerințele metabolice crescute ale activității fizice.[74,75] Cea mai frecvent utilizată definiție a incompetenței crono-

Tabelul 8. Decizia monitorizării electrocardiografice în ambulator în funcție de frecvența simptomatologiei

Frecvența simptomelor	
Zilnică	Holter ECG pe 24 ore sau monitorizare telemetrică în spital
La fiecare 48-72 ore	Holter ECG pe 24-48-72 ore
Săptămânale	Holter ECG de 7 zile / looper recorder extern / recorder ECG portabil
Lunare	Loop recorder extern / patch recorder extern / recorder ECG portabil
Mai puțin de o dată pe lună	Loop recorder implantabil

ECG = electrocardiogramă.

tropice a fost inabilitatea de a atinge 80% din rezerva estimată a frecvenței cardiace. Rezerva așteptată a ritmului cardiac este definită ca fiind diferența dintre frecvența cardiacă maximă preconizată în funcție de vârstă (220 - vârsta) și frecvența cardiacă în repaus. Cu toate acestea, unele tratamente medicale și comorbidități cauzează intoleranță la efort și îngreunează diagnosticul de incompetență cronotropică prin testarea la efort.

La pacienții cu simptome legate de efort, dezvoltarea sau progresia unui BAV poate fi ocazional cauza subiacentă.

Tahicardia indusă de efort care asociază BAV grad doi sau BAV complet s-au dovedit a fi localizate distal față de NAV și prevestesc progresia către BAV permanent.[76-78] De obicei, acești pacienți prezintă anomalii de conducere intraventriculară pe ECG-ul de repaus, dar a fost descris și ECG de repaus normal în astfel de cazuri.[77,79] Testul de efort poate expune BAV infranodal avansat în prezența unei afectări a sistemului de conducere cu localizare incertă.

În cazuri rare, tulburările de conducere induse de efort sunt cauzate de ischemia miocardică sau de vasospasmul coronarian, iar testarea la efort poate duce la reproducerea simptomelor.[80,81]

Nu există date care să susțină o indicație pentru testul de efort la pacienții care nu prezintă simptome legate de efort. Testul de efort poate fi este util la anumiți pacienți pentru a distinge tulburările de conducere de la nivelul NAV de cele din sistemul His-Purkinje sub NAV, în contextul în care unei tulburări de conducere la un nivel neclar.

Recomandări pentru testul de efort

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Testarea la efort este recomandată la pacienții care prezintă simptome suspecte de bradicardie cardiacă în timpul sau imediat după efort.[62,74-80]	I	C
La pacienții cu suspiciune de incompetență cronotropă, trebuie să se ia în considerare testarea la efort pentru a confirma diagnosticul.[74,75]	IIa	B
La pacienții cu suspiciune de incompetență cronotropă, trebuie să se ia în considerare testarea la efort pentru a confirma diagnosticul.[74,75] La pacienții cu boală de conducere intraventriculară sau BAV de nivel necunoscut, testul de efort poate fi luat în considerare pentru a expune blocul infranodal.[76,77,79]	IIb	C

AVB = bloc atrioventricular.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

4.3.3 Imagistică

La pacienții cu bradicardie simptomatică suspectată sau documentată, se recomandă utilizarea imagisticii cardiace pentru a evalua prezența unei afecțiuni cardiace structurale, pentru a determina funcția sistolică a VS și pentru diagnosticarea cauzelor potențial reversibile ale tulburărilor de conducere (*tabelul 7*). Ecocardiografia este cea mai frecventă tehnică imagistică disponibilă pentru evaluarea contextului instabilității hemodinamice. Atunci când boala coronariană este suspectată efectuarea unei tomografii computerizate coronariene (CT), angiografie sau imagistică de stres sunt recomandate.[82]

Imagistica prin rezonanța magnetică cardiovasculară (IRM) și tehnicile de imagistică nucleară oferă informații în ceea ce privește caracterizarea țesuturilor (inflamație, fibroză/cicatrice) și ar trebui să fie luate în considerare înainte de implantarea stimulatorului cardiac atunci când sunt suspectate anumite etiologii asociate cu anomalii de conducere (mai ales la pacienții tineri). Contrastul târziu îmbunătățit cu gadolinium (LGE) și tehnicile IRM T2 permit diagnosticarea cauzelor specifice ale tulburărilor de conducere (de exemplu, sarcoidoza și miocardita). IRM cu intensificare târzie a contrastului cu gadolinium ajută în luarea deciziilor în ceea ce privește persoanele cu evenimente aritmice; prezența unor zone mari (cicatrice/fibroză) la examinarea LGE a fost asociată cu un risc crescut de aritmii ventriculare, indiferent de FEVS și poate indica necesitatea implantării unui defibrilator (ICD).[83-85] Secvențele IRM T2 sunt potrivite pentru detectarea inflamației miocardice (de exemplu, edem și hiperemie) care pot fi o cauză potențială a anoma-

liilor de conducere tranzitorii și care ar putea să nu necesite implantarea unui stimulator cardiac permanent.[86]

În mod similar, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) combinată cu IRM sau CT ajută la diagnosticarea statusului activității inflamatorii a cardiomiopatiilor infiltrative (de exemplu, sarcoidoza).[87,88]

Recomandări privind imagistica pre implantare

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Imagistica cardiacă este recomandată la pacienții cu bradicardie simptomatică suspectată sau documentată pentru a evalua prezența bolii structural cardiace, pentru a determina funcția sistolică a VS și pentru a diagnostica cauzele potențiale ale tulburărilor de conducere.	I	C
Imagistica multimodală (IRM, CT sau PET) ar trebui luată în considerare pentru caracterizarea țesutului miocardic în diagnosticul unor patologii specific asociate cu anomalii de conducere care necesită implantarea unui stimulator cardiac, în special în cazul pacienților cu vârsta mai mică de 60 de ani.[83-86,88]	IIa	C

CMR = imagistica prin rezonanță magnetică; CT = computer tomograf; VS = ventricul stâng; PET= tomografia cu emisie de pozitroni.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

4.3.4 Teste de laborator

Testele de laborator, inclusiv hemogramele complete, timpul de protrombină, timpul parțial de tromboplastină, funcția renală și măsurătorile electroliților, sunt parte a planificării preprocedurale pentru implantarea stimulatorului cardiac.

Bradicardia sau BAV pot fi secundare și altor condiții (*Tabelul 7*). Când acestea sunt suspectate, datele de laborator sunt utile pentru a identifica și trata aceste condiții (de exemplu, funcția tiroidiană, titlul Lyme la diagnosticarea miocarditei la o persoană tânără cu BAV, endocardita, hiperkaliemie, nivelul de digitală și hipercalcemie).[89-94]

Recomandări pentru testele de laborator

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
În plus față de testele de laborator preimplantare,[c] se recomandă teste de laborator specifice la pacienții cu suspiciune clinică pentru cauze potențiale care stau la baza bradicardiei reversibile (de exemplu, testele funcției tiroidiene, titrul Lyme, nivelul digitalelor, potasiul, calciul și pH-ul) pentru diagnosticarea și tratarea acestor afecțiuni.[90-94]	I	C

[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență
[c]Hemoleucogramă completă, timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțială, creatinină serică și electroliți.

4.3.5 Testele genetice

Majoritatea tulburărilor cardiace de conducere se datorează fie îmbătrânirii, fie anomaliilor structurale ale sistemului de conducere cauzate de o boală cardiacă structurală subiacentă. Genele responsabile de bolile cardiace ereditare asociate cu tulburări de conducere au fost identificate.[65,95,96]

Mutațiile genetice au fost legate de o serie de anomalii care se pot prezenta ca tulburări de conducere izolate sau în asociere cu cardiomiopatii, anomalii cardiace congenitale, sau tulburări extra-cardiace. Majoritatea tulburărilor cardiace de conducere mediate genetic sunt moștenite autosomal dominant[65,95] (*Tabel suplimentar 5*).

Boala progresivă de conducere cardiacă (PCCD) poate fi diagnosticată în prezența unei anomalii de conducere progresivă inexplicabilă la persoane tinere (<50 de ani) cu cord structural normal, în absența miopatiilor scheletice, în special dacă există și un istoric familial de PCCD.[97] Genele comune asociate cu PCCD sunt SCN5A și TRPM4 pentru formele izolate și LMNA pentru PCCD asociată cu IC.

Diagnosticul de PCCD la un anume pacient se bazează pe date clinice care includ istoricul acestuia, istoricul familial și ECG cu 12 derivații. Potențiala prezență a unei cardiopatii congenitale (CHD) și/sau a unei cardiomiopatii trebuie să fie investigată prin imagistică cardiacă.

PCCD cu debut precoce, fie izolată, fie concomitentă cu o boală cardiacă structurală, ar trebui să ia în considerare testării genetică promptă pentru PCCD, în mod particular la pacienții cu antecedente familiale pozitive de anomalii de conducere, implantare de stimulatoare cardiace sau moarte subită.[97]

Un grup de experți a aprobat testarea genetică legată de mutațiile specifice pentru membrii familiei și rudele apropiate după identificarea unei mutații cauzative de PCCD într-un anume caz. Aceste teste pot fi amânate la copiii asimptomatici, din cauza naturii dependente de vârstă a bolilor cardiace de conducere cât și datorită penetranței incomplete.[65] Cu toate acestea, fiecare caz ar trebui să fie evaluat individual în funcție de riscul pe care îl prezintă mutația detectată.

Membrii familiei care sunt asimptomatici, dar pozitivi pentru mutații asociate PCCD trebuie urmăriți cu regularitate pentru a se detecta apariția simptomelor legate de boala de conducere cardiacă, deteriorarea conducerii cardiace și debutul IC.

Recomandări pentru testarea genetică

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Testarea genetică trebuie luată în considerare la pacienții cu debut precoce (vârsta <50 de ani) al bolii de conducere cardiacă progresivă.[c 65,97]	IIa	C
Testarea genetică trebuie luată în considerare la membrii familiei după identificarea unei variante genetice patogenetice care explică fenotipul clinic al bolii de conducere cardiacă la un anumit caz.[65]	IIa	C

[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]Boala de conducere cardiacă progresivă: prelungirea duratei undei P, a intervalului PR și a lărgirii QRS cu deviere axială.[96]

4.3.6 Evaluarea somnului

Bradiaritmiile nocturne sunt frecvente în populația generală. În majoritatea cazurilor, acestea sunt fiziologice, mediate vagal, evenimente asimptomatice, care nu necesită intervenție.[98-100]

Pacienții cu sindrom de apnee în somn (SAS) au o prevalență mai mare a bradicardiei legate de somn (atât sinusală cât și legată de sistemul de conducere) în timpul episoadelor apneice.[101,102] Hipoxemia indusă de SAS este un mecanism cheie care conduce la un tonus vagal crescut și la tulburări ale ritmului cardiac cu bradicardie.[101,102] Un alt mecanism rar al bradicardiei legate de somn (de obicei sub forma unei pauze sinusale prelungite) bradicardia legată de mișcările oculare rapide în somn, fără legătură cu apneea. Acest mecanism poate fi de asemenea dignosticat și prin polisomnografie.[103] Deși majoritatea cazurilor citate în literatura de specialitate au fost tratate cu ajutorul stimulatoarelor cardiace, dovezile în acest sens sunt puține și nu există un consens în ceea ce privește modul de tratare al acestor pacienți.[103]

Tratamentul cu presiune pozitivă continuă în căile respiratorii (CPAP) ameliorează simptomele legate de apneea obstructivă în somn și îmbunătățește performanța cardiovasculară. Tratamentul adecvat reduce episoadele de bradicardie cu 72-89%,[104] iar probabilitatea ca pacienții să dezvolte bradicardie simptomatică la urmărirea pe termen lung este mică.[104-106] Prin urmare, pacienții cu bradiaritmii nocturne sau boli de conducere asimptomatice ar trebui să fie evaluați pentru SAS. În cazul în care diagnosticul este confirmat, tratamentul apneei de somn cu CPAP și pierderea în greutate pot fi eficiente în ameliorarea bradiaritmiilor care apar în timpul somnului, iar stimularea cardiacă permanentă trebuie evitată. La pacienții cu boală cunoscută sau suspectați de SAS și bradiaritmii simptomatice care nu sunt asociate cu somnul, este nevoie a fi efectuată o evaluare mai complexă a riscurilor asociate cu bradiaritmii vs. beneficiul stimulării cardiace.

Recomandare pentru evaluarea somnului

Recomandare	Clasa[a]	Nivel[b]
Screeningul pentru SAS este recomandat la pacienții cu simptome de SAS și în prezența bradicardiei severe sau a unui BAV avansat în timpul somnului.[101-106]	I	C

BAV = bloc atrioventricular; SAS = sindrom de apnee în somn.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de evidență.

4.3.7 Testul mesei înclinate (testul înclinării)

Testul înclinării trebuie luat în considerare pentru a confirma un diagnostic de sincopă reflexă la pacienții la care acest diagnostic a fost suspectat, dar nu a fost confirmat în urma evaluării inițiale.[62,107] Punctul final al testului de înclinare este reproducerea simptomelor împreună cu patternul circulator caracteristic al sincopei reflexe. Metodologia și clasificarea răspunsurilor sunt descrise în secțiunea 4.2 din datele suplimentare și în figura suplimentară 1.

Un răspuns cardioinhibitor pozitiv la testul de înclinare prezice, cu probabilitate ridicată, sincopa spontană asistolică; această constatare este relevantă în ceea ce privește tratamentul atunci când se ia în considerare stimularea cardiacă (a se vedea *secțiunea 5.4*). Dimpotrivă, prezența unui vasodepresor pozitiv, răspuns mixt, sau chiar un răspuns negativ nu exclude asistolia în timpul unei sincope spontane.[62]

Recomandare pentru testul mesei înclinate (testul Tilt)

Recomandare	Clasa[a]	Nivel[b]
Testarea înclinării trebuie luată în considerare la pacienții cu suspiciune de sincopă reflexă recurentă.[62]	IIa	B

[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de evidență.

4.4 Dispozitive de monitorizare implantabile

Pacienții cu simptome rare de bradicardie (mai puțin de o dată pe lună) au nevoie de o durată mai lungă de monitorizare ECG. Pentru acești pacienți, loop recorder implantabil (ILR) este un instrument de diagnostic ideal, având în vedere capacitatea sa de monitorizare prelungită (până la 3 ani) și fără a fi nevoie de participarea activă a pacientului (*tabelul 8*).

La pacienții cu sincopă inexplicabilă după evaluarea inițială și simptome rare (mai puțin de o dată pe lună),

mai multe studii au demonstrat o eficacitate mai mare a implantării inițiale a ILR în comparație cu o strategie convențională. Multe afecțiuni diagnosticate prin ILR sunt mediate de bradicardie.[108-112] Pentru mai multe discuții în ceea ce privește rolurile diagnostice ale ILR și ale ECG-ului ambulatoriu, precum și indicațiile de utilizare ale acetora, consultați Ghidul ESC pentru diagnosticarea și gestionarea sincopei.[62]

Recomandare pentru implantarea de loop recorder

Recomandare	Clasa[a]	Nivel[b]
La pacienții cu sincope de cauză inexplicabilă, rare (mai puțin de o dată pe lună) sau alte simptome suspectate a fi cauzate de bradicardie, la care o evaluare completă nu a demonstrat o cauză, monitorizarea ambulatorie pe termen lung cu un IRL este recomandată.[108-112]	I	A

ILR = loop recorder implantabil.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de evidență.

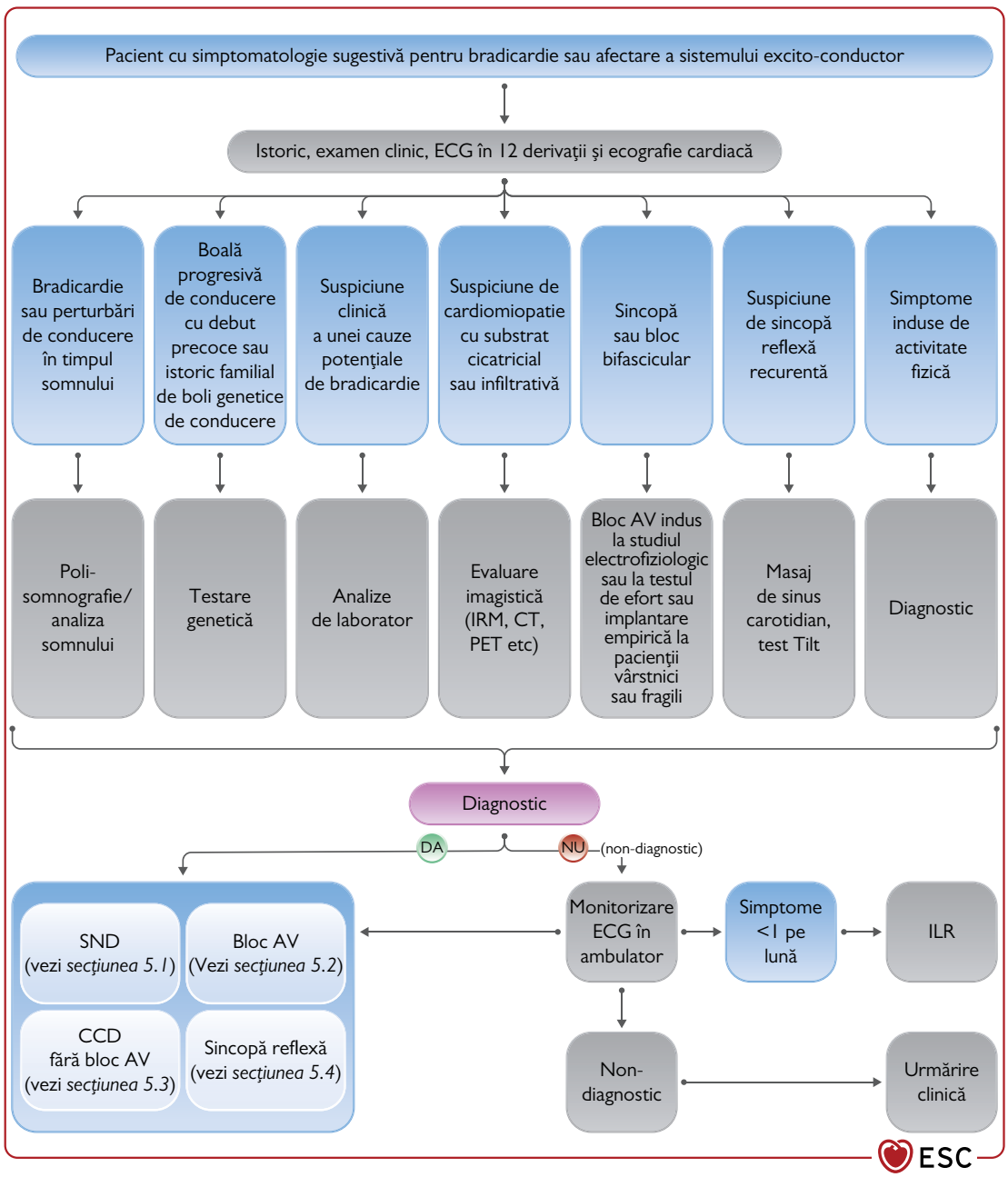

Figura 4. Algoritm pentru evaluarea bradicardiei și a bolii de conducere. CCD = tulburare de conducere cardiac; AV = atrioventricular; IRM = rezonanță magnetică cardiovasculară; CT = tomografie computerizată; ECG = electrocardiogramă; ILR = loop recorder implantabil; PET = tomografie cu emisie de pozitroni; SND= boală de nod sinusal.

4.5 Studiul electrofiziologic

Dezvoltarea tehnologiilor de monitorizare ECG ambulatorie non-invazivă a redus necesitatea studiului electrofiziologic (SEF) ca test de diagnosticare. SEF este, în general, un instrument adjuvant în evaluarea pacienților cu sincopă la care se suspectează bradicardie, dar care nu a fost documentată după evaluarea non-invazivă (*figura 4*). Scopul unui SEF în contextul evaluării bradicardiei este acela de a identifica anomaliile de funcționare ale nodului sinusal sau localizarea anatomică a tulburărilor de conducere cardiacă (în NAV sau în sistemul HisPurkinje distal față de NAV).

La pacienții cu sincopă și bradicardie sinusală, probabilitatea pre-test de sincopă legată de bradicardie crește atunci când există o bradicardie sinusală (<50 b.p.m.) sau un bloc sinoatrial. Studiile observaționale au arătat o relație între timpul prelungit de recuperare a nodului sinusal la cei cu sincopa și efectul stimulării cardiace în ceea ce privește simptomele.[113,114]

La pacienții cu sincopă și bloc bifascicular, o prelungire a interval hisventricular (HV) ≥70 ms, sau HV ≥100 ms după stres farmacologic (ajmalină, procainamidă, flecainidă sau disopiramidă) sau inducerea unui BAV de gradul II sau III prin stimulare atrială sau prin stres farmacologic, identifică un grup cu risc mai ridicat de a dezvolta un BAV.[115-122]

Eficacitatea unui SEF în diagnosticarea sincopei este mai mare la pacienții cu bradicardie sinusală, bloc bifascicular și la cei la care se suspecteaza tahicardia, iar eficacitatea este mai mică la cei cu sincopă, traseu ECG normal, la cei fără boli structutrale cardiace și fără palpitații. Prin urmare, SEF este preferată față de ILR la pacienții cu sincopă care au un nivel ridicat de probabilitate pre-test pentru o boală de conducere semnificativă (de exemplu, ECG anormal, BBB, boală cardiacă ischemică sau cardiomiopatie cicatricială). Pentru pacienți cu o probabilitate scăzută pre-test (fără boală cardiacă structurală, ECG normal), ILR este preferată în locul SEF. SEF este, de asemenea, preferat atunci când există o mare probabilitate ca un alt episod sincopal să fie periculos sau amenințător de viață și când un diagnostic imediat este probabil dacă se efectuează SEF.

Un SEF negativ nu exclude o sincopă aritmică și se consideră justificată o evaluare suplimentară. Aproximativ o treime dintre pacienții la care SEF se dovedește a fi negativ și la care este implantat un ILR dezvoltă BAV la urmărirea ulterioară.[123]

Recomandări pentru studiul electrofiziologic

Recomandare	Clasa[a]	Nivel[b]
La pacienții cu sincopă și bloc bifascicular, SEF trebuie luat în considerare atunci când sincopa rămâne inexplicabilă după evaluarea non-invazivă sau atunci când este necesară o decizie imediată cu privire la pacemaker din cauza gravității, cu excepția cazului în care se preferă implantarea pacemakerului empiric (în special la pacienții vârstnici și fragili).[115-121]	IIa	B
La pacienții cu sincopă și bradicardie sinusală, SEF poate fi luată în considerare atunci când testele non-invazive nu au reușit să arate o corelație între sincopă și bradicardie.[113,114]	IIb	B

SEF = studiu electrofiziologic.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de evidență.

5. Stimularea cardiacă pentru bradicardie și bolile sistemului excito-conductor

5.1 Stimularea cardiacă în boala de nod sinusal

Boala de nod sinusal (BNS) cuprinde un spectru larg de patologii sinoatriale, printre care bradicardia sinusală, blocul sinoatrial și pauzele sinusale din sindromul bradicardie-tahicardie. O manifestare suplimentară a bolii de nod sinusal este un raspuns cronotrop inadecvat la efort, denumit incompentență cronotropă.

5.1.1 Indicații de stimulare

5.1.1.1 Boala de nod sinusal

În general, stimularea cardiacă pentru boala de nod sinusal asimptomatică nu a modificat niciodată prognosticul pacienților, spre deosebire de stimularea în blocul atrio-ventricular. De aceea, boala de nod sinusal reprezintă o indicație de simulare cardiacă permanentă doar atunci când bradicardia din BNS este simptomatică. Pacienții cu BNS pot prezenta simptome ce pot fi atribuite bradiaritmiei și/sau simptome asociate cu tahiaritmiile din sindromul bradicardie-tahicardie din cadrul BNS. Simptomele pot fi prezente fie în repaus, fie la finalul episodului tahiaritmic (pauză sinusală post-conversie, de asemenea numită și pauză de pre-automaticitate, sau în timpul efortului fizic, și variază de la oboseală ușoară până la amețeală, vertij, pre-sincopă sau sincopă. Dispneea în context de efort poate fi corelată cu incompetența cronotropă. Sincopa este o manifestare frecventă a bolii de nod sinusal și a fost raportată la 50% din pacienții care primesc un stimulator cardiac pentru BNS.

Stabilirea unei relații între simptomatologia pacientului și bradiaritmie este un pas esențial în luarea

unei decizii terapeutice. Totuși, vârsta, patologia cardiacă asociată și prezența altor comorbidități pot crea probleme în stabilirea clară a relației cauză-efect între BNS și simptomatologie.

Efectul stimulării cardiace în istoria naturală a bradiaritmiilor a fost evaluată în studii non-randomizate efectuate la începutul erei stimulării cardiace și sugerează o imbunătățire a simptomatologiei post-implant. Acest lucru a fost confirmat de un trial randomizat controlat (RCT) care a inclus 107 pacienți (media de vârstă 73 ± 11 ani) cu BNS simptomatică și care au fost randomizați astfel – fără tratament, teofilină orală sau cardiostimulare permanentă bicamerală (DDD) cu frecvență adaptativă. În acest trial, apariția sincopei și a insuficienței cardiace a fost mai mică în grupul pacienților cu stimulator cardiac, în timpul unei perioade de urmărire medie de 19 ± 14 luni.

La pacienții care se prezintă cu intoleranță la efort și la care incompetența cronotropă a fost demonstrată, utilitatea stimulării cardiace este neclară, iar decizia de implantarea unui cardiostimulator la acești pacienți ar trebui individualizată de la caz la caz.

În unele cazuri, bradiaritmiile simptomatice pot fi corelate cu condiții tranzitorii, potențial reversibile sau tratabile. În cazurile de acest fel este necesară corectarea acestor factori, iar cardiostimularea permanentă nu este indicată. În practica clinică, este esențială diferențierea între bradicardia fiziologică (datorată influențelor sistemului nervos autonom sau efectului antrenamentelor fizice) de bradicardia inadecvată care necesită cardiostimulare. De exemplu, bradicardia sinusală, chiar și atunci când alura ventriculară este de 40-50 b.p.m. în repaus sau 30 b.p.m. în timpul somnului, mai ales la atleții de performanță, poate fi acceptată ca o bradicardie fiziologică ce nu necesită cardiostimulare. Bradicardia asimptomatică (datorată fie pauzelor sinusale sau episoadelor de BAV) nu este neobișnuită și necesită interpretare în contextul clinic al pacientului: la subiecții sănătoși, o pauză >2,5 secunde este neobișnuită, dar nu reprezintă în sine o patologie; bradicardiile asimptomatice sunt comune la atleții de performantă. În absența unor studii publicate, nu se pot face recomandări pentru bradicardia documentată la pacienții asimptomatici. Pe de altă parte, la pacienții investigați pentru sincopă la care eventual se documentează una sau mai multe pauze sinusale asimptomatice >6 secunde, cardiostimularea poate fi indicată. Într-adevăr, astfel de pacienți reprezintă o mică parte din totalul inclus intr-un studiu observațional și într-un trial randomizat despre cardiostimularea în sincopa reflexă. La pacienții care se prezintă cu bradicardie intermitentă asimptomatică în timpul somnului (bradicardie sinusală sau BAV), sindromul de apnee în somn și somnul REM pot fi considerate posibile cauze.

5.1.1.2 Sindromul bradicardie-tahicardie în cadrul bolii de nod sinusal

Varianta clinică de bradicardie-tahicardie din cadrul BNS este cea mai comună formă de prezentare și este caracterizată de fibroza progresivă, degenerativă a țesutului nodului sinusal și miocardului atrial. Bradiaritmiile pot fi asociate cu diverse forme de tahiaritmii atriale, inclusiv fibrilația atrială. În această formă de BNS, bradiaritmiile pot corespunde pauzelor sinusale cauzate de blocurile sinusale sau pot fi determinate de supresie după o tahiaritmie atrială.

Tahiaritmiile atriale pot fi prezente la momentul diagnosticului, cel mai tipic cu pauze sinusale și perioade de asistolă la finalul unei tahiartimii atriale sau dupa implantarea unui dispozitiv. Controlul tahiaritmiilor atriale la pacienții cu alura ventriculară necontrolată poate fi dificil înainte de cardiostimulare deoarece medicamentele folosite pentru controlul frecvenței pot agrava bradiaritmia. Ablația pentru tahiaritmia atrială, în special ablația de fibrilație atrială, a fost propusă în locul pacingului și continuării medicației pentru pacienții selectați, dar nu există date disponibile din RCT controlate care să dovedească dacă ablația de fibrilație atrială este non-inferioară cardiostimulării în ceea ce privește simptomele de bradicardie la pacienții cu sindrom bradicardie-tahicardie. Dacă este ales tratamentul medicamentos, bradiaritmiile apărute în cursul tratamentului pentru controlul ritmului sau controlul frecvenței pot fi prevenite prin reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului ca variante alternative pentru cardiostimulare, dar în în multe cazuri bradiaritmiile persistă.

5.1.2 Moduri de stimulare cardiacă și selectarea algoritmului de stimulare

La pacienții cu BNS, studii controlate au descoperit că stimularea bicamerală (DDD) este superioară stimulării monocamerale în reducerea incidenței fibrilației atriale. De asemenea, aceste studii au arătat un potențial efect al pacingului tip DDD asupra frecvenței accidentelor vasculare cerebrale. Cardiostimularea bicamerală reduce riscul apariției disfuncției sistolice induse de pacing (sindrom de stimulator) care poate apărea la mai mult de un sfert din pacienții cu BNS. Sindromul de stimulator este asociat cu o reducere a calității vieții și de obicei justifică preferința pentru un cardiostimulator tip DDD versus VVIR (ventricu-

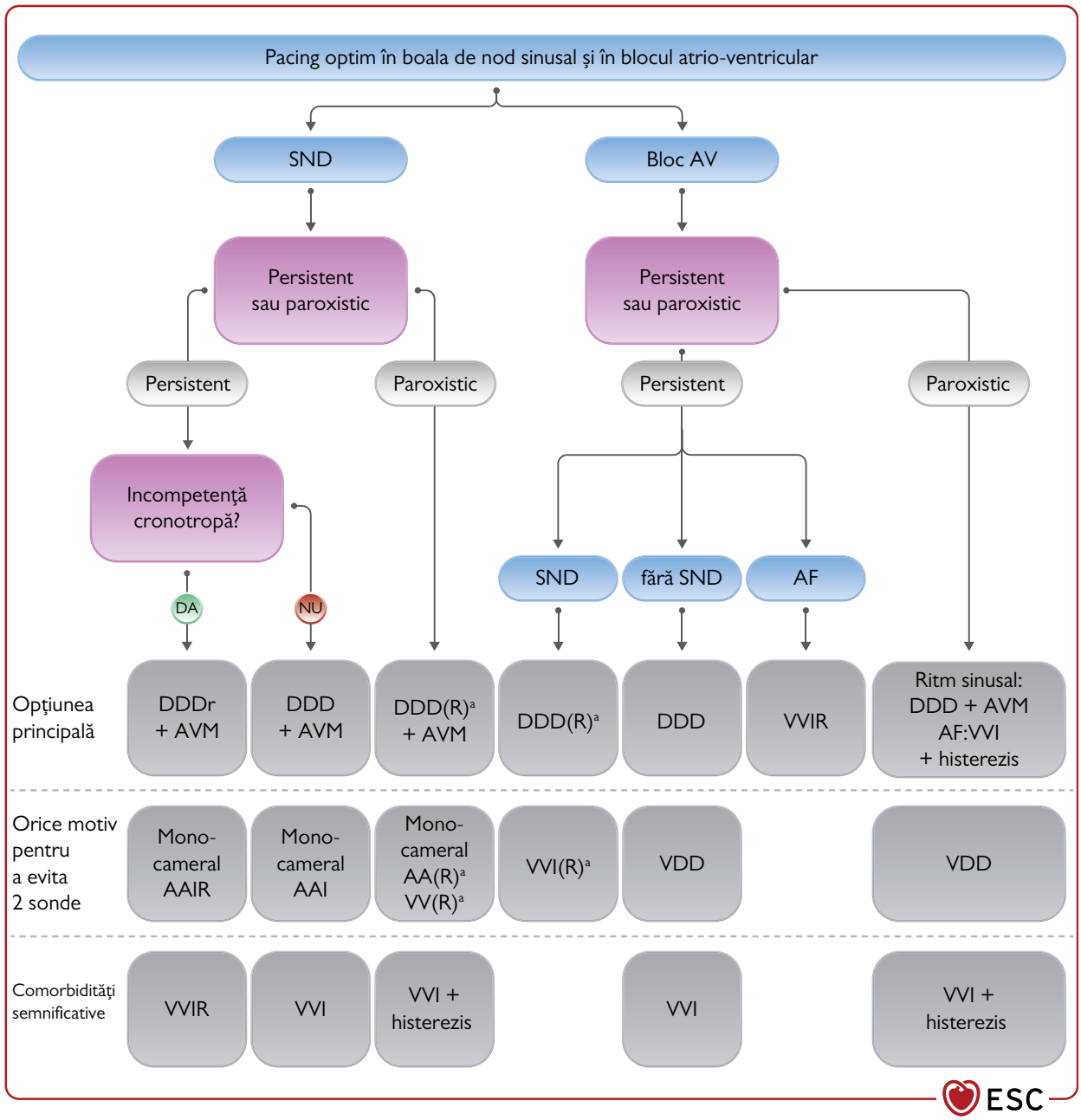

Figura 5. Algoritm pentru selecția modului optim de stimulare în boala de nod sinusal și blocul atrioventricular. AF = fibrilație atrială; AV = atrioventricular; AVM = management atrioventricular [i.e. Programare cu întârziere a conducerii AV (evitând valorile >230 ms) sau algoritmi specifici pentru a evita/reduce stimularea ventriculară inutilă; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; SND = boală de nod sinusal.
[a](R) indică faptul că este preferată programarea unui astfel de mod de stimulare numai în cazul incompetenței cronotrope. [b]Motivele pentru a evita implantul de două sonde includ vârsta fragedă și accesul venos limitat. Notă: la pacienții care sunt candidați pentru un stimulator cardiac VVI/VDD, poate fi luat în considerare un stimulator cardiac leadless (vezi *secțiunea 7*). Pentru indicații combinate CRT, vezi *secțiunea 6*. Adaptat de la Brignole et al.[62]

lar rate-modulated pacing) în BNS. Excepțiile posibile sunt pacienții în vârstă și/sau foarte fragili cu pauze rare care au capacitate funcțională limitată și/sau o speranță de viață redusă. La acești pacienți, beneficiul implantării unui dispozitiv tip DDD(R) versus VVIR este de așteptat să aibă impact limitat sau absent asupra simptomatologiei, iar riscul incremental de complicații datorate sondei atriale necesare în implantul stimulatoarelor tip DDD(R) trebuie de asemenea să fie luat în calcul atunci când se alege modul de sti-

mulare cardiacă. La pacienții cu BNS la care se alege implantul unui dispozitiv tip DDD, programarea intervalului atrio-ventricular și algoritmii specifici pentru minimizarea pacingului ventriculului drept pot reduce suplimentar riscul de fibrilație atrială și în mod particular fibrilație atrială persistentă. Stimularea bicamerală este mai sigură și mai durabilă față de stimularea monocamerală atrială folosită în trecut, chiar dacă stimularea monocamerală atrială s-a dovedit a fi superioară stimulării monocamerale ventriculare. Rezultatele studiilor care au evaluat diversele moduri de stimulare în bradiaritmii, inclusiv în unele cazuri cu BNS și BAV, sunt prezentate în Tabelul 6.

În ceea ce privește alegerea între stimularea tip DDD(R) și AAIR, un RCT cu numai 177 pacienți a arătat un risc mai redus de fibrilație atrială în modul AAIR. Totuși, cel mai recent studiu DANis Multicenter *Randomized trial on Single Lead Atrial PACing* vs. *Dual Chamber Pacing în Sick Sinus Sydrome* (DANPACE), în care au fost înrolați 1415 pacienți urmăriți pe o perioadă medie de 5,4 ani, nu a găsit nicio diferență între DDD(R) și AAIR pe mortalitatea de orice cauză. Studiul DANPACE a identificat de asemenea o incidență mai mare a fibrilației atriale paroxistice [risc relativ RR = 1.27] și un risc de două ori mai mare de re-intervenție la pacienții implantați cu un dispozitiv tip AAIR, dintre aceștia un procent de 0,6-1,9% dezvoltând BAV anual. Aceste descoperiri susțin mai degrabă folosirea de rutină a dispozitivelor tip DDD(R) decât AAIR la pacienții cu BNS.

Având în vedere aceste date, DDD(R) este modul de stimulare de prima intenție în BNS. Stimularea ventriculului drept inutilă ar trebui evitată la pacienții cu BNS, deoarece poate cauza fibrilație atrială și agravarea insuficienței cardiace, în special dacă funcția sistolică este afectată sau borderline. Acest lucru poate fi obținut prin programarea intervalului atrioventricular sau folosind algoritmi specifici pentru minimizarea stimulării VD. Programarea unui interval atrioventricular excesiv de lung pentru a evita stimularea VD la pacienții cu conducere atrio-ventriculară întârziată poate fi dezavantajoasă din punct de vedere hemodinamic prin apariția insuficienței mitrale, care poate deveni simptomatică și/sau poate determina fibrilația atrială.

Algoritmii de stimulare cardiacă pentru minimizarea stimulării VD sunt folosiți frecvent în BNS. O meta-analiză a acestor algoritmi nu a reușit sa demonstreze un efect semnificativ comparativ cu stimularea convenționala tip DDD la pacienții cu funcție ventriculară normală, având ca end-point incidența fibrilației atriale permanente/persistente, spitalizările de orice cauză și mortalitatea de orice cauză. Totuși, raționamentul pentru reducerea stimulării inutile a ventriculului drept rămâne puternic și este asociat cu beneficiile extinderii duratei de viață a stimulatorului. Anumite setări prestabilite pot minimiza stimularea ventriculară, însă pot oferi dezavantaje în a permite izolarea între atriu și ventricul. Rar, algoritmii creați pentru a minimiza stimularea ventriculară pot cauza aritmii ventriculare maligne dependente de pauză. Până la acest moment nu a fost făcută nicio comparație directă a acestor algoritmi, dar datele culese din RCT nu arată o superioritate clară a niciunui algoritm în mod special în îmbunătățirea prognosticului.

La pacienții cu fracție de ejecție redusă și indicație de stimulare pentru BNS, la care este de așteptat un procent crescut de stimulare ventriculară, ar trebui evaluată oportunitatea implantării unui dispozitiv de resincronizare cardiacă (CRT) sau Hiss Bundle Pacing (HBP) – stimulare parahisiană.

Rolul algoritmilor de pacing în prevenția fibrilației atriale a fost subiectul multor controverse. O serie de algoritmi pentru prevenția/supresia fibrilației atriale a fost testată, cum ar fi pacing dinamic - atrial overdrive, stimularea atrială ca răspuns la extrasistolele atriale, stimularea în context de efort și pacing post-mode-switch. Evaluarea clinică a acestor algoritmi, de asemenea aplicați în zone diferite ale atriului, nu este convingătoare și nu a fost demonstrat niciun beneficiu clinic cu impact major.

Pacingul antitahicardic (ATP, i.e stimularea atrială cu frecvență mare pentru a converti o tahiaritmie supraventriculară la ritm sinusal) a fost de asemenea testat în încercarea de a reduce frecvența tahiaritmiilor supraventriculare și de a preveni tendința de progresie spre fibrilație atrială permanentă. Pacingul antitahicardic convențional într-un mod care simulează livrarea de ATP ventricular (bursts/ramp la debutul aritmiei) are o rată de succes destul de scăzută și intr-adevăr trialurile bazate pe livrarea de ATP atrial convențional nu au arătat niciun beneficiu asupra încărcării artimice dată de FiA sau asupra evenimentelor clinice. Un nou mod de pacing antitahicardic a fost propus, țintit în mod special asupra reducerii tahiaritmiilor supraventriculare, iar eficacitatea lui în oprirea progresiei către fibrilație atrială permanenta a fost validată într-un RCT.

În acest trial, a fost redus semnificativ la pacienții cu un dispozitiv care combină algoritmii de pacing antitahicardic cu algoritmii de minimizare a stimulării ventriculare drepte [reducerea riscului relativ cu 36%

comparativ cu stimularea convențională bicamerală tip DDD(R)]. Efectul pozitiv asupra endpoint-ului primar se datorează scăderii ratei de progresie către fibrilație atrială permanentă. O analiză post-hoc a indicat ca această formă de pacing antitahicardic este un predictor independent al reducerii fibrilației atriale permanente sau persistente. La pacienții cu boli cardiace congenitale la care aritmiile supraventriculare prin mecanism de reintrare sunt foarte frecvente, cardiostimularea tip DDD(R) cu funcție antitahicardică poate fi considerată (vezi *secțiunea 8* despre cardiostimularea în bolile cardiace congenitale).

Recomandări de pacing în boala de nod sinusal

Recomandare	Clasa[a]	Nivel[b]
La pacienții cu SND și un stimulator cardiac DDD, se recomandă reducerea la minimum a stimularii ventriculare inutile prin programare.[44,151,159,164,166-169]	I	A
Stimularea este indicată în SND când simptomele pot fi în mod clar atribuite bradiaritmiilor.[14,128-131]	I	B
Stimularea este indicată la pacienții simptomatici cu sindrom bradicardie-tahicardie în cadrul bolii de nod sinusal pentru a corecta bradiaritmiile și a permite tratamentul farmacologic, cu excepția cazului în care se preferă ablația tahiaritmiei.[17,20,21,136-138,170,171]	I	B
La pacienții care prezintă incompetență cronotropă și au simptome clare în timpul efortului, ar trebui luată în considerare DDD cu stimulare adaptată la frecvență.[172,173]	IIa	B
Ablația FA trebuie considerată o strategie de evitare a implantării stimulatorului cardiac la pacienții cu bradicardie asociată FA sau pauze de pre-automaticitate simptomatice, după conversia FA, ținând cont de situația clinică.[136-139,174]	IIa	C
La pacienții cu foma de bradicardie-tahicardie a SND, poate fi luată în considerare programarea ATP atrială.[164,165]	IIb	B
La pacienții cu sincopă, stimularea cardiacă poate fi considerată pentru a reduce sincopele recurente atunci când este documentată o pauză(e) asimptomatică(e) >6 s datorată blocului sinusal.[133,134]	IIb	C
Stimularea poate fi luată în considerare în SND atunci când este posibil ca simptomele să fie cauzate de bradiaritmii, chiar și când dovezile nu sunt concludente.	IIb	C
Stimularea nu este recomandată la pacienții cu bradiaritmii în context de SND care sunt asimptomatice sau datorate unor cauze tranzitorii care pot fi corectate și prevenite.	III	C

ATP = stimulare antitahicardică; DDD = stimulare atrioventriculară bicamerală; SND = boală de nod sinusal.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivelul dovezilor.

5.2 Stimularea cardiacă în blocul atrio-ventricular

5.2.1 Indicații de stimulare

Tratamentul blocurilor atrio-ventriculare (BAV) are ca scop ameliorarea simptomatologiei și prevenirea sincopelor și morții subite cardiace (MSC). Blocul atrio-ventricular de grad I este de obicei asimptomatic. Sincopa și vertijul sunt observate în special la pacienții cu bloc atrio-ventricular de grad înalt sau BAV complet, în special în formele paroxistice. Simptomele de insuficiență cardiacă apar mai frecvent în cazul blocurilor atrio-ventriculare cronice cu un interval PR foarte lung. Având în vedere vârsta înaintată a pacienților cu BAV, manifestările precum oboseala, intoleranța la efort și simptomele de insuficiență cardiacă sunt uneori subestimate. Deteriorarea funcției cognitive este de multe ori speculativă, de aceea posibilitatea de îmbunătățire a acesteia post-implant este impredictibilă și improbabilă. Decesul pacienților cu BAV netratat nu se datorează numai insuficienței cardiace din cauza debitului cardiac scăzut, ci și datorită MSC prin asistolă sau prin bradicardie indusă de tahiaritmiile ventriculare. Chiar dacă nu au fost efectuate trialuri randomizate controlate la pacienții cardiostimulați pentru BAV, din multiple studii observaționale este evident că stimularea cardiacă previne recurența sincopelor și îmbunătățește supraviețuirea.

5.2.1.1 Blocul atrio-ventricular grad I

De obicei prognosticul pacienților cu BAV grad I fără boală structurală cardiacă este bun, iar progresia către BAV de grad înalt este neobișnuită. Indicația de cardiostimulare se bazează pe corelația dintre simptome și BAV. Există o evidență slabă care demonstrează ca un interval PR alungit (i.e. >300 ms), în mod special când persistă sau se alungește în context de efort, poate induce o simptomatologie similară cu sindromul de stimulator și aceste simptome pot fi îmbunătățite după cardiostimulare. Corelarea simptomatologiei este crucială, deși poate fi dificil dacă simptomele sunt nespecifice și subtile. În absența unei clare, stimularea cardiacă nu este în general indicată.

5.2.1.2 Blocul atrio-ventricular grad 2 tip I (Mobitz I sau Wenckebach)

Riscul progresiei unui BAV grad 2 către BAV de grad înalt trebuie evaluat, suplimentar față de prezența sau absența simptomatologiei. Blocurile suprahisiene au o evoluție benignă, iar riscul de progresie către BAV grad 2 sau BAV de grad înalt este mic. Studii restrânse retrospective au sugerat faptul că, pe termen lung,

acest tip de BAV implică un risc mai mare de deces la pacienții cu vârsta ≥45 de ani în absența implantării unui stimulator cardiac. Blocurile infrahisiene (rar întâlnite în această formă de BAV) prezintă un risc mare de progresie către BAV complet, sincopă și MSC, și necesită implantarea unui stimulator chiar și în absența simptomatologiei

5.2.1.3 Blocul atrio-ventricular grad 2 tip II, 2:1 și blocul atrio-ventricular complet (bloc atrio-ventricular de grad înalt, când rata de conducere P:QRS este 3:1 sau mai înaltă), blocul atrio-ventricular grad 3

În absența unei cauze reversibile, din cauza riscului de apariție a simptomelor severe și/sau posibilității progresiei către un grad mai avansat de BAV sau BAV complet, pacienții ar putea beneficia de implantul unui stimulator cardiac, chiar și în absența simptomatologiei. La pacienții asimptomatici la care este descoperit întâmplător un BAV 2:1, decizia de implantare a unui dispozitiv ar trebui evaluată de la caz la caz, incluzând și diferențierea între un BAV nodal și BAV infrahisian. Această diferențiere poate fi efectuată pe observații asupra alungirii intervalului PR sau PP înainte de BAV, conducerea AV în context de efort și pe baza unui studiu electrofiziologic.

5.2.1.4 Blocul atrio-ventricular paroxistic

Deoarece există riscul unei sincope sau a MSC, iar BAV are potențial de progresie către un BAV permanent, indicațiile de cardiostimulare sunt aceleași pentru BAV paroxistic la fel ca în cazul BAV permanent. Este esențială excluderea unei cauze reversibile și recunoașterea formelor reflexe de BAV, care pot să nu necesite cardiostimulare. Studiul electrofiziogic al unui unui BAV infrahisian sau apariția unui BAV în context de extrasistole atriale sau ventriculare, ori în context de frecvența cardiacă crescută (BAV dependent de tahicardie) sau scăzută (BAV dependent de bradicardie), susțin diagnosticul unui BAV intrinsec infrahisian.

5.2.2 Moduri de stimulare cardiacă și selectarea algoritmului de stimulare

5.2.2.1 Stimulare bicamerală versus stimulare ventriculară (monocamerală)

Studii extinse, randomizate, efectuate în paralel, care au inclus doar pacienți cu BAV sau cu BAV și/sau BNS nu au demonstrat superioritatea cardiostimulării tip DDD față de stimularea monocamerală ventriculară în ceea ce privește mortalitatea și nu au arătat superioritate în ceea ce privește calitatea vieții sau morbiditatea (incluzând AVC sau AIT și FiA). Stimularea bicamerală este superioară stimulării monocamerale ventriculare datorită evitării sindromului de stimulator, care a fost identificat la un sfert din pacienții înrolați în aceste studii. Într-o meta-analiză efectuată pe baza a 20 de studii, stimularea mod DDD a fost asociată cu îmbunătățirea capacității la efort atunci când a fost comparată cu stimularea ventriculară. Totuși, efectul a fost produs de stimulare monocamerală ventriculară fără modularea frecvenței, și nu a fost observat niciun beneficiu din comparația stimulării tip DDD versus VVIR. Sindromul de stimulator este asociat cu reducerea calității vieții și poate necesita o reintervenție pentru upgrade, justificând preferința pentru cardiostimulare tip DDD când este potrivit (i.e. la pacienții care nu sunt fragili, nu au vârsta foarte înaintată, nu au comorbidități semnificative care sa le scadă speranța de viață, sau mobilitate limitată). Un alt lucru care trebuie luat în calcul este diagnosticul fibrilației atriale, care este mai sigur atunci când este extras din datele stocate în dispozitivele tip DDD. Adaptând deciziile terapeutice de la caz la caz, la pacienții vârstnici, fragili și/sau când BAV este paroxistic, iar necesarul de stimulare este de așteptat să fie scăzut, stimularea mod VVIR poate fi luată în considerare deoarece prezintă o rată mai mică a complicațiilor.

Există dovezi clare care demonstrează faptul că stimularea ventriculară monocameralã convențională pe termen lung poate fi nefavorabilă pentru unii pacienți și poate cauza disfuncție ventriculară dreaptă și insuficiență cardiacă, chiar dacă sincronismul atrioventricular este păstrat. Acest efect este parțial explicat de secvența anormală de activare și poate implica perfuzia miocardică și modificări umorale, celulare și moleculare. Fiind comparați cu un lot martor, pacienții purtători de stimulator cardiac cu o sondă la nivelul VD au un risc crescut de insuficiență cardiacă, risc corelat cu vârsta înaintată, istoricul de infarct miocardic, boala cronică de rinichi și sexul masculin. Cardiomiopatia indusă de pacing apare la 10-20% din pacienți după 2-4 ani de stimulare ventriculară dreaptă. Este asociată cu un prag de pacing ventricular drept >20%. Totuși, nu există date care să susțină faptul că un anumit procent de stimulare a VD este sigur și care atunci când este depășit afectează ventriculul drept. Pentru informații referitoare la potențialele indicații de CRT și/sau HBP în scopul prevenției cardiomiopatiei induse de pacing, vezi *secțiunile 6* și *7*.

5.2.2.2 Blocul atrio-ventricular asociat cu fibrilația atrială permanentă

În cazul prezenței fibrilației atriale, există suspiciunea de BAV dacă alura ventriculară este scăzută și dacă

ritmul este neregulat. În timpul monitorizării de durată, pot fi identificate pauze ventriculare lungi. La pacienții cu FiA fără simptome de BAV permanent, nu există o durată minimă a pauzei ca indicație de stimulare. În absența unei cauze potențial reversibile, bradicardia sau incompetența cronotropă (din cauza unui BAV intermitent sau complet) asociate/corelate cu prezența simptomatologiei sunt o indicație pentru stimularea cardiacă. Prezența unui BAV de grad înalt sau BAV infrahisian este de asemenea o indicație de stimulare, chiar și în absența simptomelor. În absența simptomatologiei cauzate de bradicardie și BAV de grad înalt sau BAV infrahisian, cardiostimularea este puțin probabil să fie benefică și nu este indicată.

La pacienții cu FiA la care se efectuează ablație de nod atrio-ventricular pentru controlul frecvenței ventriculare rapide, nu există nicio dovadă care să demonstreze faptul că ablația de NAV asociată cu stimularea ventriculară dreaptă îmbunătățește simptomele și calitatea vieții. Pe de altă parte, există rezultate neutre privind progresia insuficienței cardiace, rata de spitalizare și mortalitatea, cu excepția unui singur studiu. Comparând ablația de nod atrio-ventricular (NAV) cu controlul frecvenței prin tratament medicamentos, ablația de NAV și CRT reduce riscul decesului din cauza insuficienței cardiace, spitalizarea pentru insuficiența cardiacă sau agravarea fenomenelor de IC cu 62% și îmbunătățește anumite simptome de FiA cu 36% la pacienții cu FiA permanentă și QRS îngust. În alte studii, acest efect benefic a fost limitat, fiind prezent la pacienții cu insuficiență cardiacă sau fracție de ejecție scăzută. Pentru discuții suplimentare despre rolul CRT post-ablație de NAV, vezi secțiunea 6. Există puține dovezi care susțin beneficiul stimulării parahisiene după ablația de NAV pentru FiA refractară. Pentru informații suplimentare, vezi *secțiunea 7.*

La pacienții cu FiA, făcând o comparație cu stimularea cu frecvență fixă, stimularea cu frecvență adaptativă este asociată cu o toleranța mai bună la efortul fizic, îmbunătățirea activităților zilnice, o scădere a simptomelor de tipul dispnee, angină și palpitații, și îmbunătățește calitatea vieții. De asemenea, s-a demonstrat o îmbunătățire a frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale ca răspuns la stressul emoțional, comparativ cu stimularea cu frecvență fixă. Prin urmare, stimularea cu frecvență adaptativă este modul de stimulare de primă intenție. Stimularea VVI cu frecvență fixă este rezervată pentru pacienții vârstnici, sedentari, cu activitate fizică limitată. În mod uzual, frecvența minimă este programată la un prag mai înalt (e.g. 70 b.p.m.) față de pacienții în ritm sinusal ca o încercare de a compensa lipsa sistolei atriale.

Recomandări de stimulare în blocul atrio-ventricular

Recomandare	Clasa[a]	Nivel[b]
Stimularea este indicată la pacienții cu RS cu bloc de gradul III sau de gradul II tip 2 permanent sau paroxistic, infranodal 2:1 sau BAV de grad înalt, indiferent de simptome.[c] [9-12]	I	C
Stimularea este indicată la pacienții cu aritmie atrială (în principal FA) și BAV permanent sau paroxistic de gradul trei sau înalt, indiferent de simptome.	I	C
La pacienții cu FA permanentă care indicație de stimulator cardiac, se recomandă stimularea ventriculară cu funcție de răspuns a frecvenței. [201-204]	I	C
Indicația de stimulare ar trebui luată în considerare la pacienții cu BAV de gradul II de tip I care simptomatic sau cu localizare intra sau infra-Hisiană la EPS.[177-180]	IIa	C
La pacienții cu BAV, stimulatorul de tip DDD ar trebui să fie preferat față de stimularea ventriculară cu o singură sondă pentru a evita sindromul de pacemaker și pentru a îmbunătăți calitatea vieții.[20,140,181,182]	IIa	A
Implantarea permanentă de stimulator cardiac ar trebui luată în considerare la pacienții cu simptome persistente similare cu cele ale sindromului de pacemaker și care sunt clar atribuibile BAV de gradul I (PR >0,3 s).[205-207]	IIa	C
Stimularea nu este recomandată la pacienții cu BAV cazuat de condiții tranzitorii care pot fi corectate și prevenite.	III	C

FA = fibrilație atrială; BAV = bloc atrioventricular; DDD = stimulare atrioventriculară cu două camere; EPS = studiu de electrofiziologie; RS = ritm sinusal.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivelul dovezilor.
[c]La pacienții asimptomatici cu complex QRS îngust și BAV 2:1, stimularea poate fi evitată dacă se suspectează clinic blocul supra-Hisian (se observă concomitent Wenckebach și blocul dispare la efort) sau se demonstrează la EPS.

5.3 Stimularea cardiacă pentru tulburări de conducere fără bloc atrio-ventricular

Această secțiune se concentrează asupra pacienților cu conducere atrio-ventriculară 1:1 și tulburări de conducere intraventriculare localizate la nivelul sistemului His-Purkinje (conducere întârziată sau blocată): blocuri de ramură, blocuri fasciculare izolate sau în asociere cu blocuri de ramură și tulburări de conducere nespecifice. Blocul bifascicular este definit ca bloc de ramură stangă (BRS) sau bloc de ramură dreaptă (BRD) asociat cu hemibloc antero-superior (HBAS) sau hemibloc postero-inferior (HBPI).

Blocul fascicular izolat și blocurile de ramură sunt rar asociate cu prezența simptomatologiei; totuși, prezența acestor tipuri de bloc poate reprezenta o patologie structurală cardiacă subiacentă. Prezența

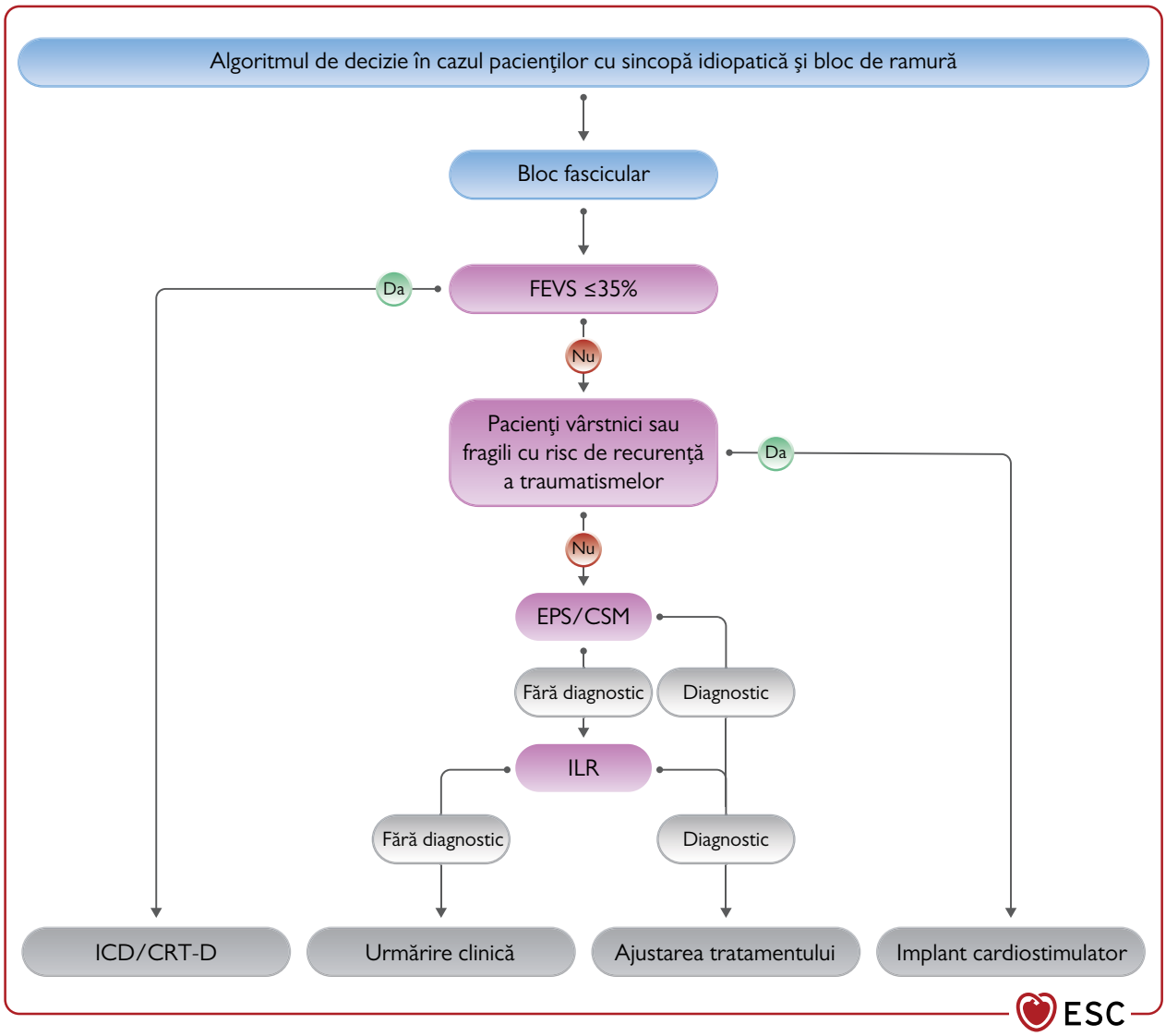

Figura 6. Algoritm de decizie pentru pacienții cu sincopă inexplicabilă și bloc de ramură. CRT-D = terapie de resincronizare cardiac cu defibrilator; CSM = masaj de sinus carotidian; EPS = studiu electrofiziologic; ICD = cardiodefibrilator implantabil; ILR = loop recorder implantabil; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng.

sau absența simptomelor corelate cu bradicardia intermitentă va ghida evaluarea acestor pacienți.

5.3.1 Indicații de stimulare cardiacă

5.3.1.1 Blocul de ramură și sincopa de cauză necunoscută

Chiar dacă sincopa nu este asociată cu creșterea incidenței MSC la pacienții cu fracție de ejecție păstrată, o mare incidență a numărului total de decese (aproximativ o treime moarte subită) a fost observată la pacienții cu bloc de ramură și insuficiență cardiacă, istoric de infarct miocardic și la pacienții cu fracție de ejecție scăzută. Într-adevăr, la pacienții cu fracție de ejecție scăzută, sincopa este un factor de risc pentru MSC. Din păcate, stimularea ventriculară nu reușește sa identifice acești pacienți în mod corect; prin urmare, un defibrilator monocameral (ICD) sau terapia de resincronizare cardiacă cu suport de defibrilare (CRT-D) sunt indicate la pacienții cu bloc de ramură și FEVS <35% în prevenția MSC.

5.3.1.2 Blocul de ramură, sincopa de cauză necunoscută și studiul electrofiziologic anormal

Studiul electrofiziologic include măsurători ale intervalului HV de bază, folosind testul de stres prin pacing atrial incremental sau prin provocare farmacologică (ajmalină, procainamidă sau flecainidă), Scheinman et al. au studiat valoarea prognostica a intervalului HV: rata de progresie către BAV la 4 ani a fost de 4% la pacienții cu HV <70 ms, 12% la pacienții cu HV între

70-100 ms și 24% la pacienții cu HV >100 ms. Dezvoltarea unui bloc supra- sau infrahisian la studiul electrofiziologic crește sensibilitatea și valoarea predictivă pozitivă a studiului EP în a identifica pacienții care vor dezvolta un BAV. Un studiu EP pozitiv are o valoare predictivă pozitivă de până la 80% în a identifica pacienții care vor dezvolta BAV. Această descoperire a fost confirmată în mod indirect de un studiu care a demonstrat o reducere semnificativă în ceea ce privește recurența sincopelor la pacienții cu studiu EP pozitiv care au primit un cardiostimulator, comparativ cu grupul de control în care au fost pacienți cu studiu EP negativ. La pacienții cu sincopă de etiologie necunoscută și bloc bifascicular, studiul EP are o sensibilitate foarte înaltă în a identifica pacienții cu BAV de grad înalt intermitent sau BAV de grad înalt iminent. Totuși, un studiu EP negativ nu poate exclude complet un BAV intermitent/paroxistic drept cauză a sincopei. Intr-adevăr, la pacienții cu studiu EP negativ, un BAV intermitent sau stabil a fost documentat la aproximativ 50% din cazuri la monitorizarea electrocardiografică pe termen lung (ILR – implantable loop recorder). Prin urmare, pacienții vârstnici cu bloc bifascicular și sincopă de etiologie necunoscută ar putea beneficia în urma implantului unui stimulator cardiac empiric, în special la cei cu sincope impredictibile și recurente care expun pacientul unui risc foarte mare de traumatisme. Decizia de a implanta un cardiostimulator ar trebui evaluată individual în funcție de raportul risc/beneficiu.

5.3.1.3 Blocul de ramură alternant

Această formă rară de BAV se referă la situația în care există o dovadă clară electrocardiografică de bloc la nivelul celor 3 fascicule pe trasee succesive ECG; de exemplu, pe trasee succesive ECG există morfologii de BRS și BRD sau BRD cu HBAS pe un ECG și BRD cu HBPI pe alt traseu ECG. Există un consens general conform căruia acest fenomen este asociat cu afectare semnificativă infrahisiană, iar acești pacienți vor progresa rapid către BAV complet. Prin urmare, un cardiostimulator ar trebui implantat imediat ce un bloc de ramură aternant a fost dovedit, chiar și în absența simptomelor.

5.3.1.4 Blocul de ramură asimptomatic

Nu se indică implantul unui cardiostimulator la pacienții cu bloc de ramură asimptomatici, cu excepția blocului de ramură alternant, pentru că doar o minoritate din acești pacienți vor dezvolta BAV complet (1-2% pe an). Riscul implantului unui stimulator cardiac și complicațiile pe termen lung ale sondelor de stimulare introduse prin abord transvenos sunt mai mari decât beneficiul unui stimulator cardiacă.

Recomandări de stimulare la pacienții cu bloc de ramură

Recomandare	Clasa[a]	Nivel[b]
La pacienții cu sincopă inexplicabilă și bloc bifascicular, un stimulator cardiac este indicat în prezența fie a unui HV inițial de ≥70 ms, sau în caz de apariție de blocului intra- sau infra-Hisian de gradul doi sau trei în timpul stimularii atriale incrementale sau a unui răspuns anormal la provocarea farmacologică.[119,120]	I	B
Stimularea este indicată la pacientii cu bloc de ramură alternant cu sau fără simptome	I	C
Stmularea poate fi considerată la pacienții cu sincoă inexplicabilă și bloc bifascicular fără efectuarea de EPS (vârstnici, pacienți fragili, sau la risc înalt/ sincope recurente)	IIb	B
Stimularea nu este recomandată în cazul pacienților cu bloc de ramură sau bloc bifascicular, asimptomatici.	III	B

EPS = studiu electrofiziologic; HV = Intervalul His-ventricul.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivelul dovezilor.

5.3.1.5 Pacienți cu patologii neuromusculare

La pacienții cu boli neuromusculare, stimularea cardiacă ar trebui luată în considerare, deoarece orice fel de bloc fascicular poate progresa imprevizibil, chiar și în absența simptomelor (vezi *secțiunea 8.5*).

5.3.2 Moduri de stimulare cardiacă și selectarea algoritmului de stimulare

În cazul pacienților cu bradicardie intermitentă, stimularea cardiacă ar putea fi indicată doar pentru perioade scurte de timp. În această situație, beneficiile prevenției bradicardiei și pauzelor sinusale prin implantarea unui stimulator cardiac ar trebui evaluate comparativ cu efectele negative ale stimulării definitive, în special cu sindromul de stimulator. Programarea la frecvență de bază scăzută pentru a obține stimularea de rezervă și adaptarea manuală a intervalului AV, programarea cu histerezis sau alți algoritmi specifici care previn stimularea inutilă a VD, joacă un rol deosebit de important în acest grup de pacienți.

La pacienții în RS, modul optim de stimulare este DDD. Superioritatea stimulării tip DDD versus VVI este limitată la îmbunătățirea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții. Pe de altă parte, există dovezi clare ale non-superiorității în ceea ce privește rata de supraviețuire și morbiditatea. Prin urmare, la pacienții vârstnici sau fragili cu bradicardie intermitentă, decizia privind modul de stimulare ar trebui individualizată, luând în considerare riscurile crescute de implan-

tare a unui dispozitiv tip DDD și costurile crescute.

Un mod de stimulare alternativ ar putea fi VDD la pacienții cu tulburări de conducere atrio-ventriculară fără afectare a funcției nodului sinusal. Comparativ cu DDD, implantarea unui stimulator VDD are mai puține complicații, un timp mai redus al timpului de fluoroscopie și o incidență mai mare a undersensing-ului atrial. Scăderea pragului de sensing atrial contribuie la utilizarea rară a acestui mod de stimulare deoarece majoritatea operatorilor urmăresc sincronizarea atrio-ventriculară.

5.4 Stimularea cardiacă pentru sincopa reflexă

Cardiostimularea permanentă ar putea fi eficientă în cazul în care asistola este cauza principală a sincopei reflexe. Ținta evaluării clinice a acestor pacienți cu sincopă și traseu ECG anormal ar trebui să fie determinarea unei relații de cauzalitate între simptome și bradicardie. Eficacitatea stimulării cardiace depinde foarte mult de contextul clinic. Faptul că stimularea este eficientă nu semnifică neapărat că este și necesară întotdeauna. La pacienții cu sincopă reflexă, stimularea cardiacă ar trebui să fie ultima variantă de tratament și ar trebui luată în considerare la pacienții selecționați [i.e. pacienți cu vârsta >40 de ani (mai ales >60 de ani), cu forme severe de sincopă cu recurențe frecvente asociate cu risc crescut de traumatisme, de cele mai multe ori fără prodrom]. Ghidul ESC din 2018 despre sincopă oferă o descriere detaliată asupra algoritmului de diagnostic și indicații de stimulare și oferă dovezi din studii care susțin aceste recomandări. Figura 7 rezumă algoritmul care stă la baza unei astfel de decizii.

Algoritmul din figura 7 a fost validat într-un studiu pragmatic multicentric, care a demonstrat o rată scăzută a recurențelor sincopale la pacienții cardiostimulați de 15% în 2 ani, semnificativ mai mică decât rata de 37% de recurență observată la pacienții fără stimulator cardiac. Rata de recurență la 3 ani a fost similară la pacienții cu sindrom de sinus carotidian (16%), la pacienții cu asistolă la testul mesei inclinate (TILT test (23%) și la pacienții cu asistolă spontană documentată pe ILR (24%), rezultând indicații similare și rezultate similare la aceste 3 feluri de sincopă. Chiar dacă există îndoieli asupra acurateței testului mesei înclinate pentru diagnosticul sincopei, există dovezi convingătoare care susțin folosirea acestui test în evaluarea susceptibilității la răspunsul reflex hipotensiv. Prin urmare, testul mesei înclinate poate fi folosit pentru identificarea pacienților cu antecedente de răspuns reflex hipotensiv care ar avea un beneficiu mai mic din stimularea cardiacă permanentă. Pe lângă stimularea cardiacă, la pacienții susceptibili la hipotensiune reflexă este nevoie de intervenții suplimentare în acest sens (e.g. manevre fizice de contrapresiune, întreruperea sau reducerea dozelor medicamentelor antihipertensive și administrarea de fludrocortizon sau midodrină).

5.4.1 Indicații de stimulare

Au fost descrise suficiente dovezi în literatură pentru a recomanda cardiostimularea la pacienții selectați cu sincopă reflexă (i.e. pacienții cu vârsta >40 de ani cu episoade sincopale severe, recurente, impredictibile când a fost dovedită asistola, indusă fie de masaj carotidian sau de testul mesei înclinate, sau înregistrate pe un traseu ECG/ILR/telemetrie) (vezi *Tabelul suplimentar 7*). Există suficiente dovezi care susțin cardiostimularea bicameralã tip DDD în vederea reducerii recurenței episoadelor sincopale la pacienții cu sindrom de sinus carotidian (asistolă >3 secunde și sincopă spontană la masajul carotidian) și la pacienții la care există o corelație între simptomele spontane și traseul ECG care au vârsta peste 40 de ani și prezintă episoade sincopale severe, recurente și impredictibile. Cardiostimularea permanentă poate fi eficientă dacă asistola este caracteristica dominantă a sincopei reflexe. Ținta evaluării clinice la pacienții cu sincopă și traseu ECG de fond normal este dovedirea unei corelații între simptome și bradicardie. Eficacitatea stimulării cardiace depinde de manifestările clinice. O comparație a rezultatelor este prezentată în Tabelul suplimentar 8. De la publicarea Ghidului ESC din anul 2018 despre sincopă, câteva trialuri clinice au adus informații relevate despre subsetul de pacienți cu sincopă vasovagală prin asistolă indusă la testul mesei înclinate. Trialul SPAIN a fsot un studiu multicentric, randomizat, controlat, încrucișat care a inclus 46 de pacienți cu vârsta peste 40 de ani afectați de sincope recurente (>5 episoade în cursul vieții) și răspuns cardioinhibitor la testul mesei înclinate (definit ca bradicardie <40 b.p.m. pe o perioadă >10 secunde sau asistolă >3 secunde). Timpul de urmărire a fost de 24 de luni, iar recurența episoadelor sincopale a fost în procent de 9% - un număr de 4 pacienți purtători de stimulator cardiac tip DDD closed-loop stimulation (DDD CLS) comparativ cu 46% - un număr de 21 de pacienți care au primit un stimulator cardiac „fals" (programat OFF) (P = 0,0001). Într-un studiu ce folosește metoda de potrivire a scorurilor, pe o perioadă de urmărire de 5 ani, rata pacienților fără sincopăa fost

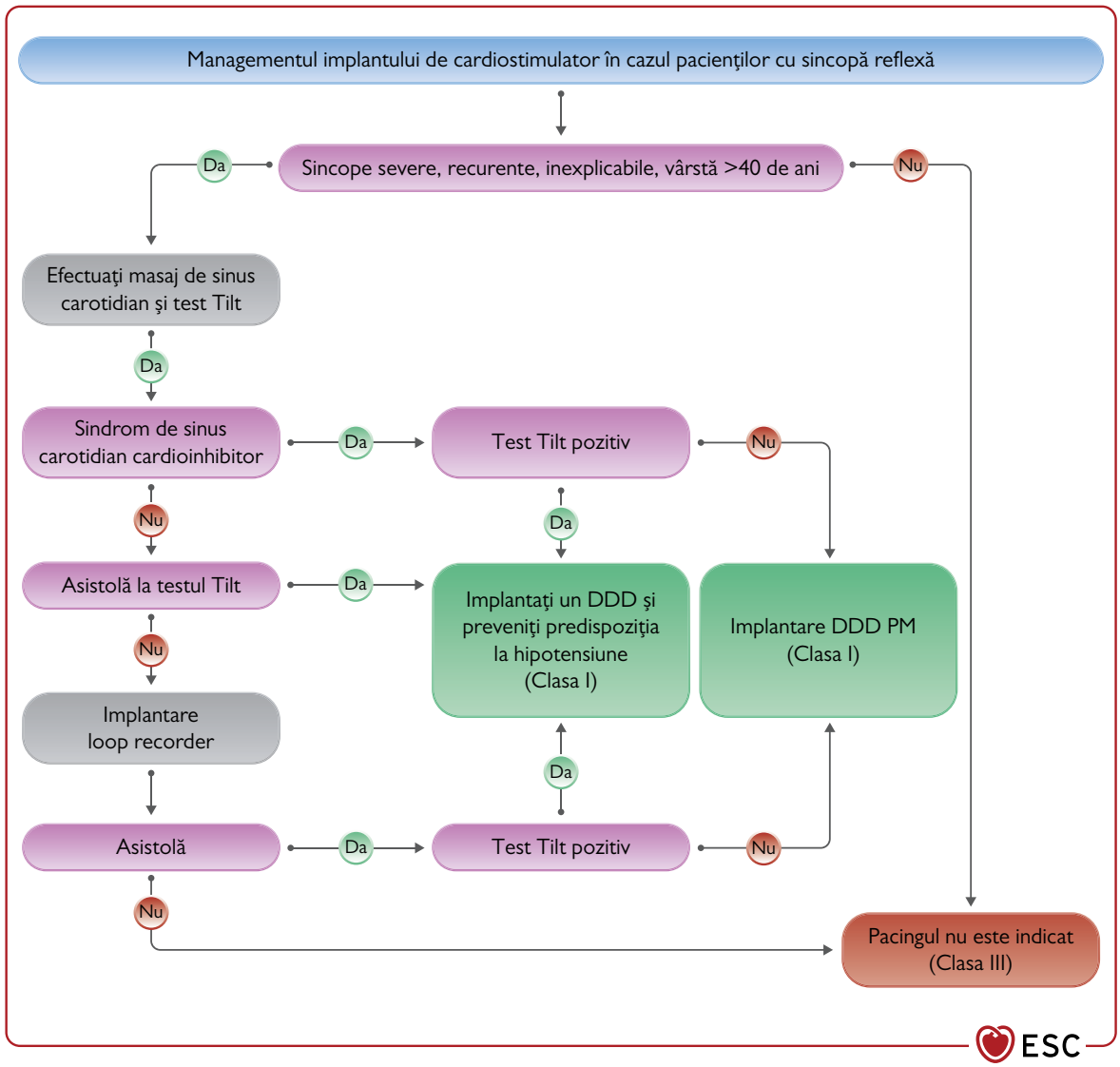

Figura 7. Algoritm de decizie pentru stimularea cardiacă la pacienții cu sincopă reflexă. DDD = stimulare atrioventriculară cu bicamerala. Notă: sindromul de sinus carotidian cu răspuns cardioinhibitor este definit atunci când sincopa spontană este reprodusă prin masajul de sinus carotidian cu apariția asistolei >3 s; Testul Tilt pozitiv cu apariția asistolei se definește atunci când sincopa spontană se reproduce în prezența unei asistole >3 s. Apariția unei asitole >3 s simptomatice sau o asistolă cu durată >6 s asimptomatică datorată blocului de nod sinusal, blocului atrioventricular sau combinației celor două definesc în mod similar asistolia detectată de loop recorder-ul implantabil. Figura adaptată după Brignole et al.[62]

de 81% în grupul de pacing și de 53% în grupul asociat acestora (P=0,005, RR = 0,25). Ultimul trial, BioSync CLS, a fost un studiu multicentric randomizat controlat care a investigat utilitatea testului mesei înclinate pentru selecționarea pacienților candidați pentru stimulare cardiacă. Pacienții cu vârsta >40 de ani care au avut cel puțin 2 episoade severe, impredictibile de sincopă reflexă în ultimul an și asistolă >3 secunde la testul mesei înclinate au fost randomizați și au primit fie un cardiostimulator bicameral activ DDD CLS (63 pacienți), fie un cardiostimulator bicameral inactiv (64 pacienți) Perioada de urmărire a fost de 11,2 luni, iar rezultatele studiului au arătat că frecvența episoadelor sincopale a fost semnificativ mai mică în lotul pacienților cu stimulator cardiac activ față de celălalt lot [10 (16%) versus 34 (53%); HR 0,23; P = 0,00005]. Acest studiu susține includerea testului mesei înclinate în selectarea candidaților pentru cardiostimulare permanentă.

Pe baza rezultatelor studiilor menționate anterior, există suficiente dovezi pentru modificarea nivelului indicației de cardiostimulare permanentă de la IIb la I pentru pacienții în vârsta de >40 de ani cu răspuns prin asistolă >3 secunde la testul mesei înclinate. Deși există un raționament clar care susține indicația de cardiostimulare permanentă la pacienții cu vârsta ≤40

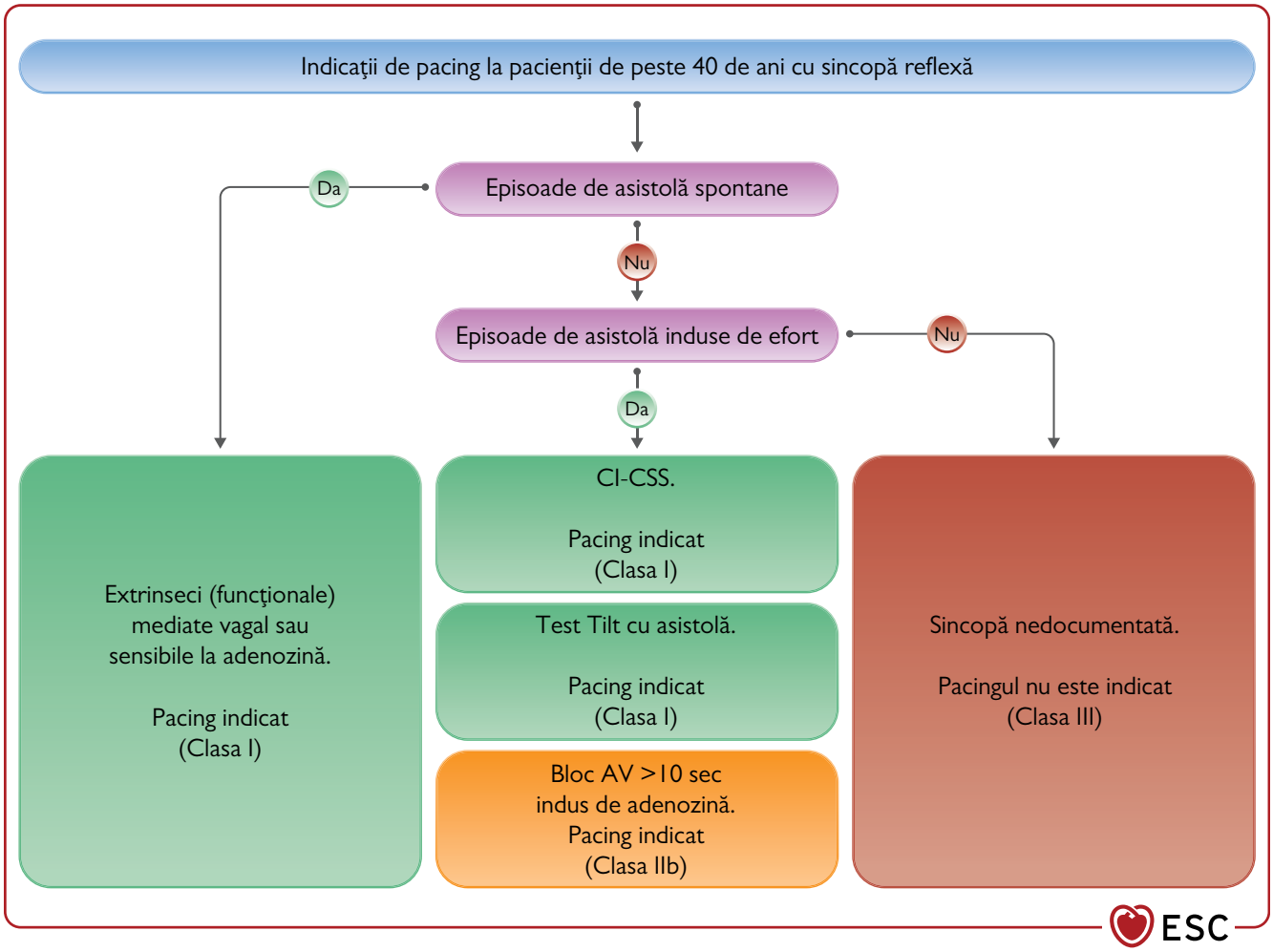

Figura 8. Rezumatul indicațiilor de stimulare la pacienții cu vârsta >40 de ani cu sincopă reflexă. CI-CSS = sindromul de sinus carotidian cardioinhibitor. Notă: pauză asistolă spontană = 3 s simptomatică sau de 6 s asimptomatică. Adaptat după Brignole et al.[62]

de ani care au aceleași criterii de severitate ca pacienții cu vârsta >40 de ani, momentan nu se pot face recomandări în acest sens din cauza lipsei dovezilor din studii care se adresează acestor pacienți în mod particular.

Există dovezi slabe conform cărora stimularea bicamerală este eficientă în reducerea recurenței sincopelor la pacienții cu sincopă sensibilă la adenozină. Într-un trial multicentric în care au fost incluși 80 de pacienți înalt selectați, vârstnici, cu sincope de etiologie necunoscută, care la injectarea de 20 de mg de adenozintrifosfat a fost indus un BAV grad 3 ≥10 secunde, stimularea bicamerală tip DDD a redus rata de recurență a sincopelor la 2 ani de la 69% în grupul de control comparativ cu 23% în grupul pacienților care au primit un cardiostimulator. În final, stimularea cardiacă nu este indicată în absența unui răspuns cardioinhibitor documentat.

Recomandări de stimulare în cazul sincopei reflexe

Recomandare	Clasa[a]	Nivel[b]
Stimularea cardiacă bicamerală este indicată pentru a reduce riscul de sincopă recurentă la pacienții cu vârsta >40 de ani, cu sincopă severă, imprevizibilă, recurentă, care au: • pauze de asistolă simptomatice documentate spontane >3 s sau pauze asimptomatice >6 s datorate blocului sinusal sau BAV; sau • sindromului de sinus carotidian cu răspuns cardioinhibitor; sau • sincopă asistolică în timpul testului de înclinare.[62,219,220,226,228,229]	I	A
Stimularea bicamerală poate fi considerată pentru a reduce recurența sincopelor la pacienții cu sincopă indusă la adenozină.[230]	IIb	B
Stimularea cardiacă nu este indicată în absența unui reflex cardioinhibitor documentat.[231,232]	III	B

BAV = bloc atrio-ventricular
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivelul dovezilor.

5.4.2 Moduri de stimulare cardiacă și selectarea algoritmului de stimulare

Deși calitatea dovezilor este slabă, stimularea cardiacă bicamerală tip DDD este preferată în practica clinică față de stimularea monocamerală de VD în ceea ce privește prevenirea hipotensiunii și recurența simptomelor. La pacienții cu sincopă vasovagală indusă la testul mesei înclinate, a fost folosită stimularea bicameralăa tip DDD cu algoritm specific de răspuns la scăderea frecvenței al SC care declanșează stimulare DDD rapidă dacă dispozitivul detectează o scădere bruscă a frecvenței cardiace. În două studii restrânse încrucișate, a fost făcută o comparație între stimularea bicamerală DDD closed-loop (CLS) versus stimularea DDD convențională. Ambele studii au demonstrat reducerea recurenței sincopelor pentru pacienții cu stimulare bicamerală tip DDD CLS, atât în contextul acut în timpul testului mesei înclinat efectuat în mod repetat, cât și pe o perioadă de urmărire clinică de 18 luni. Totuși, nu pot fi formulate recomandări privind selectarea algoritmului de stimulare (i.e. DDD rate-drop response - RDR sau DDD CLS) și modul de programare până la efectuarea unui trial paralel.

5.5 Stimularea cardiacă pentru bradicardia suspectată (dar nedocumentată)

La pacienții cu sincope recurente de etiologie necunoscută sau căderi recurente, după efectuarea investigațiilor uzuale, ar trebui luată în considerare monitorizarea de tipul ILR în încercarea de a se documenta o recidivă spontană, mai degrabă decât implantarea empirică a unui stimulator cardiac.

5.5.1 Sincopa recurentă de cauză nediagnosticată

La pacienții cu sincopă de etiologie necunoscută la care nu au fost identificate tulburări de conducere în urma investigațiilor complete, lipsa raționamentului și rezultatele negative ale unor studii restrânse oferă dovada ineficienței stimulării cardiace. Prin urmare, cardiostimularea nu este recomandată până la emiterea unui diagnostic.

5.5.2 Căderile recurente

Aproximativ 15-20% dintre căderile neexplicate pot fi sincope, posibil bradiaritmice. Amnezia retrogradă, care este frecventă în cazul vârstnicilor, este responsabilă de interpretarea greșită a evenimentului. Protocolul terapeutic în cazul căderilor recurente ar trebui să fie același ca în cazul sincopelor de etiologie necunoscută (vezi *secțiunea 5.4.1*). Într-un studiu dublu-orb, stimularea cardiacă nu a fost eficientă în prevenirea recurențelor la pacienții cu căderi recurente la care nu a fost indusă sincopă prin hipersensibilitatea sinusului carotidian.

Recomandări pentru stimularea cardiacă la pacienții cu sincopă suspectată (nedocumentată) și căderi inexplicabile

Recomandare	Clasa[a]	Nivel[b]
La pacienții cu căderi recurente inexplicabile, trebuie luată în considerare aceeași evaluare ca și pentru sincopa inexplicabilă.	IIa	C
Stimularea nu este recomandată la pacienții cu căderi inexplicabile în absența oricărei alte indicații documentate.	III	B
Stimularea nu este recomandată la pacienții cu sincopă inexplicabilă fără dovezi de SND sau tulburări de conducere.	III	C

SND= boală de nod sinusal.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivelul dovezilor.

6. Terapia de resincronizare cardiac

6.1 Epidemiologie, prognostic și fiziopatologia insuficienței cardiace cu indicație pentru terapie de resincronizare cardiacă prin stimulare biventriculară

Aproximativ 1-2% din populația adultă din țările dezvoltate suferă de IC, în timp ce ≥10% dintre persoanele cu vârsta >70 de ani au acest diagnostic.[237] Prevalența IC este în creștere (cu 23% în ultimul deceniu conform unei estimări) în mare parte din cauza îmbătrânirii populației, cu incidența specifică vârstei în scădere.[238-241] Există trei fenotipuri distincte de IC în funcție de valoarea FEVS [<40%, IC cu FE redusă (IC-FER); 40-49%, IC cu FE ușor redusă (IC-FEUR); și ≥50%, IC cu FE prezervată (IC-FEP)].[242] CRT este în principal utilizată pentru pacienții cu IC-FER și FEVS ≤35%. Pacienții cu IC-FER reprezintă ~50% din întreaga populație cu IC, dar IC-FER este mai puțin întâlnită în rândul persoanelor în vârstă de 70 de ani sau mai mult. Prognosticul IC variază în funcție de populația definită. În studiile clinice contemporane ale IC-FER, se observă rate de mortalitate la 1 an de 6%, în timp ce în anchetele mari bazate pe registre, ratele mortalității la 1 an depășesc 20% în cazul pacienților internați recent pentru IC, dar sunt mai aproape de 6% la cei cu IC stabilă în ambulatoriu.[243] Conceptul CRT se bazează pe faptul că în cazul pacienților cu IC și disfuncție sistolică de VS, se observă frecvent întârzieri de grad înalt în conducerea intraventriculară, cu o durată a complexului QRS >120 ms întâlnită în 25-50% dintre pacienți, și morfologie BRS în 15-27% dintre

cazuri.[244-246] Aceste anomalii electrice pot determina dissincronism mecanic la nivel AV, interventricular sau intra-VS.[247,248]

Recomandările pentru CRT se bazează pe rezultatele principalelor RCTs, dintre care majoritatea au fost limitate la ~60% dintre pacienții cu IC-FER care sunt în RS. CRT este recomandată (în asociere cu terapie medicală optimă) doar în subseturi definite de pacienți cu IC, majoritatea pacienților fiind cu IC simptomatică, în RS cu o FEVS redusă și o durată a complexului QRS ≥130 ms. Alte grupuri mai mici care pot fi luate în considerare pentru CRT includ pacienții cu IC clasa *New York Heart Association* (NYHA) III sau IV în FiA cu FEVS redusă și o durată a complexului QRS ≥130 ms, furnizând o strategie pentru a asigura captura biventriculară sau se așteaptă ca pacientul să revină în RS, și ocazional ca upgrade de la un stimulator convențional sau ICD în cazul pacienților cu IC-FER, care dezvoltă agravarea IC la stimulare ventriculară cu frecvență crescută. Un survey recent din USA, care a derivat dintr-o estimare națională reprezentativă pentru întreaga populație de pacienți spitalizați a US, a găsit că timp de 10 ani (2003 – 2012) au fost estimate 378 247 implanturi CRT-D, reprezentând ~40 000 pe an sau aproximativ 135 pe milion pe an.[249] În Europa, estimările anterioare au raportat că ~400 de pacienți pe milion din populație pe an ar putea fi candidați pentru CRT. Acestea se bazează pe o prevalență a FEVS ≤35% estimată la 35% din populația reprezentativă cu IC, dintre care 41% dintre pacienți au fost estimați ca având o durată ORS ≥120 ms. Modificarea la un prag mai mare al duratei QRS de 130 ms va reduce modest aceste estimări.[250,251] În Suedia, un survey recent a 12 807 de pacienți cu IC-FER a arătat că 7% au primit CRT și 69% nu au avut indicație pentru CRT, dar 24% au avut indicație și nu au primit CRT. Aceste date evidențiază subutilizarea CRT.[252,253] În final, Task Force subliniază faptul că pacientul trebuie să fie implicat în procesul de luare a deciziei cu privire la implantarea CRT.

6.2 Indicațiile pentru terapia de resincronizare cardiacă: pacienții în ritm sinusal

Implantul de CRT îmbunătățește funcția cardiacă, simptomele și starea de bine și reduce morbiditatea și mortalitatea într-un grup de pacienți cu IC selectați corespunzător. CRT îmbunătățește de asemenea și anii de viață ajustați în funcție de calitate în cazul pacienților cu IC moderată și severă. Efectele benefice ale CRT au fost dovedite extensiv la pacienții cu clasă NYHA II, III și IV.[37,39,40,254-266] În contrast, există mai degrabă o evidență limitată a beneficiului CRT la pacienții cu clasă funcțională NYHA I și cardiomiopatie ischemică.[40,265] În *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation with Cardiac Resynchronization Therapy* (MADITCRT) study[265], un total de 265 (7,8%) din 1820 de pacienți au avut clasa I și cardiomiopatie ischemică. La 7 ani de urmărire, subgrupul de pacienți cu BRS, clasă funcțională NYHA I și cardiomiopatie ischemică a arătat o tendință nesemnificativă către un risc mai scăzut de deces de orice cauză [risc relativ 0,66, 95% interval de încredere (CI) 0,30 – 1,42; P = 0,29]. Prin urmare, recomandările din prezent pentru CRT sunt aplicabile pentru toți pacienții cu clasă funcțională NYHA II-IV cu orice etiologie.

Trialurile *MUltisite STimulation In Cardiomyopathies* (MUSTIC),[256,257] *Multicenter Insync RAndomized Clinical Evaluation* (MIRACLE), *PAcing THerapies în Congestive Heart Failure* (PATH-CHF) I și II,[58,254,255,259] *COmparison of Medical therapy, PAcing aNd defibrillatION* (COMPANION),[260] și *CArdiac REsynchronization în Heart Failure* (CARE-HF)[39,261] au comparat efectul CRT vs. terapie medicamentoasă optimă la pacienții cu clasă funcțională NYHA III sau IV; în contrast, trialurile cele mai recente au comparat CRT-D cu ICD, pe lângă cea mai bună terapie medicală la pacienții cu clasă funcțională NYHA II.[37,40,262-266] Puține studii au comparat CRT-pacemaker (CRT-P) cu stimulare convențională.[190,267,268] Cele mai multe studii legate de CRT au specificat că FEVS trebuie să fie ≤35%, dar MADIT-CRT40 și *Resynchronization Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial* (RAFT)[37] au considerat o FEVS ≤30% și trialul *REsynchronization reVErses Remodelling în Systolic left vEntricular dysfunction* (REVERSE)[262] a specificat ≤40%. Relativ puțini pacienți cu FEVS între 35-40% au fost randomizați, dar o meta-analiză a datelor individuale ale participanților sugerează că nu există nicio diminuare a efectului CRT în acest grup.[33]

Nu toți pacienții răspund favorabil la CRT. Câteva caracteristici prezic reducerea volumului ventricular (revers remodelare) și ameliorarea morbidității și mortalității. Durata complexului QRS prezice răspunsul la CRT și a fost criteriul de includere în toate trialurile randomizate (pentru criteriile ECG pentru BRS și BRD, vezi *Supplementary Table 1*). Morfologia QRS a fost asociată cu un răspuns benefic la CRT. Câteva studii au arătat că pacienții cu morfologie BRS au șanse mai mari să răspundă favorabil, în timp ce există mai puțină certitudine în legătură cu pacientii cu morfologie non-BRS. Sipahi et al.[269,270] au realizat o meta-analiză în care au analizat 33 trialuri clinice

și au investigat efectul morfologiei QRS asupra CRT, dar numai patru (COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT și RAFT) au inclus rezultate legate de morfologia complexului QRS. Când au evaluat efectul CRT asupra evenimentelor clinice adverse compozite în 3349 de pacienți cu BRS inițial, au observat o reducere de 36% a riscului cu utilizarea CRT (risc relativ 0,64, 95% CI 0,52 – 0,77; P <0,00001). Cu toate acestea, un astfel de beneficiu nu a fost observat la pacienții cu tulburări de conducere non-BRS (risc relativ 0,97, 95% CI 0,82 – 1,15; P <0,75). Când analiza a fost limitată la trialurile fără ICD (CARE-HF și COMPANION), beneficiul CRT a fost încă observat doar la pacienții cu BRS (P <0,000001). Într-o meta-analiză care a exclus COMPANION și MADIT-CRT, BRS nu a fost găsit ca fiind un predictor pentru mortalitate, în contrast cu durata QRS.[266] Într-o importantă meta-analiză recentă a 5 RCTs (COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT, RAFT și REVERSE) care a inclus 6523 participanți (1766 cu morfologie non-LBBB a complexului QRS), CRT nu a fost asociată cu o reducere a decesului și/sau spitalizării secundare IC la pacienții cu morfologie non-BRS a complexului QRS (HR 0,99, 95% CI 0,82 – 1,2).[271] Deoarece pacienții au fost agregați în categoria non-BRS în aproape toate studiile și analizele post-hoc referitoare la efectul benefic al morfologiei QRS în CRT, nu este este posibil să se ofere o recomandare separată pentru CRT la pacienții cu tulburări difuze de conducere intraventriculară și BRD.[272-277] Pacienții cu BRD nu au beneficiu după CRT[278], mai puțin cei care prezintă la înregistrarea ECG un așa numit BRS mascat,[277] caracterizat de o undă R largă, uneori crestată în derivațiile DI și aVL, împreună cu o deviație axială stângă. Poziționarea individualizată a sondei VS este crucială pentru acești pacienți.

O importantă noțiune recentă este reprezentată de un posibil rol jucat de PR alungit la pacienții cu IC și morfologie non-BRS. Doar câteva studii unicentrice și două analize post-hoc a RCTs mari (COMPANION și MADIT-CRT) au indicat un potențial beneficiu al implantării CRT în acest subgrup de pacienți.[244,279,280] În MADIT-CRT, subgrupul de pacienți cu morfologie non-BRS care au avut PR prelungit au avut beneficiu după CRT-D, cu o reducere de 73% a riscului de IC sau deces și o reducere de 81% a riscului de mortalitate de orice cauză în comparație cu terapia cu ICD izolat.[279] În cazul pacienților cu morfologie non-BRS cu PR normal, CRT-D a fost asociat cu o tendință către un risc crescut de IC sau deces și cu o mortalitate de 2 ori mai mare comparativ cu terapia ICD, sugerând o interacțiune bidirecțională semnificativă. Cu toate acestea, datele sunt prea limitate pentru a oferi o recomandare.[279]

Rezultatele trialurilor MADIT-CRT, REVERSE și RAFT sugerează că în cazul tuturor pacienților cu BRS este probabil să existe un potențial beneficiu indiferent de durata QRS, și că nu poate fi identificat în mod clar niciun cut-off pentru durata QRS care să excludă pacienții care nu vor răspunde.[272,273,275] În contrast, orice beneficiu al CRT la pacienții cu morfologie non-BRS este evident mai ales la aceia cu o durată QRS ≥150 ms. Important, așa cum se arată în studiul pe termen lung MADIT-CRT și RAFT, beneficiul la pacienții cu QRS <150 ms a apărut mai târziu în timpul urmăririi.[265,273]

Trialul *Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy* (Echo-CRT) a sugerat un posibil efect dăunător al CRT la pacienții cu asincronie mecanică ecocardiografică inițială și durata QRS <130 ms.[264,281] Prin urmare, selecția pacienților eligibili pentru CRT bazată exclusiv pe utilizarea datelor imagistice cardiace este puternic descurajată la pacienții cu așa-numitul QRS „îngust" (adică <130 ms).

Date individuale ale pacientului reunite din trei studii CRT-D vs. ICD înrolând preponderent pacienți cu IC clasa NYHA II au arătat că femeile sunt mai predispuse să răspundă comparativ cu bărbații.[282] În meta-analiza *US Food and Drug Administration* a datelor la nivel de pacient, Zusterzeel et al.[283] au constatat că principala diferență a apărut la pacienții cu BRS și un QRS de 130-149 ms. În acest grup, femeile au avut o reducere cu 76% a riscului de IC sau deces [diferența absolută a CRT-D la ICD, 23% (HR 0,24, 95% CI 0,11 – 0,53; P <0,001)] și o reducere izolată a deceselor cu 76% [diferență absolută 9% (HR 0,24, 95% CI 0,06 – 0,89; P = 0,03)], în timp ce nu a existat niciun beneficiu semnificativ la bărbați pentru IC sau deces [diferență absolută 4% (HR 0,85, 95% CI 0,60 – 1,21; P = 0,38)] sau doar deces [diferență absolută 2% (HR 0,86, 95% CI 0,49 – 1,52; P = 0,60)]. O explicație posibilă pentru beneficiul crescut al CRT la femei a fost atribuită diferenței în ceea ce privește dimensiunea VS în funcție de sex, având în vedere că diferența în răspunsul la terapie dată de sexul pacientului dispare când durata QRS este normalizată la volumul telediastolic al VS.[284] Recent, modelarea computerizată a confirmat că diferența de dimensiune a VS în funcție de sex reprezintă o proporție semnificativă a diferenței duratei QRS în funcție de sex și a oferit o posibilă explicație mecanicistă pentru răspunsul diferit al pacienților la CRT în funcție de sex.[285,286] Simulările ce iau în considerare dimensiunea mai scăzută a VS în cazul sexului feminin

prezic un prag al duratei QRS pentru femei cu 9-13 ms mai mic. Asa cum este și în cazul altor parametri ECG (de exemplu durata QT și QT corectat) ar fi de așteptat ca durara QRS să reflecte, de asemenea, diferența între sexe.

Criteriile ECG pentru tulburările de conducere intraventriculară, BRS și non-BRS nu au fost definite și raportate în mod consecvent în niciunul dintre studiile anterioare referitoare la CRT.[287,288] În mod similar, modalitatea de măsurare a QRS (automat sau manual și aparat de înregistrare ECG) nu a fost raportată în studiile CRT. Cu toate acestea, selecția criteriilor ECG pare să influențeze endpoint-urile finale puternice.[287-290] În mod similar, modalitatea de înregistrare și producătorul aparatului ECG au demonstrat că ar putea afecta durata QRS măsurată automat.

În cele din urmă, CRT este luată în considerare la pacienții cu tratament medical optim (TMO), inclusiv beta-blocante, inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor de angiotensină și antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi. Cu toate acestea, un studiu ridică întrebarea momentului pentru CRT, deoarece eficacitatea tratamentului medical poate fi limitată la pacienții cu BRS, sugerând luarea în considerare mai devreme a CRT.[291] În plus, în timp ce practica clinică de zi cu zi susține utilizarea sacubitril/valsartan, ivabradină și inhibitori de co-transportator de sodiu – glucoză 2, trebuie subliniat că în studiile de reper care au documentat eficacitatea acestor medicamente, foarte puțini pacienți au avut o indicație pentru CRT. Astfel, nu există date solide care să susțină utilizarea obligatorie a acestor medicamente înainte de a lua în considerare CRT.[292-295]

Recomandări pentru terapia de resincronizare cardiacă la pacienții în ritm sinusal

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Morfologie a complexului QRS de BRS		
Implantul de CRT este recomandat pacienților cu IC și în ritm sinusal simptomatici cu FEVS ≤35%, cu durată QRS ≥150 ms și morfologie de BRS, în ciuda OMT, pentru ameliorarea simptomelor și reducerea morbidității și mortalității.[37,39,40,254-266,283,284]	I	A
Implantul de CRT ar trebui considerat în cazul pacienților cu IC și în ritm sinusal simptomatici cu FEVS ≤35%, cu durată QRS între 130-149 ms și morfologie de BRS, în ciuda OMT, pentru ameliorarea simptomelor și reducerea morbidității și mortalității.[37,39,40,254-266,283,284]	IIa	B
Implantul de CRT ar trebui considerat în cazul pacienților cu IC și în ritm sinusal simptomatici cu FEVS ≤35%, cu durată QRS ≥150 ms și fără morfologie de BRS, în ciuda OMT, pentru ameliorarea simptomelor și reducerea morbidității și mortalității.[37,39,40,254-266,283,284]	IIa	B
Implantul de CRT ar trebui considerat în cazul pacienților cu IC și în ritm sinusal simptomatici cu FEVS ≤35%, cu durată QRS între 130-149 ms și fără morfologie de BRS, în ciuda OMT, pentru ameliorarea simptomelor și reducerea morbidității și mortalității.[273-278,281]	IIb	B
Durata complexului QRS		
Implantul de CRT nu este indicat la pacienții cu IC și cu durata QRS <130 ms fără indicație pentru stimulare RV.[264,282]	III	A

CRT = terapie de resincronizare cardiacă; BRS = bloc de ramură stângă; IC = insuficiență cardiacă; OMT = tratament medicamentos optim; RV = ventricul drept
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivelul dovezilor.

6.3 Pacienții aflați în fibrilație atrială

Această secțiune ia în considerare indicațiile pentru CRT la pacienții cu FiA permanentă sau FiA persistentă nepotriviți pentru ablația FiA sau după ablația FiA nereușită. S-a raportat că ablația FiA ameliorează FEVS și reduce rata de spitalizare secundară IC la pacienții selectați. Mai exact, ablația FiA este recomandată pentru a inversa disfuncția VS la pacienții cu FiA când cardiomiopatia indusă de tahicardie este foarte probabilă, indiferent de simptome.[296] Prin urmare, CRT trebuie luată în considerare la acei pacienți cu FiA persistentă și IC-FER când ablația FiA nu poate fi efectuată sau este refuzată de către pacient. În ceea ce privește indicațiile pentru terapia de control al ratei și în special pentru ablația NAV, consultați Ghidurile ESC pentru gestionarea FiA.[296]

6.3.1 Pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă care sunt candidați pentru terapie de resincronizare cardiacă

Un factor determinant major al succesului CRT este stimularea biventriculară eficientă. Un aspect particular al pacienților cu FiA este că ritmul cu frecvență ventriculară rapidă și neregularitatea FiA poate interfera cu livrarea de stimulare biventriculară adecvată. FiA poate reduce rata de captură biventriculară eficientă prin generarea bătăilor spontane, de fuziune sau pseudo-fuziune. Nu se atinge o rată mare de stimulare biventriculară la două treimi dintre pacienții cu FiA persistentă sau permanentă.[297]

Datele din registre mari arată că pacienții cu FiA cărora li se efectuează CRT au un risc crescut de mortalitate chiar și după ajustarea pentru mai multe variabile clinice.[297-299] La majoritatea pacienților cu FiA

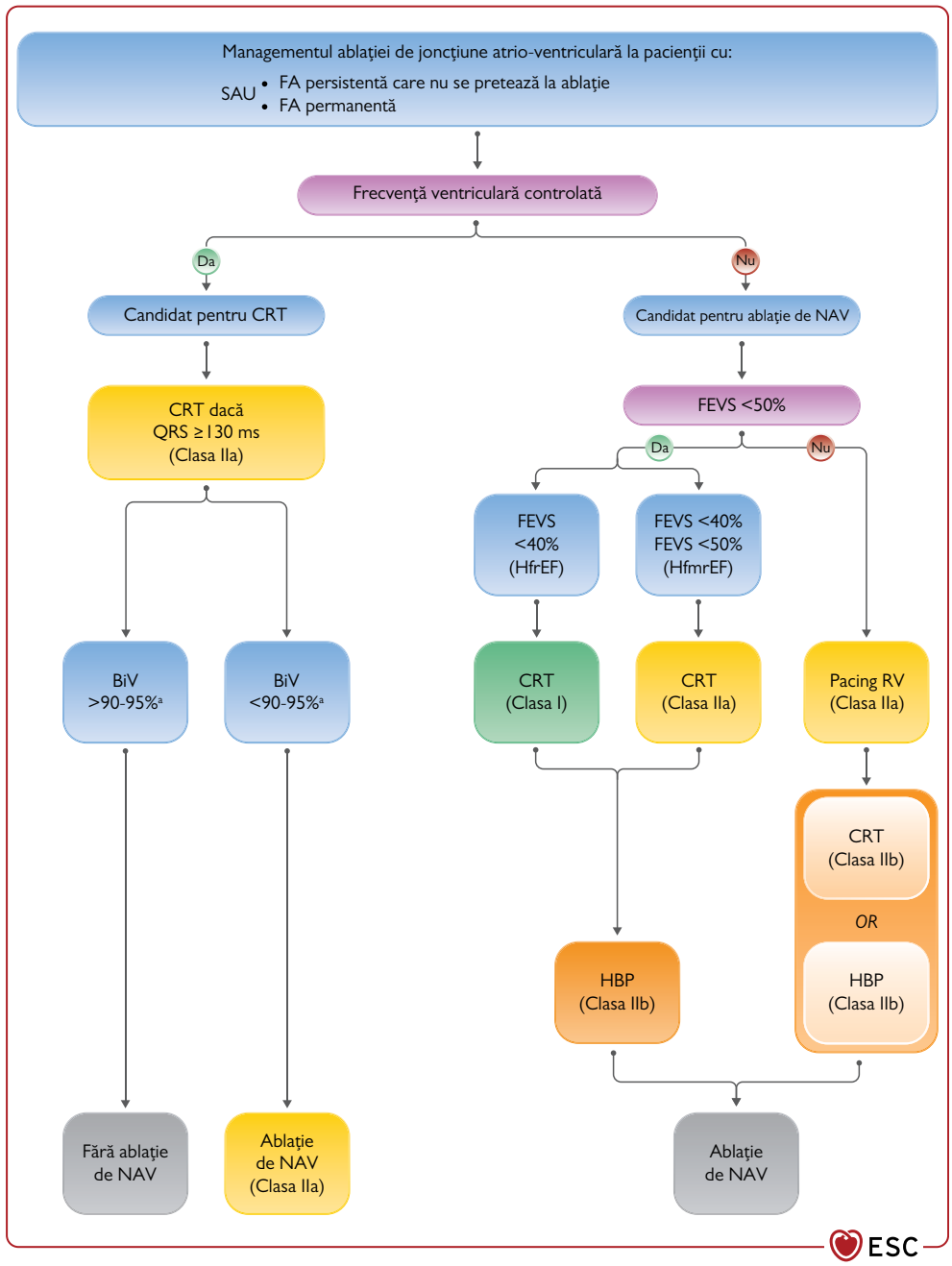

Figura 9. Indicația pentru ablația joncțiunii atrioventriculare la pacienții cu fibrilație atrială permanentă simptomatică sau fibrilație atrială persistentă inadecvată care nu se pretează pentru ablație. AF = fibrilație atrială; BiV = biventricular; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; ESC = Societatea Europeană de Cardiologie; HBP = pacing Hissianș HFmrEF = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă; HFrEF = insuficienta cardiaca cu fractie de ejectie redusă; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; RV = ventricul drept.
[a]Datorită unuirăspuns ventricular rapid. Notă: cifra se bazează pe recomandările din Ghidurile ESC privind FA.

cu conducere AV intactă, o livrare adecvată de stimulare biventriculară poate fi realizată numai prin ablația NAV.[300-302] Un substudiu al trialului RAFT300 a fost incapabil să arate beneficiul CRT fără ablația NAV în ceea ce privește obiectivul final combinat de deces sau spitalizare pentru IC; în special, doar 47% dintre pacienți au avut o captură biventriculară >90%. Decizia de a efectua ablația NAV este încă o chestiune de dezbatere, dar majoritatea studiilor au arătat îmbunătățiri ale funcției VS, capacității funcționale, capacității de exercițiu și supraviețuirii (cu aceeași amploare ca în cazul pacienților în RS).[301] Gasparini et al.[302] au comparat mortalitatea totală a 443 de pacienți cu FiA care au primit ablație NAV (n = 443) și a 895 de pacienți cu FiA care au primit medicamente care încetinesc frecvența cardiacă cu mortalitatea a 6046 de pacienți

care erau în RS. Supraviețuirea pe termen lung după CRT printre pacienții cu ablația FiA și NAV a fost similară cu cea observată în rândul pacienților în RS (HR 0,93); mortalitatea a fost mai mare la pacienții cu FiA tratați cu medicamente care încetinesc rata (HR 1,52). Cele mai frecvente medicamente utilizate în FiA pentru controlul ratei sunt beta-blocantele; deși sunt sigure chiar și în contextul FiA și IC-FER, ele nu au neapărat același beneficiu ca în cazul pacienților în RS[303] și balanța risc-beneficiu este influențată de alte comorbidități cardiovasculare.[304,305] Într-un review sistematic și o meta-analiză,[306] ablația NAV, în comparație cu lipsa ablației NAV a redus mortalitatea cu 37% și a redus rata de non-răspuns cu 59% la pacienții cu stimulare biventriculară <90%, dar nu a prezentat niciun beneficiu la cei cu stimulare biventriculară ≥90%. În mod similar, Tolosana et al. au observat aceeași rată de răspuns (definit ca o scădere cu ≥10% a volumului telesistolic) la pacienții cu FiA care au primit ablația NAV sau medicamente pentru încetinirea frecvenței și pacienții în RS care au avut stimulare biventriculară adecvată (97, 94 și, respectiv, 97%).[307] Important, ablația NAV nu a îmbunătățit supraviețuirea pacienților cu FiA tratați cu CRT în comparație cu cei tratați cu medicamente care încetinesc frecvența cardiacă atunci când s-a realizat o stimulare biventriculară adecvată fie cu ablație (97%) sau cu medicamente (94%).[308]

În concluzie, în ciuda dovezilor slabe din cauza lipsei de studii mari, randomizate, opinia predominantă a experților este în favoarea utilizării CRT la pacienții cu FiA permanentă și clasă NYHA III și IV cu aceleași indicații ca pentru pacienții în RS, cu condiția ca ablația NAV să fie adaugată la acei pacienți cu captură biventriculară incompletă (<90-95%) secundară FiA (*Figura 9*). Cu toate acestea, există și alte cauze pentru stimularea biventriculară incompletă, cum ar fi bătăile ventriculare premature frecvente, care ar putea necesita tratament (cu medicamente sau ablație) înainte de a lua în considerare ablația NAV. Important, evaluarea procentului de stimulare biventriculară este realizată în principal de procentajul de stimulare biventriculară înregistrată în memoria dispozitivului, care nu reflectă exact rata captării biventriculare efective. Monitorizare Holter poate ajuta la evaluarea procentului real de captură biventriculară.[309,310] A fost dezvoltat un nou algoritm care poate evalua continuu stimularea biventriculară eficientă.[311]

Pentru pacienții cu FiA permanentă, nu există date care să susțină diferența în magnitudinea răspunsului la CRT în funcție de morfologia QRS sau a cut-off-ului duratei QRS de 150 ms.

Este important să ne amintim că sunt disponibile date limitate pentru pacienții din clasa NYHA II.

6.3.2 Pacienții cu frecvență cardiacă necontrolată care sunt candidați pentru ablația joncțiunii atrioventriculare (indiferent de durata QRS)

Ablația NAV ar trebui luată în considerare pentru a controla frecvența cardiacă la pacienții care nu răspund sau sunt intoleranți la terapia intensivă de control a frecvenței și ritmului sau care nu sunt eligibili pentru ablația FiA, acceptând că acești pacienți vor deveni dependenți de stimulatorul cardiac.[296] Mai exact, ablația NAV combinată cu CRT poate fi preferată ablației FiA în cazul pacienților sever simptomatici cu FiA permanentă și cel puțin o spitalizare pentru IC.[296]

Ablația NAV și stimularea permanentă din apexul VD oferă controlul și regularizarea ratei de răspuns ventricular în FiA foarte eficient și îmbunătățește simptomele la pacienții selectați.[192] Un studiu de amploare cu un grup de control cu scor de propensiune potrivit[194] a arătat o reducere cu 53% a mortalității totale la pacienții care au suferit ablația NAV comparativ cu cei tratați cu terapie farmacologică pentru controlul frecvenței. O indicație de clasă IIa este furnizată în Ghidul ESC pentru FiA din 2020.[296]

Cu toate acestea, dezavantajul stimulării VD este că induce asincronia VS la ~50% dintre pacienți,[312] și că aceasta poate duce la agravarea simptomelor de IC într-o minoritate de pacienți. La majoritatea pacienților, ablația NAV îmbunătățește FEVS chiar și cu stimularea VD apicală (RVA) datorită ameliorării disfuncției VS indusă de tahicardie, care există de obicei la acești pacienți. CRT poate preveni asincronia VS indusă de stimularea VD. Trialul multicentric, randomizat, prospectiv *Ablate and Pace în Atrial Fibrillation* (APAF) a inclus 186 de pacienți la care a fost implantat un dispozitiv de stimulare CRT sau VD, urmat de ablația NAV. Pe parcursul unei urmăriri mediane de 20 de luni, CRT a redus semnificativ cu 63% obiectivul principal compus al decesului din cauza IC, spitalizării din cauza IC sau agravarea IC. Beneficiile CRT au fost similare la pacienții cu FE ≤35%, clasă NYHA ≥ III și durată QRS ≥120 ms, și la ceilalți pacienți cu FE >35% sau clasă NYHA < III sau QRS îngust. Comparativ cu grupul cu stimulare VD, responderii au crescut de la 63% la 83% (P = 0,003).[314] O meta-analiză a 696 de pacienți din cinci trialuri a arătat o reducere cu 62% a spitalizărilor pentru IC și o îmbunătățire modestă a FEVS comparativ cu stimularea VD, dar nu și a testu-

lui de mers de 6 minute sau a calității vieții evaluată prin mediile obținute la chestionarul Minnesota Living with Heart Failure.[315] În RCT APAF-CRT, 102 pacienți vârstnici (vârstă medie 72 ani) cu FiA permanentă, un QRS îngust (≤110 ms) și cel puțin o spitalizare pentru IC în anul precedent au fost randomizați la ablația NAV și CRT sau la terapia farmacologică de control a frecvenței.[195] După o perioadă medie de urmărire de 16 luni, rezultatul primar compozit al decesului prin IC, spitalizării din cauza IC sau agravarea IC a apărut la 10 pacienți (20%) în brațul de ablație (NAV) plus CRT și la 20 de pacienți (38%) din brațul de control al ratei cu medicamente (HR 0,38; P = 0,013). Rezultatele au fost determinate în principal de o reducere a spitalizării pentru IC. HR a fost 0,18 (P = 0,01) la pacienții cu FEVS ≤35% și 0,62 (P = 0,36) la cei cu FEVS >35%. În plus, pacienții supuși ablației NAV și CRT au avut o reducere cu 36% a simptomelor specifice și limitărilor fizice determinate de FiA la 1 an de urmărire (P = 0,004). In contrast cu obiectivul principal compozit, cele mai mari îmbunătățiri simptomatice au fost observate la pacienții cu FEVS >35% (P = 0,0003).

În concluzie, există dovezi din studiile randomizate cu privire la un beneficiu suplimentar al efectuării CRT la pacienții cu FE redusă, care sunt candidați pentru ablația NAV pentru controlul ratei, pentru reducerea spitalizării și îmbunătățirea calității vieții. Există dovezi că CRT este superioară stimulării VD în ameliorarea simptomelor, dar nu și a mortalității și spitalizării la pacienții cu funcție sistolică ușor redusă (*Figura 9*).

Recomandări pentru terapia de resincronizare cardiacă la pacienții cu fibrilație atrială persistentă sau permanentă

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
1. Pacienții cu IC și FA permanentă care sunt candidați pentru CRT:		
1A. Implantul de CRT trebuie luat în considerare pentru pacienții cu IC clasa NYHA III sau IV și FEVS ≤35% în ciuda OMT, dacă sunt în FA și cu complex QRS ≥130 ms, cu condiția să existe o strategie pentru a asigura stimularea biventriculară, pentru a îmbunătăți simptomele și a reduce morbiditatea și mortalitatea.[302,306,307,322]	IIa	C
1B. Ablația NAV trebuie efectuată în cazul stimulării biventriculare ineficiente (procent de pacing <90-95%) datorate conducerii FA.[297-302]	IIa	B
2. Pacienții cu FA simptomatică și frecvență cardiacă necontrolată care sunt candidați pentru ablația de NAV (indiferent de durata QRS):		
2A. Implantul de CRT este recomandat la pacienții cu HFrEF.[196,197,306,308]	I	B
2B. La pacienții cu HFmrEF ar trebui luată în considerare stimularea RV standard, în detrimentul implantului de CRT.	IIa	C
2C. Stimularea RV ar trebui luată în considerare la pacienții cu HFpEF.[188,196,323]	IIa	B
2D. Implantul de CRT poate fi luat în considerare la pacienții cu HFpEF.	IIb	C

CRT = terapie de resincronizare cardiacă; BRS = bloc de ramură stângă; IC = insuficiență cardiacă; OMT- tratament medicamentos optim; RV = ventricul drept; NAV = nod atrioventricular; FA = fibrilație atrială; HFrEF = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă (<40%); HFmrEF = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție ușor redusă (40-49%); HFpEF = insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată (≥50%) conform Ghidurilor ESC HF 2021; NYHA = Asociația Cardiologilor din New York;
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivelul dovezilor.

6.3.3 Modalități noi pentru CRT în curs de dezvoltare: rolul stimulării sistemului de conducere

HBP, singură sau în asociere cu stimularea sinusului coronarian, este o tehnică nouă promițătoare pentru livrarea CRT, utilă la pacienții cu FiA supuși ablației NAV.[198,199,316-318] Utilizarea CRT neconvențională cu stimularea HBP a sinusului coronar (așa-numitul „CRT optimizat pentru His") sau stimularea zonei ramurii stângi, în comparație cu CRT convențional, poate realiza un QRS mai îngust cu o morfologie a axei „cvasi-normală", ameliorarea ecocardiografică a indicilor resincronizării mecanice și un rezultat clinic mai bun pe termen scurt.[319-321] În general, beneficiul potențial al HBP depinde de capacitatea de a obține un complex QRS îngust care este similar cu complexul QRS nativ, mai degrabă decât efectul pe FEVS. Adoptarea pe scară largă a acestei tehnici se bazează pe validarea ulterioară a eficacității sale în RCTs mari și îmbunătățirea designului potențial, instrumentelor de livrare și dispozitivelor (a se vedea *secțiunea 7*)

6.4 Pacienții cu stimulator cardiac convențional sau defibrilator cardiac implantabil care au nevoie de upgrade la terapie de resincronizare cardiacă

Mai multe studii au demonstrat efectul nociv al stimulării cronice a VD în raport cu un risc crescut de simptome de IC sau spitalizări, care poate fi redus prin programare pentru a maximiza conducerea intrinsecă sau împiedicată de CRT.[148,183,190,324] Anterior, beneficiul upgrade-ului la CRT a fost investigat numai prin studii și registre observaționale controlate,[325-339] comparând în principal upgrade-ul cu CRT *de novo;* în studiile anterioare, mici, observaționale pre- vs. post-CRT;[340-346] și în trialurile crossover,[347-350] oferind doar date limitate privind rezultatele clinice.

Bazat pe o meta-analiză recentă a studiilor observaționale, în principal monocentrice,[351] răspunsul eco-

cardiografic și funcțional, cât și riscul de deces sau de evenimente secundare IC au fost similare la pacienți după CRT de novo vs. upgrade la CRT; cu toate acestea, în analizele anterioare de subgrup din studii mari, randomizate, prospective, cum ar fi RAFT,[37] beneficiul pe morbiditate sau mortalitate nu a fost confirmat.

Rezultatele clinice sunt influențate și de caracteristicile clinice ale pacienților trimiși pentru upgrade la CRT. Pe baza datelor de la European CRT Survey II,[352] un registru cu volum mare, și caracteristicilor clinice din studiile anterioare,[351] pacienții trimiși pentru un upgrade la CRT diferă de pacienții trimiși pentru implantare de novo de CRT: sunt mai în vârstă (chiar în comparație cu cei din RCTs), în principal bărbați și au mai multe comorbidități, cum ar fi FiA, boală cardiacă ischemică, anemie și insuficiență renală.

În medie, numărul de proceduri de upgrade ajunge la 23% din totalul de implanturi CRT, 60% de la un dispozitiv convențional și 40% de la un ICD[352] în țările ESC, care prezintă diferențe regionale semnificative în ceea ce privește tipul de dispozitiv implantat, cum ar fi CRT-P sau CRT-D.[352,353]

În ceea ce privește complicațiile legate de procedură, mai multe studii au descris o povară mai mare în timpul procedurilor de upgrade, variind de la 6,8% până la 20,9% comparativ cu implantările *de novo*.[339,354] Acest lucru nu a fost confirmat într-o analiză recentă a datelor de registru, în care upgrade-urile au avut rate de complicații similare cu implanturile *de novo*.[352] Mai ales că 82% dintre aceste proceduri au fost efectuate în centre cu volum mare. Cu toate acestea, datele privind ratele de infecție pe termen lung sau revizuirile sondelor după upgrade-ul la CRT sunt rare.[354,355]

Primul studiu prospectiv, randomizat, BUDAPEST CRT este încă în desfășurare, dar poate clarifica aceste întrebări.[356]

Recomandare pentru trecerea de la stimularea ventriculară dreaptă la terapia de resincronizare cardiacă

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Pacienții cărora li s-au implantat un stimulator cardiac convențional sau un ICD și care ulterior dezvoltă IC simptomatică cu FEVS ≤35% în ciuda OMT și care au o proporție semnificativă de stimulare RV, ar trebui luați în considerare pentru upgrade la CRT.	IIa	B

CRT = terapie de resincronizare cardiacă; ICD = defibrilator implantabil; IC = insuficiență cardiacă; OMT = tratament medicamentos optim; RV = ventricul drept
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivelul dovezilor.

6.5 Stimularea la pacienții cu fracție de ejecție a ventriculului stâng redusă și indicație convențională pentru stimulare antibradicardică

Trei studii randomizate au demonstrat superioritatea stimulării biventriculare față de stimularea VD la pacienții cu disfuncție sistolică moderată până la severă care au necesitat stimulare antibradicardică pentru a îmbunătăți calitatea vieții, clasa NYHA și răspunsul ecocardiografic.[190,357,358] În studiul stimularea Biventriculară versus VD la pacienții cu bloc AV (BLOCK HF), 691 de pacienți cu boală NAV și o indicație pentru stimulator cardiac cu o FE ușor redusă (<50% după criteriile de includere, cu o valoare medie de 42,9% în grupul pacienților cu stimulator cardiac) au fost randomizați la stimulare biventriculară sau stimulare VD, cu sau fără ICD și urmăriți în medie 37 de luni.[190] Obiectivul principal (compus din creșterea volumului telesistolic al VS ≥15%, evenimentele secundare IC sau mortalitatea) a fost semnificativ îmbunătățit la pacienții cu CRT. Răspunsul CRT este mare printre pacienții cu disfuncție sistolică și stimulare frecventă așteptată a VD. Pe baza *MOde Selection Trial în Sinus-Node Dysfunction* (MOST),[183] stimularea VD de cel puțin 40% este asociată cu un risc crescut de spitalizare secundară IC sau FiA.

Pentru pacienții cu FE normală sau conservată, date despre beneficiul CRT sunt conflictuale în ceea ce privește spitalizarea și nu a fost demonstrat niciun beneficiu privind mortalitatea.[166,268,323,359] Cu toate acestea, remodelarea adversă cauzată de stimularea VD a fost prevenită prin stimularea biventriculară, în special în timpul urmăririi pe termen lung.[323,359,360] Un studiu unicentric a arătat că stimularea VD >20% a fost asociată cu remodelarea dăunătoare a VS la pacienții cu BAV și FEVS conservată.[188] De asemenea, fragilitatea ar trebui să fie luată în considerare în luarea deciziei cu privire la implantarea CRT, din cauza costurilor mai mari și a ratei mari de complicații ale acestei proceduri.

Recomandare în cazul pacientilor cu insuficiență cardiacă si bloc atrioventricular

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Implantul de CRT mai degrabă decât stimularea RV este recomandată pentru pacienții cu HFrEF (<40%), indiferent de clasa NYHA, care au indicație pentru stimulare ventriculară și BAV de grad înalt pentru a reduce morbiditatea. Aceasta include pacienții cu FA.	I	A

CRT = terapie de resincronizare cardiacă; IC = insuficiență cardiacă; OMT = tratament medicamentos optim; BAV = bloc atrio-ventricular; FA = fibrilație atrială; HFrEF = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă (<40%) conform Ghidurilor ESC HF 2021; NYHA = Asociația Cardiologilor din New York.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivelul dovezilor.

6.6 Beneficiul adăugării defibrilatorului cardiac implantabil la pacienții cu indicație pentru terapie de resincronizare cardiacă

Beneficiul pe mortalitate al CRT-D față de CRT-P este încă neclar, în mare parte pentru că nu au fost concepute RCTs cap la cap pentru a compara aceste două terapii. În timp ce CRT-D poate îmbunătăți și mai mult supraviețuirea comparativ cu CRT-P prin reducerea morții aritmice, adaugă și riscuri specifice ICD, cum ar fi disfuncția sondei și șocuri inadecvate, precum și costurile.

COMPANION este singurul studiu care a randomizat pacienții la CRT-P sau CRT-D, dar a fost conceput pentru a evalua efectele CRT comparativ cu TMO.[260] În mod esențial, nu a fost conceput pentru a compara CRT-D și CRT-P. CRT-P a fost asociată cu un nivel marginal nesemnificativ de reducere a riscului de mortalitate de orice cauză (HR 0,76, 95% CI 0,58 – 1,01; P = 0,06), în timp ce CRT-D a fost asociată cu o reducere semnificativă a riscului de 36% (HR 0,64, 95% CI 0,48 – 0,86; P = 0,004). Analiza cauzei specifice de mortalitate a arătat că MSC a fost semnificativ redusă de CRT-D (HR 0,44, 95% CI 0,23 – 0,86; P = 0,02), dar nu și de CRT-P (HR 1,21, 95% CI 0,7 – 2,07; P = 0,50).[363]

Cu toate acestea, studiul de extensie CARE-HF a demonstrat că CRT-P singură a redus riscul de moarte subită cu 5,6%.[261] În conformitate cu aceste constatări, analizele de subgrup din RCTs în IC ușoară au găsit în mod constant o reducere a aritmiilor ventriculare cu CRT.[364-368] Aceste efecte au fost observate în special printre responderii CRT, sugerând că reducerea riscului de MSC este legată de amploarea revers remodelării VS cu CRT.

Meta-analizele au tras concluzii diferite în acest sens. În studiul lui Al-Majed et al.,[369] beneficiul pe supraviețuire al CRT a fost în mare măsură determinată de o reducere a mortalității cauzată de IC, dar MSC nu a fost redusă. Lam et al.[370] au arătat că CRT-D a redus semnificativ mortalitatea comparativ cu terapia medicamentoasă administrată singură [odds ratio (OR) 0,57, 95% CI 0,40 – 0,80] sau cu CRT-P (OR 0,85, 95% CI 0,60 – 1,22). Cu toate acestea, mai recent, o meta-analiză a 13 studii randomizate care au inclus >12 000 de pacienți au constatat că CRT-D a redus mortalitatea totală cu 19% (95% CI 1 – 33%, neajustat) comparativ cu CRT-P.[275]

Câteva studii recente observaționale mari au evidențiat importanța etiologiei IC în evaluarea beneficiilor potențiale ale CRT-D față de CRT-P.[371-373] CRT-D a fost asociată cu un risc semnificativ de reducere a mortalității de toate cauzele comparativ cu CRT-P la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Pe de altă parte, această diferență nu a fost găsită la pacienții cu cardiomiopatie non-ischemică.

Aceste constatări sunt în concordanță cu rezultatele din studiul DANISH, care a desemnat 1116 pacienți cu IC și cardiomiopatie non-ischemică să primească fie un ICD în prevenție primară, fie numai îngrijire clinică obișnuită.[374] În ambele grupuri, 58% dintre pacienți aveau de asemenea CRT. Analiza de subgrup a arătat că CRT-D nu a fost superioară CRT-P în reducerea rezultatului primar al mortalității de toate cauzele (HR 0,91, 95% CI 0,64 – 1,29; P = 0,59) după o perioadă medie de urmărire de 67,6 luni. Cu toate acestea, într-un registru multicentric mare de >50 000 de pacienți, CRT-D a fost asociată cu o mortalitate observată semnificativ mai mică.[375] Rezultate similare au fost găsite într-o cohortă recentă cu propensitate potrivită, unde CRT-D a fost asociată cu o mortalitate de orice cauză semnificativ mai mică decât CRT-P la pacienții cu etiologie ischemică și la pacienții cu IC non-ischemică sub 75 de ani.[376] În plus, studiul de cohortă CeRtiTuDe[377] a arătat o supraviețuire mai bună cu CRT-D vs. CRT-P, în principal datorită unei reduceri a non-MSC. Într-un registru italian multicentric despre CRT, singurul predictor independent de mortalitate a fost lipsa unui ICD.[378] Întrucât aceste studii sunt limitate de design-ul lor observațional, informații noi importante cu privire la problema CRT-D vs. CRT-P este de așteptat să provină dintr-un studiu randomizat în curs de desfășurare, *Re-evaluation of Optimal Re-synchronisation Therapy în Patients with Chronic Heart Failure* (RESET-CRT; ClinicalTrials.govIdentifier NCT03494933).

În concluzie, studiile prospective randomizate lipsesc, iar datele disponibile sunt insuficiente pentru a demonstra cu fermitate o superioritate a CRT-D față de CRT-P. Cu toate acestea, este important să se ia în considerare că studiile despre CRT în IC ușoară au inclus aproape exclusiv pacienți cu ICD,[37,49,262] și acest beneficiu pe supraviețuire al CRT fără un ICD este incert în acest grup particular. În plus, datele observaționale indică beneficii semnificative pe supraviețuire ale CRT-D față de CRT-P la pacienții cu cardiomiopatie ischemică, în timp ce nu s-a demonstrat niciun beneficiu clar la cei cu cardiomiopatie non-ischemică.

Puterea predictivă suplimentară în ceea ce privește riscul de apariție a aritmiei ventriculare poate fi derivată din caracterizarea cicatricei la captartea cu contrast ghidată prin CMR[379,380] Când discutăm despre alegerea între CRT-D și CRT-P, este deosebit de important să se ia în considerare predictorii generali ai eficacității ICD, cum ar fi vârsta și comorbiditățile asociate cu un risc de mortalitate care concurează cu moartea subită aritmică. Astfel, adăugarea ICD la CRT ar trebui luată în considerare mai ales la pacienții tineri cu un prognostic bun de supraviețuire, etiologie ischemică și un profil favorabil de comorbiditate sau prezența fibrozei miocardice (*Figura 10*). În plus, beneficiul ICD este guvernat de echilibrul dintre riscul de MSC și riscul de deces din alte cauze, precum și comorbidități. În general, rata de moarte aritmică subită în prevenția primară pare să fie în scădere (1%/an).

Din cauza complexității problemei și a lipsei de dovezi clare, este deosebit de important ca alegerea între CRT-P și CRT-D să fie ghidată de un proces de luare a deciziilor în comun între pacienți și clinicieni, luând în considerare atât datele medicale, cât și valorile pacientului.

Recomandări pentru adăugarea unui defibrilator la terapia de resincronizare cardiacă

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
La pacienții care sunt candidați pentru un ICD și care au indicație CRT, se recomandă implantarea unui CRT-D.	I	A
La pacienții care sunt candidați pentru CRT, implantarea unui CRT-D ar trebui luată în considerare după evaluarea individuală a riscului și acordului comun.	IIa	B

CRT = terapie de resincronizare cardiacă; ICD = defibrilator implantabil; IC = insuficiență cardiacă; OMT = tratament medicamentos optim; RV = ventricul drept
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivelul dovezilor.

6.7 Factorii care influențează eficacitatea terapiei de resincronizare cardiacă: rolul tehnicilor imagistice

Rolul imagisticii cardiace în selecția pacienților cu IC pentru CRT a fost evaluată mai ales în analizele observaționale. Disincronismul cardiac,[384-386] cicatricea miocardică[387,388] și situsul VS cu activarea cea mai întârziată în relație cu poziția sondei VS[389,390] au fost asociate cu răspunsul la CRT. FEVS este singurul parametru inclus în ghiduri pentru selecția pacienților pentru CRT și este cheia pentru a defini tipul de IC (<40%, IC-FER; 4049%, IC-FEUR; și ≥50%, IC-FEP).[242] Ecocardiografia este tehnica imagistică de primă alegere pentru evaluarea FEVS. Cu toate acestea, atunci când contrastul intravenos nu este disponibil și fereastra acustică nu permite evaluarea cu precizie a FEVS, CMR sau imagistica nucleară ar trebui luate în considerare.[242] Imagistica tip strain (pe baza ecocardiografiei sau CMR) folosită la cuantificarea funcției sistolice a VS a prezentat valoare prognostică incrementală în IC și permite evaluarea dissincroniei mecanice a VS.[384,391-393] CMR cu tehnici LGE (care arată prezența cicatricei miocardice) oferă cea mai bună rezoluție pentru a diferenția cardiomiopatia ischemică și cardiomiopatia non-ischemică.[394] Localizarea (posterolaterală) și extinderea (transmurală vs. netransmurală și procent din masa VS) de LGE pe CMR sau cu tehnicile nucleare a fost asociată cu beneficiul după CRT.[380,387,395,396] Insuficiența mitrală severă,[397] lipsa semnificativă a dissincroniei electromecanice a VS[384,385,392] și disfuncția sistolică a VD[398] au fost asociate cu mai puține îmbunătățiri ale simptomelor și cu o supraviețuire redusă după CRT. Au fost testate mai multe tehnici imagistice pentru a evalua dissincronia mecanică a VS, dar cele mai multe măsurători ale dissincroniei VS nu au fost testate în studii randomizate care să includă pacienți cu IC-FER și QRS larg.[399] Prezența septal flash și a rocking-ului apical,[400] a diferențelor de timp pe baza deformării radiale și modelelor de deformare longitudinală regională,[384,392,401-403] mapping-ul ECG neinvaziv și invaziv[385,404] și cardiografia vectorială[405] au fost propuse ca tehnici noi pentru a prezice răspunsul la CRT. Mai mult, activitatea miocardului VS evaluată prin ecocardiografie speckle-tracking a fost asociată cu supraviețuirea la beneficiarii CRT.[406] Venografia sinusului coronar este de obicei efectuată pentru a detecta o venă coronară adecvată în care să se desfășoare o sondă VS. Studiile randomizate nu au demonstrat în mod sistematic că ghidarea implantării sondei VS bazată pe imagistică (evaluarea cicatricei miocardice sau a situsului cu cea mai întârziată activare) este superioară practicii standard.[389,390,407,408] Experiența inițială în utilizarea inteligenței artificiale pentru a combina parametri clinici, electrici și imagistici pentru a defini fenotipurile pacienților care vor beneficia de CRT este promițătoare, dar sunt necesare mai multe date.[409]

Regurgitarea mitrală semnificativă (moderată până la severă și severă) este frecventă în rândul candidaților pentru CRT și s-a demonstrat că afectează supraviețuirea pe termen lung, precum și răspunsul la terapie.[406,410] CRT poate îmbunătăți regurgitarea mitrală în până la 40% din pacienți.[406] Cu toate acestea, la 60% dintre pacienți, insuficiența mitrală semnificativă nu este corectată și, la urmărirea pe termen lung, progresia bolii de bază poate duce la deteriorarea

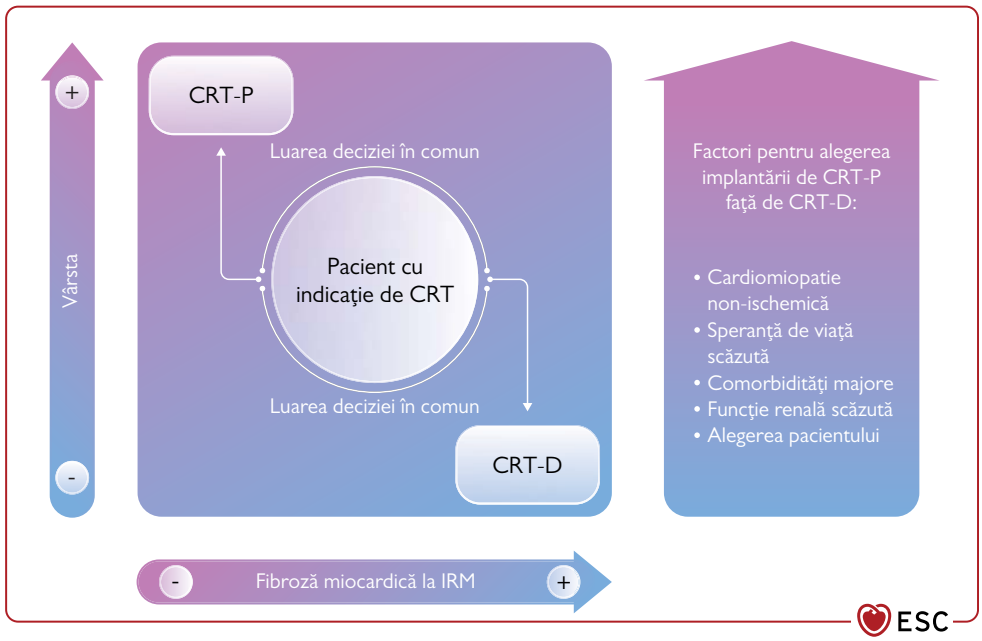

Figura 10. Caracteristicile clinice ale pacientului și preferințele acestuia care trebuiesc luate în considerare pentru luarea deciziilor la momentul implantului stimulatorului cardiac/terapiei de resincronizare cardiac sau implantul de defibrilator.
CRT-P = terapie de resincronizare cardiacă; CRT-D = defibrilator cu terapie de resincronizare cardiacă; IRM = rezonanță magnetică cardiovasculară.

suplimentară a funcției valvei mitrale și la un prognostic prost. Repararea transcateter a valvei mitrale pe toată suprafața a demonstrat în registre că îmbunătățește răspunsul la CRT.[411-414] Cu toate acestea, rezultatele din RCTs recente care au inclus pacienți cu insuficiență mitrală secundară severă simptomatică, în ciuda terapiei medicale optime (inclusiv CRT atunci când este indicată) nu au demonstrat în mod constant un beneficiu din repararea transcateter a valvei mitrale pe întreaga suprafață.[415,416]

Prin urmare, selecția pacienților pentru CRT pe baza imagisticii este limitată la măsurarea FEVS, în timp ce evaluarea altor factori precum extinderea cicatricii miocardice, prezența regurgitării mitrale sau funcția sistolică a VD este importantă pentru a identifica potențialii non-responderi care ar putea avea nevoie de tratament suplimentar (intervenție pe valva mitrală, de exemplu).

Alternativele la stimularea convențională a sinusului coronarian pentru CRT (epicardică, endocardică) sunt descrise în *secțiunea 6.1* din *Supplementary data*.

7. Alternative de localizări și strategii de pacing

Locurile alternative pentru stimularea VD (pe lângă pacing apical VD) pot fi: din tractul de ejecție al VD (RVOT), la nivel septal în mid-septal și septal înalt VD, pacing de His, para-Hisian și pacing în zona ramurei stângi, ce include pacing septal VS și ramura stângă.

7.1 Pacingul septal

Din 2013, doua studii randomizate au arătat ca nu este diferență în beneficiul clinic între stimularea septală și apicală VD în rândul blocurilor atrio-ventriculare sau în terapia de resincronizare cardiaca. O meta-analiza a arătat un beneficiul din punct de vedere ecocardiografic a stimulării septale în rândul pacienților cu FEVS redusă pre-existentă. Într-un studiu observațional, stimularea septală a fost asociată cu un risc mai mic de perforare. În orice caz, stimularea septală reală se obține cu dificultate, iar rezultatele clinice relevante au arătat ca efectele acesteia nu sunt nici benefice, nici dăunătoare în comparație cu stimularea apicală. Dovezile actuale nu susțin recomandările sistematice între cele două metode.

7.2. Pacingul Hisian

A fost raportată pentru prima data la om în 2000 și prezintă un interes în creștere deoarece oferă o alternativa mai fiziologică față de stimularea VD. De asemenea poate corecta discordanța conducerii intraventriculare într-un subset de pacienți, fiind astfel o alternativă la stimularea biventriculară folosita în tratamentul IC. Apariția noilor materiale a facilitat mult implantarea care a devenit o manevră de rutina într-un număr tot mai mare de centre.

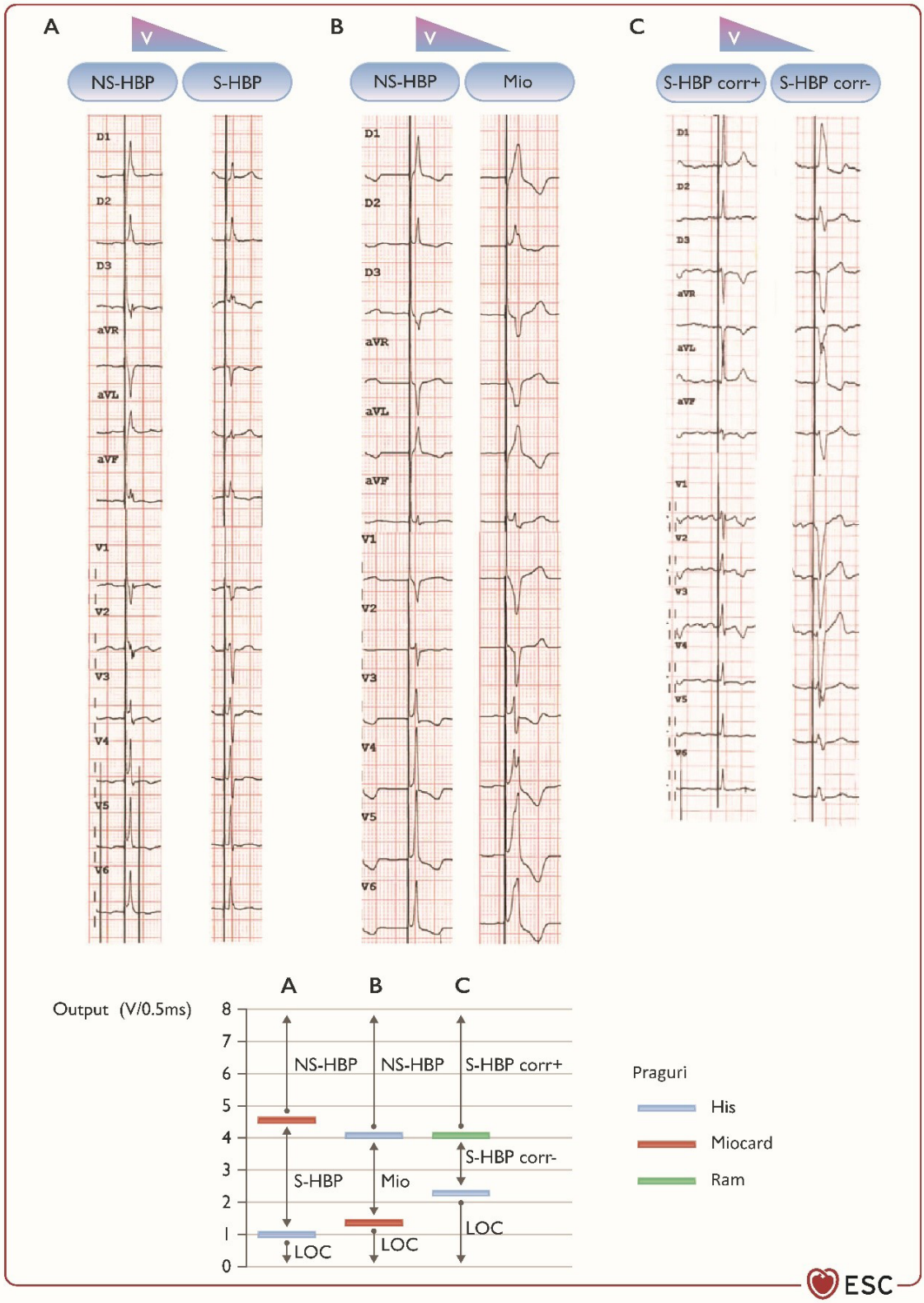

Figura 11. Trei pacienți cu diferite tipuri de tranziții ale morfologiei complexului QRS în cadrul stimulării fasciculului His și scăderea decrementală a potențialului. Corr± = cu/fără corectarea blocului de ram; LBBB = bloc de ramură stângă; LOC = pierderea capturii; Myo = miocard; NSHBP = stimularea fasciculului His neselectivă; S-HBP = stimularea selectivă a fasciculului His. (A) Capturaneselictivă până la obșinerea unei capture selective a fasciculului His. Observați prezența undei „pseudo-delta" cu captură neselectivă și un interval izoelectric după spike-ul de stimulare cu captură selectivă. (B) Captura neselectivă a fasciculului His până la captura strict miocardică. (C) Captura selective a fasciculului His cu corectarea blocului de ramură până la captura His selective cu BRS. Notă: graficul din dreapta panoului prezintă o reprezentare schematică a diferitelor praguri în cele trei cazuri.

Stimularea hisiană este folosită ca alternativă a stimulării VD, stimulării biventriculare și ca resincronizare cardiaca His-optimizata (HOT-CRT), care oferă un efect sinergic între stimularea hisiană și cea a VD și a VS, sau a pacingului biventricular în îmbunătățirea sincronismului. Exista dovezi în creștere, cele mai multe din studii observaționale, ce susțin că stimularea hisiană poate fi sigură și eficienta în aceste situații, deși încă lipsesc studii clinice randomizate mari și urmăriri pe termen lung. Având mai multe date despre siguranța și eficacitate, stimularea hisiană este posibil sa aibă un rol mai important în viitor în terapia de stimulare.

7.2.1 Implantare și urmarire

Utilizarea cateterelor ghid a facilitat implantarea sondelor cu un succes ce depășește 80%. Într-un registru internațional succesul implantului a fost de 87% după o curbă de învățare de 40 cazuri. Stimularea hisiană selectivă este ușor de recunoscut prin intervalul izoelectric (ce corespunde intervalului H-V) dintre spikeul de stimulare și debutul complexului WRS, în timp ce în stimularea hisiană neselectivă se observa o unda „pseudo-delta" datorata capturii miocardului local. În plus se poate observa corectarea blocului de ramură. (*figura 11*).

Este important sa se facă diferența între stimularea hisiană non selectivă și stimularea parahisiană (unde nu exista captura țesutului de conducere) prin evaluarea tranzițiilor în morfologia complexului QRS, prin reducerea output-ului sau prin manevre de pacing.

În stimularea hisiană, în comparație cu stimularea VD, pragurile de captură sunt în medie mai mari și amplitudinile de detectare mai mici. Un studiu observational recent și-a exprimat îngrijorarea cu privire la creșterea pragurilor în stimularea hisiană cu urmărire intermediara. Pragurile de captura mai mari duc la o longevitate mai scurta a bateriei (la 5 ani existau în stimularea hisiană 9% schimbări de generator în comparație cu 1% în stimularea VD).

Pragurile de captură în stimularea hisiană la momentul implantării ar trebui sa fie <2,0 V/1 ms (sau <2,5 V/0,4 ms) și amplitudinea de detecție a undei R bipolare >2,0 mV. Odată cu experiența, pragurile scad pe măsură ce implantatorii câștigă încredere în repoziționarea sondelor.

Problemele de detecție includ subdetecția ventriculară cât și supradetecția potențialului atrial sau a fasciculului His, ce poate fi letal în cazul unui pacient dependent de stimulator cardiac. Ar trebui luată în considerare prezența unei sonde VD de rezervă dacă medicul nu are experiență, sau dacă există praguri mari de captură sau probleme de detecție în cazul pacienților dependenți de stimulator, la cei programați pentru ablația NAV (caz în care poate fi compromisă stimularea hisiană), sau în rândul pacienților cu BAV înalt sau infranodal. Avantajele și dezavantajele sunt enumerate în tabelul 9.

Mai multe studii au arătat ca rata de control a sondelor pe termen mediu este relativ crescuta la 7% (pana la 11%) și este mai mare ca în stimularea VD unde este de 23%. Prin urmare, se recomanda ca pacienții sa fie urmăriți cel puțin o dată la 6 luni sau urmăriți de la distanță (fiind siguri ca măsurătorile automate ale pragului corespuns măsurătorilor manuale). Programarea dispozitivului ar trebui sa țină cont de cerințele specifice pentru stimularea hisiană.

7.2.2 Indicații

7.2.2.1 Stimularea în bradicardie

Un studiu a raportat ca la pacienții cu bloc atrio-ventricular și FEVS inițial normală, incidența cardiomiopatiei induse de stimularea de VD a fost de 12,3% iar riscul a fost crescut dacă procentul de stimulare ventriculară a fost ≥20% (HR 6,76; P=0,002). Cu toate acestea, nu exista date care sa susțină ca un anumit procent de stimulare VD poate fi considerat ca limita definitorie sub care stimularea VD este sigură și dincolo de care este dăunătoare.

Datele observaționale arată că pacienții stimulați hisian evoluează mai bine în ceea ce privește spitalizările pentru insuficiență cardiacă decât pacienții stimu-

Tabelul 9. Avantajele și sezavantajele unei sonde ventriculare de rezervă pentru stimularea fasciculului His

Avantaje
• Siguranță sporită (în caz de pierdere a capturii sondei de stimulare a fasciculului His) • Poate fi folosită pentru detecție (risc scăzut de sub-detecție ventriculară, fără risc de supra-detecție Hisiană sau atrială) • Programarea output-ului de stimulare cu margini de siguranță mai joase • Poate servi la îngustarea complexului ORS în stimularea de fuziune în cazul stimularii selective de fascicul His cu bloc de ramură stângă necorectat
Dezavantaje
• Cost mai crescut • Mai mult echipament trans-venos • Risc asociat sondei adiționale (ex: perforație ventriculată) • Programare mai complexă • Utilizarea "off-label" (aprobarea conform reglementărilor curente și condiționalitatea IRM este acordată numai în cazul sondelor His conectate la portul VD)

IRM=imagistica prin rezonanță magnetică.

lați VD dacă procentul de stimulare ventriculară este >20% (HR 0,54, p=0,01). De menționat ca FEVS inițială medie a pacienților stimulați hisian în acel studiu a fost de 55% și durata medie a complexului QRS a fost de 105 ms. Prin urmare stimularea hisiană poate evita degradarea clinică a acestor pacienți, în special dacă complexul QRS intrinsec este îngust sau dacă blocul de ramură este corectat prin stimularea hisiană.

Într-o studiu de urmărire a 100 de pacienți cu BAV ce au fost stimulați hisian de către operatori experimentați, succesul implantării a fost în 41/54 (76%) din pacienții cu BAV infranodal și mai mare în caz de bloc nodal (93%, P<0,05). Pe o perioada medie de urmărire de 19 +/- 12 luni, controlul sondelor a fost necesar în 2/41 (5%) din pacienții cu bloc infranodal și 3/43 (7%) din pacienții cu bloc nodal. De notat ca FEVS medie în acest caz a fost de 54% și ca nu exista date specifice raportate în cazul pacienților cu BAV și FEVS redusă stimulați hisian. Stimularea hisiană este o opțiune pentru pacienții cu complex QRS îngust sau dacă stimularea hisiană corectează un bloc de ramură, în rest este recomandată stimularea biventriculară.

Sunt necesare studii randomizate care să compare siguranța și eficacitatea dintre stimularea hisiană și stimularea VD. Este important de pus în balanță potențialele beneficii ale stimulării hisiene și problemele menționate legate de pragurile mai mari de captură și durată mai scurtă a bateriei, o rata mai mare de repoziționare a sondelor și probleme mai frecvente de detecție, în comparație cu stimularea VD. De asemenea este important de luat în considerare experiență și expertiza operatorului în stimularea hisiană și dacă este indicată folosirea unei sonde de stimulare ventriculare de rezervă. Principalul și cel mai important aspect în luarea deciziilor este siguranța pacientului.

7.2.2.2 Stimularea și ablatia

În șapte studii observaționale ce au însumat >240 de pacienți tratați prin metoda „stimulare și ablație" pentru fibrilație atrială cu conducere rapidă, s-a observat o îmbunătățire a FEVS și a clasei NYHA în comparație cu valorile inițiale, în cazul stimulării hisiene. Rezultatele pe termen lung pe o urmărire medie de 3 ani au raportat rezultate favorabile.

Un studiu randomizat încrucișat, simplu-orb, a comparat 16 pacienți stimulați hisian și apical VD la 6 luni și a observat o îmbunătățire a clasei NYHA și a testului de mers 6 minute în rândul celor stimulați hisian, fără diferențe a parametrilor ecocardiografici. Cu toate acestea, numai patru pacienți din studiu au confirmat stimularea hisiană (restul, stimulare parahisiană). Aceste studii au inclus pacienții cu FEVS păstrată sau redusă, cu durată a complexului QRS <120 ms.

Stimularea hisiană are un interes deosebit la pacienții cu o morfologie de bază normală a complexului QRS deoarece păstrează sincronismul ventricular intrinsec. Cu toate acestea, avertismentul este ca prin ablația joncțiunii A-V poate rezulta o creștere a pragurilor de captură în stimularea hisiană sau o depoziționare a sondelor, într-o minoritate din cazuri. Din cauza acestora cat și a riscului de defectare a sondelor de stimulare hisiană, se recomandă plasarea unei sonde de rezervă în VD.

7.2.2.3 Rolul în resincronizarea cardiacă

În 1977, Narula a arătat ca stimularea fasciculului Hiss poate corecta blocul de ramură stângă într-un subgrup de pacienți, implicând o localizare proximală a tulburării de conducere, cu disociere longitudinală în fasciculul His. Un studiu recent de cartografiere a raportat existența blocului intra-hisian în 46% din cazurile cu BRS, la care 94% au fost corectate prin stimulare hisiană temporară. Prin urmare stimularea hisiană poate fi folosita în locul stimulării biventriculare, în cazul resincronizării cardiace bazate pe stimulare hisiană, dat fiind ca unele date au arătat ca rezultatele sunt similare.

Cu toate acestea, în resincronizarea pacienților cu BRS, stimularea biventriculară este dovedită mai eficientă și mai sigură, prin urmare rămâne prima linie de tratament. În orice caz, stimularea hisiană poate fi considerată o soluție de salvare în cazul eșuării implantării sondei în VS, alături de alte opțiuni precum stimularea epicardică chirurgicala. Un set interesant de pacienti sunt cei cu BRD, despre care se știe ca răspund mai slab la stimularea biventriculară, la care stimularea hisiană a arătat rezultate preliminare promițătoare într-o serie de 37 de pacienți.

Stimularea hisiană poate corecta uneori incomplet blocul de ramură și poate fi utilizat împreună cu stimularea VD, VS sau biventriculară, ca în studiul HOT-CRT. Acest lucru prezinta interes pentru pacienții cu fibrilație atrială permanentă, la care o sonda hisiană poate fi conectata la portul atrial vacant, oferind astfel opțiuni terapeutice suplimentare.

7.3 Stimularea fasciculului stâng

Prin stimularea zonei de ramura stângă, sonda este implantată ușor distal față de fasciculul His și este fixată profund în septul VS, ideal pentru a captura ramura stângă. Avantajele acestei tehnici sunt ca parametrii electrici sunt de obicei buni, poate avea succes în blo-

curile care sunt localizare prea distal pentru a fi tratate prin stimulare hisiană și facilitează ablația joncțiunii atrio-ventriculare, ce poate fi o provocare în stimularea hisiană.

În orice caz, deși tehnica este promițătoare, datele despre aceasta metodă sunt încă puține (*tabel 11*) și exista îngrijorări în ceea ce privește performanța sondelor pe termen lung și fezabilitatea extracției sondelor. Recomandările pentru utilizarea acestei metode nu pot fi formulate la acest moment. Cu toate acestea, sistemul de stimulare (ce include stimularea hisiană și stimularea zonei din ramura stângă) este probabil sa joace un rol în creștere în viitor, iar recomandările actuale vor trebui probabil revizuite după publicarea unor dovezi solide de siguranța și eficiența, din studii randomizate. O comparație între stimularea VD, stimularea hisiană și stimularea zonei din ramura stângă sunt detaliate în tabelul 12.

Recomandări de stimulare a fasciculului His

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Pentru pacientii tratati prin stimulare hisiana, se recomanda ca programarea aparatului sa fie adaptata la cerintele specifice stimularii hisiene.	I	C
Pentru pacientii candidati la CRT la care implantarea sondelor in sinusul coronar a esuat, stimularea hisiana ar trebui considerata o optiune de tratament, impreuna cu alte tehnici precum stimularea epicardica chirurgicala.	IIa	B
La pacientii tratati prin stimulare hisiana, ar trebui luata in considerare implantarea unei sonde de rezerva in VD in situatii specifice (ex: pacient dependent de stimulator, BAV grad inalt, bloc infranodal, prag inalt de stimulare, ablatie planificata a jonctiunii AV) sau pentru detectie in cazul problemelor de detectare (ex: risc de subdetectie sau supradetectie ventriculara a potentialului atrial/Hisian)	IIa	C
Stimularea hisiana cu o sonda de rezerva ventriculara se poate lua in considerare la pacientii la care se indica "stimulare si ablatie" pentru aritmii supraventriculare cu conducere rapida, in special cand complexul QRS intrinsec este ingust	IIb	C
Stimularea hisiana poate fi considerata o alternativa a stimularii VD la pacientii cu BAV si FEVS >40%, la care se anticipeaza ca vor avea o stimulare ventriculara >20%	IIb	C

aClasa de recomandare.
bNivelul de evidență.

7.4 Stimularea cardiacă fără sondă

Stimularea cardiaca fără sonde intracavitare s-a dezvoltat pentru a folosi limitelor legate de buzunarul generatorului de puls și a sondelor transvenoase a stimulatoarelor clasice. În prezent, doua astfel de stimulatoare au fost studiate în trialurile clinice dintre care unul este folosit în practică. Ambele sunt inserate în cavitatea VD prin abord venos femural folosind un cateter special de montare.

Un număr de registre prospective au raportat că ratele de implantare cu succes sunt ridicate, cu rezultate electrice adecvate atât la implant cat și la urmărire (*Tabel 13*) în realitate rezultatele unei astfel de stimulare, incluzând 1817 pacienți, au raportat efecte adverse grave la 2,7% din pacienți. Prevalenta de infecție a acestor stimulatoare este scăzută având în vedere ca sursa principala de infecție este absentă (ex focar la nivelul buzunarului subdermal sau a sondelor de stimulare). Cu toate acestea, în funcție de experiență, a fost o incidență mai mare de complicații perioperatorii majore (6,5%), incluzând perforația, tamponada, complicații vasculare, aritmii ventriculare și deces. Aceste date subliniază importanța pregătirii și supervizarea când se folosesc aceste tipuri de stimulatoare.

În plus electrofiziologii ar trebui sa aibă aceeași competență și acreditare precum cei care efectuează stimularea standard pentru a fi capabili sa ofere cea mai potrivită metodă pentru pacient. Implantarea stimulatorului „leadless" ar trebui efectuată într-un laborator specializat (cu fluoroscopie multiplană de înaltă rezoluție) dar și cu disponibitatea unei echipe de chirurgie cardiacă având în vedere riscul de tamponadă, ce poate fi mai dificil de gestionat decât în cazul stimulării clasice.

Stimulatoarele „leadless" funcționează numai în modul VVI(R) și astfel restrâng indicația la pacienții cu fibrilație atrială sau non stimulo-dependenți (ex. BAV paroxistic). Recent, a fost introdusă stimularea VDD (prin detecția unei contracții atriale de către accelerometru) care a extins indicația la pacienții cu BAV fără disfuncție de nod sinusal. Sincronia AV este menținută 70-90% din timp, depinzând de poziția și activitatea pacientului, pe baza datelor din doua studii care au inclus 73 de pacienți în ritm sinusal și BAV de grav înalt. S-ar putea în viitor sa fie o alternativa la stimulatoarele DDD în cazul unor pacienți, dacă potențialele beneficii ale stimulării „leadless" depășesc beneficiile unei sincronii AV 100%, stimulare atrială și monitorizarea aritmiilor .

Indicațiile pentru această metodă de stimulare include obstrucția căii venoase utilizată pentru stimularea standard (sindromul de apertura toracia bilaterală, sau obstrucție cronică a VCS), complicații la nivelul

buzunarului (ex. în caz de cașexie sau demență) sau în special un risc crescut de infecție (în cazul dializei sau al implantului unui dispozitiv cardiac implantabil în trecut). Studii observaționale au arătat că această metodă este o alternativă sigură de stimulare în rândul pacienților care au avut o infecție anterioară a dispozitivului și o extracție, cât și la pacienții hemodializați cronic.

În timp ce datele observaționale indică o eficacitate ridicatîă și rate scăzute de complicații folosind aceste stimulatoare, în prezent nu există date din trialuri randomizate care sa documenteze siguranța și eficacitatea pe termen lung în comparație cu stimularea standard, prin urmare indicația pentru aceasta metodă de stimulare ar trebui atent aleasă de la caz la caz.

Absența datelor pe termen lung privind performanta acestora și datele limitate privind recuperarea și evoluția necesită atenție în alegerea stimularii „leadless" în special în cazul pacienților tineri (de exemplu cu o speranță de viață >20 ani).

Recomandări pentru folosirea stimulării cardiace fără sondă („leadless pacemaker")

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Pacemaker-ul „leadless" ar trebui considerat o alternativa la pacemaker-ul transvenos cand nu exista acces venos la nivelul extremitatilor superioare sau cand exista risc crescut de infectare a buzunarului subcutanat (de ex. infectii in antecedente sau pacient hemodializat)	IIa	B
Pacemaker-ul „leadless" trebuie luat in considerare ca o alternativa la pacing-ul ventricular standard cu o singura sonda, tinand cont de speranta de viata a pacientului si folosind decizia in comun (medic-pacient)	IIb	C

[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de evidență.

8. Indicația de stimulare în condiții specifice

8.1 Stimularea în infarctul miocardic acut

La pacienții cu infarct miocardic acut, pot apărea bradiaritmii semnificative din cauza influențelor sistemului vegetativ autonom sau lezării sistemului de conducere de către ischemie și/sau reperfuzie. Artera coronară dreapta deservește la 60% dintre pacienți, nodul sinusal și la 90% dintre pacienți, nodul atrio-ventricular și fasciculul His[451–452]. La cei mai mulți dintre pacienți cu infarct inferior, BAV este localizat deasupra fasciculului His, dar în infarctul anterior este localizat infra-Hisian și este precedat de tulburări de conducere intraventriculare.[451,453-457] Incidența BAV de grad înalt la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST a scăzut la 3-4% în era intervențiilor coronariene percutanate primare.[458–460] Blocurile atrio-ventriculare de grad înalt sunt frecvente în infarctele inferioare și infero-laterale.[455,458–461]

În infarctul miocardic anterior complicat cu BAV de grad înalt, pacienții au un risc clinic foarte mare și o suprafață a infarctului mai mare.[458–460,462,463] Tulburările de conducere intraventriculare sunt de asemenea asociate cu o întindere mai mare a infarctului.[464–467]

Bradicardia sinusală și BAV la prezentare pot fi mediate vagal și pot răspunde la atropină.[455,468] Este recomandată revascularizarea la pacienții cu BAV care încă nu au beneficiat de terapie de reperfuzie.[469] BAV poate necesita stimulare temporară în prezența simptomelor refractare sau compromiterii hemodinamice, dar cel mai adesea se rezolvă spontan în câteva zile și numai o minoritate de pacienți necesită stimulare permanentă.[451,454,458,462]

La pacienții cu tulburări de conducere intraventriculare persistente și BAV tranzitor, la care stimularea a fost recomandată în trecut, nu sunt date care să susțină faptul că stimularea permanentă îmbunătățește prognosticul.[454,470] Acești pacienți au frecvent insuficiență cardiacă și funcție scăzută a ventriculului stâng, astfel, dacă se ia în considerare implantarea precoce a unui dispozitiv cardiac, pacienții ar trebui evaluați pentru implantarea ICD, CRT-P sau CRT-D mai degrabă decât pentru un stimulator convențional.[471]

Dacă un bloc atrio-ventricular nu se remite în 10 zile după un infarct miocardic, ar trebui implantat un stimulator permanent. În absența datelor științifice solide, perioada de monitorizare înaintea implantării unui stimulator trebuie să fie decisă în mod individual la fiecare pacient. Aceasta poate dura până la 10 zile, dar poate fi și de până la 5 zile, depinzând de vasul ocluzat, timpul scurs până la revascularizare și succesul revascularizării. Condițiile care favorizează implantarea precoce a unui stimulator cardiac, sunt eșecul revascularizării sau revascularizarea tardivă, infarctul miocardic anterior, blocul bifascicular sau blocul atrio-ventricular pre-existent infarctului miocardic și progresia unui bloc atrio-ventricular în primele zile după un infarct miocardic. Boala de nod sinusal dată de ocluzia arterei coronare drepte se remite în cele mai multe cazuri. Dacă revascularizarea este incompletă, implantarea unui stimulator poate fii de obicei amânată și poate fii făcută doar dacă persistă simptomele datorate bradicardiei sinusale.

8.2 Stimularea după intervențiile chirurgicale cardiace și transplantul cardiac

8.2.1 Stimularea după by-pass-ul aorto-coronarian și intervențiile chirurgicale valvulare

Blocul atrio-ventricular apare după intervențiile chirurgicale cardiace în 1-4% din cazuri și în 8% din cazuri după intervenția chirurgicală valvulară repetată.[472-476] SND poate apărea după atriotomie laterală sau abordarea superioară trans-septală a valvei mitrale.[473,474]

Implantarea stimulatoarelor este mai frecventă după intervențiile chirurgicale valvulare decât după operația de by-pass aorto-coronarian (CABG).[477] În practica clinică, de obicei este necesară o perioadă de urmărire de 3-7 zile înaintea implantării unui stimulator[473], pentru a permite regresia unei bradicardii potențial reversibile. Perioada ideală pentru implantarea unui stimulator după intervențiile chirurgicale cardiace, rămâne încă un motiv de dezbatere, datorită faptului că 60-70% dintre pacienții implantați pentru SND și mai mult de 25% dintre cei implantați pentru BAV nu sunt stimulo-dependenți la evaluările ulterioare.[473,478] În cazul apariției unui BAV complet în primele 24 ore după intervențiile chirurgicale valvulare și care persistă mai mult de 48 ore, poate fi luată în considerare implantarea precoce a unui stimulator cardiac, întrucât remisia lor în primele 1-2 săptămâni este puțin probabilă.[479,480] Aceeași abordare terapeutică se menține în cazul BAV complet cu ritm de scăpare lent.[473] Atitudinea terapeutică poate fi diferită în cazul intervențiilor chirurgicale pentru boli cardiace congenitale și la copii (vezi *secțiunea 8.4*).

În endocardita valvulară, predictorii pentru BAV după intervențiile chirurgicale, sunt tulburările de conducere preoperatorii, infecția cu Staphylococcus aureus, abcesele intracardiace, afectarea valvei tricuspide și alte operații valvulare în antecedente.[481] La pacienții cu endocardită și BAV peri-operator, implantarea precoce a unui stimulator este acceptată, în special când unul sau mai mulți factori de predicție sunt prezenți. Având în vedere statusul infecțios al pacientului, implantarea intra-operatorie a unui sistem de stimulare epicardic pe parcursul intervenției chirurgicale valvulare poate fii rațională, chiar dacă nu sunt date concrete a ratei de infecție a sistemelor de stimulare epicardice vs. transvenoase.

8.2.2 Stimularea post transplantul cardiac

Disfuncția de nod sinusal este frecventă după transplantul cardiac și duce la implantarea unui stimulator cardiac la 8% dintre pacienții transplantați.[473] Printre cauzele posibile pentru SND se numără trauma chirurgicală, afectarea arterei nodului sinusal, sau ischemia și timpul prelungit de ischemie cardiacă.[482,483] BAV este mai puțin comun și cel mai probabil este legat de conservarea inadecvată a inimii donatorului.[473,483,484] Incompetența cronotropă este întotdeauna prezentă din cauza pierderii controlului autonom, ca urmare a transplantului ortotopic standard de inimă. Funcția nodului sinusal și al NAV se îmbunătățește în primele săptămâni după transplant, astfel că o perioadă de urmărire înaintea implantării unui stimulator, poate permite o ameliorare spontană a bradicardiei.[485] Există un acord general în care, pacienții la care persistă bradicardia simptomatică la 3 săptămâni postoperator, ar putea necesita implantarea unui stimulator permanent. Modul DDD(R) cu stimulare ventriculară minimă este recomandat în cazul conducerii normale a AVN.

8.2.3 Stimularea post intervenție chirurgicală pe valva tricuspidă

Un aspect subestimat al managementului chirurgical al bolii valvei tricuspide se adresează stimulatoarelor trans-tricuspidiene sau sondelor de defibrilare. Aceste sonde pot să interfere cu funcționarea valvei tricuspide reparate sau a protezelor valvulare tricuspide. Plasarea unei sonde epicardice pentru ventriculul drept în timpul intervenției chirurgicale este cea mai simpla alternativa în cazul unui bloc de grad II tip 2 sau de grad III. Exista îndoieli în privința performanței pe termen lung al sondelor epicardice, dar date recente indică, cel puțin în privință sondelor epicardice pentru ventricul stâng, o performanța comparabilă cu sondele transvenoase.[486]

Stimularea ventriculară utilizând o sonda în sinusul coronar, după înlocuirea valvei tricuspide cu proteză mecanică, pare să fie sigură și fezabilă, dar au fost publicate rezultate doar din cohorte mici de pacienți. Succesul implantării a fost de 100% la 23 de pacienți; după 5,3 ± 2,8 ani, 96% din sonde au fost funcționale cu parametri de stimulare și detecție stabili.[487]

HBP se conturează ca o metodă mult mai fiziologică de stimulare ventriculară și poate evolua către o posibila soluție la pacienții cu tulburare de conducere atrio-ventriculară după intervenția chirurgicală pe valva tricuspidă. Un studiu ce analizează 30 pacienți cu HBP după intervenția chirurgicală pe valvele cardiace, au raportat stimulare permanentă HBP cu succes la 93% dintre acești pacienți.[488] Acest studiu a inclus 10 pacienți cu anuloplastie de valvă tricuspidă.

După înlocuirea cu o proteză mecanică, plasarea sondelor de stimulare transvalvular este contraindicată, fiind recomandată implantarea fie a unei sonde în sinusul coronar pentru stimularea ventriculară, fie al sondelor epicardice, ce pot fi plasate minim invaziv. Pentru a evita deteriorarea unei valve tricuspide reparate sau a unei proteze biologice tricuspidiene, soluția optimă pentru pacienții ce necesită stimulare ventriculară, nu trebuie să include implantarea de sonde transvalvular. Sunt considerate alegeri de preferat implantarea unei sonde în sinusul coronar pentru stimularea ventriculară sau implantarea minim invazivă a sondelor epicardice. Cu toate acestea, așa cum este indicat în studii observaționale, implantarea sondelor transvalvular a fost utilizata cu rezultate acceptabile[489] și poate fi luată în considerare la anumiți pacienți după anuloplastia tricuspidiană, alte tipuri de reparare ale valvei sau înlocuirea valvei tricuspide cu o proteză biologică.

La un pacient deja cu o sondă în ventriculul drept, la care se înlocuieste valva tricuspidă, ar trebui să fie preferată îndepărtarea sondei și implantarea unei sonde epicardice de ventriculul drept, în locul coaserii sondei existente între proteza biologică și inelul valvular. Argumentele pentru care nu este de preferat suturarea sondei sunt date de faptul că aceasta poate fi asociată cu un risc foarte mare de insuficiență cardiacă, iar în cazul în care în viitor va fi nevoie de extracția sondei, cel mai probabil va fi necesară operația pe cord deschis, ceea ce vă însemna o noua intervenție cu un risc operator foarte mare. În cazul reparării valvei tricuspide cu un inel de anuloplastie curent cu un segment deschis și fară intervenții concomitente la nivelul foițelor valvulare, sonda de ventricul drept existentă poate fi lăsată pe loc, fără a fi suturată.

Cu toate acestea, chiar și într-o intervenție simplă de anuloplastie, în mod ideal sonda existentă în ventriculul drept, ar trebui îndepărtată, și ar trebui implantată o sondă epicardică de ventricul drept, pentru a evita viitoarele complicații legate de sonda în cazul reparării valvei tricuspide. În mod particular la pacienții care nu au nevoie de un dispozitiv bicameral, utilizarea unui stimulator fară sonde pentru stimularea ventriculară poate fii o alternativă posibilă după repararea valvei tricuspide sau înlocuirea ei cu o proteză biologică. De atfel experinta este foarte limitată și nu sunt disponibile date pe termen lung în aceasta cohortă de pacienți. Trecerea printr-o valvă mecanică tricuspidă cu teaca de implantare și un stimulator fară sonde este contraindicată.

8.3 Stimularea după implantarea transcateter a valvei aortice

Pentru date suplimentare din literatură la pacienți cu RBBB pre-procedural și LBBB post-procedural vezi *secțiunea 8.3.1* și *8.3.2* în *Date suplimentare*. Ratele de implantare a unui stimulator permanent după TAVI variază în studiile randomizate și registrele mari între 3,4% și 25,9%.[490-502] Asocierea între stimularea după TAVI și efectele ulterioare, este controversată[503-509], întrucât stimularea de ventricul drept poate duce la deteriorarea funcției ventriculului stâng.[183,510,511] Astfel, eforturile pentru a minimiza stimularea permanentă nenecesara sunt justificate.

Predictorii pentru stimularea permanentă (*Tabel 10* și *tabel suplimentar 14*), în special BRD, care a fost identificat ca cel mai consecvent și puternic predictor pentru implantarea de stimulator permanent, ar trebui inclus în planificarea procedurii ce presupune selectarea valvelor cardiace implantate prin transcateter, înălțimea implantării și umflarea balonului.

Pacienții cu tulburare de conducere avansată preexistența care pot avea indicație de stimulare permanenta indiferent de intervenția TAVI au nevoie de consultul unui electrofiziolog înainte de procedură. În acest moment nu sunt dovezi care să susțină implantarea unui stimulator permanent ca măsură profilactică înainte de TAVI la pacienții asimptomatici sau la pacienții care nu întrunesc indicațiile standard pentru implantarea unui stimulator.

Abordarea terapeutică recomandată pentru managementul tulburărilor de conducere după TAVI este detaliată în Figura 12. Pacienții fară tulburări noi de conducere post-TAVI au risc foarte mic să dezvolte bloc atrio-ventricular de grad înalt.[533-535] În schimb, managementul pacienților cu bloc atrio-ventricular complet sau bloc atrio-ventricular de grad înalt trebuie să urmeze ghidurile standard. Implantarea unui stimulator cardiac permanent pare justificată la pacienți cu BAV intraprocedural care persistă 24-48 h după TAVI sau apare mai târziu. Date care să ghideze managementul pacienților cu alte tulburări de conducere preexistente sau post-procedurale decât cele menționate sunt și mai limitate.

Având în vedere apropierea anatomică între valva aortică și ramul fascicular stâng, cea mai frecventă anomalie de conducere după TAVI este apariția BRS.[504,536-538] Doar o mică parte dintre acești pacienți necesită implantarea unui stimulator.[536,537] Astfel, studiul electrofiziologic[539-541] sau monitorizarea pe termen lung poate fi luată în considerare în aceste cazuri[542,543] (vezi *secțiunea 8* în *Date suplimentare*). Au

Tabelul 10. Perdictori pentru stimularea permanentă după înlocuirea transcateter a valvei aortice

Caracteristici	Referințe
ECG	
Bloc de ramură dreaptă	512-528
Prelungire de interval PR	517,521,525,527
Hemibloc stâng antero-superior	517,525
Pacient	
Vârstă înaintată (pentru fiecare creșterea de câte 1 an)	529
Sexul masculin	518,519,525,529
Indice de masă corporală crescut (pentru fiecare creștele de câte 1 unitate)	529
Autonomi	
Calcificare severă de inel mitral	512,215
Calcificări ale tractului de ejecție VS	522
Lungimea septului membranos	528,530
Aorta de porțelan	531
Gradient valvular aortic mediu crescut	519
Procedurali	
Valvă auto-expandabilă	512,513,525,529,531
Implantare mai profundă a valvei	517,518,520,522,528,532
Raport crescut între diametrul protezei versus diametrul anular sau al tractului de ejecție VS	524,529,532
Post-dilatarea cu balon	519,521,529
TAVI în valvă-în-valvă vs. procedură pe valvă nativă	531

VS=ventricul stâng; TAVI= implantare de valvă aortică transcateter.

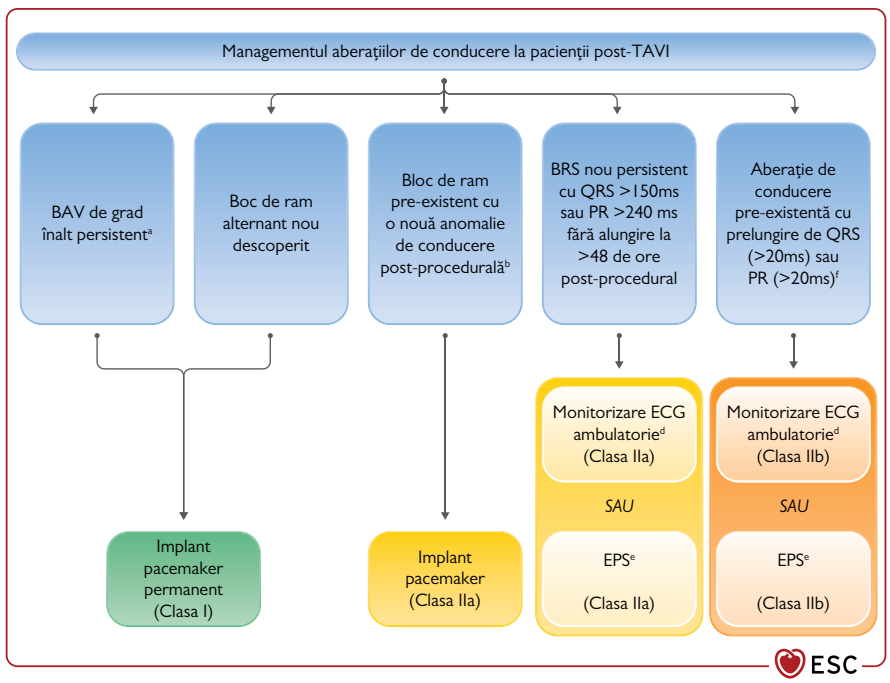

Figura 12. Managementul tulburărilor de conducere după implantarea valvei aortice transcateter. AF = fibrilație atrială; AV = atrioventricular; BAV = bloc atrioventricular; ECG = electrocardiogramă; EPS = studiu electrofiziologic; HV = intervalul His- ventricul; LBBB = bloc de ramură stângă; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; PM = stimulator cardiac; QRS = unde Q, R și S; RBBB = bloc de ramură drept; TAVI = implantarea valvei aortice transcateter.
[a]24-48 h post procedură. [b]BAV de grad înalt tranzitoriu, prelungirea PR sau modificarea axului. [c]Parametrii cu risc ridicat pentru bloc AV de grad înalt la pacienții cu LBBB nou diagnosticat includ: FA, interval PR prelungit și FEVS <40%. [d]Monitorizare ambulatorie ECG continuă pentrut 7-30 de zile. eEPS cu HV ≥70 ms poate fi considerat pozitiv pentru stimularea permanentă. fFără nicio prelungire suplimentară a QRS sau PR în timpul observației de 48 de ore.

fost identificate mai multe subgrupuri de pacienți cu risc înalt și LBBB nou instalat (vezi *Figura 12,* și *secțiunea 8* în *Date suplimentare*). La acești pacienți cu progresie dinamică a anomaliilor de conducere după TAVI (BBB nou diagnosticat cu alungirea dinamică a QRS și/sau PR), poate fi luat în considerare o creștere a perioadei de monitorizare în spital de până la 5 zile. În schimb, pacienții cu BRS nou instalat dar cu QRS <150 ms, nu necesită mai multe evaluări pe perioada spitalizării. Când se prefigurează EPS, acesta trebuie făcut la 3 zile post-procedural și după ce tulburările de conducere s-au stabilizat.

Tipul stimulatorului permanent implantabil trebuie să urmeze standardele ghidului (vezi *secțiunile 5, 6* și *7*). Având în vedere ratele mici de stimulo-dependență pe termen lung,[544,545] trebuie folosiți algoritmi ce susțin conducerea atrio-ventriculara spontană.

8.4 Stimularea și terapia de resincronizare cardiacă în bolile cardiace congenitale

Stimularea permanentă la pacienți cu CHD moderată sau complexă, trebuie făcută în centre cu echipe multidisciplinare și cu experiență în implantarea dispozitivelor cardiace. În general, deciziile luate în cazul stimulării la pacienți cu CHD sunt bazate pe acordul unanim al experților și pe evaluarea individuală, din cauza lipsei de date din RCTs. În prezența șuntului intracardiac între circulația sistemica și cea pulmonară, plasarea sondei pe cale endovasculară este o contraindicație relativă din cauza riscului de embolie arterială.[551]

Tabloul clinic poate varia considerabil; chiar și bradicardiile severe din BAV congenitale pot rămâne oligosimptomatice sau asimptomatice. Monitorizarea periodică prin Holter poate fii utila la pacienții cu risc specific pentru bradiaritmii.

8.4.1 Disfuncția nodului sinusal și sindromul bradicardie-tahicardie

Nu sunt dovezi că SND singură duce la creșterea mortalității în bolile cardiace congenitale. Însă poate fi asociată cu o rata mai mare de apariția a flutterului atrial cu conducere atrio-ventriculară 1:1 în CHD post-operator și în acest fel să ducă la morbiditate și posibil mortalitate.[552,553]

8.4.1.1 Indicații pentru implantarea de stimulatoare

La pacienții cu incompetență cronotropă simptomatică, este justificată implantarea unui stimulator când alte cauze (vezi *secțiunea 4*) au fost excluse.[554,555] Pentru prevenția aritmiilor atriale, poate fi luată în considerare creșterea alurii ventriculare prin stimulare permanentă.[556]

Dovezile care stau la baza sunt slabe, deoarece beneficiul stimulării atriale observat la pacienții fară boală structurală de inimă, nu a putut fi validatat în cazul pacienților cu CHD.[21,557,558] Acordul general este că în cazul necesitații stimulării permanente, stimularea atrială cu o singură sondă ar trebui preferată pentru a limita numărul de sonde intracavitare, în special la tineri cu conducere atrio-ventriculară adecvată.[559] La pacienții cu transpoziție congenitală corectată de vase artere ce necesită stimulare ventriculară din cauza unui bloc atrio-ventricular de grad înalt, ar trebui luat în considerare implantarea de CRT. Dovezile actuale pentru a utiliza dispozitive cu stimulare antitahicardica atrială pentru a trata tahicardii cu reintrare intra-atrială la pacienții cu CHD[560,561] sunt prea limitate pentru a face o recomandare generală.

8.4.2 Blocul atrio-ventriculare congenital

O serie de factori materni sau fetali pot cauza bloc atrio-ventricular congenital, în special bolile autoimune precum lupusul eritematos sistemic și sindromul Sjögren (*Tabel Suplimentar 16*).

Pacienții ce prezinta BAV congenital pot fii asimptomatici sau pot prezenta capacitate redusă de efort, sincope, insuficiență cardiacă congestivă, disfuncție și dilatare ventriculară. Rareori, BAV congenital este diagnosticat ca și cauză pentru MSC.[562,563] MSC poate apărea prin tendința crescută de a dezvolta aritmii ventriculare legate de bradicardie, cum ar fi torsada vârfurilor.

8.4.2.1 Indicațiile pentru implantarea de stimulatoare cardiace

Există un acord general în ceea ce privește faptul că stimularea profilactică este indicată la pacienți asimptomatici care prezintă oricare dintre următorii factori de risc: alura ventriculară medie în timpul zilei <50 b.p.m, pauze mai mari de 3 ori lungimea ciclului al ritmului de scăpare ventricular, ritm de scăpare cu QRS larg, interval QT prelungit, sau extrasistole ventriculare complexe.[564-566] Simptomele clinice precum sincopa, pre-sincopa, HF, sau incompetența cronotropă, sunt indicații pentru implantarea unui stimulator.[564,567,568] Dacă disfuncția ventriculară este atribuită degradării hemodinamice cauzate de bradicardie, atunci poate fi indicată stimularea permanentă.[518,567] În ciuda unor dovezi de calitate modestă, este un acord general puternic în privință pacienților cu bloc atrio-ventricular de grad 3 sau 2 (tip 2 Mobitz) care trebuie să fie stimulați cardiac permanent dacă sunt simptomatici sau prezintă alți factori de risc. La pacienții asimptomatici fară factorii de risc, opinia experților în

privință beneficiului stimulării cardiace este în dezacord, astfel că stimularea permanentă ar putea fi luată în considerare.[567,569]

8.4.3 Blocul atrio-ventricular post intervenție chirurgicală

Se estimează că postoperator BAV de grad înalt apare în 1-3% din pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru CHD.[518,569,570] La copii, blocuri atrio-ventriculare tranzitorii premature post-operatorii de obicei se remit în 7-10 zile.[571] La adulții cu CHD, înaintea stimulării permanente, nu sunt date care să susțină o perioadă postoperatorie diferita de așteptare, alta decât în cazul altor intervenții chirurgicale cardiace. După remiterea unui bloc atrio-ventricular complet, persistă ocazional blocul bifascicular, acesta fiind asociat cu BAV tardiv recurent și moarte subită.[572] Prognosticul este nefavorabil la pacienții cu BAV post-operator netratat.[573]

8.4.3.1 Indicațiile pentru implantarea de stimulator cardiac

Există o recomandare puternică în privință stimulării permanente la pacienții cu bloc atrio-ventricular grad 2 sau 3 persistent. La pacienții cu bloc bifascicular persistent asociat cu bloc atrio-ventricular tranzitoriu sau interval PR alungit permanent, acordul general pentru implantarea de stimulator cardiac este nesemnificativ. Determinarea post-operatorie a intervalului HV, poate ajuta la estimarea riscului la pacienții cu PR alungit sau bloc bifascicular.[573] La pacienții cu bloc bifascicular și PR lung post-operație pentru CHD, riscul pentru afectarea extinsă a sistemului de conducere este mare,[572] prin urmare implantarea unui stimulator poate fi indicată chiar și fără măsurarea intervalului HV. Implantarea unor sonde epicardice poate fi luată în considerare în timpul intervenției chirurgicale la pacienții cu CHD complexă și un risc ridicat de stimulare cardiacă pe parcursul vieții, pentru a reduce rata de reintervenție.

8.4.4 Terapia de resincronizare cardiacă

Indicațiile standard pentru implantarea CRT, ar putea fi luate în considerare la pacienții cu CHD, ținând cont de faptul că anatomia, morfologia sistemului ventricular și cauzele disincroniei, precum și morfologia complexului QRS, pot fii diferite.[574] În procesul decizional trebuie să fie implicate echipe multidisciplinare din centre cu experiență.

8.5 Stimularea în cardiomiopatia hipertrofică

8.5.1 Bradiaritmie

Blocurile atrio-ventriculare în cardiomiopatia hipertrofică (CMH) trebuie tratate în general în concordanță cu recomandările ghidului (vezi *secțiunea 5.2*). Câteva subtipuri de CMH moștenite genetic sunt mai susceptibile să dezvolte BAV, cum este cazul amiloidozei cu transtiretină, bolilor Anderson-Fabry și Danon, sindromul PRKAG2 și citopatiilor mitocondriale.[575,576] Implantarea unui ICD/CRT-D mai mult decât a unui stimulator ar trebui luată în considerare la pacienții cu bradicardie simptomatică, care au FEVS ≤35% sau care altfel îndeplinesc criteriile pentru prevenția primară a MSC conform ghidurilor actuale.[576] (Pentru literatură extinsă privind tulburările de conducere în CMH vezi *Date suplimentare, secțiunea 8.5*)

8.5.2 Stimularea în managementul obstrucției tractului de ejectie a ventriculului stang

La pacienții cu simptome cauzate de obstrucția tractului de ejecție a ventriculului stâng, opțiunile de tratament includ medicamente, intervenție chirurgicală, ablația septului cu alcool și stimularea atrio-ventriculară secvențială cu o scurtă întârziere atrio-ventriculară. Trei studii mici randomizate placebo-control și mai multe studii observaționale pe termen lung au raportat o reducere a gradienților în tractul de ejecție și o îmbunatățire variabilă a simptomelor și a calității vieții prin stimularea secvențială atrio-ventriculară.[577-582] Miectomia a obținut rezultate hemodinamice superioare comparativ cu stimularea DDD,[583] dar este o intervenție mult mai invazivă și cu un risc foare mare. Într-un singur trial clinic, analiza unui subgroup a sugerat că pacienții vârstnici (>65 ani) sunt mult mai susceptibili să aibă beneficii în urma stimulării DDD cu AV secvențială.[579] O meta-analiză recentă - cuprinzând 34 de studii și 1135 de pacienți - a documentat faptul că stimularea reduce gradientul tractului de ejecției al ventriculului stâng cu 35%, dar cu tendință nesemnificativă către reducerea clasei NYHA.[584]

Ar trebui luată o decizie în echipă atunci când se alege opțiunea de tratament pentru pacienții cu CMH obstructivă.

8.5.3 Implantarea stimulatorului după miectomia septală și ablația septală cu alcool

Într-un studiu ce a inclus 2482 de pacienți cu CMH obstructivă, 2,3% au dezvoltat AV după miectomia septala[588] (doar 0,6% dintre aceștia au avut conducere preexistentă normală vs. 34,8% care anterior au prezentat RBBB). Ablația septala cu alcohol determi-

nă BAV la 7-20% dintre pacienți;[576] riscul cel mai mare îl au cei cu tulburări de conducere preexistente, în principal LBBB.[585]

8.5.4 Terapia de resincronizare cardiacă în stadiul final al cardiomiopatiei hipertrofice

Pe baza rezultatelor unui studiu de cohortă mic,[589] CRT a primit în ghidul precedent atât indicație de clasă IIa cât și de clasă IIb la pacienții cu CMH, HF, LBBB și FEVS <50%.[576,590] Date din studii mai recente nu au demonstrat eficacitatea susținută a acestei terapii.[591-593] Până când vor fi disponibile dovezi suplimentare, la pacienții cu CMH este recomandată aplicarea criteriile standard pentru implantarea CRT (*secțiunea 6*).

8.6 Stimularea în bolile rare

8.6.1 Sindromul de QT lung

Există multiple interrelatii între diferitele forme ale sindroamelor cu QT lung (LQTS) și bradicardie: LQTS poate fii asociat cu bradicardia sinusală; o perioada miocardică refractară ventriculară foarte lungă poate cauza BAV 2:1; schimbări bruște ale alurii ventriculare pot determina torsada vârfurilor; tratamentul cu betablocante pentru a opri declanșarea simpatică a torsadei vârfurilor poate cauza bradicardie.

Deoarece defibrilatoarele actuale asigură toate funcțiile stimulatoarelor, implantarea în LQTS doar a unui stimulator este astăzi foarte rar indicată. Însă în cazuri particulare, la pacienți cu LQTS și cu torsada vârfurilor indusă de catecolamine, tratamentul cu șocuri poate fi nefavorabilă sau chiar fatală, în aceste cazuri poate fii folosită stimularea cardiacă și tratamentul cu betablocante fară implantarea de ICD. Stimulatorul în locul în defibrilatorului cardiac poate fi o opțiune de tratament la nou-născuții și sugarii cu LQTS,[594] și o alternativă de tratament la pacienții cu LQTS și bradicardie simptomatică (spontană sau din cauza betablocantelor) în cazul în care tahiaritmiile ventriculare sunt improbabile sau nu este dorită implantarea unui defibrilator (e.g. preferința pacientului).

Există o indicație pentru implantarea unui stimulator în LQTS la nou-născuții și sugarii cu bloc atrioventricular 2:1 din cauza prelungirii excesive a QT corectat cu perioade refractare miocardice lungi.[595]

Stimularea temporară la o alura ventriculară crescută (de obicei între 90-120 b.p.m), este un tratament important la pacienții cu LQTS în furtună electrica, deoarece o creștere a alurii ventriculare de bază, scurtează fereastra de vulnerabilitate pentru inducerea torsadei vârfurilor.

8.6.2 Boli neuromusculare

Bolile neuromusculare sunt un grup de boli heterogene moștenite ce afectează sistemul muscular și frecvent implică și inima (pentru date suplimentare despre tulburările de conducere în bolile neuromusculare, vezi *date suplimentare* din literatura despre stimularea în boli rare și *Tabelul Suplimentar 17*). Fenotipul cardiac variabil include toate tipurile de cardiomiopatii, defectele de conducere cu sau fară cardiomiopatii și tahiaritmiile supraventriculare și ventriculare.[596-598] Duchenne, Becker, distrofia musculara a centurilor membrelor tipurile 2C, 2F și 2I sunt tipurile de distrofii în care dezvoltarea cardiomiopatiei dilatative este comună și caracteristică. Aritmiile și tulburările de conducere pot fii asociate cu dezvoltarea cardiomiopatiilor.[242] La astfel de pacienți este luată în considerare implantarea de stimulatoare sau defibrilatoare pe baza ghidului utilizat pentru alte cardiomiopatii non-ischemice.[242] Distrofia miotonică tipurile 1 și 2, Emery-Dreifuss și distrofia musculară a centurilor tipul 1B prezintă adesea tulburări de conducere, aritmii asociate și în mod variabil cadiomiopatii.[596,597] Recomandările sunt de ajutor în cazurile în care indicațiile pentru stimulare cardiacă sunt diferite de cele folosite pentru ceilalți pacienții cu bradicardie.

8.6.3 Cardiomiopatii dilatative cu mutația laminina A/C

Mutația în gena LMNA, ce codifică filamentele intermediare ale laminei A și C ale învelișului nuclear, cauzează o multitudine de boli moștenite definite că laminopatii.[605-607] Potrivit tipului de mutație, acestea pot cauza boala cardiacă izolată sau poate fii însoțită de boală sistemica sau musculoscheletala, precum varianta autozomal dominant Emery-Dreifuss sau distrofia centurilor membrelor. Aproximativ 5-10% din cardiomiopatiile dilatative sunt induse de mutația genei LMNA, ce se manifestă prin tulburări de conducere, tahiaritmii sau prin afectarea contractilității miocardice.[596,606-620] SND și tulburările de conducere sunt adesea prima manifestare în multe cazuri ce au dimensiunea și funcția ventriculului stâng conservate.[613,614] Cardiomiopatia asociată mutației LMNA este mai malignă decât majoritatea celorlalte cardiomiopatii, având cel mai mare risc de MSC la purtătorii asimptomatici ai mutațiilor ce contractilitate a ventriculului stâng conservată sau numai ușor redusă.[610-615] Implantarea de stimulator nu reduce riscul de MSC la acești pacienți. O meta-analiză privind modalitățile de deces în cazul mutațiilor LMNA a demonstrat faptul că 46% dintre pacienți cu moarte subită aveau implantat un stimu-

lator. Rata de moartea subită a fost similară la cei cu cardiomiopatie izolată și la cei care aveau asociat un fenotip neuromuscular.[611] Aritmiile ventriculare complexe sunt comune la pacienții cu tulburări de conducere.[612,613,615] În două studii, pacienții cu mutații a LMNA și cu indicație de stimulare permanentă care au primit un defibrilator, între 42% și 52% dintre pacienți au primit terapie adecvată ICD în termen de 3-5 ani.[612-613] Aceste descoperiri în tulburările de conducere asociate cu mutația LMNA, determină în practica clinică de considerarat implantarea mai degrabă a unui ICD decât a unui stimulator cardiac.[614,620] Pentru factori de risc clinici adiționali pentru tahiaritmii ventriculare și moarte subită la pacienții cu cardiomiopatie datorata mutației genei LMNA, vezi *Tabelul 18 Suplimentar*. CRT(D) trbuie să fie luat în considerare dacă pacienții au bloc atrio-ventricular și FEVS <50%, și se așteaptă o fecventa mare de stimulare ventriculară. (*secțiunea 6* și *tabelul suplimentar 8*). Scorul de risc al aritmiilor ventriculare amenințătoare de viață în laminopatii poate fii prezis de o procedură dezvoltată și validată recent. (https://lmna-risk-vta.fr/).[616]

8.6.4 Citopatiile mitocondriale

Citopatiile mitocondriale sunt un grup de boli ereditare în care cardiomiopatiile, tulburările de conducere și aritmiile ventriculare sunt cele mai comune modalități cardiace de prezentare.[621,622] În sidromul Kearns-Sayre, cea mai frecventă manifestare cardiacă este tulburarea de conducere, care poate progresa către bloc atrio-ventricular complet și să determine MSC.[623-625]

8.6.5 Bolile infiltrative și metabolice

Cardiomiopatia infiltrativă este secundară depunerilor anormale și acumulărilor produșilor patologici în interstițiu miocardic, în timp de bolile de stocare conduc la acumularea lor intracelulară. Principala cauză al cardiomiopatiilor infiltrative este amiloidoza, în timp ce bolile de stocare includ hemocromatoza, boala Fabry și boala de stocare a glicogenului. La pacienții cu amiloid cardiac, tulburările de conducere, tahiaritmiile și moartea subită cardiacă sunt frecvente. Bazat pe cunostiintele actuale, indicațiile convenționale pentru stimulare ar trebui utilizate în acest grup de pacienți.

8.6.6 Bolile inflamatorii

Infecțiile (virale, bacteriene inclusiv borelioza, cu protozoare, fungice, parazitare), bolile autoimune (e.g. miocardita cu celule gigante, sarcoidoza, boala cardiacă reumatismală, miocardita eozinofilica), toxicele (alcool, cocaine, terapiile pentru cancer, în special anticorpii monoclonali), și reacțiile fizice (terapia cu radiații) pot cauza boală cardiacă inflamatorie. Este mult mai frecventă implicarea nodul atrio-ventricular și a sistemului de conducere decât cea a nodului sinusal. BAV poate indica implicarea septului în procesul inflamator și este un predictor nefavorabil. Aritmiile ventriculare pot deasemenea apărea din cauza patologiei miocardice. Când o boală inflamatorie miocardică se complică cu bradicardie, în special BAV, dacă este disponibila trebuie aplicată terapie specifică, susținută eventual de stimulare temporară sau administrare intravenoasă de isoprenalina. Altfel, poate fi suficientă terapia imunosupresivă sau remisia spontană a acesteia. Daca bradicardia nu se remite într-o perioadă clinică rezonabilă sau nu se așteaptă că aceasta să se remită (e.g. după terapia cu radiații), este indicată stimularea permanentă. Înainte de a alege tipul dispozitivului, trebuie luată în considerare indicația pentru implantarea unui defibrilator și/sau CRT mai degrabă decât a unui stimulator unicameral sau DDD, deoarece cele mai multe cazuri de boli inflamatorii ce cauzează bradicardie pot determina reducerea contractilității miocardice și fibroză ventriculară.

8.6.6.1 Sarcoidoza

În sarcoidoză poate apărea blocul atrio-ventricular persistent sau permanent, ceea ce arată tendința de implicare a septului interventricular bazal. Într-un registru finlandez, 143 din 325 de pacienți (44%) diagnosticați cu sarcoidoză cardiacă aveau bloc atrio-ventricular grad 2 tip Mobitz II sau bloc atrio-ventricular grad 3, în absența altor boli cardiace care să le explice.[626] Un istoric de sincopă, pre-sincopă sau palpitații, poate indica atât bradicardie cât și tahiaritmii vetriculare. Blocul atrio-ventricular este cea mai frecventă prezentare clinica la pacienții cu sarcoidoză cardiacă evidentă clinic.[627,628] Pașii diagnostici includ monitorizarea EKG, ecocardiografia, IRM cardiac și biopsie miocardică sau din alte țesuturi implicate. Tomografia cu fluorodeoxiglucoza și emisie de pozitroni poate fii utilă.[629] Probabilitatea și timpul necesar remiterii unui BAV cu terapie imunosupresivă nu sunt clare,[630] dar pot fi mici.[88] Date pe termen lung sunt disponibile în principal dintr-un studiu prospectiv Canadian (32 pacienți),[627] un studiu retrospectiv Japonez (22 pacienți),[628] și un registru finlandez (325 pacienți).[626] Reversibilitatea tulburărilor de conducere sunt imprevizibile și chiar și în cazul pacienților cu blocuri atrio-ventriculare tranzitorii, trebuie luată în considerare stimularea temporară.[631] Tratamentul imunosupresiv poate crește riscul infectării dispozitivelor. Totuși nu sunt date concrete care să susțină im-

plantarea dispozitivelor înaintea inițierii tratamentului imunosupresiv. Pacienții cu sarcoidoză cardiacă și bloc atrio-ventricular au un risc mare de MSC la urmărirea pe termen lung, chiar și la FEVS >35%.[626] Pacienții cu o depreciere ușoară sau moderată a fracției de ejecție a ventriculului stâng (35-49%) sunt la un risc crescut de MSC.[632,633] Prin urmare la pacienții cu sarcoidoză care au indicație de stimulare cardiacă și care au FEVS <50%, trebuie luată în considerare implantarea unui CRT-D, mai degrabă decât al unui stimulator[634] (*secțiunea 6*).

8.7 Stimularea cardiacă la gravide

Nașterea pe cale vaginală nu are risc suplimentar la mamele cu bloc atrio-ventricular congenital complet, doar dacă nu au contraindicație din motive obstreticale.[635] Pentru femeile care au un ritm de scăpare joncțional stabil, cu complex îngust, implantarea unui stimulator poate să nu fie necesară sau poate fi amânată până după nașterea, dacă nu sunt prezenți nici unul dintre factorii de ric (sincopă, pauză de peste 3 x lungimea ciclului al ritmului de scăpare ventricular, ritm de scăpare cu complex QRS larg, interval QT prelungit, extrasistole ventriculare complexe, alură ventriculară medie zilnică <50 b.p.m). Totuși, femeilor cu bloc atrio-ventricular complet care prezintă un ritm de scăpare lent, cu complex QRS larg trebuie să li se implanteze stimulator cardiac în timpul sarcini. Riscurile implantării unui stimulator cardiac sunt în general scăzute și pot fi făcute în siguranță, în special când fătul are peste 8 săptămâni de sarcină. Pentru ameliorarea bradicardiei simptomatice, poate fi implantat pe toată durată sarcinii folosind ghidarea ecografică sau navigația electroanatomică cu minimizarea fluoroscopiei.[636,637]

9. Considerații speciale în implantarea dispozitivelor și managementul perioperator

9.1 Considerații generale

Pacienții cu semne clinice de infecție activă și/sau febră nu ar trebui să parcurgă procedura de implantare a unui pacemaker permanent (nici pacemaker leadless), până când nu există o perioadă de afebrilitate de cel puțin 24 de ore. Pacinții febrili care au început tratamentul antibiotic ar trebui, în mod ideal, să termine cura de antibioterapie și să fie afebrili timp de 24 de ore de la acest moment înainte de a primi un pacemaker permanent, dacă stimularea acută nu este necesară. Dacă este posibil, stimularea temporară transvenoasă ar trebui evitată. La pacienții cu nevoie acută de stimulare, ar trebui efectuată stimularea temporară transvenoasă, de preferat cu abord venos jugular sau axilar/subclavicular. Într-un studiu prospectiv multicentric care a inclus 6391 pacienți, febra în primele 24 de ore de la implantare (OR 5,83, 95% CI 2,00-16,98) și stimularea temporară înaintea implantării permanente (OR 2,46, 95% CI 1,09-5,13) au fost corelate pozitiv cu apariția infecției dispozitivului. În cazul pacienților cu infecții cronice recurente, se poate lua în considerare implantarea minim invazivă a unui pacemaker epicardic.

9.2 Profilaxia antibiotică

Utilizarea antibioterapiei sistemice profilactice este recomandată ca standard de îngrijire în procedurile implanturilor de stimulatoare. Riscul de infecție este scăzut semnificativ cu o singură doză de antibiotic administrată profilactic (Cefazolin 1-2 g iv sau Flucloxacilină 1-2 g iv) administrată cu 30-60 minute [90-120 minute pentru Vancomicină (15 mg/kgc)] preprocedural. Profilaxia antibiotică trebuie să acopere speciile de *S. Aureus,* însă acoperirea de rutină a *S. Aureus* meticilino-rezistent nu este recomandată. Utilizarea vancomicinei trebuie ghidată în funcție de riscul pacientului de colonizare cu *S. Aureus* meticilino-rezistent și de prevalența bacteriei în spital. În schimb, profilaxia antibiotică post-operator nu reduce incidența infecțiilor.

9.3 Mediul operator și antisepsia tegumentară

Procedura de implantare a stimulatorului trebuie efectuată într-un mediu operator care întrunește standardele de sterilitate necesare ca pentru orice alte proceduri chirurgicale de implant. Datele obținute din intervențiile chirugicale și procedurile cu cateter intravascular arată că antisepsia tegumentului trebuie efectuată utilizând alcool pe bază de clorhexidină în loc de alcool pe bază de iod povidonă. Într-un trial randomizat controlat care a cuprins 2546 pacienți, utilizarea alcoolului pe bază de clorhexidină a fost asociată cu o incidență pe termen scurt mai scăzută a infecțiilor legate de cateterul intravascular (HR 0,15, 95% CI 0,05-0,41; p=0,0002).

9.4 Managementul terapiei anticoagulante

Este bine cunoscut faptul că apariția unui hematom de buzunar după implantul unui stimulator cardiac crește semnificativ riscul de infecție de buzunar. Studiul *The Bridge or Continue Coumadin for Device Surgery Randomized Controlled Trial* (BRUISE CONTROL) a dovedit că hematomul de buzunar semnificativ din punct

Tabelul 11. Managementul terapiei anticoagulante în implantarea de stimulator

	Terapie antiagreganta dual		NOAC	AVK	ACO + antiagregant
	Riscul tombotic după PCI				
	Intermediar sau scăzut >1 lună de la PCI >6 luni de la SCA	**Crescut** <1 lună de la PCI <6 luni de la SCA			
Risc scăzut de sângerare în timpul procedurii – Primul implant	Continuare aspirină și sistare inhibitori $P2Y_{12}$: Ticagrelor cu cel puțin 3 zile anterior intervenției, Clopidogrel cu cel puțin 5 zile anterior intervenției, Prasugrel cu cel puțin 7 zile anterior intervenției	Intervenție electivă: Se ia în considerare amânarea, Altfel: • Continuare aspirină • Continuă inhibitorul $P2Y_{12}$	Continuare sau întrerupere după preferința operatorului. Decizia întreruperii se va baza pe CrCl și particularitățile NOAC	Continuare	Continuare ACO (AVK or NOAC). Sistare antiagregant în urma analizei raportului risc/beneficiu specific pacientului
Risc crescut de sângerare în timpul procedurii – Schimbare, upgrade/revizie a dispozitivului		Continuare aspirină și sistare inhibitori $P2Y_{12}$: Ticagrelor cu cel puțin 3 zile anterior intervenției, Clopidogrel cu cel puțin 5 zile anterior intervenției, Prasugrel cu cel puțin 7 zile anterior intervenției. Bridging cu inhibitori GPIIb/IIIa			

NOAC=anticoagulante orale non-antagoiști de vitamina K; CrCl=clearance al creatininei; ACO=anticoagulant oral; PCI=intervenție coronariană percutană; AVK=antagonist vitamina K.

de vedere clinic este un factor de risc independent pentru infecția de buzuar (HR 7,7, 95% CI 2,9-20,5; p<0,0001). Astfel, este extrem de important să facem tot ceea ce este necesar pentru a evita apariția hematomului de buzunar postoperator. Bridgingul cu heparină în vederea implantării stimulatorului la pacienții anticoagulați cu antivitaminice K, duce la o creștere de 4,6 ori a riscului de a dezvolta hematom local postoperator comparativ cu administrarea continuă de warfarină. Scăderea INR-ului și schimbarea temporară de la dubla terapie antiagregantă la administrarea unui singur antiagregant pot scădea semnificativ rata de apariție a hematomului local și infecție cu 75%, respectiv 74% comparativ cu terapia de bridging cu heparină.

În ceea ce privește anticoagulantele orale non- vitaminice K, trialul *Randomized Controlled Trial of Continued Versus Interrupted Direct Oral Anti-Coagulant at the Time of Device Surgery* (BRUISE CONTROL-2) a fost oprit prematur din cauza inutilității, deoarece rata evenimentelor a fost mult mai scăzută decât cea anticipată; oricum, acesta a arătat faptul că în funcție de contextul clinic și terapia antitrombotică concomitentă, oprirea sau continuarea anticoagulantelor antivitaminice K este rezonabilă la momentul implantării stimulatorului.

Pacienții cu dublă terapie antiagregantă au un risc semnificativ crescut de a dezvolta hematom de buzunar comparativ cu pacienții aflați în tratament doar cu aspirină, sau fără terapie antiagregantă. În astfel de cazuri, administrarea inhibitorilor receptorilor $P2Y_{12}$ ar trebui întreruptă cu 3-7 zile (în funcție de medicament) înaintea procedurii, atunci când este posibil și evaluând riscurile în mod individualizat. Pentru mai multe detalii privind managementul terapiei anticoagulante în vederea implantului de stimulator cardiac, consultați tabelul 11.

9.5 Abordul venos

Implantarea sondelor de stimulare prin abord transvenos se realizează de obicei la nivelul venei cefalice, subclavii sau axilare. În cazul în care există semne clinice de ocluzie a venei subclavii sau a venei brahiocefalice, imagistica pre-operatorie (venografie, CT torace) poate fi de ajutor în plănuirea abordului venos sau găsirea unei căi de acces alternative. În cazul în care nu este posibil abordul venos superior, alternativele sunt reprezentate de implantarea sondelor transfemural, implantarea unui dispozitiv leadless sau cu abord epicaridic.

Când se folosește tehnica Seldinger, în timpul punctiei venei subclavii și (mai rar) a venei axilare, există un risc de pneumotorax, hemotorax, puncție arterială și de injurie a plexului brahial. Aceste riscuri se pot evita utilizând abordul venos cefalic, care permite inserția venoasă a sondelor la vedere directă. Accesul venos la nivelul venei subclavii este asociat cu creșterea de 7,8 ori a riscului de pneumotorax. Date prospective privind puncția venoasă axilară sugerează un risc mai scăzut al complicațiilor care pot apărea la nivelul locu-

lui de puncție, comparativ cu puncția subclaviei. Ghidajul ecografic pentru puncția venoasă axilară a fost descris drept o tehnică de ajutor în vederea efectuării unei puncții în siguranță și fără complicații.

În ceea ce privește malfuncția sondelor după implantare, la urmărirea pe termen lung, există dovezi că abordul axilar asociază o rată mai mică de incapacitate a sondelor. Într-un studiu retrospectiv cuprinzând 409 pacienți, cu o durată medie de 73,6 ±33,1 luni, malfuncția sondelor s-a înregistrat la 1,2% dintre pacienții cu puncție venoasă axilară sub ghidaj cu contrast, la 2,3% din pacienții cu abort cefalic și la 5,6% dintre pacienții cu puncție venoasă sublaviculară. Într-o analiză de regresie multivariabilă, singurul predictor al malfuncției de sondă a fost puncția venoasă subclaviculară comparativ cu puncția axilară (HR 0,26, 95% CI 0,071-0,954; p=0,042). La analizarea ratei de succes a diferitelor aborduri venoase, abordul la nivelul venei cefalice a arătat cea mai mică rată de succes (78,2% vs abord axilar 97,6% și abord subclavicular 96,8%; p<0,001).

9.6 Alegerea sondelor

La alegerea între fixarea activă sau pasivă a sondelor de stimulare la nivelul AD sau VD, trebuie luată în considerare posibilitatea perforării și al apariției pericaditei, la fel ca și posibilitatea extracției sondelor. Fixarea activă a sondelor are o rată mai mare de apariție a revărsatului pericardic, precum și a perforațiilor. Fixarea pasivă a sondelor de stimulare, datorită designului nonizodiametric al acestui tip de sonde, poate fi un factor care contribuie la scăderea ratei de succes al procedurii și creșterea riscului de complicații la extracția sondelor, deși acest aspect nu este pe deplin înțeles și este încă evaluat. Pentru a clarifica aceste aspecte, este nevoie de efectuarea unui RCT.

În ceea ce privește apariția perforației, un studiu necontrolat, nerandomizat cuprinzând 3815 pacienți purtători de sondă implantată la nivelul AD, nu a arătat diferențe semnificative privind perforațiile miocardice între fixarea activă și pasivă a sondelor de stimulare (0,5% vs 0,3%; p=0,3). Fixarea activă a sondelor de stimulare permite, de asemenea, selectarea locului de stimulare de la nivelul VD, care are pereți netezi (ex. Mid-septal). Din cauza grosimii scăzute a pereților AD, la fixarea activă a sondelor de stimulare a fost demonstrat faptul că poate apărea perforația peretului liber al AD. La pacienții cu risc mare de perforație (ex. Pacienții vârstnici), o parte dintre medici preferă implantul pasiv al sondelor. Oricum, bazându-ne pe opinia experților și pe rezultatul unui studiu retrospectiv, efectuat într-un singur centru, privind sondele ICD la pacienți tineri, se recomandă utilizarea sondelor cu fixare activă la nivelul AD și VD în vederea unei posibile extracții ulterioare.

Stabilitatea sondelor și stimularea nervului frenic sunt aspecte importante ale implantării sondelor de stimulare la nivelul sinusului coronar. Din ambele puncte de vedere, sondele cvadripolare par a avea avantaje relevante. Rata de stimulare a nervului frenic ce necesită revizuirea sondelor este semnificant mai mică în comparație cu sondele bipolare. În plus, stabilitatea sondelor este crescută, deoarece sondele cvadripolare pot fi implantate în poziție înclinată. Chiar dacă datorită înclinației, sonda este poziționată apical, utilizarea polilor proximali evită stimularea apicală. Astfel, sondele cvadripolare sunt recomandate pentru implantarea la nivelul sinusului coronar. Au fost dezvoltate sonde cu fixarea activă la nievlul VS printr-un helix lateral, cu rezultate care au dovedit o stabilitate bună, acces facil la locul de stimulat și un prag stabil de stimulare a VS pe termen lung. În comparație cu sondele cvadripolare cu fixare pasivă, sondele bipolare și cvadripolare cu fixare activă au obținut rezultate similare. Designul sondelor cu mecanism de fixare activă prin helix lateral a fost creat astfel încât să permită pe termen lung extracția în totalitate. Cu toate acestea, ușurința extracției pe termen lung nu a fost încă dovedită.

9.7 Poziționarea sondei

Stimularea ventriculară a fost efectuată, în mod tradițional, la nivel apical. Din momentul introducerii sondelor cu fixare activă, au fost evaluate locuri noi de stimulare alternativă precum septul RVOT sau mid-septal, în vederea obținerii unei stimulări cât mai apropiate de stimularea fiziologică. Cu toate acestea, în ciuda cercetărilor timp de două decade, beneficiul clinic al stimulării VD non-apical rămâne încă incert. Acest lucru poate fi parțial prin variabilitatea de poziționare a sondei, care este deseori în mod neintenționat plasată la nivelul peretelui liber anterior, poziție care poate fi asociată cu rezultate adverse. Principalul avantaj al stimulării septale constă probabil în evitarea perforației peretelui liber. Într-un studiu efectuat pe 2200 pacienți purtători de sondă de stimulare sau ICD, poziționarea apicală a fost independent asociată cu perforație cardiacă (OR 3,37; p=0,024). Astfel, poziționarea septală este de preferat la pacienții cu risc crescut de perforație, precum populația vârstnică, în special cei cu un IMC <20 kg/m^2, dar și în cazul femeilor.

Plasarea mid-septală a sondei poate fi dificilă (cu atât mai mult la nivelul septului RVOT, care este o arie țintă mică). Utilizarea vederii fluoroscopice multiple și a sondelor cu formă specială este de ajutor în acest scop, aceste aspecte fiind conturate într-un consensus recent al EHRA. În acest context, este important de menționat că acuratețea și reproductibilitatea asistării fluoroscopice în plasarea sondelor la nivelul VD este adesea imprecisă.

Vederea fluoroscopică multiplă este recomandată de asemenea și pentru plasarea sondelor la nivelul VD apical, pentru a garanta că nu se poziționează greșit sonda într-un tributar al sinusului coronar sau la nivelul VS, printr-un șunt intracardiac sau prin abord arterial.

Sinusul coronar poate fi utilizat pentru stimularea VS fără nevoia de a traversa valva tricuspidă. Poate fi utilizat, de asemenea, și în cazul altor dificultăți în plasarea sondelor în VD (ex. În cazul unei proteze de valvă tricuspidă). În cazuri selectate, rezultatele sunt similare cu stimularea VD.

Auriculul AD este de obicei locul preferat pentru stimularea atrială. Partea laterală a atriului poate prezenta riscul de captură a nervului frenic. Alternativele de stimulare pentru evitarea FiA, precum fasciculul Bachman și regiunea ostiului sinusului coronar nu au arătat beneficii și nu sunt recomandate în practica de rutină.

9.8 Buzunarul aparatului

În ultimii ani a crescut gradul de conștientizare privind buzunarul dispozitivului ca sursă de complicații. Evitarea apariției infecției de buzunar a devenit un focus important în terapia cu dispozitive implantabile. Rolul hematomului de buzunar în dezvoltarea infecțiilor a fost discutată mai devreme. Este evident că, pe lângă managementul corect al terapiei anticoagulante, o tehnică chirurgicală corectă cu hemostază riguroasă este extrem de importantă.

Cele mai multe stimulatoare sunt implantate prin crearea unui buzunar subcutanat. În cazul pacienților cu indice de masă corporală scăzut și astfel, cu o cantitate mică de țesut subcutanat, pentru pacienții cu sindrom Twiddler, sau din motive estetice, se poate opta pentru crearea unui buzunar submuscular. În aceste cazuri, este nevoie de o sedare mai profundă pentru implantare și înlocuirea generatorului, din cauza durerii. Până în prezent, nu există date din RCT care să compare cele două abordări pentru crearea buzunarului.

Date de la 1000 pacienți cu implant ICD au arătat timpi procedurali semnificant mai mici pentru pacienții cu buzunar subcutanat. Nu au fost găsite diferențe semnificative cu privire la hematomul de buzunar. Nu au existat diferențe semnificative în procentele cumulate de pacienți fără complicații pe parcursul urmăririi. Irigarea buzunarului cu soluție salină la sfârșitul procedurii duce la diluarea posibililor agenți contaminanți și elimină detritusurile din plagă înainte de închidere. Adăugarea antibioticelor la soluția de clătire nu reduce riscul de infecție al dispozitivului.

Studiul *The World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial* (WRAP-IT Study) a investigat efectul unui plic absosrbabil eliberator de antibiotice asupra dezvoltării postoperatorii a infecțiilor dispozitivelor cardiace implantabile. Un total de 6983 pacienți cărora li s-au evaluat dispozitivul cardiac implantabil, care au avut nevoie de înlocuire de generator sau de upgrade, sau pacienți inițial implantați cu CRT-D au fost distribuiți aleator, în raport de 1:1, în două grupuri: unul care a primit și unul care nu a primit plic cu eliberare de antibiotic. Rata de infecție asociată dispozitivelor implantabile cardiace la pacienții care au primit plicul antibiotic a fost 0,7% comparativ cu 1,2% în grupul control (HR 0,6, 95% CI 0,36-0,98; p=0,04). Nu a fost observat niciun efect asupra ratei de infecție în subgrupul cu pacemakere. Considerând aspectul cost-eficiență, utilizarea plicului antibiotic poate fi luat în considerare la pacienții cu stimulator cu risc înalt pentru infecția dispozitivului. În acest context, sunt considerați factori de risc boala cronică de rinichi în stadiul V, BPOC, diabetul zaharat și procedurile de înlocuire, verificare sau de upgrade a dispozitivelor.

10. Complicațiile stimulării și terapiei de resincronizare cardiacă

10.1 Complicații generale

Stimularea cardiacă și CRT-ul sunt asociate cu un risc substanțial de complicații, cele mai multe dintre acestea apărând perioperator, deși un risc considerabil de complicații existând și în urmărirea pe termen lung. În trialul MOST, rata apariției complicațiilor după implantarea stimulatoarelor bicamerale a fost de 4,8% la 30 de zile, 5,5% la 90 de zile și 7,5% la 3 ani. Chiar și așa, datele din practică indică totuși riscuri mai mari. Într-un studiu recent efectuat pe >81.000 pacienți implantați *de novo* cu dispozitive cardiace implantabile, complicațiile majore au apărut la 8,2% din pacienți în primele 90 de zile de la externare. Mortalitate intraspitalicească (0,5%) și în primele 30 de zile (0,8%) a fost scăzută.

Riscul de complicații crește în general cu complexitatea dispozitivului, iar cele mai frecvente complicații sunt întâlnite în contextul upgrade-ului dispozitivelor sau de revizuire a sondelor, comparativ cu implantările de novo. Într-un studiu de cohortă populațional danez, complicațiile au fost observate la 9,9% dintre pacienții implantați pentru prima dată și la 14,8% după upgrade sau revizia sondelor. Procedurile limitate la schimbarea generatorului au avut o incidență mai mică a riscului de complicații (5,9%). În studiul prospectiv REPLACE, a fost raportată o rată similară (4%) a riscului de complicații pentru schimbarea generatorului, dar au fost înregistrate riscuri de complicații mai mari (până la 15,3%) la pacienții cu una sau mai multe inserții de sonde suplimentare. În consecință, complicațiile majore au fost mai frecvente în cazul procedurilor de upgrade la CRT, constatare coroborată într-o cohortă mare de pacienți spitalizați din SUA și într-un studiu prospectiv observațional din Italia. Rata complicațiilor procedurale crește odată cu gradul comorbidităților pacienților.

Astfel, luarea cu atenție a deciziilor este justificată atunci când se iau în considerare upgrade-uri la sisteme mai complexe. Acest lucru se aplică și în cazul înlocuirii profilactice a generatoarelor sau sondelor, situație în care trebuie cântărite riscurile procedurale și riscurile asociate defecțiunii sondelor sau dispozitivelor.

Per total, rata complicațiilor este în strânsă legătură cu aptitudinile individuale ale operatorului și experiența centrului de implantare. Riscul de complicații a fost crescut cu 60% la operatorii fără experiență, care au efectuat mai puțin de 25 de implanturi. Date dintr-un program național de asigurări pentru stimulatoare și CRT-P a arătat că volumul anual de implanturi al spitalului a fost invers proporțional cu rata de complicații, cea mai mare diferență observată între cea mai mică quintila (1-50 implanturi/ani) și a doua cea mai mică quintilă (51-90 implanturi/an). În plus, procedurile efectuate în urgență și cele efectuate în afara programului de lucru se asociază cu riscuri mai mari de complicații. Aceste date sugerează în mod clar că procedurile de implant de dispozitive cardiace trebuie efectuate de operatori și în centre cu experiență.

10.2 Complicații specifice

10.2.1 Complicații ale sondelor

Sondele stimulatoarelor sunt o sursă frecventă de complicații din cauza dislocării, defectelor de izolare a sondelor, fracturilor de sondă și problemelor de sensing sau de prag. Sondele VS au o predispoziție particulară pentru complicații, precum dislocarea și disecția sau perforația venelor coronare. Într-un registru național, sondele de VS (4,3%) au fost mai frecvent asociate cu complicații, în comparație cu sondele de AD (2,3%) și de VD (2,2%). Cei mai importanți predictori de risc au fost dispozitivele de tip CRT (OR 3,3) și fixarea pasivă a sondelor de AD (OR 2,2).

O meta-analiză care a cuprins 25 de trialuri CRT a observat complicații mecanice în 3,2% din cazuri (incluzând disecția sau perforația de sinus coronar, pericardită sau tamponadă cardiacă, pneumotorax și hemotorax), alte complicații legate de sonde în 6,2% din cazuri și infecții în 1,4% din cazuri. Mortalitatea peri-operatorie a fost de 0,3%.

Tabelul 12. Complicatiile implantării de pacemaker și ale terapiei de resincronizare cardiacă

Incidența complicațiilor după terapia CIED	%
Reintervenție legată de sondă,[639,690,692,695,700,701] (incluzând dislocare, malpoziție, sindrom de strivire subclaviană, etc.)	1,0-5,9
Infecții asociate CIED, <12 luni[354,639,641,645,685,695,702]	0,7-1,7
Infecție superficială[354]	1,2
Infecție a buzunarului dispozitivului?[354]	0,4
Infecții sistemice[354]	0,5
Infecții asociate CIED, >12 luni[702-709]	1,1-4,6
Infecție a buzunarului dispozitivului?[702]	1,3
Infecții sistemice[702,705]	0,5-1,2
Pneumotorax[354,658,690,692,700,701,707]	0,5-2,2
Hemotorax[695]	0,1
Lezarea plexului brahial[695]	<0,1
Perforație cardiacă[354,663,690,692,695]	0,3-0,7
Disecție/perforație de sinus coronar[710,288]	0,7-2,1
Revizia sistemului din cauza durerii/ disconfortului[354,690]	0,1-0,4
Stimulare diafragmatică ce necesită reintervenție[711,712,665,712]	0,5-5
Hematom[354,639,650,652,654,690,700,714,715]	2,1-5,3
Regurgitare tricuspidiană[716-718]	5-15
Sindrom de pacemaker[146,701,719]	1-20
Probleme ale generatorului/sondei[454,639,690]	0,1-1,5
Tromboză venoasă profundă[354,720,721]	0,1-2,6
Orice complicație[354,639,690,692,695,707,722,723]	5-15
Mortalitate (<30 zile)[354,694]	0,8-1,4

CIED=dispozitiv cardiovascular electronic implantabil.

10.2.2 Hematomul

Hematomul la nivelul buzunarului reprezintă o complicație frecventă (2,1-9,5%), care de obicei se tratează conservator. Evacuarea hematomului se asociază cu creșterea de aproximativ 15 ori a riscului de infec-

ție și este necesară în 0,3-2% din cazuri. În plus, pacienții care dezvoltă hematom de buzunar su spitalizări mai lungi și au o rată de mortalitate intraspitalicească mai mare (2,0% vs 0,7%). Prin urmare, precauțiile necesare sunt necesare și reintervențiile trebuiesc limitate pentru pacienții cu durere severă, sângerare persistentă, umflarea liniei de sutură și necroza iminentă tegumentară. Apariția hematoamelor poate fi evitată prin hemostază atentă și management optim al terapiilor antiagregante și anticoagulante.

10.2.3 Infecția

Infecțiile sunt una dintre cele mai îngrijorătoare complicații asociate dispozitivelor cardiace implantabile, determinând morbidități și mortalități semnificative, precum și costuri de îngrijire crescute. Rata de infecție este mai mare în cazul procedurilor de upgrade sau de înlocuire a dispozitivelor, precum și în cazul implanturilor CRT sau ICD, în comparație cu implantul stimulatoarelor simple. Olsen et al. au raportat riscul de infecție pe parcursul vieții după cum urmează: pacemaker (1,19%), ICD (1,91%), CRT-P (2,18%) și CRT-D (3,35%). Un risc semnificativ mai mare de infecție îl au pacienții care suferă reintervenții, cei cu istoric de infecții asociate dispozitivelor implantabile cardiace, bărbații și pacienții tineri.

Date similare au fost raportate într-o cohortă mare de pacienți implantați cu ICD, cu rata infecțiilor de 1,14%, 1,5% și 2,0% pentru ICD-urile monocamerale, duale, respectiv biventriculare. În plus, reintervenția precoce (OR 2,70), istoricul de chirurgie valvulară (OR 1,53), reimplantarea (OR 1,35), insuficiența renală sau dializa (OR 1,34), bolile pulmonare cronice (OR 1,22), boala cerebrovasculară (OR 1,17) și utilizarea warfarinei (OR 1,16) au fost asociate cu un risc crescut de infecție. De asemenea, infecțiile apar mai frecvent în cazul stimulării temporare sau efectuarea altor proceduri înaintea implantării (OR 2,5, respectiv 2,8), precum și în cazul reintervențiilor precoce (OR 15) și lipsei profilaxiei antibiotice (OR 2,5). Mai multe informații privind modul de prevenție, diagnosticul și tratamentul infecțiilor asociate dispozitivelor cardiace implantabile au fost prezentate recent în consensus-ul EHRA.

10.2.4 Afectarea valvei tricuspide

Sondele dispozitivelor cardiace pot interfera intraoperator cu funcția valvei tricuspide, afectând cuspele sau aparatul subvalvular, sau determinând o afectare cronică după intervenție sau extracția sondelor. Această afectare a fost asociată cu deteriorare hemodinamică și rezultate clinice nefavorabile. Propriu-zis, regurgitarea tricuspidiană moderat-severă se asociază cu creșterea mortalității și apare cu o rată semnificativ mai mare la pacienții implantați. Prevalența regurgitării tricuspidiene semnificative (cuantificată drept gradul 2 sau mai mult) post procedural variază între 10% și 39%. Cele mai multe studii atribuie un risc mai mare implanturilor de tip ICD și prezenței sondelor multiple la nivelul VD. Problema interferenței sondelor de stimulare cu valvele tricuspide protezate sau post anuloplastie/ reparare este în dezbatere. Mai mult, nu există dovezi ferme că dissincronismul indus de stimularea VD contribuie în mod semnificativ la regurgitarea tricuspidiană. Un studiu recent în care pacienții au fost atribuiți în mod aleator pentru poziționarea sondei la nivelul apexului VD, septul VD sau la nivelul VS via sinus coronar nu a arătat interferarea cu dezvoltarea insufienței tricuspide.

Diagnosticul regurgitării tricuspidiene asociate dispozitivelor cardiace implantabile bazat pe elemente clinice, hemodinamice și în special ecografice (2D, 3D și Doppler) este de obicei dificil. În timp ce recomandările clare privind insuficiența tricuspidă asociată dispozitivelor cardiace lipsesc, este nevoie de suspicionarea clinică a acesteia, fără a neglija posibilitatea agravării insuficienței cardiace drept complicație a afectării mecanice a mobilității sau coaptării cuspelor valvei tricuspide. Opțiunile generale de tratament includ terapia medicamentoasă care are drept scop ameliorarea congestiei, dar și extracția sondelor și înlocuirea lor sau utilizarea strategiilor alternative de pacing, precum stimularea VS prin sinusul coronar sau stimularea epicardică. Oricum, extracția transvenoasă a sondelor în sine presupune un ric de afectare a valvei tricuspide și, în consecință de agravare a insuficienței tricuspidiene. În timp ce stimularea leadess elimină nevoia sondelor plasate transvalvular, poate totuși afecta valva tricuspidă din cauza interferenței mecanice și activării electrice și mecanice anormale. Indicațiile de reparare chirurgicală a valvei tricuspide în contextul insuficienței tricuspidiene asociate dispozitivelor implantabile vizează recomandările actuale privind prezența simptomelor, severitatea regurgitării tricuspidiene și funcția ventriculului drept. Atunci când se ia în considerare repararea chirurgicală a valvei tricuspide, managementul sondelor implantate la nivelul VD trebuie să urmeze recomandările din subcapitolul 8.2.3. Metodele de reparare tricuspidiană percutană au câștigat recent cea mai mare atenție, dar dovezile în favoarea acestor intervenții în contextul regurgitării determinate de sondele implantate sunt încă limitate.

10.2.5 Alte complicații

Riscul crescut de complicații a fost observat la femei (cel mai comun- pneumotorax și perforarea pereților cardiaci) și la persoanele cu indice de masă corporală scăzut. Pacienții cu vârste peste 80 de ani au un risc mai mic de a fi supuși unei reintervenții privind sondele, comparativ cu pacienții din categoria de vârstă 60-79 de ani (1,0% vs 3,1%).

În final, sincronizarea atrioventriculară suboptimală poate duce la sindromul de pacemaker, determinat de contracția simultană atrială și ventriculară și având ca simptome fatigabilitate, amețeală și hipotensiune (vezi *capitolul 5*). Stimularea pe termen lung a VD induce un dissincronism de activare ventricular care poate evolua progresiv către disfuncție VS și semne clinice de insuficiență cardiacă. Strategiile pentru evitarea și soluționarea efectului advers determinat de stimularea VD au fost discutate mai sus (vezi *capitolul 6*).

11. Considerații de management

Managementul integrat al pacienților cu stimulatoare și CRT asigurat de către o echipă interdisciplinară, în colaborare cu pacientul și familia acestuia, ar trebui adoptat astfel încât să asigure tratament complet de-a lungul întregului proces de furnizare al serviciilor de sănătate (vezi *capitolul 12*). Abordarea integrată a îngrijirii medicale este indicată la pacienții cu stimulatoare și CRT, pentru a asigura o abordare centrată pe pacient și implicarea pacientului în procesul de luare a deciziilor. Acest tip de abordare își are originile în modelul de îngrijire îndelungată/ cronică dezvoltat de Wagner et al și care are potențialul de a îmbunătății statusul clinic al pacientului și rezultatele obținute în managementul aritmiilor. Membrii echipei interdisciplinare sunt aleși în funcție de nevoile pacientului și serviciile locale disponibile.

11.1 Imagistica prin rezonanță magnetică la pacienții cu dispozitive cardiace implantabile

IRM-ul este o investigație frecvent necesară pacienților purtători de stimulatoare și poate determina efecte adverse precum funcționarea inadecvată a dispozitivului din cauza resetării sau problemelor de sensing, interacțiuni cu comutatorul magnetic, inducerea de curenți determinând activarea miocardică, încălzirea vârfurilor sondelor cu schimbări ale pragurilor de sensing sau pacing sau perforarea sondelor. Factorii de risc pentru apariția reacțiilor adverse la IRM sunt citate în Tabelul Suplimentar 19.

În prezent, cei mai mulți producători propun dispozitive care sunt compatibile cu investigarea IRM. Întregul complex structural al dispozitivelor cardiace implantabile (combinația de generator și sonde, care trebuie să fie de la același producător) determină compatibilitatea cu IRM și nu elementele componente individuale. Scanarea IRM trebuie limitată la 1,5 T și o rată de absorbție specifică a întregului corp (SAR) <2 W/kg (până la SAR <3,2 W/kg), însă unele modele permit 3T și până la 4 W/kg SAR. Producătorul trebuie să menționeze perioada în care nu se poate efectua imagistica prin IRM după implantare (de obicei 6 săptămâni), dar imagistica prin IRM poate fi rezonabilă chiar și mai devreme, dacă alegerea este justificată clinic.

Există dovezi că IRM-ul se poate efectua în siguranță și în cazul stimulatoarelor IRM non-compatibile, atât timp cât se iau o serie de precauții. În 2017, Heart Rhythm Society a publicat un consensul privind IRM-ul la pacienții purtători de dispozitive cardiace, care a fost realizat și susținut de o serie de societăți, printre care EHRA și mai multe societăți de radiologie. Pentru detalii privind detaliile asupra programării adecvate, consultați *Tabelele Suplimentare 20, 21* și *Figura Suplimentară 2*.

Când sondele sunt conectate la un generator, acesta din urmă absoarbe o parte din energie și eliberează căldură la nivelul ariei de suprafață. Datele unui studiu efectuat *in vitro* arată că sondele transvenoase abandonate sunt predispuse la încălzirea vârfului cu aproximativ 10 grade C. Cu toate acestea, este dificil de extrapolat rezultatele obținute pe modele experimentale la modelele *in vivo*. Dintr-un total de 125 de pacienți, nu au fost raportate evenimente adverse privind sondele transvenoase abandonate. Cel mai mare studiu a cuprins 80 de pacienți care au efectuat 97 de scanări IRM (incluzând regiunea toracică), limitate la un SAR <1,5 W/kg. Jumătate dintre pacienți au efectuat măsurători ale troponinei înainte și după investigație, fără modificări semnificative. Astfel, scanarea IRM 1,5 T (limitată la SAR <1,5 W/kg), poate fi luată în considerare, ținând cont de balanța risc-beneficiu, în special dacă scanarea este extratoracică și pacienții nu sunt dependenți de stimulator.

La testarea în vitro electrozii epicardici conectați la generator și-au crescut temperatura cu 10 grade C, iar cei abandonați au suferit o creștere de temperatură de până la 77 grade C. Au fost raportate date provenite de la 23 de pacienți cu electrozi epicardici, incluzând 14 pacienți cu eletrozi epicardici abandonați, fără efecte adverse la examinarea prin IRM. Având în

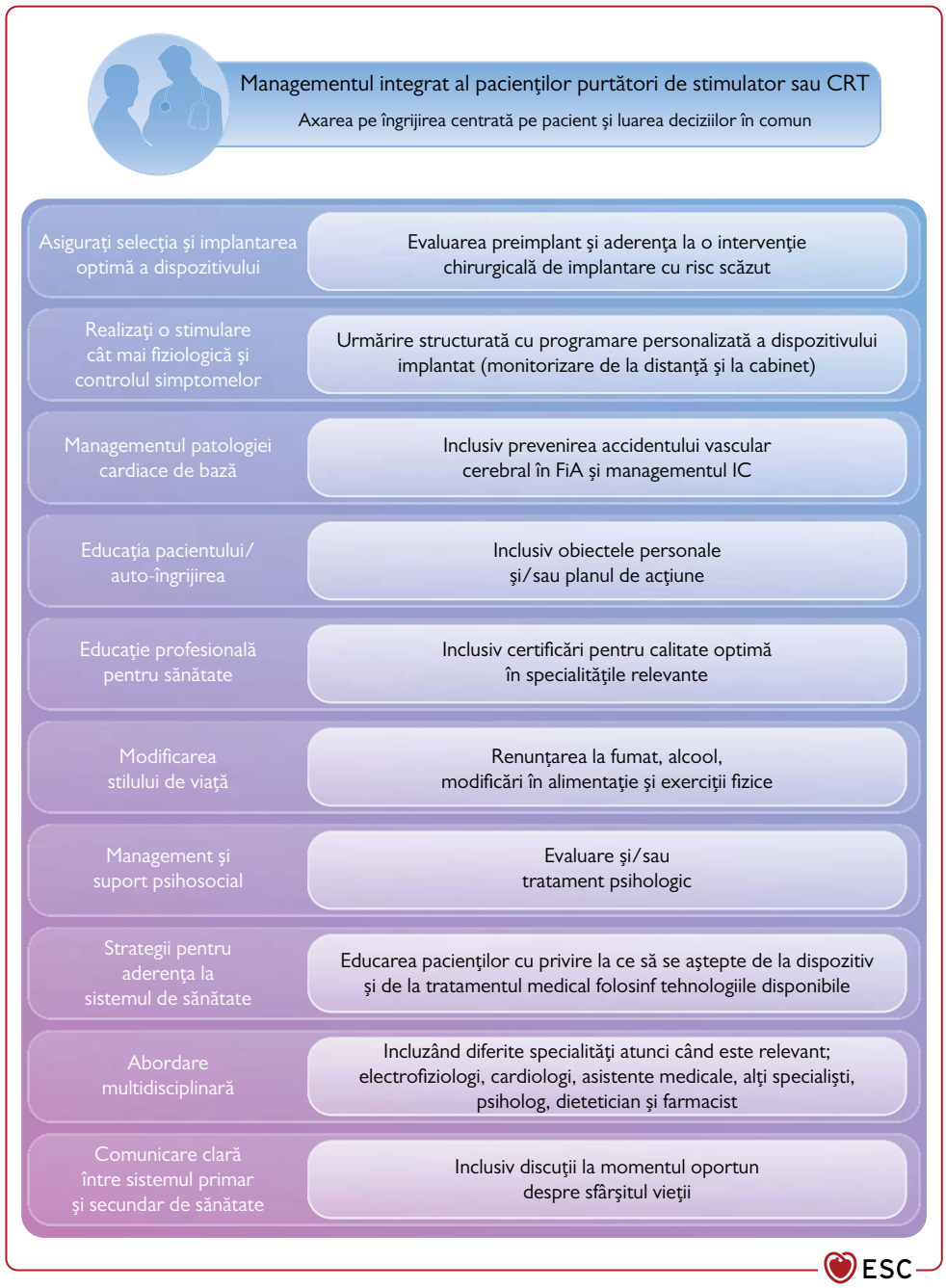

Figura 13. Managementul integrat al pacienților cu stimulator cardiac și terapie de resincronizare cardiacă. CRT = terapie de resincronizare cardiacă.

vedere lipsa datelor privind siguranța efectuării scanării la pacienții cu electrozi epicardici, sonde deteriorate, adaptori/extensii ale sondelor, nu se pot face recomandări cu legătură la IRM pentru acești apcienți.

Evaluarea trebuie făcuită pentru fiecare caz în parte, cântărind avantajele efectuării IRM și potențialele riscuri și disponibilitatea altor metode imagistice.

În general, IRM ar trebui efectuat întotdeauna în contextul unui flux de lucru instituțional standardizat aplicat riguros, urmărind condițiile adecvate de utilizare (incluzând programarea). În figura 14 este prezentată o diagramă care rezumă managementul pacienților cu stimulator cardiac supuși IRM.

Există dovezi că IRM 1,5 T se poate efectua pacienților cu sonde epicardice temporare, precum și pacienților cu sonde transvenoase fixate activ cuplate la stimulator extern utilizat pentru stimulare temporară.

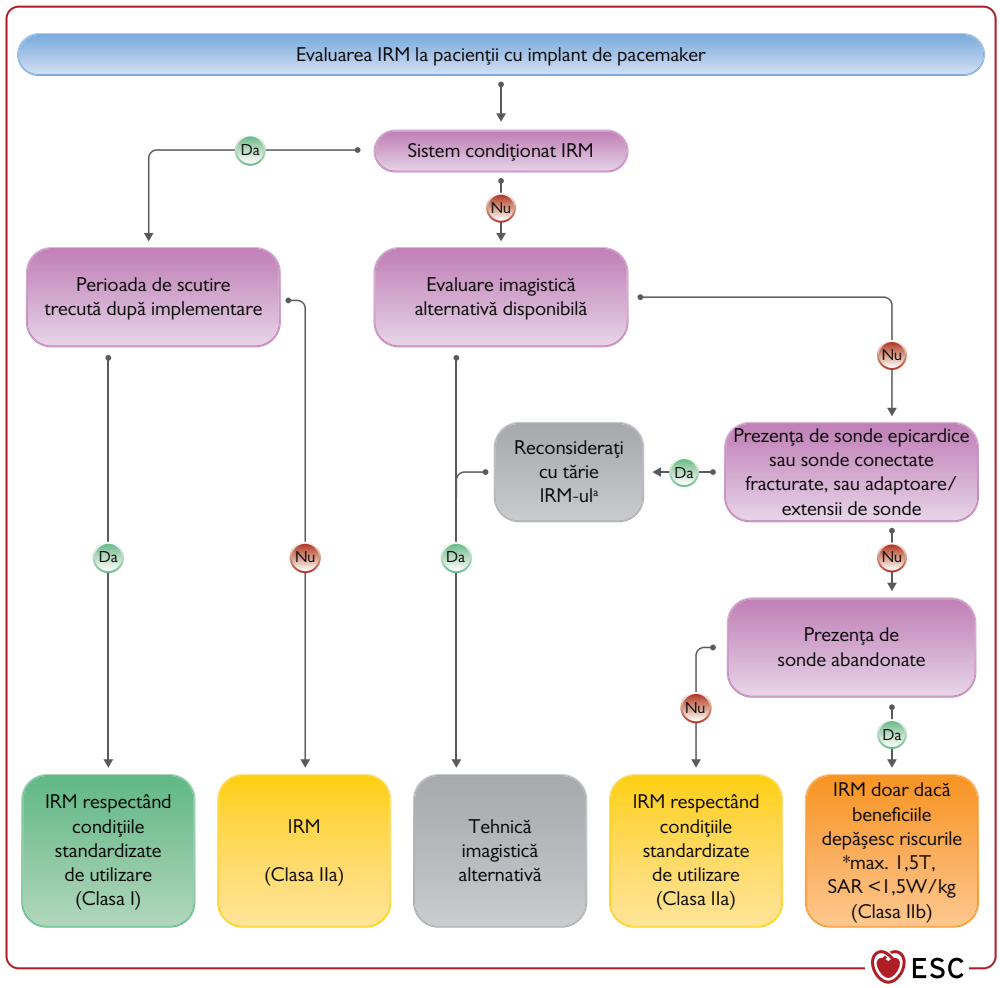

Figura 14. Diagramă pentru evaluarea imagistică prin rezonanță magnetică la pacienții cu stimulator cardiac. IRM = imagistica prin rezonanță magnetică; SAR = rata de absorbpție specifică.
[a]Luați în considerare numai dacă nu există o alternativă imagistică și rezultatul testului este crucial pentru aplicarea terapiilor salvatoare de viață pentru pacient.

11.2 Radioterapia la pacienții cu stimulator

Un număr tot mai mare de pacienți cu dispozitive cardiace implantabile au nevoie de radioterapie, cu o rată anuală raportată de 4,33 tratamente per 100.000 persoane. Radioterapia utilizează radiații ionizante cu energie înaltă, incluzând raze X, raze gamma și particule încărcate, care pot cauza erori de software sau hardware pacienților purtători de stimulatoare, în special când energia fasciculului de fotoni depășește 6-10 MV și doza de radiații asupra dispozitivului este mare (>2-10Gy). Erorile grave sunt rare și sunt cauzate cel mai frecvent de iradierea directă a dispozitivului. Aceasta poate determina afectare hardware ireversibilă, necesitând astfel înlocuirea dispozitivului. Mai comune sunt avariile ușoare, care sunt asociate cu producerea secundară de neutroni a radiațiilor. Astfel de erori includ, de obicei, resetarea dispozitivului fără a cauza deteriorări structurale, iar acestea pot fi soluționate fără necesitatea înlocuirii dispozitivului.

Interferența electromagnetică din timpul radioterapiei poate determina oversensing (supradetectare), deși acest aspect este foarte rar întâlnit în practică. Este foarte rar recomandată repoziționarea dispozitivului înainte de radioterapie și doar dacă locația dispozitivului interferă cu tratamentul tumoral adecvat, sau în cazuri selectate cu risc foarte înalt.

Conform recomandărilor publicate privind pacienții implantați, riscul de funcționare defectuoasă (sau de reacții adverse) este mai crescut în următoarele situații:

- Energie de aplicare a radiațiilor cu fotoni >6-10 MV: riscul funcționării defectuoase (de obicei avarii ușoare) este cauzat de producerea secundară de neutroni, nu este asociat cu zona țintă și nu poate fi protejat.

- Doză cumulativă captată de dispozitiv >2 Gy (risc moderat) sau >10 Gy (risc înalt); doza care ajunge la stimulator poate fi estimată înainte de iradiere și măsurată în timpul tratamentului, este corelată cu doza țintă și poate fi protejat.
- Dacă pacientul este dependent de stimulator.

Alegerea corespunzătoare a deciziilor este ilustrată în figura 15.

Experiența cu terapia de radiație cu protoni a pacienților stimulați este limitată. Cu toate acestea, comparativ cu iradierea cu fotoni, acestă modalitate de iradiere determină producerea unei cantități mai mari de neutroni care poate determina erori dispozitivului sau defecțiuni. În prezent, nu se pot preciza metode specifice de management al pacienților cu dispozitive cardiace supuși iradierii cu protoni.

Recomandările specifice ale producătorilor dispozitivelor sunt citate în tabelul suplimentar 23.

11.3 Stimularea temporară

Stimularea temporară poate fi de ajutor pacienților cu bradicardie amenințătoare de viață, sau poate fi ultilizată profilactic când se anticipează necesitatea stimulării (ex: după intervenții chirurgicale cardiace). Modalitățile de stimulare temporară includ abordul transvenos, epicardic sau transcutan. Abordul transvenos necesită deseori ghidaj fluoroscopic, însă este fezabil și ghidajul ecografic. Cateterele plutitoare cu vârf de balon sunt mai ușor de inserat, mai stabile și mai sigure decât cateterele semirigide. Pacienții care sunt stimulați temporar pe cale transvenoasă au un risc crescut de complicații deterrminate de procedură (ex: perforare cardiacă, sângerare, funcționare defectuoasă, aritmii și dislocări accidentale ale electrozilor), precum și de complicații determinate de imobilizare (ex: infecție, delir, evenimente trombotice). În plus stimularea temporară în prealabil este asociată cu o creștere a riscului de infecție a stimulatorului permanent. Pentru pacienții care au nevoie de stimulare temporară prelungită, este mai sigur și mai confortabil conectarea unei sonde transvenoase cu fixare activă la un dispozitiv extern. Nu există date fezabile care să propună abordul jugular sau axilar/subclavicular; oricum, puncția subclaviculară intratoracică trebuie evitată pentru a reduce riscul de pneumotorax. Dacă se propune implantarea unui stimulator ipsilateral, se preferă abordul jugular. În cazuri selectate, în care este necesară o stimulare rapidă și

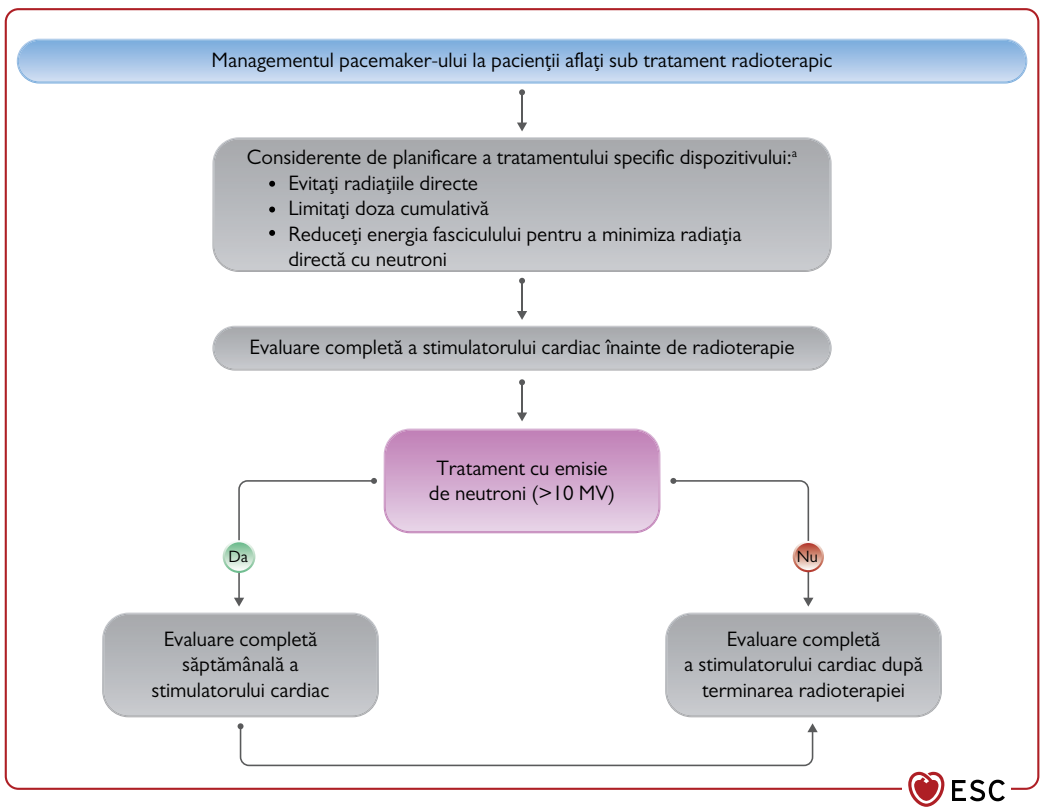

Figura 15. Managementul stimulatorului cardiac în timpul radioterapiei. ECG = electrocardiogramă;
[a]Relocarea aparatului, monitorizare ECG continuă, reprogramarea sau aplicarea magnetului sunt foarte rar indicate.

eficientă, poate fi utilizat abordul femural. Din cauza instabilității sondelor pasive plasate prin vena femurală și imobilizării pacientului, durata acestei abordări trebuie să fie cât de scurtă posibil, până la rezolvarea bradicardiei sau găsirea unei soluții permanente. Abordul epicardic este cel mai folosit după chirurgia cardiacă. Îndepărtarea acestor sonde se asociază cu complicații precum sângerare sau tamponadă cardiacă. Stimularea temporară transcutanată este o metodă non-invazivă rapidă și eficientă, dar nu la fel de stabilă precum abordul transvenos și este limitată de necesitatea sedării continue. Această metodă trebuie utilizată doar în situații de urgență, sau când nicio altă alternativă nu este disponibilă, fiind sub atentă monitorizare hemodinamică. Înaintea stimulării temporare, trebuie luată în considerare medicația cronotropă, ținând cont de reacțiile adverse, contraindicațiile și interacțiunile cu alte medicamente.

Acest grup de lucru concluzionează că stimularea temporară transvenoasă trebuie evitată, dacă este posibil; când este necesar, sonda trebuie să rămână în situ cât mai puțin timp posibil. Utilizarea stimulării temporare trebuie limitat la tratamentul de urgență al pacienților cu bradiaritmii severe care determină sincope și/sau instabilitate hemodinamică și în cazurile în care acele bradiaritmii sunt anticipate. Stimularea temporară transvenoasă este recomandată atunci când indicația de stimulare este reversibilă, precum în contextul utilizării medicației antiaritmice, ischemiei miocardice, miocarditeti, dezechilibrelor electrolitice, expunerii la toxice, post chirurgie cardiacă, sau drept cale către stimularea permanentă, atunci când aceasta din urmă nu este imediat disponibilă sau posibilă din cauza unei infecții active. În cele din urmă, dacă un pacient îndeplinește criteriile de stimulare permanentă, această procedură trebuie realizată cât mai repede cu putință.

11.4 Managementul perioperator al pacienților cu dispozitive cardiovasculare implantabile

Multiple societăți specializate au emis documente ajutătoare în managementul pacienților cu CIED în perioada perioperatorie. Tabelul 24 sumarizează recomandările generale de management al acestor pacienți.

- Interferența elecromagentică (EMI) poate induce supradetectarea (mai probabilă pentru sondele unipolare), activarea senzorilor rate-responsive, resetarea dispozitivului sau alte daune. Cea mai comună sursă de EMI este electrocauterizarea, deși EMI este neobișnuită în timpul electrocauterizării bipolare la o distanță >5 cm de CIED sau unipolare sub nivelul ombilicului.[790] Pentru a reduce riscul de EMI, electrocauterizarea monopolară trebuie aplicată în pulsuri scurte (<5 s) pe regiuni tegumentare aflate la distanță de dispozitiv. Alte surse de EMI includ procedurile cu radiofrecvență, stimulatoarele neurale și alte dispozitive electronice.
- Strategia perioperatorie trebuie personalizată după nevoile individuale și valorile pacienților, procedurilor și dispozitivelor.[786-789] Majoritatea procedurilor nu necesită nicio intervenție.[791] La pacienții dependenți de pacemaker, trebuie aplicat un magnet în timpul utilizări pulsurilor diatermice, sau, dacă EMI este probabil să apară sau stabilitatea magnetului nu poate fi garantată, dispozitivul trebuie reprogramat pe modul asincron (VOO/DOO). Răspunsul la aplicarea magnetului poate varia în funcție de producătorul dispozitivului. CIED-urile cu funcție rate-responsive care folosesc un senzor activ pot de asemenea să necesite aplicarea unui magnet sau inhibarea acestei funcții pentru a preveni pacing-ul rapid inadecvat. Interogarea postoperatorie a CIED este recomdandată dacă este suspectată defectarea lui sau dacă a fost expus la EMI puternice.

11.5 Dispozitivele cardiace implantabile și activitatea sportivă

Activitatea fizică regulată este recomandată pentru prevenirea afecțiunilor cardiovasculare.[792-795] Restricțiile aplicate pacienților cu pacemaker, unde sunt potrivite, sunt motivate de boala cardiovasculară subiacentă. Astfel, este important să fie abordate problemele de activitate fizică și participare la sporturi cu toți pacienții cu pacemaker ca parte a procesului decizional medic-pacient. Există recomandări publicate de activitate fizică pentru pacienții cu boli cardiovasculare.[792,796]

Există consensul că sporturile de contact (ex.: rugby, arte marțiale) trebuie evitate pentru a preveni distrugerea componentelor dispozitivului sau a apariției hematoamelor la locul de implantare. Pentru participarea la sporturi precum fotbal, baschet sau baseball, este recomandată utilizarea de scuturi de protecție speciale pentru a reduce riscul de a traumatiza dispozitivul. Activitatea sportivă a pacientlui, cât și dominanța mâinii stângi sau drepte trebuie luate

în considerare când este ales locul de implantare, iar amplasarea submusculară poate fi utilizată pentru a reduce riscul de impact. Un acces vascular lateral este preferabil, pentru a ameliora riscul de strivire subclaviculară a sondei, asociat cu exercițiile de brațe peste nivelul umărului. Este recomandată evitarea exercițiilor fizice viguroase și exercițiilor brațului ipsilateral pentru 4-6 săptămâni de la impantarea dispozitivului.

N. B., recomandările privind activitatea sportivă la pacienții cu ICD este diferită de cea a pacienților cu pacemaker.[797,798]

11.6 Când nu este indicat pacing-ul

Pentru pacienții la care nu mai este indicat pacing-ul există mai multe opțiuni de management:

1. Abandonarea generatorului și a sondelor de pacemaker *in situ*.
2. Explantul generatorului cu abandonarea sondelor.
3. Explantul generatorului și a sondelor.

Fezabilitatea primei opțiuni depinde de comportamentul generatorului spre data de expirare, care este dependentă de producător și care poate fi haotică și poate determina complicații în cazuri rare.[799] Prima opțiune este de elecție pentru pacienții vârstnici și fragili.

Cea de-a doua opțiune vine cu riscul procedural scăzut, dar poate asocia dezavantajele abadonării sondelor, inclusiv la IRM-uri ulterioare. Mai ales la pacienții tineri, există potențialul unei necesități viitoare de extracție a sondei abandonate ca urmare a infecției, iar riscul procedural crescut cauzat de durata lungă a implantării trebuie luat în considerare. Multiple studii au arătat creșterea complexității, scăderea succesului procedural și o rată mai mare de complicații ale extracției sondelor abandonate.[800-803] Opțiunea 3 vine cu cel mai crescut risc procedural inițial, dar elimină toate posibilitățile de complicații ulterioare asociate dispozitvului. Dacă sunt efectuate în centre specializate, folosind instrumente de extragere actualizate, procedurile de extracție a sondelor pot fi efectuate cu o rată de succes procedural crescută și de complicații scăzută.[802] Această abordare poate fi potrivită pentru combinația dintre un pacient tânăr, o extracție de risc scăzut și un extractor experimentat.

Ca parte a unei abordări centrate pe pacient, decizia intr-o astfel de situație trebuie bazată pe analiza risc-beneficiu individuală dintr-un proces decizional comun, alături de pacient și aparținătorii săi. Acesta include oferirea de informații complete și suficiente pentru a lua o decizie informată. Factorii important de luat în considerare sunt vârsta pacientului, starea pacientului, comorbiditățile, sistemul de pacing, durata implantării sondelor și speranța de viață a pacientului.

Recomandările când pacing-ul nu mai este indicat

Recomandarea	Clasa[a]	Nivel[b]
Când pacing-ul nu mai este indicat, alegerea strategiei de management trebuie bazată pe o analiză risc-beneficiu individualizată, într-un proces decizional alături de pacient	I	C

[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de evidență.

11.7 Urmărirea dispozitivului

Principiile generale de urmărire sunt acoperite aici, având în vedere că recomandările în profunzime depășesc obiectivul acestui document. Pacientul și dispozitivul trebuie tratate ca o entitate unitară, cu o programare personalizată nevoilor pacienților. Scopurile sunt de: (i) a asigura siguranța pacientului; (ii) oferi un pacing fiziologic;(iii)îmbunătăți calitatea vieții pacienților;(iv)îmbunătăți managementul clinic al pacienților; și (v) a maximiza longevitatea dispozitivului. Necesitatea de urmărire a bolii cardiace subaicente nu trebuie neglijată. Pe lângă verificările tehnice și optimizarea programării dispozitivului, consilierea corectă a pacientului și aparținătorilor săi este necesară pentru atingerea acestor deziderate. Frecvența consulturilor de urmărire depinde de tipul de dispozitiv (CRT și HBP asociază mai multe probleme clinice și tehnice și necesită o urmărire mai frecventă) și dacă este utilizat managementul la distanță al dispozitivului (*Tabelul 13*)

- Managementul la distanță al dispozitivului include urmărirea la distanță cu interogarea completă a dispozitivului la distanță la intervale de timp programate (pentru a înlocui vizitele în cabinet), monitorizarea la distanță cu transmiterea neprogramată a evenimentelor predefinite de alertă și monitorizarea inițiată de pacient de interogări neprogramate ca rezultat al resimțirii unor evenimente clinice reale sau percepute. Majoritatea studiilor sunt centrate pe pacienți cu ICD și CRT-D și au demonstrat o reducere semnificativă a întârzierii detecție eveniment-decizie clinică și o rată mai scăzută de șocuri nepotrivite.[804] Două studii radnomizate de non-inferioritate cu stimulator unicameral[805] sau DDD (nu CRT-P) au arătat ca vizitele la cabinet pot fi spațiate la intervale de 18-24 de luni

Tabelul 13. Frecvența urmăririi de rutină pentru pacemaker și terapia de resincronizare cardiacă, fie exclusiv în persoană sau combinată cu managementul dispozitivului de la distanță

	În persoană exclusiv	În persoană + de la distanță
Toate dispozitivele	În decursul a 72 ore și la 2-12 săptămâni de la implantare	În persoană în decursul a 72 ore și la 2-12 săptămâni de la implantare
CRT-P sau HBP	La fiecare 6 luni	De la distanță la fiecare 6 luni șiîn persoană la fiecare 18-24 luni
Mono/bi-cameral	La fiecare 12 luni, ulterior la fiecare 3-6 luni la semne de epuizare a bateriei	De la distanță la fiecare 6 luni și în persoană la fiecare 18-24 luni

CRT-P= terapie de resincronizare cardiacă-pacemaker; HBP=stimulare de fascicul Hiss.
[a]Urmărirea de la distanță poate înlocui urmărirea în persoană dacă algoritmul de auto-captură funcționează cu acuratețe (și au fost verificați în prealabil la evaluarea în persoană).
Note: urmărirea adițională în persoană ar putea fi necesară (ex: pentru a verifica efectul clinic al modificării programării, sau pentru a urmări o problemă tehnică).
Monitorizarea de la distanță (însemnând monitorizarea alertelor pre-definite) ar trebui implementată în toate cazurile împreună cu urmărirea de la distanță.

dacă pacienții sunt pe monitorizare la distanță cu dispozitive cu algoritm de prag de captură automat. Spațierea vizitelor programate la cabinet este benefică mai ales pacienților vârstnici cu mobilitate redusă, dar și pacienților tineri sau de vârstă mijlocie cu loc de muncă full-time, responsabilități familiale etc., sau în situații particulare (de ex. pentru a preveni expunerea în cursul unei pandemii).

- Este important ca managementul la distanță al dispozitivului să se facă cu o configurație adecvată care să ofere o abordare structurată a monitorizării la distanță și un răsouns timpuriu la alerte. Medici terți pot fi de ajutor în triajul alertelor și pot asista această sarcină.[807] Este important ca General Data Protection Regulation să fie respectat, așa cum este subliniat și în cel mai recent document de reglementare ESC/EHRA.[808]

Recomandări pentru monitorizarea pacemaker-ului și a terapiei de resincronizare cardiacă

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Managementul la distanță al dispozitivului este recomandat pentru a reduce numărul de vizite în cabinet pentru pacienții cu pacemaker care au dificultăți în a se prezenta la cabinet (ex.: Din cauza mobilității reduse sau a altor dificultăți, sau în funcție de preferința pacientului)[805,806,809]	I	A
Monitorizarea la distanță este recomandată în cazul în care o componentă a dispozitivului a fost rechemată sau este în curs de revizuire, pentru detecția precoce a evenimentelor adverse ale pacienților, mai ales ale pacienților la risc crescut (de ex. În caz de dependență de pacemaker)	I	C
Consulturile de rutină în cabinet ale pacemaker-elor uni-/bicamerale pot fi spațiate pana la 24 de luni la pacienții cu monitorizare la distanță a dispozitivului[805,806]	IIa	A
Managementul la distanță al pacemaker-elor trebuie luat în considerare pentru a oferi mai devreme detecția problemelor clinice (ex.: Aritmii) sau a celor tehnice (ex.: Disfuncția sondei sau depleția bateriei).[806,810]	IIa	B

[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de evidență.

12. Îngrijirile centrate pe pacient și procesul decizional comun în pacing-ul cardiac și terapia de resincronizare cardiacă

Oferirea de îngrijiri centrate pe pacient este un process holistic care pune accentul pe parteneriatul medic-pacient, preferințele de îngrijiri de sănătate, recunoașterea nevoilor, credințelor, așteptărilor, preferințelor de îngrijiri, scopurilor și valorilor pacientului.[811-813] În epicentrul îngrijirilor centrate pe pacient se află procesul decizional comun și acceptarea că pacineții preferă în general un rol activ în deciziile ce le vizează sănătatea.[814,815] Această abordare a fost dovedită să îmbunătățească rezultatele și experiențele medicale.[814,816] Clinicienii au datoria de a defini și explica problemele de sănătate și de a face recomandări privind cele mai bune opțiuni susținute de cele mai solide dovezi la momentul respectiv, incluzând opțiunea niciunui tratament, luând în considerare valorile și preferințele pacientului. (*Figura 16*).[817-820]

Materiale care ajută procesul decizonal, precum informații scrise și/sau website-uri interactive sau aplicații online pot veni în completarea consilierii medicale și astfel facilita procesul decizional comun.[822] Când sunt utilizate materiale suplimentare, pacienții se simt mai înștiințați, au o percepție mai exactă a riscurilor și își asumă un rol mai activ în procesul decizional.[823] La pacienții cu abilități lingvistice limitate, precum și la cei cu deficit cognitiv, strategiile de comunicare, incluzând utilizarea unui interpret calificat, sunt re-

comandate, deoarece ajută pacientul să ajungă la o decizie echilibrată.[824-826] Selectarea materialelor educative potrivite este o parte importantă a promovării procesului de învățare a pacenților.[827-830] În funcție de nevoile și preferințele pacienților, procesul educativ trebuie efectuat înainte de implantare, la externare și în cursul monitorizării folosind o abordare centrată pe pacient (*Tabelul 14*). Toți pacienții trebuie să primească broșura emisă de producătorul dispozitivului precum și cardul cu informații despre dispozitiv înainte de externare.

Acest Grup de Lucru subliniază importanța îngrijirilor centrate pe pacient și a procesului decizional comun medic-pacient. Decizia de a implanta un pacemaker/CRT trebuie bazată pe cea mai bine susținută de dovezi variantă disponibilă, luând în considerare riscurile și beneficiile fiecărei opțiuni, cât și preferințele pacientului și obiectivele îngrijirilor. Consultul trebuie să ia în considerare dacă pacientul este un bun candidat pentru pacemaker/CRT, dar trebuie discutate și opțiuni alternative de tratament într-un mod comprehensibil pentru toți cei implicați în discuție. Folosind principiile procesului decizional comun și ale consimțământului/refuzului informat, pacienți capabili să ia o decizie au dreptul de a refuza terapia cu pacemaker, chiar și dacă sunt dependenți de aceasta.

Recomandări privind îngrijirile centrate pe pacient și procesul decizonal comun în pacing-ul cardiac și terapia de resincronizare cardiacă

Recomandarea	Clasa[a]	Nivel[b]
La pacienții candidați pentru pacemaker sau CRT, decizia trebuie bazată pe cele mai bune dovezi disponibile, luând în considerare riscurile și beneficiile fiecărei opțiuni, preferințele pacientului și scopurile îngrijirilor, și este recomandabil să se urmeze o abordare integrată a îngrijirilor și utilizeze principiile îngrijirilor centrate pe pacient și ale procesului decizional comun în cursul consultului.[831-836]	I	C

CRT = Terapie de resincronizare cardiacă
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de evidență.

13. Indicatorii de calitate

Indicatorii de calitate sunt instrumente utilizate pentru a evalua calitatea îngrijirilor de sănătate, inclusiv a proceselor de îngrijire și rezultateor clinice.[837] Ele pot servi de asemenea ca un mecanism de a crește aderența la indicațiile ghidurilor prin eforturile de asigurare a calității și evaluarea comparativă a furnizorilor de îngrijiri medicale.[838] Astfel, rolul indicatorilor de calitate în stimularea îmbunătățirii calității este din ce în ce mai recunoscut și atrage interesul autorităților medicale, organizațiilor profesionale, a plătitorilor și publicului general.[839]

ESC recunoaște nevoia de a măsura și raporta calitatea și rezultatul îngrijirilor cardiovasculare. Un aspect este dezvoltarea și implementarea de indicatori de calitate pentru bolile cardiovasculare. Metodologia prin care indicatorii de calitate ESC au fost dezvoltați este publicată.[839] Până acum, au fost produși o suită de indicatori pentru o tranșă inițială de afecțiuni cardiovasculare.[839,840] Pentru a facilita inițiativele de îmbunătățire a calității, indicatorii ESC de calitate specifici afecțiunilor sunt incluși în Ghidurile de Practică Clinică ESC corespunzătoare.[296,841] Aceasta este sporită prin integrarea lor în registrele ESC, precum *EurObservational Research Programme* (EORP) și proiectul *European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials* (EuroHeart).[842]

Un număr de registre există pentru pacienții supuși implantării de CIED, [843] oferind date „din clincă" despre calitatea și rezultatele terapiei cu CIED.[702] Totuși, este o lipsă a unui set de indicatori de calitate unitar agreați care să cuprindă natura multifațetată a terapiei cu CIED și care să servească ca o punte între registrele clinice și recomandările din ghiduri. Astfel, și în paralel cu scrierea acestor ghiduri, un set de indicatori de calitate pentru pacienții supuși implantării de CIED a fost dezvoltat. Lista completă a acestor indicatori de calitate, precum și a specificărilor lor și metodologiei de dezvoltare au fost publicate altundeva,[844] cu o selecție prezentată în Tabelul 15.

Figura 16. Exemplu de luare a deciziilor în comun la pacienții luați în considerare pentru implantul de stimulator cardiac/CRT. Adaptat de la principiile SHARE de abordare.[821] CRT = Terapia de resincronizare cardiacă.

Tabelul 14. Subiecte și conținut ce ar putea fi incluse în instruirea pacientului

Subiecte	Conținut ce ar putea fi inclus în instruirea pacientului
Biofarmaco-logie	Boala/condiția, indicația de pacemaker, procesul de implantare, posibile complicații preriprocedurale sau tardive și defectarea dispozitivului, funcția pacemaker-ului/CRT și aspecte tehnice, notificatorul pacientului (în cazurile în care se aplică), schimbarea bateriei Demonstrație pe manechine a pacemaker-ului
Funcțional	Activități zilnice: mobilitate, acivități fizice și sporturi, posibile restricții fizice (mobilitatea brațelor), activitatea sexuală, restricțiile în conducerea de autovehicule, calatoritul, îngrijirea plăgii, utilizarea medicației Semne si simptome postoperatorii normale și auto-îngrijire; durere, rigiditate la nivelul umărului, tumefiere și sensibilitate în zona buzunarului pacemaker-ului
Financiar	Costul tratamentului și drepturile pacientului în sistemul de asigurări sociale, probleme legate de asigurare, concediul pe caz de boală.
Emoțional	Emoții și reacții posibile asociate terapiei de resincronizare cardiacă: anxietate, griji, imaginea corporala
Social	Asistență disponibila: asistență telefonică, sesiuni de grup în persoană, forum-uri pentru pacienți, grupuri de sprijin. Posibile restricții la angajare și interferențe electromagnetice
Etic	Drepturi și îndatoriri ale pacienților și angajaților din domeniul sănătății: consimtământul/refuzul pacemaker-ului sau terapiei CRT, ori retragerea consimtământului pentru terapie Informarea despre înregistrarea în registrul național de pacemaker
Practic	Cardul de identificare a pacemakerului și informații de contact ale clinicii Urmărirea de rutină: de la distanță/în persoană la spital Surse pentru informare suplimentară: surse valide de informare online, organizații ce ofera informații de încredere.

CRT = terapia de resincronizare cardiacă.

Tabelul 15. O selecție a indicatorilor de calitate dezvoltați pentru pacienții candidați pentru implantarea unui dispozitiv cardiovascular electronic

Indicator de calitate	Domeniu
Centrele care furnizează servicii CIED ar trebui să participe în cel puțin un registru CIED	Indicator de calitate structurală
Numărător: Numărul centrelor participante în cel puțin un registru CIED	
Centrele care furnizează servicii CIED ar trebui să monitorizeze și să raporteze anual volumul de proceduri executate de către operatori individuali	Indicator de calitate structurală
Numărător: Numărul de centre ce monitorizeaza și raporteaza volumul de proceduri executate de către operatori individuali	
Centrele care furnizează servicii CIED ar trebui să dispună de resurse (monitorizare ECG în ambulator, ecocardiografie) necesare satisfacerii necesităților individuale ale pacienților în funcție de riscul de a dezvolta tahiaritmii ventriculare	Indicator de calitate structurală
Numărător: Numărul de centre capabile de a efectua ECG și ecocardiografie în ambulator	
Centrele care furnizeaza servicii CIED ar trebui să aibă la dispoziție o listă de verificare preprocedurală pentru a asigura comunicarea cu pacientul cu privire la riscuri, beneficii și opțiuni alternative de tratament	Indicator de calitate structurală
Numărător: Centrele ce dispun de o lisă de verificare periprocedurală ce asigură comunicarea cu pacientul cu privire la riscuri, beneficii și opțiuni alternative de tratament înainte de implantarea CIED	
Centrele care furnizează servicii CIED ar trebui să aibă protocoale stabilite de urmărire a pacienților în decurs de 2 - 12 săptămâni de la implantare	Indicator de calitate structurală
Numărător: Numărul de centre care au un protocol stabilit de urmărire a pacienților în decurs de 2-12 săptămâni de la implantarea CIED	
Proporția de pacienți luați în considerare pentru implantarea CIED care primesc antibioterapie profilactică cu 1 oră înainte de procedură	Evaluarea pacientului
Numărător: Numărul de pacienți cărora li se administrează antibiotice cu 1 oră înainte de procedura de implantare a CIED ***Numitor:*** Numărul de pacienți supuși procedurii de implantare CIED	
Rata anuală de complicații procedurale[b] la 30 de zile după implantarea CIED	Rezultate
Numărător: Numărul pacienților ce dezvoltă una sau mai multe complicații proceduraleb în decurs de 30 de zile de la implantarea CIED ***Numitor:*** Numărul de pacienți supuși procedurii de implantare CIED	

CRT = terapia de resincronizare cardiacă.

14. Mesaje cheie

- În evaluarea candidaților pentru implantare permanentă de pacemaker, este recomandată o evaluare preoperatorie detaliată. Aceasta trebuie să includă o anamneză și un examen clinic complet, analize de laborator, documentarea tipului de bradiaritmie care necesită tratament și imagistica cardiacă. În cazuri selectate, teste adiționale, EPS și/sau testarea genetică sunt indicate.
- Monitorizarea ECG în ambulator este utilă în evaluarea pacienților suspecți de bradicardie sau tulburări de conducere, pentru a corela tulburările de ritm cu simptomele. Alegerea tipului de monitorizare trebuie bazată pe frecvența și natura simptomelor și pe preferințele pacientului.
- La pacienții cu boală de nod sinusal, inclusiv cei cu SND tip bradicardie-tahicardie, când simptomele pot fi direct atribuite bradiaritmiei, pacing-ul cardiac este indicat.
- La pacienții cu ritm sinusal și BAV permanent sau paroxistic de grad trei sau de grad doi tip 2 sau de grad înalt, pacing-ul cardiac este indicat independent de simptomatologie.
- La pacienții cu FiA permanentă sau BAV permanent sau paroxistic, pacing-ul ventricular cu sondă unică este indicat.
- La pacienții cu sincopă și căderi inexplicabile, diagnosticul trebuie determinat folosind metodele de diagnostic disponibile înainte de a lua în considerare stimulatorul cardiac.
- La pacienții cu IC simptomatică și FEVS ≤35% în ciuda OMT care sunt în RS și au morfologie QRS de BRS, CRT este recomandat când durata QRS este ≥150 ms, și trebuie luată în considerare pentru o durată QRS de 130-149 ms. Pentru pacienții cu morfologie QRS non-BRS, dovezile pentru beneficiile CRT sunt mai puțin convingătoare, mai ales pentru un PR normal și o durată a QRS <150 ms. CRT nu trebuie folosit la pacienții cu IC și durată a QRS <130 ms, decât dacă este necesar pacing-ul ventricular.
- Selecția pacienților pentru CRT bazată pe imagistică este limitată la măsurătorile FEVS, în timp ce evaluarea altor factori, precum extensia țesutului cicatricial miocardic, prezența regurgitării mitrale sau funcția sistolică a VD sunt importante pentru anticiparea potențialilor pacienți neresponsivi care pot necesita tratamente adiționale (ex.: intervenții pe valva mitrală).
- La pacienții cu FiA și CRT, ablația de JAV trebuie luată în cosiderare când un pacing biventricular cu eficiență de minim 90-95% nu poate fi obținut.
- Pentru pacienții cu BAV de grad înalt și cu indicație de pacing care au HFrEF (FEVS <40%), CRT este recomandat mai degrabă decît pacingul VD.
- HBP poate genera o activare ventriculară normală sau cvasinormală și este o alternativă atractivă a pacing-ului de VD. Până acum, nu există date din studii randomizate care să susțină că HBP este non-inferior pacing-ului de VD în ceea ce privește siguranța și eficacitatea. Astfel, HBP poate fi luat în considerare pentru pacienți selecționați cu BAV și FEVS >40%, la care se anticipează un pacing ventricular >20%.
- La pacienții la care se practică HBP, implantarea unei sonde în VD folosită ca „plan de rezervă" de pacing poate fi luată în considerare de la caz la caz.
- HBP poate corecta conducerea ventriculară într-o subcategorie de pacienți cu BRS major și astfel poate fi utilizată în locul pacing-ului biventricular pentru pacienți selecționați cu CRT bazat pe HBP.
- La pacienții tratați cu HBP trebuie asigurată programarea personalizată a dispozitivului pentru necesitățile specifice ale HBP.
- Implantarea unui pacemaker fără sondă trebuie luată în considerare când nu există acces venos în extremitatea superioară, când riscul de infecție a buzunarului dispozitivului este crescut și la pacienții aflați în programul de hemodializă.
- Pacienții supuși la TAVI se află la un risc crescut de a dezvolta BAV. Decizia de inițiere a pacingului cardiac după TAVI ar trebui luată bazată pe tulburările de conducere preexistente și nou instalate. Monitorizarea ECG în ambulatoriu pentru 7-30 de zile sau EPS pot fi luate în considerare la pacienții post-TAVI cu BRS major nou instalat sau progresia unei anomalii de conducere, dar care nu au încă indicație de pacemaker.
- La pacienții supuși chirurgiei endocarditei sau valvei tricuspide care aveau sau au dezvoltat BAV în timpul intervenției chirurgicale, amplasarea de sonde epicardice de pacing în timpul intervenției chirurgicale trebuie luată în considerare.
- Pentru a reduce riscul de complicații, trebuie administrate antibiotice preoperator înaintea

procedurilor de CIED, soluția de alcool-clorhexidină este de preferat pentru antisepsia tegumentului, iar accesul venos ar trebui încercat de primă intenție prin venele cefalică sau axilară.
- Bridging-ul heparinic ar trebui evitat în timpul procedurilor de implantare a CIED pentru a minimiza riscul de hematom sau infecție a buzunarului.
- La pacienții supuși unei reintervenții CIED, utilizarea unei anvelope cu eluare de antibiotic poate fi luată în considerare pentru a reduce riscul de infecție.
- La majoritatea pacienților cu pacemaker sau CRT, un IRM poate fi efectuat dacă nu sunt prezente sonde epicardice, sonde abandonate sau deteriorate sau adaptors/extenders și sunt luate măsuri de precauție.
- Radioterapia se poate efectua la pacienții cu pacemaker sau CRT, dacă au fost efectuate un plan de tratament și o stratificare de risc personalizate și dacă dispozitivul este interogat conform recomandărilor în perioada în care se efectuează radioterapia.
- Managementul la distanță al dispozitivului este valoros pentru detectarea precoce a problemelor clinice și a defecțiunilor tehnice și poate permite o spațiere mai mare a vizitelor în cabinet.
- Principiile îngrijirilor centrate pe pacient și ale procesului decizional comun pot fi utilizate în consult, atât preoperator, cât și la monitorizarea pacienților propuși pentru, sau care traiesc cu, un pacemaker sau CRT.

15. Lacune în dovezile clinice

Clinicienii responsabili de managementul candidaților de pacemaker sau CRT și al pacienților, adesea trebuie să ia decizii de tratament în lipsa unor dovezi adecvate sau al unui consens al experților. În continuare este prezentată o listă scurtă de probleme comune care reprezintă direcții de cercetare.

- Cel mai bun program de evaluare preimplant, inclusiv momentul aplicării tehnicilor avansate de imagistică pentru a asigura alegerea optimă a CIED pentru fiecare pacient.
- Beneficiile implementării testării genetice a pacienților cu CIED și a rudelor lor când este diagnosticată o boală a țesutului de conducere.
- Dacă utilizarea generală a pacing-ului responsiv la ritm este în general benefică pacienților cu boală de nod sinusal.
- Dacă ablația pe cateter a FiA fără implantarea de pacemaker este non-inferioară implantării de pacemaker în raport cu eliminarea simptomelor cauzate de bradicardie la pacienții cu pauze simptomatice cauzate de convertirea FiA.
- La pacienții cu sincopă reflexă, studii despre care este modul superior de cardiostimulare sunt necesare.
- La pacienții cu indicație de pacing VVI, eficacitatea și siguranța pe termen lung a pacingului fără sondă trebuie documentate în studii de control randomizate. (RCT)
- La pacienții cu IC, rămâne de dovedit dacă CRT îmbunătățește prognosticul în lipsa BRS major.
- La pacienții cu FiA permanentă/persistentă, IC, și bloc de ram, beneficile CRT rămân de dovedit în RCT.
- Există o lipsă a RCT care să documenteze beneficiile CRT la pacienții cu IC tratați cu terapii noi de IC, incluzând sacubitril/valsartan, ivabradină și inhibitorii de SGLT2.
- Efectele benefice ale upgrading la CRT de la pacemaker-ul standard sau ICD la pacienții cu IC și cu necesitate de pacing cu frecvență rapidă de VD rămân de documentat.
- La implantarea electrodului de VS, nu se cunoaște dacă țintirea ultimului punct de activare mecanică sau electrică conduce la un efect îmbunătățit al CRT și la un prognostic mai bun.
- Nu se cunoaște dacă utilizarea preimplant a imagisticii pentru decizia de amplasare a sondei de VD și VS în CRT conduce la un prognostic mai bun.
- La pacienții cu indicație de pacing permanent și care necesită pacing de VD cu fecvență mare din cauza BAV, nu se cunoaște dacă caracteristicile pacienților sau tratamentului prezic dezvoltarea de cardiomiopatie indusă de pacing sau IC.
- La pacienți cu BAV sau cu indicație de pacing cardiac, eficacitatea și siguranța pe termen lung a HBP ca alternativă la pacingul VD trebuie dovedită în RCT. Suplimentar, selecția pacineților care au cele mai mare beneficii din HBP nu este încă clară.
- La pacienții cu IC și indicație de CRT, eficacitatea și siguranța pe termen lung a implementării HBP ca alternativă la sau ca element al CRT cu pacing biventricular trebuie dovedită în RCT. În plus, selecția candidaților pentru CRT care au

cele mai mari beneficii în urma HBP este încă neclară.
- Studii suplimentare sunt necesare pentru a determina dacă HBP poate fi folosită pentru a îmbunătăți răspunsul pacineților rezistenți la terapia de resincronizare cardiacă.
- Siguranța și eficacitatea pacingului în regiunea ramului stâng rămân de documentat.
- Superioritatea unei localizări specifice a sondei VD (de ex. septal, în tractul de ejecție sau apical) nu a fost documentată pentru pacing-ul standard indicat pentru bradicardii sau în CRT.
- O predicție mai bună a dezvoltării de BAV după TAVI este necesară.
- La pacienții simtomatici cu CMH terminal și BRS major, este necesară definirea îmbunătășită a criteriilor de implantare de CRT și documentarea trăsăturilor clinice asociate unor beneficii susținute post-procedură.
- Tratamentul optim, incluzând pacing-ul cardiac la pacienții cu BAV congenital trebuie investigat.
- La candidații de pacemaker cu cardiomiopatii cu supraviețuire prezisă >1 an care nu îndeplinesc criteriile standard de implantare de ICD în loc de pacemaker trebuie definite mai clar.
- Manipularea preoperatorie optimă în implantările de CIED și posibila utilizare a dezinfecției tegumentare preoperatorii și/sau a decolonizării prespital a purtătorilor de *S. aureus* rămâne de determinat.
- Abordarea optimă a diferitelor elemente procedurale operaționale în implantările de CIED, în mod particular selecția accesului venos, a sondelor cu fixare activă sau pasivă în cavitățile drepte, situsurile de pacing specifice, utilizarea de agenți hemostatici în buzunar, alegerea tipurilor de sutură și aplicarea de presiune pe pansament la sfârșitul procedurii rămân de determinat.
- Rolul educării pacienților, a îngrijirilor centrate pe pacient și ale procesului decizional comun trebuie studiate în populațiile cu CIED.

16. „Ce să facem" și „Ce nu să nu facem" – mesaje din Ghid

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Evaluarea paceintului cu bradicardie suspectată sau documentată sau boală a sistemului de conducere		
Monitorizare		
Monitorizarea ECG în ambulatoriu este recomandată în evaluarea pacienților cu suspiciune de bradicardie pentru a corela tulburările de ritm cu simptomele.	I	C
Masajul carotidian		
Odată ce este exclusă stenoza carotidiană,[c] MSC este recomandat la pacienții cu sincopă de cauză necunoscută compatibilă cu un mecanism reflex sau cu simptome legate de presiunea/manipularea regiunii sinusului carotidian.	I	B
Testul de efort		
Testul de efort este recomandat la pacienții cu simptomatologie sugestivă de bradicardie în cursul sau imediat după efort.	I	C
Imagistică		
Imagistica cardiacă este recomandată la pacienții cu suspiciune de bradicardie sau bradicardie documentată pentru a evalua prezența bolii cardiace structurale, pentru a determina funcția VS și pentru a diagnostica posibilele cauze ale tulburărilor de conducere.	I	C
Teste de laborator		
Suplimentar testelor de laborator preimplant,[d] testele specifice de laborator sunt recomandate la pacienții cu suspiciune clinică de posibile cauze ale bradicardiei (ex. evaluarea funcției tiroidiene, titrarea bolii Lyme, digoxinemia, potasiul, calciul și pH) pentru a diagnostica și a trata aceste afecțiuni.	I	C
Evaluarea somnului		
Screening-ul pentru SASO este recomandat la pacienții cu simptome de SASO și în prezența bradicardiei severe sau BAV avansat în cursul somnului.	I	C
Recomandarea de loop recorder implantabil		
La pacienții cu sincope rare inexplicabile (mai puțin de una pe lună) sau alte simptome care atrag suspiciunea de bradicardie la care o evaluare amplă nu a elucidat cauza, monitorizarea ambulatorie petermen lung cu ILR este recomandată.	I	A
Pacing-ul cardiac pentru bradicardie și boli ale sistemului de conducere		
La pacienții cu SND și cu pacemaker DDD, reducerea la minim a stimulării ventriculare inutile prin programare este recomandată.	I	A

Pacing-ul este indicat în SND când simptomele pot fi clar atribuite unei bradiaritmii.	I	B
Pacing-ul este indicat pentru pacienții cu SND tip bradicardie-tahicardie simptomatic pentru a corecta bradiaritmiile și a facilita tratamentul farmacologic, exceptând situația când ablația tahiaritmiei este preferată.	I	B
Pacing-ul nu este recomandat la pacienții cu bradiaritmii cauzate de SND care sunt asimptomatici sau cu cauze tranzitorii care pot fi corectate și prevenite	III	C
Pacing-ul este indicat la pacienții în RS cu BAV paroxistic sau permanent de grad III, grad II tip 2, infranodal 2:1 sau de grad înalt indiferent de simptomatologie.[e]	I	C
PAcing-ul este indicat la pacienții cu aritmie atrială (în principal FiA) și BAV de gradul II sau III permanent sau paroxistic indiferent de simptomatologie.	I	C
La pacienții cu FiA permanentă care necesită pacemaker, pacing-ul ventricular cu funcție de răspuns la frecvență este recomandat.	I	C
Pacing-ul nu este recomandat la pacienții cu BAV cu cauze tranzitorii corectabile sau prevenibile.	III	C
La pacienții cu sincopă inexplicabilă și bloc bifascicular, un pacemaker este indicat în prezența fie a unui interval HV≥70 ms, bloc infra- sau intra-Hisian de grad II sau III în timpul pacing-ului atrial incremental, sau răspunsului anormal la testul de provocare farmacologică.	I	B
Pacing-ul este indicat la pacienții cu bloc major de ram alternant cu sau fără simptome.	I	C
Pacing-ul nu este recomandat pentru bloc major de ram sau bloc bifascicular asimptomatic.	III	B
Recomadări de pacing pentru sincopa reflexă		
Stimularea bicamerală este indicată pentru a reduce episoadele sincopale recurente la pacienții peste 40 ai cu episoade repetate, severe și impredictibile de sincopă care au: • Pauză/e asistolice spontane simptomatice documentate >3 sec sau pauză/e asimptomatice >6 sec, cauzate de pauză sinusală sau BAV; sau • Sindrom de sinus carotidian cardioinhibitor; sau • Sincopă asistolică în timpul testului mesei înclinate	I	A
Pacing-ul cardiac nu este indicat în absența unui reflex cardioinhibitor documentat	III	B
Pacing-ul nu este recomandat la pacienții cu căderi inexplicabile în absența altor indicații documentate.	III	B
Pacing-ul nu este recomandat la pacienții cu sincopă inexplicabilă fără dovezi de SND sau tulburări de conducere.	III	C
CRT		
CRT este recomandat pacienților cu IC în RS cu FEVS ≤35%, cu durată QRS ≥150 ms, și morfologie QRS de BRS în ciuda OMT, pentru a ameliora simptomele și a reduce morbiditatea și mortalitatea.	I	A
CRT nu este indicat la pacienții cu IC și durata QRS <130 ms fără indicație de pacing de VD.	II	A
La pacienții cu FiA simptomatică și alură ventriculară necontrolată care sunt candidați pentru ablație JAV(indiferent de durata QRS) CRT este recomandat la pacienții cu HFrEF.	I	B
CRT este preferabil pacing-ului de VD la pacienții cu HFrEF(<40%) indiferent de clasa NYHA care au indicație de pacing ventricular și BAV de grad mare pentru a reduce morbiditatea. Aceasta include pacienții cu FiA.	I	A
La pacienții candidați pentru implantarea de ICD și care au indicație de CRT, implantarea de CRT-D este recomadată.	I	A
Recomandări pentru utilizarea pacing-ului de fascicul His		
La pacienții tratași cu HBP, programarea dispozitivului specifică cerințelor HBP este recomandată	I	C
Pacing-ul în infarctul miocardic acut		
Implantarea unui pacemaker permanent este indicată cu aceleași recomandări ca în populația generală (*secțiunea 5.2*) când BAV nu se remite în termen de 5 zile de la IMA.	I	C
Pacing-ul nu este recomandat dacă BAV se remite după revascularizare sau spontan	III	B
Recomandări de pacing cardiac după chirurgia cardiacă și transplantul de cord		
BAV de grad înalt sau complet după chirurgie cardiacă: o perioadă de monitorizare clinică de minim 5 zile este indicată pentru a evalua dacă tulburarea de ritm este tranzitorie și se remite. Totuși, această perioadă de observație poate fi scurtată în cazul în care BAV complet este cu ritm de scăpare lent sau fără ritm de scăpare, când remiterea este improbabilă.	I	C
Pacienții care necesită după protezarea valvei tricuspide cu valvă mecanicăȘ implantarea de sondă de VD transvalvulară trebuie evitată.	III	C
Recomandări de pacing cardiac după TAVI		
Pacing-ul permanent este recomandat la pacienții cu BAV complet sau de grad înalt care persistă la 24-48 ore după TAVI.	I	B
Pacing-ul permanent este recomandat la pacienții cu bloc major de ram alternant nou instalat după TAVI.	I	C
Implantarea profilactică de pacemaker permanent nu este indicată înainte de TAVI la pacienții cu BRD major și fără indicații de pacing permanent.	III	C

Recomandări pentru pacing-ul cardiac la pacienții cu boli cardiace congenitale		
La pacienții cu BAV complet sau de grad înalt congenital, pacing-ul este recomandat dacă unul sau mai mulți dintre factorii de risc este prezent: i. Simptome ii. Pauze>3x lungimea ciclului ritmului de scăpare ventriculară iii. Ritm de scăpare cu complex QRS larg iv. Interval QT prelungit v. Complex ventricular din focar ectopic vi. Alură ventriculară pe timpul zilei medie <50 b.p.m.	I	C
Recomandări pentru pacing cardiac în bolile rare		
Pacienții cu boli neuromusculare precum distrofia miotonică de tip 1 și orice BAV de grad II sau III sau HV ≥70 ms, cu sau fără simptome au indicație de pacemaker permanent.[f]	I	C
Recomandări de implantare de dispozitiv și management perioperator		
Administrarea de antibioprofilaxie cu o oră înaintea inciziei tegumentare este recomandată pentru a reduce riscul infecției de CIED.	I	A
Bridging-ul heparinic al pacienților anticoagulați nu este recomandat.	III	A
Implantarea de pacemaker permanent nu este recomandată la pacienții febrili. Implantarea pacemaker-ului trebuie amânată până când pacientul a fost afebril minim 24h.	III	B
Recomandări pentru efectuarea imagisticii prin rezonanță magnetică la pacienții cu pacemaker		
La pacienții cu sisteme de pacemaker IRM-condiționale,[g] IRM-ul poate fi efectuat în siguranță urmând instrucțiunile producătorului.	I	A
Recomandările de pacing cardiac temporar		
Pacing-ul transvenos temporar este recomandat în cazurile de bradiaritmie cauzatoare de instabilitate hemodinamică refractară la terapia cu agenți cronotropi intravenos.	I	C
Recomandările când pacing-ul nu mai este indicat		
Când pacing-ul nu mai este indicat, strategia de management trebuie bazată pe o analiză risc-beneficiu individualizată, într-un proces decizional comun cu pacientul.	I	C
Recomandările pentru urmărirea atât a pacemaker-ului, cât și a terapiei de resincronizare cardiacă-pacemaker		
Managementul la distanșă al dispozitivului este recomandat pentru a reduce numărul de vizite în cabinet la pacienții care au dificultăți în a se prezenta la cabinet (ex.: din cauza mobilității reduse sau a altor probleme, sau după preferința pacientului).	I	A
Monitorizarea la distanță este recomandată în cazul în care o componentă a dispozitivului a fost rechemată sau este în reevaluare pentru a permite detecția precoce a evenimentelor acționabile, mai ales la pacienții aflați la risc crescut (ex.: în caz de dependență de pacemaker).	I	C
Recomandări privind îngrijirile centrate pe pacient în pacing-ul cardiac și terapia de resincronizare cardiacă		
La pacienții candidați de pacemaker sau CRT, decizia trebuie bazată pe cele mai bune dovezi privind evaluarea risc-beneficiu a fiecărei opțiuni, preferințele pacientului, standardelor de îngrijire și este recomandat să se urmeze o abordare integrată a îngrijirilor folosind principiile îngrijirilor centrate pe pacient și ale procesului decizional comun în timpul consultației.	I	C

FA = Fibrilație atrială; BAV bloc atrioventricular; JAV = joncțiune atrioventriuclară; BRS = bloc de ram stâng; b.p.m. = bătăi pe minut; CIED = dispozitiv cardiac implantabil; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; MSC = masajul sinusului carotidian; DDD = stimulator bicameral; ECG = electrocardiogramă; EPS = studiu electrofiziologic; IC = insuficiență cardiacă; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; HV = His-ventricular interval; ICD = defibrilator implantabil; ILR = loop recorder; VS = ventricul stâng; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; IM = infarct miocardic; IRM = imagistică prin rezonanță magnetică; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimal medical therapy; BRD = bloc ram drept; VD = ventricul drept; SASO = sindrom DE apnee obstructive în somn; SND = disfuncție de nod sinusal; RS = ritm sinusal; TAVI = implantare de valvă aortică transcateter.

[a]Clasa de recomandare.

[b]Nivel de evidență.

[c]Masajul de sinus carotidian nu trebuie efectuat la pacienții cu atac ischemic tranzitor, atac vascular cerebral sau stenoză carotidiană în istoricul personal. Auscultația carotidelor trebuie efectuată înainte de CSM. Dacă este prezent un suflu carotidian, ecografia carotidiană trebuie efectuată pentru a exclude afecțiunile carotidiene.

[d]Hemograme complete, timpul de protrombină, timpul parțial de tromboplastină, creartinina serică și electroliții.

[e]La un BAV 2:1 cu complex QRS îngust asimptomatic, pacing-ul poate fi evitat dacă se suspicionează blocul supra-Hisian (Wenckebach concomitent este observat sau blocul dispare la efort) sau demonstrat la EPS.

[f]De fiecare dată când pacing-ul este indicat în bolile neuromusculare, CRT sau un defribilator implantabil trebuie luate în considerare în conformitate cu ghidurile relevante.

[g]Combinația dintre un generator și o sondă/sonde IRM-condiționale de la același producător.

17. Date suplimentare

Datele suplimentare cu Figuri, Tabeluri și text suplimentare care vin în completarea textului sunt disponibile pe website-ul *European Heart Journal* și pe website-ul ESC la https://www.escardio.org/ guidelines.

18. Bibliografie

1. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, Wilkins E, Wright L, Vos R, Bax J, Blum M, Pinto F, Vardas P, ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. Eur Heart J 2018;39:508579.
2. Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009—a World Society of Arrhythmia's project. Pacing Clin Electrophysiol 2011;34:10131027.
3. Gregoratos G. Permanent pacemakers in older persons. J Am Geriatr Soc 1999;47:11251135.
4. Mond HG. The World Survey of Cardiac Pacing and Cardioverter Defibrillators: calendar year 1997. Pacing Clin Electrophysiol 2001;24:869870.
5. Mond HG. The World Survey of Cardiac Pacing and Cardioverter Defibrillators: calendar year 1997—Asian Pacific, Middle East, South America, and Canada. Pacing Clin Electrophysiol 2001;24: 856862.
6. Ector H, Rickards AF, Kappenberger L, Linde C, Vardas P, Oto A, Santini M, Sutton R, Working Group on Cardiac Pacing. The World Survey of Cardiac Pacing and Implantable Cardioverter Defibrillators: calendar year 1997—Europe. Pacing Clin Electrophysiol 2001;24:863868.
7. Mond HG, Irwin M, Ector H, Proclemer A. The world survey of cardiac pacing and cardioverter-defibrillators: calendar year 2005 an International Cardiac Pacing and Electrophysiology Society (ICPES) project. Pacing Clin Electrophysiol 2008;31:12021212.
8. Bradshaw PJ, Stobie P, Knuiman MW, Briffa TG, Hobbs MS. Trends in the incidence and prevalence of cardiac pacemaker insertions in an ageing population. Open Heart 2014;1:e000177.
9. Johansson BW. Complete heart block. A clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. Acta Med Scand Suppl 1966;451:1127.
10. Edhag O. Long-term cardiac pacing. Experience of fixed-rate pacing with an endocardial electrode in 260 patients. Acta Med Scand Suppl 1969;502:9110.
11. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. A long-term follow- up study of 101 patients. Acta Med Scand 1976;200:457463.
12. Friedberg CK, Donoso E, Stein WG. Nonsurgical acquired heart block. Ann N Y Acad Sci 1964;111:835847.
13. Shaw DB, Holman RR, Gowers JI. Survival in sinoatrial disorder (sick-sinus syndrome). Br Med J 1980;280:139141.
14. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G, Cappato R. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. Circulation 1997;96:260266.
15. Sutton R, Kenny RA. The natural history of sick sinus syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 1986;9:11101114.
16. Hofer S, Anelli-Monti M, Berger T, Hintringer F, Oldridge N, Benzer W. Psychometric properties of an established heart disease specific health-related quality of life questionnaire for pacemaker patients. Qual Life Res 2005;14:19371942.
17. Fleischmann KE, Orav EJ, Lamas GA, Mangione CM, Schron E, Lee KL, Goldman L. Pacemaker implantation and quality of life in the Mode Selection Trial (MOST). Heart Rhythm 2006;3:653659.
18. Lopez-Jimenez F, Goldman L, Orav EJ, Ellenbogen K, Stambler B, Marinchak R, Wilkoff BL, Mangione CM, Yoon C, Vitale K, Lamas GA. Health values before and after pacemaker implantation. Am Heart J 2002;144:687692.
19. Newman D, Lau C, Tang AS, Irvine J, Paquette M, Woodend K, Dorian P, Gent M, Kerr C, Connolly SJ, CTOPP Investigators. Effect of pacing mode on healthrelated quality of life in the Canadian Trial of Physiologic Pacing. Am Heart J 2003;145:430437.
20. 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;338:10971104.
21. 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, Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. N Engl J Med 2002;346:18541862.
22. Tjong FVY, Beurskens NEG, de Groot JR, Waweru C, Liu S, Ritter P, Reynolds D, Wilde AAM, Knops RE, MICRA Investigators. Health-related quality of life impact of a transcatheter pacing system. J Cardiovasc Electrophysiol 2018;29:16971704.
23. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S, Document Reviewers. EHRA/ HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. Europace 2016;18:14551490.
24. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/ syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. J Cardiovasc Electrophysiol 2012;23:797799.
25. Sodeck GH, Domanovits H, Meron G, Rauscha F, Losert H, Thalmann M, Vlcek M, Laggner AN. Compromising bradycardia: management in the emergency department. Resuscitation 2007;73:96102.
26. El-Sherif N, Jalife J. Paroxysmal atrioventricular block: are phase 3 and phase 4 block mechanisms or misnomers? Heart Rhythm 2009;6:15141521.
27. Lee S, Wellens HJ, Josephson ME. Paroxysmal atrioventricular block. Heart Rhythm 2009;6:12291234.
28. Narula OS, Samet P, Javier RP. Significance of the sinus-node recovery time. Circulation 1972;45:140158.
29. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Lolli G, Oddone D, Dinelli M. An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia. J Am Coll Cardiol 1993;22:11301134.
30. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. Am J Cardiol 1991;68:10321036.
31. 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;58:167173.
32. Deharo JC, Brignole M, Guieu R. Adenosine hypersensitivity and atrioventricular block. Herzschrittmacherther Elektrophysiol 2018;29:166170.
33. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, ESC Committee for Practice Guidelines. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J 2013;34:22812329.
34. Burri H, Starck C, Auricchio A, Biffi M, Burri M, D'Avila ALR, Deharo JC, Glikson M, Israel C, Lau CAR, Leclercq C, Love C, Nielsen JC, Vernooy K, Reviewers, Dagres NRC, Boveda SRC, But-

ter C, Marijon E, Braunschweig F, Mairesse GH, Gleva M, Defaye P, Zanon F, Lopez-Cabanillas N, Guerra JM, Vassilikos VP, Martins Oliveira M. EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). Europace 2021;doi: 10.1093/europace/euaa367.

35. Belott P, Reynolds D. Permanent pacemaker and implantable cardioverterdefibrillator implantation in adults. In: Ellenbogen KA, Wilcoff BL, Kay NG, Lau CP, Auricchio A, eds. Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy. 5th ed. Elsevier; 2017. p631691.
36. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Circulation 1999;99:29933001.
37. 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;363:23852395.
38. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, Feldman AM, Galle E, Ecklund F. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. Circulation 2006;114:27662772.
39. 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;352:15391549.
40. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med 2009;361:13291338.
41. Verma N, Knight BP. Update in cardiac pacing. Arrhythm Electrophysiol Rev 2019;8:228233.
42. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, Oren JW, Dandamudi G, Vijayaraman P. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2018;71:23192330.
43. Bhatt AG, Musat DL, Milstein N, Pimienta J, Flynn L, Sichrovsky T, Preminger MW, Mittal S. The efficacy of his bundle pacing: lessons learned from implementation for the first time at an experienced electrophysiology center. JACC Clin Electrophysiol 2018;4:13971406.
44. Ali N, Keene D, Arnold A, Shun-Shin M, Whinnett ZI, Afzal Sohaib SM. His bundle pacing: a new frontier in the treatment of heart failure. Arrhythm Electrophysiol Rev 2018;7:103110.
45. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, Soejima K, Neuzil P, Zhang S, Narasimhan C, Steinwender C, Brugada J, Lloyd M, Roberts PR, Sagi V, Hummel J, Bongiorni MG, Knops RE, Ellis CR, Gornick CC, Bernabei MA, Laager V, Stromberg K, Williams ER, Hudnall JH, Ritter P, Micra Transcatheter Pacing Study Group. A leadless intracardiac transcatheter pacing system. N Engl J Med 2016;374:533541.
46. Reddy VY, Exner DV, Cantillon DJ, Doshi R, Bunch TJ, Tomassoni GF, Friedman PA, Estes NA 3rd, Ip J, Niazi I, Plunkitt K, Banker R, Porterfield J, Ip JE, Dukkipati SR, Leadless II Study Investigators. Percutaneous implantation of an entirely intracardiac leadless pacemaker. N Engl J Med 2015;373:11251135.
47. Knops RE, Tjong FV, Neuzil P, Sperzel J, Miller MA, Petru J, Simon J, Sediva L, de Groot JR, Dukkipati SR, Koruth JS, Wilde AA, Kautzner J, Reddy VY. Chronic performance of a leadless cardiac pacemaker: 1-year follow-up of the LEADLESS trial. J Am Coll Cardiol 2015;65:14971504.
48. Sperzel J, Defaye P, Delnoy PP, Garcia Guerrero JJ, Knops RE, Tondo C, Deharo JC, Wong T, Neuzil P. Primary safety results from the LEADLESS Observational Study. Europace 2018;20:14911497.
49. Roberts PR, Clementy N, Al Samadi F, Garweg C, Martinez-Sande JL, Iacopino S, Johansen JB, Vinolas Prat X, Kowal RC, Klug D, Mont L, Steffel J, Li S, Van Osch D, El-Chami MF. A leadless pacemaker in the real-world setting: The Micra Transcatheter Pacing System Post-Approval Registry. Heart Rhythm 2017;14:13751379.
50. El-Chami MF, Al-Samadi F, Clementy N, Garweg C, Martinez-Sande JL, Piccini JP, Iacopino S, Lloyd M, Vinolas Prat X, Jacobsen MD, Ritter P, Johansen JB, Tondo C, Liu F, Fagan DH, Eakley AK, Roberts PR. Updated performance of the Micra transcatheter pacemaker in the real-world setting: a comparison to the investigational study and a transvenous historical control. Heart Rhythm 2018;15:18001807.
51. Ovsyshcher I, Guetta V, Bondy C, Porath A. First derivative of right ventricular pressure, dP/dt, as a sensor for a rate adaptive VVI pacemaker: initial experience. Pacing Clin Electrophysiol 1992;15:211218.
52. Lau CP, Butrous GS, Ward DE, Camm AJ. Comparison of exercise performance of six rate-adaptive right ventricular cardiac pacemakers. Am J Cardiol 1989;63:833838.
53. Lau CP, Antoniou A, Ward DE, Camm AJ. Initial clinical experience with a minute ventilation sensing rate modulated pacemaker: improvements in exercise capacity and symptomatology. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:18151822.
54. Benditt DG, Mianulli M, Fetter J, Benson DW Jr, Dunnigan A, Molina E, Gornick CC, Almquist A. Single-chamber cardiac pacing with activity-initiated chronotropic response: evaluation by cardiopulmonary exercise testing. Circulation 1987;75:184191.
55. Landzberg JS, Franklin JO, Mahawar SK, Himelman RB, Botvinick EH, Schiller NB, Springer MJ, Griffin JC. Benefits of physiologic atrioventricular synchronization for pacing with an exercise rate response. Am J Cardiol 1990;66:193197.
56. Iwase M, Hatano K, Saito F, Kato K, Maeda M, Miyaguchi K, Aoki T, Yokota M, Hayashi H, Saito H, Murase M. Evaluation by exercise Doppler echocardiography of maintenance of cardiac output during ventricular pacing with or without chronotropic response. Am J Cardiol 1989;63:934938.
57. Buckingham TA, Woodruff RC, Pennington DG, Redd RM, Janosik DL, Labovitz AJ, Graves R, Kennedy HL. Effect of ventricular function on the exercise hemodynamics of variable rate pacing. J Am Coll Cardiol 1988;11:12691277.
58. Padeletti L, Pieragnoli P, Di Biase L, Colella A, Landolina M, Moro E, Orazi S, Vicentini A, Maglia G, Pensabene O, Raciti G, Barold SS. Is a dual-sensor pacemaker appropriate in patients with sino-atrial disease? Results from the DUSISLOG study. Pacing Clin Electrophysiol 2006;29:3440.
59. Nowak B, Misselwitz B, Expert committee 'Pacemaker Institute of Quality Assurance Hessen', Erdogan A, Funck R, Irnich W, Israel CW, Olbrich HG, Schmidt H, Sperzel J, Zegelman M. Do gender differences exist in pacemaker implantation?—results of an obligatory external quality control program. Europace 2010;12:210215.
60. Mohamed MO, Volgman AS, Contractor T, Sharma PS, Kwok CS, Rashid M, Martin GP, Barker D, Patwala A, Mamas MA. Trends of sex differences in outcomes of cardiac electronic device implantations in the United States. Can J Cardiol 2020;36:6978.
61. Moore K, Ganesan A, Labrosciano C, Heddle W, McGavigan A, Hossain S, Horton D, Hariharaputhiran S, Ranasinghe I. Sex differences in acute complications of cardiac implantable electronic devices: implications for patient safety. J Am Heart Assoc 2019;8:e010869.
62. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martin A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J 2018;39:18831948.
63. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G,

Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2015;36:27932867.

64. Kaess BM, Andersson C, Duncan MS, Larson MG, Aasbjerg K, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Vasan RS. Familial clustering of cardiac conduction defects and pacemaker insertion. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019;12:e007150.
65. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. Heart Rhythm 2011;8:13081339.
66. Kerr SR, Pearce MS, Brayne C, Davis RJ, Kenny RA. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: implications for diagnosis of syncope and falls. Arch Intern Med 2006;166:515520.
67. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, Oddone D, Donateo P, Croci F, Solano A, Lolli G, Tomasi C, Bottoni N. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the 'method of symptoms'. Am J Cardiol 2002;89:599601.
68. Brignole M, Ungar A, Casagranda I, Gulizia M, Lunati M, Ammirati F, Del Rosso A, Sasdelli M, Santini M, Maggi R, Vitale E, Morrione A, Francese GM, Vecchi MR, Giada F. Prospective multicentre systematic guideline-based management of patients referred to the Syncope Units of general hospitals. Europace 2010;12:109118.
69. Solari D, Maggi R, Oddone D, Solano A, Croci F, Donateo P, Brignole M. Clinical context and outcome of carotid sinus syndrome diagnosed by means of the 'method of symptoms'. Europace 2014;16:928934.
70. Solari D, Maggi R, Oddone D, Solano A, Croci F, Donateo P, Wieling W, Brignole M. Assessment of the vasodepressor reflex in carotid sinus syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:505510.
71. Mangrum JM, DiMarco JP. The evaluation and management of bradycardia. N Engl J Med 2000;342:703709.
72. Sutton R. Reflex atrioventricular block. Front Cardiovasc Med 2020;7:48.

72a. Da Costa D, Brady WJ, Edhouse J. Bradycardias and atrioventricular conduction block. BMJ 2002;324:535538.

73. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A, Cantillon DJ, Dilaveris P, Dubner SJ, El-Sherif N, Krol J, Kurpesa M, La Rovere MT, Lobodzinski SS, Locati ET, Mittal S, Olshansky B, Piotrowicz E, Saxon L, Stone PH, Tereshchenko L, Turitto G, Wimmer NJ, Verrier RL, Zareba W, Piotrowicz R. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. Heart Rhythm 2017;14:e55-e96.
74. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. Circulation 2011;123:10101020.
75. Savonen KP, Kiviniemi V, Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa TH, Salonen JT, Rauramaa R. Chronotropic incompetence and mortality in middle-aged men with known or suspected coronary heart disease. Eur Heart J 2008;29:18961902.
76. Byrne JM, Marais HJ, Cheek GA. Exercise-induced complete heart block in a patient with chronic bifascicular block. J Electrocardiol 1994;27:339342.
77. Wissocq L, Ennezat PV, Mouquet F. Exercise-induced high-degree atrioventricular block. Arch Cardiovasc Dis 2009;102:733735.
78. Woelfel AK, Simpson RJ Jr, Gettes LS, Foster JR. Exercise-induced distal atrioventricular block. J Am Coll Cardiol 1983;2:578581.
79. Sumiyoshi M, Nakata Y, Yasuda M, Tokano T, Ogura S, Nakazato Y, Yamaguchi H. Clinical and electrophysiologic features of exercise-induced atrioventricular block. Am Heart J 1996;132:12771281.
80. Oliveros RA, Seaworth J, Weiland FL, Boucher CA. Intermittent left anterior hemiblock during treadmill exercise test. Correlation with coronary arteriogram. Chest 1977;72:492494.
81. Bharati S, Dhingra RC, Lev M, Towne WD, Rhimtoola SH, Rosen KM. Conduction system in a patient with Prinzmetal's angina and transient atrioventricular block. Am J Cardiol 1977;39:120125.
82. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2019;41:407477.
83. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Guha K, Newsome S, Arzanauskaite M, Vassiliou VS, Lota A, Izgi C, Tayal U, Khalique Z, Stirrat C, Auger D, Pareek N, Ismail TF, Rosen SD, Vazir A, Alpendurada F, Gregson J, Frenneaux MP, Cowie MR, Cleland JGF, Cook SA, Pennell DJ, Prasad SK. Association between midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. Circulation 2017;135:21062115.
84. Kazmirczak F, Chen KA, Adabag S, von Wald L, Roukoz H, Benditt DG, Okasha O, Farzaneh-Far A, Markowitz J, Nijjar PS, Velangi PS, Bhargava M, Perlman D, Duval S, Akcakaya M, Shenoy C. Assessment of the 2017 AHA/ACC/HRS Guideline Recommendations for Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Cardiac Sarcoidosis. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019;12:e007488.
85. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, Pepe A, Todiere G, Lanzillo C, Scatteia A, Di Roma M, Pontone G, Perazzolo Marra M, Barison A, Di Bella G. Cardiac MR with late gadolinium enhancement in acute myocarditis with preserved systolic function: ITAMY Study. J Am Coll Cardiol 2017;70:19771987.
86. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. J Am Coll Cardiol 2018;72:31583176.
87. Zhou Y, Lower EE, Li HP, Costea A, Attari M, Baughman RP. Cardiac sarcoidosis: the impact of age and implanted devices on survival. Chest 2017;151:139148.
88. Kandolin R, Lehtonen J, Kupari M. Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011;4:303309.
89. Turner JJO. Hypercalcaemia—presentation and management. Clin Med (Lond) 2017;17:270273.
90. Chon SB, Kwak YH, Hwang SS, Oh WS, Bae JH. Severe hyperkalemia can be detected immediately by quantitative electrocardiography and clinical history in patients with symptomatic or extreme bradycardia: a retrospective crosssectional study. J Crit Care 2013;28:1112.e71112.e13.
91. Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1987;17:126141.
92. Wan D, Blakely C, Branscombe P, Suarez-Fuster L, Glover B, Baranchuk A. Lyme carditis and high-degree atrioventricular block. Am J Cardiol 2018;121:11021104.
93. Nakayama Y, Ohno M, Yonemura S, Uozumi H, Kobayakawa N, Fukushima K, Takeuchi H, Aoyagi T. A case of transient 2:1 atrioventricular block, resolved by thyroxine supplementation for subclinical hypothyroidism. Pacing Clin Electrophysiol 2006;29:106108.
94. Noble K, Isles C. Hyperkalaemia causing profound bradycardia. Heart 2006;92:1063.
95. Ishikawa T, Tsuji Y, Makita N. Inherited bradyarrhythmia: a diverse genetic background. J Arrhythm 2016;32:352358.
96. Smits JP, Veldkamp MW, Wilde AA. Mechanisms of inherited cardiac conduction disease. Europace 2005;7:122137.
97. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Le-

enhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. Heart Rhythm 2013;10:19321963.
98. Brodsky M, Wu D, Denes P, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. Am J Cardiol 1977;39:390395.
99. Clarke JM, Hamer J, Shelton JR, Taylor S, Venning GR. The rhythm of the normal human heart. Lancet 1976;1:508512.
100. Fleg JL, Kennedy HL. Cardiac arrhythmias in a healthy elderly population: detection by 24-hour ambulatory electrocardiography. Chest 1982;81:302307.
101. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Kohler U, Heitmann J, Peter JH, Maisch B. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. Am J Cardiol 1996;77:13101314.
102. Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. J Clin Invest 1982;69:12861292.
103. Guilleminault C, Pool P, Motta J, Gillis AM. Sinus arrest during REM sleep in young adults. N Engl J Med 1984;311:10061010.
104. Grimm W, Koehler U, Fus E, Hoffmann J, Menz V, Funck R, Peter JH, Maisch B. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. Am J Cardiol 2000;86:688692.
105. Koehler U, Fus E, Grimm W, Pankow W, Schafer H, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. Eur Respir J 1998; 11:434439.
106. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, Siafakas NS, Vardas PE. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. Eur Heart J 2004;25:10701076.
107. Sutton R, Fedorowski A, Olshansky B, Gert van Dijk J, Abe H, Brignole M, de Lange F, Kenny RA, Lim PB, Moya A, Rosen SD, Russo V, Stewart JM, Thijs RD, Benditt DG. Tilt testing remains a valuable asset. Eur Heart J 2021;42:16541660.
108. Da Costa A, Defaye P, Romeyer-Bouchard C, Roche F, Dauphinot V, Deharo JC, Jacon P, Lamaison D, Bathelemy JC, Isaaz K, Laurent G. Clinical impact of the implantable loop recorder in patients with isolated syncope, bundle branch block and negative workup: a randomized multicentre prospective study. Arch Cardiovasc Dis 2013;106:146154.
109. Farwell DJ, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. Eur Heart J 2006;27: 351356.
110. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. Circulation 2001;104:4651.
111. Podoleanu C, DaCosta A, Defaye P, Taieb J, Galley D, Bru P, Maury P, Mabo P, Boveda S, Cellarier G, Anselme F, Kouakam C, Delarche N, Deharo JC. Early use of an implantable loop recorder in syncope evaluation: a randomized study in the context of the French healthcare system (FRESH study). Arch Cardiovasc Dis 2014; 107:546552.
112. Sulke N, Sugihara C, Hong P, Patel N, Freemantle N. The benefit of a remotely monitored implantable loop recorder as a first line investigation in unexplained syncope: the EaSyAS II trial. Europace 2016;18:912918.
113. Gann D, Tolentino A, Samet P. Electrophysiologic evaluation of elderly patients with sinus bradycardia: a long-term follow-up study. Ann Intern Med 1979;90:2429.
114. Menozzi C, Brignole M, Alboni P, Boni L, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavorable outcome. Am J Cardiol 1998;82:12051209.
115. 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;307:137143.
116. Gronda M, Magnani A, Occhetta E, Sauro G, D'Aulerio M, Carfora A, Rossi P. Electrophysiological study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutical implications. G Ital Cardiol 1984;14:768773.
117. 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;74:11291132.
118. 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 electrophysiologic testing and ajmaline stress. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:289297.
119. 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;32:15351541.
120. Twidale N, Heddle WF, Tonkin AM. Procainamide administration during electrophysiology study—utility as a provocative test for intermittent atrioventricular block. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:13881397.
121. Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ, Desai J, Abbott JA, Cogan J, Wohl B, Williams K. Value of the HQ interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. Am J Cardiol 1982;50:13161322.
122. Roca-Luque I, Oristrell G, Francisco-Pasqual J, Rodriguez-Garcia J, Santos- Ortega A, Martin-Sanchez G, Rivas-Gandara N, Perez-Rodon J, Ferreira- Gonzalez I, Garcia-Dorado D, Moya-Mitjans A. Predictors of positive electrophysiological study in patients with syncope and bundle branch block: PR interval and type of conduction disturbance. Clin Cardiol 2018;41:1537 1542.
123. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, Errazquin F, Beiras J, Bottoni N, Donateo P. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. Circulation 2001;104:20452050.
124. Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM, DeSanctis RW. Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. Circulation 1972;46:513.
125. Short DS. The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia. Br Heart J 1954;16:208214.
126. Goldberger JJ, Johnson NP, Gidea C. Significance of asymptomatic bradycardia for subsequent pacemaker implantation and mortality in patients >60 years of age. Am J Cardiol 2011;108:857861.
127. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, Moller M, Vesterlund T, Dalsgaard D, Mortensen LS, Nielsen T, Asklund M, Friis EV, Christensen PD, Simonsen EH, Eriksen UH, Jensen GV, Svendsen JH, Toff WD, Healey JS, Andersen HR, DANPACE Investigators. A comparison of single-lead atrial pacing with dualchamber pacing in sick sinus syndrome. Eur Heart J 2011;32:686696.
128. Breivik K, Ohm OJ, Segadal L. Sick sinus syndrome treated with permanent pacemaker in 109 patients. A follow-up study. Acta Med Scand 1979;206:153159.
129. Hartel G, Talvensaari T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. Acta Med Scand 1975;198: 341347.
130. Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. Eur Heart J 1981;2:455459.
131. 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;11:15751583.
132. Senturk T, Xu H, Puppala K, Krishnan B, Sakaguchi S, Chen LY, Karim R, Dickinson O, Benditt DG. Cardiac pauses in competitive

athletes: a systematic review examining the basis of current practice recommendations. Europace 2016;18:18731879.
133. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R, International Study on Syncope of Uncertain Etiology Investigators. 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;125:25662571.
134. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Vardas P, International Study on Syncope of Uncertain Etiology Group. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. Eur Heart J 2006;27:10851092.
135. Asseman P, Berzin B, Desry D, Vilarem D, Durand P, Delmotte C, Sarkis EH, Lekieffre J, Thery C. Persistent sinus nodal electrograms during abnormally prolonged postpacing atrial pauses in sick sinus syndrome in humans: sinoatrial block vs overdrive suppression. Circulation 1983;68:3341.
136. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Cosedis Nielsen J, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, Natasja de Groot NMS, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T, Document Reviewers. 2017 HRS/EHRA/ECAS/ APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Europace 2018;20:e1e160.
137. Chen YW, Bai R, Lin T, Salim M, Sang CH, Long DY, Yu RH, Tang RB, Guo XY, Yan XL, Nie JG, Du X, Dong JZ, Ma CS. Pacing or ablation: which is better for paroxysmal atrial fibrillation-related tachycardiabradycardia syndrome? Pacing Clin Electrophysiol 2014;37:403411.
138. Inada K, Yamane T, Tokutake K, Yokoyama K, Mishima T, Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Matsuo S, Shibayama K, Miyanaga S, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. The role of successful catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses: outcome during a 5-year follow-up. Europace 2014;16:208213.
139. Jackson LR, 2nd, Rathakrishnan B, Campbell K, Thomas KL, Piccini JP, Bahnson T, Stiber JA, Daubert JP. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: a reversible phenomenon? Pacing Clin Electrophysiol 2017;40:442450.
140. 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;342:13851391.
141. 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;114:1117.
142. Ross RA, Kenny RA. Pacemaker syndrome in older people. Age Ageing 2000;29:1315.
143. Mitsuoka T, Kenny RA, Yeung TA, Chan SL, Perrins JE, Sutton R. Benefits of dual chamber pacing in sick sinus syndrome. Br Heart J 1988;60:338347.
144. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, Sheldon T, Lamas GA, Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction Trial. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinusnode disease. N Engl J Med 2007;357:10001008.
145. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, Pedersen AK. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sicksinus syndrome. Lancet 1997;350:12101216.
146. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. Lancet 1994;344:15231528.
147. Kristensen L, Nielsen JC, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK, Andersen HR. Incidence of atrial fibrillation and thromboembolism in a randomised trial of atrial versus dual chamber pacing in 177 patients with sick sinus syndrome. Heart 2004;90:661666.
148. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A, Dual Chamber VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA 2002;288:31153123.
149. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Wang TJ. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. JAMA 2009;301:25712577.
150. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, Moller M, Riahi S, Dalsgaard D, Mortensen LS, Nielsen T, Asklund M, Friis EV, Christensen PD, Simonsen EH, Eriksen UH, Jensen GV, Svendsen JH, Toff WD, Healey JS, Andersen HR, DANPACE Investigators. Atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: the association with PQ-interval and percentage of ventricular pacing. Europace 2012;14:682689.
151. Auricchio A, Ellenbogen KA. Reducing ventricular pacing frequency in patients with atrioventricular block: is it time to change the current pacing paradigm? Circ Arrhythm Electrophysiol 2016;9: e004404.
152. Shurrab M, Healey JS, Haj-Yahia S, Kaoutskaia A, Boriani G, Carrizo A, Botto G, Newman D, Padeletti L, Connolly SJ, Crystal E. Reduction in unnecessary ventricular pacing fails to affect hard clinical outcomes in patients with preserved left ventricular function: a meta-analysis. Europace 2017;19:282288.
153. Jankelson L, Bordachar P, Strik M, Ploux S, Chinitz L. Reducing right ventricular pacing burden: algorithms, benefits, and risks. Europace 2019;21:539547.
154. Pascale P, Pruvot E, Graf D. Pacemaker syndrome during managed ventricular pacing mode: what is the mechanism? J Cardiovasc Electrophysiol 2009;20:574576.
155. Mansour F, Khairy P. Electrical storm due to managed ventricular pacing. Heart Rhythm 2012;9:842843.
156. Sekita G, Hayashi H, Nakazato Y, Daida H. Ventricular fibrillation induced by shortlongshort sequence during managed ventricular pacing. J Cardiovasc Electrophysiol 2011;22:1181.
157. Vavasis C, Slotwiner DJ, Goldner BG, Cheung JW. Frequent recurrent polymorphic ventricular tachycardia during sleep due to managed ventricular pacing. Pacing Clin Electrophysiol 2010;33:641644.
158. van Mechelen R, Schoonderwoerd R. Risk of managed ventricular pacing in a patient with heart block. Heart Rhythm 2006;3: 13841385.
159. Stockburger M, Boveda S, Moreno J, Da Costa A, Hatala R, Brachmann J, Butter C, Garcia Seara J, Rolando M, Defaye P. Long-term clinical effects of ventricular pacing reduction with a changeover mode to minimize ventricular pacing in a general pacemaker population. Eur Heart J 2015;36:151157.
160. 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, ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. N Engl J Med 2012;366:120129.
161. Munawar DA, Mahajan R, Agbaedeng TA, Thiyagarajah A, Twomey DJ, Khokhar K, O'Shea C, Young GD, Roberts-Thomson KC, Munawar M, Lau DH, Sanders P. Implication of ventricular pacing burden and atrial pacing therapies on the progression of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Rhythm 2019;16:12041214.

162. Padeletti L, Purerfellner H, Mont L, Tukkie R, Manolis AS, Ricci R, Inama G, Serra P, Scheffer MG, Martins V, Warman EN, Vimercati M, Grammatico A, Boriani G, MINERVA Investigators. New-generation atrial antitachycardia pacing (Reactive ATP) is associated with reduced risk of persistent or permanent atrial fibrillation in patients with bradycardia: results from the MINERVA randomized multicenter international trial. Heart Rhythm 2015;12:17171725.
163. Pujol-Lopez M, San Antonio R, Tolosana JM, Mont L. Programming pacemakers to reduce and terminate atrial fibrillation. Curr Cardiol Rep 2019;21:127.
164. Boriani G, Tukkie R, Manolis AS, Mont L, Purerfellner H, Santini M, Inama G, Serra P, de Sousa J, Botto GL, Mangoni L, Grammatico A, Padeletti L, MINERVA Investigators. Atrial antitachycardia pacing and managed ventricular pacing in bradycardia patients with paroxysmal or persistent atrial tachyarrhythmias: the MINERVA randomized multicentre international trial. Eur Heart J 2014; 35:23522362.
165. Crossley GH, Padeletti L, Zweibel S, Hudnall JH, Zhang Y, Boriani G. Reactive atrial-based antitachycardia pacing therapy reduces atrial tachyarrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol 2019;42:970979.
166. 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 multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). Eur J Heart Fail 2011;13:633641.
167. Stockburger M, Defaye P, Boveda S, Stancak B, Lazarus A, Sipotz J, Nardi S, Rolando M, Moreno J. Safety and efficiency of ventricular pacing prevention with an AAI-DDD changeover mode in patients with sinus node disease or atrioventricular block: impact on battery longevity—a sub-study of the ANSWER trial. Europace 2016;18:739746.
168. Thibault B, Simpson C, Gagne CE, Blier L, Senaratne M, McNicoll S, Stuglin C, Williams R, Pinter A, Khaykin Y, Nitzsche R. Impact of AV conduction disorders on SafeR mode performance. Pacing Clin Electrophysiol 2009;32 Suppl 1:S231235.
169. Thibault B, Ducharme A, Baranchuk A, Dubuc M, Dyrda K, Guerra PG, Macle L, Mondesert B, Rivard L, Roy D, Talajic M, Andrade J, Nitzsche R, Khairy P, CAN-SAVE R Study Investigators. Very low ventricular pacing rates can be achieved safely in a heterogeneous pacemaker population and provide clinical benefits: the CANadian Multi-Centre Randomised Study-Spontaneous AtrioVEntricular Conduction pReservation (CAN-SAVE R) Trial. J Am Heart Assoc 2015;4:e001983
170. Bellocci F, Spampinato A, Ricci R, Puglisi A, Capucci A, Dini P, Boriani G, Botto G, Curnis A, Moracchini PV, Nicotra G, Lisi F, Nigro P. Antiarrhythmic benefits of dual chamber stimulation with rate-response in patients with paroxysmal atrial fibrillation and chronotropic incompetence: a prospective, multicentre study. Europace 1999;1:220225.
171. Santini M, Ricci R, Puglisi A, Mangiameli S, Proclemer A, Menozzi C, De Fabrizio G, Leoni G, Lisi F, De Seta F. Long-term haemodynamic and antiarrhythmic benefits of DDIR versus DDI pacing mode in sick sinus syndrome and chronotropic incompetence. G Ital Cardiol 1997;27:892900.
172. Capucci A, Boriani G, Specchia S, Marinelli M, Santarelli A, Magnani B. Evaluation by cardiopulmonary exercise test of DDDR versus DDD pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1992;15:19081913.
173. Lamas GA, Knight JD, Sweeney MO, Mianulli M, Jorapur V, Khalighi K, Cook JR, Silverman R, Rosenthal L, Clapp-Channing N, Lee KL, Mark DB. Impact of ratemodulated pacing on quality of life and exercise capacity—evidence from the Advanced Elements of Pacing Randomized Controlled Trial (ADEPT). Heart Rhythm 2007;4:11251132.
174. Hocini M, Sanders P, Deisenhofer I, Jais P, Hsu LF, Scavee C, Weerasoriya R, Raybaud F, Macle L, Shah DC, Garrigue S, Le Metayer P, Clementy J, Haissaguerre M. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses. Circulation 2003;108:11721175.
175. Mymin D, Mathewson FA, Tate RB, Manfreda J. The natural history of primary first-degree atrioventricular heart block. N Engl J Med 1986;315:11831187.
176. Barold SS, Ilercil A, Leonelli F, Herweg B. First-degree atrioventricular block. Clinical manifestations, indications for pacing, pacemaker management & consequences during cardiac resynchronization. J Interv Card Electrophysiol 2006;17:139152.
177. Shaw DB, Gowers JI, Kekwick CA, New KH, Whistance AW. Is Mobitz type I atrioventricular block benign in adults? Heart 2004;90:169174.
178. Coumbe AG, Naksuk N, Newell MC, Somasundaram PE, Benditt DG, Adabag S. Long-term follow-up of older patients with Mobitz type I second degree atrioventricular block. Heart 2013;99:334338.
179. Strasberg B, Amat YLF, Dhingra RC, Palileo E, Swiryn S, Bauernfeind R, Wyndham C, Rosen KM. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. Circulation 1981;63:10431049.
180. Dhingra RC, Denes P, Wu D, Chuquimia R, Rosen KM. The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block. Observations regarding site and type of block. Circulation 1974;49:638646.
181. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD, United Kingdom Pacing Cardiovascular Events Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. N Engl J Med 2005;353:145155.
182. Castelnuovo E, Stein K, Pitt M, Garside R, Payne E. The effectiveness and costeffectiveness 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, xixiii, 1246.
183. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. Circulation 2003;107:29322937.
184. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, Bonow RO, Kadish AH, Goldberger JJ. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2004;44:18831888.
185. Sweeney MO, Prinzen FW. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2006;47:282288.
186. Tayal B, Fruelund P, Sogaard P, Riahi S, Polcwiartek C, Atwater BD, Gislason G, Risum N, Torp-Pedersen C, Kober L, Kragholm KH. Incidence of heart failure after pacemaker implantation: a nationwide Danish Registry-based follow-up study. Eur Heart J 2019; 40:36413648.
187. Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, Lin D, Goldberg LR, Marchlinski FE, Frankel DS. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm 2014;11:16191625.
188. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, Gumber D, Kwon DH, Rickard JW, Kanj M, Wazni OM, Saliba WI, Varma N, Wilkoff BL, Cantillon DJ. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. Heart Rhythm 2016;13:22722278.
189. Khurshid S, Obeng-Gyimah E, Supple GE, Schaller R, Lin D, Owens AT, Epstein AE, Dixit S, Marchlinski FE, Frankel DS. Reversal of pacing-induced cardiomyopathy following cardiac resynchronization therapy. JACC Clin Electrophysiol 2018;4:168177.
190. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfesee L, Shinn T, Sutton MS, Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. N Engl J Med 2013;368:15851593.
191. Pitcher D, Papouchado M, James MA, Rees JR. Twenty four hour ambulatory electrocardiography in patients with chronic atrial fibrillation. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;292:594.
192. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012;5:6876.

193. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2001;344:10431051.
194. Garcia B, Clementy N, Benhenda N, Pierre B, Babuty D, Olshansky B, Fauchier L. Mortality after atrioventricular nodal radiofrequency catheter ablation with permanent ventricular pacing in atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2016;9.
195. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, Quartieri F, Cal<?>o L, Ungar A, Mont L. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. Eur Heart J 2018;39:39994008.
196. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA, PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:11601165.
197. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, Ellenbogen KA. Benefits of permanent His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation in atrial fibrillation patients with heart failure with both preserved and reduced left ventricular ejection fraction. J Am Heart Assoc 2017;6:e005309.
198. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A. Atrioventricular node ablation and His bundle pacing. Europace 2017;19:iv10-iv16.
199. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal HisPurkinje activation. Circulation 2000;101:869877.
200. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, Francalacci G, Piccinino C, Plebani L, Marino P. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2006;47:19381945.
201. Lau CP, Rushby J, Leigh-Jones M, Tam CY, Poloniecki J, Ingram A, Sutton R, Camm AJ. Symptomatology and quality of life in patients with rate-responsive pacemakers: a double-blind, randomized, crossover study. Clin Cardiol 1989;12:505512.
202. Leung SK, Lau CP. Developments in sensor-driven pacing. Cardiol Clin 2000;18:113155, ix.
203. Oto MA, Muderrisoglu H, Ozin MB, Korkmaz ME, Karamehmetoglu A, Oram A, Oram E, Ugurlu S. Quality of life in patients with rate responsive pacemakers: a randomized, cross-over study. Pacing Clin Electrophysiol 1991;14:800806.
204. Proietti R, Manzoni G, Di Biase L, Castelnuovo G, Lombardi L, Fundaro C, Vegliante N, Pietrabissa G, Santangeli P, Canby RA, Sagone A, Viecca M, Natale A. Closed loop stimulation is effective in improving heart rate and blood pressure response to mental stress: report of a single-chamber pacemaker study in patients with chronotropic incompetent atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2012;35:990998.
205. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: class I, II, or III? Pacing Clin Electrophysiol 1996;19: 747751.
206. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. Lancet 1992;340:13081312.
207. Carroz P, Delay D, Girod G. Pseudo-pacemaker syndrome in a young woman with first-degree atrio-ventricular block. Europace 2010;12:594596.
208. Englund A, Bergfeldt L, Rehnqvist N, Astrom H, Rosenqvist M. Diagnostic value of programmed ventricular stimulation in patients with bifascicular block: a prospective study of patients with and without syncope. J Am Coll Cardiol 1995;26:15081515.
209. Morady F, Higgins J, Peters RW, Schwartz AB, Shen EN, Bhandari A, Scheinman MM, Sauve MJ. Electrophysiologic testing in bundle branch block and unexplained syncope. Am J Cardiol 1984;54: 587591.
210. Tabrizi F, Rosenqvist M, Bergfeldt L, Englund A. Long-term prognosis in patients with bifascicular block—the predictive value of noninvasive and invasive assessment. J Intern Med 2006;260:3138.
211. Olshansky B, Hahn EA, Hartz VL, Prater SP, Mason JW. Clinical significance of syncope in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring (ESVEM) trial. The ESVEM Investigators. Am Heart J 1999;137:878886.
212. Roca-Luque I, Francisco-Pasqual J, Oristrell G, Rodriguez-Garcia J, Santos- Ortega A, Martin-Sanchez G, Rivas-Gandara N, Perez-Rodon J, Ferreira- Gonzalez I, Garcia-Dorado D, Moya-Mitjans A. Flecainide versus procainamide in electrophysiological study in patients with syncope and wide QRS duration. JACC Clin Electrophysiol 2019;5:212219.
213. 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;6:101107.
214. Camm AJ, Lu¨scher TF, Maurer G, Serruys PW (eds). ESC CardioMed. 3rd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2018.
215. 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;66:978985.
216. Armaganijan LV, Toff WD, Nielsen JC, Andersen HR, Connolly SJ, Ellenbogen KA, Healey JS. Are elderly patients at increased risk of complications following pacemaker implantation? A meta-analysis of randomized trials. Pacing Clin Electrophysiol 2012;35:131134.
217. Gadler F, Valzania C, Linde C. Current use of implantable electrical devices in Sweden: data from the Swedish pacemaker and implantable cardioverterdefibrillator registry. Europace 2015;17:6977.
218. Shurrab M, Elitzur Y, Healey JS, Gula L, Kaoutskaia A, Israel C, Lau C, Crystal E. VDD vs DDD pacemakers: a meta-analysis. Can J Cardiol 2014;30:13851391.
219. Brignole M, Ammirati F, Arabia F, Quartieri F, Tomaino M, Ungar A, Lunati M, Russo V, Del Rosso A, Gaggioli G, Syncope Unit Project Two Investigators. Assessment of a standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncopes. Eur Heart J 2015;36:15291535.
220. Brignole M, Arabia F, Ammirati F, Tomaino M, Quartieri F, Rafanelli M, Del Rosso A, Rita Vecchi M, Russo V, Gaggioli G, Syncope Unit Project investigators. Standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope: 3-year insights from the Syncope Unit Project 2 (SUP 2) study. Europace 2016;18:14271433.
221. Sutton R, Brignole M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. Eur Heart J 2014;35:22112212.
222. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Wahrborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardioinhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. Europace 2007;9:932936.
223. 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;69:10391043.
224. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, Moya A. Dualchamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. Circulation 2000;102:294299.
225. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, Syncope D, Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. Circulation 2001;104:5257.
226. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, Martinez-Alday J, Ruiz-Granell R, Lacunza-Ruiz J, Garcia-Civera R, Gutierrez-Carretero E, Romero-Garrido R. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN study. J Am Coll Cardiol 2017;70:17201728.

227. Russo V, Rago A, Papa AA, Golino P, Calabro R, Russo MG, Nigro G. The effect of dual-chamber closed-loop stimulation on syncope recurrence in healthy patients with tilt-induced vasovagal cardioinhibitory syncope: a prospective, randomised, single-blind, crossover study. Heart 2013;99:16091613.
228. Brignole M, Russo V, Arabia F, Oliveira M, Pedrote A, Aerts A, Rapacciuolo A, Boveda S, Deharo JC, Maglia G, Nigro G, Giacopelli D, Gargaro A, Tomaino M, BioSync CSL trial Investigators. Cardiac pacing in severe recurrent reflex syncope and tilt-induced asystole. Eur Heart J 2020;42:508516.
229. Russo V, Rago A, De Rosa M, Papa AA, Simova I, Petrov I, Bonev N, Gargaro A, Golino P, Nigro G. Does cardiac pacing reduce syncopal recurrences in cardioinhibitory vasovagal syncope patients selected with head-up tilt test? Analysis of a 5-year follow-up database. Int J Cardiol 2018;270:149153.
230. Flammang D, Church TR, De Roy L, Blanc JJ, Leroy J, Mairesse GH, Otmani A, Graux PJ, Frank R, Purnode P, ATP Multicenter Study. Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. Circulation 2012;125:3136.
231. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Morillo C, Gent M, VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. JAMA 2003;289:22242229.
232. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Speca G, Orazi S, Gasparini G, Sutton R, Brignole M, Vasovagal Syncope Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). Eur Heart J 2004;25:17411748.
233. Palmisano P, Dell'Era G, Russo V, Zaccaria M, Mangia R, Bortnik M, De Vecchi F, Giubertoni A, Patti F, Magnani A, Nigro G, Rago A, Occhetta E, Accogli M. Effects of closed-loop stimulation vs. DDD pacing on haemodynamic variations and occurrence of syncope induced by head-up tilt test in older patients with refractory cardioinhibitory vasovagal syncope: the Tilt test-Induced REsponse in Closed-loop Stimulation multicentre, prospective, single blind, randomized study. Europace 2018;20:859866.
234. Proclemer A, Facchin D, Feruglio GA. [Syncope of unknown origin after electrophysiologic study: is the treatment with pacemaker useful?]. G Ital Cardiol 1990;20:195201.
235. Raviele A, Proclemer A, Gasparini G, Di Pede F, Delise P, Piccolo E, Feruglio GA. Long-term follow-up of patients with unexplained syncope and negative electrophysiologic study. Eur Heart J 1989;10:127132.
236. 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;95:405409.
237. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93:11371146.
238. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL. Risk factors for heart failure: a population-based casecontrol study. Am J Med 2009;122:10231028.
239. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002;347:305313.
240. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2018;379:633644.
241. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. Lancet 2018;391:572580.
242. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;doi:10.1093/ eurheartj/ehab368.
243. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlstrom U, Merkely B, Drozdz J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavoliuniene A, Fruhwald F, Fazlibegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail 2016;18:613625.
244. Olshansky B, Day JD, Sullivan RM, Yong P, Galle E, Steinberg JS. Does cardiac resynchronization therapy provide unrecognized benefit in patients with prolonged PR intervals? The impact of restoring atrioventricular synchrony: an analysis from the COMPANION Trial. Heart Rhythm 2012;9:3439.
245. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, Freemantle N, Cleland JG, Tavazzi L, Daubert C, CARE-HF investigators. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. Eur J Heart Fail 2009;11:699705.
246. Friedman DJ, Bao H, Spatz ES, Curtis JP, Daubert JP, Al-Khatib SM. Association Between a Prolonged PR interval and outcomes of cardiac resynchronization therapy: a report from the National Cardiovascular Data Registry. Circulation 2016;134:16171628.
247. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. J Am Coll Cardiol 2002;39:194201.
248. Leclercq C, Hare JM. Ventricular resynchronization: current state of the art. Circulation 2004;109:296299.
249. Patel N, Viles-Gonzalez J, Agnihotri K, Arora S, Patel NJ, Aneja E, Shah M, Badheka AO, Pothineni NV. Frequency of in-hospital adverse outcomes and cost utilization associated with cardiac resynchronization therapy defibrillator implantation in the United States. J Cardiovasc Electrophysiol 2018;29:14251435.
250. Khan NK, Goode KM, Cleland JG, Rigby AS, Freemantle N, Eastaugh J, Clark AL, de Silva R, Calvert MJ, Swedberg K, Komajda M, Mareev V, Follath F. Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge. Eur J Heart Fail 2007;9:491501.
251. Cleland JG, McDonagh T, Rigby AS, Yassin A, Whittaker T, Dargie HJ. The national heart failure audit for England and Wales 20082009. Heart 2011;97:876886.
252. Lund LH, Braunschweig F, Benson L, Stahlberg M, Dahlstrom U, Linde C. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. Eur J Heart Fail 2017;19:12701279.
253. Dickstein K, Normand C, Auricchio A, Bogale N, Cleland JG, Gitt AK, Stellbrink C, Anker SD, Filippatos G, Gasparini M, Hindricks G, Blomstrom Lundqvist C, Ponikowski P, Ruschitzka F, Botto GL, Bulava A, Duray G, Israel C, Leclercq C, Margitfalvi P, Cano O, Plummer C, Sarigul NU, Sterlinski M, Linde C. CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronisation therapy in 11 088 patients—who is doing what to whom and how? Eur J Heart Fail 2018;20:10391051.
254. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schondube F, Wolfhard U, Bocker D, Krahnefeld O, Kirkels H. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 2002;39:20262033.
255. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Bocker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 2003;42:21092116.

256. 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;344:873880.
257. 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;40:111118.
258. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002;346:18451853.
259. 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;110:28642868.
260. 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;350:21402150.
261. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. Eur Heart J 2006;27:19281932.
262. 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;52:18341843.
263. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. J Am Coll Cardiol 2009;54:18371846.
264. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. Cardiacresynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med 2013;369:13951405.
265. Goldenberg I, Kutyifa V, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy. N Engl J Med 2014;371:477478.
266. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfesee L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J 2013;34:35473556.
267. 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;23:17801787.
268. Funck RC, Mueller HH, Lunati M, Piorkowski C, De Roy L, Paul V, Wittenberg M, Wuensch D, Blanc JJ. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). Europace 2014;16:354362.
269. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: metaanalysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2011;171:14541462.
270. 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;163:260267.e263.
271. Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, Ahmed FZ, Mamas MA. Cardiac resynchronisation therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. Heart 2015;101:14561462.
272. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, Cannom 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;123:10611072.
273. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, Thibault B, Wells G, Tang A. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). Circ Heart Fail 2013;6:11901198.
274. Bilchick KC, Kamath S, DiMarco JP, Stukenborg GJ. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients. Circulation 2010;122:20222030.
275. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network metaanalysis of mortality effects of implantable cardiac devices. Heart 2015;101:18001806.
276. 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 Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. Circulation 2012;126:822829.
277. Fantoni C, Kawabata M, Massaro R, Regoli F, Raffa S, Arora V, Salerno-Uriarte JA, Klein HU, Auricchio A. Right and left ventricular activation sequence in patients with heart failure and right bundle branch block: a detailed analysis using three-dimensional non-fluoroscopic electroanatomic mapping system. J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:112119; discussion 120121.
278. Nery PB, Ha AC, Keren A, Birnie DH. Cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: a systematic review. Heart Rhythm 2011; 8:10831087.
279. Kutyifa V, Stockburger M, Daubert JP, Holmqvist F, Olshansky B, Schuger C, Klein H, Goldenberg I, Brenyo A, McNitt S, Merkely B, Zareba W, Moss AJ. PR interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block: a Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy substudy. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:645651.
280. Kewcharoen J, Kanitsoraphan C. Prolonged PR interval and outcome in cardiac resynchronization therapy. Arq Bras Cardiol 2019;113:109110.
281. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. Eur Heart J 2015;36:19831989.
282. Arshad A, Moss AJ, Foster E, Padeletti L, Barsheshet A, Goldenberg I, Greenberg H, Hall WJ, McNitt S, Zareba W, Solomon S, Steinberg JS. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. J Am Coll Cardiol 2011;57:813820.
283. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, Pina IL, Strauss DG. Cardiac resynchronizati-

on therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. JAMA Intern Med 2014;174:13401348.
284. Zweerink A, Friedman DJ, Klem I, van de Ven PM, Vink C, Biesbroek PS, Hansen SM, Emerek K, Kim RJ, van Rossum AC, Atwater BD, Nijveldt R, Allaart CP. Size Matters: Normalization of QRS duration to left ventricular dimension improves prediction of long-term cardiac resynchronization therapy outcome. Circ Arrhythm Electrophysiol 2018;11:e006767.
285. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol 2011;107:927934.
286. Lee AWC, O'Regan DP, Gould J, Sidhu B, Sieniewicz B, Plank G, Warriner DR, Lamata P, Rinaldi CA, Niederer SA. Sex-dependent QRS guidelines for cardiac resynchronization therapy using computer model predictions. Biophysical Journal 2019;117:23752381.
287. Caputo ML, van Stipdonk A, Illner A, D'Ambrosio G, Regoli F, Conte G, Moccetti T, Klersy C, Prinzen FW, Vernooy K, Auricchio A. The definition of left bundle branch block influences the response to cardiac resynchronization therapy. Int J Cardiol 2018;269:165169.
288. van Stipdonk AMW, Vanbelle S, Ter Horst IAH, Luermans JG, Meine M, Maass AH, Auricchio A, Prinzen FW, Vernooy K. Large variability in clinical judgement and definitions of left bundle branch block to identify candidates for cardiac resynchronisation therapy. Int J Cardiol 2019;286:6165.
289. Tomlinson DR, Bashir Y, Betts TR, Rajappan K. Accuracy of manual QRS duration assessment: its importance in patient selection for cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillator therapy. Europace 2009;11:638642.
290. Vancura V, Wichterle D, Ulc I, Smid J, Brabec M, Zarybnicka M, Rokyta R. The variability of automated QRS duration measurement. Europace 2017;19:636643.
291. Sze E, Samad Z, Dunning A, Campbell KB, Loring Z, Atwater BD, Chiswell K, Kisslo JA, Velazquez EJ, Daubert JP. Impaired recovery of left ventricular function in patients with cardiomyopathy and left bundle branch block. J Am Coll Cardiol 2018;71:306317.
292. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875885.
293. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators Committees. Angiotensinneprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371: 9931004.
294. Nijst P, Martens P, Dauw J, Tang WHW, Bertrand PB, Penders J, Bruckers L, Voros G, Willems R, Vandervoort PM, Dupont M, Mullens W. Withdrawal of neurohumoral blockade after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2020;75:14261438.
295. Mullens W, Auricchio A, Martens P, Witte K, Cowie MR, Delgado V, Dickstein K, Linde C, Vernooy K, Leyva F, Bauersachs J, Israel CW, Lund LH, Donal E, Boriani G, Jaarsma T, Berruezo A, Traykov V, Yousef Z, Kalarus Z, Cosedis Nielsen J, Steffel J, Vardas P, Coats A, Seferovic P, Edvardsen T, Heidbuchel H, Ruschitzka F, Leclercq C. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020;22:23492369.
296. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2020;42:373498.
297. Ousdigian KT, Borek PP, Koehler JL, Heywood JT, Ziegler PD, Wilkoff BL. The epidemic of inadequate biventricular pacing in patients with persistent or permanent atrial fibrillation and its association with mortality. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:370376.
298. 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;53:355360.
299. 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;8:14691475.
300. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, Birnie DH, Parkash R, Connolly SJ, Krahn AD, Simpson CS, Thibault B, Basta M, Philippon F, Dorian P, Nair GM, Sivakumaran S, Yetisir E, Wells GA, Tang AS. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). Circ Heart Fail 2012;5:566570.
301. 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;59:719726.
302. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, Auricchio A, Santini M, Boriani G, Lamp B, Proclemer A, Curnis A, Klersy C, Leyva F. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). JACC Heart Fail 2013;1:500507.
303. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet 2014;384:22352243.
304. Ziff OJ, Samra M, Howard JP, Bromage DI, Ruschitzka F, Francis DP, Kotecha D. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. BMC Med 2020;18:103.
305. Docherty KF, Shen L, Castagno D, Petrie MC, Abraham WT, Bohm M, Desai AS, Dickstein K, Kober LV, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Vazir A, Zile MR, Jhund PS, McMurray JJV. Relationship between heart rate and outcomes in patients in sinus rhythm or atrial fibrillation with heart failure and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail 2020;22:528538.
306. Yin J, Hu H, Wang Y, Xue M, Li X, Cheng W, Li X, Yan S. Effects of atrioventricular nodal ablation on permanent atrial fibrillation patients with cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol 2014;37:707715.
307. Tolosana JM, Arnau AM, Madrid AH, Macias A, Lozano IF, Osca J, Quesada A, Toquero J, France´s RM, Bolao IG, Berruezo A, Sitges M, Alcala MG, Brugada J, Mont L. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation. Is it mandatory to ablate the atrioventricular junction to obtain a good response? Eur J Heart Fail 2012;14:635641.
308. Tolosana JM, Trucco E, Khatib M, Doltra A, Borras R, Castel M, Berruezo A, Arbelo E, Sitges M, Matas M, Guasch E, Brugada J, Mont L. Complete atrioventricular block does not reduce long-term mortality in patients with permanent atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy. Eur J Heart Fail 2013; 15:14121418.
309. 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;53:10501055.
310. Hernandez-Madrid A, Facchin D, Klepfer RN, Ghosh S, Matia R, Moreno J, Locatelli A. Device pacing diagnostics overestimate effective cardiac resynchronization therapy pacing results of

the hOLter for Efficacy analysis of CRT (OLE CRT) study. Heart Rhythm 2017;14:541547.
311. Plummer CJ, Frank CM, Bari Z, Al Hebaishi YS, Klepfer RN, Stadler RW, Ghosh S, Liu S, Mittal S. A novel algorithm increases the delivery of effective cardiac resynchronization therapy during atrial fibrillation: the CRTee randomized crossover trial. Heart Rhythm 2018;15:369375.
312. Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, van Erven L, van der Wall EE, Bax JJ. Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. J Am Coll Cardiol 2006;48:16421648.
313. 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;32:24202429.
314. 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;98:297302.
315. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. Europace 2012;14:14901497.
316. Sharma PS, Vijayaraman P, Ellenbogen KA. Permanent His bundle pacing: shaping the future of physiological ventricular pacing. Nat Rev Cardiol 2020;17:2236.
317. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, Ellenbogen KA. A Novel pacing strategy with low and stable output: pacing the left bundle branch immediately beyond the conduction block. Can J Cardiol 2017;33:1736.e11736.e73.
318. Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, Wilson D, Singh R, Naperkowski A, Koneru JN, Ellenbogen KA, Vijayaraman P. Permanent His-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: a multicenter experience. Heart Rhythm 2018;15:413420.
319. Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, Gajek J. His-optimized cardiac resynchronization therapy to maximize electrical resynchronization: a feasibility study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019;12:e006934.
320. Boczar K, Sławuta A, Za˛bek A, DeR bski M, Vijayaraman P, Gajek J, Lelakowski J, Małecka B. Cardiac resynchronization therapy with His bundle pacing. Pacing Clin Electrophysiol. 2019;42:374380.
321. Coluccia G, Vitale E, Corallo S, Aste M, Odaglia F, Donateo P, Oddone D, Brignole M. Additional benefits of nonconventional modalities of cardiac resynchronization therapy using His bundle pacing. J Cardiovasc Electrophysiol 2020;31:647657.
322. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:28932962.
323. 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: 21232134.
324. Tanaka H, Hara H, Adelstein EC, Schwartzman D, Saba S, Gorcsan J 3rd. Comparative mechanical activation mapping of RV pacing to LBBB by 2D and
3D speckle tracking and association with response to resynchronization therapy. JACC Cardiovasc Imaging 2010;3:461471.
325. Marai I, Gurevitz O, Carasso S, Nof E, Bar-Lev D, Luria D, Arbel Y, Freimark D, Feinberg MS, Eldar M, Glikson M. Improvement of congestive heart failure by upgrading of conventional to resynchronization pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 2006;29:880884.
326. Witte KK, Pipes RR, Nanthakumar K, Parker JD. Biventricular pacemaker upgrade in previously paced heart failure patients—improvements in ventricular dyssynchrony. J Card Fail 2006;12:199204.
327. Duray GZ, Israel CW, Pajitnev D, Hohnloser SH. Upgrading to biventricular pacing/defibrillation systems in right ventricular paced congestive heart failure patients: prospective assessment of procedural parameters and response rate. Europace 2008;10:4852.
328. Nagele H, Dodeck J, Behrens S, Azizi M, Hashagen S, Eisermann C, Castel MA. Hemodynamics and prognosis after primary cardiac resynchronization system implantation compared to 'upgrade' procedures. Pacing Clin Electrophysiol 2008;31:12651271.
329. Foley PW, Muhyaldeen SA, Chalil S, Smith RE, Sanderson JE, Leyva F. Longterm effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. Europace 2009;11:495501.
330. Wokhlu A, Rea RF, Asirvatham SJ, Webster T, Brooke K, Hodge DO, Wiste HJ, Dong Y, Hayes DL, Cha YM. Upgrade and de novo cardiac resynchronization therapy: impact of paced or intrinsic QRS morphology on outcomes and survival. Heart Rhythm 2009;6:14391447.
331. Frohlich G, Steffel J, Hurlimann D, Enseleit F, Luscher TF, Ruschitzka F, Abraham WT, Holzmeister J. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodelling. Eur Heart J 2010;31:14771485.
332. 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;33:841849.
333. 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;13:974983.
334. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. Eur J Heart Fail 2014;16:11991205.
335. Tayal B, Gorcsan J 3rd, Delgado-Montero A, Goda A, Ryo K, Saba S, Risum N, Sogaard P. Comparative long-term outcomes after cardiac resynchronization therapy in right ventricular paced patients versus native wide left bundle branch block patients. Heart Rhythm 2016;13:511518.
336. Ter Horst IA, Kuijpers Y, van 't Sant J, Tuinenburg AE, Cramer MJ, Meine M. 'Are CRT upgrade procedures more complex and associated with more complications than de novo CRT implantations?' A single centre experience. Neth Heart J 2016;24:7581.
337. Lipar L, Srivathsan K, Scott LR. Short-term outcome of cardiac resynchronization therapy—a comparison between newly implanted and chronically right ventricle-paced patients. Int J Cardiol 2016;219:195199.
338. Vamos M, Erath JW, Bari Z, Vagany D, Linzbach SP, Burmistrava T, Israel CW, Duray GZ, Hohnloser SH. Effects of upgrade versus de novo cardiac resynchronization therapy on clinical response and long-term survival: results from a multicenter study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2017;10:e004471.
339. Cheung JW, Ip JE, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, Feldman DN, Swaminathan RV, Lerman BB, Kim LK. Trends and outcomes of cardiac resynchronization therapy upgrade procedures: a comparative analysis using a United States National Database 20032013. Heart Rhythm 2017;14:10431050.
340. 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;39:12581263.
341. 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;25:11661171.

342. 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;6:438443.
343. 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;3:435442.
344. 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;9:869874.
345. 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;30:10961104.
346. 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;103:12801284.
347. 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;8:5155.
348. 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;22:677683.
349. 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;12:223229.
350. 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:S23S30.
351. Kosztin A, Vamos M, Aradi D, Schwertner WR, Kovacs A, Nagy KV, Zima E, Geller L, Duray GZ, Kutyifa V, Merkely B. De novo implantation vs. upgrade cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev 2018;23:1526.
352. Linde CM, Normand C, Bogale N, Auricchio A, Sterlinski M, Marinskis G, Sticherling C, Bulava A, Perez OC, Maass AH, Witte KK, Rekvava R, Abdelali S, Dickstein K. Upgrades from a previous device compared to de novo cardiac resynchronization therapy in the European Society of Cardiology CRT Survey II. Eur J Heart Fail 2018;20:14571468.
353. Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, Nielsen JC, Hindricks G, Heidbuchel H, Camm J. A decade of information on the use of cardiac implantable electronic devices and interventional electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 report from the European Heart Rhythm Association. Europace 2017;19:ii1ii90.
354. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jorgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. Eur Heart J 2014;35:11861194.
355. Boriani G, Diemberger I. Cardiac resynchronization therapy in the real world: need to upgrade outcome research. Eur J Heart Fail 2018;20:14691471.
356. Merkely B, Kosztin A, Roka A, Geller L, Zima E, Kovacs A, Boros AM, Klein H, Wranicz JK, Hindricks G, Clemens M, Duray GZ, Moss AJ, Goldenberg I, Kutyifa V. Rationale and design of the BUDAPEST-CRT Upgrade Study: a prospective, randomized, multicentre clinical trial. Europace 2017;19:15491555.
357. 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;47:19271937.
358. Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'Avila A, Heist EK. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. J Card Fail 2010;16:293300.
359. Yu CM, Fang F, Luo XX, Zhang Q, Azlan H, Razali O. Long-term follow-up results of the pacing to avoid cardiac enlargement (PACE) trial. Eur J Heart Fail 2014;16:10161025.
360. Albertsen AE, Mortensen PT, Jensen HK, Poulsen SH, Egeblad H, Nielsen JC. Adverse effect of right ventricular pacing prevented by biventricular pacing during long-term follow-up: a randomized comparison. Eur J Echocardiogr 2011;12:767772.
361. Chung ES, St John Sutton MG, Mealing S, Sidhu MK, Padhiar A, Tsintzos SI, Lu X, Verhees KJP, Lautenbach AA, Curtis AB. Economic value and costeffectiveness of biventricular versus right ventricular pacing: results from the BLOCK-HF study. J Med Econ 2019;22:10881095.
362. 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;159:264270.
363. Carson P, Anand I, O'Connor C, Jaski B, Steinberg J, Lwin A, Lindenfeld J, Ghali J, Barnet JH, Feldman AM, Bristow MR. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. J Am Coll Cardiol 2005;46:23292334.
364. Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, Solomon SD, Al-Ahmad A, McNitt S, Foster E, Huang DT, Klein HU, Zareba W, Eldar M, Goldenberg I. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy). J Am Coll Cardiol 2011;57:24162423.
365. Gold MR, Linde C, Abraham WT, Gardiwal A, Daubert JC. The impact of cardiac resynchronization therapy on the incidence of ventricular arrhythmias in mild heart failure. Heart Rhythm 2011;8:679684.
366. Sapp JL, Parkash R, Wells GA, Yetisir E, Gardner MJ, Healey JS, Thibault B, Sterns LD, Birnie D, Nery PB, Sivakumaran S, Essebag V, Dorian P, Tang AS. Cardiac resynchronization therapy reduces ventricular arrhythmias in primary but not secondary prophylactic implantable cardioverter defibrillator patients: insight from the Resynchronization in Ambulatory Heart Failure trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2017;10:e004875.
367. Kutyifa V, Moss AJ, Solomon SD, McNitt S, Aktas MK, Barsheshet A, Merkely B, Zareba W, Goldenberg I. Reduced risk of life-threatening ventricular tachyarrhythmias with cardiac resynchronization therapy: relationship to left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail 2015;17:971978.
368. Gold MR, Daubert JC, Abraham WT, Hassager C, Dinerman JL, Hudnall JH, Cerkvenik J, Linde C. Implantable defibrillators improve survival in patients with mildly symptomatic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the long-term follow-up of remodeling in systolic left ventricular dysfunction (REVERSE). Circ Arrhythm Electrophysiol 2013;6:11631168.
369. 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;154:401412.
370. 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.
371. Kutyifa V, Geller L, Bogyi P, Zima E, Aktas MK, Ozcan EE, Becker D, Nagy VK, Kosztin A, Szilagyi S, Merkely B. Effect of cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrilla-

tor versus cardiac resynchronization therapy with pacemaker on mortality in heart failure patients: results of a highvolume, single-centre experience. Eur J Heart Fail 2014;16:13231330.
372. Barra S, Boveda S, Providencia R, Sadoul N, Duehmke R, Reitan C, Borgquist R, Narayanan K, Hidden-Lucet F, Klug D, Defaye P, Gras D, Anselme F, Leclercq C, Hermida JS, Deharo JC, Looi KL, Chow AW, Virdee M, Fynn S, Le Heuzey JY, Marijon E, Agarwal S. Adding defibrillation therapy to cardiac resynchronization on the basis of the myocardial substrate. J Am Coll Cardiol 2017;69:16691678.
373. Leyva F, Zegard A, Umar F, Taylor RJ, Acquaye E, Gubran C, Chalil S, Patel K, Panting J, Marshall H, Qiu T. Long-term clinical outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation: impact of the aetiology of cardiomyopathy. Europace 2018;20:18041812.
374. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med 2016;375: 12211230.
375. Leyva F, Zegard A, Okafor O, de Bono J, McNulty D, Ahmed A, Marshall H, Ray D, Qiu T. Survival after cardiac resynchronization therapy: results from 50
084 implantations. Europace 2019;21:754762.
376. Gras M, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Babuty D, Pierre B, Clementy N, Fauchier L. Mortality and cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation in primary prevention. Europace 2020;22:12241233.
377. Marijon E, Leclercq C, Narayanan K, Boveda S, Klug D, Lacaze-Gadonneix J, Defaye P, Jacob S, Piot O, Deharo JC, Perier MC, Mulak G, Hermida JS, Milliez P, Gras D, Cesari O, Hidden-Lucet F, Anselme F, Chevalier P, Maury P, Sadoul N, Bordachar P, Cazeau S, Chauvin M, Empana JP, Jouven X, Daubert JC, Le Heuzey JY. Causes-of-death analysis of patients with cardiac resynchronization therapy: an analysis of the CeRtiTuDe cohort study. Eur Heart J 2015;36:27672776.
378. Morani G, Gasparini M, Zanon F, Casali E, Spotti A, Reggiani A, Bertaglia E, Solimene F, Molon G, Accogli M, Tommasi C, Paoletti Perini A, Ciardiello C, Padeletti L. Cardiac resynchronization therapy-defibrillator improves long-term survival compared with cardiac resynchronization therapy-pacemaker in patients with a class IA indication for cardiac resynchronization therapy: data from the Contak Italian Registry. Europace 2013;15:12731279.
379. Acosta J, Fernandez-Armenta J, Borras R, Anguera I, Bisbal F, Marti-Almor J, Tolosana JM, Penela D, Andreu D, Soto-Iglesias D, Evertz R, Matiello M, Alonso C, Villuendas R, de Caralt TM, Perea RJ, Ortiz JT, Bosch X, Serra L, Planes X, Greiser A, Ekinci O, Lasalvia L, Mont L, Berruezo A. Scar characterization to predict life-threatening arrhythmic events and sudden cardiac death in patients with cardiac resynchronization therapy: the GAUDI-CRT study. JACC Cardiovasc Imaging 2018;11:561572.
380. Leyva F, Zegard A, Acquaye E, Gubran C, Taylor R, Foley PWX, Umar F, Patel K, Panting J, Marshall H, Qiu T. Outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation in patients with nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2017;70: 12161227.
381. 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;14:628634.
382. Barra S, Looi KL, Gajendragadkar PR, Khan FZ, Virdee M, Agarwal S. Applicability of a risk score for prediction of the long-term benefit of the implantable cardioverter defibrillator in patients receiving cardiac resynchronization therapy. Europace 2016;18:11871193.
383. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, Zareba W, McNitt S, Andrews ML, MADIT-II Investigators. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2008;51:288296.
384. Lumens J, Tayal B, Walmsley J, Delgado-Montero A, Huntjens PR, Schwartzman D, Althouse AD, Delhaas T, Prinzen FW, Gorcsan J 3rd. Differentiating electromechanical from non-electrical substrates of mechanical discoordination to identify responders to cardiac resynchronization therapy. Circ Cardiovasc Imaging 2015; 8:e003744.
385. Ploux S, Lumens J, Whinnett Z, Montaudon M, Strom M, Ramanathan C, Derval N, Zemmoura A, Denis A, De Guillebon M, Shah A, Hocini M, Jais P, Ritter P, Haissaguerre M, Wilkoff BL, Bordachar P. Noninvasive electrocardiographic mapping to improve patient selection for cardiac resynchronization therapy: beyond QRS duration and left bundle branch block morphology. J Am Coll Cardiol 2013;61:24352443.
386. Parsai C, Bijnens B, Sutherland GR, Baltabaeva A, Claus P, Marciniak M, Paul V, Scheffer M, Donal E, Derumeaux G, Anderson L. Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. Eur Heart J 2009;30:940949.
387. Adelstein EC, Tanaka H, Soman P, Miske G, Haberman SC, Saba SF, Gorcsan J 3rd. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging on patient outcomes following cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J 2011;32:93103.
388. Taylor RJ, Umar F, Panting JR, Stegemann B, Leyva F. Left ventricular lead position, mechanical activation, and myocardial scar in relation to left ventricular reverse remodeling and clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy: a feature-tracking and contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study. Heart Rhythm 2016;13:481489.
389. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, Oyenuga OA, Onishi T, Soman P, Gorcsan J 3rd. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. Circ Heart Fail 2013;6:427434.
390. Stephansen C, Sommer A, Kronborg MB, Jensen JM, Norgaard BL, Gerdes C, Kristensen J, Jensen HK, Fyenbo DB, Bouchelouche K, Nielsen JC. Electrically vs. imaging-guided left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: a randomized controlled trial. Europace 2019;21:13691377.
391. Delgado-Montero A, Tayal B, Goda A, Ryo K, Marek JJ, Sugahara M, Qi Z, Althouse AD, Saba S, Schwartzman D, Gorcsan J 3rd. Additive prognostic value of echocardiographic global longitudinal and global circumferential strain to electrocardiographic criteria in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy. Circ Cardiovasc Imaging 2016;9.
392. Gorcsan J 3rd, Anderson CP, Tayal B, Sugahara M, Walmsley J, Starling RC, Lumens J. Systolic stretch characterizes the electromechanical substrate responsive to cardiac resynchronization therapy. JACC Cardiovasc Imaging 2019;12:17411752.
393. Khidir MJH, Abou R, Yilmaz D, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic value of global longitudinal strain in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. Heart Rhythm 2018;15:15331539.
394. Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, Galli E, Haugaa KH, Charron P, Voigt JU, Cardim N, Masci PG, Galderisi M, Gaemperli O, Gimelli A, Pinto YM, Lancellotti P, Habib G, Elliott P, Edvardsen T, Cosyns B, Popescu BA, EACVI Scientific Documents Committee. Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2019;20: 10751093.
395. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, de Roos A, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. Circulation 2006;113:969976.
396. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, Kaandorp TA, de Roos A, Schalij MJ, van der Wall EE, Bax JJ. Effect of total scar burden

on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol 2007;99:657660.
397. van der Bijl P, Khidir M, Ajmone Marsan N, Delgado V, Leon MB, Stone GW, Bax JJ. Effect of functional mitral regurgitation on outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy for heart failure. Am J Cardiol 2019;123:7583.
398. Leong DP, Hoke U, Delgado V, Auger D, Witkowski T, Thijssen J, van Erven L, Bax JJ, Schalij MJ, Marsan NA. Right ventricular function and survival following cardiac resynchronisation therapy. Heart 2013;99:722728.
399. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. Circulation 2008; 117:26082616.
400. Beela AS, Unlu S, Duchenne J, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aarones M, Szulik M, Winter S, Penicka M, Neskovic AN, Kukulski T, Aakhus S, Willems R, Fehske W, Faber L, Stankovic I, Voigt JU. Assessment of mechanical dyssynchrony can improve the prognostic value of guideline-based patient selection for cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2019;20:6674.
401. Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, Tops LF, Mollema SA, Marsan NA, Bleeker GB, Schalij MJ, Bax JJ. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2008;51:19441952.
402. Risum N, Tayal B, Hansen TF, Bruun NE, Jensen MT, Lauridsen TK, Saba S, Kisslo J, Gorcsan J 3rd, Sogaard P. Identification of typical left bundle branch block contraction by strain echocardiography is additive to electrocardiography in prediction of long-term outcome after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2015;66:631641.
403. Leenders GE, Lumens J, Cramer MJ, De Boeck BW, Doevendans PA, Delhaas T, Prinzen FW. Septal deformation patterns delineate mechanical dyssynchrony and regional differences in contractility: analysis of patient data using a computer model. Circ Heart Fail 2012;5:8796.
404. Mafi-Rad M, Van't Sant J, Blaauw Y, Doevendans PA, Cramer MJ, Crijns HJ, Prinzen FW, Meine M, Vernooy K. Regional left ventricular electrical activation and peak contraction are closely related in candidates for cardiac resynchronization therapy. JACC Clin Electrophysiol 2017;3:854862.
405. Maass AH, Vernooy K, Wijers SC, van 't Sant J, Cramer MJ, Meine M, Allaart CP, De Lange FJ, Prinzen FW, Gerritse B, Erdtsieck E, Scheerder COS, Hill MRS, Scholten M, Kloosterman M, Ter Horst IAH, Voors AA, Vos MA, Rienstra M, Van Gelder IC. Refining success of cardiac resynchronization therapy using a simple score predicting the amount of reverse ventricular remodelling: results from the Markers and Response to CRT (MARC) study. Europace 2018;20:e1-e10.
406. van der Bijl P, Vo NM, Kostyukevich MV, Mertens B, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic implications of global, left ventricular myocardial work efficiency before cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2019;20:13881394.
407. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, Read PA, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol 2012;59:15091518.
408. Sommer A, Kronborg MB, Norgaard BL, Poulsen SH, Bouchelouche K, Bottcher M, Jensen HK, Jensen JM, Kristensen J, Gerdes C, Mortensen PT, Nielsen JC. Multimodality imaging-guided left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: a randomized controlled trial. Eur J Heart Fail 2016;18:13651374.
409. Cikes M, Sanchez-Martinez S, Claggett B, Duchateau N, Piella G, Butakoff C, Pouleur AC, Knappe D, Biering-Sorensen T, Kutyifa V, Moss A, Stein K, Solomon SD, Bijnens B. Machine learning-based phenogrouping in heart failure to identify responders to cardiac resynchronization therapy. Eur J Heart Fail 2019;21:7485.
410. Di Biase L, Auricchio A, Mohanty P, Bai R, Kautzner J, Pieragnoli P, Regoli F, Sorgente A, Spinucci G, Ricciardi G, Michelucci A, Perrotta L, Faletra F, Mlcochova H, Sedlacek K, Canby R, Sanchez JE, Horton R, Burkhardt JD, Moccetti T, Padeletti L, Natale A. Impact of cardiac resynchronization therapy on the severity of mitral regurgitation. Europace 2011;13:829838.
411. Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, Maisano F, Hoffmann R, Ussia GP, Pedrazzini GB, van der Heyden J, Fratini S, Klersy C, Komtebedde J, Franzen O. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. J Am Coll Cardiol 2011;58:21832189.
412. D'Ancona G, Ince H, Schillinger W, Senges J, Ouarrak T, Butter C, Seifert M, Schau T, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Safak E. Percutaneous treatment of mitral regurgitation in patients with impaired ventricular function: impact of intracardiac electronic devices (from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions Registry). Catheter Cardiovasc Interv 2019;94:755763.
413. Giaimo VL, Zappulla P, Cirasa A, Tempio D, Sanfilippo M, Rapisarda G, Trovato D, Grazia AD, Liotta C, Grasso C, Capodanno D, Tamburino C, Calvi V. Longterm clinical and echocardiographic outcomes of Mitraclip therapy in patients nonresponders to cardiac resynchronization. Pacing Clin Electrophysiol 2018;41:6572.
414. Seifert M, Schau T, Schoepp M, Arya A, Neuss M, Butter C. MitraClip in CRT non-responders with severe mitral regurgitation. Int J Cardiol 2014;177:7985.
415. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefevre T, Piot C, Rouleau F, Carrie D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. N Engl J Med 2018;379:22972306.
416. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. N Engl J Med 2018;379:23072318.
417. Kaye GC, Linker NJ, Marwick TH, Pollock L, Graham L, Pouliot E, Poloniecki J, Gammage M, Protect-Pace trial investigators. Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular block: results of the Protect-Pace study. Eur Heart J 2015;36: 856862.
418. Leclercq C, Sadoul N, Mont L, Defaye P, Osca J, Mouton E, Isnard R, Habib G, Zamorano J, Derumeaux G, Fernandez-Lozano I, SEPTAL CRT Study Investigators. Comparison of right ventricular septal pacing and right ventricular apical pacing in patients receiving cardiac resynchronization therapy defibrillators: the SEPTAL CRT Study. Eur Heart J 2016;37:473483.
419. Hussain MA, Furuya-Kanamori L, Kaye G, Clark J, Doi SA. The Effect of right ventricular apical and nonapical pacing on the short- and long-term changes in left ventricular ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Pacing Clin Electrophysiol 2015;38:11211136.
420. Cano O, Andres A, Alonso P, Osca J, Sancho-Tello MJ, Olague J, Martinez-Dolz L. Incidence and predictors of clinically relevant cardiac perforation associated with systematic implantation of active-fixation pacing and defibrillation leads: a singlecentre experience with over 3800 implanted leads. Europace 2017;19:96102.
421. Sommer A, Kronborg MB, Norgaard BL, Gerdes C, Mortensen PT, Nielsen JC. Left and right ventricular lead positions are imprecisely determined by fluoroscopy in cardiac resynchronization therapy: a comparison with cardiac computed tomography. Europace 2014;16:13341341.
422. Zanon F, Ellenbogen KA, Dandamudi G, Sharma PS, Huang W, Lustgarten DL, Tung R, Tada H, Koneru JN, Bergemann T, Fagan DH, Hudnall JH, Vijayaraman P. Permanent His-bundle pacing: a systematic literature review and meta-analysis. Europace 2018;20: 18191826.

423. Keene D, Arnold AD, Jastrzebski M, Burri H, Zweibel S, Crespo E, Chandrasekaran B, Bassi S, Joghetaei N, Swift M, Moskal P, Francis DP, Foley P, Shun-Shin MJ, Whinnett ZI. His bundle pacing, learning curve, procedure characteristics, safety, and feasibility: insights from a large international observational study. J Cardiovasc Electrophysiol 2019;30:19841993.
424. Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, Sharma PS, Tung R, Huang W, Koneru J, Tada H, Ellenbogen KA, Lustgarten DL. Permanent His bundle pacing: recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up. Heart Rhythm 2018;15:460468.
425. Burri H, Jastrzebski M, Vijayaraman P. ECG analysis for His bundle pacing at implantation and follow-up. JACC Clin Electrophysiol 2020;6:883900.
426. Teigeler T, Kolominsky J, Vo C, Shepard RK, Kalahasty G, Kron J, Huizar JF, Kaszala K, Tan AY, Koneru JN, Ellenbogen KA, Padala SK. Intermediate term performance and safety of His bundle pacing leads: a single center experience. Heart Rhythm 2021;18:743749.
427. Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, Abdelrahman M, Sharma PS, Oren JW, Dandamudi G, Ellenbogen KA. Permanent His-bundle pacing: longterm lead performance and clinical outcomes. Heart Rhythm 2018;15:696702.
428. Zanon F, Abdelrahman M, Marcantoni L, Naperkowski A, Subzposh FA, Pastore G, Baracca E, Boaretto G, Raffagnato P, Tiribello A, Dandamudi G, Vijayaraman P. Long term performance and safety of His bundle pacing: a multicenter experience. J Cardiovasc Electrophysiol 2019;30:15941601.
429. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Moller M, Arnsbo P, Nielsen JC. Risk factors for lead complications in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28,860 Danish patients. Heart Rhythm 2011;8:16221628.
430. Starr N, Dayal N, Domenichini G, Stettler C, Burri H. Electrical parameters with His-bundle pacing: considerations for automated programming. Heart Rhythm 2019;16:18171824.
431. Burri H, Keene D, Whinnett Z, Zanon F, Vijayaraman P. Device programming for His bundle pacing. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019;12:e006816.
432. Lustgarten DL, Sharma PS, Vijayaraman P. Troubleshooting and programming considerations for His bundle pacing. Heart Rhythm 2019;16:654662.
433. Vijayaraman P, Naperkowski A, Ellenbogen KA, Dandamudi G. Electrophysiologic insights into site of atrioventricular block. JACC Clin Electrophysiol 2015;1:571581.
434. Su L, Cai M, Wu S, Wang S, Xu T, Vijayaraman P, Huang W. Long-term performance and risk factors analysis after permanent His-bundle pacing and atrioventricular node ablation in patients with atrial fibrillation and heart failure. Europace 2020;22:ii19ii26.
435. Narula OS. Longitudinal dissociation in the His bundle. Bundle branch block due to asynchronous conduction within the His bundle in man. Circulation 1977;56:9961006.
436. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, Beaser AD, Aziz Z, Ozcan C, Broman MT, Nayak HM, Tung R. Intracardiac delineation of septal conduction in left bundlebranch block patterns. Circulation 2019; 139:18761888.
437. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, Verma N, Dandamudi G, Sharma PS, Saleem M, Mandrola J, Genovese D, Tung R. His corrective pacing or biventricular pacing for cardiac resynchronization in heart failure. J Am Coll Cardiol 2019;74:157159.
438. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, Verma N, Dandamudi G, Sharma PS, Saleem M, Mandrola J, Genovese D, Oren JW, Subzposh FA, Aziz Z, Beaser A, Shatz D, Besser S, Lang RM, Trohman RG, Knight BP, Tung R, His-Sync Investigators. On-treatment comparison between corrective His bundle pacing and biventricular pacing for cardiac resynchronization: a secondary analysis of the His-SYNC Pilot Trial. Heart Rhythm 2019;16:17971807.
439. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, Lobel R, Winget J, Koehler J, Liberman E, Sheldon T. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: a crossover design comparison. Heart Rhythm 2015;12:15481557.
440. Giraldi F, Cattadori G, Roberto M, Carbucicchio C, Pepi M, Ballerini G, Alamanni F, Della Bella P, Pontone G, Andreini D, Tondo C, Agostoni PG. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with unfavorable cardiac veins anatomy comparison of surgical versus hemodynamic procedure. J Am Coll Cardiol 2011;58:483490.
441. Sharma PS, Naperkowski A, Bauch TD, Chan JYS, Arnold AD, Whinnett ZI, Ellenbogen KA, Vijayaraman P. Permanent His bundle pacing for cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and right bundle branch block. Circ Arrhythm Electrophysiol 2018;11:e006613.
442. Huang W, Chen X, Su L, Wu S, Xia X, Vijayaraman P. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. Heart Rhythm 2019; 16:17911796.
443. Barba-Pichardo R, Manovel Sanchez A, Fernandez-Gomez JM, Morina-Vazquez P, Venegas-Gamero J, Herrera-Carranza M. Ventricular resynchronization therapy by direct His-bundle pacing using an internal cardioverter defibrillator. Europace 2013;15:8388.
444. Zweerink A, Bakelants E, Stettler C, Burri H. Cryoablation vs. radiofrequency ablation of the atrioventricular node in patients with His-bundle pacing. Europace 2020;23:421430.
445. Valiton V, Graf D, Pruvot E, Carroz P, Fromer M, Bisch L, Tran VN, Cook S, Scharf C, Burri H. Leadless pacing using the transcatheter pacing system (Micra TPS) in the real world: initial Swiss experience from the Romandie region. Europace 2019;21:275280.
446. Defaye P, Klug D, Anselme F, Gras D, Hermida JS, Piot O, Alonso C, Fauchier L, Gandjbakhch E, Marijon E, Maury P, Taieb J, Boveda S, Sadoul N. Recommendations for the implantation of leadless pacemakers from the French Working Group on Cardiac Pacing and Electrophysiology of the French Society of Cardiology. Arch Cardiovasc Dis 2018;111:5358.
447. Leadless cardiac pacemaker therapy: design of pre- and post-market clinical studies. Recommendations from MHRA Expert Advisory Group. Version 3: Updated January 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/ uploads/system/uploads/attachment_data/file/956252/Leadless-EAG-guidance. pdf (25 May 2021)
448. Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, Sun Chan JY, Ritter P, Johansen JB, Sagi V, Epstein LM, Piccini JP, Pascual M, Mont L, Sheldon T, Splett V, Stromberg K, Wood N, Chinitz L. Atrioventricular synchronous pacing using a leadless ventricular pacemaker: results from the MARVEL 2 study. JACC Clin Electrophysiol 2019;6:94106.
449. Beurskens NE, Tjong FV, Knops RE. End-of-life management of leadless cardiac pacemaker therapy. Arrhythm Electrophysiol Rev 2017;6:129133.
450. El-Chami MF, Johansen JB, Zaidi A, Faerestrand S, Reynolds D, Garcia-Seara J, Mansourati J, Pasquie JL, McElderry HT, Roberts PR, Soejima K, Stromberg K, Piccini JP. Leadless pacemaker implant in patients with pre-existing infections: results from the Micra postapproval registry. J Cardiovasc Electrophysiol 2019;30:569574.
451. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:933940.
452. Pejkovic B, Krajnc I, Anderhuber F, Kosutic D. Anatomical aspects of the arterial blood supply to the sinoatrial and atrioventricular nodes of the human heart. J Int Med Res 2008;36:691698.
453. Ritter WS, Atkins JM, Blomqvist CG, Mullins CB. Permanent pacing in patients with transient trifascicular block during acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1976;38:205208.
454. Ginks WR, Sutton R, Oh W, Leatham A. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. Br Heart J 1977;39:186189.
455. Feigl D, Ashkenazy J, Kishon Y. Early and late atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1984;4:3538.
456. 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;39:185190.
457. Sutton R, Davies M. The conduction system in acute myocardial infarction complicated by heart block. Circulation 1968;38:987992.

458. Gang UJ, Hvelplund A, Pedersen S, Iversen A, Jøns C, Abildstrøm SZ, Haarbo J, Jensen JS, Thomsen PE. High-degree atrioventricular block complicating STsegment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. Europace 2012;14:16391645.
459. Auffret V, Loirat A, Leurent G, Martins RP, Filippi E, Coudert I, Hacot JP, Gilard M, Castellant P, Rialan A, Delaunay R, Rouault G, Druelles P, Boulanger B, Treuil J, Avez B, Bedossa M, Boulmier D, Le Guellec M, Daubert JC, Le Breton H. High-degree atrioventricular block complicating ST segment elevation myocardial infarction in the contemporary era. Heart 2016;102:4049.
460. Kim KH, Jeong MH, Ahn Y, Kim YJ, Cho MC, Kim W, Other Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Differential clinical implications of high-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction according to the location of infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. Korean Circ J 2016;46:315323.
461. Kosmidou I, Redfors B, Dordi R, Dizon JM, McAndrew T, Mehran R, Ben- Yehuda O, Mintz GS, Stone GW. Incidence, predictors, and outcomes of highgrade atrioventricular block in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI Trial). Am J Cardiol 2017;119:12951301.
462. Singh SM, FitzGerald G, Yan AT, Brieger D, Fox KA, Lopez-Sendon J, Yan RT, Eagle KA, Steg PG, Budaj A, Goodman SG. High-grade atrioventricular block in acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. Eur Heart J 2015; 36:976983.
463. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, Granger CB, White HD, Kilaru R, Williams K, Ohman EM, Topol E, Califf RM. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. Am Heart J 2005;149:670674.
464. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, Atkins JM, Scheinman MM, DeSanctis RW, Hutter AH, Yeatman L, Rubenfire M, Pujura C, Rubin M, Morris JJ. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 1. Clinical characteristics, hospital mortality, and one-year follow-up. Circulation 1978; 58:679688.
465. Melgarejo-Moreno A, Galcera-Tomas J, Garcia-Alberola A, Valde´s-Chavarri M, Castillo-Soria FJ, Mira-Sanchez E, Gil-Sanchez J, Allegue-Gallego J. Incidence, clinical characteristics, and prognostic significance of right bundle-branch block in acute myocardial infarction: a study in the thrombolytic era. Circulation 1997; 96:11391144.
466. Vivas D, Pérez-Vizcayno MJ, Hernandez-Antolın R, Fernandez-Ortiz A, Ba~nuelos C, Escaned J, Jiménez-Quevedo P, De Agustın JA, Nu~nez-Gil I, Gonzalez-Ferrer JJ, Macaya C, Alfonso F. Prognostic implications of bundle branch block in patients undergoing primary coronary angioplasty in the stent era. Am J Cardiol 2010;105:12761283.
467. Xiong Y, Wang L, Liu W, Hankey GJ, Xu B, Wang S. The prognostic significance of right bundle branch block: a meta-analysis of prospective cohort studies. Clin Cardiol 2015;38:604613.
468. Swart G, Brady WJ, DeBehnke DJ, MA OJ, Aufderheide TP. Acute myocardial infarction complicated by hemodynamically unstable bradyarrhythmia: prehospital and ED treatment with atropine. Am J Emerg Med 1999;17:647652.
469. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018;39:119177.
470. Watson RD, Glover DR, Page AJ, Littler WA, Davies P, de Giovanni J, Pentecost BL. The Birmingham Trial of permanent pacing in patients with intraventricular conduction disorders after acute myocardial infarction. Am Heart J 1984;108:496501.
471. Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, Buxton AE, Chung MK, Gold MR, Hohnloser SH, Indik J, Lee R, Mehra MR, Menon V, Page RL, Shen WK, Slotwiner DJ, Stevenson LW, Varosy PD, Welikovitch L. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. Circulation 2014;130:94125.
472. Brodell GK, Cosgrove D, Schiavone W, Underwood DA, Loop FD. Cardiac rhythm and conduction disturbances in patients undergoing mitral valve surgery. Cleve Clin J Med 1991;58:397399.
473. Chung MK. Cardiac surgery: postoperative arrhythmias. Crit Care Med 2000;28:N136N144.
474. Jaeger FJ, Trohman RG, Brener S, Loop F. Permanent pacing following repeat cardiac valve surgery. Am J Cardiol 1994;74:505507.
475. Reade MC. Temporary epicardial pacing after cardiac surgery: a practical review. Part 1: general considerations in the management of epicardial pacing. Anaesthesia 2007;62:264271.
476. Reade MC. Temporary epicardial pacing after cardiac surgery: a practical review. Part 2: selection of epicardial pacing modes and troubleshooting. Anaesthesia 2007;62:364373.
477. Leyva F, Qiu T, McNulty D, Evison F, Marshall H, Gasparini M. Long-term requirement for pacemaker implantation after cardiac valve replacement surgery. Heart Rhythm 2017;14:529534.
478. Merin O, Ilan M, Oren A, Fink D, Deeb M, Bitran D, Silberman S. Permanent pacemaker implantation following cardiac surgery: indications and long-term follow- up. Pacing Clin Electrophysiol 2009;32:712.
479. Glikson M, Dearani JA, Hyberger LK, Schaff HV, Hammill SC, Hayes DL. Indications, effectiveness, and long-term dependency in permanent pacing after cardiac surgery. Am J Cardiol 1997;80: 13091313.
480. Kim MH, Deeb GM, Eagle KA, Bruckman D, Pelosi F, Oral H, Sticherling C, Baker RL, Chough SP, Wasmer K, Michaud GF, Knight BP, Strickberger SA, Morady F. Complete atrioventricular block after valvular heart surgery and the timing of pacemaker implantation. Am J Cardiol 2001;87:649651, A610.
481. Hill TE, Kiehl EL, Shrestha NK, Gordon SM, Pettersson GB, Mohan C, Hussein A, Hussain S, Wazni O, Wilkoff BL, Menon V, Tarakji KG. Predictors of permanent pacemaker requirement after cardiac surgery for infective endocarditis. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2021;10:329334.
482. DiBiase A, Tse TM, Schnittger I, Wexler L, Stinson EB, Valantine HA. Frequency and mechanism of bradycardia in cardiac transplant recipients and need for pacemakers. Am J Cardiol 1991; 67:13851389.
483. Melton IC, Gilligan DM, Wood MA, Ellenbogen KA. Optimal cardiac pacing after heart transplantation. Pacing Clin Electrophysiol 1999;22:15101527.
484. Jacquet L, Ziady G, Stein K, Griffith B, Armitage J, Hardesty R, Kormos R. Cardiac rhythm disturbances early after orthotopic heart transplantation: prevalence and clinical importance of the observed abnormalities. J Am Coll Cardiol 1990;16:832837.
485. Holt ND, McComb JM. Cardiac transplantation and pacemakers: when and what to implant. Card Electrophysiol Rev 2002;6:140151.
486. Burger H, Pecha S, Hakmi S, Opalka B, Schoenburg M, Ziegelhoeffer T. Fiveyear follow-up of transvenous and epicardial left ventricular leads: experience with more than 1000 leads. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2020;30:7480.
487. Noheria A, van Zyl M, Scott LR, Srivathsan K, Madhavan M, Asirvatham SJ, McLeod CJ. Single-site ventricular pacing via the coronary sinus in patients with tricuspid valve disease. Europace 2018;20:636642.
488. Sharma PS, Subzposh FA, Ellenbogen KA, Vijayaraman P. Permanent His-bundle pacing in patients with prosthetic cardiac valves. Heart Rhythm 2017;14:5964.
489. Martins RP, Galand V, Leclercq C, Daubert JC. Cardiac electronic implantable devices after tricuspid valve surgery. Heart Rhythm 2018;15:10811088.

490. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med 2010;363:15971607.
491. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med 2011;364:21872198.
492. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med 2016;374:16091620.
493. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. N Engl J Med 2019;380:16951705.
494. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J Jr, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med 2014;370:17901798.
495. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL 3rd, Forrest JK, Tchetche D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. N Engl J Med 2019;380:17061715.
496. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med 2017;376:13211331.
497. Barbash IM, Finkelstein A, Barsheshet A, Segev A, Steinvil A, Assali A, Ben Gal Y, Vaknin Assa H, Fefer P, Sagie A, Guetta V, Kornowski R. Outcomes of patients at estimated low, intermediate, and high risk undergoing transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. Am J Cardiol 2015;116:19161922.
498. Bekeredjian R, Szabo G, Balaban U, Bleiziffer S, Bauer T, Ensminger S, Frerker C, Herrmann E, Beyersdorf F, Hamm C, Beckmann A, Mollmann H, Karck M, Katus HA, Walther T. Patients at low surgical risk as defined by the Society of Thoracic Surgeons Score undergoing isolated interventional or surgical aortic valve implantation: in-hospital data and 1-year results from the German Aortic Valve Registry (GARY). Eur Heart J 2019;40:13231330.
499. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Himbert D, Tchetche D, Carrie D, Albat B, Cribier A, Rioufol G, Sudre A, Blanchard D, Collet F, Dos Santos P, Meneveau N, Tirouvanziam A, Caussin C, Guyon P, Boschat J, Le Breton H, Collart F, Houel R, Delpine S, Souteyrand G, Favereau X, Ohlmann P, Doisy V, Grollier G, Gommeaux A, Claudel JP, Bourlon F, Bertrand B, Van Belle E, Laskar M. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. N Engl J Med 2012;366: 17051715.
500. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, Thomas M, Kovac J, Spyt T, MacCarthy PA, Wendler O, Hildick-Smith D, Davies SW, Trivedi U, Blackman DJ, Levy RD, Brecker SJ, Baumbach A, Daniel T, Gray H, Mullen MJ. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. J Am Coll Cardiol 2011;58:21302138.
501. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Michev I, Lange R, Anderson WN, Wendler O. Thirtyday results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. Circulation 2010;122:6269.
502. Werner N, Zahn R, Beckmann A, Bauer T, Bleiziffer S, Hamm CW, Berkeredjian R, Berkowitsch A, Mohr FW, Landwehr S, Katus HA, Harringer W, Ensminger S, Frerker C, Mollmann H, Walther T, Schneider S, Lange R. Patients at intermediate surgical risk undergoing isolated interventional or surgical aortic valve implantation for severe symptomatic aortic valve stenosis. Circulation 2018; 138:26112623.
503. Fadahunsi OO, Olowoyeye A, Ukaigwe A, Li Z, Vora AN, Vemulapalli S, Elgin E, Donato A. Incidence, predictors, and outcomes of permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve replacement: analysis from the U.S. Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology TVT Registry. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:21892199.
504. Regueiro A, Abdul-Jawad Altisent O, Del Trigo M, Campelo-Parada F, Puri R, Urena M, Philippon F, Rodes-Cabau J. Impact of new-onset left bundle branch block and periprocedural permanent pacemaker implantation on clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Interv 2016;9:e003635.
505. Chamandi C, Barbanti M, Munoz-Garcia A, Latib A, Nombela-Franco L, Gutierrez-Ibanez E, Veiga-Fernandez G, Cheema AN, Cruz-Gonzalez I, Serra V, Tamburino C, Mangieri A, Colombo A, Jimenez-Quevedo P, Elizaga J, Laughlin G, Lee DH, Garcia Del Blanco B, Rodriguez-Gabella T, Marsal JR, Cote M, Philippon F, Rodes-Cabau J. Long-term outcomes in patients with new permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve replacement. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:301310.
506. Mohananey D, Jobanputra Y, Kumar A, Krishnaswamy A, Mick S, White JM, Kapadia SR. Clinical and echocardiographic outcomes following permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: metaanalysis and meta-regression. Circ Cardiovasc Interv 2017;10:e005046.
507. Ueshima D, Nai Fovino L, Mojoli M, Napodano M, Fraccaro C, Tarantini G. The interplay between permanent pacemaker implantation and mortality in patients treated by transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv 2018;92:E159E167.
508. Urena M, Webb JG, Tamburino C, Munoz-Garcia AJ, Cheema A, Dager AE, Serra V, Amat-Santos IJ, Barbanti M, Imme S, Briales JH, Benitez LM, Al Lawati H, Cucalon AM, Garcia Del Blanco B, Lopez J, Dumont E, Delarochelliere R, Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Philippon F, Rodes-Cabau J. Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. Circulation 2014;129:12331243.
509. Fujita B, Schmidt T, Bleiziffer S, Bauer T, Beckmann A, Bekeredjian R, Mollmann H, Walther T, Landwehr S, Hamm C, Beyersdorf F, Katus HA, Harringer W, Ensminger S, Frerker C, GARY Executive Board. Impact of new pacemaker implantation following surgical and transcatheter aortic valve replacement on 1- year outcome. Eur J Cardiothorac Surg 2020;57:151159.
510. Zhang XH, Chen H, Siu CW, Yiu KH, Chan WS, Lee KL, Chan HW, Lee SW, Fu GS, Lau CP, Tse HF. New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade atrioventricular block and normal left ventricular function. J Cardiovasc Electrophysiol 2008;19:136141.

511. Dizon JM, Nazif TM, Hess PL, Biviano A, Garan H, Douglas PS, Kapadia S, Babaliaros V, Herrmann HC, Szeto WY, Jilaihawi H, Fearon WF, Tuzcu EM, Pichard AD, Makkar R, Williams M, Hahn RT, Xu K, Smith CR, Leon MB, Kodali SK. Chronic pacing and adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation. Heart 2015;101:16651671.
512. Abramowitz Y, Kazuno Y, Chakravarty T, Kawamori H, Maeno Y, Anderson D, Allison Z, Mangat G, Cheng W, Gopal A, Jilaihawi H, Mack MJ, Makkar RR. Concomitant mitral annular calcification and severe aortic stenosis: prevalence, characteristics and outcome following transcatheter aortic valve replacement. Eur Heart J 2017;38:11941203.
513. Al-Azzam F, Greason KL, Krittanawong C, Williamson EE, McLeod CJ, King KS, Mathew V. The influence of native aortic valve calcium and transcatheter valve oversize on the need for pacemaker implantation after transcatheter aortic valve insertion. J Thorac Cardiovasc Surg 2017;153:10561062.e1051.
514. Bagur R, Rodes-Cabau J, Gurvitch R, Dumont E, Velianou JL, Manazzoni J, Toggweiler S, Cheung A, Ye J, Natarajan MK, Bainey KR, DeLarochelliere R, Doyle D, Pibarot P, Voisine P, Cote M, Philippon F, Webb JG. Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings. JACC Cardiovasc Interv 2012;5:540551.
515. Boerlage-Van Dijk K, Kooiman KM, Yong ZY, Wiegerinck EM, Damman P, Bouma BJ, Tijssen JG, Piek JJ, Knops RE, Baan J Jr. Predictors and permanency of cardiac conduction disorders and necessity of pacing after transcatheter aortic valve implantation. Pacing Clin Electrophysiol 2014;37:15201529.
516. Calvi V, Conti S, Pruiti GP, Capodanno D, Puzzangara E, Tempio D, Di Grazia A, Ussia GP, Tamburino C. Incidence rate and predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation with selfexpanding CoreValve prosthesis. J Interv Card Electrophysiol 2012;34:189195.
517. De Carlo M, Giannini C, Bedogni F, Klugmann S, Brambilla N, De Marco F, Zucchelli G, Testa L, Oreglia J, Petronio AS. Safety of a conservative strategy of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic CoreValve implantation. Am Heart J 2012;163:492499.
518. Fraccaro C, Buja G, Tarantini G, Gasparetto V, Leoni L, Razzolini R, Corrado D, Bonato R, Basso C, Thiene G, Gerosa G, Isabella G, Iliceto S, Napodano M. Incidence, predictors, and outcome of conduction disorders after transcatheter self-expandable aortic valve implantation. Am J Cardiol 2011;107:747754.
519. Gaede L, Kim WK, Liebetrau C, Dorr O, Sperzel J, Blumenstein J, Berkowitsch A, Walther T, Hamm C, Elsasser A, Nef H, Mollmann H. Pacemaker implantation after TAVI: predictors of AV block persistence. Clin Res Cardiol 2018;107:6069.
520. Guetta V, Goldenberg G, Segev A, Dvir D, Kornowski R, Finckelstein A, Hay I, Goldenberg I, Glikson M. Predictors and course of high-degree atrioventricular block after transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve Revalving System. Am J Cardiol 2011;108:16001605.
521. Mangieri A, Lanzillo G, Bertoldi L, Jabbour RJ, Regazzoli D, Ancona MB, Tanaka A, Mitomo S, Garducci S, Montalto C, Pagnesi M, Giannini F, Giglio M, Montorfano M, Chieffo A, Rodes-Cabau J, Monaco F, Paglino G, Della Bella P, Colombo A, Latib A. Predictors of advanced conduction disturbances requiring a late (≥48 h) permanent pacemaker following transcatheter aortic valve replacement. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:15191526.
522. Mauri V, Reimann A, Stern D, Scherner M, Kuhn E, Rudolph V, Rosenkranz S, Eghbalzadeh K, Friedrichs K, Wahlers T, Baldus S, Madershahian N, Rudolph TK. Predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:22002209.
523. Mouillet G, Lellouche N, Yamamoto M, Oguri A, Dubois-Rande JL, Van Belle E, Gilard M, Laskar M, Teiger E. Outcomes following pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation with CoreValveVR devices: results from the FRANCE 2 Registry. Catheter Cardiovasc Interv 2015;86:E158E166.
524. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, Xu K, Babaliaros V, Douglas PS, El-Chami MF, Herrmann HC, Mack M, Makkar RR, Miller DC, Pichard A, Tuzcu EM, Szeto WY, Webb JG, Moses JW, Smith CR, Williams MR, Leon MB, Kodali SK. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry. JACC Cardiovasc Interv 2015;8:6069.
525. Siontis GC, Juni P, Pilgrim T, Stortecky S, Bullesfeld L, Meier B, Wenaweser P, Windecker S. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2014;64:129140.
526. van der Boon RM, Houthuizen P, Urena M, Poels TT, van Mieghem NM, Brueren GR, Altintas S, Nuis RJ, Serruys PW, van Garsse LA, van Domburg RT, Cabau JR, de Jaegere PP, Prinzen FW. Trends in the occurrence of new conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. Catheter Cardiovasc Interv 2015;85:E144E152.
527. Gonska B, Seeger J, Kessler M, von Keil A, Rottbauer W, Wohrle J. Predictors for permanent pacemaker implantation in patients undergoing transfemoral aortic valve implantation with the Edwards Sapien 3 valve. Clin Res Cardiol 2017;106:590597.
528. Maeno Y, Abramowitz Y, Kawamori H, Kazuno Y, Kubo S, Takahashi N, Mangat G, Okuyama K, Kashif M, Chakravarty T, Nakamura M, Cheng W, Friedman J, Berman D, Makkar RR, Jilaihawi H. A highly predictive risk model for pacemaker implantation after TAVR. JACC Cardiovasc Imaging 2017;10:11391147.
529. Giustino G, Van der Boon RM, Molina-Martin de Nicolas J, Dumonteil N, Chieffo A, de Jaegere PP, Tchetche D, Marcheix B, Millischer D, Cassagneau R, Carrie D, Van Mieghem NM, Colombo A. Impact of permanent pacemaker on mortality after transcatheter aortic valve implantation: the PRAGMATIC (Pooled Rotterdam-Milan-Toulouse in Collaboration) Pacemaker substudy. EuroIntervention 2016;12:11851193.
530. Hamdan A, Guetta V, Klempfner R, Konen E, Raanani E, Glikson M, Goitein O, Segev A, Barbash I, Fefer P, Spiegelstein D, Goldenberg I, Schwammenthal E. Inverse relationship between membranous septal length and the risk of atrioventricular block in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. JACC Cardiovasc Interv 2015;8:12181228.
531. Ledwoch J, Franke J, Gerckens U, Kuck KH, Linke A, Nickenig G, Krulls-Munch J, Vohringer M, Hambrecht R, Erbel R, Richardt G, Horack M, Zahn R, Senges J, Sievert H. Incidence and predictors of permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve implantation: analysis from the German transcatheter aortic valve interventions registry. Catheter Cardiovasc Interv 2013;82:E569E577.
532. Husser O, Pellegrini C, Kessler T, Burgdorf C, Thaller H, Mayr NP, Kasel AM, Kastrati A, Schunkert H, Hengstenberg C. Predictors of permanent pacemaker implantations and new-onset conduction abnormalities with the SAPIEN 3 balloon-expandable transcatheter heart valve. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:244254.
533. Toggweiler S, Stortecky S, Holy E, Zuk K, Cuculi F, Nietlispach F, Sabti Z, Suciu R, Maier W, Jamshidi P, Maisano F, Windecker S, Kobza R, Wenaweser P, Luscher TF, Binder RK. The electrocardiogram after transcatheter aortic valve replacement determines the risk for post-procedural high-degree AV block and the need for telemetry monitoring. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:12691276.
534. Urena M, Webb JG, Cheema A, Serra V, Toggweiler S, Barbanti M, Cheung A, Ye J, Dumont E, DeLarochelliere R, Doyle D, Al Lawati HA, Peterson M, Chisholm R, Igual A, Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Philippon F, Garcia Del Blanco B, Rodes-Cabau J. Impact of new-onset persistent left bundle branch block on late clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. JACC Cardiovasc Interv 2014;7:128136.

535. Mouillet G, Lellouche N, Lim P, Meguro K, Yamamoto M, Deux JF, Monin JL, Bergoend E, Dubois-Rande JL, Teiger E. Patients without prolonged QRS after TAVI with CoreValve device do not experience high-degree atrio-ventricular block. Catheter Cardiovasc Interv 2013;81:882887.
536. Rodes-Cabau J, Urena M, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Kleiman N, Munoz-Garcia A, Atienza F, Serra V, Deyell MW, Veiga-Fernandez G, Masson JB, Canadas-Godoy V, Himbert D, Castrodeza J, Elizaga J, Francisco Pascual J, Webb JG, de la Torre JM, Asmarats L, Pelletier-Beaumont E, Philippon F. Arrhythmic burden as determined by ambulatory continuous cardiac monitoring in patients with new-onset persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve replacement: the MARE study. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:14951505.
537. Urena M, Webb JG, Eltchaninoff H, Munoz-Garcia AJ, Bouleti C, Tamburino C, Nombela-Franco L, Nietlispach F, Moris C, Ruel M, Dager AE, Serra V, Cheema AN, Amat-Santos IJ, de Brito FS, Lemos PA, Abizaid A, Sarmento-Leite R, Ribeiro HB, Dumont E, Barbanti M, Durand E, Alonso Briales JH, Himbert D, Vahanian A, Imme S, Garcia E, Maisano F, del Valle R, Benitez LM, Garcia del Blanco B, Gutierrez H, Perin MA, Siqueira D, Bernardi G, Philippon F, Rodes- Cabau J. Late cardiac death in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: incidence and predictors of advanced heart failure and sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol 2015;65:437448.
538. Auffret V, Puri R, Urena M, Chamandi C, Rodriguez-Gabella T, Philippon F, Rodes-Cabau J. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement: current status and future perspectives. Circulation 2017;136:10491069.
539. Rogers T, Devraj M, Thomaides A, Steinvil A, Lipinski MJ, Buchanan KD, Alraies MC, Koifman E, Gai J, Torguson R, Okubagzi P, Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF, Waksman R. Utility of invasive electrophysiology studies in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. Am J Cardiol 2018;121:13511357.
540. Tovia-Brodie O, Ben-Haim Y, Joffe E, Finkelstein A, Glick A, Rosso R, Belhassen B, Michowitz Y. The value of electrophysiologic study in decision-making regarding the need for pacemaker implantation after TAVI. J Interv Card Electrophysiol 2017;48:121130.
541. Rivard L, Schram G, Asgar A, Khairy P, Andrade JG, Bonan R, Dubuc M, Guerra PG, Ibrahim R, Macle L, Roy D, Talajic M, Dyrda K, Shohoudi A, le Polain de Waroux JB, Thibault B. Electrocardiographic and electrophysiological predictors of atrioventricular block after transcatheter aortic valve replacement. Heart Rhythm 2015; 12:321329.
542. Lilly SM, Deshmukh AJ, Epstein AE, Ricciardi MJ, Shreenivas S, Velagapudi P, Wyman JF. 2020 ACC Expert consensus decision pathway on management of conduction disturbances in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2020;76:23912411.
543. Rodes-Cabau J, Ellenbogen KA, Krahn AD, Latib A, Mack M, Mittal S, Muntane- Carol G, Nazif TM, Sondergaard L, Urena M, Windecker S, Philippon F. Management of conduction disturbances associated with transcatheter aortic valve replacement: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol 2019;74:10861106.
544. Costa G, Zappulla P, Barbanti M, Cirasa A, Todaro D, Rapisarda G, Picci A, Platania F, Tosto A, Di Grazia A, Sgroi C, Tamburino C, Calvi V. Pacemaker dependency after transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and long-term outcomes. EuroIntervention 2019;15:875883.
545. Kaplan RM, Yadlapati A, Cantey EP, Passman RS, Gajjar M, Knight BP, Sweis R, Ricciardi MJ, Pham DT, Churyla A, Malaisrie SC, Davidson CJ, Flaherty JD. Conduction recovery following pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement. Pacing Clin Electrophysiol 2019;42:146152.
546. Junquera L, Freitas-Ferraz AB, Padron R, Silva I, Nunes Ferreira-Neto A, Guimaraes L, Mohammadi S, Moris C, Philippon F, Rodes-Cabau J. Intraprocedural high-degree atrioventricular block or complete heart block in transcatheter aortic valve replacement recipients with no prior intraventricular conduction disturbances. Catheter Cardiovasc Interv 2019;95:982990.
547. Auffret V, Webb JG, Eltchaninoff H, Munoz-Garcia AJ, Himbert D, Tamburino C, Nombela-Franco L, Nietlispach F, Moris C, Ruel M, Dager AE, Serra V, Cheema AN, Amat-Santos IJ, de Brito FS Jr, Lemos PA, Abizaid A, Sarmento- Leite R, Dumont E, Barbanti M, Durand E, Alonso Briales JH, Vahanian A, Bouleti C, Imme S, Maisano F, Del Valle R, Benitez LM, Garcia Del Blanco B, Puri R, Philippon F, Urena M, Rodes-Cabau J. Clinical impact of baseline right bundle branch block in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. JACC Cardiovasc Interv 2017;10:15641574.
548. Jorgensen TH, De Backer O, Gerds TA, Bieliauskas G, Svendsen JH, Sondergaard L. Immediate post-procedural 12-lead electrocardiography as predictor of late conduction defects after transcatheter aortic valve replacement. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:15091518.
549. Ream K, Sandhu A, Valle J, Weber R, Kaizer A, Wiktor DM, Borne RT, Tumolo AZ, Kunkel M, Zipse MM, Schuller J, Tompkins C, Rosenberg M, Nguyen DT, Cleveland JC Jr, Fullerton D, Carroll JD, Messenger J, Sauer WH, Aleong RG, Tzou WS. Ambulatory rhythm monitoring to detect late high-grade atrioventricular block following transcatheter aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol 2019;73:25382547.
550. Kostopoulou A, Karyofillis P, Livanis E, Thomopoulou S, Stefopoulos C, Doudoumis K, Theodorakis G, Voudris V. Permanent pacing after transcatheter aortic valve implantation of a CoreValve prosthesis as determined by electrocardiographic and electrophysiological predictors: a single-centre experience. Europace 2016;18:131137.
551. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Mercier L-Ae, Fernandes SM, Côté J-M, Lavoie J-P, Fournier A, Guerra PG, Frogoudaki A, Walsh EP, Dore A. Transvenous pacing leads and systemic thromboemboli in patients with intracardiac shunts. Circulation 2006;113:23912397.
552. Anand N. Chronotropic incompetence in young patients with late postoperative atrial flutter: a casecontrol study. Eur Heart J 2006;27:20692073.
553. Fishberger SB, Wernovsky G, Gentles TL, Gauvreau K, Burnetta J, Mayer JE, Walsh EP. Factors that influence the development of atrial flutter after the Fontan operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:8086.
554. Gillette PC, Shannon C, Garson A, Porter C-BJ, Ott D, Cooley DA, McNamara DG. Pacemaker treatment of sick sinus syndrome in children. J Am Coll Cardiol 1983;1:13251329.
555. Kay R, Estioko M, Wiener I. Primary sick sinus syndrome as an indication for chronic pacemaker therapy in young adults: incidence, clinical features, and long-term evaluation. American Heart Journal 1982;103:338342.
556. Ragonese P, Drago F, Guccione P, Santilli A, Silvetti MS, Agostino DA. Permanent overdrive atrial pacing in the chronic management of recurrent postoperative atrial reentrant tachycardia in patients with complex congenital heart disease. Pacing Clin Electrophysiol 1997;20:29172923.
557. Opic P, Yap SC, Van Kranenburg M, Van Dijk AP, Budts W, Vliegen HW, Van Erven L, Can A, Sahin G, De Groot NM, Witsenburg M, Roos-Hesselink JW. Atrial-based pacing has no benefit over ventricular pacing in preventing atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. Europace 2013;15:17571762.
558. Skanes AC, Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Thorpe KE, Roberts RS, Canadian Trial of Physiologic Pacing. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. CTOPP Investigators. J Am Coll Cardiol 2001;38:167172.
559. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, Goldschlager NF, Hamilton RM, Joglar JA, Kim RJ, Lee R, Marine JE, McLeod CJ, Oken KR, Patton KK, Pellegrini CN, Selzman KA, Thompson A, Varosy PD. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the evaluation and management of patients with

bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. Circulation 2019;140:e333-e381.
560. Kramer CC, Maldonado JR, Olson MD, Gingerich JC, Ochoa LA, Law IH. Safety and efficacy of atrial antitachycardia pacing in congenital heart disease. Heart Rhythm 2018;15:543547.
561. Stephenson EA, Casavant D, Tuzi J, Alexander ME, Law I, Serwer G, Strieper M, Walsh EP, Berul CI, ATTEST Investigators. Efficacy of atrial antitachycardia pacing using the Medtronic AT500 pacemaker in patients with congenital heart disease. Am J Cardiol 2003;92:871876.
562. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal, or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block: a single institution's experience of 30 years. ACC Current Journal Review 2002;11:95.
563. Villain E, Coastedoat-Chalumeau N, Marijon E, Boudjemline Y, Piette JC, Bonnet D. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. J Am Coll Cardiol 2006;48:16821687.
564. Dewey RC, Capeless MA, Levy AM. Use of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify high-risk patients with congenital complete heart block. N Engl J Med 1987;316:835839.
565. Karpawich PP, Gillette PC, Garson A Jr, Hesslein PS, Porter CB, McNamara DG. Congenital complete atrioventricular block: clinical and electrophysiologic predictors of need for pacemaker insertion. Am J Cardiol 1981;48:10981102.
566. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. Circulation 1995;92:442449.
567. Beaufort-Krol GC, Schasfoort-van Leeuwen MJ, Stienstra Y, Bink-Boelkens MT. Longitudinal echocardiographic follow-up in children with congenital complete atrioventricular block. Pacing Clin Electrophysiol 2007;30:13391343.
568. Breur JM, Udink Ten Cate FE, Kapusta L, Cohen MI, Crosson JE, Boramanand N, Lubbers LJ, Friedman AH, Brenner JI, Vetter VL, Sreeram N, Meijboom EJ. Pacemaker therapy in isolated congenital complete atrioventricular block. Pacing Clin Electrophysiol 2002;25:16851691.
569. Bonatti V, Agnetti A, Squarcia U. Early and late postoperative complete heart block in pediatric patients submitted to open-heart surgery for congenital heart disease. Pediatr Med Chir 1998;20:181186.
570. 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;3:601604.
571. Murphy D. Prognosis of complete atrioventricular dissociation in children after open-heart surgery. Lancet 1970;295:750752.
572. Krongrad E. Prognosis for patients with congenital heart disease and postoperative intraventricular conduction defects. Circulation 1978;57:867870.
573. Villain E. Indications for pacing in patients with congenital heart disease. Pacing Clin Electrophysiol 2008;31 Suppl 1:S17-20.
574. Diller GP, Okonko D, Uebing A, Ho SY, Gatzoulis MA. Cardiac resynchronization therapy for adult congenital heart disease patients with a systemic right ventricle: analysis of feasibility and review of early experience. Europace 2006;8:267272.
575. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott PM. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2012;34:14481458.
576. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35:27332779.
577. 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;29:435441.
578. 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. Eur Heart J 1997;18:12491256.
579. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drugrefractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). Circulation 1999;99:29272933.
580. Slade AK, Sadoul N, Shapiro L, Chojnowska L, Simon JP, Saumarez RC, Dodinot B, Camm AJ, McKenna WJ, Aliot E. DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: a multicentre clinical experience. Heart 1996;75:4449.
581. Megevand A, Ingles J, Richmond DR, Semsarian C. Long-term follow-up of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy treated with dualchamber pacing. Am J Cardiol 2005;95: 991993.
582. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryden L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC Study Group. Pacing In Cardiomyopathy. Am J Cardiol 1999;83:903907.
583. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison of objective hemodynamic and exercise end points. J Am Coll Cardiol 1999;34:191196.
584. Arnold AD, Howard JP, Chiew K, Kerrigan WJ, de Vere F, Johns HT, Churlilov L, Ahmad Y, Keene D, Shun-Shin MJ, Cole GD, Kanagaratnam P, Sohaib SMA, Varnava A, Francis DP, Whinnett ZI. Right ventricular pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: meta-analysis and meta-regression of clinical trials. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2019;5:321333.
585. 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;42:296300.
586. Lawrenz T, Lieder F, Bartelsmeier M, Leuner C, Borchert B, Meyer zu Vilsendorf D, Strunk-Mueller C, Reinhardt J, Feuchtl A, Stellbrink C, Kuhn H. Predictors of complete heart block after transcoronary ablation of septal hypertrophy: results of a prospective electrophysiological investigation in 172 patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2007; 49:23562363.
587. 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;97:17691775.
588. Cui H, Schaff HV, Nishimura RA, Geske JB, Dearani JA, Lahr BD, Ommen SR. Conduction abnormalities and long-term mortality following septal myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2019;74:645655.
589. Rogers DP, Marazia S, Chow AW, Lambiase PD, Lowe MD, Frenneaux M, McKenna WJ, Elliott PM. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodelling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2008;10: 507513.
590. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, Evanovich LL, Hung J, Joglar JA, Kantor P, Kimmelstiel C, Kittleson M, Link MS, Maron MS, Martinez MW, Miyake CY, Schaff HV, Semsarian C, Sorajja P. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy:

Executive Summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2020;142:e533-e557.
591. Cappelli F, Morini S, Pieragnoli P, Targetti M, Stefano P, Marchionni N, Olivotto I. Cardiac resynchronization therapy for end-stage hypertrophic cardiomyopathy: the need for disease-specific criteria. J Am Coll Cardiol 2018;71:464466.
592. Killu AM, Park JY, Sara JD, Hodge DO, Gersh BJ, Nishimura RA, Asirvatham SJ, McLeod CJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. Europace 2018;20:8288.
593. Gu M, Jin H, Hua W, Fan XH, Niu HX, Tian T, Ding LG, Wang J, Xue C, Zhang S. Clinical outcome of cardiac resynchronization therapy in dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy. J Geriatr Cardiol 2017;14:238244.
594. Fruh A, Siem G, Holmstrom H, Dohlen G, Haugaa KH. The Jervell and LangeNielsen syndrome; atrial pacing combined with b-blocker therapy, a favorable approach in young high-risk patients with long QT syndrome? Heart Rhythm 2016;13:21862192.
595. Aziz PF, Tanel RE, Zelster IJ, Pass RH, Wieand TS, Vetter VL, Vogel RL, Shah MJ. Congenital long QT syndrome and 2:1 atrioventricular block: an optimistic outcome in the current era. Heart Rhythm 2010;7:781785.
596. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, Clemens P, Domenighetti AA, Jefferies JL, Judge DP, Lal AK, Markham LW, Parks WJ, Tsuda T, Wang PJ, Yoo SJ, American Heart Association Pediatric Heart Failure Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Radiology Intervention, Council on Functional Genomics Translational Biology, Stroke Council. Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: a Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation 2017;136:e200-e231.
597. Arbustini E, Di Toro A, Giuliani L, Favalli V, Narula N, Grasso M. Cardiac phenotypes in hereditary muscle disorders: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2018;72:24852506.
598. Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. Heart Rhythm 2012;9:18901895.
599. Bhakta D, Shen C, Kron J, Epstein AE, Pascuzzi RM, Groh WJ. Pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator use in a US myotonic dystrophy type 1 population. J Cardiovasc Electrophysiol 2011;22:13691375.
600. Wahbi K, Meune C, Porcher R, Becane HM, Lazarus A, Laforet P, Stojkovic T, Behin A, Radvanyi-Hoffmann H, Eymard B, Duboc D. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. JAMA 2012;307:12921301.
601. Lazarus A, Varin J, Babuty D, Anselme F, Coste J, Duboc D. Long-term followup of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study. J Am Coll Cardiol 2002;40:16451652.
602. Laurent V, Pellieux S, Corcia P, Magro P, Pierre B, Fauchier L, Raynaud M, Babuty D. Mortality in myotonic dystrophy patients in the area of prophylactic pacing devices. Int J Cardiol 2011;150:5458.
603. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, Pourmand R, Otten RF, Bhakta D, Nair GV, Marashdeh MM, Zipes DP, Pascuzzi RM. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. N Engl J Med 2008;358: 26882697.
604. Ha AH, Tarnopolsky MA, Bergstra TG, Nair GM, Al-Qubbany A, Healey JS. Predictors of atrio-ventricular conduction disease, long-term outcomes in patients with myotonic dystrophy types I and II. Pacing Clin Electrophysiol 2012;35:12621269.
605. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, Atherton J, Vidaillet HJ Jr, Spudich S, De Girolami U, Seidman JG, Seidman C, Muntoni F, Muehle G, Johnson W, McDonough B. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conductionsystem disease. N Engl J Med 1999;341:17151724.
606. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, Grasso M, Negri A, Diegoli M, Campana C, Scelsi L, Baldini E, Gavazzi A, Tavazzi L. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. J Am Coll Cardiol 2002;39:981990.
607. Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E, Di Lenarda A, Bohlmeyer TJ, Ferguson DA, Brodsky GL, Boucek MM, Lascor J, Moss AC, Li WL, Stetler GL, Muntoni F, Bristow MR, Mestroni L, Familial Dilated Cardiomyopathy Registry Research Group. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. J Am Coll Cardiol 2003;41:771780.
608. Sanna T. Cardiac features of EmeryDreifuss muscular dystrophy caused by lamin A/C gene mutations. Eur Heart J 2003;24:22272236.
609. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, Feng Z, Muller S, Kayvanpour E, Vogel B, Sedaghat-Hamedani F, Lim WK, Zhao X, Fradkin D, Kohler D, Fischer S, Franke J, Marquart S, Barb I, Li DT, Amr A, Ehlermann P, Mereles D, Weis T, Hassel S, Kremer A, King V, Wirsz E, Isnard R, Komajda M, Serio A, Grasso M, Syrris P, Wicks E, Plagnol V, Lopes L, Gadgaard T, Eiskjaer H, Jorgensen M, Garcia-Giustiniani D, Ortiz-Genga M, Crespo-Leiro MG, Deprez RH, Christiaans I, van Rijsingen IA, Wilde AA, Waldenstrom A, Bolognesi M, Bellazzi R, Morner S, Bermejo JL, Monserrat L, Villard E, Mogensen J, Pinto YM, Charron P, Elliott P, Arbustini E, Katus HA, Meder B. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 2015;36:11231135.
610. Gigli M, Merlo M, Graw SL, Barbati G, Rowland TJ, Slavov DB, Stolfo D, Haywood ME, Dal Ferro M, Altinier A, Ramani F, Brun F, Cocciolo A, Puggia I, Morea G, McKenna WJ, La Rosa FG, Taylor MRG, Sinagra G, Mestroni L. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2019;74:14801490.
611. van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, Duboc D, Rossenbacker T, Heidbuchel H, de Visser M, Crijns HJ, Pinto YM. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? J Mol Med (Berl) 2005;83:7983.
612. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. N Engl J Med 2006;354:209210.
613. Anselme F, Moubarak G, Savoure A, Godin B, Borz B, Drouin-Garraud V, Gay A. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. Heart Rhythm 2013;10:14921498.
614. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, Edvardsen T, Haugaa KH. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. Eur Heart J 2018;39:853860.
615. Becane HM, Bonne G, Varnous S, Muchir A, Ortega V, Hammouda EH, Urtizberea JA, Lavergne T, Fardeau M, Eymard B, Weber S, Schwartz K, Duboc D. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. Pacing Clin Electrophysiol 2000;23:16611666.
616. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, Stalens C, Sacher F, Babuty D, Trochu JN, Moubarak G, Savvatis K, Porcher R, Laforet P, Fayssoil A, Marijon E, Stojkovic T, Behin A, Leonard-Louis S, Sole G, Labombarda F, Richard P, Metay C, Quijano-Roy S, Dabaj I, Klug D, Vantyghem MC, Chevalier P, Ambrosi P, Salort E, Sadoul N, Waintraub X, Chikhaoui K, Mabo P, Combes N, Maury P, Sellal JM, Tedrow UB, Kalman JM, Vohra J, Androulakis AFA, Zeppenfeld K, Thompson T, Barnerias C, Becane HM, Bieth E, Boccara F, Bonnet D, Bouhour F, Boule S, Brehin AC, Chapon F, Cintas P, Cuisset JM, Davy JM, De Sandre-Giovannoli A, Demurger F, Desguerre I, Dieterich K, Durigneux J, Echaniz-Laguna A, Eschalier R, Ferreiro A, Ferrer X, Francannet C, Fradin M, Gaborit B, Gay A, Hagege A, Isapof A, Jeru I, Juntas Morales R, Lagrue E, Lamblin N, Lascols O, Laugel V, Lazarus A, Leturcq F, Levy N, Magot A, Manel V, Martins R, Mayer M, Mercier S, Meune C, Michaud M, Minot-Myhie MC, Muchir A, Nadaj-Pakleza A, Pereon Y, Petiot P, Petit F, Praline J, Rollin A,

Sabouraud P, Sarret C, Schaeffer S, Taithe F, Tard C, Tiffreau V, Toutain A, Vatier C, Walther-Louvier U, Eymard B, Charron P, Vigouroux C, Bonne G, Kumar S, Elliott P, Duboc D. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. Circulation 2019;140:293302.

617. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, van den Berg MP, Pilotto A, Pasotti M, Jenkins S, Rowland C, Aslam U, Wilde AA, Perrot A, Pankuweit S, Zwinderman AH, Charron P, Pinto YM. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers a European cohort study. J Am Coll Cardiol 2012;59:493500.
618. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sellal JM, Androulakis AF, Waintraub X, Charron P, Rollin A, Richard P, Stevenson WG, Macintyre CJ, Ho CY, Thompson T, Vohra JK, Kalman JM, Zeppenfeld K, Sacher F, Tedrow UB, Lakdawala NK. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/ C mutation carriers. J Am Coll Cardiol 2016;68:22992307.
619. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, Mannarino S, Gambarin F, Favalli V, Grasso M, Agozzino M, Campana C, Gavazzi A, Febo O, Marini M, Landolina M, Mortara A, Piccolo G, Vigano M, Tavazzi L, Arbustini E. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiolaminopathies. J Am Coll Cardiol 2008;52:12501260.
620. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, Berge KE, Leren TP, Bundgaard H, Haugaa KH. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. Europace 2014;16:563571.
621. Limongelli G, Tome-Esteban M, Dejthevaporn C, Rahman S, Hanna MG, Elliott PM. Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease. Eur J Heart Fail 2010;12:114121.
622. Anan R, Nakagawa M, Miyata M, Higuchi I, Nakao S, Suehara M, Osame M, Tanaka H. Cardiac involvement in mitochondrial diseases. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. Circulation 1995;91:955961.
623. Khambatta S, Nguyen DL, Beckman TJ, Wittich CM. KearnsSayre syndrome: a case series of 35 adults and children. Int J Gen Med 2014;7:325332.
624. Kabunga P, Lau AK, Phan K, Puranik R, Liang C, Davis RL, Sue CM, Sy RW. Systematic review of cardiac electrical disease in KearnsSayre syndrome and mitochondrial cytopathy. Int J Cardiol 2015;181:303310.
625. Polak PE, Zijlstra F, Roelandt JR. Indications for pacemaker implantation in the KearnsSayre syndrome. Eur Heart J 1989;10:281282.
626. Nordenswan HK, Lehtonen J, Ekstrom K, Kandolin R, Simonen P, Mayranpaa M, Vihinen T, Miettinen H, Kaikkonen K, Haataja P, Kerola T, Rissanen TT, Kokkonen J, Alatalo A, Pietila-Effati P, Utriainen S, Kupari M. Outcome of cardiac sarcoidosis presenting with high-grade atrioventricular block. Circ Arrhythm Electrophysiol 2018;11:e006145.
627. Nery PB, Beanlands RS, Nair GM, Green M, Yang J, McArdle BA, Davis D, Ohira H, Gollob MH, Leung E, Healey JS, Birnie DH. Atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis in middle-aged adults. J Cardiovasc Electrophysiol 2014;25:875881.
628. Yoshida Y, Morimoto S, Hiramitsu S, Tsuboi N, Hirayama H, Itoh T. Incidence of cardiac sarcoidosis in Japanese patients with high-degree atrioventricular block. Am Heart J 1997;134:382386.
629. Mankad P, Mitchell B, Birnie D, Kron J. Cardiac sarcoidosis. Curr Cardiol Rep 2019;21:152.
630. Sadek MM, Yung D, Birnie DH, Beanlands RS, Nery PB. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: a systematic review. Can J Cardiol 2013;29:10341041.
631. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, Judson MA, Kron J, Mehta D, Cosedis Nielsen J, Patel AR, Ohe T, Raatikainen P, Soejima K. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. Heart Rhythm 2014;11:13051323.
632. Schuller JL, Zipse M, Crawford T, Bogun F, Beshai J, Patel AR, Sweiss NJ, Nguyen DT, Aleong RG, Varosy PD, Weinberger HD, Sauer WH. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with cardiac sarcoidosis. J Cardiovasc Electrophysiol 2012;23: 925929.
633. Kron J, Sauer W, Schuller J, Bogun F, Crawford T, Sarsam S, Rosenfeld L, Mitiku TY, Cooper JM, Mehta D, Greenspon AJ, Ortman M, Delurgio DB, Valadri R, Narasimhan C, Swapna N, Singh JP, Danik S, Markowitz SM, Almquist AK, Krahn AD, Wolfe LG, Feinstein S, Ellenbogen KA. Efficacy and safety of implantable cardiac defibrillators for treatment of ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. Europace 2013;15:347354.
634. Birnie DH, Sauer WH, Judson MA. Consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. Heart 2016;102:411414.
635. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2018;39:31653241.
636. Tuzcu V, Gul EE, Erdem A, Kamali H, Saritas T, Karadeniz C, Akdeniz C. Cardiac interventions in pregnant patients without fluoroscopy. Pediatr Cardiol 2015;36:13041307.
637. Gudal M, Kervancioglu C, Oral D, Gurel T, Erol C, Sonel A. Permanent pacemaker implantation in a pregnant woman with the guidance of ECG and twodimensional echocardiography. Pacing Clin Electrophysiol 1987;10:543545.
638. Traykov V, Bongiorni MG, Boriani G, Burri H, Costa R, Dagres N, Deharo JC, Epstein LM, Erba PA, Snygg-Martin U, Nielsen JC, Poole JE, Saghy L, Starck C, Strathmore N, Blomstrom-Lundqvist C. Clinical practice and implementation of guidelines for the prevention, diagnosis and management of cardiac implantable electronic device infections: results of a worldwide survey under the auspices of the European Heart Rhythm Association. Europace 2019;21:12701279.
639. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, Rey JL, Lande G, Lazarus A, Victor J, Barnay C, Grandbastien B, Kacet S, People Study Group. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverterdefibrillators: results of a large prospective study. Circulation 2007;116:13491355.
640. Enzler MJ, Berbari E, Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. Mayo Clin Proc 2011;86:686701.
641. Polyzos KA, Konstantelias AA, Falagas ME. Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis. Europace 2015;17:767777.
642. Blomstrom-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorni MG, Poole J, Boriani G, Costa R, Deharo JC, Epstein LM, Saghy L, Snygg-Martin U, Starck C, Tascini C, Strathmore N. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2020;41:20122032.
643. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejao T, Uipe D, Pedrosa AA, Costa R, D'Avila A, Danik SB. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009;2:2934.
644. Madadi S, Kafi M, Kheirkhah J, Azhari A, Kiarsi M, Mehryar A, Fazelifar A, Alizadehdiz A, Emkanjoo Z, Haghjoo M. Postoperative antibiotic prophylaxis in the prevention of cardiac implantable electronic device infection. Pacing Clin Electrophysiol 2019;42:161165.

645. Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, Birnie DH, Manlucu J, Angaran P, Rinne C, Coutu B, Low RA, Essebag V, Morillo C, Redfearn D, Toal S, Becker G, Degrace M, Thibault B, Crystal E, Tung S, Le-Maitre J, Sultan O, Bennett M, Bashir J, Ayala-Paredes F, Gervais P, Rioux L, Hemels MEW, Bouwels LHR, van Vlies B, Wang J, Exner DV, Dorian P, Parkash R, Alings M, Connolly SJ. Prevention of arrhythmia device infection trial: the PADIT trial. J Am Coll Cardiol 2018;72:30983109.
646. Haines DE, Beheiry S, Akar JG, Baker JL, Beinborn D, Beshai JF, Brysiewicz N, Chiu-Man C, Collins KK, Dare M, Fetterly K, Fisher JD, Hongo R, Irefin S, Lopez J, Miller JM, Perry JC, Slotwiner DJ, Tomassoni GF, Weiss E. Heart Rythm Society expert consensus statement on electrophysiology laboratory standards: process, protocols, equipment, personnel, and safety. Heart Rhythm 2014; 11:e9- 51.
647. Mimoz O, Lucet J-C, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, Goudet V, Mercat A, Bouadma L, Lasocki S, Alfandari S, Friggeri A, Wallet F, Allou N, Ruckly S, Balayn D, Lepape A, Timsit J-F. Skin antisepsis with chlorhexidinealcohol versus povidone iodinealcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. Lancet 2015; 386:20692077.
648. Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, Miller HJ, Awad SS, Crosby CT, Mosier MC, Alsharif A, Berger DH. Chlorhexidinealcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. N Engl J Med 2010;362:1826.
649. Essebag V, Verma A, Healey JS, Krahn AD, Kalfon E, Coutu B, Ayala-Paredes F, Tang AS, Sapp J, Sturmer M, Keren A, Wells GA, Birnie DH, BRUISE CONTROL Investigators. Clinically significant pocket hematoma increases longterm risk of device infection: BRUISE CONTROL INFECTION Study. J Am Coll Cardiol 2016; 67:13001308.
650. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, Simpson CS, Ayala-Paredes F, Coutu B, Leiria TLL, Essebag V, BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. N Engl J Med 2013; 368:20842093.
651. Malagu M, Trevisan F, Scalone A, Marcantoni L, Sammarco G, Bertini M. Frequency of 'pocket' hematoma in patients receiving vitamin K antagonist and antiplatelet therapy at the time of pacemaker or cardioverter defibrillator implantation (from the POCKET Study). Am J Cardiol 2017;119:10361040.
652. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Ayala-Paredes F, Coutu B, Sumner GL, Becker G, Verma A, Philippon F, Kalfon E, Eikelboom J, Sandhu RK, Nery PB, Lellouche N, Connolly SJ, Sapp J, Essebag V. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). Eur Heart J 2018;39:39733979.
653. Kutinsky IB, Jarandilla R, Jewett M, Haines DE. Risk of hematoma complications after device implant in the clopidogrel era. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010;3:312318.
654. Tompkins C, Cheng A, Dalal D, Brinker JA, Leng CT, Marine JE, Nazarian S, Spragg DD, Sinha S, Halperin H, Tomaselli GF, Berger RD, Calkins H, Henrikson CA. Dual antiplatelet therapy and heparin 'bridging' significantly increase the risk of bleeding complications after pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator device implantation. J Am Coll Cardiol 2010;55:23762382.
655. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines, ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2018;39:213260.
656. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, Lettieri C, Lettino M, Piccaluga E, Savonitto S, Trabattoni D, Capodanno D, Buffoli F, Parolari A, Dionigi G, Boni L, Biglioli F, Valdatta L, Droghetti A, Bozzani A, Setacci C, Ravelli P, Crescini C, Staurenghi G, Scarone P, Francetti L, D'Angelo F, Gadda F, Comel A, Salvi L, Lorini L, Antonelli M, Bovenzi F, Cremonesi A, Angiolillo DJ, Guagliumi G, Italian Society of Invasive Cardiology, Italian Association of Hospital Cardiologists, Italian Society for Cardiac Surgery, Italian Society of Vascular and Endovascular Surgery, Italian Association of Hospital Surgeons, Italian Society of Surgery, Italian Society of Anaesthesia, Intensive Care Medicine, Lombard Society of Surgery, Italian Society of Maxillofacial Surgery, Italian Society of Reconstructive Plastic Surgery and Aesthetics, Italian Society of Thoracic Surgeons, Italian Society of Urology, Italian Society of Orthopaedics and Traumatology, Italian Society of Periodontology, Italian Federation of Scientific Societies of Digestive System Diseases Lombardia, Association of Obstetricians Gynaecologists Italian Hospital Lombardia, Society of Ophthalmology Lombardia. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. EuroIntervention 2014;10:3846.
657. Essebag V, Healey JS, Joza J, Nery PB, Kalfon E, Leiria TLL, Verma A, Ayala- Paredes F, Coutu B, Sumner GL, Becker G, Philippon F, Eikelboom J, Sandhu RK, Sapp J, Leather R, Yung D, Thibault B, Simpson CS, Ahmad K, Toal S, Sturmer M, Kavanagh K, Crystal E, Wells GA, Krahn AD, Birnie DH. Effect of direct oral anticoagulants, warfarin, and antiplatelet agents on risk of device pocket hematoma: combined analysis of BRUISE CONTROL 1 and 2. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019;12:e007545.
658. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Moller M, Arnsbo P, Nielsen JC. Pneumothorax in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28 860 Danish patients. Europace 2012;14:11321138.
659. Liu P, Zhou Y-F, Yang P, Gao Y-S, Zhao G-R, Ren S-Y, Li X-L. Optimized axillary vein technique versus subclavian vein technique in cardiovascular implantable electronic device implantation. Chin Med J 2016;129:26472651.
660. Liccardo M, Nocerino P, Gaia S, Ciardiello C. Efficacy of ultrasound-guided axillary/ subclavian venous approaches for pacemaker and defibrillator lead implantation: a randomized study. J Interv Card Electrophysiol 2018;51:153160.
661. Chan NY, Kwong NP, Cheong AP. Venous access and long-term pacemaker lead failure: comparing contrast-guided axillary vein puncture with subclavian puncture and cephalic cutdown. Europace 2017;19:11931197.
662. Deharo JC, Bongiorni MG, Rozkovec A, Bracke F, Defaye P, Fernandez-Lozano I, Golzio PG, Hansky B, Kennergren C, Manolis AS, Mitkowski P, Platou ES, Love C, Wilkoff B. Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper. Europace 2012;14:124134.
663. Migliore F, Zorzi A, Bertaglia E, Leoni L, Siciliano M, De Lazzari M, Ignatiuk B, Veronese M, Verlato R, Tarantini G, Iliceto S, Corrado D. Incidence, management, and prevention of right ventricular perforation by pacemaker and implantable cardioverter defibrillator leads. Pacing Clin Electrophysiol 2014;37:16021609.
664. Segreti L, Di Cori A, Soldati E, Zucchelli G, Viani S, Paperini L, De Lucia R, Coluccia G, Valsecchi S, Bongiorni MG. Major predictors of fibrous adherences in transvenous implantable cardioverter-defibrillator lead extraction. Heart Rhythm 2014;11:21962201.
665. Behar JM, Bostock J, Zhu Li AP, Chin HMS, Jubb S, Lent E, Gamble J, Foley PWX, Betts TR, Rinaldi CA, Herring N. Cardiac resynchronization therapy delivered via a multipolar left ventricular lead is associated with reduced mortality and elimination of phrenic nerve stimulation: long-term follow-up from a multicenter registry. J Cardiovasc Electrophysiol 2015;26:540546.
666. Forleo GB, Di Biase L, Panattoni G, Mantica M, Parisi Q, Martino A, Pappalardo A, Sergi D, Tesauro M, Papavasileiou LP, Santini L, Cal<?>o L, Tondo C, Natale A, Romeo F. Improved implant and

postoperative lead performance in CRT-D patients implanted with a quadripolar left ventricular lead. A 6-month follow-up analysis from a multicenter prospective comparative study. J Interv Card Electrophysiol 2015;42:5966.
667. Jackson KP, Faerestrand S, Philippon F, Yee R, Kong MH, Kloppe A, Bongiorni MG, Lee SF, Canby RC, Pouliot E, van Ginneken MME, Crossley GH. Performance of a novel active fixation quadripolar left ventricular lead for cardiac resynchronization therapy: Attain Stability Quad Clinical Study results. J Cardiovasc Electrophysiol 2020;31:11471154.
668. Ziacchi M, Diemberger I, Corzani A, Martignani C, Mazzotti A, Massaro G, Valzania C, Rapezzi C, Boriani G, Biffi M. Cardiac resynchronization therapy: a comparison among left ventricular bipolar, quadripolar and active fixation leads. Sci Rep 2018;8:13262.
669. Ziacchi M, Giannola G, Lunati M, Infusino T, Luzzi G, Rordorf R, Pecora D, Bongiorni MG, De Ruvo E, Biffi M. Bipolar active fixation left ventricular lead or quadripolar passive fixation lead? An Italian multicenter experience. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2019;20:192200.
670. Shimony A, Eisenberg MJ, Filion KB, Amit G. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Europace 2012;14:8191.
671. Ng ACT, Allman C, Vidaic J, Tie H, Hopkins AP, Leung DY. Long-term impact of right ventricular septal versus apical pacing on left ventricular synchrony and function in patients with second- or third-degree heart block. Am J Cardiol 2009;103:10961101.
672. Hattori M, Naruse Y, Oginosawa Y, Matsue Y, Hanaki Y, Kowase S, Kurosaki K, Mizukami A, Kohno R, Abe H, Aonuma K, Nogami A. Prognostic impact of lead tip position confirmed via computed tomography in patients with right ventricular septal pacing. Heart Rhythm 2019;16:921927.
673. Domenichini G, Sunthorn H, Fleury E, Foulkes H, Stettler C, Burri H. Pacing of the interventricular septum versus the right ventricular apex: a prospective, randomized study. Eur J Intern Med 2012;23:621627.
674. Mahapatra S, Bybee KA, Bunch TJ, Espinosa RE, Sinak LJ, McGoon MD, Hayes DL. Incidence and predictors of cardiac perforation after permanent pacemaker placement. Heart Rhythm 2005;2: 907911.
675. Biffi M, de Zan G, Massaro G, Angeletti A, Martignani C, Boriani G, Diemberger I, Ziacchi M. Is ventricular sensing always right, when it is left? Clin Cardiol 2018;41:12381245.
676. Burri H, Muller H, Kobza R, Sticherling C, Ammann P, Zerlik H, Stettler C, Klersy C, Prinzen F, Auricchio A. RIght VErsus Left Apical transvenous pacing for bradycardia: results of the RIVELA randomized study. Indian Pacing Electrophysiol J 2017;17:171175.
677. Tanabe K, Kotoda M, Nakashige D, Mitsui K, Ikemoto K, Matsukawa T. Sudden onset pacemaker-induced diaphragmatic twitching during general anesthesia. JA Clin Rep 2019;5:36.
678. Khan AA, Nash A, Ring NJ, Marshall AJ. Right hemidiaphragmatic twitching: a complication of bipolar atrial pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1997;20:17321733.
679. Shali S, Su Y, Ge J. Interatrial septal pacing to suppress atrial fibrillation in patients with dual chamber pacemakers: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Cardiol 2016;219:421427.
680. Zhang L, Jiang H, Wang W, Bai J, Liang Y, Su Y, Ge J. Interatrial septum versus right atrial appendage pacing for prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. Herz 2018;43:438446.
681. Magnusson P, Wennstrom L, Kastberg R, Liv P. Placement Of Cardiac PacemaKEr Trial (POCKET)—rationale and design: a randomized controlled trial. Heart Int 2017;12:e8-e11.
682. Gold MR, Peters RW, Johnson JW, Shorofsky SR. Complications associated with pectoral cardioverter-defibrillator implantation: comparison of subcutaneous and submuscular approaches. J Am Coll Cardiol 1996;28:12781282.
683. Lakshmanadoss U, Nuanez B, Kutinsky I, Khalid R, Haines DE, Wong WS. Incidence of pocket infection postcardiac device implantation using antibiotic versus saline solution for pocket irrigation. Pacing Clin Electrophysiol 2016;39:978984.
684. Mueller TC, Loos M, Haller B, Mihaljevic AL, Nitsche U, Wilhelm D, Friess H, Kleeff J, Bader FG. Intra-operative wound irrigation to reduce surgical site infections after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. Langenbeck's Arch Surg 2015;400:167181.
685. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, Corey R, Poole JE, Schloss E, Gallastegui J, Pickett RA, Evonich R, Philippon F, McComb JM, Roark SF, Sorrentino D, Sholevar D, Cronin E, Berman B, Riggio D, Biffi M, Khan H, Silver MT, Collier J, Eldadah Z, Wright DJ, Lande JD, Lexcen DR, Cheng A, Wilkoff BL, WRAP-IT Investigators. Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. N Engl J Med 2019;380:18951905.
686. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, Isaaz K, Touboul P. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. Circulation 1998; 97:17961801.
687. Leyva F, Zegard A, Qiu T, Acquaye E, Ferrante G, Walton J, Marshall H. Cardiac resynchronization therapy using quadripolar versus non-quadripolar left ventricular leads programmed to biventricular pacing with single-site left ventricular pacing: impact on survival and heart failure hospitalization. J Am Heart Assoc 2017; 6:e007026.
688. Henrikson CA, Sohail MR, Acosta H, Johnson EE, Rosenthal L, Pachulski R, Dan D, Paladino W, Khairallah FS, Gleed K, Hanna I, Cheng A, Lexcen DR, Simons GR. Antibacterial envelope is associated with low infection rates after implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy device replacement: results of the Citadel and Centurion studies. JACC Clin Electrophysiol 2017;3:11581167.
689. Ghanbari H, Phard WS, Al-Ameri H, Latchamsetty R, Jongnarngsin K, Crawford T, Good E, Chugh A, Oral H, Bogun F, Morady F, Pelosi F Jr. Meta-analysis of safety and efficacy of uninterrupted warfarin compared to heparin-based bridging therapy during implantation of cardiac rhythm devices. Am J Cardiol 2012;110:14821488.
690. Udo EO, Zuithoff NP, van Hemel NM, de Cock CC, Hendriks T, Doevendans PA, Moons KG. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. Heart Rhythm 2012;9:728735.
691. Koneru JN, Jones PW, Hammill EF, Wold N, Ellenbogen KA. Risk factors and temporal trends of complications associated with transvenous implantable cardiac defibrillator leads. J Am Heart Assoc 2018;7:e007691.
692. Ellenbogen KA, Hellkamp AS, Wilkoff BL, Camunas JL, Love JC, Hadjis TA, Lee KL, Lamas GA. Complications arising after implantation of DDD pacemakers: the MOST experience. Am J Cardiol 2003;92:740741.
693. Parsonnet V, Bernstein AD, Lindsay B. Pacemaker-implantation complication rates: an analysis of some contributing factors. J Am Coll Cardiol 1989;13:917921.
694. Ranasinghe I, Labrosciano C, Horton D, Ganesan A, Curtis JP, Krumholz HM, McGavigan A, Hossain S, Air T, Hariharaputhiran S. Institutional variation in quality of cardiovascular implantable electronic device implantation: a cohort study. Ann Intern Med 2019;171:309317.
695. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, Chung MK, Uslan DZ, Borge R, Gottipaty V, Shinn T, Dan D, Feldman LA, Seide H, Winston SA, Gallagher JJ, Langberg JJ, Mitchell K, Holcomb R, REPLACE Registry Investigators. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. Circulation 2010;122:15531561.
696. Biffi M, Ammendola E, Menardi E, Parisi Q, Narducci ML, De Filippo P, Manzo M, Stabile G, Potenza DR, Zanon F, Quartieri F, Rillo M, Saporito D, Zaca V, Berisso MZ, Bertini M, Tumietto F, Malacrida M, Diemberger I. Real-life outcome of implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization defibrillator replacement/upgrade in a contemporary population: obser-

vations from the multicentre DECODE registry. Europace 2019; 21:15271536.
697. Hosseini SM, Moazzami K, Rozen G, Vaid J, Saleh A, Heist KE, Vangel M, Ruskin JN. Utilization and in-hospital complications of cardiac resynchronization therapy: trends in the United States from 2003 to 2013. Eur Heart J 2017;38:21222128.
698. Zeitler EP, Patel D, Hasselblad V, Sanders GD, Al-Khatib SM. Complications from prophylactic replacement of cardiac implantable electronic device generators in response to United States Food and Drug Administration recall: a systematic review and meta-analysis. Heart Rhythm 2015;12:15581564.
699. Nowak B, Tasche K, Barnewold L, Heller G, Schmidt B, Bordignon S, Chun KR, Furnkranz A, Mehta RH. Association between hospital procedure volume and early complications after pacemaker implantation: results from a large, unselected, contemporary cohort of the German nationwide obligatory external quality assurance programme. Europace 2015;17:787793.
700. van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, Borleffs CJ, Schalij MJ, van Erven L. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2011;58:9951000.
701. Wiegand UK, Bode F, Bonnemeier H, Eberhard F, Schlei M, Peters W. Longterm complication rates in ventricular, single lead VDD, and dual chamber pacing. Pacing Clin Electrophysiol 2003;26: 19611969.
702. Olsen T, Jorgensen OD, Nielsen JC, Thogersen AM, Philbert BT, Johansen JB. Incidence of device-related infection in 97 750 patients: clinical data from the complete Danish device-cohort (19822018). Eur Heart J 2019;40:18621869.
703. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, Pavri BB, Kurtz SM. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. J Am Coll Cardiol 2011;58:10011006.
704. Rennert-May E, Chew D, Lu S, Chu A, Kuriachan V, Somayaji R. Epidemiology of cardiac implantable electronic device infections in the United States: a population-based cohort study. Heart Rhythm 2020;17:11251131.
705. Ozcan C, Raunso J, Lamberts M, Kober L, Lindhardt TB, Bruun NE, Laursen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Infective endocarditis and risk of death after cardiac implantable electronic device implantation: a nationwide cohort study. Europace 2017;19:10071014.
706. Dai M, Cai C, Vaibhav V, Sohail MR, Hayes DL, Hodge DO, Tian Y, Asirvatham R, Cochuyt JJ, Huang C, Friedman PA, Cha YM. Trends of cardiovascular implantable electronic device infection in 3 decades: a population-based study. JACC Clin Electrophysiol 2019;5:10711080.
707. Palmisano P, Accogli M, Zaccaria M, Luzzi G, Nacci F, Anaclerio M, Favale S. Rate, causes, and impact on patient outcome of implantable device complications requiring surgical revision: large population survey from two centres in Italy. Europace 2013;15:531540.
708. Sohail MR, Henrikson CA, Braid-Forbes MJ, Forbes KF, Lerner DJ. Mortality and cost associated with cardiovascular implantable electronic device infections. Arch Intern Med 2011;171:18211828.
709. Cantillon DJ, Dukkipati SR, Ip JH, Exner DV, Niazi IK, Banker RS, Rashtian M, Plunkitt K, Tomassoni GF, Nabutovsky Y, Davis KJ, Reddy VY. Comparative study of acute and mid-term complications with leadless and transvenous cardiac pacemakers. Heart Rhythm 2018;15:10231030.
710. Chahine J, Baranowski B, Tarakji K, Gad MM, Saliba W, Rickard J, Cantillon DJ, Diab M, Kanj M, Callahan T, Dresing T, Bhargava M, Chung M, Niebauer MJ, Varma N, Tchou P, Wilkoff BL, Wazni O, Hussein AA. Cardiac venous injuries: procedural profiles and outcomes during left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy. Heart Rhythm 2020;17:12981303.
711. Seifert M, Schau T, Moeller V, Neuss M, Meyhoefer J, Butter C. Influence of pacing configurations, body mass index, and position of coronary sinus lead on frequency of phrenic nerve stimulation and pacing thresholds under cardiac resynchronization therapy. Europace 2010;12:961967.
712. Biffi M, Moschini C, Bertini M, Saporito D, Ziacchi M, Diemberger I, Valzania C, Domenichini G, Cervi E, Martignani C, Sangiorgi D, Branzi A, Boriani G. Phrenic stimulation: a challenge for cardiac resynchronization therapy. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009;2: 402410.
713. Rijal S, Wolfe J, Rattan R, Durrani A, Althouse AD, Marroquin OC, Jain S, Mulukutla S, Saba S. Lead related complications in quadripolar versus bipolar left ventricular leads. Indian Pacing Electrophysiol J 2017;17:37.
714. Nichols CI, Vose JG. Incidence of bleeding-related complications during primary implantation and replacement of cardiac implantable electronic devices. J Am Heart Assoc 2017;6:e004263.
715. Wiegand UKH, LeJeune D, Boguschewski F, Bonnemeier H, Eberhardt F, Schunkert H, Bode F. Pocket hematoma after pacemaker or implantable cardioverter defibrillator surgery: influence of patient morbidity, operation strategy, and perioperative antiplatelet/anticoagulation therapy. Chest 2004;126:11771186.
716. Van De Heyning CM, Elbarasi E, Masiero S, Brambatti M, Ghazal S, Al-Maashani S, Capucci A, Leong D, Shivalkar B, Saenen JB, Miljoen HP, Morillo CA, Divarakarmenon S, Amit G, Ribas S, Baiocco E, Maolo A, Romandini A, Maffei S, Connolly SJ, Healey JS, Dokainish H. Prospective study of tricuspid regurgitation associated with permanent leads after cardiac rhythm device implantation. Can J Cardiol 2019;35:389395.
717. Cho MS, Kim J, Lee JB, Nam GB, Choi KJ, Kim YH. Incidence and predictors of moderate to severe tricuspid regurgitation after dual-chamber pacemaker implantation. Pacing Clin Electrophysiol 2019;42:8592.
718. Lee RC, Friedman SE, Kono AT, Greenberg ML, Palac RT. Tricuspid regurgitation following implantation of endocardial leads: incidence and predictors. Pacing Clin Electrophysiol 2015;38:12671274.
719. Link MS, Hellkamp AS, Estes NA 3rd, Orav EJ, Ellenbogen KA, Ibrahim B, Greenspon A, Rizo-Patron C, Goldman L, Lee KL, Lamas GA, MOST Study Investigators. High incidence of pacemaker syndrome in patients with sinus node dysfunction treated with ventricular-based pacing in the Mode Selection Trial (MOST). J Am Coll Cardiol 2004;43:20662071.
720. van Rooden CJ, Molhoek SG, Rosendaal FR, Schalij MJ, Meinders AE, Huisman MV. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:12581262.
721. Da Costa SSdC, Scalabrini Neto A, Costa R, Caldas JG, Martinelli Filho M. Incidence and risk factors of upper extremity deep vein lesions after permanent transvenous pacemaker implant: a 6-month follow-up prospective study. Pacing Clin Electrophysiol 2002;25:13011306.
722. Ascoeta MS, Marijon E, Defaye P, Klug D, Beganton F, Perier M-C, Gras D, Algalarrondo V, Deharo J-C, Leclercq C, Fauchier L, Babuty D, Bordachar P, Sadoul N, Boveda S, Piot O, DAI-PP Investigators. Impact of early complications on outcomes in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention. Heart Rhythm 2016;13:10451051.
723. Reynolds MR, Cohen DJ, Kugelmass AD, Brown PP, Becker ER, Culler SD, Simon AW. The frequency and incremental cost of major complications among Medicare beneficiaries receiving implantable cardioverter-defibrillators. J Am Coll Cardiol 2006;47:24932497.
724. Sridhar AR, Yarlagadda V, Yeruva MR, Kanmanthareddy A, Vallakati A, Dawn B, Lakkireddy D. Impact of haematoma after pacemaker and CRT device implantation on hospitalization costs, length of stay, and mortality: a population-based study. Europace 2015;17:15481554.
725. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska- Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of In-

fective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J 2015;36:30753128.
726. Clementy N, Carion PL, Leotoing L, Lamarsalle L, Wilquin-Bequet F, Brown B, Verhees KJP, Fernandes J, Deharo JC. Infections and associated costs following cardiovascular implantable electronic device implantations: a nationwide cohort study. Europace 2018; 20:19741980.
727. Rattanawong P, Kewcharoen J, Mekraksakit P, Mekritthikrai R, Prasitlumkum N, Vutthikraivit W, Putthapiban P, Dworkin J. Device infections in implantable cardioverter defibrillators versus permanent pacemakers: a systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Electrophysiol 2019;30:10531065.
728. Prutkin JM, Reynolds MR, Bao H, Curtis JP, Al-Khatib SM, Aggarwal S, Uslan DZ. Rates of and factors associated with infection in 200 909 Medicare implantable cardioverter-defibrillator implants: results from the National Cardiovascular Data Registry. Circulation 2014;130:10371043.
729. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. Arch Intern Med 2007;167:669675.
730. Chang JD, Manning WJ, Ebrille E, Zimetbaum PJ. Tricuspid valve dysfunction following pacemaker or cardioverter-defibrillator implantation. J Am Coll Cardiol 2017;69:23312341.
731. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on longterm survival. J Am Coll Cardiol 2004;43:405409.
732. Hoke U, Auger D, Thijssen J, Wolterbeek R, van der Velde ET, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA. Significant lead-induced tricuspid regurgitation is associated with poor prognosis at long-term follow-up. Heart 2014;100:960968.
733. Mutlak D, Aronson D, Lessick J, Reisner SA, Dabbah S, Agmon Y. Functional tricuspid regurgitation in patients with pulmonary hypertension: is pulmonary artery pressure the only determinant of regurgitation severity? Chest 2009;135:115121.
734. Schleifer JW, Pislaru SV, Lin G, Powell BD, Espinosa R, Koestler C, Thome T, Polk L, Li Z, Asirvatham SJ, Cha YM. Effect of ventricular pacing lead position on tricuspid regurgitation: a randomized prospective trial. Heart Rhythm 2018;15:10091016.
735. Cheng Y, Gao H, Tang L, Li J, Yao L. Clinical utility of three-dimensional echocardiography in the evaluation of tricuspid regurgitation induced by implantable device leads. Echocardiography 2016;33:16891696.
736. Beurskens NEG, Tjong FVY, de Bruin-Bon RHA, Dasselaar KJ, Kuijt WJ, Wilde AAM, Knops RE. Impact of leadless pacemaker therapy on cardiac and atrioventricular valve function through 12 months of follow-up. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019;12:e007124.
737. Addetia K, Harb SC, Hahn RT, Kapadia S, Lang RM. Cardiac implantable electronic device lead-induced tricuspid regurgitation. JACC Cardiovasc Imaging 2019;12:622636.
738. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Frerker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C, Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntane-Carol G, Nazif T, Nickening G, Pedrazzini G, Philippon F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodes-Cabau J, Schafer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Topilsky Y, Rommel KP, Delgado V, Vahanian A, Von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Hahn RT, Bax JJ, Enriquez-Sarano M, Maisano F. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. J Am Coll Cardiol 2019;74:29983008.
739. Auricchio A, Gasparini M, Linde C, Dobreanu D, Cano O, Sterlinski M, Bogale N, Stellbrink C, Refaat MM, Blomstrom-Lundqvist C, Lober C, Dickstein K, Normand C. Sex-related procedural aspects and complications in CRT Survey II: a multicenter European experience in 11,088 patients. JACC Clin Electrophysiol 2019; 5:10481058.
740. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. Milbank Q 1996;74:511544.
741. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, Vrijhoef HJ, Prins MH, Pisters R, Pison LA, Blaauw Y, Tieleman RG. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2012;33:26922699.
742. Gallagher C, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, Mahajan R, Lau DH, Sanders P, Hendriks JML. Integrated care in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Heart 2017;103:19471953.
743. Wijtvliet E, Tieleman RG, van Gelder IC, Pluymaekers N, Rienstra M, Folkeringa RJ, Bronzwaer P, Elvan A, Elders J, Tukkie R, Luermans J, Van Asselt A, Van Kuijk SMJ, Tijssen JG, Crijns H, RACE Investigators. Nurse-led vs. usual-care for atrial fibrillation. Eur Heart J 2020;41:634641.
744. Russo RJ, Costa HS, Silva PD, Anderson JL, Arshad A, Biederman RW, Boyle NG, Frabizzio JV, Birgersdotter-Green U, Higgins SL, Lampert R, Machado CE, Martin ET, Rivard AL, Rubenstein JC, Schaerf RH, Schwartz JD, Shah DJ, Tomassoni GF, Tominaga GT, Tonkin AE, Uretsky S, Wolff SD. Assessing the risks associated with MRI in patients with a pacemaker or defibrillator. N Engl J Med 2017;376:755764.
745. Indik JH, Gimbel JR, Abe H, Alkmim-Teixeira R, Birgersdotter-Green U, Clarke GD, Dickfeld TL, Froelich JW, Grant J, Hayes DL, Heidbuchel H, Idriss SF, Kanal E, Lampert R, Machado CE, Mandrola JM, Nazarian S, Patton KK, Rozner MA, Russo RJ, Shen WK, Shinbane JS, Teo WS, Uribe W, Verma A, Wilkoff BL, Woodard PK. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. Heart Rhythm 2017;14:e97e153.
746. Nazarian S, Hansford R, Rahsepar AA, Weltin V, McVeigh D, Gucuk Ipek E, Kwan A, Berger RD, Calkins H, Lardo AC, Kraut MA, Kamel IR, Zimmerman SL, Halperin HR. Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiac devices. N Engl J Med 2017;377:25552564.
747. Balmer C, Gass M, Dave H, Duru F, Luechinger R. Magnetic resonance imaging of patients with epicardial leads: in vitro evaluation of temperature changes at the lead tip. J Interv Card Electrophysiol 2019;56:321326.
748. Higgins JV, Gard JJ, Sheldon SH, Espinosa RE, Wood CP, Felmlee JP, Cha YM, Asirvatham SJ, Dalzell C, Acker N, Watson RE Jr, Friedman PA. Safety and outcomes of magnetic resonance imaging in patients with abandoned pacemaker and defibrillator leads. Pacing Clin Electrophysiol 2014;37:12841290.
749. Padmanabhan D, Kella DK, Mehta R, Kapa S, Deshmukh A, Mulpuru S, Jaffe AS, Felmlee JP, Jondal ML, Dalzell CM, Asirvatham SJ, Cha YM, Watson RE Jr, Friedman PA. Safety of magnetic resonance imaging in patients with legacy pacemakers and defibrillators and abandoned leads. Heart Rhythm 2018;15:228233.
750. Horwood L, Attili A, Luba F, Ibrahim EH, Parmar H, Stojanovska J, Gadoth- Goodman S, Fette C, Oral H, Bogun F. Magnetic resonance imaging in patients with cardiac implanted electronic devices: focus on contraindications to magnetic resonance imaging protocols. Europace 2017;19:812817.
751. Vuorinen AM, Pakarinen S, Jaakkola I, Holmstrom M, Kivisto S, Kaasalainen T. Clinical experience of magnetic resonance imaging in patients with cardiac pacing devices: unrestricted patient population. Acta Radiol 2019;60:14141421.
752. Pulver AF, Puchalski MD, Bradley DJ, Minich LL, Su JT, Saarel EV, Whitaker P, Etheridge SP. Safety and imaging quality of MRI in pediatric and adult congenital heart disease patients with pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 2009;32:450456.
753. 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, EnRhythm MRI SureScan Pacing System Study Investigators. Magnetic resonance imaging in patients with a pacemaker system designed for the magnetic resonance environment. Heart Rhythm 2011;8:6573.

754. Shenthar J, Milasinovic G, Al Fagih A, Gotte M, Engel G, Wolff S, Tse HF, Herr J, Carrithers J, Cerkvenik J, Nahle CP. MRI scanning in patients with new and existing CapSureFix Novus 5076 pacemaker leads: randomized trial results. Heart Rhythm 2015;12:759765.
755. Gimbel JR, Bello D, Schmitt M, Merkely B, Schwitter J, Hayes DL, Sommer T, Schloss EJ, Chang Y, Willey S, Kanal E. Randomized trial of pacemaker and lead system for safe scanning at 1.5 Tesla. Heart Rhythm 2013;10:685691.
756. Homsi R, Mellert F, Luechinger R, Thomas D, Doerner J, Luetkens J, Schild HH, Naehle CP. Safety and feasibility of magnetic resonance imaging of the brain at 1.5 Tesla in patients with temporary transmyocardial pacing leads. Thorac Cardiovasc Surg 2019;67:8691.
757. Zaremba T, Jakobsen AR, Sogaard M, Thogersen AM, Johansen MB, Madsen LB, Riahi S. Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. Pacing Clin Electrophysiol 2015;38:343356.
758. Harms W, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Krug D, Piroth MD, Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R, Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer VI: therapy of locoregional breast cancer recurrences. Strahlenther Onkol 2016;192:199208.
759. Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, Malavasi VL, Menegotti L, Alongi F, Catanzariti D, Jereczek-Fossa BA, Stasi M, Russi E, Boriani G. Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: a consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). Int J Cardiol 2018;255:175183.
760. Grant JD, Jensen GL, Tang C, Pollard JM, Kry SF, Krishnan S, Dougherty AH, Gomez DR, Rozner MA. Radiotherapy-induced malfunction in contemporary cardiovascular implantable electronic devices: clinical incidence and predictors. JAMA Oncol 2015;1: 624632.
761. Zaremba T, Jakobsen AR, Søgaard M, Thøgersen AM, Riahi S. Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. Europace 2016;18:479491.
762. Hurkmans CW, Knegjens JL, Oei BS, Maas AJ, Uiterwaal GJ, van der Borden AJ, Ploegmakers MM, van Erven L, Dutch Society of Radiotherapy Oncology. Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: a new comprehensive practical guideline in The Netherlands. Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NVRO). Radiat Oncol 2012;7:198.
763. Gomez DR, Poenisch F, Pinnix CC, Sheu T, Chang JY, Memon N, Mohan R, Rozner MA, Dougherty AH. Malfunctions of implantable cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence and predictors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87:570575.
764. Tjong FVY, de Ruijter UW, Beurskens NEG, Knops RE. A comprehensive scoping review on transvenous temporary pacing therapy. Neth Heart J 2019;27:462473.
765. Hynes JK, Holmes DR Jr, Harrison CE. Five-year experience with temporary pacemaker therapy in the coronary care unit. Mayo Clin Proc 1983;58:122126.
766. Ferri LA, Farina A, Lenatti L, Ruffa F, Tiberti G, Piatti L, Savonitto S. Emergent transvenous cardiac pacing using ultrasound guidance: a prospective study versus the standard fluoroscopy-guided procedure. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2016;5:125129.
767. Lang R, David D, Klein HO, Di Segni E, Libhaber C, Sareli P, Kaplinsky E. The use of the balloon-tipped floating catheter in temporary transvenous cardiac pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1981; 4:491496.
768. Ferguson JD, Banning AP, Bashir Y. Randomised trial of temporary cardiac pacing with semirigid and balloon-flotation electrode catheters. Lancet 1997;349:1883.
769. Austin JL, Preis LK, Crampton RS, Beller GA, Martin RP. Analysis of pacemaker malfunction and complications of temporary pacing in the coronary care unit. Am J Cardiol 1982;49:301306.
770. Hill PE. Complications of permanent transvenous cardiac pacing: a 14-year review of all transvenous pacemakers inserted at one community hospital. Pacing Clin Electrophysiol 1987;10:564570.
771. Murphy JJ. Current practice and complications of temporary transvenous cardiac pacing. BMJ 1996;312:1134.
772. Bjornstad CC, Gjertsen E, Thorup F, Gundersen T, Tobiasson K, Otterstad JE. Temporary cardiac pacemaker treatment in five Norwegian regional hospitals. Scand Cardiovasc J 2012;46:137143.
773. Lopez Ayerbe J, Villuendas Sabate R, Garcia Garcia C, Rodriguez Leor O, Gomez Perez M, Curos Abadal A, Serra Flores J, Larrousse E, Valle V. [Temporary pacemakers: current use and complications]. Rev Esp Cardiol 2004;57:10451052.
774. Ng ACC, Lau JK, Chow V, Adikari D, Brieger D, Kritharides L. Outcomes of 4838 patients requiring temporary transvenous cardiac pacing: a statewide cohort study. Int J Cardiol 2018;271:98104.
775. Metkus TS, Schulman SP, Marine JE, Eid SM. Complications and outcomes of temporary transvenous pacing: an analysis of >360,000 patients from the National Inpatient Sample. Chest 2019;155:749757.
776. Lever N, Ferguson JD, Bashir Y, Channon KM. Prolonged temporary cardiac pacing using subcutaneous tunnelled active-fixation permanent pacing leads. Heart 2003;89:209210.
777. Rastan AJ, Doll N, Walther T, Mohr FW. Pacemaker dependent patients with device infection—a modified approach. Eur J Cardiothorac Surg 2005;27:11161118.
778. Zei PC, Eckart RE, Epstein LM. Modified temporary cardiac pacing using transvenous active fixation leads and external re-sterilized pulse generators. J Am Coll Cardiol 2006;47:14871489.
779. Kawata H, Pretorius V, Phan H, Mulpuru S, Gadiyaram V, Patel J, Steltzner D, Krummen D, Feld G, Birgersdotter-Green U. Utility and safety of temporary pacing using active fixation leads and externalized re-usable permanent pacemakers after lead extraction. Europace 2013;15:12871291.
780. Timothy PR, Rodeman BJ. Temporary pacemakers in critically ill patients: assessment and management strategies. AACN Clin Issues 2004;15:305325.
781. Abd Elaziz ME, Allama AM. Temporary epicardial pacing after valve replacement: incidence and predictors. Heart Surg Forum 2018;21:E049E053.
782. Lazarescu C, Mertes PM, Longrois D. [Temporary epicardial pacing following cardiac surgery: practical aspects]. Ann Fr Anesth Reanim 2013;32:592601.
783. Bektas F, Soyuncu S. The efficacy of transcutaneous cardiac pacing in ED. Am J Emerg Med 2016;34:20902093.
784. Quast ABE, Beurskens NEG, Ebner A, Wasley R, Vehmeijer JT, Marcovecchio A, Sanghera R, Knops RE, Burke MC. Feasibility of an entirely extracardiac, minimally invasive, temporary pacing system. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019;12:e007182.
785. Sherbino J, Verbeek PR, MacDonald RD, Sawadsky BV, McDonald AC, Morrison LJ. Prehospital transcutaneous cardiac pacing for symptomatic bradycardia or bradyasystolic cardiac arrest: a systematic review. Resuscitation 2006;70:193200.
786. American Society of Anesthesiologists. Practice advisory for the perioperative management of patients with cardiac implantable electronic devices: pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: an updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on perioperative management of patients with cardiac implantable electronic devices. Anesthesiology 2011;114:247261.
787. Crossley GH, Poole JE, Rozner MA, Asirvatham SJ, Cheng A, Chung MK, Ferguson TB, Gallagher JD, Gold MR, Hoyt RH, Irefin S, Kusumoto FM, Moorman LP, Thompson A. The Heart Rhythm Society (HRS)/American Society of Anesthesiologists (ASA) Expert Consensus Statement on the perioperative management of patients with implantable defibrillators, pacemakers and arrhythmia monitors: facilities and patient management this document was developed as a joint project with the American Society of Anesthesiologists (ASA), and in collaboration with the American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Heart Rhythm 2011;8:11141154.

788. Healey JS, Merchant R, Simpson C, Tang T, Beardsall M, Tung S, Fraser JA, Long L, van Vlymen JM, Manninen P, Ralley F, Venkatraghavan L, Yee R, Prasloski B, Sanatani S, Philippon F, Canadian Cardiovascular Society, Canadian Anesthesiologists' Society, Canadian Heart Rhythm Society. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Anesthesiologists' Society/Canadian Heart Rhythm Society joint position statement on the perioperative management of patients with implanted pacemakers, defibrillators, and neurostimulating devices. Can J Cardiol 2012;28:141151.
789. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, Beattie JM, Blomstrom Lundqvist C, Cohen A, Dan GA, Genovesi S, Israel C, Joung B, Kalarus Z, Lampert R, Malavasi VL, Mansourati J, Mont L, Potpara T, Thornton A, Lip GYH, ESC Scientific Document Group. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). Europace 2019;21:78.
790. Schulman PM, Treggiari MM, Yanez ND, Henrikson CA, Jessel PM, Dewland TA, Merkel MJ, Sera V, Harukuni I, Anderson RB, Kahl E, Bingham A, Alkayed N, Stecker EC. Electromagnetic interference with protocolized electrosurgery dispersive electrode positioning in patients with implantable cardioverter defibrillators. Anesthesiology 2019;130:530540.
791. Gifford J, Larimer K, Thomas C, May P. ICD-ON Registry for perioperative management of CIEDs: most require no change. Pacing Clin Electrophysiol 2017;40:128134.
792. Heidbuchel H, Panhuyzen-Goedkoop N, Corrado D, Hoffmann E, Biffi A, Delise P, Blomstrom-Lundqvist C, Vanhees L, Ivarhoff P, Dorwarth U, Pelliccia A, Study Group on Sports Cardiology of the European Association for Cardiovascular Prevention Rehabilitation. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: supraventricular arrhythmias and pacemakers. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13:475484.
793. Lampert R. Managing with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. Circulation 2013;128:15761585.
794. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, Biffi A, Borjesson M, Carre F, Corrado D, Delise P, Dorwarth U, Hirth A, Heidbuchel H, Hoffmann E, Mellwig KP, Panhuyzen-Goedkoop N, Pisani A, Solberg EE, van-Buuren F, Vanhees L, Blomstrom-Lundqvist C, Deligiannis A, Dugmore D, Glikson M, Hoff PI, Hoffmann A, Hoffmann E, Horstkotte D, Nordrehaug JE, Oudhof J, McKenna WJ, Penco M, Priori S, Reybrouck T, Senden J, Spataro A, Thiene G. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:14221445.
795. Heidbuchel H, Adami PE, Antz M, Braunschweig F, Delise P, Scherr D, Solberg EE, Wilhelm M, Pelliccia A. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions: Part I: supraventricular arrhythmias. A position statement of the Section of Sports Cardiology and Exercise from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Heart Rhythm Association (EHRA), both associations of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol 2020;doi: 10.1177/2047487320925635
796. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J 2020;42:1796.
797. Lampert R, Olshansky B, Heidbuchel H, Lawless C, Saarel E, Ackerman M, Calkins H, Estes NAM, Link MS, Maron BJ, Marcus F, Scheinman M, Wilkoff BL, Zipes DP, Berul CI, Cheng A, Jordaens L, Law I, Loomis M, Willems R, Barth C, Broos K, Brandt C, Dziura J, Li F, Simone L, Vandenberghe K, Cannom D. Safety of sports for athletes with implantable cardioverter-defibrillators: longterm results of a prospective multinational registry. Circulation 2017;135:23102312.
798. Heidbuchel H, Arbelo E, D'Ascenzi F, Borjesson M, Boveda S, Castelletti S, Miljoen H, Mont L, Niebauer J, Papadakis M, Pelliccia A, Saenen J, Sanz de la Garza M, Schwartz PJ, Sharma S, Zeppenfeld K, Corrado D. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part 2: ventricular arrhythmias, channelopathies, and implantable defibrillators. Europace 2021;23:147148.
799. Hauser RG, Hayes DL, Kallinen LM, Cannom DS, Epstein AE, Almquist AK, Song SL, Tyers GF, Vlay SC, Irwin M. Clinical experience with pacemaker pulse generators and transvenous leads: an 8-year prospective multicenter study. Heart Rhythm 2007;4:154160.
800. Merchant FM, Tejada T, Patel A, El-Khalil J, Desai Y, Keeling B, Lattouf OM, Leon AR, El-Chami MF. Procedural outcomes and long-term survival associated with lead extraction in patients with abandoned leads. Heart Rhythm 2018;15:855859.
801. Diemberger I, Mazzotti A, Giulia MB, Biffi M, Cristian M, Massaro G, Matteo M, Martignani C, Letizia ZM, Ziacchi M, Reggiani B, Reggiani ML, Battistini P, Boriani G. From lead management to implanted patient management: systematic review and meta-analysis of the last 15 years of experience in lead extraction. Expert Rev Med Devices 2013;10:551573.
802. Bongiorni MG, Kennergren C, Butter C, Deharo JC, Kutarski A, Rinaldi CA, Romano SL, Maggioni AP, Andarala M, Auricchio A, Kuck KH, Blomstro¨m- Lundqvist C, ELECTRa Investigators. The European Lead Extraction ConTRolled (ELECTRa) study: a European Heart Rhythm Association (EHRA) registry of transvenous lead extraction outcomes. Eur Heart J 2017;38:29953005.
803. Segreti L, Rinaldi CA, Claridge S, Svendsen JH, Blomstrom-Lundqvist C, Auricchio A, Butter C, Dagres N, Deharo JC, Maggioni AP, Kutarski A, Kennergren C, Laroche C, Kempa M, Magnani A, Casteigt B, Bongiorni MG, ELECTRa Investigators. Procedural outcomes associated with transvenous lead extraction in patients with abandoned leads: an ESC-EHRA ELECTRa (European Lead Extraction ConTRolled) registry sub-analysis. Europace 2019;21:645654.
804. Parthiban N, Esterman A, Mahajan R, Twomey DJ, Pathak RK, Lau DH, Roberts-Thomson KC, Young GD, Sanders P, Ganesan AN. Remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. J Am Coll Cardiol 2015;65:25912600.
805. Garcia-Fernandez FJ, Osca Asensi J, Romero R, Fernandez Lozano I, Larrazabal JM, Martinez Ferrer J, Ortiz R, Pombo M, Tornes FJ, Moradi Kolbolandi M. Safety and efficiency of a common and simplified protocol for pacemaker and defibrillator surveillance based on remote monitoring only: a long-term randomized trial (RM-ALONE). Eur Heart J 2019;40:18371846.
806. Mabo P, Victor F, Bazin P, Ahres S, Babuty D, Da Costa A, Binet D, Daubert JC, COMPAS Trial Investigators. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). Eur Heart J 2012;33:11051111.
807. Vogtmann T, Stiller S, Marek A, Kespohl S, Gomer M, Ku¨hlkamp V, Zach G, Lo¨scher S, Baumann G. Workload and usefulness of daily, centralized home monitoring for patients treated with CIEDs: results of the MoniC (Model Project Monitor Centre) prospective multicentre study. Europace 2013;15:219226.
808. Nielsen JC, Kautzner J, Casado-Arroyo R, Burri H, Callens S, Cowie MR, Dickstein K, Drossart I, Geneste G, Erkin Z, Hyafil F, Kraus A, Kutyifa V, Marin E, Schulze C, Slotwiner D, Stein K, Zanero S, Heidbuchel H, Fraser AG. Remote monitoring of cardiac implanted electronic devices: legal requirements and ethical

principles—ESC Regulatory Affairs Committee/EHRA joint task force report. Europace 2020;22:17421758.
809. Perl S, Stiegler P, Rotman B, Prenner G, Lercher P, Anelli-Monti M, Sereinigg M, Riegelnik V, Kvas E, Kos C, Heinzel FR, Tscheliessnigg KH, Pieske B. Socio-economic effects and cost saving potential of remote patient monitoring (SAVEHM trial). Int J Cardiol 2013;169:402407.
810. Ricci RP, Morichelli L, Santini M. Remote control of implanted devices through Home Monitoring technology improves detection and clinical management of atrial fibrillation. Europace 2009;11:5461.
811. McCance T, McCormack B, Dewing J. An exploration of person-centredness in practice. Online J Issues Nurs 2011;16:1.
812. Kitson A, Marshall A, Bassett K, Zeitz K. What are the core elements of patient-centred care? A narrative review and synthesis of the literature from health policy, medicine and nursing. J Adv Nurs 2013;69:415.
813. Ekman I, Swedberg K, Taft C, Lindseth A, Norberg A, Brink E, Carlsson J, Dahlin-Ivanoff S, Johansson IL, Kjellgren K, Liden E, Ohlen J, Olsson LE, Rosen H, Rydmark M, Sunnerhagen KS. Person-centered care—ready for prime time. Eur J Cardiovasc Nurs 2011;10:248251.
814. Kiesler DJ, Auerbach SM. Optimal matches of patient preferences for information, decision-making and interpersonal behavior: evidence, models and interventions. Patient Educ Couns 2006;61: 319341.
815. Alston C, Paget L, Halvorson G, Novelli B, Guest J, McCabe P, Hoffman K, Koepke C, Simon M, Sutton S, Okun S, Wicks P, Undem T, Rohrbach V, von Kohorn I. Communicating with Patients on Health Care Evidence. Washington, DC: Institute of Medicine of the National Academies; 2012. http://www.iom.edu/ evidence.
816. Hibbard JH, Greene J. What the evidence shows about patient activation: better health outcomes and care experiences; fewer data on costs. Health Aff (Millwood) 2013;32:207214.
817. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). Soc Sci Med 1997;44:681692.
818. Towle A, Godolphin W. Framework for teaching and learning informed shared decision making. BMJ 1999;319:766771.
819. Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. Patient Educ Couns 2006;60:301312.
820. Pitcher D, Soar J, Hogg K, Linker N, Chapman S, Beattie JM, Jones S, George R, McComb J, Glancy J, Patterson G, Turner S, Hampshire S, Lockey A, Baker T, Mitchell S. Cardiovascular implanted electronic devices in people towards the end of life, during cardiopulmonary resuscitation and after death: guidance from the Resuscitation Council (UK), British Cardiovascular Society and National Council for Palliative Care. Heart 2016;102 Suppl 7:A1-a17.
821. The SHARE Approach. https://www.ahrq.gov/health-literacy/professional-train ing/shared-decision/index.html (25 May 2021)
822. International Patient Decision Aid Standards (IPDAS). IPDAS Collaboration Background Document,. ipdas.ohri.ca/IPDAS_ Background.pdf (25 May 2021)
823. Stacey D, Legare F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, Holmes-Rovner M, Llewellyn-Thomas H, Lyddiatt A, Thomson R, Trevena L. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Cochrane Database Syst Rev 2017;4:Cd001431.
824. De Oliveira GS Jr, McCarthy RJ, Wolf MS, Holl J. The impact of health literacy in the care of surgical patients: a qualitative systematic review. BMC Surg 2015;15:86.
825. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Viera A, Crotty K, Holland A, Brasure M, Lohr KN, Harden E, Tant E, Wallace I, Viswanathan M. Health literacy interventions and outcomes: an updated systematic review. Evid Rep Technol Assess (Full Report) 2011:1941.
826. Wolf A, Vella R, Fors A. The impact of person-centred care on patients' care experiences in relation to educational level after acute coronary syndrome: secondary outcome analysis of a randomised controlled trial. Eur J Cardiovasc Nurs 2019;18:299308.
827. Marcus C. Strategies for improving the quality of verbal patient and family education: a review of the literature and creation of the EDUCATE model. Health Psychol Behav Med 2014;2:482495.
828. Friedman AJ, Cosby R, Boyko S, Hatton-Bauer J, Turnbull G. Effective teaching strategies and methods of delivery for patient education: a systematic review and practice guideline recommendations. J Cancer Educ 2011;26:1221.
829. Sustersic M, Gauchet A, Foote A, Bosson JL. How best to use and evaluate Patient Information Leaflets given during a consultation: a systematic review of literature reviews. Health Expect 2017;20:531542.
830. Elwyn G, Lloyd A, Joseph-Williams N, Cording E, Thomson R, Durand MA, Edwards A. Option grids: shared decision making made easier. Patient Educ Couns 2013;90:207212.
831. Dwamena F, Holmes-Rovner M, Gaulden CM, Jorgenson S, Sadigh G, Sikorskii A, Lewin S, Smith RC, Coffey J, Olomu A. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:Cd003267.
832. Olsson LE, Jakobsson Ung E, Swedberg K, Ekman I. Efficacy of person-centred care as an intervention in controlled trials—a systematic review. J Clin Nurs 2013;22:456465.
833. McMillan SS, Kendall E, Sav A, King MA, Whitty JA, Kelly F, Wheeler AJ. Patientcentered approaches to health care: a systematic review of randomized controlled trials. Med Care Res Rev 2013;70:567596.
834. Ekman I, Wolf A, Olsson LE, Taft C, Dudas K, Schaufelberger M, Swedberg K. Effects of person-centred care in patients with chronic heart failure: the PCCHF study. Eur Heart J 2012;33:11121119.
835. Ulin K, Olsson LE, Wolf A, Ekman I. Person-centred care—an approach that improves the discharge process. Eur J Cardiovasc Nurs 2016;15:e19e26.
836. Dudas K, Olsson LE, Wolf A, Swedberg K, Taft C, Schaufelberger M, Ekman I. Uncertainty in illness among patients with chronic heart failure is less in person-centred care than in usual care. Eur J Cardiovasc Nurs 2013;12:521528.
837. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. N Engl J Med 2018;379:948957.
838. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. N Engl J Med 2019;381:252263.
839. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, Ludman P, Maggioni AP, Price S, Weston C, Casadei B, Gale CP. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2020;TO BE UPDATED:doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa1069. Online ahead of print.
840. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino M, Lip GYH, Lobban T, Pak HN, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagres N, Reviewers, Boveda S, Deneke T, Defaye P, Conte G, Lenarczyk R, Providencia R, Guerra JM, Takahashi Y, Pisani C, Nava S, Sarkozy A, Glotzer TV, Martins Oliveira M. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. Europace 2021;23:494495.
841. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021;42:12891367.
842. Wallentin L, Gale CP, Maggioni A, Bardinet I, Casadei B. EuroHeart: European unified registries on heart care evaluation and randomized trials. Eur Heart J 2019;40:27452749.
843. Zhang S, Gaiser S, Kolominsky-Rabas PL. Cardiac implant registries 20062016: a systematic review and summary of global experiences. BMJ Open 2018;8:e019039.

844. Aktaa S, Abdin A, Arbelo E, Burri H, Vernooy K, Blomstro¨m-Lundqvist C, Boriani G, Defaye P, Deharo J-C, Drossart I, Foldager D, Gold MR, Johansen JB, Leyva F, Linde C, Michowitz Y, Kronborg MB, Slotwiner D, Steen T, Tolosana JM, Tzeis S, Varma N, Glikson M, Nielsen J-C, Gale CP. European Society of Cardiology Quality Indicators for the care and outcomes of cardiac pacing Developed by the Working Group for Cardiac Pacing Quality Indicators in collaboration with the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. Europace 2021;doi:10.1093/europace/euab193.