



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 64 • Supplementum 2 • Květen/Červen | May/June 2022

ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)

Cor et Vasa

SUPPLEMENTUM 2

Editoři: Miloš Tábořský, Tomáš Kára

**Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti
pro kardiostimulaci a srdeční resynchronizační léčbu 2021**

**Fyziologie léčby levostrannými mechanickými
srdečními podporami s kontinuálním tokem**

Vydáno u příležitosti XXX. výročního sjezdu České kardiologické společnosti

Cor et Vasa

S PŘÍLOHOU Kardio

Časopis České kardiologické společnosti a České společnosti kardiologické chirurgie *Cor et Vasa* vychází šestkrát ročně a pokrývá všechny aspekty kardiologie, angiologie, kardiologické chirurgie, kardiologického zobrazování, pediatrie kardiologie, hypertenze, kardiologické prevence a některé z aspektů intervenční radiologie.

Obsahuje úvodníky, původní sdělení, přehledové články i krátká sdělení z klinické a experimentální kardiologie. Počínaje rokem 2012 jsou v *Cor et Vasa* publikovány také souhrny (5 000 slov) z doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti, připravené předními českými odborníky.

Příloha *Cor et Vasa Kardio* přináší recenze knih, abstrakta z vybraných kongresů, zprávy z kongresů a konferencí, voleb a diskusí, polemiky, komentáře, informace z České kardiologické společnosti, České společnosti kardiologické chirurgie a Evropské kardiologické společnosti i aktuální mezinárodní zprávy a témata.

Příspěvky jsou publikovány v češtině, slovenštině nebo v angličtině.

Časopis vychází ve dvou verzích se stejným obsahem: online a tištěné verzi. *Cor et Vasa* je dostupná v plném rozsahu také na webu ČKS.

Cor et Vasa je citována v databázích EMBASE, Scopus, Bibliographia medica Čechoslovaca, ESC Search Engine, Emerging Sources Citation Index společnosti Thomson and Reuters a Web of Science.

Příspěvky do časopisů zpracované podle pokynů autorům zasílejte prosím prostřednictvím systému ACTAVIA – vstup do něj je na adrese: <http://actavia.e-coreetvasa.cz/>. Příspěvky do *Kardio* můžete zasílat také na adresu vedoucího redaktora nebo odpovědné redaktorky.

Žádný z materiálů publikovaných v časopise *Cor et Vasa* nesmí být jakkoli kopírován nebo rozmnožován za účelem dalšího šíření bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv. Pořizovat a rozesílat kopie obsahu tohoto časopisu nebo jeho částí je oprávněna pouze redakce.

Vydavatel neodpovídá za údaje a názory uvedené autory v jednotlivých příspěvcích ani za faktickou a jazykovou stránku inzerce.

Adresa pro korespondenci s vedoucím redaktorem časopisu *Cor et Vasa*
Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC (vedoucí redaktor)
II. interní klinika kardiologie a angiologie,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika
E-mail: Aschermann@seznam.cz

Vychází 6x ročně (3 suplementa)
Povoleno Ministerstvem kultury ČR E 18519.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2022, ČKS.

Vydavatel

Česká kardiologická společnost, z. s.
Netroufalky 6b, 625 00 Brno

Předseda

Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA

Odpovědná redaktorka

Mgr. Klára Procházková
Tel.: +420 607 932 545
E-mail: ProchazkovaKlara@email.cz

Inzerce

Bc. Denisa Ebelová
Tel.: +420 725 777 880
E-mail: ebelova@kardio-cz.cz

Distribuce, předplatné

Časopis je dostupný zdarma online všem členům ČKS a ČSKVCH na webových stránkách společnosti (přihlášení cestou osobního účtu). Distribuce vydaných čísel bude zajištěna cestou mailingu všem členům společnosti.

Pro členy ČKS je roční předplatné tištěného časopisu 600 Kč, pro nečleny ČKS 1 000 Kč, v případě zájmu kontaktujte prosím paní Bc. Denisu Ebelovou: ebelova@kardio-cz.cz

Vydavatel neručí za kvalitu a účinnost jakéhokoli výrobku nebo služby nabízených v reklamě nebo jiném materiálu komerční povahy.

Pre-press

Studio Franklin Praha
E-mail: franklin@franklin.cz

Tisk

Tiskárna Knopp s.r.o.
Nové Město nad Metují

Cor et Vasa

WITH SUPPLEMENT **Kardio**

Cor et Vasa, the journal of the Czech Society of Cardiology and Czech Society for Cardiovascular Surgery, publishes 6 times a year and covers all aspects cardiology, angiology, cardiovascular surgery, cardiovascular imaging, pediatric cardiology, hypertension, cardiovascular prevention and some aspects of interventional radiology.

It features editorial, original articles, review articles, as well as short communications from clinical and experimental cardiology. Beginning 2012, *Cor et Vasa* has also been publishing summaries (5 000 words) of the European Society of Cardiology guidelines, developed by leading Czech experts in the field.

Its supplement, *Cor et Vasa Kardio* offers book reviews, abstracts from elected congresses and conferences, elections and discussions, polemics, commentaries, information from the Czech Society of Cardiology, Czech Society of Cardiovascular Surgery and European Society of Cardiology as well as topical international news items.

Contributions appear in the Czech, Slovak or English language.

The journal publishes in two version with identical contents: online and printed versions. Fulltext *Cor et Vasa* is also available at the Czech Society of Cardiology website.

Cor et Vasa is indexed in the EMBASE, Scopus, Bibliographia medica Čechoslovaca, ESC Search Engine databases, Emerging Sources Citation Index, the indexing database of Thomson and Reuters, and Web of Science.

Please submit your contributions formatted as per Instructions to Authors through the ACTAVIA editorial system to be entered at <http://actavia.e-corevasa.cz/>. Contributions to *Kardio* can also be submitted to Editor-in-Chief or Managing Editor.

None of the materials published in *Cor et Vasa* may be copied or reproduced in any form or by any means for the purpose of their dissemination without the written permission of the copyright holder. It is the sole responsibility of the Editorial Office to make and distribute copies of the content of this journal or parts thereof.

The Publisher cannot be hold responsible for data or opinions presented by authors in their individual contributions or the factual and linguistic aspects of advertising material.

Address for correspondence with the Editor-in-Chief of *Cor et Vasa*
Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC (Editor-in-Chief)
2nd Department of Internal Medicine – Cardiology and Angiology
School of Medicine I, Charles University and General University Hospital
U Nemocnice 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic
E-mail: Aschermann@seznam.cz

Published 6 times a year (3 supplements)
Permission E 18519 granted by the Ministry of Culture of the Czech Republic.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2022, ČKS.

Publisher

Česká kardiologická společnost, z. s.
Netroufalky 6b, 625 00 Brno

President

Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA

Managing Editor

Mgr. Klára Procházková
Tel.: +420 607 932 545
E-mail: ProchazkovaKlara@email.cz

Advertising information

Bc. Denisa Ebelová
Tel.: +420 725 777 880
E-mail: ebelova@kardio-cz.cz

Distribution, subscription

The journal is available online free of charge to all members of the Czech Society of Cardiology and Czech Society for Cardiovascular Surgery on the societies' websites (log-in through your personal account).

Published issues will be distributed to all society members through regular mail.

The annual subscription rate of the printed journal for the Czech Society of Cardiology members is 600 CZK, for non-members 1,000 CZK; for further information, please contact Mrs Bc. Denisa Ebelová at ebelova@kardio-cz.cz.

The Publisher does not assume responsibility for the quality and efficacy of any product or service offered in advertisements or any other material of commercial nature.

Pre-press

Studio Franklin Praha
E-mail: franklin@franklin.cz

Print

Tiskárna Knopp s.r.o.
Nové Město nad Metují

Cor et Vasa

EDITOR-IN-CHIEF

Michael Aschermann, 2nd Department of Internal Medicine – Cardiology and Angiology, School of Medicine I, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic, e-mail: mascher@vfn.cz

DEPUTY EDITORS

Petr Widimský, Cardiocenter, Charles University Hospital “Royal Vineyards”, Prague, Czech Republic, e-mail: petr.widimsky@fnkv.cz

Jiří Vitovec, 1st Department of Internal Medicine – Cardioangiology, School of Medicine, Masaryk University and St. Anne’s University Hospital, Brno, Czech Republic, e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

ASSOCIATE EDITORS

Jozef Bartunek, Aalst, Belgium
Vladimír Džavík, Toronto, Canada
Jan Filipovský, Plzeň, Czech Republic
Petr Kala, Brno, Czech Republic

Hana Rosolová, Plzeň, Czech Republic
Miloš Táborský, Olomouc, Czech Republic
Michal Tendera, Katowice, Poland
Josef Veselka, Prague, Czech Republic

SENIOR EDITORS (EMERITUS)

Vladimír Staněk, Prague, Czech Republic

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Francisco Avilés , Madrid, Spain	Ivan Málek , Prague, Czech Republic
Andreas Baumbach , Bristol, UK	Marek Malik , London, UK
Jan Bělohávek , Prague, Czech Republic	Fina Mauri , Badalona, Spain
Marek Bělohávek , Scottsdale, Arizona, USA	Vojtěch Melenovský , Prague, Czech Republic
Marian Branny , Třinec, Czech Republic	Béla Merkely , Budapest, Hungary
Miroslav Brtko , Hradec Králové, Czech Republic	Davor Miličić , Zagreb, Croatia
Andrzej Budaj , Warsaw, Poland	Zuzana Mořovská , Prague, Czech Republic
Renata Cífková , Prague, Czech Republic	Petr Němec , Brno, Czech Republic
Marc Claeys , Edgem, Belgium	Petr Neužil , Prague, Czech Republic
Peter Clemmensen , Copenhagen, Denmark	Petros Nihoyanopoulos , London, UK
Robert Čihák , Prague, Czech Republic	Marko Noč , Ljubljana, Slovenia
Menko-Jan de Boer , Nijmegen, Netherlands	Bohuslav Ošťádal , Prague, Czech Republic
Raffaele De Caterina , Chieti, Italy	Burkert M. Pieske , Graz, Austria
Mark DeBelder , Middlesbrough, UK	Rudolf Poledne , Prague, Czech Republic
Dan Deleanu , Bucharest, Romania	Radek Pudil , Hradec Králové, Czech Republic
Germano Di Sciascio , Rome, Italy	Martin Riedel , Munich, Germany
Kenneth Dickstein , Stavanger, Norway	Richard Rokyta , Plzeň, Czech Republic
Maria Dorobanțu , Bucharest, Romania	Jana Rubáčková Popelová , Prague, Czech Republic
Andrejs Erglis , Riga, Latvia	Manel Sabaté , Barcelona, Spain
Cetin Erol , Ankara, Turkey	Vedat Sansoy , Istanbul, Turkey
Martin Fiala , Třinec, Czech Republic	Udo Sechtem , Stuttgart, Germany
Gerasimos Filippatos , Athens, Greece	Tomasz Siminiak , Poznan, Poland
Anselm Gitt , Ludwigshafen, Germany	Hana Skalická , Prague, Czech Republic
Robert Giugliano , Boston, Massachusetts, USA	Zdeněk Slavík , London, UK
Eva Goncalvesová , Bratislava, Slovakia	Otto Armin Smiseth , Oslo, Norway
Pavel Gregor , Prague, Czech Republic	Ewa Swahn , Linköping, Sweden
Vladimir Grigorov , Johannesburg, South Africa	Iveta Šimková , Bratislava, Slovakia
Cindy Grines , Detroit, Michigan, USA	Jindřich Špinar , Brno, Czech Republic
Juha Hartikainen , Kuopio, Finland	Lenka Špinarová , Brno, Czech Republic
Christian Hassager , Copenhagen, Denmark	Gabriel Tatu-Chițoiu , Bucharest, Romania
Jaromír Hradec , Prague, Czech Republic	Adam Torbicki , Otwock, Poland
Kurt Huber , Vienna, Austria	František Toušek , České Budějovice, Czech Republic
Jan Janoušek , Prague, Czech Republic	Marco Tubaro , Rome, Italy
Pavel Jansa , Prague, Czech Republic	Jean-Luc Vachiery , Brussels, Belgium
Sanjit Jolly , Hamilton, Canada	Frans van de Werf , Leuven, Belgium
Gabriel Kamenský , Bratislava, Slovakia	Tomáš Vaněk , Prague, Czech Republic
Adnan Kastrati , Munich, Germany	Jolanta Vaskelyte , Kaunas, Lithuania
Josef Kautzner , Prague, Czech Republic	George Vetrovec , Richmond, Virginia, USA
Peter Kearney , Cork, Ireland	Jan Vojáček , Hradec Králové, Czech Republic
Miran Kenda , Ljubljana, Slovenia	Franz Weidinger , Vienna, Austria
Robert Gabor Kiss , Budapest, Hungary	Stephen Wheatcroft , Leeds, UK
Antoine Lafont , Paris, France	Dan Wichterle , Prague, Czech Republic
Basil Lewis , Haifa, Israel	Jiří Widimský Jr. , Prague, Czech Republic
Aleš Linhart , Prague, Czech Republic	Adam Witkowski , Warsaw, Poland
Hana Linková , Prague, Czech Republic	Michael Želízko , Prague, Czech Republic
Felix Mahfoud , Homburg, Germany	

Obsah | Contents

Svazek | Volume 64

Supplementum 2

Doporučené postupy ESC pro kardiostimulaci
a srdeční resynchronizační terapii: aktualizace 2021.

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

M. Táborický, J. Kautzner, M. Fedorco, K. Čurila, H. Wünschová,

J. Pyszek, M. Novák, M. Kozák, M. Válek, R. Polášek, P. Keprt,

M. Kubíčková, J. Plášek, V. Gloger, A. Bulava, V. Vančura,

T. Skála, P. Pařízek, J. Daněk 7

Fyziologie léčby levostrannými mechanickými srdečními
podporami s kontinuálním tokem.

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

T. Kára, M. Aschermann 89

SEZNAM INZERENTŮ



Cardiomedical, s.r.o.,
Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1
<https://www.cardiomedical.cz/>



CARDION s.r.o.,
Rybnická 136, 634 00 Brno
<https://www.cardion.cz/>



INLAB Medical s.r.o.,
Karmelitská 379/18, 118 00 Praha 1
www.inlab.cz



SAFE FOLLOW-UP REDUCTION
FDA & CE approved*

EARLY DETECTION
FDA & CE approved*

MORTALITY REDUCTION
CE approved*

BIOTRONIK Home Monitoring®

Continuity of Care

Díky technologii BIOTRONIK Home Monitoring je o pacienty s implantáty upravujícími srdeční rytmus nepřetržitě postaráno bez ohledu na to, kde se právě nachází.

Automatický přenos aktuálních patientských dat umožňuje včas identifikovat klinické změny a flexibilně upravit intervaly návštěv lékaře podle individuálních potřeb pacienta.



Událost u pacienta
s implantátem



Pacientská jednotka
Cardio Messenger



Mobilní bezdrátová
sít



Platforma
Home Monitoring



Klinické rozhodnutí
lékaře

www.biotronik.com

* Detailní popis je uveden v návodu k použití pro servisní středisko služby Home Monitoring.



BIOTRONIK
excellence for life

Doporučené postupy ESC pro kardiostimulaci a srdeční resynchronizační terapii: aktualizace 2021.

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy.

Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

**Miloš Tábořský^a, Josef Kautzner^b, Marián Fedorco^a, Karol Čurila^c,
Hanka Wünschová^b, Jan Pyszko^a, Miroslav Novák^d, Milan Kozák^e,
Martin Válek^f, Rostislav Polášek^g, Patrik Kepř^a, Milena Kubíčková^h,
Jiří Plášek^{ch}, Vít Glogerⁱ, Alan Bulava^j, Vlastimil Vančura^k, Tomáš Skála^a,
Petr Pařízek^l, Josef Daněk^m**

^a I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^b Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^c Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

^d I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

^e Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno

^f II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^g Kardiovaskulární centrum, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec

^h Kardiologická klinika, Fakulta zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní, a. s., a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z., Ústí nad Labem

^{ch} Interní a kardiologická klinika, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

ⁱ Kardiologické oddělení, Krajská nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně, Zlín

^j Kardiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s., České Budějovice a Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích, České Budějovice

^k Kardiologická klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

^l I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^m Kardiologické oddělení, Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice, Praha

**Autoři originálního textu European Society of Cardiology (ESC):¹
Michael Glikson, Jens Cosedis Nielsen jménem pracovní skupiny
the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy
Evropské kardiologické společnosti (ESC).**

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 12. 3. 2022

Přijat: 12. 3. 2022

Dostupný online: 21. 3. 2022

SOUHRN

Kapitola je detailním překladem aktuálně publikovaných doporučení Evropské kardiologické společnosti pro trvalou kardiostimulaci a srdeční resynchronizační terapii z roku 2021. Přináší modifikovanou klasifikaci bradyarytmií s indikací kardiostimulace, klade důraz na precizní diagnostiku ve vztahu k symptomatologii pacienta. Kromě klasických technik se nově objevuje problematika stimulace z oblasti převodního systému srdečního, která může být jistou alternativou srdeční resynchronizační terapie. Zcela nová je také problematika stimulace u pacientů, kteří podstupují katetrizační náhradu aortální chlopně. Indikace jsou precizovány, preventivní kardiostimulace u pacientů s raménkovou bloádou před výkonem není dnes již indikována. Je probrána bezelektrodová stimulace s realistickým pohledem na indikace. Přínosem pro klinickou praxi je oddíl věnující se indikacím stimulace ve specifických klinických scénářích – vrozené srdeční vady, gravidita, pooperační bradykardie aj.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Miloš Tábořský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.024

Klíčová slova:

bradykardie, dočasná stimulace, doporučené postupy (guidelines), fibrilace síní, indikace ke stimulaci, kardiostimulace, kardiostimulátor, komplikace, srdeční resynchronizační terapie, srdeční selhání, stimulace jiných (alternativních) míst, stimulace převodního systému, stimulace při TAVI, synkopa

Keywords:

alternate site pacing, atrial fibrillation, bradycardia, cardiac pacing, cardiac resynchronization therapy, complications, conduction system pacing, guidelines, heart failure, pacemaker, pacing indications, pacing in TAVI, syncope, temporary pacing

ABSTRACT

The chapter is a detailed translation of the updated, 2021 European Society of Cardiology guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. It presents a modified classification of bradyarrhythmias considered for cardiac pacing and highlights the importance of precision diagnosis based on the patient's symptomatology. In addition to conventional techniques, the updated version includes, as a novelty, the issue of conduction system pacing as an alternative to cardiac resynchronization therapy. A completely new subsection covers the topic of pacing in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. The indications are clearly specified, with preventive pacing in patients developing bundle branch block no longer recommended. Yet another new concept incorporated into the update is leadless pacing in the "real-world" setting. A section that clinicians will find most useful examines indications for pacing in specific clinical scenarios such as congenital heart disease, pregnancy, postoperative bradycardias, and so on.

© 2022 European Society of Cardiology. All rights reserved. Published by the Czech Society of Cardiology. For permissions: please e-mail: guidelines@escardio.org

Obsah

1 Úvod	10
1.1 Epidemiologie	10
1.2 Přirozený průběh onemocnění bez léčby	10
1.3 Patofyziologie a klasifikace bradyarytmií, u nichž se zvažuje léčba trvalou kardiostimulací	11
1.4 Typy a režimy stimulace: obecný popis	11
1.4.1 Endokardiální stimulace	11
1.4.2 Epikardiální stimulace	12
1.4.3 Srdeční resynchronizační léčba (endo- a/nebo epikardiální)	12
1.4.4 Alternativní metody (stimulace převodního systému srdečního, bezelektrodová stimulace)	12
1.4.4.1 Stimulace převodního systému srdečního	12
1.4.4.2 Bezelektrodová stimulace	12
1.4.5 Režimy stimulace	12
1.4.6 Kardiostimulace s proměnnou frekvencí	12
1.5 Rozdíly mezi pohlavími	12
2 Vyšetření pacienta s podezřením na bradykardii, případně s prokázanou bradykardií nebo s postižením převodního systému srdečního	12
2.1 Anamnéza a fyzikální vyšetření	12
2.2 Elektrokardiogram	14
2.3 Neinvazivní vyšetření	15
2.3.1 Ambulantní monitorování EKG	15
2.3.2 Zátěžové vyšetření	15
2.3.3 Zobrazovací metody	16
2.3.4 Laboratorní vyšetření	16
2.3.5 Genetické vyšetření	16
2.3.6 Vyšetření spánku	17
2.3.7 Test na nakloněné rovině	17
2.4 Implantabilní monitory	17
2.5 Elektrofyzilogické vyšetření	18
3 Kardiostimulace pro bradykardii a postižení převodního systému srdečního	18
3.1 Stimulace pro dysfunkci sinusového uzlu	18
3.1.1 Indikace ke stimulaci	18
3.1.1.1 Dysfunkce sinusového uzlu	18

3.1.1.2 Bradykardicko-tachykardická forma dysfunkce sinusového uzlu	20
3.1.2 Volba režimu stimulace a algoritmu	20
3.2 Kardiostimulace při síňokomorové bloádě	22
3.2.1 Indikace ke stimulaci	22
3.2.1.1 Atrioventrikulární blokáda prvního stupně	22
3.2.1.2 Atrioventrikulární blokáda druhého stupně typu Mobitz I (nebo Wenckebach)	22
3.2.1.3 Atrioventrikulární blokáda druhého stupně typu Mobitz II, 2 : 1 a pokročilá atrioventrikulární blokáda (někdy označovaná jako atrioventrikulární blokáda vysokého stupně s poměrem P : QRS 3 : 1 nebo vyšším), atrioventrikulární blokáda třetího stupně	23
3.2.1.4 Paroxysmální atrioventrikulární blokáda	23
3.2.2 Volba režimu stimulace a algoritmu	23
3.2.2.1 Dvoudutinová versus komorová stimulace	23
3.2.2.2 Atrioventrikulární blokáda v případě trvalé fibrilace síní	23
3.3 Stimulace pro poruchy převodu impulsů bez atrioventrikulární blokády	24
3.3.1 Indikace ke stimulaci	24
3.3.1.1 Blokáda Tawarova raménka a neobjasněná synkopa	24
3.3.1.2 Blokáda Tawarova raménka, neobjasněná synkopa a abnormální výsledek elektrofyzilogického vyšetření	24
3.3.1.3 Alternující blokáda Tawarova raménka	25
3.3.1.4 Blokáda Tawarova raménka bez symptomů	25
3.3.1.5 Pacienti s neuromuskulárními onemocněními	25
3.3.2 Volba režimu stimulace a algoritmu	26
3.4 Stimulace při reflexní synkopě	26

3.4.1 Indikace ke stimulaci	26	6.4.2 Vrozená atrioventrikulární blokáda	45
3.4.2 Volba režimu stimulace a algoritmu	28	6.4.2.1 Indikace k implantaci kardiostimulátoru	45
3.5 Stimulace pro (neprokázané) podezření na bradykardii	28	6.4.3 Pooperační atrioventrikulární blokáda	46
3.5.1 Recidivující nediagnostikovaná synkopa	28	6.4.3.1 Indikace k implantaci kardiostimulátoru	46
3.5.2 Opakované pády	29	6.4.4 Srdeční resynchronizace	46
4 Srdeční resynchronizační terapie	29	6.5 Stimulace u hypertrofické kardiomyopatie	46
4.1 Epidemiologie, prognóza a patofyziologie srdečního selhání vhodného pro srdeční resynchronizační terapii biventrikulární stimulací	29	6.5.1 Bradyarytmie	46
4.2 Indikace k srdeční resynchronizační terapii: pacienti se sinusovým rytmem	29	6.5.2 Stimulace v léčbě obstrukce výtokového traktu levé komory	46
4.3 Pacienti s fibrilací síní	31	6.5.3 Implantace kardiostimulátoru po septální myektomii a alkoholové septální ablaci	46
4.3.1 Pacienti s fibrilací síní a srdečním selháním, kteří jsou kandidáty srdeční resynchronizační léčby	31	6.5.4 Srdeční resynchronizační terapie u terminální fáze hypertrofické kardiomyopatie	46
4.3.2 Pacienti s neupravenou srdeční frekvencí, kteří jsou kandidáty ablace atrioventrikulární junkce (bez ohledu na šířku QRS)	32	6.6 Stimulace při vzácných onemocněních	47
4.3.3 Rýsující se nové možnosti SRL: úloha stimulace převodního systému	32	6.6.1 Syndrom dlouhého intervalu QT	47
4.4 Pacienti s klasickým kardiostimulátorem nebo s implantabilním kardioverterem-defibrilátorem, kteří potřebují převedení (upgrade) na srdeční resynchronizační terapii	34	6.6.2 Neuromuskulární onemocnění	47
4.5 Stimulace u pacientů se sníženou ejekční frakcí levé komory a klasickou indikací k antibradykardické stimulaci	34	6.6.3 Dilatační kardiomyopatie při mutaci v genu pro lamin A/C	47
4.6 Přínos přidání implantabilního kardioverteru-defibrilátoru u pacientů s indikacemi k srdeční resynchronizační terapii	35	6.6.4 Mitochondriální cytopatie	48
4.7 Faktory ovlivňující účinnost srdeční resynchronizační terapie: úloha zobrazovacích metod	36	6.6.5 Infiltrativní a metabolická onemocnění	48
5 Alternativní strategie a místa stimulace	37	6.6.6 Zánětlivé onemocnění	48
5.1 Stimulace septa	37	6.6.6.1 Sarkoidóza	49
5.2 Stimulace z oblasti srdečního převodního systému	37	6.7 Kardiostimulace v těhotenství	49
5.2.1 Implantace a sledování	37	7 Zvláštní okolnosti při implantaci přístrojů a perioperační péče	49
5.2.2 Indikace	39	7.1 Obecné poznámky	49
5.2.2.1 Stimulace pro bradykardii	39	7.2 Antibiotická profylaxe	49
5.2.2.2 Strategie „pace and ablate“	39	7.3 Operační prostředí a asepse kůže	49
5.2.2.3 Úloha v srdeční resynchronizační terapii	39	7.4 Vedení antikoagulační léčby	50
5.3 Stimulace oblasti levého Tawarova raménka	40	7.5 Žilní přístup	50
5.4 Bezelektrodová stimulace	40	7.6 Použití elektrody s aktivní vs. pasivní fixací	51
6 Indikace ke stimulaci při zvláštních onemocněních a postiženích	41	7.7 Umístění elektrody	51
6.1 Stimulace při akutním infarktu myokardu	41	7.8 Kapsa přístroje	52
6.2 Stimulace po kardiochirurgickém výkonu a transplantaci srdce	42	8 Komplikace kardiostimulace a srdeční resynchronizační terapie	52
6.2.1 Stimulace po koronárním bypassu a chlopenních operacích	42	8.1 Komplikace obecně	52
6.2.2 Stimulace po transplantaci srdce	42	8.2 Specifické komplikace	53
6.2.3 Stimulace po operaci na trojcípé chlopni	42	8.2.1 Komplikace u elektrod	53
6.3 Stimulace po katetrizační implantaci aortální chlopně	43	8.2.2 Hematom	53
6.4 Kardiostimulace a srdeční resynchronizační terapie u městnavého srdečního selhání	45	8.2.3 Infekce	53
6.4.1 Dysfunkce sinusového uzlu a bradykardicko-tachykardický syndrom	45	8.2.4 Interference s funkcí trojcípé chlopně	54
6.4.1.1 Indikace k implantaci kardiostimulátoru	45	8.2.5 Jiné	54
		9 Péče o pacienty obecně	54
		9.1 Vyšetření magnetickou rezonancí u pacientů s implantovanými přístroji	54
		9.2 Radioterapie u pacientů s kardiostimulátorem	57
		9.3 Dočasná stimulace	58
		9.4 Perioperační péče o pacienty s aktivním implantabilním elektronickým přístrojem v kardiologii	58
		9.5 Aktivní implantabilní elektronické přístroje v kardiologii a sport	59
		9.6 Když už stimulace není dále indikována	59
		9.7 Následná pravidelná kontrola přístroje	59
		10 Komplexní péče o pacienta společné rozhodování o kardiostimulaci a srdeční resynchronizační terapii	60
		11 Ukazatele kvality	62
		12 Hlavní sdělení	63

1 Úvod

1.1 Epidemiologie

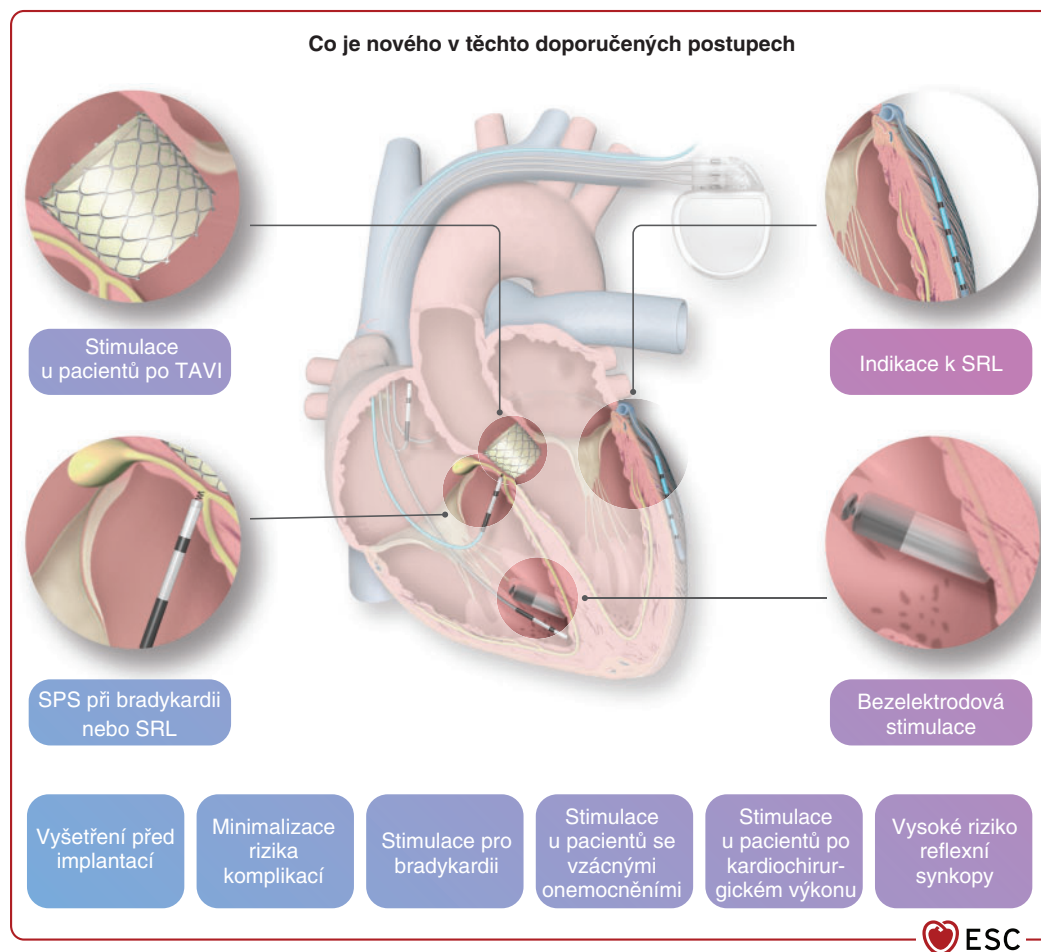
Údaje o prevalenci a incidenci implantace kardiostimulátorů nejsou v řadě zemí známy, nicméně bylo publikováno několik odhadů vycházejících z analýzy velkých observačních studií a databází. V uváděných počtech implantovaných kardiostimulátorů mezi evropskými zeměmi existuje značná variabilita pohybující se v rozmezí od < 25 implantací kardiostimulátorů na milion osob v Ázerbájdžánu, Bosně a Hercegovině a Kyrgyzstánu až po > 1 000 implantací na milion osob ve Francii, Itálii a Švédsku.² Tyto rozdíly mohou být výsledkem nedostatečné, nebo naopak nadměrné léčby pomocí kardiostimulátorů v některých zemích nebo odlišností v sociodemografických charakteristikách a patologických stavech. Díky prodlužující se době přežití a stárnutí populace počty implantovaných kardiostimulátorů trvale rostou.³⁻⁹ Odhadovaný počet pacientů, u nichž se provádí implantace kardiostimulátorů v celosvětovém měřítku, se postupně zvýšil až na roční hodnoty ~1 milion přístrojů.³ Mezi možné projevy srdeční patologie nebo onemocnění nekardiálního původu mohou patřit degenerace převodního srdečního systému a změny v mezibuněčném

převodu impulsů, přitom se s nimi lze nejčastěji setkat u starších jedinců. Většina případů bradykardií vyžadujících použití kardiostimulace se vyskytuje u starších osob, kdy se > 80 % kardiostimulátorů implantuje pacientům ve věku nad 65 let (obr. 1).

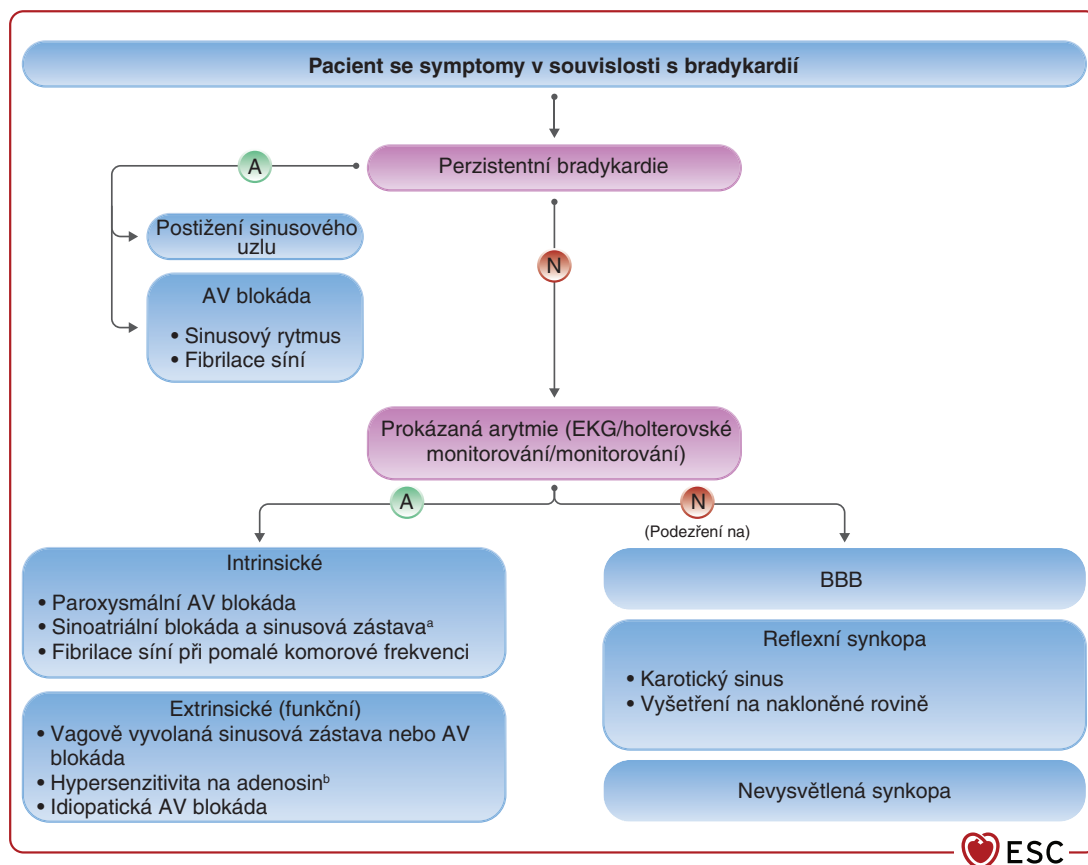
1.2 Přirozený průběh onemocnění bez léčby

Nejčastějšími indikacemi k zahájení trvalé kardiostimulace jsou síňokomorová (atrioventrikulární) blokáda (AVB) vysokého stupně a dysfunkce sinusového uzlu (sinus node dysfunction, SND). Konzervativně léčení (tzn. bez kardiostimulace) pacienti s AVB vysokého stupně vykazují značně horší hodnoty přežití oproti pacientům léčeným kardiostimulací.¹⁰⁻¹³ Naproti tomu SND má nepředvídatelný průběh a nejsou k dispozici žádné důkazy o tom, že by léčba kardiostimulací zlepšovala prognózu.¹⁴⁻¹⁶

Prodloužení doby dožití nicméně není jediným cílem kardiostimulace. Základním kritériem při hodnocení klinického stavu pacienta a jeho prognózy je kvalita života, která nabízí holistický obrázek účinnosti klinické léčby.¹⁷ Publikované studie shodně popisují lepší kvalitu života pacientů s kardiostimulací.¹⁸⁻²³



Obr. 1 – Doporučené postupy ESC z roku 2021 pro kardiostimulaci a SRL přinášejí nová a aktualizovaná doporučení pro tyto způsoby léčby u příslušných patientských populací. SPS – stimulace převodního systému; SRL – srdeční resynchronizační léčba; TAVI – katetrizační implantace aortální chlopně.



Obr. 2 – Klasifikace prokázaných bradyarytmií a podezření na bradyarytmie. AV – atrioventrikulární; BBB – blokáda Tawarova raménka (bundle branch block); EKG – elektrokardiografický.

^a Včetně bradykardicko-tachykardické formy syndromu chorého sinu.

^b Deharo et al.³³

Zdroj: Obrázek upraven z Brignole et al.³⁴

1.3 Patofyziologie a klasifikace bradyarytmií, u nichž se zvažuje léčba trvalou kardiostimulací

Sinusovou bradykardii lze považovat za fyziologickou odpověď na specifické situace, s nimiž se lze setkat například u atletů s pravidelným tréninkem, mladých jedinců a během spánku. U patologických bradyarytmií hraje významnou úlohu jejich základní příčina a podle jejich etiologie je lze zhruba rozdělit na bradykardie s vnitřní (intrinsickou) a vnější (extrinsickou) etiologií. Významné intrinsické příčiny změn ve vysílání elektrických impulsů a jejich šíření převodním systémem představují pokročilý věk a s ním související degenerativní změny. Poruchy přechodu impulsů byly navíc uváděny do spojitosti s genetickými mutacemi (viz kap. 2.3.5); síňová kardiomyopatie²⁴ může představovat konkrétní onemocnění, jež může vést ke vzniku supraventrikulární tachyarytmie, SND a k postižení atrioventrikulárního (AV) uzlu.²⁵

Je třeba od sebe odlišit reverzibilní a nereverzibilní příčiny bradykardie. Mezi možné reverzibilní příčiny bradykardie patří nežádoucí účinky léčiv, infarkt myokardu (IM), expozice toxickým látkám, infekce, chirurgické výkony a rozvrat iontové rovnováhy. Ve studii s 277 pacienty převezanými na oddělení neodkladné péče s bradykardií představovaly rozvrat iontové rovnováhy základní příčinu

ve 4 %, intoxikace v 6 %, akutní IM ve 14 % a nežádoucí účinky léčiv v 21 % případů.²⁶

V případě nereverzibilních patologických příčin pomalé srdeční frekvence hraje při zvažování léčby trvalé bradykardie implantací kardiostimulátoru zásadní úlohu přítomnost a závažnost symptomů. To může představovat problém u pacientů s protichůdně působícími mechanismy vzniku symptomů. Obecně lze kandidáty léčby kardiostimulací zhruba rozdělit do dvou skupin: pacienty s perzistentní bradykardií a pacienty s intermitentní bradykardií (ať již potvrzenou, či nepotvrzenou elektrokardiografickým [EKG] vyšetřením). Perzistentní bradykardie obvykle ukazuje na vnitřní postižení tkáně sinusového uzlu nebo AV převodního systému, zatímco intermitentní bradykardie může být výsledkem dlouhé řady vnitřních a vnějších patologických procesů, jak ukazuje obrázek 2.^{27–32}

1.4 Typy a režimy stimulace: obecný popis

1.4.1 Endokardiální stimulace

Endokardiální kardiostimulátory s elektrodami sestávají z generátoru pulsů běžně umístěného v oblasti hrudníku a z transvenózní elektrody či vodičů implantovaných do myokardu, kde mohou sledovat srdeční aktivitu a v případě potřeby provádět kardiostimulaci. Od zavedení trans-

venózních epikardiálních kardiostimulátorů v 60. letech minulého století došlo k významnému technickému pokroku, který značně zvýšil jejich účinnost a bezpečnost. Obecně je implantace kardiostimulátoru považována za výkon spojený s nízkým rizikem, není nicméně prostá komplikací v souvislosti se samotným chirurgickým výkonem a s (případně chybným) fungováním kardiostimulátoru. Implantace kardiostimulátoru je předmětem nedávno publikovaného konsenzuálního dokumentu Evropské asociace pro srdeční rytmus (European Heart Rhythm Association, EHRA).³⁵

1.4.2 Epikardiální stimulace

Některé klinické scénáře přímo vyžadují implantaci epikardiálního stimulačního systému. Do této skupiny patří pacienti s vrozenými anomáliemi a bez žilního přístupu k srdci nebo se zkratovým prouděním mezi pravou a levou stranou oběhového systému, s recidivující infekcí přístroje, s uzávěrem žil a – dnes nejčastěji – v souvislosti s kardiochirurgickým výkonem na otevřeném srdci. V současnosti se epikardiální vodiče implantují různými (miniinvasivními) torakotomickými nebo torakoskopickými a robotickými metodami.³⁶

1.4.3 Srdeční resynchronizační léčba (endo- a/nebo epikardiální)

Srdeční dyssynchronie vzniká v důsledku rozdílného načasování elektrické a mechanické aktivace srdečních komor, které může snížit účinnost srdeční funkce. Srdeční resynchronizační léčba (SRL) zajišťuje biventrikulární stimulaci s cílem odstranit elektromechanickou dyssynchronii a zvýšit srdeční výdej.³⁷ V řadě studií byl prokázán významný přínos SRL z hlediska snížení morbiditu i mortality u specifických skupin pacientů se sníženou ejekční frakcí levé komory (EF LK).^{38–41}

1.4.4 Alternativní metody (stimulace převodního systému srdečního, bezelektroodová stimulace)

1.4.4.1 Stimulace převodního systému srdečního

Ve srovnání se stimulací pravé komory představuje stimulace převodního systému fyziologičtější souběžnou elektrickou aktivaci srdečních komor cestou Hisova–Purkyňova systému. Stimulace převodního systému (SPS) dokáže obnovit převod impulsů u podskupiny pacientů s AVB vysokého stupně a zmenšit šířku komplexu QRS u některých pacientů s bloádou levého Tawarova raménka (left bundle branch block, LBBB) nebo s bloádou pravého Tawarova raménka (right bundle branch block, RBBB).^{42–45} Probíhají další studie s cílem zjistit, zda SPS má větší klinický přínos než SRL nebo stimulace pravé komory (PK). Navíc je stimulace oblasti levého raménka předmětem výzkumu jako možný způsob stimulace u pacientů s postižením převodního systému srdečního příliš daleko pro SPS (viz kap. 5.3).

1.4.4.2 Bezelektroodová stimulace

V klinické praxi se již objevily miniaturní intrakardiální bezelektroodové kardiostimulátory. Tyto přístroje se zavádějí perkutánně femorální žilou a implantují přímo do stěny PK pomocí speciálních zaváděcích katétrů. Ukázalo se, že bezelektroodové kardiostimulátory první generace

zajišťují účinnou léčbu formou jednodutinové kardiostimulace.^{46–51} I když se jedná o slibnou techniku, jistým omezením zůstávají možné potíže s explantací bezelektroodového kardiostimulátoru na konci jeho životnosti. Dosud nejsou k dispozici žádné údaje z randomizovaných kontrolovaných studií srovnávajících klinické výsledky kardiostimulace bezelektroodovými přístroji versus jednodutinovými transvenózními přístroji.

1.4.5 Režimy stimulace

Technický pokrok v oblasti kardiostimulace vedl ke vzniku dlouhé řady možností stimulace. Kardiostimulátory dokážou snímat vlastní elektrickou aktivitu srdce a obnovit jeho frekvenci i AV sekvenci aktivace srdce. Volba optimálního režimu kardiostimulace při poruchách převodu impulsů závisí hlavně na základním onemocnění, dopadu kardiostimulace na morbiditu a možném nežádoucím účinku zvoleného režimu kardiostimulace. Volba režimů kardiostimulace v konkrétních situacích je tématem kapitoly 3.

1.4.6 Kardiostimulace s proměnnou frekvencí

Sinusový uzel mění během různých druhů a míry zátěže (tzn. fyzické zátěže, emocí, změny polohy a horečky) srdeční frekvenci úměrně k metabolickým potřebám. Úkolem kardiostimulátorů s proměnnou frekvencí je zajistit odpovídající kompenzační srdeční frekvenci během emocionální nebo fyzické aktivity snímáním pohybu těla / zrychlováním pohybu, měřením dechové frekvence za minutu, intrakardiální impedance nebo jiných zástupných parametrů fyzické a psychické zátěže a jejich použití je indikováno v případech chronotropní inkompetence.^{52–58} U vybraných pacientů lze použít přístroj s duálním snímáním srdeční aktivity a s proměnnou frekvencí.

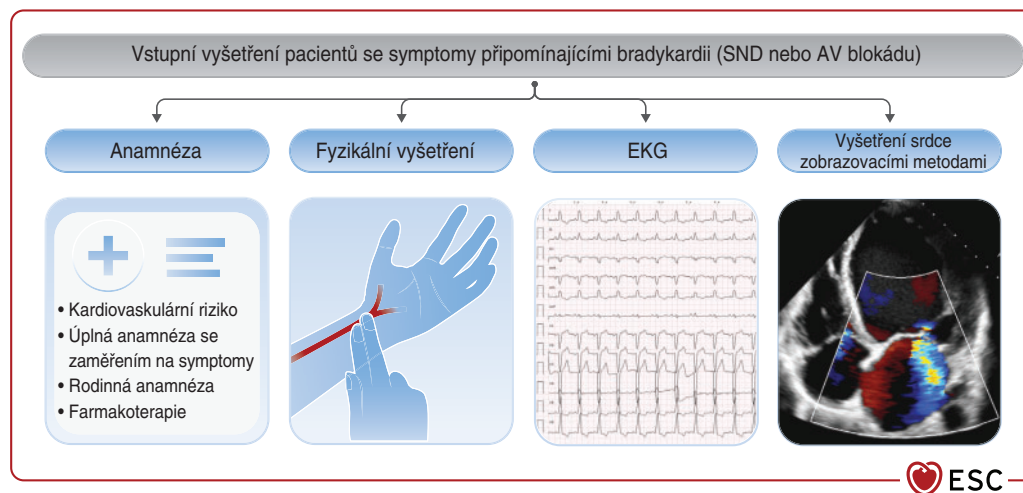
1.5 Rozdíly mezi pohlavími

Indikace ke stimulaci a incidence komplikací se mezi muži a ženami liší. U mužů se primární implantace kardiostimulátoru indikuje častěji pro AVB a méně často pro SND a fibrilaci síní (FS) s bradykardií.^{61,62} U žen je incidence nežádoucích účinků v souvislosti s chirurgickým výkonem po korekci vzhledem k věku a typu přístroje statisticky významně vyšší. Na vyšší incidenci se podílejí hlavně pneumotorax, perikardiální výpotek a hematomy v oblasti kapsy.^{61,62} Mezi možná vysvětlení této skutečnosti patří menší tělesná konstituce žen i anatomické rozdíly, jako jsou menší průsvit žil a velikost PK.

2 Vyšetření pacienta s podezřením na bradykardii, případně s prokázanou bradykardií nebo s postižením převodního systému srdečního

2.1 Anamnéza a fyzikální vyšetření

Při vyšetřování pacientů s podezřením na bradykardii nebo s prokázanou bradykardií je naprosto nezbytné důkladně odebrat anamnézu a provést fyzikální vyšetření (obr. 3). Současné doporučené postupy zdůrazňují význam anamnézy a fyzikálního vyšetření při vstupním



Obr. 3 – Počáteční vyšetření pacientů se symptomy připomínajícími bradykardií. AVB – atrioventrikulární blokáda; EKG – elektrokardiogram; SND – dysfunkce sinusového uzlu (sinus node dysfunction).

vyšetření s pacientem, zvláště kvůli vyhledávání jedinců se strukturálním poškozením srdce.^{63,64}

Úplná anamnéza zahrnuje rodinnou anamnézu, komplexní stanovení kardiovaskulárního rizika a seznámení se s onemocněními, která pacient prodělal v poslední době, ale i dříve, jež by mohla být příčinou bradykardie. Anamnéza se musí zaměřit na frekvenci, závažnost a délku přítomnosti symptomů, které by mohly připomínat bradykardií nebo poškození převodního systému srdečního. Je nutno prozkoumat vztah symptomů k fyzické aktivitě, emocionálnímu vypětí, změnám polohy, farmakoterapii (tabulka 1) a k typickým spouštěčům (např. močení, defekace, kašel, dlouhodobější stání a holení), stejně jako k tepové frekvenci, pokud se měří během epizody bradykardie.

Tabulka 1 – Léčiva, která mohou vyvolat bradykardií nebo poruchy převodu impulsů

	Sinusová bradykardie	AVB
Beta-blokátory	+	+
Antihypertenziva		
Non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů	+	+
Methylidopa	+	–
Clonidin		
Antiarytmika		
Amiodaron	+	+
Dronedaron	+	+
Sotalol	+	+
Flecainid	+	+
Propafenon	+	+
Procainamid	–	+
Disopyramid	+	+
Adenosin	+	+
Digoxin	+	+
Ivabradin	+	–

	Sinusová bradykardie	AVB
Psychoaktivní a neuroaktivní látky		
Donepezil	+	+
Lithium	+	+
Opioidní analgetika	+	–
Fenothiazin	+	+
Fenytoin	+	+
Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	–	+
Tricyklická antidepresiva	–	+
Carbamazepin	+	+
Jiné		
Svalová relaxancia	+	–
Konopí	+	–
Propofol	+	–
Ticagrelor	+	+
Kortikosteroidy ve vysokých dávkách	+	–
Chlorochin	–	+
Antagonisté H ₂	+	+
Inhibitory protonové pumpy	+	–
Chemoterapie		
Oxid arsenitý	+	+
Bortezomib	+	+
Capecitabin	+	–
Cisplatina	+	–
Cyklofosfamid	+	+
Doxorubicin	+	–
Epirubicin	+	–
5-fluorouracil	+	+
Ifosfamid	+	–
Interleukin-2	+	–
Methotrexát	+	–

Pokračování na další straně

Tabulka 1 – Pokračování

	Sinusová bradykardie	AVB
Mitoxantron	+	+
Paclitaxel	+	–
Rituximab	+	+
Thalidomid	+	+
Anthracyclin	–	+
Taxan	–	+

AVB – atrioventrikulární blokáda.

Rodinná anamnéza může být obzvláště významná u mladých pacientů s progredujícím postižením srdečního převodního systému buď izolovaně, nebo ve spojení s kardiomyopatiemi a/nebo s myopatiemi.^{65,66}

Při fyzikálním vyšetření je třeba se zaměřit na projevy bradykardie a známky základního strukturálního onemocnění srdce nebo systémové poruchy (tabulka 2).

Tabulka 2 – Vnitřní (intrinsické) a vnější (extrinsické) příčiny bradykardie

	Sinusová bradykardie	Poruchy funkce AVJ
Intrinsické		
Idiopatické (stárnutí, degenerativní)	+	+
Infarkt/ischemie	+	+
Kardiomyopatie	+	+
Genetické poruchy	+	+
Infiltrativní onemocnění		
Sarkoidóza	+	+
Amyloidóza	+	+
Hematochromatóza	+	+
Systémová onemocnění pojiva (kolagenózy)		
Revmatoidní artritida	+	+
Sklerodermie	+	+
Systémový lupus erythematosus	+	+
Strádavá onemocnění	+	+
Neuromuskulární onemocnění	+	+
Infekční onemocnění		
Endokarditida (perivalvulární absces)	+	–
Chagasova choroba	+	+
Myokarditida	–	+
Lymeská borelióza	–	+
Záškrt	–	+
Toxoplazmóza	–	+
Vrozené srdeční vady	+	+
Kardi chirurgické výkony		
Aortokoronární bypass	+	+
Operace chlopní (včetně katetrizační náhrady aortální chlopně)	+	+
Operace MAZE	+	–
Transplantace srdce	+	+

	Sinusová bradykardie	Poruchy funkce AVJ
Radioterapie	+	+
Záměrná nebo iatrogenní AVB	–	+
Ablace při sinusové tachykardii	+	–
Extrinsické		
Trénink (sportovní)	+	+
Vagový reflex	+	+
Účinky léčiv	+	+
Idiopatická paroxysmální AVB	–	+
Rozvrat iontové rovnováhy		
Hypokalemie	+	+
Hyperkalemie	+	+
Hyperkalcemie	+	+
Hypermagnezemie	+	+
Metabolické poruchy		
Hypotyreóza	+	+
Anorexie	+	+
Hypoxie	+	+
Acidóza	+	+
Hypotermie	+	+
Neurologické poruchy		
Zvýšený nitrolební tlak	+	+
Nádory v centrálním nervovém systému	+	+
Temporální epilepsie	+	+
Obstrukční spánková apnoe	+	+

AV – atrioventrikulární; AVB – atrioventrikulární blokáda; AVJ – atrioventrikulární junke; SND – dysfunkce sinusového uzlu. Upraveno z Mangrum et al.⁷² a Da Costa et al.^{73a}

Symptomatické pomalé periferní pulsy je nutno potvrdit poslechem srdce nebo EKG vyšetřením, aby se lékař ujistil, že se za bradykardii mylně nepovažují jiné rytmy (např. předčasné komorové stahy).

Poruchy autonomní regulace hrají významnou úlohu v diferenciální diagnostice synkopy nebo presynkopy; ortostatické změny v srdeční frekvenci a krevním tlaku tak mohou být nápomocné při vyšetřování pacientů.

Masáž karotického sinu (carotid sinus massage, CSM) může být užitečná u všech pacientů ve věku ≥ 40 let se symptomy připomínajícími syndrom karotického sinu (carotid sinus syndrome, CSS): synkopu nebo presynkopu vyvolanou těsným límečkem, holením či pootočením hlavy.^{67,68} Diagnostika CSS vyžaduje jak reprodukci spontánních symptomů během CSM, tak klinické charakteristiky spontánní synkopy vyvolané reflexním mechanismem.^{69–71}

2.2 Elektrokardiogram

Spolu s anamnézou a fyzikálním vyšetřením je základní složkou vstupního vyšetření pacientů s prokázanou nebo domnělou bradykardií klidový EKG. Dvanáctisvodový EKG nebo grafický záznam rytmu během symptomatické epizody pomůže stanovit definitivní diagnózu.

Pro jedince, u nichž fyzikální vyšetření naznačí bradykardii, je vhodné k potvrzení rytmu, frekvence, povahy a rozsahu poruchy převodu impulsů natočit dvanáctisvodový EKG. Elektrokardiogram může navíc poskytnout informace o strukturálním poškození srdce nebo o systémovém onemocnění (např. o hypertrofii levé komory, kmitech Q, prodloužení intervalu QT a o nízké voltáži), které u symptomatických pacientů ukazují na nepříznivou prognózu.⁶³

2.3 Neinvazivní vyšetření

Doporučení pro neinvazivní vyšetření

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Po vyloučení stenózy karotické tepny ^c se u pacientů se synkopou neznámé etiologie a odpovídající reflexnímu mechanismu nebo se symptomy v souvislosti s tlakem/manipulací v oblasti karotického sinu doporučuje provést CSM. ^{69–71}	I	B

CSM – masáž karotického sinu.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

^c CSM se nesmí provádět u pacientů po tranzitorní ischemické atace, cévní mozkové příhodě nebo při prokázané stenóze karotické tepny. Před CSM je nutné poslechem vyšetřit karotické tepny. Při zjištění šelestu nad karotickými tepnami je – k vyloučení jejich poškození – nutno karotidy vyšetřit ultrazvukem.

2.3.1 Ambulantní monitorování EKG

Aby bylo možno korelovat poruchy srdečního rytmu se symptomy, vyžaduje intermitentní povaha většiny epizod symptomatické bradykardie na podkladě poškození převodního systému srdečního často dlouhodobější ambulantní monitorování EKG. Toto monitorování umožňuje zjistit přerušení AV převodu impulsů buď primárním onemocněním převodního systému, vagovým nebo neurokardiogenním mechanismem, nebo reflexní AV bloádou.^{73,73a}

Ambulantní monitorování EKG vyhledává poruchy sinusové automaticity, mezi něž patří sinusové pauzy, sinusová bradykardie, bradykardicko-tachykardický syndrom, asystolie po konverzi flutteru síní nebo FS a chronotropní inkompetence.

Různé způsoby ambulantního monitorování EKG byly hodnoceny v nedávno vydaném komplexním expertním konsenzuálním dokumentu.⁷⁴ Volba ambulantního EKG monitorování závisí na častosti a charakteristice symptomů (tabulka 3).

Doporučení pro ambulantní monitorování EKG

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Aby bylo možno korelovat poruchy rytmu se symptomy, doporučuje se pro vyšetření pacientů s podezřením na bradykardii provést ambulantní monitorování EKG. ⁷⁴	I	C

EKG – elektrokardiogram.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

Tabulka 3 – Volba ambulantního elektrokardiografického monitorování v závislosti na častosti symptomů

Častost symptomů	
Denní	24h holterovské EKG nebo telemetrické monitorování v nemocnici
Každých 48–72 h	24–48–72h holterovské EKG monitorování
Každý týden	7denní holterovské EKG monitorování / vnější smyčkový záznamník / vnější záznamník s nalepovací elektrodou
Každý měsíc	vnější smyčkový záznamník / vnější záznamník s nalepovacími elektrodami / ruční záznamník EKG
< 1 za měsíc	IRL

EKG – elektrokardiogram; IRL – implantabilní smyčkový záznamník.

Upraveno z Brignole et al.³⁴

2.3.2 Zátěžové vyšetření

Zátěžové vyšetření může být užitečné u vybraných pacientů s podezřením na bradykardii během zátěže nebo krátce po ní. Symptomy, které se objeví během zátěže, jsou nejspíše kardiálního původu, zatímco symptomy, které vzniknou po zátěži, jsou obvykle vyvolány reflexním mechanismem. Zátěžové vyšetření lze použít při stanovování diagnózy symptomatické chronotropní inkompetence definované jako neschopnost zvýšit srdeční frekvenci úměrně ke zvýšeným metabolickým nárokům fyzické aktivity.^{75,76} Nejčastěji používanou definicí chronotropní inkompetence je neschopnost dosáhnout 80 % předpokládané rezervy srdeční frekvence. Předpokládaná rezerva srdeční frekvence je definována jako rozdíl mezi maximální srdeční frekvencí pro daný věk (220 – věk) a klidovou srdeční frekvencí. Některá léčiva a komorbidity nicméně způsobují intoleranci zátěže a ztěžují stanovení diagnózy chronotropní inkompetence zátěžovým vyšetřením.

U pacientů se symptomy projevujícími se při zátěži může být občas základní příčinou rozvoj nebo progres AVB. Je prokázáno, že kompletní AVB a AVB druhého stupně vyvolané zátěží v souvislosti s tachykardií vznikají distálně k síňokomorovému uzlu (atrioventricular node, AVN) a predikují progresi k trvalé AVB.^{77–79} Na klidovém EKG tyto pacienti obvykle vykazují abnormality intraventrikulárního převodu; v takových případech však byl popsán i normální klidový EKG.^{78,80} Zátěžové vyšetření může prokázat pokročilou infranodální AVB v přítomnosti poškození převodního systému srdečního v přesně neurčitelné oblasti.

Ve vzácných případech jsou zátěží vyvolané poruchy převodu impulsů způsobeny ischemií myokardu nebo koronárním vazospasmem a zátěžové vyšetření může reprodukovat příslušné symptomy.^{81,82}

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje podporující indikaci k zátěžovému vyšetření u pacientů bez symptomů v souvislosti se zátěží. Zátěžové vyšetření může být užitečné u vybraných pacientů k odlišení AVN od poruch převodu impulsů v Hisově–Purkyněho systému v oblasti pod AVN při poruchách převodu impulsů na přesně neurčitelné.

Doporučení pro zátěžové vyšetření

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Zátěžové vyšetření se doporučuje u pacientů se symptomy vyvolávajícími podezření na bradykardii během zátěže nebo bezprostředně po ní. ^{63,75-81}	I	C
U pacientů s podezřením na chronotropní inkompetenci je nutno pro potvrzení diagnózy zvážit zátěžové vyšetření. ^{75,76}	IIa	B
U pacientů s postižením intraventrikulárního převodu impulsů nebo s AVB neznámé závažnosti lze pro odhalení případné infranodální blokády zvážit zátěžové vyšetření. ^{77,78,80}	IIb	C

AVB – atrioventrikulární blokáda.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

2.3.3 Zobrazovací metody

U pacientů s podezřením na bradykardii nebo s prokázanou symptomatickou bradykardií se pro zjištění případného strukturálního postižení srdce, zhodnocení systolické funkce LK a zjištění možných reverzibilních příčin poruch převodu impulsů doporučuje provést vyšetření srdce pomocí zobrazovacích metod (tabulka 2).

Nejdostupnější zobrazovací metodou pro vyšetření výše uvedených možností je echokardiografie. Lze ji použít i v kontextu hemodynamické nestability. Při podezření na ischemickou chorobu srdeční se doporučuje provést vyšetření koronárních tepen výpočetní tomografií (CT), koronarografií nebo zobrazovací metodou při zátěži.⁸³ Vyšetření srdce metodami magnetické rezonance (CMR) a nukleární medicíny poskytuje informace o charakteristikách tkání (zánět, fibróza/zjizvení), a pokud existuje podezření na specifické etiologie spojené s abnormalitami převodu impulsů (zvláště u mladých pacientů), je nutno jejich použití zvážit ještě před implantací kardiostimulátoru. Metody pozdního syce ní gadoliniem (LGE) a T2 CMR umožňují stanovit diagnózu specifických příčin poruch převodu impulsů (tzn. sarkoidózy a myokarditidy). Kombinace LGE a CMR pomáhá při rozhodování u jedinců s arytmiickými příhodami; přítomnost velkých oblastí LGE (jizva/fibróza) nejspíše ukazuje na zvýšené riziko komorových arytmií bez ohledu na EF LK a může znamenat nutnost zavedení implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD).⁸⁴⁻⁸⁶ Sekvence metody T2 CMR jsou vhodné při vyhledávání zánětu myokardu (tzn. otoků a hyperemie) jako možné příčiny tranzitorních převodních abnormalit, které nemusejí vyžadovat implantaci trvalého kardiostimulátoru.⁸⁷ Podobně i pozitronová emisní tomografie (PET) ve spojení s CMR nebo s CT pomáhá v diagnostice zánětlivé aktivity infiltrativních kardiomyopatií (tzn. sarkoidózy).^{88,89}

Doporučení pro vyšetření pomocí zobrazovacích metod před implantací

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Vyšetření srdce zobrazovacími metodami se doporučuje u pacientů s podezřením na bradykardii nebo s prokázanou symptomatickou bradykardií pro vyšetření strukturálního postižení srdce, zhodnocení systolické funkce LK a pro diagnostiku možných příčin poruch převodu impulsů.	I	C
Pro charakterizaci tkáně myokardu v diagnostice specifických patologií spojených s abnormalitami převodu impulsů vyžadujícími implantaci kardiostimulátoru, zvláště u pacientů mladších 60 let, je nutno zvážit použití multimodálních zobrazovacích metod (CMR, CT nebo PET). ^{84-87,89}	IIa	C

CMR – srdeční magnetická rezonance; CT – výpočetní tomografie; LK – levá komora; PET – pozitronová emisní tomografie.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů

2.3.4 Laboratorní vyšetření

Při plánování implantace kardiostimulátoru je nutno provést laboratorní vyšetření včetně celkového krevního obrazu, protrombinového času, částečného tromboplastinového času, posouzení renálních funkcí a změření hodnot elektrolytů.

Ke vzniku bradykardie nebo AVB může dojít na podkladě jiných onemocnění (tabulka 2). Při podezření na bradykardii nebo AVB jsou užitečné laboratorní údaje pro vyhledávání a léčbu těchto onemocnění (např. funkce štítné žlázy, hodnoty protilátek proti lymeské borelióze pro diagnostiku myokarditidy u mladého jedince s AVB, endokarditidy, hyperkalemie, hodnoty digoxinu a hyperkalcemie).⁹⁰⁻⁹⁵

Doporučení pro laboratorní vyšetření

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Kromě laboratorních vyšetření před implantací se pro diagnostiku a léčbu těchto onemocnění doporučuje provést specifické laboratorní vyšetření u pacientů s klinickým podezřením na možné základní příčiny reverzibilní bradykardie (např. vyšetření funkce štítné žlázy, stanovení protilátek proti lymeské borelióze, hodnoty digoxinu, draslíku, kalcia a pH). ⁹¹⁻⁹⁵	I	C

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

^c Celkový krevní obraz, protrombinový čas, parciální tromboplastinový čas, sérová koncentrace kreatininu a elektrolyty.

2.3.5 Genetické vyšetření

Většina poruch převodu impulsů v srdci je důsledkem buď stárnutí, nebo strukturálních abnormalit převodního systému srdečního vyvolaných základním strukturálním srdečním onemocněním. Již byly identifikovány geny zodpovědné za vrozené srdeční vady jako dědičná onemocnění spojená s poruchami převodu srdečních impulsů.^{66,96,97}

U řady abnormalit, které se mohou projevovat v izolovaných formách poruch převodu srdečních impulsů nebo ve spojení s kardiomyopatiemi, vrozenými srdečními vadami nebo s extrakardiálními poruchami se předpokládá, že jsou způsobeny mutací genů. Ve většině případů geneticky podmíněných poruch převodu srdečních impulsů se jedná o autosomálně dominantní dědičné onemocnění.^{66,96}

S progredujícím postižením převodu srdečních impulsů (progressive cardiac conduction disease, PCCD) se lze setkat při neobjasněných progredujících abnormalitách pře-

vodu impulsů u mladých (< 50 let věku) jedinců se strukturně zdravým srdcem, bez postižení kosterního svalstva, zvláště u jedinců s rodinnou anamnézou PCCD.⁹⁹ Běžnými geny spojenými s PCCD jsou *SCN5A* a *TRPM4* v případě izolované formy a *LMNA* v případě PCCD spojeného se srdečním selháním.

Diagnóza PCCD u daného pacienta se stanovuje na základě klinických údajů včetně osobní a rodinné anamnézy a výsledku 12svodového EKG. Pro zjištění případné vrozené srdeční vady (VSV) a/nebo kardiomyopatie je nutno provést vyšetření srdce zobrazovací metodou.

Časný rozvoj PCCD, buď izolovaně, nebo současně se strukturním postižením srdce, musí lékaře okamžitě vést ke zvážení genetického vyšetření na nosičství genu pro PCCD, zvláště u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou abnormalit převodu srdečních impulsů, s implantovanými kardiostimulátory nebo rodinnou anamnézou náhlé srdeční smrti.⁹⁸

Skupina odborníků pro vypracování konsenzuálního dokumentu podpořila provádění genetického vyšetření na konkrétní mutaci u rodinných příslušníků a příbuzných poté, co se u daného jedince zjistí mutace vyvolávající PCCD. Toto vyšetření lze odložit u asymptomatických dětí vzhledem k tomu, že postižení převodu srdečních impulsů a inkompletní penetrance závisí na věku.⁶⁶ Každý případ je nicméně nutno posoudit individuálně v závislosti na riziku zjištěné mutace.

Asymptomatické rodinné příslušníky s pozitivitou pro rodinné mutace genu pro PCCD je nutno pravidelně sledovat pro možnost vzniku symptomů v souvislosti s postižením převodu srdečních impulsů, se zhoršením převodu srdečních impulsů a s rozvojem srdečního selhání (HF).

2.3.6 Vyšetření spánku

Noční bradyarytmie se v běžné populaci vyskytují často. Ve většině případů se jedná o fyziologické vagově vyvolané asymptomatické příhody nevyžadující žádnou intervenci.^{99–101}

U pacientů se syndromem spánkové apnoe (sleep apnea syndrome, SAS) byla během epizody apnoe zjištěna vyšší prevalence bradykardií ve spánku (jak sinusových, tak souvisejících s převodním systémem srdečním).^{102,103} Hypoxemie navozená SAS představuje hlavní mechanismus vedoucí ke zvýšení vagového tonu a bradykardických poruch srdečního rytmu.^{102,103} Dalším vzácným mechanismem bradykardie ve spánku (obvykle v podobě delší sinusové zástavy) je bradykardie ve fázi REM spánku, bez souvislosti s apnoe. Tento mechanismus lze zjistit i polysomnografickým vyšetřením.¹⁰⁴ I když většina případů uváděných v literatuře byla řešena implantací kardiostimulátoru, důkazů pro vhodnost tohoto přístupu je velmi málo a shody ohledně léčby těchto pacientů zatím nebylo dosaženo.¹⁰⁴

Léčba kontinuálním přetlakem v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure, CPAP) zmírňuje symptomy související s obstrukční spánkovou apnoe a zlepšuje výsledný stav kardiovaskulárního systému. Vhodná léčba snižuje výskyt epizod bradykardie o 72–89 %¹⁰⁵ a u pacientů existuje během dlouhodobého sledování minimální pravděpodobnost vzniku symptomatické bradykardie.^{105–107} Pacienty s asymptomatickou noční bradykardií nebo poruchami převodu impulsů je proto nutno vyšet-

řit na přítomnost SAS. Pokud se diagnóza potvrdí, může léčba spánkové apnoe s použitím CPAP při současném zhubnutí účinně snížit vznik bradyarytmií během spánku, čímž odpadá nutnost trvalé kardiostimulace. U pacientů s prokázaným SAS nebo podezřením na tento syndrom a se symptomatickými bradyarytmiemi bez souvislosti se spánkem je nutno provést komplexnější posouzení rizik spojených s bradyarytmiemi a přínosu případné kardiostimulace.

Doporučení pro vyšetření spánku

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů se symptomy SAS a současně s těžkou bradykardií nebo s pokročilou AVB během spánku se doporučuje provést screening na přítomnost SAS. ^{102–107}	I	C

AVB – atrioventrikulární blokáda; SAS – syndrom spánkové apnoe.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

2.3.7 Test na nakloněné rovině

O provedení testu na nakloněné rovině je třeba uvažovat jako o vyšetření potvrzujícím diagnózu reflexní synkopy u pacientů s podezřením na tuto diagnózu, kterou však vstupní vyšetření nepotvrdilo.^{63,108} Sledovaným parametrem u testu na nakloněné rovině je opakované vyvolávání (reprodukování) symptomů spolu s typickými oběhovými charakteristikami reflexní synkopy.

Pozitivní kardioinhibiční odpověď na test na nakloněné rovině ukazuje s vysokou pravděpodobností na asystolickou spontánní synkopu, což je zjištění významné pro léčbu, pokud se zvažuje kardiostimulace (viz kap. 3.4). Naopak pozitivní vazodepresivní smíšená odpověď, nebo dokonce negativní odpověď nevylučuje asystolii během spontánní synkopy.⁶³

Doporučení pro test na nakloněné rovině

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Provedení testu na nakloněné rovině je nutno zvážit u pacientů s podezřením na recidivující reflexní synkopu. ⁶³	IIa	B

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

2.4 Implantabilní monitory

U pacientů s méně častými symptomy bradykardie (méně než jednou za měsíc) je nutno provádět monitorování EKG po delší dobu. Pro tyto pacienty je ideálním diagnostickým nástrojem implantabilní smyčkový záznamník (implantable loop recorder, ILR), protože je schopen fungovat po poměrně dlouhou dobu (až tři roky) bez nutnosti aktivní obsluhy ze strany pacienta (tabulka 3). U pacientů s neobjasněnými synkopami při prvním vyšetření a s méně častými symptomy (méně než jednou za měsíc) prokázalo několik studií vyšší účinnost časné implantace ILR než klasické strategie. Řada postižení diagnostikovaných pomocí ILR vzniká na podkladě bradykardie.^{109–113} Další diskusí k diagnostickým úlohám ILR a ambulatorního EKG

monitorování i indikacím k jejich použití lze nalézt v Doporučeních ESC pro diagnostiku a léčbu synkopy (ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope).⁶³

Doporučení pro použití implantabilních smyčkových záznamníků

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s málo častou (méně než jednou za měsíc) neobjasněnou synkopou nebo s jinými symptomy vyvolávajícími podezření na bradykardii jako příčinou, u nichž komplexní vyšetření žádnou příčinu neprokázalo, se doporučuje provést dlouhodobé ambulantní monitorování s použitím ILR. ^{109–113}	I	A

ILR – implantabilní smyčkový záznamník (implantable loop recorder).

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

2.5 Elektrofyzilogické vyšetření

Vývoj přístrojové techniky pro neinvazivní ambulantní monitorování EKG zmenšil potřebu elektrofyzilogického vyšetření (EFV) jako diagnostického nástroje. Dnes obecně EFV představuje doplňující výkon při vyšetření pacienta se synkopou, u něhož existuje podezření na bradykardii, přičemž toto podezření nebylo neinvazivně prokázáno (obr. 4). Cílem EFV v kontextu vyšetření na přítomnost bradykardie je zjistit abnormální funkci sinusového uzlu nebo anatomicky určit místo poruch převodu impulsů (v AVN nebo v Hisově-Purkyněho systému distálně k AVN).

U pacientů se synkopou a sinusovou bradykardií se pravděpodobnost synkopy v souvislosti s bradykardií ještě před vyšetřením zvyšuje v případě sinusové bradykardie (< 50 tepů/min) nebo sinoatriální blokády. Observační studie prokázaly vztah mezi delším zotavováním sinusového uzlu při synkopě a účinkem stimulace na symptomy.^{114,115}

U pacientů se synkopou a bifascikulární bloádou se skupina s vyšším rizikem vzniku AVB vyhledává na základě prodloužení intervalu mezi aktivací Hisova svazku a komorovou aktivací (HV) ≥ 70 ms nebo HV ≥ 100 ms po farmakologické zátěži (ajmalin, procainamid, flecainid nebo disopyramid) nebo vyvolání AVB druhého nebo třetího stupně síňovou stimulací nebo farmakologickou zátěží.^{116–123}

Účinnost EFV v diagnostice synkop je nejvyšší u pacientů se sinusovou bradykardií, s bifascikulární bloádou a s podezřením na tachykardii⁶³ a nejnižší u pacientů se synkopou, normálním EKG záznamem, bez strukturálního postižení srdce a bez palpitací. Proto se dává EFV přednost před použitím ILR u pacientů se synkopou, u nichž existuje před vyšetřením vysoká pravděpodobnost přítomnosti významné srdeční vady (např. na základě abnormálního záznamu EKG, blokády Tawarova raménka [BBB], ischemické choroby srdeční nebo kardiomyopatie se zjištěním srdeční tkáně). U pacientů s nízkou pravděpodobností před vyšetřením (bez strukturálního postižení srdce, s normálním EKG záznamem) se dává přednost ILR před EFV. Přednost se dává EFV i v případě vysoké pravděpodobnosti, že další epizoda synkopy bude nebezpečná nebo život ohrožující, přičemž je pravděpodobné, že EFV pomůže okamžitě stanovit diagnózu.

Protože negativní výsledek EFV nevylučuje arytmiickou synkopu, je třeba provést další vyšetření. Přibližně u třetiny pacientů s negativním výsledkem EFV, jimž se implantuje ILR, dochází během kontrol a sledování ke vzniku AVB.¹²⁴

Doporučení pro elektrofyzilogické vyšetření

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů se synkopou a s bifascikulární bloádou je nutno zvážit provedení EFV v případě, že synkopa zůstává i po neinvazivním vyšetření neobjasněna, nebo pokud je nutné kvůli její závažnosti okamžitě rozhodnout o stimulaci, pokud se nedá přednost empirické implantaci kardiostimulátoru (zvláště u starších a křehkých pacientů). ^{116–122}	IIb	B
U pacientů se synkopou a se sinusovou bradykardií lze zvážit provedení EFV v případě, že neinvazivní vyšetření neprokázala souvislost mezi synkopou a bradykardií. ^{114,115}	IIb	B

EFV – elektrofyzilogické vyšetření.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

3 Kardiostimulace pro bradykardii a postižení převodního systému srdečního

3.1 Stimulace pro dysfunkci sinusového uzlu

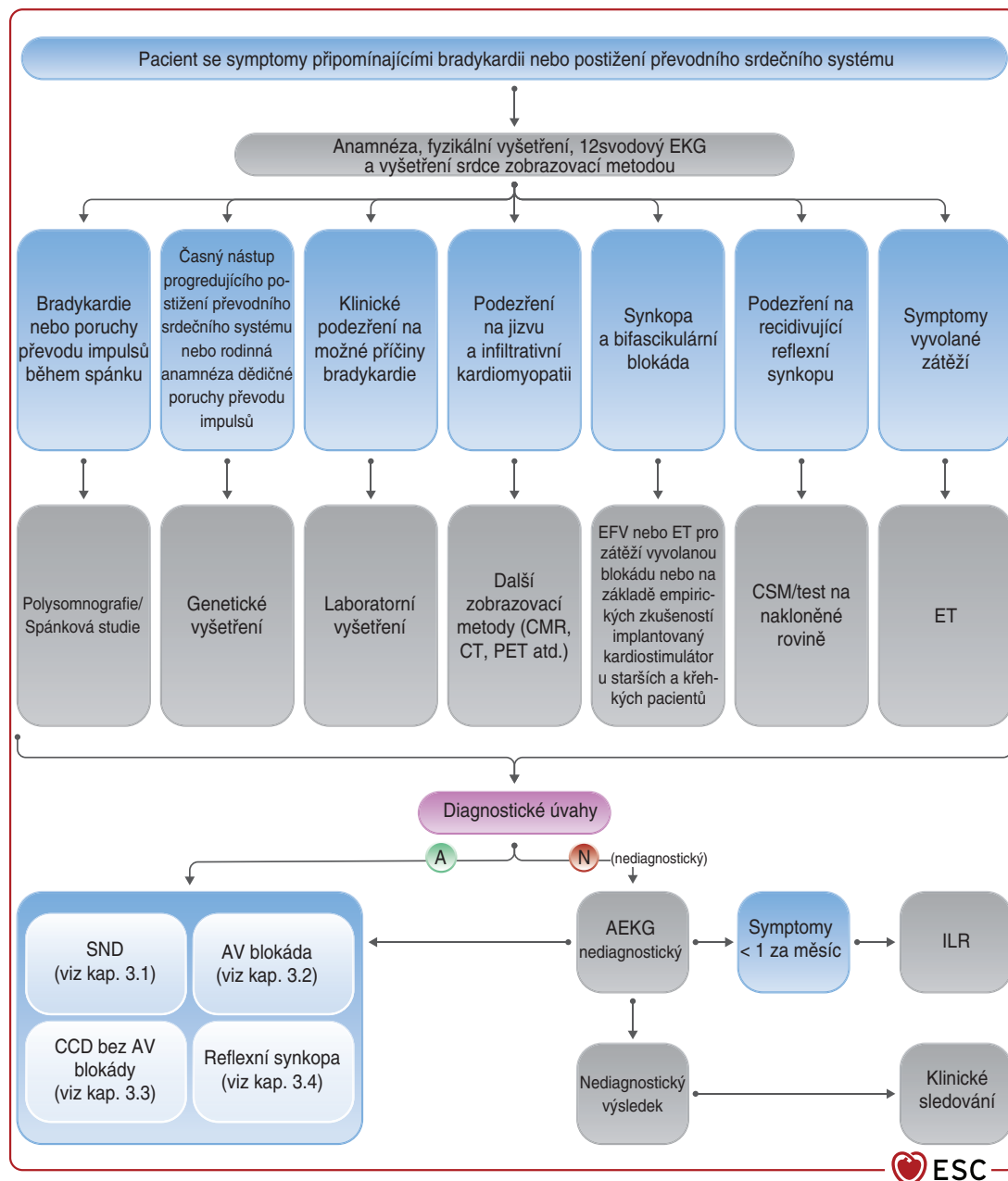
SND, známá i pod označením syndrom chorého sinu, zahrnuje široké spektrum sinoatriálních dysfunkcí od sinusové bradykardie přes sinoatriální blokádu a sinusovou zástavu až po bradykardicko-tachykardický (brady-tachy) syndrom.^{125,126} Dodatečným projevem SND je nedostatečná chronotropní odpověď na zátěž, označovaná termínem chronotropní inkompetence.

3.1.1 Indikace ke stimulaci

3.1.1.1 Dysfunkce sinusového uzlu

Obecně řečeno, nikdy nebylo prokázáno, že by stimulace při asymptomatické SND – na rozdíl od stimulace při AVB – ovlivňovala prognózu. SND tak lze považovat za vhodnou indikaci k trvalé stimulaci, pouze pokud je bradykardie v důsledku SND symptomatická.¹²⁷ Pacienti se SND mohou vykazovat symptomy, jež lze připisovat bradyarytmii, a/nebo symptomy doprovázející síňové tachyarytmie při bradykardicko-tachykardické formě postižení. Symptomy mohou být přítomny buď v klidu, nebo na konci epizody tachyarytmie (asystolická pauza označovaná i jako preautomatická pauza), případně se mohou objevit během zátěže v podobě mírné únavy přes pocit lehkosti v hlavě, krátkodobé točení hlavy, presynkopu až po synkopu. Dyspnoe při zátěži může souviset s chronotropní inkompetencí. Synkopa je běžným projevem SND a uvádí se u 50 % pacientů, jimž je implantován kardiostimulátor pro SND.¹²⁸

Naprostě zásadním krokem při rozhodování je zjištění případné souvislosti mezi symptomy a bradyarytmií. Jednoznačné určení příčinného vztahu mezi SND a sympto-



Obr. 4 – Algoritmus vyšetření na bradykardií a postižení převodního srdečního systému (ambulatorní monitorování EKG). AV – atrioventrikulární; CCD – postižení přenosu srdečních impulsů (cardiac conduction disease [or disorder]); CMR – srdeční magnetická rezonance; CSM – masáž karotického sinu (carotid sinus massage); CT – výpočetní tomografie; EFV – elektrofyziologické vyšetření; EKG – elektrokardiogram; ET – zátěžové vyšetření (exercise test); ILR – implantabilní smyčkový záznamník (implantable loop recorder); PET – pozitronová emisní tomografie; SND – dysfunkce sinusového uzlu (sinus node dysfunction).

my však mohou ztěžovat faktory jako věk, již přítomné srdeční onemocnění a další komorbidity.

Vliv kardiostimulace na přirozený vznik bradyarytmií bez léčby zkoumaly nerandomizované studie již v době úsvitu éry kardiostimulace, které naznačily zmírnění symptomů kardiostimulací.^{129–132} To potvrdila jedna randomizovaná kontrolovaná studie (RCT),¹⁵ v níž bylo 107 pacientů (ve věku 73 ± 11 let) se symptomatickou SND náhodně zařazeno do skupin bez léčby, s perorálním užíváním teofylinu nebo s léčbou dvoudutinovým (dual-chamber, DDD) kardiostimulátorem s proměnnou frekvencí. V této studii byl během sledování v délce $19 \pm$

14 měsíců výskyt synkop a HF nižší ve skupině s kardiostimulátorem.

U pacientů s intolerancí zátěže a se sníženou chronotropní inkompetencí je užitečnost kardiostimulace nejistá a o implantaci kardiostimulátoru je nutno rozhodovat případ od případu.

V některých případech mohou symptomatické bradyarytmie souviset s přechodnými, potenciálně reverzibilními nebo léčitelnými stavy (kap. 2, tabulka 2). V takových případech je nutno odstranit příčiny a trvalá stimulace není indikována. V klinické praxi je naprosto nezbytné odlišit fyziologickou bradykardií (v důsledku autonomních vli-

vů nebo účinků tréninku) od nefyziologické bradykardie vyžadující trvalou kardiostimulaci. Například sinusovou bradykardii – dokonce i s frekvencí 40–50 tepů/minutu v klidu nebo až pouhých 30 tepů/minutu ve spánku, zvláště u trénovaných sportovců – lze považovat za fyziologickou, nevyžadující kardiostimulaci. Asymptomatická bradykardie (buď v důsledku sinusových pauz, nebo epizod AVB) není žádnou vzácností a je nutno ji zasadit do klinického kontextu pacienta: u zdravých jedinců nejsou pauzy > 2,5 sekundy nijak časté, samy o sobě však nutně neukazují na klinickou poruchu; u sportovců se asymptomatické bradyarytmie vyskytují často.¹³³ Protože dosud nebyly publikovány žádné klinické studie na toto téma, nelze nabídnout žádná doporučení pro léčbu bradykardií u asymptomatických pacientů. Na druhé straně u pacientů vyšetřovaných pro vznik synkopy, u nichž je nakonec naměřena asymptomatická pauza nebo pauzy > 6 sekund v důsledku sinusové zástavy, lze stimulaci indikovat. Tito pacienti představovali pouze malou menšinu z jedinců zařazených do jedné observační studie a jedné randomizované studie stimulace u reflexní synkopy.^{134,135} U pacientů vyšetřovaných lékařem pro asymptomatickou intermitentní bradykardii ve spánku (sinusová bradykardie nebo AVB) je nutno zvážit jako možné příčiny spánkovou apnoe a bradykardii při spánku ve fázi REM (rapid eye movement).

3.1.1.2 Bradykardicko-tachykardická forma dysfunkce sinusového uzlu

Nejčastější formou je bradykardicko-tachykardická varianta SND, charakterizovaná progredující degenerativní fibrotizací tkáně sinusového uzlu a myokardu síně s přibývajícím věkem. Bradyarytmie mohou být spojeny s různými formami síňových tachyarytmií včetně FS.¹²⁶ U této formy SND mohou bradyarytmie odpovídat síňovým pauzám v důsledku sinoatriálních bloků nebo mohou být důsledkem deaktivace ložisek s nejnižší frekvencí (overdrive suppression) po epizodě síňové tachyarytmie.¹³⁶

Síňové tachyarytmie mohou být přítomny v době stanovení diagnózy, typicky při sinusové zástavě a asystolických pauzách na konci síňových tachyarytmií nebo po implantaci přístroje. Zrušení síňové tachyarytmie u pacientů s vysokou komorovou frekvencí před implantací může být obtížné, protože léky předepsané pro úpravu frekvence mohou bradyarytmie ještě zhoršit. Místo stimulace a pokračující medikace vybraných pacientů byla navržena ablace síňové tachyarytmie, hlavně FS,^{137–139} dosud však nejsou k dispozici žádné údaje z RCT, z nichž by bylo možno usuzovat, zda katetrizační ablace FS není u pacientů s bradykardicko-tachykardickým syndromem vzhledem k symptomům bradykardie méně vhodná (non-inferiorní) než kardiostimulace.¹⁴⁰ Pokud se zvolí farmakologický přístup, lze bradyarytmie během farmakoterapie pro úpravu frekvence nebo rytmu odstranit – jako alternativu ke kardiostimulaci – snížením dávky nebo vysazením terapie, nicméně v řadě případů se bradyarytmie i nadále vyskytují.

3.1.2 Volba režimu stimulace a algoritmu

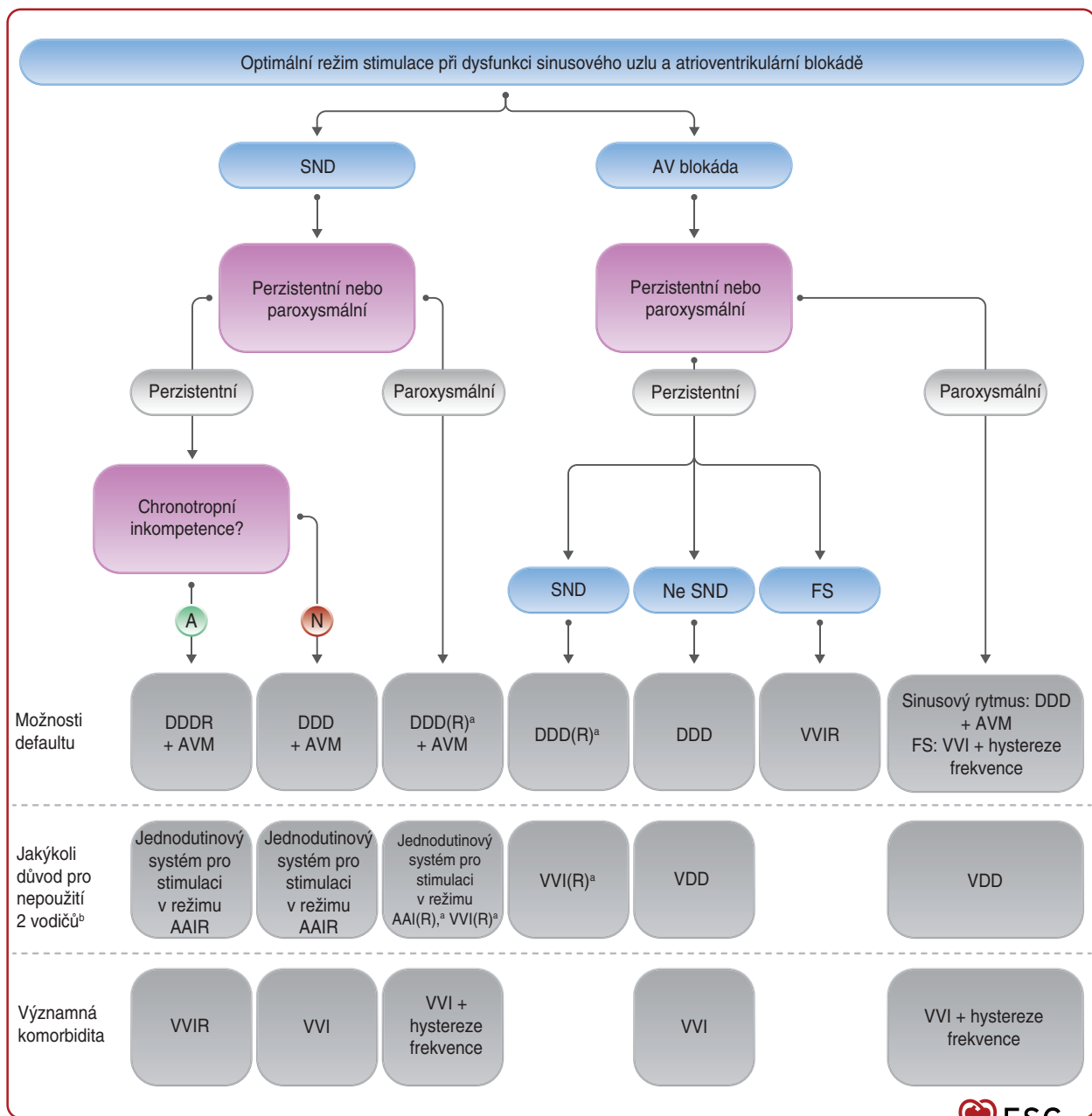
Kontrolované studie s pacienty se SND zjistily, že stimulace v režimu DDD snižuje incidenci FS spolehlivěji než dvoudutinová komorová stimulace. Tyto studie rovněž prokázaly

jistý účinek stimulace v režimu DDD na výskyt cévních mozkových příhod.^{141,142} Stimulace dvoudutinovými systémy snižuje riziko vzniku pacemakerového syndromu, s nímž se lze setkat u více než čtvrtiny pacientů se SND.^{22,143} Pacemakerový syndrom je spojen se sníženou kvalitou života a obvykle ospravedlňuje preferování stimulace v režimu DDD oproti stimulaci podle komorové frekvence při SND, kdykoli je to možné.¹⁴⁴ Mezi potenciální výjimky patří velmi staří a/nebo křehcí pacienti s nepříliš častými pauzami, s omezenou funkční kapacitou a/nebo s krátkou dobou očekávaného přežití. U těchto pacientů se předpokládá, že přínos režimu DDD(R) versus režimu VVIR je omezený nebo z klinického hlediska nulový a při volbě režimu stimulace je rovněž nutno vzít v úvahu rostoucí riziko komplikací v souvislosti s umístěním druhého vodiče do síně, jak vyžaduje implantace kardiostimulátoru DDD(R). U pacientů se SND léčených kardiostimulátorem DDD může dále snížit riziko vzniku FS, a zvláště perzistentní FS, naprogramování AV intervalu a použití konkrétních algoritmů pro maximální omezení stimulace RV.¹⁴⁵ Dvoudutinová stimulace je bezpečnější a lépe udržitelná než režimy pouze síňové stimulace, jak tomu bylo v minulosti,¹²⁸ i když se ukázalo, že jednodutinová stimulace síní je účinnější než jednovodičová komorová stimulace.^{146,147}

Co se týče volby mezi režimy stimulace DDD(R) a síňové frekvenčně reagující stimulace (AAIR), výsledky jedné RCT naznačily pouze se 177 pacienty snížené riziko vzniku FS při použití AAIR.¹⁴⁸ Nejnovější dánská studie DANPACE (DANish Multicenter Randomized Trial on Single Lead Atrial PACing versus Dual Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome), do níž bylo zařazeno 1 415 jedinců sledovaných po průměrnou dobu 5,4 roku, nicméně nenašla mezi režimy stimulace DDD(R) a AAIR žádný rozdíl v mortalitě z jakýchkoli příčin.¹²⁸ Studie DANPACE mimoto zjistila vyšší incidenci epizod paroxysmální FS (poměr rizik [hazard ratio, HR] 1,27) a dvojnásobně zvýšené riziko reimplantace kardiostimulátoru při použití režimu AAIR, přičemž vznik AVB byl každoročně zaznamenán u 0,6–1,9 % pacientů.¹²⁸ Tato zjištění podporují u pacientů se SND rutinní používání spíše režimu stimulace DDD(R) než režimu AAIR.

Vzhledem k výše uvedeným údajům je při SND režimem volby DDD(R) (obr. 5). Zbytečné stimulace PK je u pacientů se SND nutno se systematicky vyvarovat, protože může vyvolávat FS a zhoršení HF, zvláště při porušení nebo hraniční systolické funkci.^{145,149} Toho lze dosáhnout naprogramováním AV intervalu nebo použitím konkrétních algoritmů pro minimalizaci stimulace PK. Naprogramování nadměrně dlouhého AV intervalu, aby se předešlo stimulaci PK u pacientů s prodlouženým AV převodem, může být z hlediska hemodynamiky nevýhodné, protože vede ke vzniku mitrální regurgitace v diastole a následně může vyvolávat symptomy a/nebo FS.^{145,150,151}

Při SND se často používají algoritmy stimulace s cílem omezit na minimum stimulaci komor.^{145,152} Metaanalýza algoritmů pro minimalizaci stimulace PK neprokázala ve srovnání s klasickou stimulací v režimu DDD u pacientů s normální funkcí komor statisticky významný rozdíl ve sledovaných parametrech, jako jsou incidence perzistentní/trvalé FS, hospitalizace z jakýchkoli příčin a celková mortalita.¹⁵³ Důvody pro omezení zbytečné stimulace PK jsou i nadále platné a souvisejí s delší životností přístro-



Obr. 5 – Volba optimálního režimu stimulace a algoritmu při dysfunkci sinusového uzlu a atrioventrikulární blokádě. AV – atrioventrikulární (atrioventricular); AVM – management atrioventrikulární blokády (tj. programování AV zpoždění [vyhýbání se hodnotám > 230 ms] nebo specifické algoritmy bránící/omezující zbytečnou komorovou stimulaci); FS – fibrilace síní; SND – dysfunkce sinusového uzlu (sinus node dysfunction); SRL – srdeční resynchronizační léčba.

^a (R) znamená, že naprogramování takového režimu stimulace se dává přednost pouze v případě chronotropní inkompetence.

^b Mezi důvody pro nepoužití dvou vodičů patří nižší věk a omezený žilní přístup.

Pozn.: U pacientů, kteří jsou kandidáty pro implantaci kardiostimulátoru VVI/VDD, lze zvážit použití bezdrátového kardiostimulátoru (viz kapitolu 5). Pro kombinované indikace k SRL viz kapitolu 4. Upraveno z Brignole et al.⁶³

je.^{152,153} Některé specifické algoritmy výrobců účinněji omezují na minimum stimulaci komor, mohou však přinášet i nevýhody, protože umožňují asynchronní aktivity síní a komor.^{154,155} Ve vzácných případech mohou algoritmy vyvinuté s cílem omezit na minimum stimulaci komor vyvolávat život ohrožující komorové arytmie závislé na pauze nebo spouštěné pauzami.^{156–159} Dosud nebylo provedeno žádné přímé porovnání těchto algoritmů, avšak poolované údaje z randomizovaných studií neprokáza-

ly jednoznačné přednosti jednoho algoritmu ve smyslu zlepšení výsledného klinického stavu pacientů.^{153,160}

U pacientů s těžce sníženou EF LK a se SND indikovanou ke stimulaci, přičemž lze očekávat vysoký podíl komorové stimulace, je nutno zvážit indikaci k SRL nebo k SPS (viz kap. 4 o SRL a kap. 5 o SPS).

Úloha stimulačních algoritmů v prevenci FS je i nadále předmětem sporu. Byla hodnocena řada algoritmů pro prevenci/zrušení FS, například dynamický overdrive síní,

síňová stimulace jako odpověď na předčasné síňové stahy, stimulace jako odpověď na zátěž a speciální algoritmus stimulace po změně stimulačního režimu. Klinické hodnocení těchto algoritmů i při jejich použití na různých místech pro síňovou stimulaci nevyznělo přesvědčivě a nebyl ani prokázán žádný klinický přínos z hlediska hlavních klinických sledovaných parametrů.^{161,162}

Jako možnost snížení zátěže síňovou tachyarytmií a potlačení postupné progresy k trvalé FS byla zkoušena i antitachykardická síňová stimulace (atrial antitachycardia pacing, ATP; tzn. aplikace vysokofrekvenční síňové stimulace s cílem převést síňovou tachyarytmií na sinusový rytmus [SR]).¹⁶³ Klasická aplikace síňové ATP způsobem, který zrcadlově odráží aplikaci komorové ATP (schémata typu bursts/ramp při nástupu arytmiie), má poměrně nízkou úspěšnost a ve skutečnosti studie hodnotící klasickou síňovou ATP neprokázaly žádný přínos ve smyslu zmenšení zátěže v podobě FS nebo nižší incidence klinických příhod.¹⁶⁴ Byl navržen nový způsob aplikace ATP zaměřený konkrétně na snížení incidence síňových tachyarytmií; jeho účinnost při zpomalování progresy k trvalé FS byla validována v jedné RCT.^{163,165}

V uvedených studiích¹⁶⁵ byla incidence primárního složeného sledovaného parametru (úmrť, hospitalizace z kardiovaskulárních příčin nebo trvalá FS) po dvou letech statisticky významně nižší u pacientů s přístrojem kombinujícím ATP a algoritmy pro maximální omezení stimulace PK (36% snížení relativního rizika oproti klasické stimulaci v režimu DDD[R]). Pozitivní ovlivnění primárního sledovaného parametru spočívalo v pomalejší progresi k trvalé FS. *Post-hoc* analýza prokázala, že tato forma síňové ATP byla nezávislým prediktorem snížení incidence trvalé nebo perzistentní FS.^{163,165,166} V případě VSV, kdy jsou síňové re-entry arytmiie velmi časté, lze použití kardiostimulátorů DDD(R) se síňovou ATP zvážit (viz kap. 6).

Doporučení pro stimulaci při dysfunkci sinusového uzlu

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů se SND a kardiostimulátorem DDD se doporučuje omezit na minimum použití zbytečné komorové stimulace vhodnou programací. ^{145,152,160,165,167–170}	I	A
Stimulace je indikována při SND v případech, kdy lze symptomy jednoznačně připisovat bradyarytmiím. ^{15,129–132}	I	B
Stimulace je indikována u symptomatických pacientů s bradykardicko-tachykardickou formou SND s cílem odstranit bradyarytmiie a umožnit farmakologickou léčbu, pokud se nedá přednost ablaci ložiska tachyarytmiie. ^{18,21,22,137–139,171,172}	I	B
U pacientů s prokázanou chronotropní inkompetencí, kteří vykazují jednoznačné symptomy během zátěže, je nutno zvážit stimulaci s proměnnou frekvencí. ^{173,174}	IIa	B
Ablaci ložiska FS je třeba zvážit jako strategii pro vyhnutí se implantaci kardiostimulátoru u pacientů s bradykardií v souvislosti s FS nebo se symptomatickými preautomatickými pauzami po konverzi FS, přičemž se bere ohled na klinický stav pacienta. ^{137–140,175}	IIa	C

U pacientů s bradykardicko-tachykardickou variantou SND lze zvážit naprogramování síňové ATP. ^{165,166}	IIb	B
U pacientů se synkopou lze zvážit kardiostimulaci s cílem snížit recidivu synkop v případě dokumentované pauzy či pauz > 6 sekund pro sinusovou zástavu. ^{134,135}	IIb	C

ATP – antitachykardická stimulace (antitachycardia pacing);
DDD – dvoudutinová atrioventrikulární stimulace (dual-chamber, atrioventricular pacing); SND – dysfunkce sinusového uzlu (sinus node dysfunction).

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

3.2 Kardiostimulace při síňokomorové bloádě

3.2.1 Indikace ke stimulaci

Cílem léčby AVB je zmírnit symptomy a zabránit vzniku synkopy a náhlé srdeční smrti (sudden cardiac death, SCD). AVB prvního stupně je obvykle asymptomatická. Se synkopami a závratí se lze setkat hlavně při AVB vysokého stupně a úplné AVB, zvláště paroxysmálních forem. Symptomy chronického srdečního selhání jsou častější při chronické AVB s trvalou bradykardií, lze je však pozorovat i při AVB prvního stupně s velmi prodlouženým intervalem PR. Vzhledem k často pokročilému věku při vzniku AVB jsou někdy projevy únavy, intolerance zátěže a HF podceňovány. Zhoršení kognitivních funkcí je často pouze předpokládáno, takže možnosti zlepšení po implantaci kardiostimulátoru jsou nepředvídatelné a nepravděpodobné. Úmrtí pacientů s neléčenou AVB není způsobeno pouze HF na podkladě nízkého srdečního výdeje, ale jedná se i o SCD vyvolanou delší asystolií nebo bradykardií spuštěnou komorovou tachyarytmií. I když dosud nebyly publikovány žádné RCT na téma stimulace při AVB, je z několika observačních studií zřejmé, že stimulace předchází recidivě synkop a zlepšuje hodnoty přežití.^{11–13}

3.2.1.1 Atrioventrikulární blokáda prvního stupně

Pokud nedošlo ke strukturálnímu poškození srdce, je prognóza obvykle dobrá a progresy k bloádě vysokého stupně není častá.¹⁷⁶ Indikace ke stimulaci je založena na prokázané korelaci mezi symptomy a AVB. K dispozici jsou nekvalitní důkazy, že by výrazné prodloužení intervalu PR (tzn. ≥ 300 ms), zvláště pokud přetrvává nebo pokud k prodloužení dochází při zátěži, mohlo vyvolávat symptomy podobné pacemakerovému syndromu a/nebo, že by se symptomy mohly zmírnit při stimulaci.¹⁷⁷ Korelace symptomů je naprosto zásadní, i když to může být obtížné, pokud jsou nespecifické nebo nepřilíš výrazné. V případě nejednoznačné korelace není implantace kardiostimulátoru obecně indikována.

3.2.1.2 Atrioventrikulární blokáda druhého stupně typu Mobitz I (nebo Wenckebach)

Kromě přítomnosti nebo nepřítomnosti symptomů je nutno zvážit i riziko progresy k vyšším stupňům AVB. Supranodální blokáda má benigní průběh a riziko progresy do typu II nebo vyššího stupně AV bloády je nízké. Malé retrospektivní studie naznačily, že bez implantace kardiostimulátoru je tento typ AVB spojen – v delším časovém

horizontu – s vyšším rizikem úmrtí u pacientů ve věku ≥ 45 let.^{178,179} Infranodální blokáda (vzácná u této formy blokády) je spojena s vysokým rizikem progresu k úplné srdeční blokáde, synkopě a náhlé srdeční smrti a vyžaduje stimulaci i v nepřítomnosti symptomů.^{180,181}

3.2.1.3 Atrioventrikulární blokáda druhého stupně typu Mobitz II, 2 : 1 a pokročilá atrioventrikulární blokáda (někdy označovaná jako atrioventrikulární blokáda vysokého stupně s poměrem P : QRS 3 : 1 nebo vyšším), atrioventrikulární blokáda třetího stupně

Pacientům bez reverzibilní příčiny je kvůli riziku recidivy závažných symptomů a/nebo možnému progresu k AVB vyššího stupně nebo k úplné AVB nutno implantovat kardiostimulátor, i pokud nevykazují symptomy. U asymptomatických pacientů, u nichž se AVB 2 : 1 zjistí náhodně, se o implantaci musí rozhodovat individuálně, přičemž je nutno od sebe odlišovat nodální a infranodální AVB. Toto odlišení může vycházet z různých zjištění, například prodloužení intervalu PR nebo PP před AVB, účinku zátěže na převod AV impulsů a výsledku EFV.

3.2.1.4 Paroxysmální atrioventrikulární blokáda

Vzhledem k riziku synkopy a SCD i možnému progresu k trvalé AVB jsou indikace ke stimulaci u paroxysmální i trvalé AVB stejné. Je naprosto nezbytné vyloučit reverzibilní příčinu a rozpoznat reflexní formy AVB, u nichž nemusí být stimulace nutná. Průkaz infranodální blokády pomocí EFV nebo průkaz vzniku blokády na základě předčasných síňových či komorových stahů nebo zvýšené srdeční frekvence (tachydependentní AVB) nebo snížené srdeční frekvence (bradydependentní AVB) podporují diagnózu intrinsické infranodální AVB.²⁸

3.2.2 Volba režimu stimulace a algoritmu

3.2.2.1 Dvoudutinová versus komorová stimulace

Velké randomizované studie s paralelními skupinami, do nichž byli zařazeni pacienti pouze buď s AVB,¹⁸² nebo s AVB, a/nebo se SND,¹⁴¹ neprokázaly superioritu stimulace v režimu DDD oproti komorové stimulaci z hlediska mortality a neprokázaly jednoznačně ani superioritu z hlediska kvality života nebo morbidit (včetně cévních mozkových příhod nebo tranzitorní ischemické ataky a FS).^{21,141,182} Dvoudutinová stimulace je přínosnější než komorová stimulace, protože při ní nedochází k rozvoji pacemakerového syndromu, který byl v uvedených studiích pozorován až u čtvrtiny pacientů. Metaanalýza 20 studií se zkříženým uspořádáním prokázala, že stimulace v režimu DDD byla ve srovnání s komorovou stimulací spojena se zvýšenou tolerancí zátěže. Tento účinek však byl pozorován hlavně při použití komorových kardiostimulátorů bez frekvenční reakce, přičemž při srovnání stimulace v režimu DDD a VVIR žádný přínos zaznamenaný nebyl.¹⁸³ Pacemakerový syndrom je spojen se snížením kvality života a může si vyžádat reintervenci pro upgrading přístroje, což v oprávněných případech ospravedlňuje preferenci režimu DDD (tzn. u pacientů bez významné křehkosti, velmi pokročilého věku, bez významných komorbidit omezujících délku dožití nebo s velmi omezenou mobili-

ty). Dalším faktorem ke zvážení je diagnóza FS, kterou lze spolehlivěji stanovit na základě údajů z přístroje u pacientů s kardiostimulátory DDD. V jednotlivých případech, u křehkých starších pacientů a/nebo pokud je AVB paroxysmální a pokud se nepředpokládá častá stimulace, lze zvážit stimulaci v režimu VVIR, protože je spojena s nižším výskytem komplikací.¹⁴¹

Existují jednoznačné důkazy, že dlouhodobá klasická stimulace PK může být u některých pacientů škodlivá a může vést k dysfunkci LK a rozvoji HF,¹⁴⁹ a to dokonce i při zachování AV synchronie.¹⁸⁴ Tento účinek lze pouze zčásti vysvětlit abnormální sekvencí aktivace a může se při něm jednat o vliv perfuze myokardu a hormonálních, buněčných a molekulárních změn.^{185,186} Ve srovnání s kohortou spárovaných kontrolních osob existuje u pacientů s kardiostimulátorem a jedním PK vodičem zvýšené riziko rozvoje HF, které je rovněž spojeno s vyšším věkem, již prodělaným IM, onemocněním ledvin a mužským pohlavím.¹⁸⁷ Kardiomyopatie navozená stimulací se vyskytuje u 10–20 % pacientů po dvou až čtyřech letech stimulace PK.^{187–189} Je spojena s > 20 % zátěží stimulace PK.^{188–191} Nejsou nicméně k dispozici žádné údaje podporující představení, že by bylo možno nějaké konkrétní procento případů stimulace PK považovat za skutečnou hranici, pod níž lze stimulaci PK považovat za bezpečnou a nad níž je stimulace PK škodlivá. Podrobnější diskusi o možných indikacích k SRL a/nebo SPS v prevenci kardiomyopatie navozené stimulací lze nalézt v kapitolách 4 a 5.

3.2.2.2 Atrioventrikulární blokáda v případě trvalé fibrilace síní

V přítomnosti FS je nutno mít při pomalé komorové frekvenci a pravidelném komorovém rytmu podezření na AVB. Dlouhodobější monitorování může prokázat dlouhé komorové pauzy.¹⁹² U pacientů s FS a bez trvalé AVB nebo symptomů nebyla stanovena žádná minimální délka identifikovatelné pauzy, která by sloužila jako indikace pro stimulaci. V nepřítomnosti potenciálně reverzibilní příčiny představuje bradykardie nebo nevhodná chronotropní odpověď (v důsledku buď intermitentní, nebo úplné AVB), spojená nebo přiměřeně korelující se symptomy, indikací ke kardiostimulaci. I blokáda jakéhokoli stupně nebo infranodální blokáda představuje indikaci ke stimulaci, a to i v nepřítomnosti symptomů. V nepřítomnosti symptomů v souvislosti s bradykardií a v nepřítomnosti blokády vysokého stupně nebo infranodální blokády nebude stimulace nejspíše přínosná a není indikována.

V případě pacientů s FS s ablací atrioventrikulární junctce (AVJ) pro úpravu rychlé komorové frekvence existují důkazy, že ablace AVJ plus stimulace PK zmírňuje symptomy a zlepšuje kvalitu života.¹⁹³ Naproti tomu neutrální výsledky byly nalezeny z hlediska progresu HF, hospitalizací a mortality¹⁹⁴ – až na jednu studii.¹⁹⁵ Ve srovnání s farmakologickou úpravou frekvence u starších pacientů s trvalou FS a se štíhlým QRS snížily ablaci AVJ a SRL riziko úmrtí na HF, riziko hospitalizace pro HF nebo zhoršení HF o 62 %, přičemž specifické symptomy FS se zmírnily o 36 %.¹⁹⁶ V jiných studiích byl tento příznivý účinek omezen na pacienty s HF nebo se sníženou ejekční frakcí (EF).^{167,197} Další diskusi na téma úlohy SRL po ablaci AVJ lze nalézt v kapitole 4. Důkazy na podporu přínosu ne-

přímé a přímé stimulace v oblasti Hisova svazku po ablaci AVJ pro refrakterní FS nejsou kvalitní.^{198–201} Další diskuse je součástí kapitoly 5.

Doporučení pro stimulaci při atrioventrikulární blokádě

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Stimulace je indikována u pacientů se SR s trvalou nebo paroxysmální AVB třetího nebo druhého stupně typu II, infranodální 2 : 1 nebo s AVB vysokého stupně, bez ohledu na symptomy. ^{c,10–13}	I	C
Stimulace je indikována u pacientů se síňovou arytmií (hlavně FS) a s trvalou nebo paroxysmální AVB třetího nebo druhého stupně bez ohledu na symptomy.	I	C
U pacientů s trvalou FS vyžadující kardiostimulátor se doporučuje stimulace komor s funkcí proměnné frekvence. ^{202–205}	I	C
Stimulaci je nutno zvážit u pacientů s AVB druhého stupně typu I, která vyvolává symptomy nebo u níž EFV zjistí, že je uložena uvnitř Hisova svazku nebo je lokalizována intra- nebo infrahisálně. ^{178–181}	IIa	C
Aby se zabránilo rozvoji pacemakerového syndromu a zlepšila se kvalita života, je třeba u pacientů s AVB dát přednost stimulaci v režimu DDD před jednoduchou komorovou stimulací. ^{21,141,182,183}	IIa	A
Implantaci trvalého kardiostimulátoru je nutno zvážit u pacientů s přetrvávajícími symptomy podobnými symptomům pacemakerového syndromu, které lze jednoznačně připisovat AVB prvního stupně (PR > 0,3 s). ^{206–208}	IIa	C
Stimulace se nedoporučuje u pacientů s AVB v důsledku přechodných příčin, které lze odstranit nebo jímž lze zabránit.	III	C

AVB – atrioventrikulární blokáda; DDD – dvoudutinová atrioventrikulární stimulace (dual-chamber, atrioventricular pacing); EFV – elektrofyzilogické vyšetření; FS – fibrilace síní; SR – sinusový rytmus.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

^c V případě asymptomatického štíhlého komplexu QRS a AVB 2 : 1 se lze stimulaci vyhnout v případě klinického podezření na blokádu suprahisální lokalizace, která je potvrzena elektrofyzilogickým vyšetřením.

U pacientů s FS je stimulace proměnnou frekvencí – na rozdíl od stimulace fixní frekvencí – spojena s vyšší tolerancí zátěže, snazším prováděním každodenních činností a zmírněním symptomů, jako jsou dušnost, bolest na hrudi a palpitace, i s lepší kvalitou života.^{202–204} Je také prokázáno, že stimulace s proměnnou frekvencí – ve srovnání se stimulací fixní frekvencí – příznivě upravuje srdeční frekvenci a odpověď krevního tlaku na psychický stres.²⁰⁵ Stimulace s proměnnou frekvencí je tak režimem stimulace první volby. Stimulaci v režimu VVI s fixní frekvencí je nutno vyhradit pro starší pacienty se sedavým způsobem života a velmi omezenou aktivitou. Ve snaze nahradit ztrátu aktivního plnění síně se minimální frekvence běžně nastavuje na vyšší hodnoty (např. 70 tepů/min) než u pacientů se SR.

3.3 Stimulace pro poruchy převodu impulsů bez atrioventrikulární blokády

Tato kapitola se zaměřuje na pacienty s AV převodem 1 : 1 a s abnormalitami QRS, vyvolanými zpožděným nebo blokováním převodem v Hisově–Purkyněho systému: BBB, fascikulární blokádou samotnou nebo v kombinaci s BBB a s nespecifickým intraventrikulárním zpožděním. Bifascikulární blokáda je definována jako LBBB nebo jako kombinace RBBB s blokádou předního nebo zadního svazku raménka Tawarova.

Izolovaná fascikulární blokáda a BBB jsou zřídka spojeny se symptomy; jejich přítomnost však může ukázat na základní strukturální postižení srdce. Vodítkem při vyšetřování těchto pacientů je přítomnost či nepřítomnost symptomů ukazujících na intermitentní bradykardii.

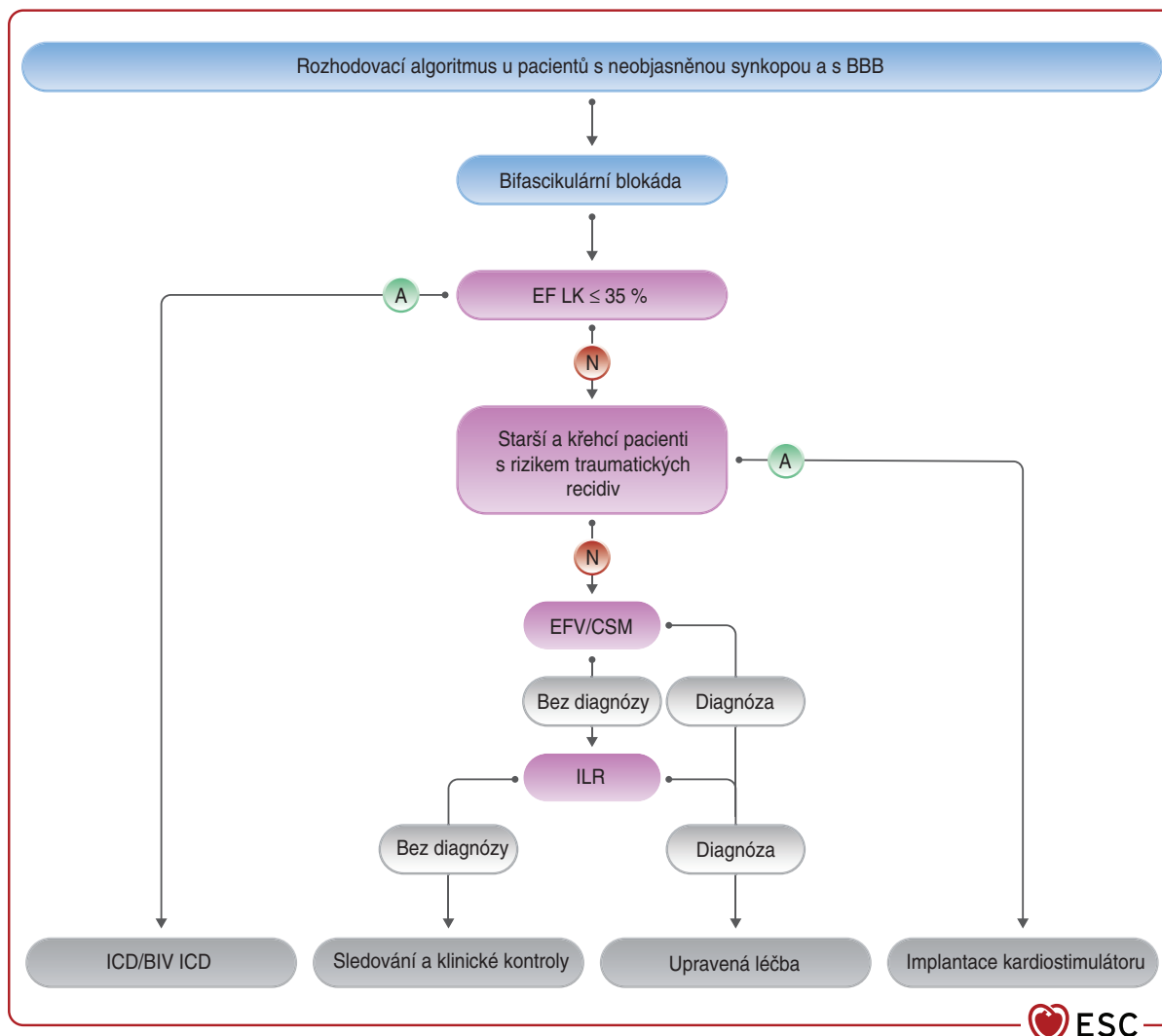
3.3.1 Indikace ke stimulaci

3.3.1.1 Blokáda Tawarova raménka a neobjasněná synkopa

I když synkopa není u pacientů se zachovanou srdeční funkcí spojena se zvýšenou incidencí náhlé srdeční smrti, byla u pacientů s BBB a HF, s dříve prodělaným IM nebo s nízkou EF zaznamenána vysoká incidence úmrtí z jakýchkoli příčin (přibližně třetina z toho náhlá srdeční smrt).^{209–211} U jedinců s nízkou EF je synkopa skutečně rizikovým faktorem úmrtí.²¹² Bohužel se nezdá, že by naprogramovaná komorová stimulace správně identifikovala tyto pacienty; proto se u pacientů s BBB a EF LK < 35 % jako prevence SCD indikuje implantace ICD nebo defibrilátoru se SRL (biventrikulární ICD [BIV ICD]) (obr. 6).⁶⁴

3.3.1.2 Blokáda Tawarova raménka, neobjasněná synkopa a abnormální výsledek elektrofyzilogického vyšetření

Elektrofyzilogické vyšetření zahrnuje měření vstupního HV, při zátěži síňovou stimulací se zvyšující se frekvencí nebo farmakologickým provokačním testem (s ajmalinem, procainamidem nebo flecainidem). Scheinman a spol. studovali prognostickou hodnotu HV: rychlost progresu k AVB po čtyřech letech dosáhla 4 % u pacientů s HV < 70 ms, 12 % u pacientů s HV mezi 70 a 100 ms a 24 % u pacientů s HV > 100 ms.¹²² Vznik blokády v Hisově svazku nebo v oblasti pod ním při síňové stimulaci se zvyšující se frekvencí nebo při farmakologickém zátěžovém testu zvyšuje senzitivitu a pozitivní predikční hodnotu EFV při vyhledávání pacientů, u nichž dojde k rozvoji AVB.^{117–119,121,123,213} Pozitivní výsledek EFV byl spojen až se 70% pozitivní predikční hodnotou při vyhledávání pacientů, u nichž dojde ke vzniku AVB. Toto zjištění nepřímo potvrdila studie, která prokázala statisticky významné snížení recidivy synkop u pacientů s pozitivním výsledkem EFV a léčených kardiostimulátorem oproti kontrolní skupině neléčených pacientů s negativním výsledkem EFV.¹²⁰ U pacientů s neobjasněnou synkopou a s bifascikulární blokádou EFV vysoce účinně vyhledává pacienty s intermitentním nebo bezprostředním vznikem AVB vysokého stupně. Negativní výsledek EFV nicméně nemůže vyloučit intermitentní/paroxysmální AVB jako příčinu synkopy. Skutečně, u pacientů s negativním výsledkem EFV byla při použití ILR prokázána



Obr. 6 – Rozhodovací algoritmus pro pacienty s neobjasněnou synkopou a blokádou Tawarova raménka. BBB – blokáda Tawarova raménka (bundle branch block); BIV ICD – biventrikulární implantabilní kardioverter-defibrilátor; CSM – masáž karotického sinu (carotid sinus massage); EF LK – ejekční frakce levé komory; EFV – elektrofyziologické vyšetření; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ILR – implantabilní smyčkový záznamník (implantable loop recorder).

intermitentní nebo stabilní AVB v ~50 % případů. Starší pacienti s bifascikulární blokádou a s neobjasněnou blokádou by tak mohli profitovat z empiricky implantovaného kardiostimulátoru, zvláště při nepředvídatelné a recidivující synkopě, která vystavuje pacienta vysokému riziku traumatických recidiv. Rozhodnutí o implantaci kardiostimulátoru těmito pacientům by mělo vycházet z individuálního posouzení rizik a přínosů.²¹⁴

3.3.1.3 Alternující blokáda Tawarova raménka

Tímto termínem se označuje vzácné onemocnění, kdy existuje jednoznačný EKG důkaz blokády všech tří svazků při několikrát po sobě bezprostředně opakovaném EKG vyšetření; jako příklady lze uvést morfologie LBBB a RBBB při takto bezprostředně opakovaném EKG vyšetření nebo RBBB s přidruženou blokádou levého předního svazku, blokádu na jednom EKG záznamu a blokádu levého zadního svazku na následujícím EKG záznamu.²¹⁵ Panuje obecná shoda, že tento jev je spojen s významným infranodálním poškozením a že u pacientů dojde k rychlé

progresi ke vzniku AVB. Proto je nutno implantovat kardiostimulátor co nejdříve po zjištění alternující BBB, a to i v nepřítomnosti symptomů.

3.3.1.4 Blokáda Tawarova raménka bez symptomů

Implantace trvalého kardiostimulátoru není indikována pro BBB bez symptomů, s výjimkou alternující BBB, protože ke vzniku AVB dojde pouze u menšiny těchto pacientů (1–2 % za rok).^{116,122,216} Riziko implantace kardiostimulátoru a dlouhodobých komplikací zavedení transvenózního vodiče je vyšší než přínos implantace kardiostimulátoru.^{217,218}

3.3.1.5 Pacienti s neuromuskulárními onemocněními

U pacientů s neuromuskulárními onemocněními je nutno zvážit kardiostimulaci, protože raménková blokáda může bez ohledu na její stupeň nepředvídatelně progredovat, a to i v nepřítomnosti symptomů (viz kap. 6.5).

Doporučení pro stimulaci u pacientů s bloádou Tawarova raménka

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s neobjasněnou synkopou a bifascikulární bloádou je implantace kardiostimulátoru indikována buď při vstupním HV ≥ 70 ms, bloádě druhého nebo třetího stupně v Hisově svazku nebo pod ním během síňové stimulace se zvyšující se frekvencí, nebo při abnormální odpovědi na farmakologický provokační test. ^{120,121}	I	B
Stimulace je indikována u pacientů s alternující BBB se symptomy nebo bez nich.	I	C
Stimulaci lze zvážit u vybraných pacientů s neobjasněnou synkopou a s bifascikulární bloádou bez EFV (starší křehcí pacienti, vysoce riziková a/nebo recidivující synkopy). ²¹⁴	IIb	C
Stimulace se nedoporučuje při asymptomatické BBB nebo při bifascikulární bloádě. ^{116,122,216}	III	B

BBB – bloáda Tawarova raménka (bundle branch block); EFV – elektrofyziologické vyšetření; HV – interval mezi aktivací Hisova svazku a komorovou aktivací (His ventricular interval).

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

3.3.2 Volba režimu stimulace a algoritmu

Intermitentní bradykardie může vyžadovat pouze krátkodobou stimulaci. Za těchto okolností je nutno přínos prevence bradykardie a pauz zhodnotit ve srovnání se škodlivými účinky trvalé stimulace, zvláště HF vyvolaného stimulací. U této pacientské skupiny hrají zvláště významnou úlohu programování s nejnižší výchozí frekvencí pro dosažení záložní stimulace a ruční nastavení AV intervalu, naprogramování AV hystereze nebo použití dalších specifických algoritmů bránících zbytečné stimulaci PK.^{145,149}

U pacientů se SR je optimálním režimem stimulace v režimu DDD. Jednoznačné důkazy o přednostech stimulace v režimu DDD proti režimu VVI se omezují na zmírnění symptomů a zlepšení kvality života.

Naopak existují jednoznačné důkazy o rovnocennosti (non-superioritě) obou režimů z hlediska přežití a morbidit.²¹ U starších nebo křehkých pacientů s intermitentní bradykardií je proto nutno rozhodování o režimu stimulace individualizovat a brát přitom v úvahu zvýšené riziko komplikací a vyšší náklady spojené se stimulací v režimu DDD (obr. 5).

VDD může být alternativním režimem stimulace u pacientů s pokročilými abnormalitami AV převodu a zachovanou funkcí sinusového uzlu. Ve srovnání s režimem DDD je implantace systému s režimem VDD spojena s nižším počtem komplikací, kratší dobou samotného výkonu i skiaskopického vyšetření a s vysokou incidencí nedostatečného snímání síňových arytmií.²¹⁹ Možnost nedostatečného snímání přispívá k malému využívání tohoto systému, protože většina operátorů usiluje o dosažení AV synchronie.

3.4 Stimulace při reflexní synkopě

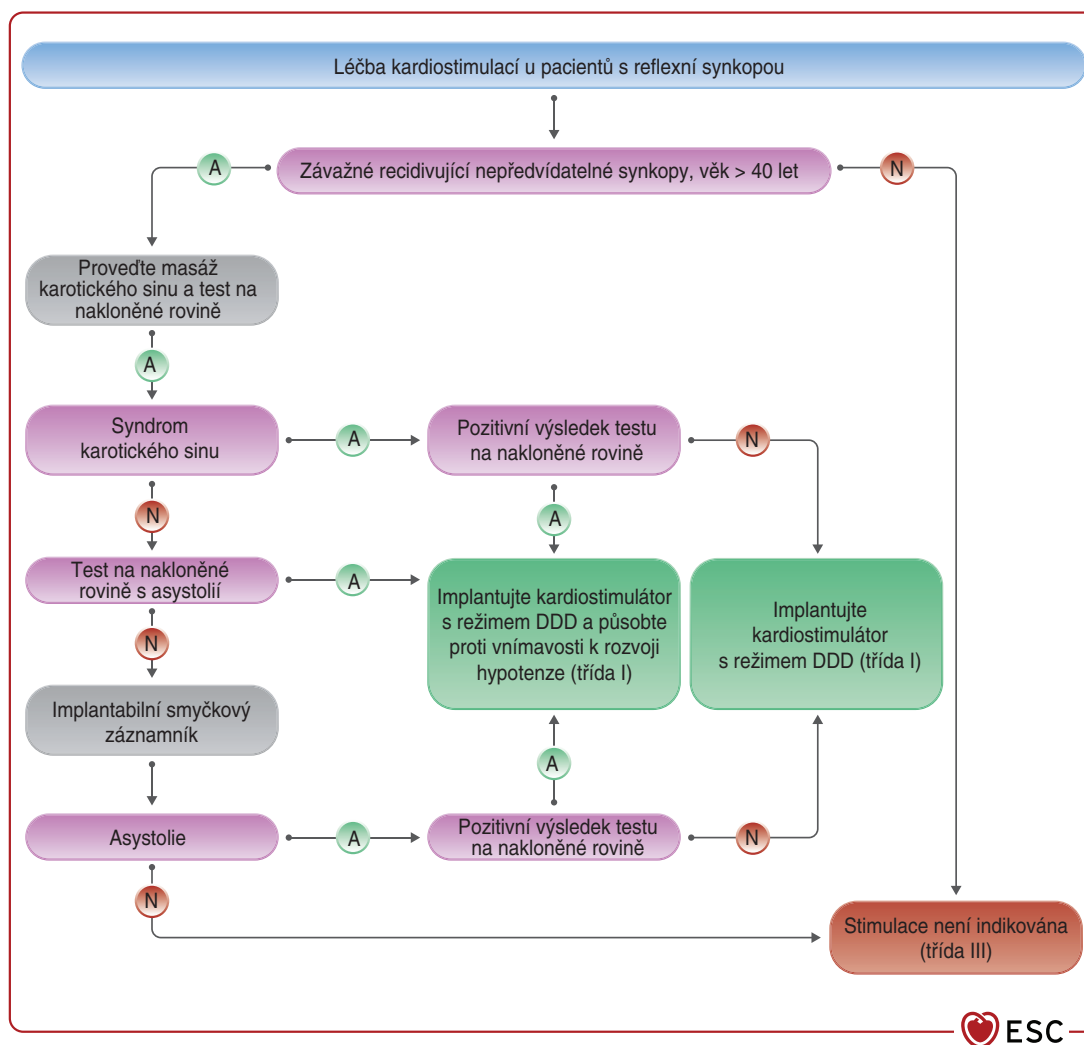
Léčba trvalým kardiostimulátorem může být účinná, pokud je dominantním prvkem reflexní synkopy asystolie.

Cílem klinického vyšetření pacientů se synkopou a s normálním výsledkem vstupního EKG vyšetření musí být stanovení vztahu mezi symptomy a bradykardií. Účinnost stimulace závisí na klinickém prostředí. Skutečnost, že stimulace je účinná, neznamená, že je vždycky nezbytná. U pacientů s reflexní synkopou musí být kardiostimulace vždy až poslední možností a je třeba o ní uvažovat pouze u pacientů vybraných podle přísných kritérií (tzn. věk > 40 let [většinou > 60 let] s těžkými formami reflexní synkopy s častými recidivami spojenými s vysokým rizikem poranění, často bez prodromu). Doporučené postupy ESC pro diagnostiku a léčbu synkopy z roku 2018 (2018 ESC Guidelines on syncope)⁶³ obsahují podrobný popis diagnostického postupu a indikaci ke stimulaci a přinášejí důkazy ze studií, které podporují uvedená doporučení. Obrázek 7 shrnuje doporučený rozhodovací strom.

Algoritmus na obrázku 7 byl prospektivně ověřován v multicentrické pragmatické studii, která po dvou letech prokázala nízkou, 15% recidivu synkopy při stimulaci, což je statisticky významně nižší hodnota než 37 % zaznamenaných u kontrolních jedinců bez stimulace.²²⁰ Tříletá recidiva byla podobná u pacientů s kardiainhibičním syndromem karotického sinu (16 %), s asystolickou odpovědí na test na nakloněné rovině (23 %) a se spontánně vyvolanou asystolií dokumentovanou na ILR (24 %), což ukazuje na podobné indikace a podobné výsledky u všech tří forem reflexní synkopy.²²¹ I když přetrvává jistá skepse ohledně diagnostické přesnosti testu na nakloněné rovině při stanovování diagnózy synkopy, stále přibývající důkazy podporují používání testu na nakloněné rovině při hodnocení vnímavosti k ortostatické (posturální) neboli reflexní hypotenzi.^{108,222} Test na nakloněné rovině tak lze zvažovat při vyhledávání pacientů s přidruženou, obvykle předchozí hypotenzií odpovědí, která by pravděpodobně méně odpovídala na trvalou kardiostimulaci. Pacienti s vnímavostí k hypotenzi potřebují opatření působící proti této vnímavosti navíc ke kardiostimulaci (např. fyzické protitlakové manévry, vysazení/snížení dávek hypotenziv a podávání fludrocortisonu nebo midodrinu).

3.4.1 Indikace ke stimulaci

Tato pracovní skupina našla v literatuře dostatek důkazů pro doporučení stimulace u pacientů s reflexní synkopou vybraných podle přísných kritérií (tzn. pacientů ve věku > 40 let s epizodami těžké recidivující nepředvídatelné synkopy při doložené asystolii a vyvolanými buď CSM, nebo testem na nakloněné rovině, nebo zaznamenaných monitorovacím systémem).^{134,223–229} Existuje dostatek důkazů, že stimulaci v režimu DDD je nutno zvážit s cílem snížit recidivu synkopy u pacientů s dominantním syndromem karotického sinu (asystolická pauza > 3 s a spontánní synkopa během CSM) a u pacientů s korelací spontánních symptomů a EKG záznamu, ve věku > 40 let a trpících opakovaně závažnými nepředvídatelnými synkopami.⁶³ Léčba trvalým kardiostimulátorem může být účinná, pokud je asystolie dominantním prvkem reflexní synkopy. Stanovení korelace mezi symptomy a bradykardií musí být cílem klinického vyšetření pacientů se synkopou a s normálním výsledkem vstupního EKG vyšetření. Účinnost stimulace závisí na klinickém prostředí. Od vydání Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu synkopy v roce 2018 (2018 ESC Guidelines on syncope)⁶³ přidalo několik studií



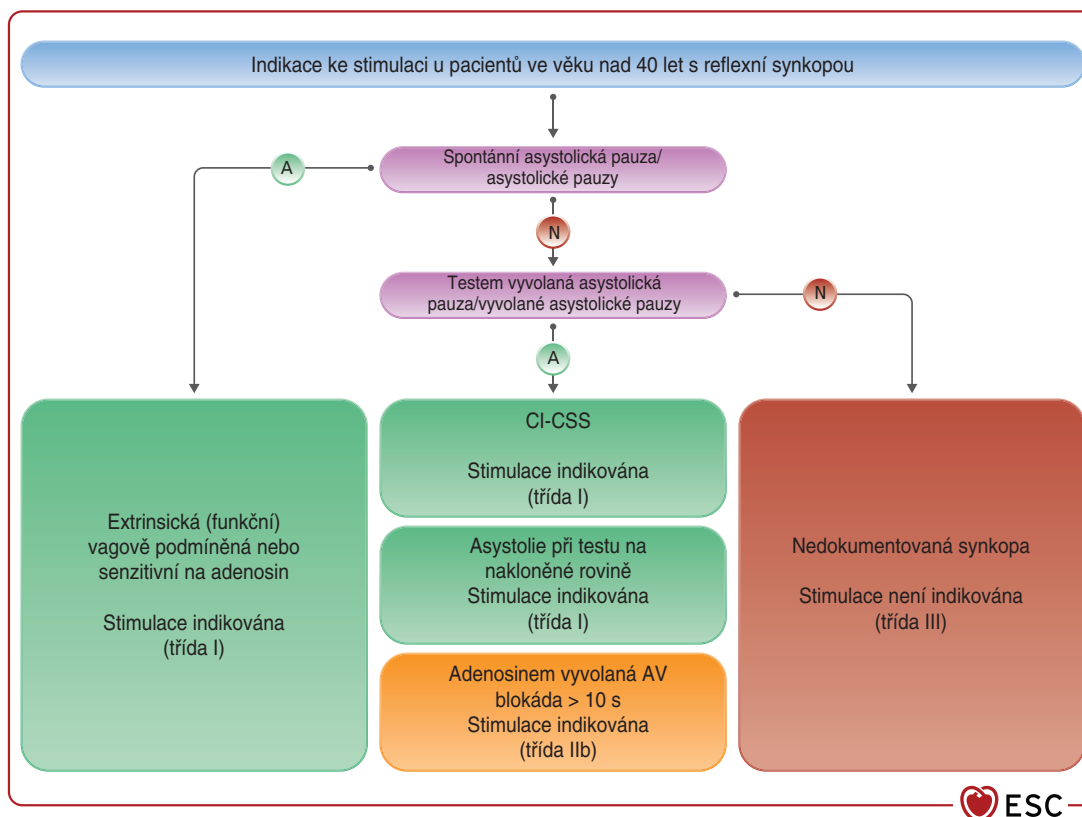
Obr. 7 – Rozhodovací strom pro kardiostimulaci u pacientů s reflexní synkopou. DDD – AV stimulace s dvoudutinovým systémem (dual-chamber, atrioventricular pacing). Pozn.: Syndrom karotického sinu je definován jako reprodukováné vyvolání spontánní synkopy masáží karotického sinusu v přítomnosti asystolické pauzy > 3 sekundy; pozitivní výsledek testu na nakloněné rovině s asystolií je definován jako reprodukováné vyvolání spontánní synkopy v přítomnosti asystolické pauzy > 3 sekundy. Symptomatická asystolická pauza/pauzy > 3 sekundy nebo asymptomatická pauza/pauzy > 6 sekund v důsledku sinusové zástavy, atrioventrikulární blokády nebo kombinace obojího podobně definuje asystolii zachycenou implantabilním smyčkovým záznamníkem. Obrázek upraven z Brignole et al.⁶³

důležité informace o podskupině pacientů s asystolickou vazovagální synkopou vyvolanou testem na nakloněné rovině. Studie SPAIN byla multicentrickým randomizovaným kontrolovaným projektem se zkříženým uspořádáním, do kterého bylo zařazeno 46 pacientů ve věku > 40 let se závažnými recidivujícími (> pět epizod během života) synkopami a odpovědi na test na nakloněné rovině (definovanou jako bradykardie < 40 tepů/minutu trvající > 10 s nebo asystolie v délce > 3 s).²²⁷

V průběhu 24měsíčního sledování byla zaznamenána recidiva synkopy u čtyř (9 %) pacientů s kardiostimulátorem v režimu DDD se stimulací v uzavřené smyčce versus u 21 (46 %) pacientů, u nichž byla použita simulovaná kardiostimulace s nenaprogramovaným přístrojem ($p = 0,0001$). Ve srovnávací studii s metodou párování podle propensity skóre²³⁰ bylo pětileté aktuariální období bez synkopy dosaženo u 81 % pacientů ve skupině se stimulací a u 53 % pacientů párovaných podle propensity skóre (p

$= 0,005$; HR = 0,25). Nakonec studie BioSync CLS trial byla multicentrická RCT hodnotící užitečnost testu na nakloněné rovině při výběru kandidátů pro kardiostimulaci.²²⁹ Pacienti ve věku ≥ 40 let alespoň se dvěma epizodami synkopy v posledním roce a se synkopou s asystolickou pauzou > 3 s vyvolanou testem na nakloněné rovině byli náhodně zařazeni do skupin s aktivním (63 pacientů) nebo neaktivním (64 pacientů) dvoudutinovým kardiostimulátorem se stimulací v uzavřené smyčce. Studie prokázala, že během sledování v délce 11,2 měsíce (medián) se synkopa vyskytla u statisticky významně nižšího počtu pacientů ve skupině se stimulací než v kontrolní skupině (10 [16 %], resp. 34 [53 %]; HR 0,23; $p = 0,00005$). Tato studie podporuje zařazení testu na nakloněné rovině jako užitečné metody při výběru pacientů s reflexní synkopou pro kardiostimulaci.

Na základě výsledků výše uvedených studií je k dispozici dostatek důkazů k přesunutí indikace k stimulaci u pacientů ve věku > 40 let a s asystolickou odpovědí na test na



Obr. 8 – Souhrn indikací pro stimulaci u pacientů ve věku > 40 let s reflexní synkopou. CI-CSS – syndrom karotického sinu (cardioinhibitory carotid sinus syndrome). Pozn.: Spontánní asystolická pauza = 3 sekundy symptomatická nebo 6 sekund asymptomatická. Upraveno z Brignole et al.⁶³

nakloněné rovině > 3 s z třídy důkazů IIb do třídy důkazů I. Obrázek 8 shrnuje doporučené indikace ke stimulování. I když existuje i rozumný důvod pro stimulaci u pacientů ve věku ≤ 40 let se stejnými kritérii závažnosti jako u jedinců ve věku > 40 let, tato pracovní skupina nemůže – vzhledem k absenci důkazů ze studií hodnotících tuto konkrétní populaci – poskytnout žádná doporučení.

Neexistují jednoznačné důkazy, že stimulace v režimu DDD by mohla být užitečná při snižování incidence recidivy synkop u pacientů s klinickými projevy adenosin-senzitivní synkopy.⁶³ V malé multicentrické studii s 80 staršími pacienty s neobjasněnými nepředvídatelnými synkopami po vyvolání AVB třetího stupně v délce ≥ 10 sekund po intravenózním podání 20 mg bolusu adenosintrifosfátu, vybranými podle přísných kritérií, snížila během dvou let stimulace v režimu DDD statisticky významně recidivu synkopy z 69 % v kontrolní skupině na 23 % ve skupině s aktivní léčbou.²³¹ Konečně kardiostimulace není indikována v nepřítomnosti prokázaného kardioinhibičního reflexu.^{232,233}

3.4.2 Volba režimu stimulace a algoritmu

I když je kvalita důkazů nízká, dává se v klinické praxi většinou přednost stimulaci v režimu DDD před jednotinovou stimulací PK, aby se vyrovnal pokles krevního tlaku a zabránilo se recidivě synkop. U pacientů s vazovagální synkopou vyvolanou testem na nakloněné rovině se stimulace v režimu DDD používala většinou ve spojení s funkcí odpovědi na snížení frekvence, jejíž systém DDD

při zachycení rychlého poklesu srdeční frekvence rychle reaguje. Srovnání stimulace v režimu DDD v uzavřené smyčce s klasickou stimulací v režimu DDD provedly dvě malé studie se zkříženým uspořádáním. Obě studie prokázaly méně případů recidivy synkopy při stimulaci v uzavřené smyčce jak v akutních podmínkách během opakovaného testu na nakloněné rovině,²³⁴ tak během 18měsíčního sledování v klinické praxi.²²⁸ Nicméně dokud nebude provedena formální studie s paralelními skupinami, nelze nabídnout žádné doporučení ohledně volby režimu stimulace (tzn. DDD s odpovědí na pokles frekvence nebo DDD se stimulací v uzavřené smyčce) a programování těchto přístrojů.

3.5 Stimulace pro (neprokázané) podezření na bradykardii

U pacientů s recidivujícími neobjasněnými synkopami nebo s pády na konci pravidelné rozcvičky je nutno zvážit monitorování pomocí ILR s cílem dokumentovat spontánní relaps místo zahájení empirické kardiostimulace.⁶³

3.5.1 Recidivující nediagnostikovaná synkopa

U pacientů s neobjasněnou synkopou na konci celé rozcvičky a bez jakýchkoli poruch převodu impulsů slouží absence racionálního odůvodnění i negativní výsledky malých studií^{235,236} jako dostatečný důkaz neúčinnosti kardiostimulace. Kardiostimulace se proto nedoporučuje až do stanovení diagnózy (obr. 8).

3.5.2 Opakované pády

Neobjasněné pády mohou mít v 15 % až 20 % případů původ v synkopě, pravděpodobně bradyarytmické. Za chybný popis a výklad dané příhody je odpovědná retrogradní amnézie, s níž se lze často setkat u padajících starších osob.⁶³ Řešení problému neobjasněných pádů je stejné jako v případě neobjasněných synkop (viz kap. 3.4.1). V randomizované dvojité zaslepené studii²³⁷ nezabránila kardiostimulace účinně recidivě těchto příhod u pacientů s neobjasněnými pády, u nichž syndrom (hypersenzitivita) karotického sinu nedokázal vyvolat synkopu.

4 Srdeční resynchronizační terapie

4.1 Epidemiologie, prognóza a patofyziologie srdečního selhání vhodného pro srdeční resynchronizační terapii biventrikulární stimulací

V průmyslově vyspělých zemích dosahuje prevalence HF v dospělé populaci 1–2 % a stoupá na ≥ 10 % u jedinců ve věku > 70 let.²³⁸ Prevalence HF se zvyšuje (podle jednoho odhadu o 23 % za posledních deset let) hlavně v důsledku stárnutí populace, přičemž věkově specifická incidence se ve skutečnosti snižuje.^{239–242} Rozlišují se tři základní fenotypy HF podle naměřené EF LK (< 40 %, HF se sníženou EF LK [HF with reduced EF, HFrEF]; 40–49 %, HF s mírně sníženou EF LK [HF with mildly reduced EF, HFmrEF] a ≥ 50 %, HF se zachovanou EF LK [EF with preserved EF, HFpEF]).²⁴³ Z klinického hlediska je SRL užitečná hlavně u pacientů s HFrEF a EF LK ≤ 35 %. Pacienti s HFrEF tvoří přibližně 50 % celé populace s HF, přičemž prevalence HFrEF je nižší u jedinců ve věku 70 let a starších. Prognóza HF se liší podle definované populace. V současných klinických studiích s HFrEF dosahuje jednorocní mortalita přibližně 6 %, zatímco ve velkých šetřeních s použitím údajů z registrů překračuje jednorocní mortalita pacientů teprve krátce hospitalizovaných pro HF hodnotu 20 %; u nehospitalizovaných jedinců se stabilním HF je to však spíše 6 %.²⁴⁴ Konceptně vychází SRL ze skutečnosti, že u pacientů s HF a systolickou dysfunkcí LK často dochází k velkému zpoždění (vysokého stupně) mezikomorového převodu impulsů, s prevalencí šířky komplexu QRS > 120 ms u 25–50 % pacientů a k rozvoji LBBB v 15–27 % případů. Navíc u těchto pacientů se lze často setkat s AV dyssynchronií s prodloužením intervalu PR na povrchovém EKG záznamu až v 52 % případů.^{245–247} Tyto elektrické abnormality mohou vést k mechanické AV dyssynchronii i k dyssynchronii mezi srdečními komorami a uvnitř LK.^{248,249}

Doporučení pro SRL jsou založena na údajích velkých randomizovaných kontrolovaných studií SRL, do nichž bylo většinou zařazeno pouze přibližně 60 % pacientů s HFrEF se sinusovým rytmem. SRL se doporučuje provádět (navíc k farmakologické léčbě podle doporučených postupů) pouze u definovaných podskupin populace pacientů s HF, přičemž většinu z nich tvoří symptomatičtí pacienti s HF se SR, sníženou EF LK a s šířkou komplexu QRS ≥ 130 ms. Mezi další skupiny pacientů, u nichž lze zvažovat zahájení SRL, patří pacienti s HF ve stupních III nebo IV klasifikace New York Heart Association (NYHA) s FS, sníženou EF LK a s šířkou QRS ≥ 130 ms při použití strategie zajišťují-

cí biventrikulární odpověď, případně pokud se u pacienta očekává návrat do SR, a občas jako převedení pacienta na vyšší úroveň (upgrade) léčby klasickým kardiostimulátorem nebo ICD u pacientů s HFrEF se zhoršujícím se HF a s častou komorovou stimulací. Nedávno provedený průzkum v USA, který použil celostátně reprezentativní odhad pro celou americkou populaci hospitalizovaných pacientů, zjistil, že během desetiletého období (2003–2012) bylo provedeno odhadem 378 247 implantací BIV ICD, tedy přibližně 40 000 za rok neboli zhruba 135 na milion obyvatel za rok.²⁵⁰ V Evropě může být podle starších odhadů 400 pacientů vhodných pro zahájení SRL na jeden milion obyvatel. Toto číslo vycházelo z odhadované 35 % prevalence EF LK ≤ 35 % u reprezentativní populace s HF, přičemž u 41 % pacientů činila odhadovaná šířka komplexu QRS ≥ 120 ms. Změna na vyšší prahovou hodnotu šířky komplexu QRS 130 ms snížila tyto odhadované počty pouze mírně.^{251,252} Ve Švédsku nedávno provedený průzkum s celkem 12 807 pacienty s HFrEF prokázal, že SRL byla zahájena u 7 % z nich, 69 % jich nemělo žádnou indikaci k SRL a u 24 % SRL byla indikována a přitom nebyla vůbec zahájena. Tyto údaje jasně ukazují na nedostatečné používání SRL.^{253,254} Konečně pracovní skupina zdůrazňuje skutečnost, že rozhodnutí o implantaci přístroje pro SRL vyžaduje společné rozhodování lékaře spolu s pacientem.

4.2 Indikace k srdeční resynchronizační terapii: pacienti se sinusovým rytmem

U vhodně vybrané skupiny pacientů se srdečním selháním zlepšuje SRL funkci srdce, zmírňuje symptomy a zvyšuje pocit pohody, přičemž současně snižuje morbiditu a mortalitu. Pacientům se středně těžkým až těžkým HF SRL rovněž přidává roky života v plné kvalitě. Příznivé účinky SRL byly poměrně spolehlivě prokázány u pacientů s HF stupňů II, III a IV klasifikace NYHA.^{38,40,41,255–267} Naproti tomu existuje poměrně málo důkazů o přínosu SRL u pacientů ve funkční třídě I a s ischemickou kardiomyopatií.^{41,266} Ve studii Multicenter Automatic Defibrillator Implantation with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) bylo celkem 265 (7,8 %) z 1 820 pacientů ve stupni I NYHA a měli ischemickou kardiomyopatii.²⁶⁶ Při kontrole po sedmi letech byl v podskupině s LBBB, ve funkčním stupni I klasifikace NYHA a s ischemickou kardiomyopatií nalezen statisticky nevýznamný trend směrem k nižšímu riziku úmrtí z jakékoli příčiny (relativní riziko 0,66; 95 % interval spolehlivosti [CI] 0,30–1,42; $p = 0,29$). Současná doporučení pro zahájení SRL tedy platí pro všechny pacienty ve funkčních stupních II–IV NYHA bez ohledu na etiologii postižení.

Studie Multisite STimulation In Cardiomyopathies (MUSTIC),^{257,258} Multicenter Insync RANdomized Clinical Evaluation (MIRACLE), Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) I a II,^{59,255,256,260} Comparison of Medical therapy, Pacing and defibrillation (COMPANION)²⁶¹ a Cardiac RESynchronization in Heart Failure (CARE-HF)^{40,262} srovnávaly účinek SRL vs. farmakoterapie podle doporučených postupů (guideline-directed) u pacientů ve funkčních stupních III nebo IV NYHA; naproti tomu většina studií z poslední doby porovnávala použití BIV ICD vs. ICD navíc k nejlepší farmakologické léčbě ve funkčním stupni II NYHA.^{38,41,263–267} Málo studií srovnávalo

použití SRL-kardiostimulátorů (biventrikulární kardiostimulátor, BIV KS) s klasickou stimulací.^{191,268,269} Ve většině studií hodnotících SRL musela být EF LK $\leq 35\%$, ale studie MADIT-CRT⁴¹ a Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT)³⁸ považovaly za EF LK hodnoty $\leq 30\%$, zatímco studie RESynchronization reVERses Remodelling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE)²⁶³ stanovila hodnotu na $\leq 40\%$. Randomizováno bylo poměrně málo pacientů s EF LK 35–40 %, ale metaanalýza údajů jednotlivých účastníků neprokázala žádné snížení účinku SRL v této skupině.³⁴

Na SRL neodpovídali příznivě všichni pacienti. Několik charakteristik předpovídá zmenšení objemu komor (reverzní remodelace) a zlepšení hodnot morbidit a mortality. Šířka komplexu QRS předpovídající odpověď na SRL byla zařazovacím kritériem ve všech randomizovaných studiích (EKG kritéria pro LBBB a RBBB). Příznivá odpověď na SRL nespíše závisí na morfologii komplexu QRS. Několik studií prokázalo, že u pacientů s morfologií typu LBBB existuje vyšší pravděpodobnost příznivé odpovědi, zatímco u pacientů bez morfologie typu LBBB panuje v tomto smyslu menší jistota. Sipahi a spol.^{270,271} provedli metaanalýzu zkoumající výsledky 33 klinických studií hodnotících vliv morfologie QRS na SRL, ale pouze čtyři z těchto studií (COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT a RAFT) použily sledované parametry na základě morfologie komplexu QRS. Když hodnotily účinek SRL na souhrnný sledovaný parametr nežádoucích klinických příhod u 3 349 pacientů s LBBB při vstupním vyšetření, našly tyto studie 36% snížení rizika při použití SRL (relativní riziko 0,64; 95% CI 0,52–0,77; $p < 0,00001$). Tento přínos však nebyl zaznamenán u pacientů s převodními abnormalitami typu non-LBBB (relativní riziko 0,97; 95% CI 0,82–1,15; $p < 0,75$). Po omezení analýzy na studie bez ICD (CARE-HF a COMPANION) byl přínos SRL stále ještě pozorován pouze u pacientů s LBBB ($p < 0,000001$). Metaanalýza s vyloučením výsledků studií COMPANION a MADIT-CRT neprokázala, že by LBBB byl – na rozdíl od šířky QRS – prediktorem mortality.²⁶⁷ V nedávno provedené velké metaanalýze výsledků pěti RCT (COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT, RAFT, REVERSE) s 6 523 účastníky (1 766 s morfologií QRS typu non-LBBB) nebyla SRL u pacientů s morfologií QRS typu non-LBBB spojena se snížením počtu úmrtí a/nebo hospitalizací pro HF (HR 0,99; 95% CI 0,82–1,2).²⁷² Protože téměř ve všech studiích a *post hoc* analýzách příznivého účinku morfologie komplexu QRS při SRL byli pacienti souhrnně zařazováni do kategorie non-LBBB, nelze nabídnout samostatné doporučení pro SRL u pacientů s difúzní poruchou interventrikulárního převodu impulsů a RBBB.^{273–278} U pacientů s RBBB nemá SRL žádný přínos,²⁷⁹ pokud nevykazují na EKG záznamu tzv. maskované LBBB,²⁷⁸ s charakteristickým širokým, rozmazaným kmitem R, někdy se zářezy, na svodech I a aVL spolu s deviací srdeční osy doleva. U těchto pacientů je naprosto zásadní individualizované umístění svodu na LK.

Významným poznatkem z poslední doby je možná úloha prodlouženého intervalu PR u pacientů s HF a non-LBBB. Několik monocentrických studií a dvě *post hoc* analýzy velkých RCT (COMPANION a MADIT-CRT) naznačily možný přínos implantace přístroje pro SRL u této patientské populace.^{245,280,281} Ve studii MADIT-CRT prokázala podskupina pacientů s non-LBBB a s prodlouženým inter-

valem PR přínos BIV ICD se 73% snížením rizika rozvoje HF nebo úmrtí a s 81% snížením rizika úmrtí z jakýchkoli příčin ve srovnání s léčbou pouze pomocí ICD.²⁸⁰ U pacientů s non-LBBB a s normálním intervalem PR byla BIV ICD spojena s trendem směrem ke zvýšenému riziku HF nebo úmrtí a s více než dvojnásobně vyšší mortalitou ve srovnání s léčbou ICD, což ukazuje na obousměrnou významnou interakci. Údajů je však příliš málo na to, aby bylo možno vydat nějaké doporučení.²⁸⁰

Z výsledků studií MADIT-CRT, REVERSE a RAFT je možné usuzovat, že u pacientů s LBBB lze pravděpodobně očekávat možný přínos pro všechny pacienty s LBBB bez ohledu na šířku komplexu QRS a že nelze jednoznačně určit žádnou mezní hodnotu šířky komplexu QRS pro vyloučení pacientů, kteří nebudou na léčbu odpovídat.^{273,274,276} Naproti tomu jakýkoli přínos SRL u pacientů s non-LBBB lze pozorovat většinou u jedinců s šířkou QRS ≥ 150 ms. Významné je zjištění, že – jak prokázala dlouhodobá studie MADIT-CRT a studie RAFT – se přínos u pacientů s šířkou komplexu QRS < 150 ms projevil až později během sledování.^{266,274} Studie Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy (Echo-CRT) naznačila možnou škodlivost SRL, pokud byla při vstupním vyšetření pacientů s šířkou komplexu QRS < 130 ms echokardiograficky prokázána mechanická dyssynchronie.^{265,282} Výběr pacientů pro SRL výhradně na základě údajů z vyšetření srdce zobrazovací metodou se proto jednoznačně nedoporučuje u pacientů s tzv. štíhlým komplexem QRS (tzn. < 130 ms).

Sloučené údaje jednotlivých pacientů z tří studií srovnávajících léčbu pomocí BIV ICD vs. ICD, do nichž byli zařazeni převážně pacienti s HF ve stupni II NYHA, prokázaly vyšší pravděpodobnost odpovědi na léčbu u žen než u mužů.²⁸³ V metaanalýze na úrovni pacientů, kterou zadal americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (US Food and Drug Administration), našli Zusterzeel a spol. hlavní rozdíl u pacientů s LBBB a s QRS 130–149 ms.²⁸⁴ V této skupině bylo u žen zaznamenáno 76% snížení závažnosti HF nebo úmrtí (absolutní rozdíl mezi BIV ICD vs. ICD 23 % [HR 0,24; 95% CI 0,11–0,53; $p < 0,001$]) a 76% snížení počtu samotných úmrtí (absolutní rozdíl 9 % [HR 0,24; 95% CI 0,06–0,89; $p = 0,03$]) bez statisticky významného přínosu léčby u mužů z hlediska HF nebo mortality (absolutní rozdíl 4 % [HR 0,85; 95% CI 0,60–1,21; $p = 0,38$]), případně samotného úmrtí (absolutní rozdíl 2 % [HR 0,86; 95% CI 0,49–1,52; $p = 0,60$]). Možné vysvětlení většího přínosu SRL u žen se připisuje rozdílu mezi pohlavími ve velikosti LK, protože rozdíly v odpovědi na léčbu, které jsou pro obě pohlaví specifické, vymizí po normalizaci poměru šířky komplexu QRS a objemu LK na konci diastoly.²⁸⁵ Počítačové modelování z poslední doby potvrdilo, že rozdíly mezi pohlavími ve velikosti LK významně přispívají k rozdílu mezi pohlavími v šířce komplexu QRS, a nabídlo tak možné mechanické vysvětlení rozdílů mezi pohlavími v odpovědi na SRL.^{286,287} Simulace, v nichž se počítá s menší velikostí LK pacientek se SRL, předpokládají o 9–13 ms nižší prahové hodnoty šířky komplexu QRS u žen. Stejně jako v případech jiných parametrů EKG (např. délky intervalu QT a korigovaného intervalu QT) si lze představit, že se rozdíly mezi pohlavími musejí odrazit i v šířce komplexu QRS. Kritéria EKG pro záchyt poruch intraventrikulárního převodu impulsů, LBBB, a non-LBBB dosud nebyla jedno-

značně definována a uvedena v žádné z již provedených studií se SRL.^{288,289} Podobně zatím nebyla ve studiích se SRL popsána ani metoda měření šířky QRS (automaticky nebo manuálně a přístroj pro EKG záznam). Přitom se zdá, že volba EKG kritérií ovlivňuje hodnoty tvrdých sledovaných parametrů.^{288–291} Zároveň bylo prokázáno, že metoda EKG záznamu i samotný výrobce přístroje mají možná vliv na automaticky měřenou šířku komplexu QRS. Konečně použití SRL se zvažuje u pacientů s optimální farmakoterapií (OMT) včetně užívání beta-blokátorů, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II i antagonistů mineralokortikoidních receptorů. Jedna studie nicméně nastolila otázku doby zahájení SRL, protože u pacientů s LBBB může být účinnost farmakoterapie omezená, což znamená, že je nutno zvážit zahájení SRL dříve.²⁹² Navíc zatímco současná klinická praxe podporuje podávání kombinace sacubitril/valsartan, ivabradinu a inhibitorů sodíko-glukózoového kotransportéru 2, je třeba zdůraznit, že v zásadních studiích dokumentujících účinnost těchto léčiv bylo zařazeno velmi málo pacientů s indikací k SRL. Nejsou tak k dispozici jednoznačné údaje podporující povinné užívání těchto léčiv před zvažováním SRL.^{293–296}

Doporučení pro srdeční resynchronizační léčbu u pacientů se sinusovým rytmem

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Morfologie QRS typu LBBB		
SRL se doporučuje u symptomatických pacientů s HF, se SR a s EF LK ≤ 35 %, šířkou komplexu QRS ≥ 150 ms a s morfologií QRS typu LBBB přes OMT s cílem zmírnit symptomy a snížit morbiditu a mortalitu. ^{38,40,41,255–267,284,285}	I	A
SRL je nutno zvážit u symptomatických pacientů s HF, se SR a s EF LK ≤ 35 %, šířkou komplexu QRS 130–149 ms a s morfologií QRS typu LBBB přes OMT s cílem zmírnit symptomy a snížit morbiditu a mortalitu. ^{38,40,41,255–267,284,285}	IIa	B
Morfologie QRS typu non-LBBB		
SRL je nutno zvážit u symptomatických pacientů s HF, se SR a s EF LK ≤ 35 %, šířkou komplexu QRS ≥ 150 ms a s morfologií QRS typu non-LBBB přes OMT s cílem zmírnit symptomy a snížit morbiditu. ^{38,40,41,255–267,284,285}	IIa	B
SRL lze zvážit u symptomatických pacientů s HF, se SR a s EF LK ≤ 35 %, šířkou komplexu QRS 130–149 ms a s morfologií QRS typu non-LBBB přes OMT s cílem zmírnit symptomy a snížit morbiditu. ^{274–279,282}	IIb	B
Šířka komplexu QRS		
SRL není indikována u pacientů s HF a s šířkou komplexu QRS < 130 ms bez indikace ke stimulaci PK. ^{265,283}	III	A

EF LK – ejekční frakce levé komory; HF – srdeční selhání; LBBB – blokáda levého Tawarova raménka (left bundle branch block); OMT – optimální farmakoterapie; SR – sinusový rytmus; SRL – srdeční resynchronizační léčba.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

4.3 Pacienti s fibrilací síní

Tato kapitola se zabývá indikacemi k SRL u pacientů s trvalou FS nebo s perzistentní FS nevhodnou pro ablaci FS, případně po neúspěšné ablaci FS. Uvádí se, že u vybraných pacientů ablaci FS zlepšuje EF LK a snižuje počty hospitalizací pro HF. Ablaci FS se doporučuje zvláště pro odstranění dysfunkce LK u pacientů s FS při kardiomyopatii velmi pravděpodobně vyvolané tachykardií bez ohledu na symptomy.²⁹⁷ Zahájení SRL je tak třeba zvážit u těchto pacientů s perzistentní FS a s HFrEF v případech, kdy nelze ablaci FS provést nebo ji pacient odmítne podstoupit. Pokud se týče indikací k úpravě srdeční frekvence, a zvláště k ablaci AVJ, je vhodné seznámit se s doporučeními ESC pro léčbu fibrilace síní.²⁹⁷

4.3.1 Pacienti s fibrilací síní a srdečním selháním, kteří jsou kandidáty srdeční resynchronizační léčby

Důležitým faktorem určujícím úspěšnost SRL je účinná biventrikulární stimulace. Významnou okolností u pacientů s FS je, že rytmus FS, nepravidelný a s rychlou komorovou frekvencí, může kolidovat s dostatečnou biventrikulární stimulací. FS může snižovat procento účinné biventrikulární odpovědi vytvářením spontánních, splynulých nebo pseudosplynulých stahů. Vysoké úspěšnosti biventrikulární stimulace nedosahují dvě třetiny pacientů s perzistentní nebo trvalou FS.²⁹⁸

Údaje z velkých registrů ukazují, že u pacientů s FS se zahájenou SRL existuje zvýšené riziko úmrtí i po adjustaci léčby na několik klinických proměnných.^{298–300} U většiny pacientů s FS bez poruchy AV převodu lze dosáhnout odpovídající biventrikulární stimulace pouze ablaci AVJ.^{301–303} Podstudie projektu RAFT³⁰¹ neprokázala přínos SRL bez ablaci AVJ z hlediska kombinovaného sledovaného parametru úmrtí a hospitalizace pro HF; za pozornost stojí zjištění, že pouze u 47 % pacientů docházelo k biventrikulární odpovědi > 90 %. Rozhodnutí provést ablaci AVJ je stále ještě předmětem diskuse, ale většina studií prokázala zlepšení funkce LK, funkční kapacity, tolerance zátěže a prodloužení přežití (ve stejné míře jako u pacientů se SR).³⁰² Gasparini a spol.³⁰³ srovnávali celkovou mortalitu u 443 pacientů s FS, u nichž byla provedena ablaci AVJ (n = 443), a 895 pacientů, jimž byly podávány léky zpomalující srdeční frekvenci, oproti pacientům se SR (n = 6 046). Hodnoty dlouhodobého přežití po SRL u pacientů s FS a ablaci AVJ byly podobné jako hodnoty pacientů se SR (HR 0,93); mortalita byla vyšší u pacientů užívajících léky snižující srdeční frekvenci (HR 1,52). Nejčastěji užívanými léky pro úpravu srdeční frekvence při FS jsou beta-blokátory; i když jsou bezpečné dokonce i v kontextu FS a HFrEF, nemusejí mít nezbytně stejný přínos jako u pacientů se SR³⁰⁴ a poměr přínosů a rizik je ovlivněn dalšími kardiovaskulárními komorbiditami.^{305,306} V systematickém přehledu a metaanalýze snížila ablaci AVJ ve srovnání s neprovedenou ablaci AVJ mortalitu o 37 % a incidenci nulové odpovědi o 59 % u pacientů s biventrikulární stimulací < 90 %, neprokázala však žádný přínos u pacientů s ≥ 90 % biventrikulární stimulací.³⁰⁷ Podobně i Tolosana a spol. popsali stejná procenta respondérů (definovaných jako ≥ 10 % zmenšení end-systolického objemu) mezi pacienty s FS, u nichž byla provedena ablaci AVJ nebo kteří užívali léky zpomalující srdeční frekvenci, a respondérů

mezi pacienty se SR a odpovídající biventrikulární stimulací (97 %, resp. 94 % a 97 %).³⁰⁸ Významné bylo zjištění, že ablace AVJ neprodloužila přežití pacientů s FS a se SRL oproti pacientům užívajícím léky zpomalující srdeční frekvenci, pokud bylo odpovídající biventrikulární stimulační dosaženo buď ablací (97 %), nebo léky (94 %).³⁰⁹

Závěrem je třeba konstatovat, že přes málo kvalitní důkazy – protože dosud nebyly provedeny velké randomizované studie – převažuje mezi experty názor na užitečnost SRL u pacientů s trvalou FS a ve stupních III a IV NYHA se stejnými indikacemi jako u pacientů se SR za předpokladu přidání ablace AVJ u pacientů s nekompletní (< 90–95%) biventrikulární odpovědí v důsledku FS (obr. 9). Existují však i jiné příčiny nedostatečné biventrikulární stimulace jako časté předčasné komorové stahy, které mohou vyžadovat léčbu (farmakologickou nebo ablací) ještě před zvážením ablace AVJ. Důležité je, že stanovení procenta biventrikulární stimulace závisí hlavně na procentu biventrikulární stimulace zaznamenané pamětí přístroje, což přesně neodráží frekvenci skutečně účinné biventrikulární odpovědi. Ke stanovení skutečného procenta biventrikulární odpovědi může napomoci holterovský monitoring.^{310,311} Nový algoritmus průběžně hodnotící účinnost biventrikulární stimulace již byl vyvinut.³¹²

U pacientů s trvalou FS nejsou k dispozici žádné údaje ukazující na rozdíl v míře odpovědi na SRL v závislosti na morfologii komplexu QRS nebo mezní hodnotě šířky komplexu QRS 150 ms.

Je třeba mít na paměti, že pro pacienty ve stupni II NYHA existuje pouze omezené množství údajů.

4.3.2 Pacienti s neupravenou srdeční frekvencí, kteří jsou kandidáty ablace atrioventrikulární juncce (bez ohledu na šířku QRS)

Ablaci AVJ je nutno zvážit pro úpravu srdeční frekvence u pacientů nereagujících na nebo netolerujících intenzivní léčbu pro úpravu srdeční frekvence a rytmu nebo u jedinců nevhodných pro ablací FS, u nichž bylo nutno si přiznat, že jim bude nutno implantovat kardiostimulátor.²⁹⁷ Hlavně u těžce symptomatických pacientů s trvalou FS a alespoň jednou hospitalizací pro HF se může dávat přednost kombinaci ablace AVJ a SRL před ablací FS.²⁹⁷

Ablaci AVJ a trvalá stimulace z hrotu PK zajišťují vysoce účinnou úpravu srdeční frekvence a pravidelnou odpověď komor při FS; u vybraných pacientů současně zmírňují symptomy.¹⁹³ Velká studie s kontrolní skupinou párovanou podle propensity skóre prokázala 53% snížení celkové mortality u pacientů s ablací AVJ oproti skupině s medikamentózní úpravou srdeční frekvence.¹⁹⁵ Doporučení ESC pro léčbu fibrilace síní z roku 2020 uvádějí indikaci ve třídě IIa.²⁹⁷

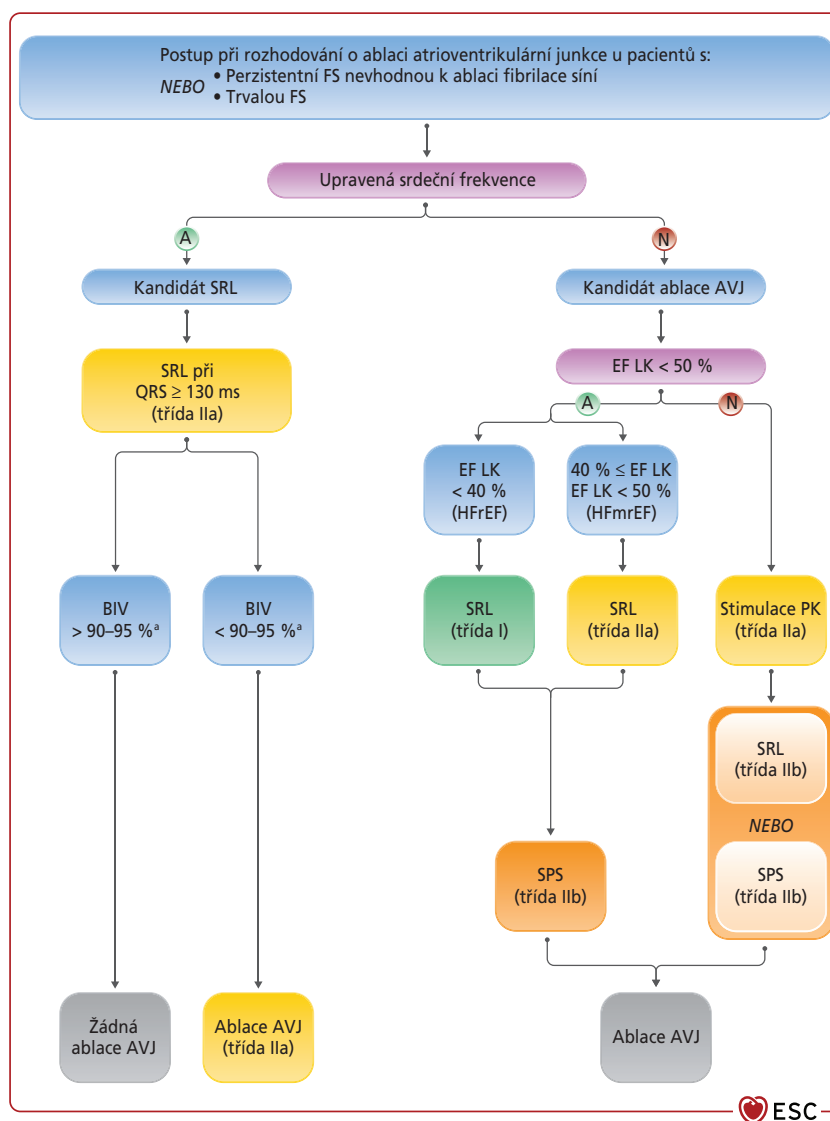
Rubem stimulace PK je však skutečnost, že vyvolává dyssynchronie LK přibližně u 50 % pacientů,³¹³ což může u menšiny z nich vést ke zhoršení symptomů HF. U většiny pacientů zvyšuje ablace AVJ hodnotu EF LK i při stimulaci hrotu PK (RV apical, RVA), protože dochází ke zmírnění dysfunkce LK vyvolané tachykardiemi, s níž se lze u těchto pacientů běžně setkat. SRL může působit jako prevence dyssynchronie LK vyvolané stimulací PK. Do multicentrické, randomizované, prospektivní studie Ablate and Pace in Atrial Fibrillation (APAF) bylo zařazeno 186 pacientů, jimž byl implantován přístroj pro SRL nebo stimulaci PK

s následnou ablací AVJ.³¹⁴ Během sledování s mediánem 20 měsíců snížila SRL statisticky významně primární souhrnný sledovaný parametr úmrtí na HF, hospitalizace pro HF nebo zhoršení HF o 63 %. Příznivé účinky SRL pozorované u pacientů s EF ≤ 35 %, stupněm ≥ III NYHA a šířkou QRS ≥ 120 ms byly podobné i u pacientů s EF > 35 % nebo stupněm < III NYHA nebo se štíhlým QRS. Ve srovnání se skupinou se stimulací PK vzrostl počet respondérů z 63 % na 83 % ($p = 0,003$).³¹⁵ Metaanalýza údajů 696 pacientů z pěti studií prokázala 62% snížení počtu hospitalizací pro HF a skromné zlepšení EF LK ve srovnání se stimulací PK, ne však prodloužení vzdálenosti překonané během 6 minut a zlepšení kvality života hodnocené dotazníkem Minnesota Living with Heart Failure.³¹⁶ V RCT APAF-CRT bylo 102 starších pacientů (průměrný věk 72 let) s trvalou FS, štíhlým komplexem QRS (≤ 110 ms) a alespoň po jedné hospitalizaci pro HF v předchozím roce randomizováno do skupiny s ablací AVJ a SRL nebo do skupiny s farmakologickou úpravou srdeční frekvence.¹⁹⁶ Po sledování s mediánem délky 16 měsíců byl primární složený sledovaný parametr úmrtí na HF, hospitalizace pro HF nebo zhoršení HF zaznamenán u 10 pacientů (20 %) v rameni s ablací (AVJ) plus SRL a u 20 pacientů (38 %) v rameni s farmakologickou úpravou (HR 0,38; $p = 0,013$). Výsledky byly ovlivněny hlavně snížením počtu hospitalizací pro HF. U pacientů s EF LK ≤ 35 % byla hodnota HR 0,18 ($p = 0,01$), přičemž u pacientů s EF LK > 35 % to bylo 0,62 ($p = 0,36$). Dále u pacientů s ablací AVJ a SRL bylo při kontrolním vyšetření po jednom roce zaznamenáno 36% snížení výskytu specifických symptomů a omezení fyzických aktivit v důsledku FS ($p = 0,004$). Na rozdíl od hlavního složeného sledovaného parametru bylo největší zlepšení ve smyslu zmírnění symptomů pozorováno u pacientů s EF LK > 35 % ($p = 0,0003$).

Závěrem lze konstatovat, že randomizované studie přinesly důkazy o dodatečném přínosu provádění stimulace jako způsobu SRL u pacientů se sníženou EF, kteří jsou kandidáty ablace AVJ s cílem úpravy srdeční frekvence a následného snížení počtu hospitalizací a zlepšení kvality života. K dispozici jsou důkazy, že SRL zmírňuje symptomy účinněji než stimulace PK, ne však mortalitu a počty hospitalizací u pacientů se snížením systolické funkce ve středním pásmu (obr. 9).

4.3.3 Rýsující se nové možnosti SRL: úloha stimulace převodního systému

SPS, ať samostatně, nebo spolu se stimulací koronárního sinu, představuje slibnou novou metodu SRL, užitečnou u pacientů s FS po ablací AVJ.^{199,200,317–319} Neklasická metoda SRL se stimulací SPS a koronárního sinu (tzv. His-optimalizovaná SRL) nebo stimulace oblasti levého Tawarova raménka může – ve srovnání s klasickou SRL – zajistit štíhlejší QRS s „kvazi-normální“ morfologií srdeční osy, echo-kardiograficky prokázané zlepšení ukazatelů mechanické resynchronizace a krátkodobé zlepšení klinického stavu pacientů.^{320–322} Obecně platí, že případný přínos SPS závisí spíše na schopnosti dosáhnout štíhlého QRS podobného nativnímu komplexu QRS než na EF LK. Široké přijetí této metody závisí na další validaci její účinnosti ve velkých randomizovaných kontrolovaných studiích, stejně jako na dalším zdokonalování konstrukce elektrod i na dalších zaváděcích systémech a přístrojích pro stimulaci z oblasti převodního systému (viz kap. 5).



Obr. 9 – Indikace k ablaci atrioventrikulární junkce u pacientů se symptomatickou trvalou fibrilací síní nebo s perzistentní fibrilací síní nevhodných pro ablaci fibrilace síní. AVJ – atrioventrikulární junkce (atrioventricular junction); BIV – biventrikulární; EF LK – ejekční frakce levé komory; ESC – Evropská kardiologická společnost; FS – fibrilace síní; HFmrEF – srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (heart failure with mildly reduced ejection fraction); HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (heart failure with reduced ejection fraction); PK – pravá komora srdeční; QRS – vlny Q, R a S; SRL – srdeční resynchronizační léčba; SPS – stimulace převodního systému.

^a V důsledku rychlé komorové odpovědi

Pozn.: Vyobrazený strom vychází z doporučených postupů ESC pro léčbu fibrilace síní.²⁹⁷

Doporučení pro srdeční resynchronizační terapii u pacientů s perzistentní nebo trvalou fibrilací síní

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
1. U pacientů s HF a s permanentní FS, kteří jsou kandidáty SRL:		
1A. SRL je třeba zvážit u pacientů se srdečním selháním a EF LK ≤ 35 % ve stupních III nebo IV NYHA přes OMT, pokud mají FS a intrinsický QRS ≥ 130 ms při použití strategie pro zajištění biventrikulární odpovědi simulace s cílem zmírnit symptomy a snížit morbiditu a mortalitu. ^{303,307,308,323}	IIa	C
1B. Ablace AVJ je nutno přidat v případě nedostatečné biventrikulární stimulace (< 90–95 %) pro proběhlou FS. ^{298–303}	IIa	C
2. U pacientů se symptomatickou FS a neupravenou srdeční frekvencí, kteří jsou kandidáty ablace AVJ (bez ohledu na šířku QRS):		
2A. SRL se doporučuje u pacientů s HFmrEF. ^{197,198,307,309}	I	B
2B. U pacientů s HFmrEF je nutno zvážit spíše zahájení SRL než standardní stimulaci RK.	IIa	C
2C. U pacientů s HFpEF je třeba zvážit stimulaci PK. ^{189,190,324}	IIa	B
2D. U pacientů s HFpEF lze zvážit SRL.	IIb	C

AVJ – atrioventrikulární junkce (atrioventricular junction); EF LK – ejekční frakce levé komory; FS – fibrilace síní; HF – heart failure (srdeční selhání); HFmrEF – srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (40–49 %) (heart failure with mildly reduced ejection fraction); HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí podle doporučených postupů ESC pro HF z roku 2021 (≥ 50 %) (heart failure with preserved ejection fraction);²⁴³ HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (< 40 %) (heart failure with reduced ejection fraction); NYHA – New York Heart Association; PK – pravá komora; SRL – srdeční resynchronizační léčba.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

4.4 Pacienti s klasickým kardiostimulátorem nebo s implantabilním kardioverterem-defibrilátorem, kteří potřebují převedení (upgrade) na srdeční resynchronizační terapii

Několik studií prokázalo škodlivý účinek chronické stimulace PK pro zvýšené riziko vzniku symptomů nebo nutnosti hospitalizace; toto riziko lze zmírnit a předejít mu naprogramováním přístroje pro SRL na maximálně účinný převod intrinsických srdečních impulsů.^{149,184,191,325} Dříve byl přínos upgradu, tedy převedení pacienta na vyšší úroveň SRL, zkoumán pouze formou observačních kontrolovaných studií a analýzou údajů z registrů,^{326–340} přičemž se hlavně srovnával upgrade s *de novo* SRL; starší, malé observační studie hodnotící situaci před zahájením a po zahájení SRL^{341–347} a studie se zkříženým uspořádáním^{348–351} přinesly pouze omezený objem klinických údajů.

Na základě nedávno publikované metaanalýzy observačních studií, většinou monocentrických,³⁵² byly echokardiograficky potvrzená funkční odpověď i riziko úmrtí nebo příhod v souvislosti s HF u pacientů po *de novo* SRL vs. aktuálně upravené (upgrade) SRL podobné, nicméně předchozí analýzy podskupin z velkých randomizovaných prospektivních studií, jako například RAFT,³⁸ přínos SRL z hlediska morbidit nebo mortality nepotvrdily.

Klinické výsledky jsou rovněž ovlivňovány klinickými charakteristikami pacientů odeslaných na upgrade SRL. Podle údajů z průzkumu European CRT Survey II,³⁵³ jednoho velkého registru a klinických charakteristik pacientů ze starších studií³⁵¹ se pacienti odeslaní k upgradu SRL od pacientů odeslaných k *de novo* implantaci přístroje pro SRL liší: jsou starší (dokonce starší než ti z RCT), jedná se hlavně o muže a mají víc komorbidit, jako je FS, ischemická choroba srdeční, anémie a selhání ledvin.

Průměrný počet upgradů výkonů v členských zemích ESC dosahuje 23 % z celkového počtu implantací přístrojů pro SRL, v 60 % případů se jedná o převedení z klasických přístrojů a v 40 % o převedení z ICD,³⁵³ což ukazuje na statisticky významné regionální rozdíly v typu implantovaných přístrojů, jako jsou BIV KS nebo BIV ICD.^{353,354}

Pokud se týče komplikací v souvislosti s výkonem, tedy samotnou implantací, popsalo několik studií vyšší incidenci komplikací během upgradu výkonů, v rozmezí 6,8 % až 20,9 %, ve srovnání s *de novo* výkony.^{340,355} To nepotvrdila jedna nedávná analýza údajů z registrů, v nichž upgrady výkonů vykazovaly podobné počty komplikací jako *de novo* výkony.³⁵³ Za pozornost stojí fakt, že 82 % těchto výkonů bylo provedeno na pracovištích s vyšším objemem výkonů. Údajů o incidenci dlouhodobých infekcí nebo revizích elektrod po „upgradu“ SRL je však velmi málo.^{355,356}

První prospektivní randomizovaná studie, nazvaná BU-DAPEST CRT Upgrade, sice stále ještě probíhá, ale může tyto otázky objasnit.³⁵⁷

Doporučení pro upgrade ze stimulace pravé komory srdeční na srdeční resynchronizační terapii

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů, jimž byl implantován klasický kardiostimulátor nebo ICD a u nichž následně dojde k rozvoji symptomatického HF s EF LK ≤ 35 % přes OMT a u nichž existuje významný ^c podíl stimulace PK, je nutno zvážit upgrade na SRL. ^{38,149,186,191,325–353}	Ila	B

EF LK – ejekční frakce levé komory; HF – srdeční selhání (heart failure); ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor (implantable cardioverter-defibrillator); OMT – optimální farmakoterapie; PK – pravá komora; SRL – srdeční resynchronizační léčba.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

^c Hranici 20% stimulace PK pro zvážení intervence v souvislosti se stimulací vyvolaným HF odporují údaje z observačních studií. Nejsou však k dispozici žádné údaje podporující představu, že žádné procento stimulace PK nelze považovat za definující skutečnou hranici, pod níž je stimulace PK bezpečná a nad níž je stimulace PK škodlivá.

4.5 Stimulace u pacientů se sníženou ejekční frakcí levé komory a klasickou indikací k antibradykardické stimulaci

Větší účinnost (superioritu) biventrikulární stimulace oproti stimulaci PK prokázaly tři randomizované studie s pacienty se středně těžkou až těžkou systolickou dysfunkcí, která pro zlepšení kvality života, snížení stupně klasifikace NYHA a echokardiograficky potvrzenou odpověď vyžadovala antibradykardickou stimulaci.^{191,358,359} Ve studii Biventricular versus RV pacing in patients with AV block (BLOCK HF) bylo 691 pacientů s postižením AV uzlu a indikací k implantaci kardiostimulátoru pro mírně sníženou ejekční frakci (< 50 % podle zařazovacích kritérií, průměrně 42,9 % ve skupině s kardiostimulátorem) randomizováno do skupin buď s biventrikulární stimulací, nebo se stimulací PK s/bez ICD a sledováno po průměrnou dobu 37 měsíců.¹⁹¹ U primárního sledovaného parametru (složený sledovaný parametr ≥ 15% zvětšení end-systolického objemu LK, zvýšení počtu příhod v souvislosti se SRL nebo mortality) bylo zaznamenáno statisticky významné zlepšení u jedinců zařazených do skupin se SRL; odpověď na SRL byla dosažena u vysokého procenta pacientů se systolickou dysfunkcí a s předpokládanou častou stimulací PK. Podle výsledků studie Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction (MOST) je nejméně 40 % případů stimulace PK spojeno se zvýšeným rizikem hospitalizace pro HF nebo vzniku FS.¹⁸⁴

U pacientů s normální nebo zachovanou EF jsou údaje ohledně přínosu SRL protichůdné, pokud se týče hospitalizací, a žádný přínos nebyl prokázán z hlediska mortality.^{167,269,324,360} Nežádoucí remodelaci způsobené stimulací PK však zabránila biventrikulární stimulace, zvláště během dlouhodobého sledování.^{324,360,361} Jedna monocentrická studie zjistila, že > 20% stimulace PK byla u pacientů s AVB a zachovanou EF LK spojena s nežádoucí remodelací LK.¹⁸⁹ Při rozhodování o implantaci přístroje pro SRL je rovněž nutno brát v úvahu křehkost pacientů vzhledem k vyšším nákladům a vysoké incidenci komplikací spojených s tímto výkonem.

Doporučení pro pacienty se srdečním selháním a atrioventrikulární bloádou

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s HFrEF (< 40 %) bez ohledu na stupeň klasifikace se při indikaci ke komorové stimulaci a s AVB vysokého stupně s cílem snížit morbiditu doporučuje použití SRL spíše než stimulace PK. Do této skupiny patří pacienti s FS. ^{184,191,197,269,314,324,358–360,362,363}	I	A

AVB – atrioventrikulární blokáda; FS – fibrilace síní; HF – srdeční selhání; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (< 40 %), podle doporučených postupů ESC pro léčbu HF z roku 2021 (heart failure with reduced ejection fraction [< 40 %]);²⁴³ NYHA – New York Heart Association; PK – pravá komora; SRL – srdeční resynchronizační léčba.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

4.6 Přínos přidání implantabilního kardioverteru-defibrilátoru u pacientů s indikacemi k srdeční resynchronizační terapii

Přínos použití BIV ICD oproti BIV KS z hlediska mortality stále není zřejmý, hlavně proto, že dosud nebyly navrženy žádné studie typu RCT přímo porovnávající tyto dvě metody léčby. Zatímco BIV ICD může ve srovnání s BIV KS dále zlepšit hodnoty přežití snížením počtů úmrtí na arytmiie, nese s sebou i rizika specifická pro ICD, jako jsou například selhání elektrod a nevhodné výboje, stejně jako vyšší náklady.

Studie COMPANION byla jediným projektem, v němž byli účastníci randomizováni do skupin buď s BIV KS, nebo s BIV ICD; byla však navržena s cílem zhodnotit účinky SRL ve srovnání s OMT, a ne jako srovnání BIV ICD a BIV KS.²⁶¹ Použití BIV KS bylo spojeno se zanedbatelným, statisticky nevýznamným snížením rizika úmrtí z jakýchkoli příčin (HR 0,76; 95% CI 0,58–1,01; $p = 0,06$), zatímco použití BIV ICD bylo spojeno se statisticky významným, 36% snížením rizika (HR 0,64; 95% CI 0,48–0,86; $p = 0,004$). Analýza mortality podle příčin prokázala, že incidence SCD byla statisticky snížena při použití BIV ICD (HR 0,44; 95% CI 0,23–0,86; $p = 0,02$), ne však při použití BIV KS (HR 1,21; 95% CI 0,7–2,07; $p = 0,50$).³⁶⁴

Prodloužení studie CARE-HF nicméně prokázalo, že samotná BIV KS snížila riziko náhlé smrti o 5,6 %.²⁶² Ve shodě s těmito zjištěními analýzy podskupin ze studií typu RCT s mírným HF pravidelně nacházely snížení incidence komorových arytmii při použití SRL.^{365–369} Tyto účinky byly pozorovány zvláště u jedinců odpovídajících na léčbu SRL, z čehož lze usuzovat, že snížení rizika SCD souvisí s rozsahem reverzní remodelace LK při použití SRL.

Metaanalýzy na toto téma dospěly k různým závěrům. Ve studii, kterou provedli Al-Majed a spol., byl přínos SRL z hlediska přežití do velké míry ovlivněn snížením mortality v souvislosti s HF, ke snížení počtů SCD však nedošlo.³⁷⁰ Lam a spol. zjistili, že léčba pomocí BIV ICD statisticky významně snížila mortalitu ve srovnání se samotnou farmakoterapií (poměr šancí [odds ratio, OR] 0,57; 95% CI 0,40–0,80), ne však ve srovnání s použitím ICD bez SRL (OR 0,82; 95% CI 0,57–1,18) nebo BIV KS (OR 0,85; 95% CI 0,60–1,22).³⁷¹ Novější síťová metaanalýza 13 randomizovaných studií celkem s > 12 000 pacienty však zjistila, že

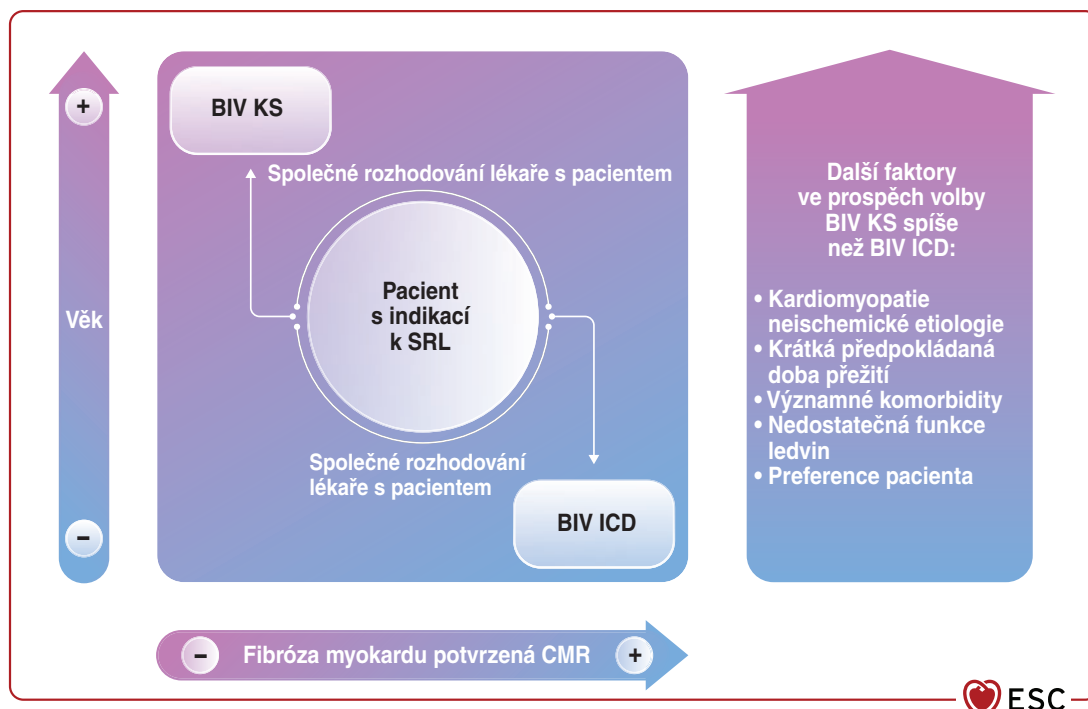
BIV ICD ve srovnání s BIV KS snížila mortalitu o 19 % (95% CI 1–33 %, nekorigováno).²⁷⁶

Některé velké observační studie z poslední doby zdůraznily význam etiologie HF při hodnocení možných přínosů BIV ICD oproti BIV KS.^{372–374} U pacientů s ischemickou kardiomyopatií byla BIV ICD spojena se statisticky významným snížením rizika úmrtí z jakýchkoli příčin oproti BIV KS. Tento rozdíl však nebyl nalezen u pacientů s kardiomyopatií neischemického původu.

Uvedená zjištění se shodují s výsledky studie DANISH, v níž bylo 1 116 pacientů s HF a kardiomyopatií neischemické etiologie zařazeno do skupin buď s primárním profylaktickým použitím ICD, nebo s poskytováním obvyklé samotné klinické péče.³⁷⁵ V obou skupinách se u 58 % pacientů současně prováděla SRL. Analýza podskupin prokázala, že BIV ICD nesnížila po sledování s mediánem v délce 67,6 měsíce hodnoty primárního sledovaného parametru úmrtí ze všech příčin účinněji než BIV KS (HR 0,91; 95% CI 0,64–1,29; $p = 0,59$). Ve velkém multicentrickém registru s > 50 000 pacienty však bylo použití BIV ICD spojeno se statisticky nižší mortalitou.³⁷⁶ Podobné výsledky byly získány i u nedávno popsané kohorty párované podle propensity skóre, v níž bylo použití BIV ICD spojeno se statisticky nižší celkovou mortalitou než BIV KS u pacientů s ischemickou etiologií i u pacientů bez HF neischemického původu ve věku do 75 let.³⁷⁷ Dále studie CeRTiTuDe Cohort konstatovala příznivější hodnoty přežití při použití BIV ICD vs. BIV KS, hlavně díky snížení počtů úmrtí jiných než na SCD.³⁷⁸ V italském multicentrickém registru pacientů se SRL bylo jediným nezávislým prediktorem mortality nepoužívání ICD.³⁷⁹ Zatímco limitem těchto studií je jejich observační uspořádání, očekává se, že důležité informace o přednostech BIV ICD vs. BIV KS přinese právě probíhající randomizovaná studie Re-evaluation of Optimal Re-synchronisation Therapy in Patients with Chronic Heart Failure (RESET-CRT; ClinicalTrials.gov identifier NCT03494933).

Závěrem lze shrnout, že dosud chybějí prospektivní randomizované studie a dostupné údaje nestačí k jednoznačnému potvrzení vyšší účinnosti (superiority) BIV ICD ve srovnání s BIV KS. Je však třeba vzít v úvahu, že do studií se SRL u mírného HF byli téměř výhradně zařazováni pacienti s ICD a že hodnoty přežití při použití SRL bez ICD nejsou u této konkrétní skupiny pacientů přesně známy.^{38,41,263} Dále observační údaje ukazují na statisticky významný přínos použití BIV ICD ve srovnání s BIV KS u pacientů s kardiomyopatií ischemického původu, zatímco u jedinců s kardiomyopatií neischemické etiologie jednoznačný přínos nebyl prokázán.

Predikční hodnotu ohledně rizika komorových arytmii může dále zvýšit charakterizace zjištění vyšetřením srdce magnetickou rezonancí se zesíleným syčením kontrastem (contrast-enhanced CRM).^{380,381} V diskusích o volbě mezi BIV ICD a BIV KS je obzvláště důležité brát v úvahu obecné prediktory účinnosti ICD, jako jsou věk a komorbiditní spojené s rizikem úmrtí vyšším, než je riziko náhlé smrti v důsledku arytmiie. Je proto nutno zvážit možnost přidání ICD k SRL, zvláště u mladších pacientů s příznivou prognózou přežití, ischemickou etiologií a s příznivým profilem komorbidit nebo s fibrózou myokardu (obr. 10). Navíc hlavním faktorem přínosu ICD je rovnováha mezi rizikem SCD a rizikem úmrtí z jiných příčin stejně jako na



Obr. 10 – Pacientovy charakteristiky a preference, jež je třeba vzít v úvahu při rozhodování mezi srdeční resynchronizační terapií kardiostimulátorem nebo defibrilátorem. BIV ICD – biventrikulární ICD; BIV KS – biventrikulární kardiostimulátor; CMR – srdeční magnetická rezonance.

komorbidit. Obecně lze konstatovat, že incidence náhlé smrti v důsledku arytmií v primární prevenci zřejmě klesá (1 % za rok).

Kvůli složitosti celé záležitosti a absenci jednoznačných důkazů je obzvláště důležité, aby volba mezi BIV KS a BIV ICD probíhala formou společného rozhodování pacienta a lékaře z klinické praxe, přičemž se berou v úvahu jak medicínská fakta, tak hodnotový žebříček pacienta.

Doporučení pro přidání defibrilátoru k srdeční resynchronizační terapii

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů, kteří jsou kandidáty implantace ICD a současně je u nich indikováno použití SRL, se doporučuje implantace BIV ICD. ^{261,370,371,382}	I	A
U pacientů, kteří jsou kandidáty SRL, je po zhodnocení individuálního rizika a společném rozhodnutí pacienta a lékaře nutno zvážit implantaci BIV ICD. ^{383,384}	IIa	B

BIV ICD – biventrikulární implantabilní kardioverter-defibrilátor; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; SRL – srdeční resynchronizační léčba.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

4.7 Faktory ovlivňující účinnost srdeční resynchronizační terapie: úloha zobrazovacích metod

Úloha zobrazovacích metod pro vyšetření srdce při výběru pacientů s HF pro SRL se většinou hodnotila formou analýzy údajů z observačních studií. Jako faktory související s odpovědí na SRL se uváděly srdeční dyssynchro-

nie,^{385–387} zjizvení myokardu^{388,389} a místo poslední aktivace LK vůči poloze elektrody v LK.^{390,391} EF LK je jediný parametr zařazený do doporučených postupů pro výběr pacientů indikovaných k SRL a hraje naprosto zásadní úlohu při definování typu HF (< 40 %, HFrEF; 40–49 %, HFmrEF; ≥ 50 %, HFpEF).²⁴³ Při výpočtu EF LK představuje zobrazovací metodu první volby echokardiografické vyšetření. Pokud však není intravenózní podání kontrastní látky možné a akustické okénko neumožňuje přesné měření EF LK, je třeba zvážit použití CMR nebo metod nukleární medicíny.²⁴³ Zobrazení napětí myokardu stěny (echokardiografické nebo pomocí CMR) pro kvantifikaci systolické funkce LK prokázalo zvyšující se prognostickou hodnotu u HF a umožňuje zjištění mechanické dyssynchronie LK.^{385,392–394} Použití CMR spolu s LGE (které zobrazí přítomnost zjizvené tkáně myokardu) umožňuje ideální zobrazení pro rozlišení kardiomyopatie ischemické versus neischemické etiologie.³⁹⁵ Přínos SRL byl spojen se zjištěním místa (posterolaterální) a rozsahu (transmurální vs. non-transmurální a procento hmoty LV) s použitím LGE při CMR nebo pomocí metod nukleární medicíny.^{381,388,396,397} Těžká mitrální regurgitace,³⁹⁸ absence významné elektromechanické dyssynchronie LV^{385,386,393} a systolická dysfunkce PK³⁹⁹ byly spojeny s menším zmírněním klinických symptomů a kratším přežitím po zahájení SRL. Pro posouzení mechanické dyssynchronie LK se zkoušelo několik zobrazovacích metod, ale většina parametrů dyssynchronie LK se v randomizovaných studiích s pacienty s HFrEF a s širokým komplexem QRS nehodnotila.⁴⁰⁰ Jako nové možnosti predikce odpovědi na SRL byly navrženy přítomnost dvojitého pohybu septa (septal flash) a apikální rocking,⁴⁰¹ časové rozdíly na základě radiální deformace a typů regionální podélné deformace,^{385,393,402–404} neinvazivní i invazivní EKG mapování^{386,405} a vektorová kardio-

grafie.⁴⁰⁶ Dále práce myokardu LK hodnocená pomocí speckle tracking echokardiografie byla spojena s délkou přežití pacientů s implantovaným přístrojem pro SRL.⁴⁰⁷ Při vyhledávání koronární žíly vhodné pro zavedení elektrody do LK se běžně provádí venografie koronárního sinu. Randomizované studie jednoznačně neprokázaly, že by implantace elektrody do LK pod kontrolou zobrazovací metodou (s hodnocením zjištěné tkáně myokardu nebo místa poslední aktivace) byla výhodnější než standardní praxe.^{390,392,406,410} První zkušenosti s použitím umělé inteligence při kombinování klinických, elektrických a zobrazovacích parametrů pro definování fenotypů pacientů, kteří budou profitovat z použití SRL, jsou sice slibné, je však ještě nutno získat další údaje.⁴¹²

S významnou (středně těžkou až těžkou a těžkou) sekundární mitrální regurgitací se lze u kandidátů SRL setkat často, přitom je prokázáno, že ovlivňuje dlouhodobé přežití stejně jako odpověď na léčbu.^{407,411} SRL může zmírnit mitrální regurgitaci až u 40 % pacientů.⁴⁰⁷ U zbývajících 60 % pacientů se však úpravy významné mitrální regurgitace nedosáhne a během dlouhodobého sledování může progresse základního onemocnění vést k dalšímu zhoršení funkce mitrální chlopně s nepříznivou prognózou. Na základě údajů z registrů je prokázáno, že katetrizační náhrada mitrální chlopně metodou „edge-to-edge“ odpovídá na SRL zlepšuje.^{412–415} Výsledky RCT z poslední doby, do nichž byli podle doporučených postupů (včetně SRL, pokud byla indikována) zařazeni i pacienti se symptomatickou těžkou sekundární mitrální regurgitací i přes farmakologickou léčbu, však jednoznačně neprokázaly přínos katetrizační náhrady mitrální chlopně technikou „edge-to-edge“.^{416,417}

Výběr pacientů pro SRL podle výsledků vyšetření zobrazovacími metodami se proto omezuje na změření EF LK, zatímco vyšetření dalších faktorů, jako například rozsahu zjištění myokardu, přítomnosti mitrální regurgitace nebo systolické funkce PK, je důležité pro vyhledávání potenciálních non-respondérů, kteří mohou vyžadovat dodatečnou léčbu (např. intervenci na mitrální chlopně).

5 Alternativní strategie a místa stimulace

Alternativy místa stimulace ke stimulaci PK (na rozdíl od stimulace RVA) zahrnují stimulaci výtokového traktu PK (RV outflow tract, RVOT), středního a vysokého segmentu PK septa (PK septum, RVS), SPS, nepřímou stimulaci Hisova svazku a stimulaci v oblasti levého Tawarova raménka, tedy oblast septa LK, a stimulaci levého Tawarova raménka.

5.1 Stimulace septa

Od vydání doporučených postupů ESC z roku 2013 (2013 ESC Guidelines)³³ nezjistily dvě randomizované studie žádný rozdíl v klinických výsledcích mezi stimulací RVS a RVA v přítomnosti AVB,⁴¹⁷ resp. při použití SRL.⁴¹⁸ Metaanalýza těchto studií konstatovala echokardiograficky potvrzený přínos stimulace RVS u pacientů s již přítomnou sníženou EF LK.⁴¹⁹ V jedné observační studii byla stimulace RVS spojena s nižším rizikem perforace.⁴²⁰ Skutečné stimulace RVS se však nedosáhne a nepotvr-

dí se snadno⁴²¹ a žádné příznivé ani nežádoucí účinky stimulace RVS ve srovnání se stimulací RVA z hlediska relevantních klinických sledovaných parametrů nebyly prokázány. V současnosti dostupné důkazy nepodporují systematické doporučování stimulace buď RVS, nebo RVA u všech pacientů.

5.2 Stimulace z oblasti srdečního převodního systému

SPS u lidí byla poprvé popsána v roce 2000 a pozvolna si získává zájem jako fyziologičtější alternativa stimulace PK.²⁰⁰ U podskupiny pacientů může rovněž upravit zpřodnění intraventrikulárního převodu impulsů, a představovat tak alternativu biventrikulární stimulace při léčbě HF. Implantaci elektrod významně usnadnilo zavádění nové přístrojové techniky, která se začala rutinně používat na stále se zvyšujícím počtu pracovišt. SPS se používá místo stimulace PK, místo biventrikulární stimulace a jako SRL s optimalizovanou stimulací Hisova svazku (His-optimized-CRT – HOT-CRT),³¹⁹ která využívá synergistického účinku SPS a stimulace PK, stimulace LK nebo biventrikulární stimulace pro zlepšení synchronie. Přibývá důkazů, hlavně z observačních studií, že v uvedených případech může být SPS bezpečná a účinná, i když velké randomizované RCT a poznatky z dlouhodobého sledování dosud chybějí.⁴²³ Je pravděpodobné, že s přibývajícím údaji o bezpečnosti a účinnosti SPS bude tato metoda hrát stále větší úlohu ve stimulační léčbě.

5.2.1 Implantace a sledování

Použití katétrů při zavádění elektrod usnadnilo implantace a umožnilo dosáhnout více než 80 % úspěšnosti výkonu.⁴²³ V jednom mezinárodním registru s učební křivkou 40 případů dosáhla úspěšnost implantací 87 %.⁴²⁴ Selektivní SPS se snadno rozezná podle izoelektrického intervalu (odpovídající HV) mezi stimulačním artefaktem (spike) a vznikem komplexu QRS, zatímco při neselektivní SPS lze pozorovat „pseudo-delta vlnu“ díky stimulaci lokálního myokardu.⁴²⁴ Kromě toho lze zaznamenat i úpravu/korekci BBB (obr. 11). Je třeba odlišit neselektivní SPS od nepřímé stimulace Hisova svazku (bez převodní tkáně) zhodnocením přechodů v morfologii komplexu QRS snížením stimulační voltáže nebo pomocí stimulačních manévrů.⁴²⁶

Ve srovnání se stimulací PK jsou prahové hodnoty hisovské stimulace v průměru vyšší a snímané amplitudy nižší. Autoři nedávno publikované observační studie vyslovili obavy ohledně zvyšování prahových hodnot SPS při střednědobém sledování.⁴²⁷ Vyšší prahové hodnoty zkracují životnost baterií (po pěti letech byl v 9 % případů měněn generátor při SPS ve srovnání s 1 % při stimulaci PK).⁴²⁹ Prahové hodnoty při SPS při implantaci musí být ideálně < 2,0 V/1 ms (nebo < 2,5 V/0,4 ms) a bipolární snímaná amplituda vlny R > 2,0 mV. S přibývajícím zkušenostmi se prahové hodnoty snižují, protože operatéri implantující elektrody si při úpravě jejich polohy stále více věří. Otázky spojené se snímáním signálů zahrnují nejen nedostatečně citlivé snímání komorových potenciálů, ale i nadměrně citlivé snímání síňových nebo Hisových potenciálů (které mohou být u pacienta závislého na kardiostimulátoru potenciálně letální).

Tabulka 4 – Výhody a nevýhody „záložní“ komorové elektrody při stimulaci Hisova svazku

Výhody
• Vyšší bezpečnost (pro případ ztráty stimulační odpovědi hisovské elektrody) • Lze používat pro snímání srdeční aktivity (nižší riziko nedostatečného komorového snímání, bez rizika nadměrného snímání arytmií v Hisově svazku nebo v síních). • Programování výkonu při stimulaci s menším bezpečnostním lemem • Může posloužit pro zeštíhlení komplexu QRS při fúzní stimulaci v případě selektivního SPS při nekorigované RBBB.
Nevýhody
• Vyšší náklady • Více transvenózního hardwaru • Riziko spojené s dodatečnou elektrodou (např. perforace komory) • Složitější programování • „Neschválené“ používání (schválení lékovými regulačními úřady a MR kondicionalita pro SPS se týká pouze elektrod z Hisova svazku připojených na port v PK)

MR – magnetická rezonance; PK – pravá komora; RBBB – blokáda pravého Tawarova raménka (right bundle branch block); SPS – stimulace převodního systému.

Záložní PK elektroda musí být po ruce nezkušenému implantátorovi, stejně jako pro případ vysokých hodnot stimulačního prahu nebo problémů se snímáním u pacientů závislých na kardiostimulátoru, u pacientů s plánovanou ablací AVN (pokud existuje riziko ohrožení SPS) nebo u pacientů s blokádou vysokého stupně nebo s infranodální blokádou. Všechna pro a proti jsou uvedena v tabulce 4.

Několik studií prokázalo poměrně vysokou frekvenci (~7 %) revizí elektrod přibližně v polovině jejich životnosti^{319,424,428,429} (která podle některých autorů dosahuje hodnoty až 11 %⁴²⁷ a je vyšší než při stimulaci PK s hodnotami 2–3 %).^{428,420} Proto je vhodné tyto pacienty zvát na kontrolní návštěvy minimálně každého půl roku nebo u nich zahájit monitorování na dálku (přičemž je nutno zajistit, aby se automaticky naměřené prahové hodnoty shodovaly s manuálně naměřenými hodnotami, protože tomu tak nemusí být a závisí to na nakonfigurování přístroje).⁴³¹ Při programování přístroje je nutno mít na zřeteli specifické požadavky na SPS, které jsou podrobně rozebrány jinde.^{432,433}

5.2.2 Indikace

5.2.2.1 Stimulace pro bradykardii

Autoři jedné studie konstatovali – u pacientů s AVB a normální vstupní EF LK – incidenci kardiomyopatie vyvolané stimulací ve výši 12,3 % s ještě vyšším rizikem, pokud bylo procento komorové stimulace ≥ 20 % (HR 6,76; $p = 0,002$).¹⁸⁹ Chybějí však jakékoli údaje, na jejichž základě by bylo možno definovat procento stimulace PK jako skutečnou hranici, pod níž je stimulace PK bezpečná a nad níž je stimulace PK škodlivá. Údaje z observačních studií naznačují, že z hlediska počtu hospitalizací pro HF si pacienti se SPS vedou lépe než pacienti se stimulací PK, pokud je procento komorové stimulace > 20 % (HR 0,54; $p = 0,01$).⁴³ Za povšimnutí stojí fakt, že průměrná vstupní hodnota EF LK u pacientů se SPS v uvedené studii byla

55 % a průměrná šířka komplexu QRS 105 ms. U těchto pacientů tak může SPS zabránit zhoršení klinického stavu, zvláště v případě štíhlého intrinsického QRS nebo pokud se SPS používá ke korekci BBB.

Ve skupině 100 pacientů s AVB, u nichž prováděli SPS zkušení operatři, byla implantace úspěšná u 41/54 (76 %) pacientů s infranodální AVB a ještě vyšší v případě nodální blokády (93 %; $p < 0,05$).⁴³⁴ Během sledování o průměrné délce 19 ± 12 měsíců byla revize elektrod nutná u 2/41 (5 %) pacientů s infranodální blokádou a u 3/43 (7 %) s nodální blokádou. Za povšimnutí stojí skutečnost, že průměrná EF LK u této skupiny byla 54 % a nejsou k dispozici žádné údaje pro provádění SPS konkrétně u pacientů s AVB a sníženou EF LK. SPS představuje možnost u pacientů se štíhlým komplexem QRS nebo pokud se SPS použije ke korekci BBB, v ostatních případech se indikuje biventrikulární stimulace.

Chybějí studie typu RCT srovnávající bezpečnost a účinnost SPS se stimulací PK. Je třeba vyvážit možné přínosy SPS s výše zmíněnými problémy vyšších stimulačních prahů a kratší životností baterií, častější revizí elektrod a častějšími problémy s citlivostí snímání potenciálů ve srovnání se stimulací PK. Je rovněž nutno posoudit zkušenosti a znalosti operátora v oblasti SPS i to, zda je indikováno použití záložní elektrody pro komorovou stimulaci. Naprosto hlavním kritériem při rozhodování o typu stimulace je bezpečnost pacienta.

5.2.2.2 Strategie „pace and ablate“

Několik observačních studií celkem s více než 240 pacienty léčenými strategií „pace-and-ablate“ (stimuluj a proved' ablaci) pro fibrilaci síní s rychlou odpovědí komor popsalo zvýšení EF LK a stupně klasifikace NYHA ve srovnání se vstupními hodnotami při SPS.^{198–200,435} Byly popsány dlouhodobé příznivé výsledky sledování s mediánem v délce tří let.⁴³⁵ Jednoduše zaslepená, randomizovaná studie se zkříženým uspořádáním srovnávající SPS se stimulací RVA u 16 pacientů zjistila příznivější hodnoty stupně NYHA a vzdálenosti překonané v šestiminutovém testu chůze při použití SPS bez rozdílů v echokardiografických parametrech.²⁰¹ Ve studii však byla SPS potvrzena pouze u čtyř pacientů (u zbývajících pacientů se prováděla nepřímá stimulace Hisova svazku). Do uvedených studií byli zařazeni pacienti se sníženou i zachovanou EF LK a s průměrnou šířkou komplexu QRS < 120 ms.^{198,199} Použití SPS je obzvláště zajímavé u pacientů s normální vstupní morfologií QRS, protože zachovává intrinsickou synchronii komor. Je však třeba mít na paměti, že ablace AVJ může u menšiny pacientů vést ke zvýšení prahových hodnot stimulace SPS nebo k dislokaci elektrody.^{198,200,319,427} Vzhledem k těmto možným problémům a riziku selhání elektrody pro SPS je nutno mít po ruce záložní elektrodu pro stimulaci PK.

5.2.2.3 Úloha v srdeční resynchronizační terapii

V roce 1977 prokázal Narula, že stimulace Hisova svazku může u podskupiny pacientů korigovat LBBB, což implikuje proximální lokalizaci poruchy vedení s longitudinální disociací v Hisově svazku.⁴³⁶ Nedávno provedená mapovací studie popsala blokádu v Hisově svazku u 46 % pacientů s LBBB, přičemž v 94 % případů se podařila korekce dočasnou SPS.⁴³⁷ Protože některé údaje prokázaly srovnatelné výsledky, znamená to, že SPS lze provádět

místo biventrikulární stimulace v SRL formou SPS.^{438–440} Nicméně zvláště u kandidátů SRL s LBBB svědčí důkazy o účinnosti a bezpečnosti ve prospěch biventrikulární stimulace, která tak zůstává léčbou první volby. Použití SPS však lze zvažovat jako záchranné (bailout) řešení při selhání implantace elektrody do LK spolu s jinými možnostmi jako chirurgickým zavedením epikardiálních elektrod (viz kap. 4.7).^{425,441} Zajímavou populací jsou pacienti s RBBB, u nichž je známa jejich horší odpověď na biventrikulární stimulaci; přitom ve skupině 37 pacientů byly popsány příznivé předběžné výsledky SPS.⁴⁴² SPS může někdy korigovat BBB neúplně a lze ji použít spolu se stimulací PK, LK, případně s biventrikulární stimulací jako ve studii HOT-CRT.³²⁰ To je obzvláště zajímavá možnost u pacientů s trvalou FS, u nichž lze elektrodu pro Hisův svazek připojit na neobsazený síňový port, a získat tak další možnosti léčby.

5.3 Stimulace oblasti levého Tawarova raménka

Při stimulaci oblasti levého Tawarova raménka se elektroda zavádí mírně distálně k Hisovu svazku a zašroubovává se hluboko do septa LK, ideálně tak, aby pronikla až do blízkosti levého Tawarova raménka.⁴⁴³ Mezi přednosti této metody patří fakt, že naměřené elektrické parametry jsou obvykle vynikající kvality; může být úspěšná při blokáde zasahující příliš daleko na to, aby se vzájemně rušila se SPS, a rovněž umožňuje ablaci AVJ, což může být při SPS obtížné. Přestože se jedná o velmi slibnou metodu, je údajů o jejích výsledcích zatím velice málo a existují obavy ohledně dlouhodobé funkce elektrody i možnosti její extrakce. Proto nelze v současné době formulovat žádné doporučení pro použití stimulace oblasti levého Tawarova raménka. Nicméně stimulace převodního systému (kam patří SPS a stimulace oblasti levého Tawarova raménka) po získání spolehlivějších důkazů o její bezpečnosti a účinnosti (z randomizovaných studií) bude nejspíše hrát v budoucnu stále větší úlohu a současná doporučení bude pravděpodobně nutno revidovat.

Doporučení pro použití stimulace Hisova svazku

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů léčených pomocí SPS se doporučuje naprogramovat přístroj přesně podle konkrétních požadavků SPS. ^{431,432}	I	C
U kandidátů SRL po neúspěšné implantaci elektrody do koronárního sinu je nutno zvážit jako léčebnou možnost SPS spolu s dalšími metodami, jako je chirurgické zavedení elektrody. ^{319,425,441,444}	Ila	B
U pacientů léčených SPS je nutno zvážit implantaci elektrody do PK ve specifických situacích (např. závislost na kardiostimulátoru, AVB vysokého stupně, infranodální blokáda, vysoká prahová hodnota stimulace, plánovaná ablace AVJ) nebo pro snímání v případě problémů s detekováním (např. riziko komorového undersensingu nebo nadměrné snímání síňových/Hisových potenciálů) jako „záložní“. ^{424,427,445}	Ila	C

SPS se záložní komorovou elektrodou lze zvážit u pacientů s indikací ke strategii typu „pace-and-ablate“ kvůli rychle probíhající supraventrikulární arytmií, zvláště při štíhlém intrinsickém komplexu QRS. ^{198,200,201,319}	Ilb	C
SPS lze zvážit jako alternativu ke stimulaci PK u pacientů s AVB a EF LK > 40 %, u nichž se předpokládá > 20% komorová stimulace. ^{43,434}	Ilb	C

AVB – atrioventrikulární blokáda; AVJ – atrioventrikulární junkce; EF LK – ejekční frakce levé komory; PK – pravá komora; SPS – stimulace převodního systému; SRL – srdeční resynchronizační léčba.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

5.4 Bezelektrodová stimulace

Bezdrátové kardiostimulátory byly vyvinuty s cílem vyřešit limitace typicky související s kapsou generátoru pulsů a s transvenózními elektrodami klasických kardiostimulátorových systémů. Dosud byly v klinických studiích hodnoceny dva systémy bezelektrodových kardiostimulátorů, z nichž jeden je již dostupný v klinické praxi. Oba se implantují do dutiny PK cestou femorální žíly pomocí speciálně konstruovaných systémů se zaváděcími katétry.

Řada prospektivních registrů prokazovala vysokou úspěšnost implantačních výkonů s odpovídajícími elektrickými výsledky jak při implantaci, tak během sledování pacientů. Výsledky jednoho bezdrátového kardiostimulátorového systému v podmínkách reálného světa, který se hodnotil u 1 817 pacientů, prokázaly závažné nežádoucí příhody u 2,7 % pacientů.⁵¹ Prevalence infekcí u bezdrátových přístrojů je nízká, protože chybí hlavní zdroje infekce (tzv. podkožní chirurgická kapsa a elektrody kardiostimulátoru). Při získávání prvních zkušeností operátorem však byla zaznamenána vyšší incidence perioperačních závažných komplikací (6,5 %) včetně perforace a tamponády, cévních komplikací, komorových arytmií a úmrtí.⁴⁴⁶ Tyto údaje zdůrazňují význam odpovídajícího výcviku a dohledu v této oblasti při zahajování programu implantace bezelektrodových kardiostimulátorů. Navíc implantující lékaři musejí být odborně zdatní a mít akreditaci, což je požadavek pro standardní transvenózní stimulaci, aby mohli nabídnout co nejvhodnější systém pro daného pacienta. Implantace bezelektrodových kardiostimulátorů se musí provádět v odpovídajícím prostředí (tzn. s dostupnou multiplanární skiaskopií s vysokým rozlišením) a se snadno dosažitelnými kardiokirurgy vzhledem k riziku tamponády, která může být obtížněji řešitelná než při standardní stimulaci.^{447,448}

Bezelektrodové kardiostimulátory, fungující pouze v režimu VVI(R), omezují indikaci na pacienty s FS nebo s velmi málo častou stimulací (např. paroxysmální AVB). Nedávno se na trhu objevila stimulace v režimu VDD (detekováním síňových tahů akcelerometrem), která rozšiřuje indikace na pacienty s AVB a se zachovanou funkcí sinusového uzlu. Podle údajů ze dvou studií s celkem 73 pacienty se SR a s AVB vysokého stupně zůstává AV synchronie zachována po 70–90 % doby podle polohy pacienta a jeho aktivity.⁴⁴⁹ V budoucnu se u vybraných pacientů může stát alternativou standardních DDD kardiostimulátorů, pokud možné přínosy bezdrátové stimulace pře-

váží potenciální přínosy 100% AV synchronie, stimulace síní a monitorování síňových arytmií. Mezi indikace k implantaci bezdrátových kardiostimulátorů patří obstrukce žilní cesty používané pro implantaci standardních kardiostimulátorů (např. syndrom horní hrudní apertury s oboustranným postižením žilního systému nebo chronická obstrukce horní duté žíly), problémy s kapsou (např. v případě kachexie nebo demence), případně obzvláště zvýšené riziko infekce (např. jako v případě dialýzy nebo předchozí infekce implantabilního elektronického přístroje v kardiologii [cardiovascular implantable electronic device, CIED]). Údaje z observačních studií prokázaly, že bezdrátový kardiostimulátor představuje bezpečný alternativní způsob stimulace u pacientů po prodělané infekci a explantaci přístroje i u pacientů na chronické hemodialýze. Zatímco údaje z observačních studií ukazují na vysokou účinnost a nízkou incidenci komplikací při použití bezelektrodoých kardiostimulátorů,⁵¹ zatím chybějí údaje ze studií typu RCT, které by dokládaly dlouhodobou bezpečnost a účinnost bezdrátových vs. standardních transvenózních kardiostimulátorů; proto je vždy nutno pečlivě individuálně zvažovat indikaci k implantaci bezelektrodoého kardiostimulátoru. Absence dlouhodobých údajů o fungování bezelektrodoých kardiostimulátorů a omezené množství údajů pro vypracování strategie pro jejich vyjmutí na konci životnosti (retrievability and end-of-life strategy)⁴⁵⁰ vyžadují před zvolením léčby bezelektrodoým kardiostimulátorem důkladné zvážení situace, zvláště u mladších pacientů (např. s předpokládanou dobou dožití > 20 let).

Doporučení pro použití bezelektrodové stimulace (bezelektrodového kardiostimulátoru)

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Použití bezelektrodoých kardiostimulátorů je nutno zvážit jako alternativu transvenózních kardiostimulátorů, pokud existuje žilní přístup přes horní končetinu nebo při obzvláště vysokém riziku infekce kapsy přístroje, například po prodělané infekci a u pacientů na hemodialýze. ^{46,48–51,451}	IIa	B
Použití bezelektrodoých kardiostimulátorů lze zvážit jako alternativu standardní komorové stimulace s jednou elektrodou, přičemž je třeba vzít v úvahu předpokládanou délku života a rozhodnout se společně s pacientem. ^{46,48–51}	IIb	C

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

6 Indikace ke stimulaci při zvláštních onemocněních a postiženích

6.1 Stimulace při akutním infarktu myokardu

U pacientů s akutním infarktem myokardu může v důsledku různých autonomních faktorů nebo poškození převodního systému ischemií, případně reperfuzí, docházet ke vzniku významných bradyarytmií. Pravá koronární tepna zásobuje sinusový uzel u 60 % a AVN a Hisův svazek u 90 % pacientů.^{452,453} U většiny pacientů s infarktem zadní stěny je AVB izolována nad Hisovým svazkem, při infarktu přední stěny

se však obvykle jedná o infrahisální blokádu a předchází jí poruchy intraventrikulárního převodu.^{452,454–458}

Incidence AVB vysokého stupně u pacientů s IM s elevací segmentu ST klesla v éře primárních perkutánních koronárních intervencí na 3–4 %.^{459–461} Ke vzniku AVB vysokého stupně nejčastěji dochází u infarktu zadní stěny nebo u inferolaterálních infarktů.^{456,459–462}

U pacientů s AVB vysokého stupně je přítomno vyšší klinické riziko a infarkty jsou rozsáhlejší, zvláště pokud AVB komplikuje infarkt přední stěny.^{459–461,463,464} S rozsáhlejšími infarkty je spojena i nově vzniklá porucha intraventrikulárního převodu.^{465–468}

Sinusová bradykardie a AVB při prvním vyšetření mohou být vagově podmíněny a mohou odpovídat na podání atropinu.^{456,469} Revaskularizace se doporučuje u pacientů s AVB, u nichž ještě nebyla provedena reperfuční léčba.⁴⁷⁰ Při refrakterních symptomech a nestabilní hemodynamice si AVB může vyžádat dočasnou stimulaci, nejčastěji však vymizí spontánně během několika dní a pouze u menšiny pacientů vyžaduje trvalou stimulaci.^{452,455,457,459,463} U pacientů s perzistentními abnormalitami intraventrikulárního převodu a přechodnou AVB, u nichž se v minulosti doporučovala trvalá stimulace, nejsou k dispozici důkazy, že by trvalá kardiostimulace zlepšovala výsledný stav.^{455,471} Tito pacienti často mají HF se špatnou funkcí LK a je nutno je vyšetřit spíše na možnost zahájení léčby pomocí ICD, BIV KS nebo BIV ICD než klasickou stimulací, pokud se zvažuje časná implantace takového přístroje.⁴⁷²

Pokud AVB nevymizí do deseti dnů, je třeba implantovat trvalý kardiostimulátor. Protože neexistují spolehlivé vědecké důkazy, je nutno o době čekání do implantace kardiostimulátoru rozhodnout u každého pacienta individuálně. To může trvat až deset dní, tato doba se však může v závislosti na uzavření cévě, časové prodlevě a úspěšnosti revaskularizace zkrátit na pět dní. Mezi situace přispívající ke zvážení časné implantace kardiostimulátoru patří neúspěšná nebo pozdní revaskularizace, IM přední stěny, bifascikulární blokáda nebo AVB před IM a progresse AVB v prvních dnech po IM. Syndrom chorého sinu po uzávěru pravé koronární tepny ve většině případů sám vymizí. Při nekompletní revaskularizaci lze implantaci kardiostimulátoru stále ještě odložit, pokud symptomy v důsledku sinusové bradykardie přetrvávají.

Doporučení pro kardiostimulaci po akutním infarktu myokardu

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Implantace trvalého kardiostimulátoru je indikována se stejnými doporučeními jako u obecné populace (oddíl 5.2), pokud AVB sama nevymizí v době čekání v délce alespoň 5 dní po IM.	I	C
U vybraných pacientů s AVB v kontextu IM přední stěny a akutního HF lze zvážit časnou implantaci přístroje (BIV ICD/BIV KS). ⁴⁷²	IIb	C
Stimulace se nedoporučuje, pokud AVB vymizí po revaskularizaci nebo spontánně. ^{455–457,459}	III	B

AVB – atrioventrikulární blokáda; BIV ICD – biventrikulární implantabilní kardioverter-defibrilátor; BIV KS – biventrikulární kardiostimulátor; IM – infarkt myokardu.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

6.2 Stimulace po kardiochirurgickém výkonu a transplantaci srdce

6.2.1 Stimulace po koronárním bypassu a chlopenních operacích

S AVB se můžeme setkat v 1–4 % případů po kardiochirurgickém výkonu a u ~8 % pacientů po opakované operaci na chlopni.^{473–477} SND se může vyskytnout po pravé laterální atriotomii nebo po použití transseptálního přístupu shora k mitrální chlopni.^{474,475}

Implantace kardiostimulátoru se provádí častěji po operaci na chlopni než po koronárním bypassu (CABG).⁴⁷⁸ V klinické praxi se před implantací trvalého kardiostimulátoru obvykle dodržuje doba observace pacienta v délce 3–7 dní,⁴⁷⁴ aby mohly ustoupit přechodné bradykardie. Ideální doba pro implantaci kardiostimulátoru po kardiochirurgickém výkonu je stále předmětem sporu, protože 60–70 % pacientů s implantací pro SND a až 25 % pacientů s implantací pro AVB není při sledování závislých na kardiostimulátoru.^{474,479} V případě kompletní AVB, která vznikne do prvních 24 hodin po operaci na chlopni a přetrvává po dobu 48 hodin, nelze předpokládat, že v následujících 1–2 týdnech vymizí a lze uvažovat o časně implantaci kardiostimulátoru.^{480,481} Stejný přístup je zřejmě rozumný v případě kompletní AVB s nízkou frekvencí náhradního rytmu.⁴⁷⁴ Situace při operaci u pacientů s VSV a dětí se může lišit (viz kap. 6.4).

Při chlopenní endokarditidě jsou prediktory pooperačního vzniku AVB abnormality převodu impulsů, infekce bakterií *Staphylococcus aureus*, intrakardiální absces, poškození trojčipé chlopně a předchozí operace na chlopni.⁴⁸² U pacientů s endokarditidou a s perioperační AVB je rozumným řešením časná implantace kardiostimulátoru, zvláště v přítomnosti jednoho nebo více predikčních faktorů. Přestože chybí jednoznačné údaje o incidenci infekce u epikardiálních vs. transvenózních kardiostimulačních systémů, může být vzhledem k přítomnosti infekce u pacienta přijatelná implantace epikardiálního kardiostimulátoru během operace na chlopni.

6.2.2 Stimulace po transplantaci srdce

Se SND se lze setkat často a vede k implantaci trvalého kardiostimulátoru po transplantaci srdce u 8 % pacientů.⁴⁷⁴ Mezi možné příčiny SND patří chirurgické trauma, poškození tepny sinusového uzlu nebo ischemie a delší doba ischemie srdce.^{483,484} AVB je méně častá a pravděpodobně souvisí s nedostatečnou konzervací dárcovského srdce.^{474,484,485} Chronotropní inkompetence je po standardní ortotopické transplantaci srdce vždy přítomna v důsledku ztráty autonomního řízení vnitřních orgánů. Protože se v prvních několika týdnech po transplantaci funkce sinusového uzlu a AVN zlepší, může observační doba před implantací kardiostimulátoru umožnit spontánní úpravu bradykardie.⁴⁸⁶ Panuje obecná shoda, že pacienti, u nichž symptomatická bradykardie přetrvává po třetím pooperačním týdnu, si mohou vyžádat implantaci trvalého kardiostimulátoru. V případě neporušeného převodu AVN se doporučuje použít režim DDD(R) s minimální komorovou stimulací.⁴⁸⁴

6.2.3 Stimulace po operaci na trojčipé chlopni

Nedoceněným aspektem chirurgického řešení poškození trojčipé chlopně je použití transtrikuspidálního kardiosti-

mulátoru a elektrod ICD. Tyto elektrody mohou překážet fungování trojčipé chlopně po plastice nebo umělé trojčipé chlopně.

Zavedení elektrody do epikardu PK během operace na trojčipé chlopni představuje v případě AVB druhého nebo třetího stupně typu II nejjednodušší řešení. I když existovaly pochybnosti o dlouhodobém fungování epikardiálních elektrod, údaje z poslední doby ukazují – alespoň v případě epikardiálních elektrod – na fungování srovnatelné s transvenózními elektrodami.⁴⁸⁷

Komorová stimulace po náhradě mechanickou trojčipou chlopni s elektrodou umístěnou v koronárním sinu je zřejmě bezpečná a proveditelná, zatím však byly publikovány výsledky pouze malých skupin pacientů. U 23 pacientů byla implantace 100% úspěšná; po 5,3 ± 2,8 roku bylo 96 % elektrod funkčních se stabilními parametry stimulace i snímání.⁴⁸⁸

Jako fyziologičtější způsob komorové stimulace se rýsuje SPS, z níž se může vyvinout řešení u pacientů s poruchou AV převodu po operaci na trojčipé chlopni. Jedna studie s 30 pacienty se SPS po výkonech na srdečních chlopních popsala úspěšnou trvalou SPS u 93 % těchto pacientů.⁴⁸⁹ Do studie bylo zařazeno deset pacientů s anuloplastikou trojčipé chlopně.

Po náhradě mechanickou chlopni je transvalvulární umístění elektrody kontraindikováno a doporučuje se implantovat buď elektrodu do koronárního sinu pro komorovou stimulaci, nebo epikardiální elektrody, které lze umístit minimálně invazivní technikou. Aby se zabránilo poškození trojčipé chlopně po plastice nebo její bioprotézy, nesmí optimální řešení u pacientů vyžadujících komorovou stimulaci po takových operacích zahrnovat transvalvulární implantaci elektrod. Za preferovaný postup se považuje implantace elektrod do koronárního sinu pro komorovou stimulaci nebo minimálně invazivní umístění epikardiálních elektrod.

Nicméně jak ukázaly observační zprávy, byly výsledky transvalvulární implantace elektrod přijatelné,⁴⁹⁰ a stále ji ještě lze zvažovat u vybraných pacientů po anuloplastice trojčipé chlopně, jiných typech plastiky i po náhradě trojčipé chlopně bioprotézou.

Před vžitím již implantované elektrody mezi bioprotézu a anulus chlopně je nutno u pacienta s elektrodou již zavedenou do PK dát přednost vyjmutí staré elektrody z PK a implantaci epikardiální PK elektrody. Důvodem je skutečnost, že vžití může být spojeno s vyšším rizikem selhání elektrody a v případě budoucí potřeby extrakce elektrody bude tento výkon nejspíše vyžadovat operaci na otevřeném srdci, což by znamenalo reintervenci s vyšším operačním rizikem. V případě plastiky trojčipé chlopně s použitím současného anuloplastického kroužku s otevřeným segmentem a bez současných výkonů na cípech by bylo možno stávající PK elektrodu ponechat na místě a nevšítat ji mezi prstenec a anulus. I při izolovaných anuloplastických výkonech je však ideálně nutno již zavedenou PK elektrodu vytáhnout, aby se předešlo případným budoucím komplikacím způsobeným elektrodou na trojčipé chlopni po plastice a do PK implantovat epikardiální elektrodu. Zvláště u pacientů bez potřeby dvoudutinového přístroje může použití bezdrátového kardiostimulátoru pro komorovou stimulaci sloužit jako proveditelná budoucí alternativa po plastice trojčipé chlopně nebo její náhradě bioprotézou. Zkušenosti jsou

nicméně velmi omezené a pro tuto skupinu pacientů chybí dlouhodobé údaje. Protažení zaváděcího pouzdra a bezdrátového kardiostimulátoru mechanickou trojicí pou chlopni je kontraindikováno.

Doporučení pro kardiostimulaci po kardiochirurgickém výkonu a transplantaci srdce

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
1. AVB vysokého stupně nebo kompletní AVB po kardiochirurgickém výkonu Je indikováno observační období po dobu alespoň pěti dní s cílem zjistit, zda je porucha rytmu přechodná a ustupuje. V případě kompletního AVB s pomalým nebo žádným náhradním rytmem, kdy je ústup nepravděpodobný, lze dobu pozorování zkrátit. ^{474,479}	I	C
2. Operace pro chlopenní endokarditidu a peroperační kompletní AVB Okamžitou implantací epikardiálního kardiostimulátoru je nutno zvážit u pacientů operovaných pro chlopenní endokarditidu a s kompletní AVB při přetrvávání jednoho z následujících prediktorů: předoperační abnormalita převodu impulsů, infekce bakteriemi <i>Staphylococcus aureus</i> , intra-kardiální absces, poškození trojčipé chlopně nebo předchozí operace na chlopni. ⁴⁸²	IIa	C
3. SND po kardiochirurgickém výkonu a transplantaci srdce Před implantací trvalého kardiostimulátoru je nutno zvážit observaci pacienta v délce až 6 týdnů. ⁴⁷⁴	IIa	C
4. Chronotropní inkompetence po transplantaci srdce Při chronotropní inkompetenci přetrvávající po > 6 týdnů po transplantaci srdce je nutno pro zlepšení kvality života zvážit kardiostimulaci. ⁴⁸⁶	IIa	C
5. Pacienti vyžadující stimulaci v době operace na trojčipé chlopni Je třeba vyvarovat se použití transvalvulárních elektrod a místo toho použít epikardiální komorové elektrody. Během operace na trojčipé chlopni je nutno zvážit a dát přednost vyjmutí již zavedených transvalvulárních elektrod před vžitím elektrody mezi anulus a bioprotézu nebo prstenec anuloplastiky. V případě izolované trikuspidální anuloplastiky lze na základě posouzení individuálních rizik a přínosu ponechat již zavedenou elektrodu na místě a neuvěznit ji mezi prstencem a anulem.	IIa	C
6. Pacienti vyžadující stimulaci po náhradě trojčipé chlopně biologickou nebo po anuloplastice trojčipé chlopně Pokud je indikována komorová stimulace, je nutno zvážit možnost transvenózní implantace elektrody do koronárního sinu nebo minimálně invazivní implantaci epikardiální komorové elektrody a dát tomuto postupu přednost před použitím transvenózního transvalvulárního přístupu. ⁴⁸⁸	IIa	C
7. Pacienti vyžadující stimulaci po náhradě mechanické trojčipé chlopně Je třeba vyvarovat se transvalvulární implantace elektrody do PK.	III	C

AVB – atrioventrikulární blokáda; PK – pravá komora; SND – dysfunkce sinusového uzlu (sinus node dysfunction).

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

6.3 Stimulace po katetrizační implantaci aortální chlopně

V randomizovaných studiích a velkých registrech se incidence implantace trvalého kardiostimulátoru po katetrizační implantaci aortální chlopně (TAVI) pohybuje v rozmezí 3,4 % a 25,9 %.^{491–503} Zatímco souvislost mezi stimulací po TAVI a výsledkem je sporná,^{504–510} může stimulace PK vést ke zhoršení funkce LK.^{184,511,512} Proto je třeba se maximálně snažit co nejméně zbytečně provádět trvalou stimulaci.

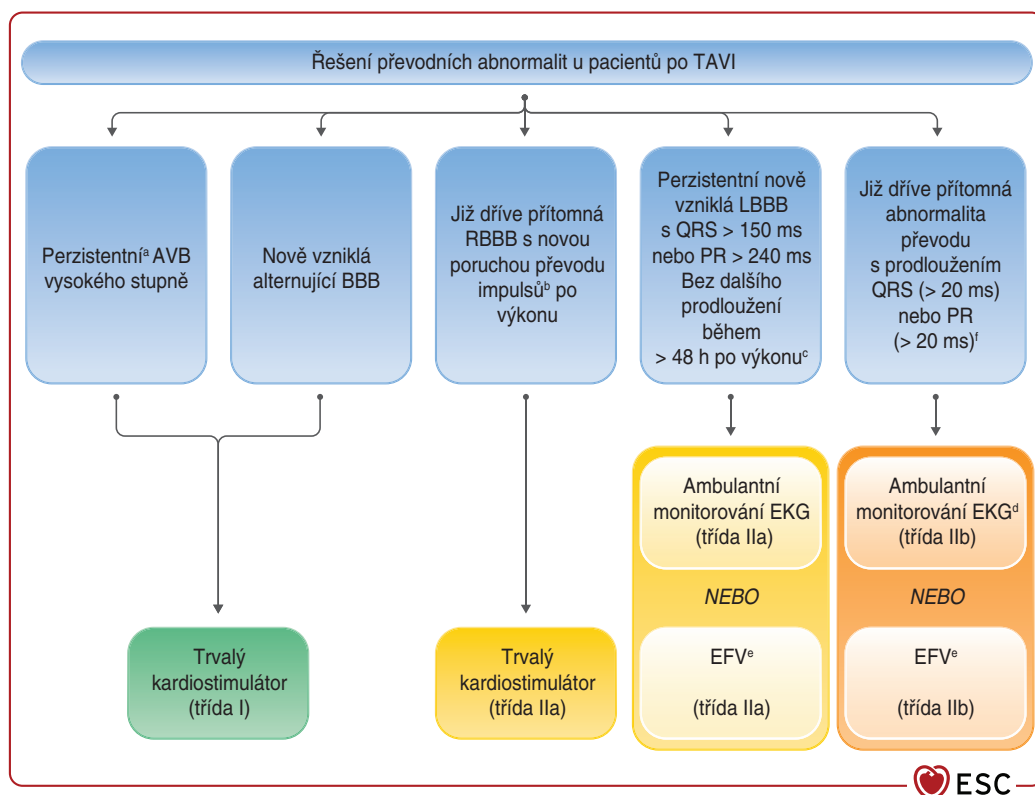
Při plánování výkonu včetně výběru srdeční chlopně po katetrizační implantaci, výšky implantátu a hodnot naplnění balonku je nutno myslet i na prediktory trvalé stimulace (tabulka 5), zvláště RBBB, která byla identifikována jako nejjednoznačnější a silný prediktor implantace trvalého kardiostimulátoru.

Pacienti s již přítomným pokročilým poškozením převodního systému srdečního, u nichž může být indikována trvalá stimulace bez ohledu na TAVI, musejí před výkonem absolvovat pohovor s elektrofyzikologem. V současnosti chybí jakékoli důkazy podporující představení, že by implantace trvalého kardiostimulátoru mohla u asymptomatických pacientů nebo u pacientů nesplňujících standardní indikace k implantaci kardiostimulátoru sloužit jako „profylaktické“ opatření před TAVI.

Doporučený přístup k řešení abnormalit převodu po TAVI je podrobně znázorněn na obrázku 12. U pacientů bez nových poruch převodu po TAVI existuje velmi nízké riziko vzniku AVB vysokého stupně.^{534–536} Naopak při řešení u pacientů s perzistentní kompletní AVB nebo s AVB vysokého stupně se musejí dodržovat standardní doporučené postupy. Zdá se, že implantace trvalého kardiostimulátoru je nutná u pacientů s peroperační AVB, která přetrvává po dobu 24–48 hodin po TAVI, případně vznikne později. Množství údajů, které by napomáhaly v léčbě pacientů s jinými abnormalitami převodu již při vstupním vyšetření nebo po výkonu, je poměrně omezené.

Vzhledem k těsné anatomické blízkosti aortální chlopně a levého Tawarova raménka je nejčastější abnormalitou převodu po TAVI nový vznik LBBB.^{505,537–539} Pouze malý počet těchto pacientů vyžaduje implantaci kardiostimulátoru.^{537,538} Proto lze uvažovat spíše o EFV^{540–542} nebo dlouhodobém monitorování⁵³⁷ než o implantaci kardiostimulátoru.^{543,544} Bylo identifikováno několik vysoce rizikových skupin pacientů s nově vzniklou LBBB. U těchto pacientů s dynamickou progresí abnormalit převodu po TAVI (nová BBB s dynamickým rozšiřováním komplexu QRS a/nebo s prodlužováním intervalu PR) je třeba zvážit delší monitorování v nemocnici po dobu až pěti dní. Naopak je možné, že pacient s nově vzniklou LBBB, ale s komplexem QRS < 150 ms nebude další vyšetření během hospitalizace potřebovat. Pokud se uvažuje o EFV, je nutno ho provést tři a více dní po výkonu a po stabilizaci abnormalit převodu.

Typ implantovaného trvalého kardiostimulátoru by se měl řídit standardními zásadami doporučených postupů (viz kap. 3, 4, a 5). Vzhledem k nízké incidenci dlouhodobé závislosti na stimulaci je nutno použít algoritmy podporující spontánní ASV převod.^{545,546}



Obr. 12 – Řešení převodních abnormalit po katetizační implantaci aortální chlopně. AV – atrioventrikulární; AVB – atrioventrikulární blokáda; BBB – blokáda Tawarova raménka (bundle branch block); EKG – elektrokardiogram; EF LK – ejekční frakce levé komory; EFV – elektrofyzilogické vyšetření; FS – fibrilace síní; HV – His-ventricular interval (interval mezi aktivací Hisova svazku a komorovou aktivací); LBBB – blokáda levého Tawarova raménka (left bundle branch block); QRS – kmity Q, R a S; RBBB – blokáda pravého Tawarova raménka (right bundle branch block); TAVI – katetizační implantace aortální chlopně.

^a 24–48 hodin po výkonu.

^b Přechodná AVB vysokého stupně, prodloužení PR nebo změny osy.

^c Mezi parametry vzniku AVB vysokého stupně, spojeného s vysokým rizikem, u pacientů s nově vzniklým LBBB patří: FS, prodloužený interval PR a EF LK < 40 %.

^d Ambulantní kontinuální monitorování EKG po dobu 7–30 dní.

^e EFV s HV ≥ 70 ms lze považovat za pozitivní pro trvalou stimulaci.

^f Bez dalšího prodloužení QRS nebo PR během 48hodinového pozorování.

Tabulka 5 – Prediktory trvalé stimulace po katetizační implantaci aortální chlopně

Charakteristiky		Citace
EKG	BBB (pravého)	513–529
	Prodloužení intervalu PR	518,522,526,528
	Levý přední hemiblok	518,526
Pacient	Vyšší věk (zvýšení o každý rok)	530
	Mužské pohlaví	519,520,526,530
	Vyšší hodnota indexu tělesné hmoty (zvýšení o každou jednotku)	530
Anatomické faktory	Těžká kalcifikace anulu mitrální chlopně	513,516
	Kalcifikace výtokového traktu LK	523
	Délka membránového septa	529,531
	Porcelánová aorta	532
	Vyšší průměrný gradient aortální chlopně	520
Procedurální faktory	Samoexpandibilní chlopeň	513,514,526,530,532
	Hlouběji implantovaná chlopeň	518,519,521,523,529,533
	Vyšší poměr mezi průměrem protězy versus průměrem anulu nebo průměrem výtokového traktu LK	525,530,533
	Balonek po dilataci	520,522,530
	TAVI metoda „valve-in-valve“ vs. výkon s nativní chlopní	532

AVB – atrioventrikulární blokáda; BBB – blokáda Tawarova raménka (bundle branch block); EKG – elektrokardiogram; LK – levá komora; TAVI – katetizační implantace aortální chlopně.

Doporučení pro kardiostimulaci po katetrizační implantaci aortální chlopně

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Trvalá stimulace se doporučuje u pacientů s kompletní AVB nebo s AVB vysokého stupně, která přetrvává po dobu 24–48 hodin po TAVI. ⁵⁴⁷	I	B
Trvalá stimulace se doporučuje u pacientů s nově vzniklou alternující BBB po TAVI. ^{534,548}	I	C
Časnová trvalou stimulaci je nutno zvážit u pacientů s předem přítomnou RBBB, u nichž dojde ke vzniku jakékoli poruchy převodu během nebo po TAVI. ^d	IIa	B
Ambulantní monitorování EKG ^e nebo EFV ^f je nutno zvážit u pacientů s novou LBBB a s QRS > 150 ms nebo PR > 240 ms bez dalšího prodlužování během > 48 hodin po TAVI. ^{537,538,549}	IIa	C
Ambulantní monitorování EKG ^e nebo EFV ^f lze zvážit u pacientů s již přítomnou abnormálníou převodem, u nichž dojde k prodloužení QRS nebo PR > 20 ms. ^g	IIb	C
Profylaktická implantace trvalého kardiostimulátoru není indikována před TAVI u pacientů s RBBB bez indikace k trvalé stimulaci.	III	C

AVB – atrioventrikulární blokáda; BBB – blokáda Tawarova raménka (bundle branch block); EKG – elektrokardiogram; EFV – elektrofyziologické vyšetření; FS – fibrilace síní; HV – interval mezi aktivací Hisova svazku a komorovou aktivací (His-ventricular interval); LBBB – blokáda levého Tawarova raménka (left bundle branch block); RBBB – blokáda pravého Tawarova raménka (right bundle branch block); SR – sinusový rytmus; SRL – srdeční resynchronizační léčba; TAVI – katetrizační implantace aortální chlopně.

Pro definici alternující BBB viz kapitulu 3.3.1.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

^c Okamžitě po výkonu nebo do 24 hodin.

^d Přechodná AVB vysokého stupně, prodloužení PR nebo změna osy QRS.

^e Ambulantní kontinuální monitorování EKG (implantabilní nebo externí) po dobu 7–30 dní.^{537,550}

^f EFV je nutno provést ≥ 3 dny po TAVI. Zpoždění převodu s HV ≥ 70 ms lze považovat za pozitivní hodnotu pro trvalou stimulaci.^{541,542,551}

^g Bez dalšího prodlužování QRS nebo PR během pozorování po dobu 48 hodin.

Pozn.: SRL u pacientů vyžadujících stimulaci po TAVI má stejnou indikaci jako u jiných pacientů (viz kapitolu 4).

6.4 Kardiostimulace a srdeční resynchronizační terapie u městnavého srdečního selhání

Zahájení trvalé stimulace u pacientů se středně těžkou nebo komplexní vrozenou srdeční vadou se musí provádět na pracovištích s multidisciplinárním týmem a s odpovídající odbornou zdatností v oblasti přístrojové léčby VSV. Obecně platí, že vzhledem k absenci důkazů ze studií typu RCT vychází rozhodování o terapii kardiostimulátorem u pacientů s VSV z konsenzu expertů a individuálního vyšetření každého jednotlivého pacienta. Kvůli riziku embolie tepen představuje intrakardiální zkrat mezi systémem a plicním oběhem relativní kontraindikaci umístění endovaskulární elektrody.⁵⁵²

Klinické projevy se mohou značně lišit; i těžká bradykardie při vrozené AVB může zůstat oligosymptomatická

nebo asymptomatická. U pacientů se zvláštním rizikem bradyarytmie může být užitečné pravidelné vyšetření holterovským EKG monitorováním.

6.4.1 Dysfunkce sinusového uzlu a bradykardicko-tachykardický syndrom

Neexistují žádné důkazy, že by SND přímo vedla ke zvýšené mortalitě u VSV. Může však být spojena s vyšší frekvencí flutteru síní, s AV převodem 1 : 1 u VSV, a být tak příčinou morbidit a potenciálně i mortality.^{553,554}

6.4.1.1 Indikace k implantaci kardiostimulátoru

U pacientů se symptomatickou chronotropní inkompetencí je – po vyloučení jiných příčin – implantace kardiostimulátoru oprávněná (viz kap. 2).^{555,556} Jako prevenci síniových arytmí lze zvážit zrychlení srdeční frekvence trvalou stimulací.⁵⁵⁷ Zásadní důkazy nejsou příliš kvalitní, protože přínos stimulace s důrazem na síně pozorovaný u pacientů bez strukturálního onemocnění srdce nebylo možno u VSV ověřit.^{22,558,559} Obecně panuje shoda, že při nezbytnosti trvalé stimulace je třeba preferovat stimulaci síní jedinou elektrodou, aby se omezil počet elektrod, zvláště u mladých pacientů s dostatečným AV převodem.⁵⁶⁰ U pacientů s vrozeně korigovanou transpozicí velkých tepen vyžadujících komorovou stimulaci pro AVB vysokého stupně je nutno zvážit SRL. Množství důkazů o používání přístrojů pro síniovou antitachykardickou stimulaci jako řešení intraatriálních re-entry tachykardií u pacientů s VSV je na formulování obecných doporučení v současnosti příliš omezené.^{561,562}

6.4.2 Vrozená atrioventrikulární blokáda

Příčinou vrozené AVB může být řada faktorů, a to jak ze strany matky, tak plodu, zvláště autoimunitní onemocnění jako systémový lupus erythematoses a Sjögrenův syndrom.

Pacienti s kongenitální AVB mohou být asymptomatictí nebo mohou vykazovat sníženou toleranci zátěže, synkopální ataky, městnavé HF, dysfunkci a dilataci komor. SCD je v diagnóze kongenitální AVB uváděna jako příčina vzácně.^{563,564} SCD může být důsledkem zvýšené náchylnosti ke vzniku komorových arytmí v souvislosti s bradykardií, jako je typ torsade-de-pointes.

6.4.2.1 Indikace k implantaci kardiostimulátoru

Panuje obecná shoda v tom, že profylaktická stimulace se indikuje u asymptomatických pacientů s kterýmkoli z následujících rizikových faktorů: průměrná denní srdeční frekvence < 50 tepů/min, pauzy delší než trojnásobek délky cyklu náhradního rytmu, náhradní rytmus se širokým komplexem QRS, prodloužený interval QT nebo komplexní formy komorové ektopie.^{565–567} Indikacemi k implantaci kardiostimulátoru jsou klinické symptomy jako synkopa, presynkopální stavy, HF nebo chronotropní inkompetence.^{565,568,569} Pokud se dysfunkce komor připisuje hemodynamické nestabilitě vyvolané bradykardií, lze indikovat trvalou stimulaci.^{519,568} Přes nepřímé důkazy existuje jednoznačná shoda, že u pacientů s AVB třetího nebo druhého stupně (Mobitz II), pokud jsou symptomatictí nebo mají rizikové faktory, je nutno zahájit trvalou kardiostimulaci. U asymptomatických pacientů s rizikovými faktory se názory na přínos kardiostimulace liší a trvalou stimulaci lze individuálně zvážit.^{568,570}

6.4.3 Pooperační atrioventrikulární blokáda

Odhaduje se, že pooperační AVB vysokého stupně se vyskytne u 1–3 % pacientů operovaných pro VSV.^{519,570,571} U dětí přechodná časná pooperační AVB obvykle vymizí během 7–10 dní.⁵⁷² U dospělých s VSV nejsou k dispozici žádné údaje podporující jinou čekací dobu před rozhodnutím pro trvalou stimulaci po operaci, než je tomu u jiných kardiokirurgických výkonů. Po zotavení z kompletní AVB někdy přetrvává bifascikulární blokáda, která je spojena se zvýšeným rizikem pozdní recidivující AVB a náhlé smrti.⁵⁷³ Prognóza pacientů s neléčenou pooperační kompletní AVB je nepříznivá.⁵⁷⁴

6.4.3.1 Indikace k implantaci kardiostimulátoru

U pacientů s perzistentní AVB druhého nebo třetího stupně se důrazně doporučuje trvalá stimulace. U pacientů s perzistentní bifascikulární blokádou spojenou s přechodnou AVB nebo s trvale prodlouženým intervalem PR neexistuje v otázce implantace kardiostimulátoru naprostá shoda. Při stanovení rizika u pacientů s prodlouženým intervalem PR nebo bifascikulární blokádou může napomoci pooperační stanovení HV intervalu.⁵⁷⁴ U pacientů s bifascikulární blokádou a dlouhým intervalem PR po operaci pro VSV je riziko rozsáhlého poškození převodního systému srdečního vysoké.⁵⁷³ Implantaci kardiostimulátoru proto lze indikovat i bez stanovení HV intervalu. Aby se snížily počty případných reoperací, je nutno u pacientů s komplexní VSV a vysokým celoživotním rizikem implantace kardiostimulátoru zvážit implantaci epikardiálních elektrod již během operace.

Doporučení pro kardiostimulaci u pacientů s vrozenou srdeční vadou

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s vrozenou kompletní AVB nebo s AVB vysokého stupně se stimulace doporučuje, pokud je přítomen jeden z následujících faktorů: a) symptomy b) pauzy > trojnásobek délky cyklu komorového náhradního rytmu c) náhradní rytmus se širokým QRS d) prodloužený interval QT e) komplexní forma komorové ektopie f) průměrná srdeční frekvence přes den < 50 tepů/min	I	C
U pacientů s vrozenou kompletní AVB nebo s AVB vysokého stupně lze zvážit trvalou stimulaci i v nepřítomnosti rizikových faktorů. ⁵⁶⁷	IIb	C
U pacientů s perzistentní pooperační bifascikulární blokádou spojenou s tranzitorní kompletní AVB lze zvážit trvalou stimulaci. ⁵⁷³	IIb	C
U pacientů s komplexní VSV a asymptomatickou bradykardií (srdeční frekvence v bdělém stavu a v klidu < 40 tepů/min nebo pauzy > 3 s) lze individuálně zvážit trvalou stimulaci.	IIb	C

AVB – atrioventrikulární blokáda; BBB – blokáda Tawarova raménka (bundle branch block); VSV – vrozená srdeční vada.

^a Třída doporučení

^b Úroveň důkazů.

6.4.4 Srdeční resynchronizace

U VSV lze zvážit standardní indikace k SRL, přičemž je třeba vzít v úvahu možnost atypické anatomie, morfologie systémové komory i příčiny dyssynchronie.⁵⁷⁵ Na rozhodování se musejí podílet multidisciplinární týmy.

6.5 Stimulace u hypertrofické kardiomyopatie

6.5.1 Bradyarytmie

AVB u hypertrofické kardiomyopatie (HKMP) je nutno obecně řešit způsobem uvedeným v těchto doporučených postupech (viz kap. 3.2). Jisté geneticky zděděné podtypy HKMP vykazují větší tendenci ke vzniku AVB, jako je tomu v případě transthyretinové amyloidózy, Andersonovy–Fabryho choroby a Danonovy choroby, kardiomyopatie na podkladě mutace *PRKAG2* a mitochondriálních cytopatií.^{576,577} U pacientů se symptomatickou bradykardií a s EF LK ≤ 35 % nebo jinak splňujících kritéria primární prevence SCD podle současných doporučených postupů je nutné zvážit spíše implantaci ICD/BIV ICD než kardiostimulátoru.⁵⁷⁷

6.5.2 Stimulace v léčbě obstrukce výtokového traktu levé komory

U pacientů se symptomy vyvolanými obstrukcí výtokového traktu LK patří mezi možnosti léčby farmakoterapie, operace, alkoholová septální ablace a AV sekvenční stimulace s krátkým AV zpožděním. Tři malé randomizované, placebem kontrolované studie a několik dlouhodobých observačních studií popsalo snížení gradientů výtokového traktu LK a proměnlivé zmírnění symptomů a zlepšení kvality života při sekvenční AV stimulaci.^{578–583} Ve srovnání s DDD stimulací zajistila lepší hemodynamický stav myektomie,⁵⁸⁴ jedná se však o invazivnější intervenci s vyšším rizikem. Analýza podskupin jedné studie naznačila, že u starších pacientů (> 65 let) nabízí pravděpodobně větší přínos DDD AV sekvenční stimulace.⁵⁸⁰ Nedávno publikovaná analýza 34 studií s 1 135 pacienty zjistila, že stimulace snížila gradient výtokového traktu o 35 % se statisticky nevýznamným trendem směrem ke snížení stupně NYHA.⁵⁸⁵

Při zvažování léčby volby u pacientů s obstrukční HKMP je nutné společné rozhodování.

Pro dosažení maximální preexcitace hrotu PK s minimálním postižením plnění LK je nutno optimalizovat parametry stimulace (typicky se toho dosahuje při klidovém snímání AV intervalu 100 ± 30 ms).⁵⁸⁸

6.5.3 Implantace kardiostimulátoru po septální myektomii a alkoholové septální ablaci

Ve studii s 2 482 pacienty s obstrukční HKMP došlo po septální myektomii ke vzniku AVB u 2,3 % účastníků studie (pouze v 0,6 % případů se jednalo o pacienty s normálním vstupním převodem vs. 34,8 % u pacientů s již přítomnou RBBB).⁵⁸⁹ Alkoholová septální ablace způsobuje AVB u 7–20 % pacientů,⁵⁷⁷ přičemž riziko je nejvyšší u pacientů s již přítomnými poruchami převodu, hlavně s LBBB.⁵⁸⁶

6.5.4 Srdeční resynchronizační terapie u terminální fáze hypertrofické kardiomyopatie

Na základě zjištění malé kohortové studie byla v předchozích doporučených postupech pro pacienty s HKMP,

HF, LBBB a EF LK < 50 % srdeční resynchronizační terapii přidělena doporučení tříd IIa a IIb.^{577,590,591} Novější studie setrvalou účinnost této léčby neprokázaly.^{592–594} Do doby, než přibudou další důkazy, se u pacientů s HKMP doporučuje řídit se standardními kritérii pro SRL (kap. 4).

Doporučení pro stimulaci u hypertrofické obstrukční kardiomyopatie

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
AV sekvenční stimulaci s krátkým AV zpožděním lze zvážit u pacientů se SR a s indikací k jinému typu stimulace nebo k implantaci ICD, pokud jsou přítomny symptomy refrakterní na farmakoterapii nebo v přítomnosti vstupních, případně vyvolatelných gradientů výtokového traktu LK ≥ 50 mm Hg. ^{577–582,585}	IIb	B
AV sekvenční stimulaci s krátkým AV zpožděním lze zvážit u vybraných dospělých se symptomy neodpovídajícími na farmakoterapii, se vstupními, případně vyvolatelnými gradientem výtokového traktu LK ≥ 50 mm Hg, se SR, kteří jsou pro tuto léčbu nevhodní, případně nejsou ochotni zvážit jiné invazivní možnosti redukční septální terapie. ^{577–582,585}	IIb	B
AV sekvenční stimulaci s krátkým AV zpožděním lze zvážit u vybraných pacientů se symptomy refrakterními na farmakoterapii, se vstupními, případně vyvolatelnými gradienty výtokového traktu LK ≥ 50 mm Hg, se SR a s vysokým rizikem vzniku AVB během ablace septa. ^{586,587}	IIb	C

AV – atrioventrikulární; AVB – atrioventrikulární blokáda; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; LK – levá komora; SR – sinusový rytmus.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

6.6 Stimulace při vzácných onemocněních

6.6.1 Syndrom dlouhého intervalu QT

Existuje řada vzájemných vztahů mezi různými formami syndromu dlouhého intervalu QT (long QT syndrome, LQTS) a bradykardií: LQTS může být spojen se sinusovou bradykardií, velmi dlouhé refrakterní periody myokardu komor mohou vyvolávat AVB 2 : 1, náhlé změny frekvence mohou spustit tachykardii typu torsade-de-pointes a bradykardii může vyvolávat léčba beta-blokátory pro potlačení spouštěčů torsade-de-pointes aktivací sympatiku.

Protože současné ICD mají všechny funkce kardiostimulátorů, samotný kardiostimulátor je dnes indikován při LQTS vzácně. U jednotlivých pacientů s LQTS a katecholaminem vyvolanou torsade-de-pointes však může být šoková terapie nevhodná, nebo dokonce fatální; v takových případech lze použít samotnou stimulaci a léčbu beta-blokátory bez ICD. Kardiostimulátor bez implantace ICD představuje možnost léčby u novorozenců a kojenců s LQTS⁵⁹⁵ a alternativu u pacientů s LQTS se symptomatickou bradykardií (spontánní nebo vyvolanou beta-blokátory), pokud jsou komorové tachyarytmie nepravděpodobné nebo pokud není implantace ICD požadována (např. podle preference pacienta).

Indikací k implantaci kardiostimulátoru při LQTS je u novorozenců a kojenců s AVB 2 : 1 nadměrné prodloužení korigovaného intervalu QT s dlouhými refrakterními periodami myokardu.⁵⁹⁶

Významnou formu léčby pacientů s LQTS s elektrickou bouří představuje dočasná stimulace se zvýšenou frekvencí (obvykle 90–120 tepů/min), protože zvýšení základní srdeční frekvence zmenšuje okénko náchylnosti k obnově komorové tachykardie typu torsade-de-pointes.

6.6.2 Neuromuskulární onemocnění

Termínem neuromuskulární onemocnění se označuje skupina heterogenních dědičných poruch působících na kosterní sval a často postihujících i srdce. Srdeční fenotyp různě zahrnuje všechny typy kardiomyopatií, poruch převodu impulsů s kardiomyopatií i bez ní i supraventrikulární a komorové tachyarytmie.^{597–599} Duchenneova, Beckero-va a svalová dystrofie pletencových typů 2C, 2F a 2I jsou formy svalové dystrofie, při nichž často dochází k rozvoji dilatační kardiomyopatie a obvykle se jedná o převládající charakteristiku. S rozvojem kardiomyopatie mohou být spojeny arytmiie a poruchy převodu.^{597–599} U těchto pacientů je zvažována implantace kardiostimulátoru nebo ICD na základě doporučených postupů používaných pro jiné kardiomyopatie neischemické etiologie.²⁴³ U poruch převodu impulsů se často vyskytují myotonická dystrofie 1. a 2. typu, Emeryho–Dreifussova svalová dystrofie i svalová dystrofie pletencového typu 1B a jsou spojeny s arytmiemi a různě i s kardiomyopatií.^{597,598} Tato doporučení představují vodítko v případech, kdy se doporučení pro kardiostimulaci liší od těch určených pro jiné pacienty s bradykardií.

Doporučení pro kardiostimulaci u vzácných onemocnění

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s neuromuskulárním onemocněním jako například s myotonickou dystrofií 1. typu a jakoukoli AVB druhého nebo třetího stupně nebo s HV ≥ 70 ms, se symptomy nebo bez nich, je indikována trvalá stimulace. ^{c, 600–603}	I	C
U pacientů s neuromuskulárním onemocněním jako například s myotonickou dystrofií 1. typu a s PR ≥ 240 ms nebo se šířkou QRS ≥ 120 ms lze zvážit implantaci trvalého kardiostimulátoru. ^{601,604,605}	IIb	C

AVB – atrioventrikulární blokáda; HV – interval mezi aktivací Hisova svazku a komorovou aktivací (His-ventricular interval); ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; SRL – srdeční resynchronizační léčba.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

^c Kdykoli je indikována stimulace při neuromuskulárním onemocnění, je třeba zvážit použití SRL nebo ICD podle příslušných doporučených postupů (guidelines).

6.6.3 Dilatační kardiomyopatie při mutaci v genu pro lamin A/C

Mutace v genu pro LMNA, který kóduje intermediární vlákna laminu A a C obalu jádra, vyvolávají řadu dědič-

ných onemocnění souhrnně označovaných jako lamino-patie.^{606–608} Podle typu mohou mutace vést k vzniku izolovaných poruch srdeční funkce nebo dalších systémových poruch či poruch funkce kosterního svalu jako například k autosomálně dominantní variantě Emeryho–Dreifussovy dystrofie nebo ke svalové dystrofii pletencového typu. Kolem 5–10 % případů dilatační kardiomyopatie je vyvoláno mutacemi v genu pro LMNA projevujícími se jako porucha převodního systému srdečního, tachyarytmie nebo postižení kontraktility myokardu.^{597,607–621} Prvními projevy, v řadě případů při zachované velikosti a funkci LK, jsou často SND a poruchy převodu.^{614,615} Kardiomyopatie v souvislosti s LMNA je zhoubnější než většina jiných kardiomyopatií a je spojena s vyšším rizikem SCD u asymptomatických nosičů mutace se zachovanou nebo jen mírně sníženou kontraktilitou LK.^{611–616} U těchto pacientů nesnižuje implantace kardiostimulátoru riziko SCD. Metaanalýza příčin úmrtí s mutací v genu pro LMNA prokázala, že 46 % pacientů, kteří zemřeli náhlou smrtí, mělo implantovaný kardiostimulátor. Incidence náhlé smrti byla podobná jako u jedinců s izolovanou kardiomyopatií a u jedinců s dalším neuromuskulárním fenotypem.⁶¹² U pacientů s poruchami převodu se komplexní komorové arytmie vyskytují často.^{613,614,616} Ve dvou studiích byla u pacientů s mutacemi v genu pro LMNA a s indikací k trvalé stimulaci provedena implantace ICD a odpovídající terapie s ICD byla zahájena u 42 % a 52 % pacientů během tří, resp. pěti let.^{613,614} Tato zjištění vedla v klinické praxi u poruch převodu spojených s LMNA ke zvažování implantace ICD spíše než kardiostimulátoru.^{615,621} Implantaci CRT(D) je nutno zvážit u pacientů s AVB a s EF LK < 50 % a při očekávané vysoké frekvenci komorové stimulace (kap. 4). Skóre rizika život ohrožujících komorových arytmií u laminopatií lze stanovit pomocí nedávno vyvinutého a validovaného modulu (<http://lmna-risk-vta.fr/>).⁶¹⁷

Doporučení pro pacienty s mutacemi v genu pro LMNA

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s mutacemi v genu pro LMNA, včetně Emeryho–Dreifussovy dystrofie a svalové dystrofie pletencového typu, kteří splňují klasická kritéria pro implantaci kardiostimulátoru nebo kteří mají prodloužený interval PR při LBBB, je třeba implantovat ICD s funkcí stimulace, pokud se očekává alespoň jednoleté přežití pacienta. ⁶¹⁷	Ila	C

ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; LBBB – blokáda levého Tawarova raménka.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

6.6.4 Mitochondriální cytopatie

Mitochondriální cytopatie představují heterogenní skupinu dědičných poruch, z nichž nejčastějšími srdečními projevy jsou kardiomyopatie, poruchy převodu a komorové arytmie.^{622,623} U Kearnsova–Sayreova syndromu je nejčastějším srdečním projevem porucha převodu, která může progredovat až do kompletní AVB a způsobit SCD.^{624–626}

Doporučení pro stimulaci u Kearnsova–Sayreova syndromu

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s Kearnsovým–Sayreovým syndromem a s prodloužením PR, jakýmkoli stupněm AVB, s BBB nebo s fascikulární blokádou je nutno zvážit trvalou stimulaci. ^c ^{622–626}	Ila	C
U pacientů s Kearnsovým–Sayreovým syndromem bez poruchy převodu srdečních impulsů lze profylakticky zvážit trvalou stimulaci. ^c ^{622–626}	Ilb	C

AVB – atrioventrikulární blokáda; BBB – blokáda Tawarova raménka; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; PR – interval PR; SRL – srdeční resynchronizační léčba.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

^c Kdykoli je indikována stimulace, je třeba zvážit použití SRL nebo ICD podle příslušných doporučených postupů (guidelines).

6.6.5 Infiltrativní a metabolická onemocnění

K rozvoji infiltrativní kardiomyopatie dochází na podkladě abnormálního ukládání a hromadění patologických produktů v intersticiu myokardu, zatímco střádavá onemocnění vedou k jejich hromadění uvnitř buněk. Hlavní příčinou infiltrativní kardiomyopatie je amyloidóza, zatímco mezi střádavá onemocnění patří hemochromatóza, Fabryho choroba a glykogenóza. U pacientů se srdeční amyloidózou, poruchami převodu, tachyarytmiemi a s SCD se tato onemocnění vyskytují běžně. Podle současných poznatků je nutno pro stimulaci u této skupiny pacientů používat klasické indikace.

6.6.6 Zánětlivá onemocnění

Infekce (virové, bakteriální včetně boreliózy, protozoální, mykotické a parazitární), autoimunitní onemocnění (např. velkobuněčná myokarditida, sarkoidóza, revmatická choroba srdeční, onemocnění pojiva, eozinofilní myokarditida), toxické látky (alkohol, kokain, látky pro léčbu nádorových onemocnění, zvláště monoklonální protilátky) a fyzikální reakce (radioterapie) mohou vyvolat zánětlivé onemocnění myokardu. Častější než podíl sinusového uzlu je v tomto směru podíl AVN a převodního systému srdečního. AVB může ukazovat na postižení septa v zánětlivém procesu a předpovídá nepříznivý výsledek. Kvůli postižení myokardu se mohou vyskytovat i komorové arytmie.

Když zánětlivé onemocnění srdce komplikuje bradykardii, zvláště AVB, je nutno zahájit specifickou terapii, pokud existuje, jejíž účinek je nakonec podpořen dočasnou stimulací nebo intravenózním podáním izoprenalinu. Jinak může stačit imunosupresivní terapie nebo vyčkáání na její spontánní vymizení. Pokud bradykardie neustoupí během klinicky rozumné doby nebo nelze její vymizení očekávat (např. po radioterapii), je indikována trvalá stimulace. Před zvolením typu přístroje je nutno zvážit spíše indikaci k použití ICD a/nebo SRL než jednoduchého nebo DDD kardiostimulátoru, protože většina příčin zánětlivých onemocnění vyvolávajících bradykardie může vést i ke snížení kontraktility myokardu a vzniku fibrózy komor.

6.6.6.1 Sarkoidóza

Perzistentní nebo intermitentní AVB se může objevit při sarkoidóze, která má sklon k poškození bazální části mezikomorového septa. Ve finském registru mělo 143 z 325 pacientů (44 %) s diagnózou srdeční sarkoidózy v nepřítomnosti jiného vysvětlujícího srdečního onemocnění AVB druhého nebo třetího stupně (typ Mobitz II).⁶²⁷ Synkopa, presynkopální stav nebo palpitace v anamnéze ukazují na bradykardii, ale i na komorové tachyarytmie. U pacientů s klinicky zjevnou srdeční sarkoidózou je AVB nejčastějším klinickým projevem.^{628,629} Mezi diagnostické kroky patří monitorování EKG, echokardiografické vyšetření, vyšetření srdce metodou MR a biopsie myokardu, případně jiné zasažené tkáně. Užitečné může být použití pozitronové emisní tomografie s fluorodeoxyglukózou.⁶³⁰ Pravděpodobnost a časový průběh vymizení AVB při imunosupresivní léčbě nejsou zřejmé,⁶³¹ jedná se však spíše o poměrně pomalý proces.⁸⁹ Dlouhodobé údaje přinesly hlavně kanadská prospektivní studie (32 pacientů),⁶²⁸ japonská retrospektivní studie (22 pacientů)⁶²⁹ a finský registr (325 pacientů).⁶²⁷ Reverzibilita poruchy převodu je nepředvídatelná, a dokonce i u pacientů s přechodnou AVB je nutno zvážit trvalou stimulaci.⁶³² Imunosupresivní léčba může zvýšit riziko infikování přístroje. Žádné jednoznačné údaje podporující implantaci přístroje před zahájením imunosupresivní léčby však nejsou k dispozici. U pacientů se sarkoidózou srdce a AVB je během dlouhodobého sledování přítomno vysoké riziko SCD i při hodnotě EF LK > 35 %.⁶²⁷ U pacientů i s pouze mírným nebo středně velkým poklesem EF LK (35–49 %) existuje zvýšené riziko SCD.^{633,634} Proto je nutno u pacientů se sarkoidózou srdce, u nichž je indikována kardiostimulace a hodnota jejich EF LK je < 50 %, zvážit spíše zahájení BIV ICD než implantaci kardiostimulátoru (kap. 4).⁶³⁵

Doporučení pro stimulaci při sarkoidóze srdce

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů se sarkoidózou srdce a s trvalou nebo přechodnou AVB je třeba zvážit implantaci přístroje schopného kardiostimulace. ^{c, 89,630,631}	Ila	C
U pacientů se sarkoidózou srdce a s indikací k trvalé stimulaci při hodnotě EF LK < 50 % je nutno zvážit implantaci BIV ICD. ^{632,635}	Ila	C

AVB – atrioventrikulární blokáda; BIV ICD – biventrikulární implantabilní kardioverter-defibrilátor; EF LK – ejekční frakce levé komory; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

^c Kdykoli je u sarkoidózy indikována stimulace, je třeba zvážit implantaci ICD podle příslušných doporučených postupů (guidelines).

6.7 Kardiostimulace v těhotenství

Vaginální porod – pokud není kontraindikován porodem – není u matky s vrozenou kompletní blokádou spojen se žádným zvláštním rizikem.⁶³⁶ U žen se stabilním junkčním náhradním rytmem se štíhlým komplexem QRS nemusí být implantace kardiostimulátoru nezbytná, případně může být odložena až na dobu po porodu, pokud není přítomen žádný z rizikových faktorů (synkopa, pauzy > trojnásobek délky cyklu komorového náhradního

rytmu, náhradní rytmus se širokým QRS, prodloužený interval QT, komplexní komorová ektopie, průměrná srdeční frekvence přes den < 50 tepů/min). Nicméně ženám s kompletní srdeční blokádou a s pomalým náhradním rytmem se širokým komplexem QRS je nutno během těhotenství implantovat kardiostimulátor. Rizika spojená s implantací kardiostimulátoru jsou obecně nízká a výkon je bezpečný, zvláště pokud je plod starší osmi týdnů. Kardiostimulátor pro zmírnění symptomatické bradykardie může být implantován v kterékoli fázi těhotenství pod echokardiografickou kontrolou nebo kontrolou elektroanatomické navigace omezující na minimum nutnost použití skiaskopie.^{637,638}

7 Zvláštní okolnosti při implantaci přístrojů a perioperační péče

7.1 Obecné poznámky

Pacientům s klinickými známkami aktivní infekce a/nebo s horečkou se trvalý kardiostimulátor (včetně bezdrátového kardiostimulátoru) nesmí implantovat, dokud horečka neustoupí na dobu alespoň 24 hodin. Pacienti s horečkou, u nichž již byla zahájena léčba antibiotiky, musí ideálně absolvovat celou léčebnou kúru s antibiotiky a – pokud není nutná akutní stimulace – musí před implantací kardiostimulátoru zůstat bez horečky 24 hodin po skončení podávání antibiotik. Je-li to možné, je třeba se vyvarovat použití dočasné transvenózní stimulace. U pacientů vyžadujících akutní stimulaci je nutno zahájit dočasnou transvenózní stimulaci, ideálně přístupem přes jugulární žílu.⁶³⁹ V multicentrické, prospektivní studii s 6 319 pacienty korelovaly horečka během 24 hodin od implantace (OR 5,83; 95% CI 2,00–16,98) a dočasná stimulace před implantací (OR 2,46; 95% CI 1,09–5,13) pozitivně s infikovaním přístroje.⁶⁴⁰ V případě pacientů s chronickou recidivující infekcí lze zvážit minimálně invazivní implantaci epikardiálního kardiostimulátoru.

7.2 Antibiotická profylaxe

Jako standard péče při implantaci kardiostimulátoru se doporučuje předoperační systémová antibiotická profylaxe. Riziko infekce se významně snižuje podáním jedné profylaktické dávky antibiotika (cefazolin 1–2 g i. v. nebo flucloxacillin 1–2 g i. v.) 30–60 minut (90–120 minut u vankomycinu [15 mg/kg]) před samotným výkonem.^{641–644} Antibiotická profylaxe musí pokrývat kmeny bakterie *S. aureus*, ale rutinní pokrývání meticilin-rezistentních kmenů *S. aureus* se nedoporučuje. Použití vankomycinu se musí řídit rizikem pacienta ke kolonizaci meticilin-rezistentními kmeny *S. aureus* a prevalencí bakterie v příslušném zdravotnickém zařízení.⁶³⁹ Naproti tomu pooperační antibiotická profylaxe incidence infekcí nesnižuje.^{645,646}

7.3 Operační prostředí a asepse kůže

Implantace kardiostimulátoru se musí provádět v prostředí splňujícím standardy sterility platné pro ostatní implantační výkony.^{639,647} Na základě údajů z chirurgických výkonů a z výkonů s použitím intravaskulárních katétrů je nutno provádět antisepsi kůže kombinací chlorhexidin-

-alkohol místo směsi povidon-jod-alkohol.^{648,649} Ve velké studii typu RCT s 2 546 pacienty byla kombinace chlorhexidin-alkohol spojena s nižší incidencí krátkodobých infekcí v souvislosti s použitím intravaskulárního katétru (HR 0,15; 95% CI 0,05–0,41; $p = 0,0002$).⁶⁴⁸

7.4 Vedení antikoagulační léčby

Je dobře známo, že vznik hematomu kapsy po implantaci kardiostimulátoru významně zvyšuje riziko následné infekce kapsy.^{642,644,650} Randomizovaná kontrolovaná studie Bridge or Continue Coumadin for Device Surgery Randomized Controlled Trial (BRUISE CONTROL) prokázala, že klinicky významný hematom kapsy představuje nezávislý rizikový faktor následné infekce přístroje (HR 7,7; 95% CI 2,9–20,5; $p < 0,0001$).⁶⁵⁰ Proto je nesmírně důležité podniknout veškeré kroky pro vyloučení vzniku pooperačního hematomu kapsy.

Překonání období do implantace kardiostimulátoru podáváním heparinu pacientům s antikoagulačními antagonisty vitamínu K vede ke statisticky významnému, 4,6násobnému zvýšení incidence vzniku pooperačního hematomu kapsy ve srovnání se strategií nepřerušovaného podávání warfarinu.⁶⁵¹ Snižování mezinárodního normalizovaného poměru a dočasné převedení duální protidestičkové léčby na jednoduchou antiagregační léčbu může ve srovnání s použitím heparinu významně zmenšit hematom a incidenci infekce o 75 %, resp. 74 %.⁶⁵²

Pokud se týče nových přímých perorálních antikoagulantů, byla studie Randomized Controlled Trial of Continued Versus Interrupted Direct Oral Anti-Coagulant at the Time of Device Surgery (BRUISE CONTROL-2) ukončena předčasně jako marná, protože incidence příhod byla mnohem nižší, než se předpokládalo; nicméně naznačila,

že v závislosti na klinickém scénáři a souběžné antiagregační léčbě by mohlo být buď vysazení nových přímých perorálních antikoagulantů, nebo jejich další podávání v době implantace přístroje rozumné.⁶⁵³ U pacientů s duální protidestičkovou léčbou je riziko vzniku hematomu kapsy po operaci statisticky významně zvýšené oproti pacientům léčeným samotnou kyselinou acetylsalicylovou nebo bez antiagregační léčby. V takových případech je nutno vysadit podávání inhibitorů receptoru P2Y₁₂ na dobu 3–7 dní (podle konkrétní látky) před výkonem, kdykoli je to možné a na základě individuálního stanovení rizika.^{639,654,655} Více podrobností o vedení antikoagulační léčby při výkonech s kardiostimulátory viz tabulku 6.

7.5 Žilní přístup

Transvenózní zavádění elektrody při implantaci kardiostimulátoru se běžně provádí cestou cefalické, podklíčkové nebo podpažní (axilární) žíly. V případě klinických známek uzávěru podklíčkové nebo ramenohlavové (bezejmenné) žíly může být při plánování žilního přístupu nebo alternativního přístupu před samotným výkonem užitečné provést předoperační vyšetření zobrazovací metodou (venografie nebo CT scan hrudníku). V případě nemožnosti přístupu horní dutou žílou mohou být dalšími vhodnými alternativními postupy transfemorální implantace elektrody, případně implantace bezdrátového přístroje nebo použití epikardiálních elektrod.

Při použití Seldingerovy techniky existuje riziko rozvoje pneumotoraxu, hemotoraxu, punkce tepny nedopatřením a riziko poranění pažní pleteně během punkce podklíčkové a (méně často) podpažní žíly. Těmto rizikům lze předejít použitím přístupu přes cefalickou žílu, který umožňuje zavedení žilních elektrod bez použití optické

Tabulka 6 – Vedení antikoagulační léčby při výkonech s kardiostimulátory

	Duální protidestičková léčba ^{656,657}		NOAC ⁶⁵³	VKA ⁶⁵¹	OAC + antiagregancium ⁶⁵⁸
	Riziko trombózy po PCI				
	Střední nebo nízké > 1 měsíc PCI > 6 měsíců akutní koronární syndrom při zařazovací PCI	Vysoké < 1 měsíc PCI < 6 měsíců akutní koronární syndrom při zařazovací PCI			
Nízké riziko krvácení během výkonu První implantace	Pokračovat s kyselinou acetylsalicylovou A vysadit inhibitory P2Y ₁₂ : ticagrelor alespoň 3 dny před operací, clopidogrel alespoň 5 dní před operací, prasugrel alespoň 7 dní před operací	Elektivní výkon: zvážit odložení Jinak: • pokračovat s kyselinou acetylsalicylovou • pokračovat s inhibitory P2Y ₁₂	Pokračovat nebo přerušit podle preferencí operátora. Pokud přerušit, pak podle CrCl a konkrétního NOAC	Pokračovat ^a	Pokračovat s OAC (VKA ^a nebo NOAC). Vysadit antiagregancium po zvážení rizika a přínosu pro daného pacienta
Vysoké riziko krvácení během výkonu Výměna přístroje, výkon spojený s upgradem/revizí		Pokračovat s kyselinou acetylsalicylovou A vysadit inhibitory P2Y ₁₂ : ticagrelor alespoň 3 dny před operací, clopidogrel alespoň 5 dní před operací, prasugrel, alespoň 7 dní před operací. Překonat přechodné období s inhibitory GP IIb/IIIa			

CrCl – clearance kreatininu; GP – glykoprotein; NOAC – nové perorální antikoagulanty; OAC – perorální antikoagulanty; PCI – perkutánní koronární intervence; VKA – antagonisté vitamínu K.

^a Cílová hodnota mezinárodního normalizovaného poměru v terapeutickém rozmezí.

zvětšovací techniky. Přístup podklíčkovou žilou je spojen se 7,8násobně zvýšeným rizikem pneumotoraxu.⁶⁵⁹ Prospektivní údaje o punkci podpažní žíly naznačují nižší riziko komplikací při tomto přístupu než při provedení punkce podklíčkové žíly.⁶⁶⁰ Užitečnou metodou pro provedení bezpečné a nekomplikované punkce je provedení punkce podpažní žíly pod kontrolou ultrazvukem.⁶⁶¹

Pokud se týče selhání elektrody po implantaci, existují důkazy, že cesta podpažní žilou je při dlouhodobém sledování spojena s nižší incidencí selhání elektrody. V retrospektivní studii se 409 pacienty a průměrnou délkou sledování $73,6 \pm 33,1$ měsíce došlo k selhání elektrody u 1,2 % pacientů s punkcí podpažní žíly pod kontrolou metodou s použitím kontrastní látky, u 2,3 % pacientů s přímou chirurgickou kanylací vena cephalica a u 5,6 % pacientů s punkcí podklíčkové žíly. V multivariační regresní analýze byla jediným prediktorem selhání elektrody punkce podklíčkové žíly místo přístupu přes podpažní žíly (HR 0,26; 95% CI 0,071–0,954; $p = 0,042$). V analýze úspěšnosti různých žilních přístupů byla nejnižší úspěšnost nalezena při přístupu cestou cefalické žíly (78,2 % vs. podpažní žíla 97,6 % a podklíčková žíla 96,8 %; $p < 0,001$).⁶⁶²

7.6 Použití elektrody s aktivní vs. pasivní fixací

Při volbě mezi elektrodami kardiostimulátoru s aktivní a pasivní fixací v PS nebo PK je třeba zvážit možnost perforace a perikarditidy i možnost je v budoucnu extrahovat. Elektrody s aktivní fixací mají větší tendenci k tvorbě perikardiálních výpotků a ke zjevné perforaci. Vzhledem k neizodiametrické konstrukci hrotu mohou elektrody s pasivní fixací představovat faktor nižší úspěšnosti výkonu a vyššího rizika komplikací při vyjímání elektrody, i když v tomto směru není ani zdaleka jasno a celá věc se dále zkoumá.⁶⁶³ Jasno do celé záležitosti musí vnést studie typu RCT.

Pokud se týče perforace, neprokázala nekontrolovaná, nerandomizovaná studie s 3 815 pacienty, jimž byla elektroda implantována do PK, statisticky významný rozdíl v incidenci perforace myokardu při použití elektrod s aktivní nebo pasivní fixací (0,5 % vs. 0,3 %; $p = 0,3$).⁶⁶⁴ Elektrody s aktivní fixací rovněž umožňují stimulaci zvoleného místa v oblasti PK s hladkou stěnou (např. ve středním segmentu septa). PS však má tenké stěny a byla popsána perforace volné stěny PS elektrodami s aktivní fixací. Někteří lékaři provádějící implantace dávají u pacientů se zvýšeným rizikem perforace přednost implantaci elektrod s pasivní fixací (např. u starších pacientů). Přesto se na základě názorů expertů a výsledků monocentrické retrospektivní studie s elektrodami pro ICD (637 pacientů) u mladých pacientů kvůli budoucímu snažšímu vyjmutí doporučuje použití elektrod s aktivní fixací do PS a PK.⁶⁶⁵

Důležitými aspekty implantace elektrody do koronárního sinu je stabilita elektrody a stimulace bráničního nervu. Zdá se, že v obojím mají jednoznačné přednosti kvadripolární elektrody. Častost stimulace bráničního nervu vyžadující revizi elektrody je ve srovnání s bipolárními elektrodami v koronárním sinu statisticky významně nižší.^{666,667} Elektrody jsou navíc stabilnější, protože kvadripolární elektrody lze obvykle implantovat do zaklíně-

né polohy. Pokud se kvůli zaklínění implantují do apikální polohy, brání stimulaci hrotu použití proximálních pólů. Proto se pro implantaci elektrod do koronárního sinu doporučují kvadripolární elektrody. Byly vyvinuty elektrody s aktivní fixací v LK pomocí boční šroubovice a jejich výsledky prokázaly spolehlivou stabilitu, snadný přístup k cílovému místu stimulace i stabilní prahovou hodnotu stimulace LK v dlouhodobém časovém horizontu. Ve srovnání s kvadripolárními elektrodami s pasivní fixací vykázaly bipolární a kvadripolární elektrody s aktivní fixací podobné výsledky. Elektrody s mechanismem aktivní fixace boční šroubovicí byly zkonstruovány s cílem umožnit jejich vyjmutí i po dlouhé době. Zatím však nebylo prokázáno, že by se elektrody vyjímaly po delší době snadno.^{668–670}

7.7 Umístění elektrody

Komorová stimulace se tradičně provádí z hrotu PK. Od zavedení elektrod s aktivní fixací byla s cílem provádět stimulaci fyziologičtějším způsobem hodnocena i alternativní místa stimulace jako septum nebo střední segment septa RVOT. Nicméně přes dva roky výzkumu je klinický přínos stimulace z jiného místa než z hrotu PK stále nejistý.⁶⁷¹ To lze zčásti vysvětlit variabilitou polohy elektrody, která je často neúmyslně umístěna na přední volné stěně, což může být spojeno s nepříznivým výsledkem.^{672–674} Hlavní přednost stimulace septa spočívá pravděpodobně v tom, že při ní nemůže dojít k perforaci volné stěny. Ve studii s 2 200 pacienty s implantovanou elektrodou kardiostimulátoru nebo s ICD bylo apikální umístění nezávisle spojeno s perforací srdce (OR 3,37; $p = 0,024$).⁴²¹ Umístění do septa proto může být upřednostňováno u pacientů se zvýšeným rizikem perforace, jako jsou například starší osoby, zvláště jedinci s indexem tělesné hmotnosti $< 20 \text{ kg/m}^2$, u žen.^{671,675}

Umísťování elektrody do středního segmentu septa (a tím spíše do septa RVOT jako menší cílové oblasti) může být obtížné. Jak se uvádí v nedávno publikovaném konsenzuálním dokumentu EHRA, je proto užitečné mít k dispozici několik skiaskopických obrázků a speciálně tvarované stylety.³⁵ V této souvislosti je nutno zmínit, že přesnost a reprodukovatelnost skiaskopické kontroly umístění elektrody v PK nejsou často dokonalé.⁴²²

Pořízení několika skiaskopických obrázků se rovněž doporučuje při umísťování elektrod do RVA s cílem zjistit, zda nedopatřením nedošlo k umístění elektrody do přitoku koronárního sinu nebo do LK intrakardiálním zkratem nebo tepenným přístupem.

Koronární sinus lze použít pro stimulaci LK bez nutnosti zavádět elektrodu přes trojčípou chlopuň. Tohoto způsobu stimulace lze využít i v případě jiných problémů při umísťování elektrody do PK (např. v případě náhrady trojčípé chlopně). U vybraných pacientů byl výsledek podobný jako při stimulaci PK.^{676,677}

Preferovaným místem stimulace síně je ouško PS. Použití boční stěny síně může být spojeno s rizikem zachycení bráničního nervu s rizikem stimulace n. phrenicus.^{678,679} Neprokázalo se, že by alternativní místa stimulace s cílem předejít vzniku FS, jako jsou Bachmanův svazek a oblast ostia koronárního sinu, byla spojena s nějakým přínosem, a nejsou tedy pro běžnou praxi doporučena.^{680,681}

7.8 Kapsa přístroje

V posledních letech roste povědomí o kapse přístroje jako zdroji komplikací. Způsoby, jak zabránit infekci kapsy, se staly předmětem zvláštního zájmu v oblasti přístrojové léčby. O úloze hematomu kapsy v rozvoji infekcí se diskutovalo již dříve. Je zřejmé, že kromě vhodného vedení antikoagulační léčby je nesmírně důležitá i správná chirurgická technika s důslednou hemostázou.

Většina kardiostimulátorů se implantuje do podkožní kapsy.⁶⁸² U pacientů s velmi nízkým indexem tělesné hmotnosti (BMI), a tedy i s malým objemem podkožní tkáně, jako například při Twiddlerově syndromu nebo u tkáně odebrané z estetických důvodů, se může dát přenos vytvoření submuskulární kapsy. To si nicméně může vyžádat hlubší sedaci kvůli zmírnění bolesti při samotné implantaci i budoucí výměně generátorů. Zatím nejsou k dispozici žádné údaje ze studií typu RCT srovnávajících tyto dva přístupy pro vytvoření kapes přístroje. Historické údaje získané od 1 000 pacientů s implantovanými ICD prokázaly statisticky významně kratší dobu výkonu u pacientů se subkutánně vytvořenými kapsami přístroje. Nebyly nalezeny žádné statisticky významné rozdíly ve výskytu hematomu kapsy. Žádné statisticky významné rozdíly nebyly zaznamenány ani v kumulativních procentech pacientů bez komplikací během sledování.⁶⁸³

Propláchnutí kapsy na konci výkonu normálním fyziologickým roztokem zajistí rozředění možných kontaminantů a odplavení detritu z rány před jejím uzavřením.^{684,685} Přidání antibiotik k proplachovacímu roztoku riziko infekce přístrojů nesnižuje.⁶⁸⁴

Studie World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial (WRAP-IT) hodnotila účinek vstřebatelné obálky vylučující antibiotika na rozvoj pooperačních infekcí CIED. Celkem 6 983 pacientů s revizí kapsy pro CIED, výměnu generátoru nebo upgradu systému, případně s první implantací BIV ICD bylo náhodně zařazováno v poměru 1 : 1 do skupin s (ne)použitím antibiotické obálky. Incidence infekce CIED u pacientů s antibakteriální obálkou byla 0,7 % vs. 1,2 % v kontrolní skupině (HR 0,6; 95% CI 0,36–0,98; $p = 0,04$).⁶⁸⁶ V podskupině s kardiostimulátory nebyl pozorován žádný účinek na incidenci infekce.⁶⁸⁶ Při porovnání nákladů a účinnosti lze zvážit použití antibiotické obálky u pacientů s kardiostimulátory s vysokým rizikem infekcí CIED. Mezi rizikové faktory, které je třeba zvážit v tomto kontextu, patří terminální stadium selhání ledvin, chronická obstrukční plicní nemoc, diabetes mellitus a výměna přístroje, jeho revize nebo výkony z důvodu upgradu.⁶³⁹

Doporučení pro implantaci přístrojů a perioperační péči

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Pro snížení rizika infekce CIED se doporučuje provést během 1 hodiny od incize kůže předoperační antibiotickou profylaxi. ^{642,644,687}	I	A
Jako antiseptické opatření je nutno zvážit kombinaci povidon-jod-alkohol. ^{648,649}	IIa	B
Pro žilní přístup je nutno zvážit jako první volbu cefalickou nebo podpažní žílu. ^{659,660}	IIa	B
Pro potvrzení správného umístění komorové elektrody je třeba zvážit pořízení několika skioskopických obrázků.	IIa	C

Pro implantaci elektrod do koronárního sinu je nutno zvážit jako první volbu použití kvadrupolárních elektrod. ^{666,667,688}	IIa	C
Před zavřením rány je nutno zvážit vypláchnutí kapsy přístroje normálním fyziologickým roztokem. ^{684,685}	IIa	C
U pacientů podstupujících opakovanou intervenci v souvislosti s CIED lze zvážit použití obálky vylučující antibiotika. ^{686,689}	IIb	C
Stimulaci středního segmentu komorového septa lze zvážit u pacientů s vysokým rizikem perforace (např. starší osoby, předchozí perforace, nízký index tělesné hmotnosti, ženy). ^{421,675}	IIb	C
Při implantaci kardiostimulátoru pacientům s možnými problémy s kapsou, například se zvýšeným rizikem eroze kvůli nízkému indexu tělesné hmotnosti, Twiddlerovu syndromu nebo z estetických důvodů lze zvážit submuskulární umístění kapsy přístroje.	IIb	C
Překonání doby do implantace aplikací heparinu u pacientů s antikoagulací se nedoporučuje. ^{651,690}	III	A
Implantace trvalého kardiostimulátoru se nedoporučuje u pacientů s horečkou. Implantaci kardiostimulátoru je nutno odložit do doby, kdy horečka ustoupila na dobu alespoň 24 hodin. ^{639,640}	III	B

CIED – (aktivní) implantabilní elektronický přístroj v kardiologii (cardiovascular implantable electronic device).

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

8 Komplikace kardiostimulace a srdeční resynchronizační terapie

8.1 Komplikace obecně

Kardiostimulace a SRL jsou spojeny s poměrně vysokým rizikem komplikací (tabulka 7), z nichž většina se vyskytuje v perioperační fázi,^{430,691} značné riziko však je přítomno i v průběhu dlouhodobého sledování.⁶⁹² Ve studii MOST dosahovala incidence komplikací po implantaci dvoudutinnového kardiostimulátoru 4,8 % po 30 dnech, 5,5 % po 90 dnech a 7,5 % po 3 letech.⁶⁹³ Údaje z „reálného světa“ nicméně ukazují na vyšší hodnoty.^{691,694} V nedávno publikované studii s > 81 000 pacienty po *de novo* implantaci CIED se závažné komplikace vyskytly do 90 dnů po propuštění z nemocnice u 8,2 % pacientů.⁶⁹⁵ Mortalita, jak nemocniční (0,5 %), tak 30denní (0,8 %), byla nízká.

Riziko komplikací se obecně zvyšuje se složitostí přístroje a ke komplikacím dochází ve srovnání s *de novo* implantací častěji při upgradu přístroje nebo při revizi elektrod. V dánské populační kohortové studii byly komplikace zaznamenány u 9,9 % pacientů při první implantaci přístroje a u 14,8 % při upgradu nebo revizi elektrod.³⁵⁵ Výkony omezené na výměnu generátoru byly spojeny s nižším rizikem komplikací (5,9 %). V prospektivním registru REPLACE byl při výměně generátoru popsán podobný podíl rizika komplikací (4 %), mnohem větší riziko bylo ale zjištěno u pacientů při zavádění jedné nebo více elektrod (až 15,3 %).⁶⁹⁶ Ve shodě s těmito zjištěními byly závažné komplikace častější při upgradu SRL,

Tabulka 7 – Komplikace spojené s implantací kardiostimulátoru a srdeční resynchronizační terapií

Incidence komplikací po léčbě s použitím CIED	%
Reintervence v souvislosti s elektrodou ^{355,640,691,693,696,701,702} (včetně její dislokace, chybného umístění, syndromu zhmoždění podklíčkové žíly atd.)	1,0–5,9
Infekce postihující CIED po < 12 měsících ^{355,640,642,646,686,696,703}	0,7–1,7
Povrchové infekce ³⁵⁵	1,2
Infekce kapsy ³⁵⁵	0,4
Systémové infekce ³⁵⁵	0,5
Infekce postihující CIED po > 12 měsících ^{703–710}	1,1–4,6
Infekce kapsy ⁷⁰³	1,3
Systémové infekce ^{703,706}	0,5–1,2
Pneumotorax ^{355,659,691,693,701,702,708}	0,5–2,2
Hemotorax ⁶⁹⁶	0,1
Poranění pažní pleteně ⁶⁹⁶	< 0,1
Perforace srdce ^{355,664,691,693,696}	0,3–0,7
Perforace/disekce koronárního sinu ^{711,289}	0,7–2,1
Revize pro bolest / pocit nepohodlí ^{355,691}	0,1–0,4
Stimulace bránice vyžadující reintervenci ^{712,713,666,714}	0,5–5
Hematom ^{355,640,651,653,655,691,701,715,716}	2,1–5,3
Trikuspidální regurgitace ^{717–719}	5–15
Pacemakerový syndrom ^{147,702,720}	1–20
Problém s generátorem/elektrodou ^{355,640,691}	0,1–1,5
Hluboká žilní trombóza (akutní nebo chronická) ^{355,721,722}	0,1–2,6
Jakákoli komplikace ^{355,640,691,693,696,708,723,724}	5–15
Mortalita (< 30 dní) ^{355,695}	0,8–1,4

CIED – (aktivní) implantabilní elektronický přístroj v kardiologii (cardiovascular implantable electronic device).

což potvrdily velká americká kohortová studie s hospitalizovanými pacienty³⁴⁰ a prospektivní italská observační studie.⁶⁹⁷ Komplikace zvyšují i zátěž komorbiditami.⁶⁹⁸

Z výše uvedeného vyplývá význam pečlivého společného rozhodování při zvažování upgradu složitějších systémů. Totéž platí i pro profylaktickou náhradu generátorů a elektrod pro CIED „svolaných“ na servisní prohlídku jako příležitost, kdy je nutno pečlivě zvážit riziko spojené s výkonem oproti rizikům spojeným se selháním přístroje nebo elektrod.⁶⁹⁹

Celkově incidence komplikací těsně souvisí s počtem implantačních výkonů provedených jedním operátorem i na celém pracovišti.^{430,659,694} V případě nezkušených operátorů, kteří provedli méně než 25 implantací, byly počty komplikací vyšší o 60 %.⁴³⁰ Údaje z velkého celostátního programu zajištění kvality kardiostimulátorů a BIV KS prokázaly, že roční objem implantací v nemocnici negativně koreloval s incidencí komplikací, přičemž největší rozdíl byl nalezen mezi nejnižším (1–50 implantací/rok) a druhým nejvyšším kvintilem (51–90 implantací/rok).⁷⁰⁰ Se zvýšenou incidencí komplikací byly dále spojeny urgentní výkony a výkony prováděné „mimo běžnou pracovní dobu“. ³⁵⁵ Tyto údaje jasně ukazují, že výkony spojené s CIED musejí provádět operátoři a pracoviště s dostatečným objemem provedených příslušných výkonů.

8.2 Specifické komplikace

8.2.1 Komplikace u elektrod

Elektrody kardiostimulátorů jsou častým zdrojem komplikací, jako jsou dislokace, poškození izolace, zlomení elektrod a problémy se snímáním impulsů a prahových hodnot. V dánské kohortové studii představovaly nejčastější závažnou komplikací intervence (2,4 %) v souvislosti s elektrodami.³⁵⁵ Obzvláštní sklon ke vzniku komplikací, jako jsou dislokace a disekce nebo perforace koronárního sinu, vykazovaly elektrody s EKG obrazem stimulace LK.⁷⁰¹ V celostátním registru byly elektrody s LK (4,3 %) spojeny s komplikacemi častěji než elektrody umístěné v PS (2,3 %) a v PK (2,2 %).⁴³⁰ Nejvýznamnějšími prediktory rizika byly přístroj pro SRL (OR 3,3) a elektroda s pasivní fixací v RA (OR 2,2).

Metaanalýza výsledků 25 studií typu SRL našla mechanické komplikace u 3,2 % pacientů (včetně disekce nebo perforace koronárního sinu, perikardiálního výpotku nebo tamponády, pneumotoraxu a hemotoraxu), jiné problémy s elektrodami u 6,2 % a infekce u 1,4 % pacientů. K úmrtí v periimplantačním období došlo v 0,3 % případů.³⁷⁰

8.2.2 Hematom

Hematom kapsy je komplikací (2,1–9,5 %), kterou lze obvykle řešit konzervativně. Jeho evakuace, vyžadovaná v 0,3–2 % případů, je spojena přibližně s 15násobným rizikem infekce.⁶⁴⁰ Pacienti s hematomem kapsy navíc zůstávají v nemocnici déle a jejich nemocniční mortalita je vyšší (2,0 % vs. 0,7 %).⁷²⁵ Proto je naprosto nezbytné přijímat příslušná opatření a případy reoperace se musejí omezit na pacienty se silnou bolestí, přetrvávajícím krvácením, roztažením linie sutury a s bezprostředně hrozící nekrotizací kůže. V mnoha případech lze vzniku hematomu předejít důslednou hemostázou a optimálním podáváním antiagregancí a antikoagulancií.

8.2.3 Infekce

Infekce je jednou z nejvíce znepokojujících komplikací v souvislosti s CIED, která působí hodně starostí a je příčinou značné morbidity a mortality, přičemž současně zvyšuje náklady na zdravotní péči.^{726,727} Ve srovnání s pouhou implantací kardiostimulátoru je incidence infekce vyšší při výměně nebo upgradu přístroje⁶⁹⁷ stejně jako při provádění SRL nebo při implantaci ICD.⁷²⁸ Olsen a spol.⁷⁰³ zjistili následující hodnoty celoživotního rizika u pacientů s kardiostimulátorem (1,19 %), ICD (1,91 %), BIV KS (2,18 %) a s BIV ICD (3,35 %). Statisticky významně vyšší riziko infekce bylo nalezeno konkrétně u pacientů podstupujících reoperaci, s již prodělanou infekcí v souvislosti s přístrojem, u mužů a u mladších pacientů.

Podobné údaje byly získány ve velké kohortě pacientů s ICD, přičemž incidence infekce dosáhla 1,4 % u jednodutinových, 1,5 % u dvoudutinových a 2,0 % u biventrikulárních ICD.⁷²⁹ Kromě toho byly se zvýšeným rizikem infekce spojeny i časná reintervence (OR 2,70), předchozí operace chlopní (OR 1,53), reimplantace (OR 1,35), selhání ledvin dialyzovaného pacienta (OR 1,34), chronické plicní onemocnění (OR 1,22), cerebrovaskulární onemocnění (OR 1,17) a podávání warfarinu (OR 1,16).⁷⁰³ Infekce se rovněž vyskytují častěji při dočasné stimulaci nebo při jiných výkonech před implantací (OR 2,5, resp. 5,8),

časných reintervencích (OR 15) a při absenci antibiotické profylaxe (OR 2,5).^{640,730}

Další podrobnější informace k prevenci, diagnostice a léčbě infekcí v souvislosti s použitím CIED lze nalézt v nedávno publikovaném konsenzuálním dokumentu odborné společnosti EHRA.⁶⁴³

8.2.4 Interference s funkcí trojcípé chlopně

Elektrody CIED mohou během operace překážet normální funkci trojcípé chlopně poškozením jejích cípů nebo subvalvulárního aparátu, případně chronicky po operaci nebo po vyjmutí elektrod. Toto poškození bylo dáváno do souvislosti se zhoršením hemodynamiky a nepříznivým klinickým výsledkem.⁷³¹ Ve skutečnosti je středně těžká až těžká trikuspidální regurgitace obecně spojena s nadměrnou mortalitou^{732,733} a její incidence je u pacientů s CIED statisticky významně vyšší.⁷³⁴ Prevalence statisticky významné trikuspidální regurgitace (definované jako regurgitace 2. a vyššího stupně) po implantaci CIED se pohybuje v rozmezí od 10 % do 39 %. Většina studií připisuje významnější poškození chlopně elektrodám ICD a většímu počtu elektrod v PK.^{46,47,50,446,643,686,698,710,729,731–733} Problém negativního působení elektrod na biologické náhradní trojcípé chlopně nebo po anuloplastice, případně jejich náhradě je předmětem diskuse. Dále neexistují žádné jednoznačné důkazy podporující představu, že by dyssynchronie vyvolaná stimulací PK významně přispívala ke vzniku trikuspidální regurgitace. Nedávno publikovaná studie, v níž bylo randomizováno 63 pacientů do skupin s umístěním stimulačních elektrod do hrotu PK, RVS nebo se stimulací LK přes koronární sinus, neprokázala, že by při tom docházelo ke vzniku trikuspidální regurgitace.⁷³⁵ Diagnostika trikuspidální regurgitace v souvislosti s elektrodami CIED na základě klinických, hemodynamických a zvláště echokardiografických (2D, 3D a dopplerovské) vyšetření je často obtížná.⁷³⁶ I když jasné vodítko pro vysvětlení vzniku trikuspidální regurgitace v souvislosti s přítomností elektrod CIED zatím chybí, je třeba zůstat podezřívavý a nezamítat striktně možnost, že zhoršování HF může být důsledkem mechanického působení na mobilitu a koaptaci lístku trojcípé chlopně.⁷³¹ Mezi obecné možnosti léčby patří farmakoterapie s cílem zmírnit městnání, následně vyjmout elektrodu a opatrně ji vyměnit nebo použít alternativní strategie stimulace, například stimulaci LK přes koronární sinus, případně použít epikardiální elektrody. Vyjmutí transvenózní zavedené elektrody je už samo o sobě spojeno s rizikem poškození trojcípé chlopně, a tedy zhoršení její regurgitace. I když bezdrátová stimulace odstraňuje nutnost transvalvulárních elektrod, může stále ještě negativně ovlivňovat funkci trojcípé chlopně, potenciálně v důsledku mechanické interference a abnormální elektrické a mechanické aktivace komor.⁷³⁷ Indikace k valvuloplastice nebo nahrazení chlopně pro její nedomykavost způsobenou implantací CIED se řídí současnými doporučeními podle přítomnosti symptomů, závažnosti trikuspidální regurgitace a funkce PK. Při zvažování operace na trojcípé chlopni se musí umístění elektrody v PK řídit doporučeními nastíněnými v kapitole 6.2.3.⁷³⁸ V nedávné době na sebe upoutaly velkou pozornost metody perkutánní plastiky trojcípé chlopně, ale množství důkazů hovořících ve prospěch takových in-

tervencí při nedomykavosti trojcípé chlopně způsobené elektrodou je zatím omezené.⁷³⁹

8.2.5 Jiné

Zvýšené riziko komplikací bylo zaznamenáno u žen (hlavně pneumotorax a perforace srdeční stěny) a u jedinců s nízkým indexem tělesné hmotnosti.^{355,740} U pacientů ve věku nad 80 let bylo rovněž pozorováno nižší riziko reintervencí v souvislosti s elektrodami ve srovnání s pacienty ve věku 60–79 let (1,0 % vs. 3,1 %).³⁵⁵ Suboptimální atrio-ventrikulární synchronie může vést i k rozvoji pacemakerového syndromu, který je charakterizován jako „akcelerace kanonády“ způsobená současnými kontrakcemi síní a komor se symptomy únavy, motání hlavy a hypotenze (kap. 3.5). Dlouhodobá stimulace PK vyvolává typ dys-synchronní komorové aktivace, který může podporovat zhoršování dysfunkce LK a klinické HF. Strategie prevence a potlačení nežádoucího účinku stimulace PK byly popsány výše (kap. 4).

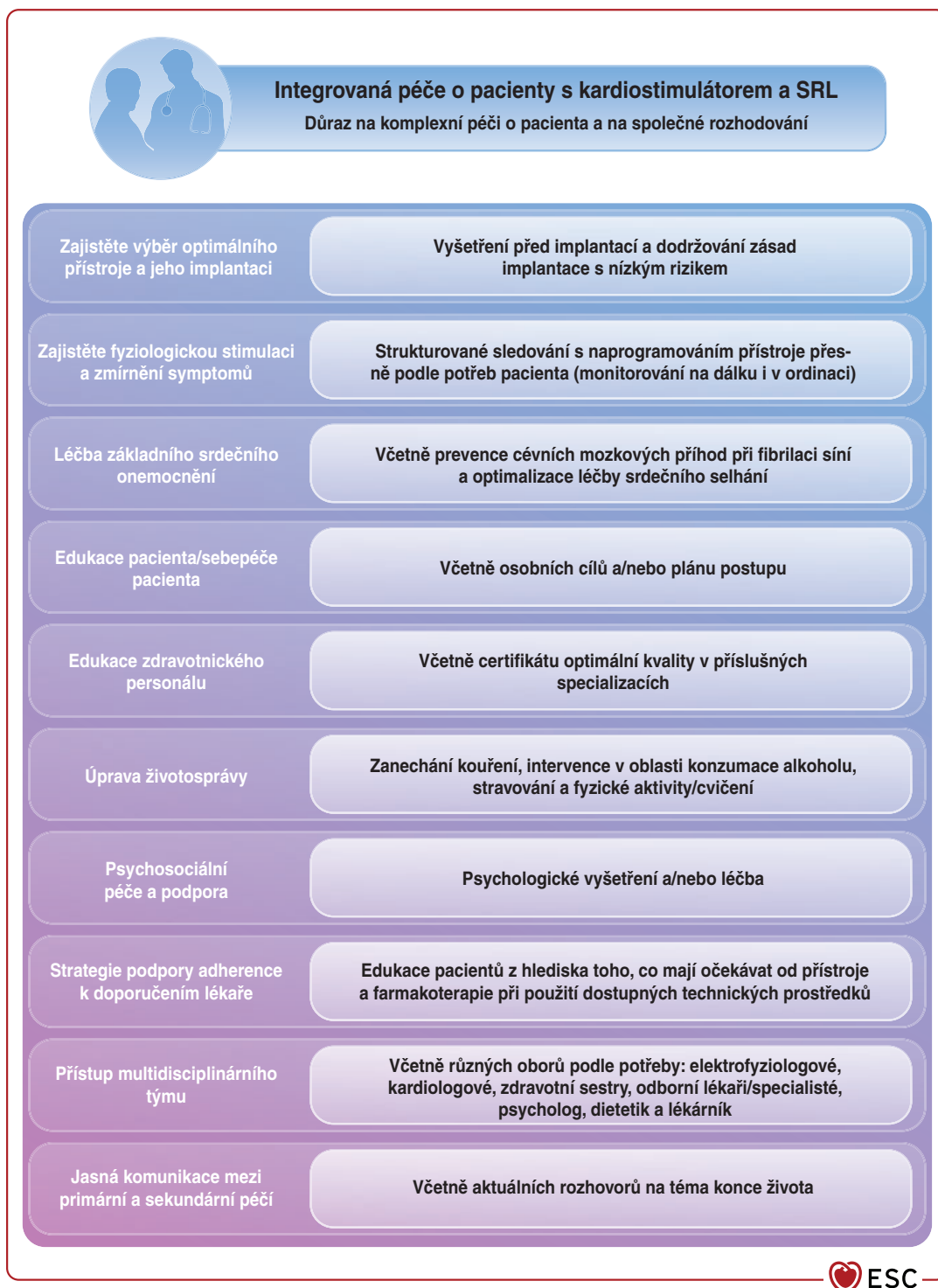
9 Péče o pacienty obecně

Je třeba přijmout koncepci integrované péče o pacienty s kardiostimulátory a se SRL, kterou bude nabízet interdisciplinární tým ve spolupráci s pacientem a jeho rodinou s cílem poskytovat komplexní léčbu v celém spektru zdravotní péče (viz kap. 10). Koncepce integrované péče cílí na pacienty s kardiostimulátory a se SRL ve snaze zajistit komplexní léčbu a spoluúčast pacienta při rozhodování. Koncepce vychází z modelu chronické péče, který vypracovali Wagner a spol.,⁷⁴¹ a dokáže zlepšit klinické výsledky i stav samotného pacienta při potlačování vzniku arytmií (viz kap. 10).^{742–744} Do multidisciplinárního týmu se přibírají odborníci příslušných oborů podle potřeb pacienta a dostupnosti místního zdravotnického systému (obr. 13).

9.1 Vyšetření magnetickou rezonancí u pacientů s implantovanými přístroji

Častým požadavkem u pacientů s implantovaným kardiostimulátorem je vyšetření magnetickou rezonancí. Metoda může mít nežádoucí účinky, jako například nevhodnou funkci přístroje kvůli problémům s resetováním nebo snímáním, interakce s jazyčkovým magnetickým spínačem, vyvolání proudů vedoucích ke kontrakci myokardu, zahřívání hrotu elektrody při změnách ve snímání nebo změnách stimulační prahu, případně perforaci tkáně elektrodou.

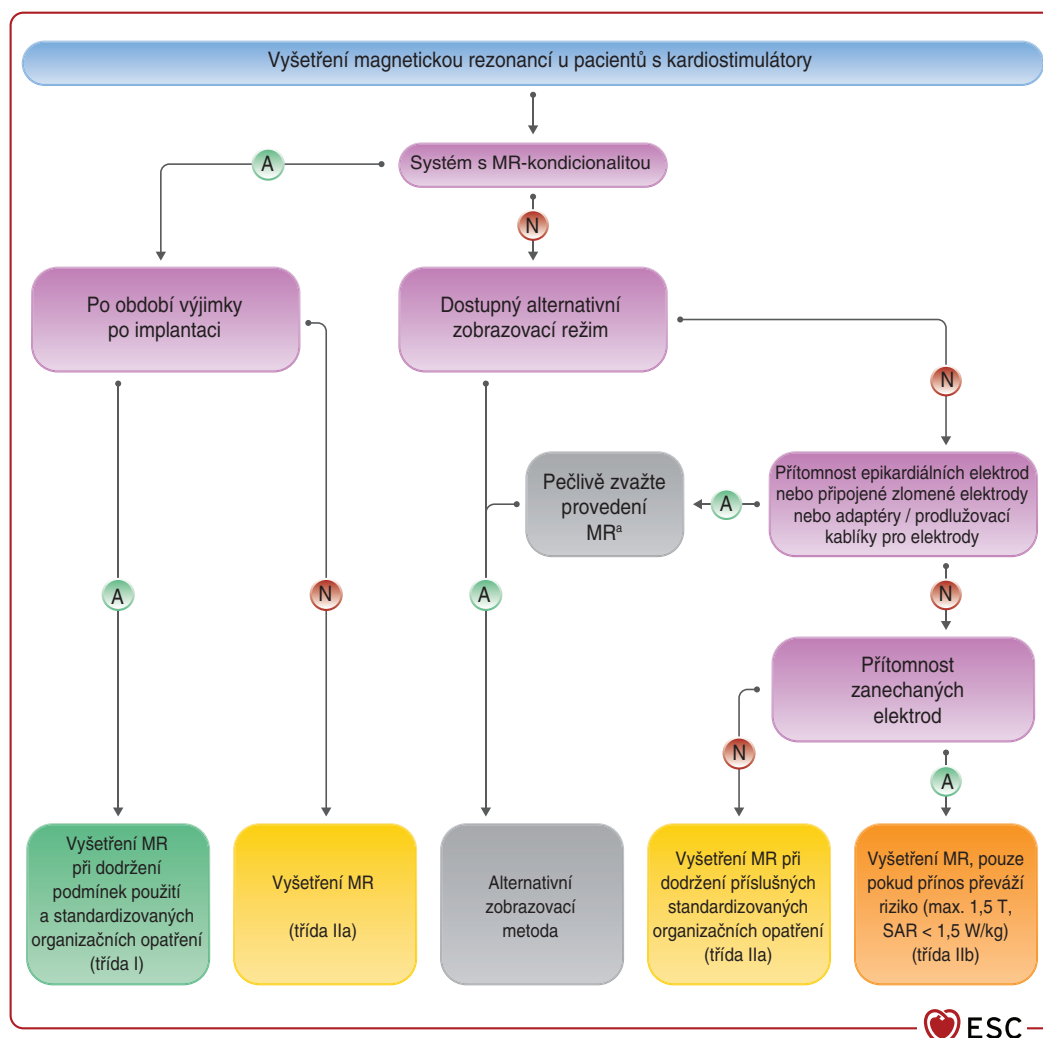
V současnosti většina výrobců navrhuje MR-kondicionální přístroje. MR-kondicionalitu určuje celý CIED (tzn. kombinace generátoru a elektrod, které musejí být od stejného výrobce), a ne jeho jednotlivé komponenty. Intenzita pole při pořizování MR musí být omezena na hodnotu 1,5 T a celotělová specifická míra absorpce (specific absorption rate, SAR) < 2 W/kg (SAR hlavy < 3,2 W/kg), některé modely však umožňují dosáhnout hodnot 3 T, až 4 W/kg celotělové SAR. Výrobce může stanovit období výjimky (obvykle šest týdnů) po implantaci, ale – pokud je to z klinického hlediska žádoucí – je nejspíše rozumné pořídit MR scan dříve.



Obr. 13 – Integrovaná péče o pacienty s kardiostimulátorem a SRL. SRL – srdeční resynchronizační léčba.

Existuje množství důkazů, že při splnění řady opatření lze bezpečně provést vyšetření metodou MR u pacientů s kardiostimulátory nesplňujícími MR-kondicionalitu.^{745–747} V roce 2017 vydala odborná společnost Heart Rhythm Society prohlášení o konsenzu expertů o použití MR u pacientů s CIED; tento dokument byl vypracován a schválen řadou odborných společností včetně EHRA a několika radiologických společností.⁷⁴⁶

Pokud jsou elektrody připojeny ke generátoru, ten absorbuje část energie a šíří teplo ze svého velkého povrchu. Jak prokázala jedna *in vitro* studie, mají transvenózní zavedené elektrody zanechané v těle tendenci k zahřívání hrotu o ~10 °C.⁷⁴⁸ Sotva však lze extrapolovat výsledky z experimentálních modelů do *in vivo* podmínek. Ve čtyřech studiích s celkem 125 pacienty, u nichž byly ponechány transvenózní elektrody, nebyly popsány žádné ne-



Obr. 14 – Vývojový diagram pro vyšetření magnetickou rezonancí u pacientů s kardiostimulátorem. MR – magnetická rezonance; SAR – specifická míra absorpce (specific absorption rate).

^a Zvažte, pouze pokud není k dispozici žádná alternativní zobrazovací metoda a výsledek testu je naprosto zásadní při podání život zachraňující medikace pacientovi.

žádoucí příhody.^{749–752} Největší studie popsala výsledky 80 pacientů,⁷⁵⁰ u nichž bylo pořízeno 97 scanů (včetně hrudní oblasti) při omezení na SAR < 1,5 W/kg. U poloviny skupiny se stanovovaly hodnoty troponinu před vyšetřením a po něm, bez statisticky významných změn. Proto lze u vybraných pacientů zvažovat pořízení MR scanů při intenzitě 1,5 T (s omezením na SAR < 1,5 W/kg), přičemž je nutno brát v úvahu poměr rizik a přínosů, zvláště pokud scany zabírají oblasti mimo hrudník a pacienti nejsou závislí na kardiostimulátoru.

Připojení epikardiálních elektrod ke generátoru zvyšuje při *in vitro* testování teplotu přibližně o 10 °C a až o 77 °C při zanechaných epikardiálních elektrodách.⁷⁴⁸ Byly publikovány údaje 23 pacientů s epikardiálními elektrodami^{750–753} včetně 14 pacientů s ponechanými elektrodami^{750–752} bez jakéhokoli nežádoucího účinku MR scanů. Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti pacientů s epikardiálními elektrodami, adaptéry/prodlužovacími kabelky elektrod nebo s poškozenými elektrodami nelze v současnosti vydávat žádná doporučení ohledně vyšetření MR u těchto pacientů.

Vyšetření je třeba provádět individuálně při vyvážení předností MR a potenciálních rizik i dostupnosti alternativních zobrazovacích metod a využití společného rozhodování.

Obecně platí, že vyšetření MR je nutno vždy provádět při důsledném dodržování organizačních opatření na pracovišti a příslušných podmínek používání techniky (včetně programování).^{745,747,754–756} Vývojový diagram shrnující péči o pacienty s kardiostimulátorem s indikací k vyšetření MR je na obrázku 14. Existují důkazy naznačující, že MR scan při intenzitě 1,5 T lze pořizovat u pacientů s dočasnými epikardiálními elektrodami⁷⁵⁷ i s transvenózními elektrodami s aktivní fixací připojenými k externím kardiostimulátorům používaným pro dočasnou stimulaci.⁷⁵²

Doporučení pro vyšetření magnetickou rezonancí u pacientů s kardiostimulátorem

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s kardiostimulátorem s MR-kondicionalitou ^c lze vyšetření MR provádět bezpečně podle pokynů výrobce. ^{745,754–756}	I	A

U pacientů s kardiostimulátorem bez MR-kondicionality je nutno zvážit vyšetření MR, pokud není dostupné žádné jiné alternativní zobrazovací vyšetření a pokud nejsou v těle žádné epikardiální elektrody, zanechané nebo poškozené elektrody ani adaptéry / prodlužovací kablíky k elektrodám. ^{745,747}	IIa	B
Vyšetření MR lze zvážit u pacientů s kardiostimulátorem a se zanechanými transvenózními elektrodami, pokud není dostupná žádná alternativní zobrazovací metoda. ^{749–752}	IIb	C

MR – magnetická rezonance.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

^c Kombinace generátoru s MR-kondicionalitou a elektrod(y) od stejného výrobce.

9.2 Radioterapie u pacientů s kardiostimulátorem

Na radioterapii jsou odesílány větší počty pacientů s CIED,⁷⁵⁸ s udávaným ročním počtem 4,33 léčebných sezení na 100 000 osobo-roků. Radioterapie používá vysokoenergetické ionizující záření zahrnující rentgenové paprsky, paprsky gama a nabitě částice, které mohou vyvolávat chyby v softwaru i hardwaru CIED, zvláště pokud energie paprsku fotonů překročí hodnotu 6–10 MV a přístroj je vystaven vysoké dávce radiace (> 2–10 Gy).^{759,760} K závažným chybám dochází vzácně a jsou většinou důsledkem přímého ozaření přístroje. Při tom může dojít k nezvrat-

nému poškození hardwaru vyžadujícímu výměnu přístroje. Častější jsou malé chyby spojené s produkcí sekundárních neutronů zářením.⁷⁶¹ Mezi tyto chyby typicky patří resetování přístroje bez strukturálního poškození, které lze vyřešit bez výměny.^{758,760}

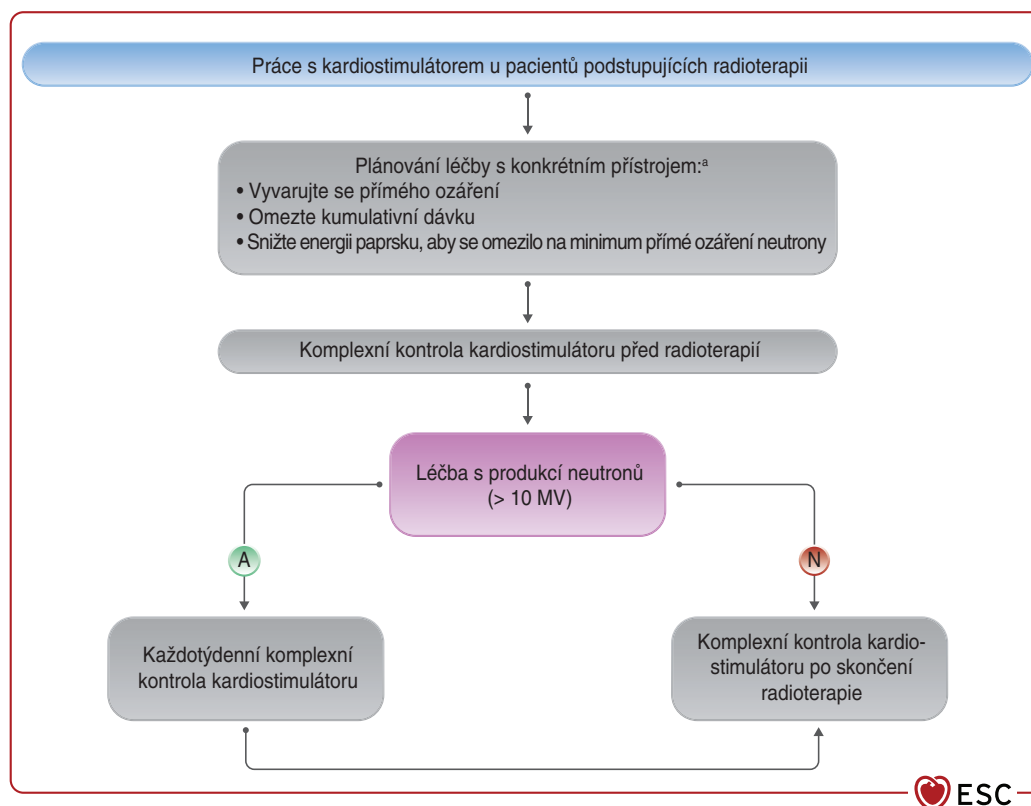
Elektromagnetická interference během radioterapie může vyvolávat nadměrné snímání, i když k tomu v klinické praxi dochází velmi zřídka.⁷⁶¹ Změnit umístění přístroje se doporučuje velice vzácně, a to pouze pokud jeho současné umístění je na překážku odpovídající léčbě nádoru nebo ve vysoce selektovaných případech s vysokým rizikem.^{758,762}

Podle publikovaných doporučení pro pacienty s CIED^{746,760,763} je riziko chybné funkce (nebo nežádoucích příhod) vyšší v následujících situacích pro pacienty s kardiostimulátorem:

- **se zářením při energii fotonů > 6–10 MV:** riziko chybné funkce (obvykle malé chyby) je výsledkem vzniku sekundárních neutronů, není spojeno s cílovou zónou a nelze ji odstínit,
- **s kumulativní dávkou dosahující přístroj > 2 Gy (středně vysoké riziko) nebo > 10 Gy (vysoké riziko):** dávku dosahující kardiostimulátor lze odhadnout a měřit během léčby, koreluje s cílovou zónou a lze ji odstínit,
- pokud je pacient závislý na kardiostimulátoru.

Odpovídající postup při rozhodování ukazuje obrázek 15.

Zkušenosti s protonovou terapií u pacientů s CIED jsou omezené. Ve srovnání s ozařováním fotony produkuje tato ozařovací metoda více sekundárních neutronů, což může ovlivnit riziko chybování přístroje nebo jeho selhání.



Obr. 15 – Práce s kardiostimulátorem během radioterapie.

^a Přemístění přístroje, kontinuální monitorování EKG, přeprogramování nebo přiložení magnetu se indikuje velmi zřídka.

ní.⁷⁶⁴ V současnosti nejsou k dispozici žádná konkrétní doporučení k protonové léčbě u pacientů s CIED.

9.3 Dočasná stimulace

Dočasná stimulace může zajistit elektronickou kardiostimulaci u pacientů s akutní život ohrožující bradykardií nebo ji zahájit profylakticky, pokud se předpokládá potřeba stimulace (např. po kardiokirurgickém výkonu).^{765,766} Mezi možnosti urgentní dočasné stimulace patří transvenózní, epikardiální a transkutánní přístup. Transvenózní přístup často vyžaduje skiaskopickou kontrolu, i když lze elektrodu umístit i pod echokardiografickou kontrolou.⁷⁶⁷ Plovoucí balonkové katétry se snadněji zavádějí, jsou stabilnější a bezpečnější než polotuhé katétry.^{768,769} U pacientů s dočasnou kardiostimulací transvenózně zavedenou elektrodou existuje vysoké riziko komplikací v souvislosti s výkonem (např. perforace srdce, krvácení, chybná funkce, arytmie a náhodná dislokace elektrody) a komplikací v souvislosti s imobilizací (např. infekce, delirium a trombotické příhody).^{765,766,770–776} Předchozí dočasná stimulace je navíc spojena se zvýšeným rizikem infekce kardiostimulátoru.^{640,642} Perkutánně zavedená transvenózní elektroda s aktivní fixací připojená na vnější přístroj je pro pacienty vyžadující dlouhodobější dočasnou stimulaci bezpečnější a pohodlnější.^{777–780} Nejsou k dispozici spolehlivé údaje, které by podporovaly použití přístupu buď jugulární, nebo podpažní/podklíčkovou žílou; nicméně intratorakální punkce podklíčkové žíly je nutno se v zájmu snížení rizika pneumotoraxu vyvarovat. Přístup přes jugulární žílu má mít přednost, pokud se plánuje implantace trvalého přístroje na stejné straně. Ve vybraných případech, kdy je nutná rychlá a účinná stimulace, lze použít femorální přístup. Vzhledem k nestabilitě elektrod s pasivní fixací zavedených cestou stehenní žíly a imobilizaci pacienta je nutno tento postup použít na co nejkratší dobu, dokud nevymizí bradykardie nebo dokud se nenajde trvalé řešení. Epikardiální přístup se používá většinou po kardiokirurgickém výkonu. Extrakce epikardiálních elektrod je spojena s komplikacemi, jako jsou krvácení a tamponáda.^{781–783} Transkutánní dočasná stimulace představuje rychlou a účinnou neinvazivní metodu, není však tak stabilní jako transvenózní přístup a je omezena potřebou kontinuální sedace.⁷⁸⁴ Tuto metodu je nutno použít pouze v urgentních případech nebo pokud neexistuje jiná možnost.⁷⁸⁵ Před zahájením dočasné stimulace je nutno zvážit podání chronotropní medikace, přičemž je třeba vzít v úvahu nežádoucí účinky, kontraindikace a interakce s jinými léčivými.

Pracovní skupina dospěla k závěru, že transvenózní stimulace je nutno se co nejvíce vyvarovat; pokud je potřebná, pak elektroda musí zůstat *in situ* po co nejkratší dobu. Použití dočasné stimulace je nutno omezit na urgentní případy ošetření pacienta s těžkou bradykardií vyvolávající synkopy a/nebo s nestabilní hemodynamikou a na případy, kdy se vznik bradyarytmie očekává. Dočasná transvenózní stimulace se doporučuje v případech, kdy jsou indikace k stimulaci reverzibilní, například při užívání antiarytmik, při ischemii myokardu, myokarditidě, poruchách iontové rovnováhy, expozici toxickým látkám, po kardiokirurgickém výkonu nebo v překlenovacím období do implantace trvalého kardiostimulátoru, pokud ten-

to výkon není bezprostředně proveditelný nebo možný kvůli aktivní infekci. Je rovněž nutno poznamenat, že pokud pacient splňuje kritéria pro implantaci trvalého kardiostimulátoru, je nutno tento výkon provést urychleně.

Doporučení pro dočasnou kardiostimulaci

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Dočasná transvenózní stimulace se doporučuje v případech bradyarytmií vyvolávajících hemodynamickou nestabilitu a nereagujících na intravenózní aplikaci chronotropních léků. ^{765,766}	I	C
Transkutánní stimulaci je nutno zvážit v případech bradyarytmií vyvolávajících hemodynamickou nestabilitu, kdy není dočasná transvenózní stimulace možná nebo proveditelná. ^{784–786}	IIa	C
Dočasnou transvenózní stimulaci je nutno zvážit v případech, kdy je indikována okamžitá stimulace a předpokládá se, že indikace ke stimulaci jsou reverzibilní, jako je tomu například při ischemii myokardu, myokarditidě, poruchách iontové rovnováhy, expozici toxickým látkám nebo po kardiokirurgickém výkonu. ^{772–774}	IIa	C
Dočasnou transvenózní stimulaci je třeba zvážit v překlenovacím období do implantace trvalého kardiostimulátoru, kdy tento výkon není bezprostředně proveditelný nebo možný kvůli aktivní infekci. ^{772–774}	IIa	C
Pro dlouhodobou transvenózní stimulaci je nutno zvážit použití elektrody s aktivní fixací zavedené přes kůži a připojené na externí kardiostimulátor. ^{642,777,778,780}	IIa	C

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

9.4 Perioperační péče o pacienty s aktivním implantabilním elektronickým přístrojem v kardiologii

Několik odborných společností vydalo dokumenty s radami ohledně pomoci v péči o pacienty s CIED v perioperačním období.^{787–790}

- Elektromagnetická interference (EMI) může způsobovat nadměrné snímání (pravděpodobnější při použití unipolárních elektrod), aktivaci senzorů s proměnnou frekvencí, resetování přístroje nebo jiné druhy poškození. Nejčastějším zdrojem EMI je elektrokauterizace, i když k ní dochází vzácně během bipolární elektrokauterizace > 5 cm od CIED a monopolární elektrokauterizace v oblasti pod pupkem.⁷⁹¹ Ke snížení rizika EMI se monopolární elektrokauterizace musí provádět v krátkých (< 5 s) pulsech, s kožními okrsky daleko od místa implantace přístroje. Mezi další zdroje EMI patří výkony s použitím radiofrekvenčních metod, stimulatory nervů a jiné elektrické přístroje.
- Perioperační strategii je nutno přizpůsobit „na míru“ jednotlivým potřebám a životním hodnotám pacienta, danému výkonu a přístroji.^{787–790} Většina výkonů nebude žádnou intervenci vyžadovat.⁷⁹² U pacientů závislých na kardiostimulátoru je nutno během aplikace diatermic-

kých pulsů přiložit magnet, nebo pokud bude nejspíše docházet k EMI, případně nebude-li možno zaručit stabilitu magnetu, bude nutno přístroj přeprogramovat na asynchronní režim (VOO/DOO). Odpověď na přiložení magnetu se může mezi různými výrobci lišit. CIED s funkcí proměnné frekvence používající aktivní senzor mohou rovněž potřebovat přiložení magnetu nebo vyřazení této funkce, aby se předešlo nevhodně rychlé stimulaci. Při podezření na chybnou funkci nebo pokud byl přístroj vystaven silné EMI, se doporučuje pooperační vyzkoušení CIED.

9.5 Aktivní implantabilní elektronické přístroje v kardiologii a sport

Jako prevence kardiovaskulárních onemocnění se důrazně doporučuje pravidelné cvičení.^{793–796} Omezení se na pacienty s kardiostimulátorem, pokud je to vhodné, je motivováno základním kardiovaskulárním onemocněním. Proto je třeba zabývat se otázkami cvičení a provozování sportu u všech pacientů s kardiostimulátory jako součástí společného rozhodování. Komplexní doporučení pro tělesnou aktivitu pacientů s kardiovaskulárními onemocněními byla publikována.^{793,797}

Existuje shoda v tom, že je třeba se vyvarovat provozování kontaktních sportů (např. ragby nebo bojových sportů), aby nedošlo k poškození součástí přístroje nebo vzniku hematomu v místě implantace. Pro účast ve sportech, jako je například fotbal, basketbal nebo baseball, se doporučuje používat speciální ochranné prvky, aby se snížilo riziko poškození přístroje. Při volbě místa implantace a submuskulárního umístění je nutno kvůli snížení rizika nárazu zvážit sportovní zájmy a dominanci pravé nebo levé paže. Přednost se dává laterálnímu cévnímu přístupu, aby se při cvičích s pažemi nad úroveň ramene předešlo pohmoždění podklíčkové žíly. Doporučuje se zdržet se fyzicky náročného/intenzivního cvičení a cvičení paží na stejné straně, jako byl implantován přístroj, po dobu 4–6 týdnů po výkonu.

Je třeba mít na paměti, že doporučení ohledně sportovních aktivit u pacientů s ICD se liší od doporučení pro pacienty s kardiostimulátorem.^{798,799}

9.6 Když už stimulace není dále indikována

Existují různé možnosti péče o pacienty s implantovanými kardiostimulátorovými systémy, u nichž už není stimulace indikována:

- Ponechat generátor kardiostimulátoru a elektrody kardiostimulátoru na místě (*in situ*).
- Explantovat generátor kardiostimulátoru a ponechat elektrody na místě.
- Explantovat generátor kardiostimulátoru i elektrody.

Proveditelnost první možnosti závisí na chování implantovaného generátoru na konci jeho životnosti, což závisí na výrobci, protože může fungovat chybně a ve vzácných případech i vyvolávat komplikace.⁷⁹⁹ První možnosti se dává přednost u vybraných křehkých a starších pacientů.

Možnost číslo 2 je spojena s malým rizikem při výkonu, může však být spojena s nevýhodami ponechání elektro-

dy včetně případné nutnosti provést v budoucnu vyšetření MR. Zvláště u mladších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost nutnosti vyjmutí elektrody ponechané v těle kvůli infekci a přidružené zvýšené riziko výkonu kvůli delší době implantace. Několik studií prokázalo zvýšenou náročnost, nižší úspěšnost výkonu a vyšší incidenci komplikací při vyjímání elektrod ponechaných v těle.^{801–804}

Třetí možnost znamená nejvyšší počáteční procedurální riziko, odstraňuje ale všechny možnosti komplikací spojených s přístrojem. Pokud se provádí na specializovaných pracovištích s velkým objemem těchto výkonů a s použitím současného vybavení pro extrakci elektrod, lze tyto výkony provádět s vysokou a úplnou úspěšností a nízkou incidencí komplikací.⁸⁰³ Tento postup může být vhodný pro kombinaci mladý pacient, nízké riziko extrakce a zkušený operátor provádějící daný výkon.

Jako součást komplexního přístupu k pacientovi musí rozhodnutí ve výše popsáných situacích vycházet z individuálního posouzení rizik a přínosu v rámci společného rozhodování s pacientem, případně s osobami, které o něj pečují. To vyžaduje poskytnutí dostatečného množství informací k dosažení informovaného rozhodnutí. Mezi důležité faktory, které je nutno vzít v úvahu, patří věk pacienta, jeho zdravotní stav, komorbidity, kardiostimulátorový systém, doba od implantace elektrody/elektrod a předpokládaná doba dožití pacienta.

Doporučení pro dobu, kdy již stimulace není indikována

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Pokud již není stimulace dále indikována, je třeba, aby rozhodnutí o strategii péče vycházelo z posouzení individuálního rizika a přínosu rozhodnutí přijatého spolu s pacientem.	I	C

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

9.7 Následná pravidelná kontrola přístroje

Zde jsou popsány obecné principy následných kontrol, protože detailní doporučení přesahují rámec tohoto dokumentu. Pacienta a přístroj je nutno považovat za jeden subjekt, přičemž programování je nutno upravovat na míru potřebám pacienta. Cíli jsou (i) zajistit bezpečnost pacienta; (ii) provádět fyziologickou stimulaci; (iii) zlepšit kvalitu života pacienta; (iv) zlepšit klinickou péči o pacienta; (v) maximálně prodloužit životnost přístroje. Nesmí se přitom přehlížet požadavek sledování základního onemocnění srdce. Kromě technické kontroly a optimálního naprogramování je k dosažení výše uvedených cílů nezbytné i řádné poučení pacienta a jeho rodiny. Četnost kontrol závisí na druhu přístroje (SRL a SPS jsou spojeny s více klinickými nebo technickými otázkami a vyžadují důkladnější dohled) i na tom, zda přístroj umožňuje ovládání a komunikaci na dálku (tabulka 8).

• Ovládání přístroje na dálku zahrnuje **sledování na dálku** s úplnou zkouškou přístroje ve stanovených intervalech (jako náhradu návštěv lékaře v ordinaci), **monitrování na dálku** s neplánovaným přenosem varování při předem definovaných příhodách a situacích (předdefinovaných alertech) a **pacientem aktivované sledování** s ne-

Tabulka 8 – Četnost rutinních kontrol a zkoušek kardiostimulátoru a přístrojů pro srdeční resynchronizační terapii buď osobně, nebo v kombinaci s kontrolou a zkouškou přístroje na dálku

	Pouze v ordinaci	V ordinaci + na dálku
Všechny přístroje	Do 72 hodin a 2–12 týdnů po implantaci	Do 72 hodin a 2–12 týdnů po implantaci
BIV KS nebo SPS	Každých 6 měsíců	Na dálku každých 6 měsíců a v ordinaci každých 12 měsíců ^a
Jedno-/dvoudutinový	Každých 12 měsíců, následně každých 3–6 měsíců při známkách vybití baterie	Na dálku každých 6 měsíců a v ordinaci každých 18–24 měsíců ^a

BIV KS – biventrikulární kardiostimulátor; SPS – stimulace převodního systému.

^a Kontrola/zkouška na dálku může nahradit návštěvu v ordinaci pouze tehdy, pokud algoritmy s automatickým záchytem prahových hodnot fungují přesně (a byly předtím ověřeny v ordinaci).

Pozn.: Může být nutná další kontrola/zkouška v ordinaci (např. pro ověření klinického účinku změny naprogramování nebo při pátrání po příčině technického problému).

Monitorování na dálku (tzn. předem definovaných varovných signálů a upozornění) je nutno provádět ve všech případech spolu se sledováním na dálku.

plánovanými zkouškami situací, kdy pacient prožije skutečnou nebo domnělou klinickou příhodu. Většina studií se zaměřila na pacienty s ICD a BIV ICD a prokázaly statisticky významné zkrácení zpoždění mezi zjištěním příhody a klinickým rozhodnutím, a tedy i méně nevhodných výbojů.⁸⁰⁵ Dvě randomizované studie non-inferiority s jednodutinovými⁸⁰⁶ nebo DDD^{806,807} kardiostimulátory (žádné BIV KS) zjistily, že návštěvy u lékaře mohou být bezpečně plánovány s odstupem 18–24 měsíců, pokud jsou pacienti v režimu monitorování na dálku přístroji vybavenými algoritmy s automatickým sledováním prahových hodnot. Delší odstup mezi plánovanými návštěvami lékaře v ordinaci je obzvláště pohodlný pro starší osoby s omezenou pohyblivostí, ale i pro mladé lidi a osoby středního věku pracující na plný úvazek, s rodinnými závazky atd. i v konkrétních situacích (např. aby se vyhnuli zbytečným kontaktům během pandemie).

- Přístroj s ovládáním na dálku musí být vhodně nastaven tak, aby umožňoval monitorování na dálku i včasnou reakci na varovné signály a upozornění na patologické hodnoty sledovaného parametru. Při nácviu reakce na varovné signály a upozornění mohou účinně pomáhat třetí strany ve funkci poskytovatelů péče.⁸⁰⁸ Důležité je respektovat dodržování Obecného nařízení o ochraně osobních údajů (General Data Protection Regulation), jak je uvedeno v nedávno vydaném dokumentu sekce pro regulační záležitosti ESC/EHRA.⁸⁰⁹

Doporučení pro sledování a kontrolu kardiostimulátoru a kombinace srdeční resynchronizační terapie a kardiostimulátor

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Sledování a kontrola přístroje na dálku se doporučuje kvůli snížení počtu návštěv lékaře v ordinaci pacienty s kardiostimulátorem, jimž činí problém docházet na kontroly v ordinaci (např. kvůli omezené pohyblivosti, jiným závazkům nebo podle jejich vlastní preference). ^{806,807,810}	I	A

Sledování na dálku se doporučuje v případech, kdy je nutno kvůli technické závadě vyměnit nějakou součástku ve všech vyrobených a již prodaných přístrojích nebo bylo kvůli tomu vydáno výrobcem upozornění, aby bylo možno co nejdříve zjistit řešitelné příhody u pacientů se zvýšeným rizikem (např. v případě závislosti pacienta na kardiostimulátoru).	I	C
Rutinní kontrola jedno- a dvoudutinových kardiostimulátorů se může provádět s odstupem 24 měsíců u pacientů, u nichž probíhá sledování a kontrola přístroje na dálku. ^{806,807}	Ila	A
Sledování a kontrolu kardiostimulátoru na dálku je nutno zvážit ve snaze zjistit dříve klinické problémy (např. arytmie) nebo technické problémy (např. selhání elektrody nebo vybití baterie). ^{807,811}	Ila	B

^a Třída doporučení.

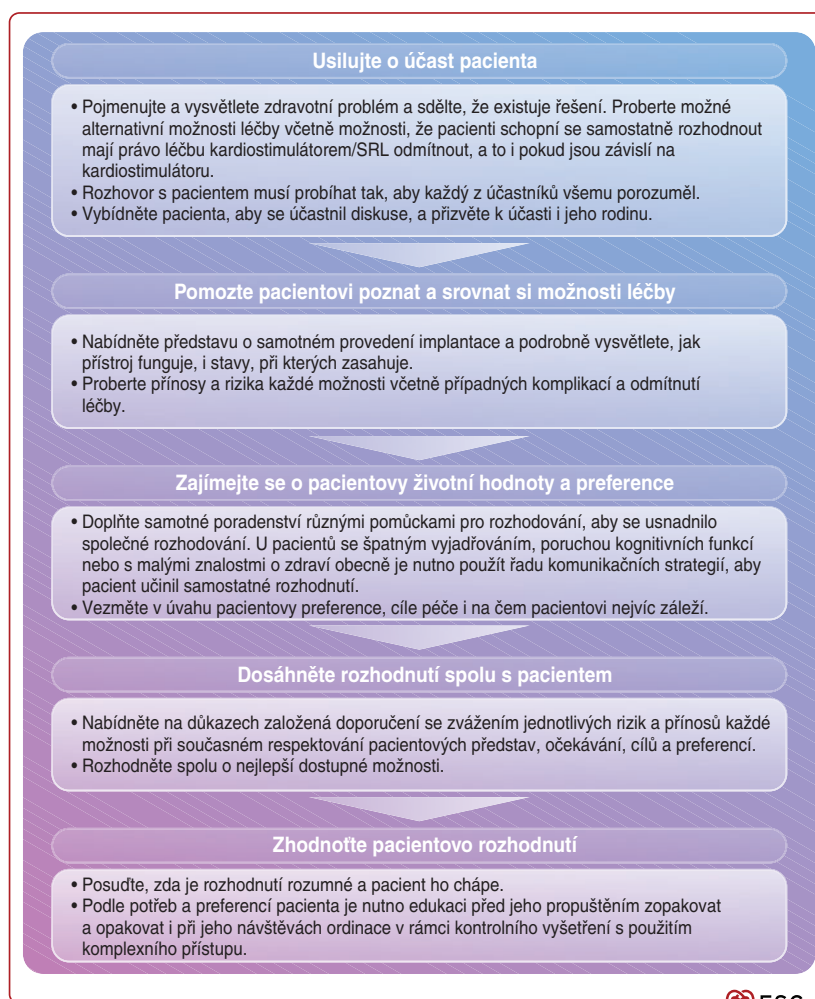
^b Úroveň důkazů.

10 Komplexní péče o pacienta a společné rozhodování o kardiostimulaci a srdeční resynchronizační terapii

Poskytování komplexní péče o pacienta je holistický proces, který zdůrazňuje partnerství v otázkách zdraví mezi pacientem a lékařem v klinické praxi, přičemž se berou v úvahu potřeby, představy, očekávání, preference v oblasti zdraví, cíle i životní hodnoty pacienta.^{812–814} V komplexní péči o pacienta se důraz klade na společné rozhodování, kdy lékař bere na vědomí a je si vědom toho, že pacienti obecně dávají přednost aktivní účasti v rozhodování o svém zdraví.^{815,816} Ukázalo se, že tento přístup zlepšuje výsledky léčby i zkušenosti se zdravotnictvím.^{815,817} Lékaři v klinické praxi mají přímo za povinnost pojmenovat a vysvětlit zdravotní problém a uvést nejlepší dostupné důkazy ohledně všech aktuálně dostupných možností (včetně žádné léčby) při současném respektování životních hodnot a preferencí pacienta (obr. 16).^{818–821}

Pomůcky pro rozhodování, jako jsou například písemné informace a/nebo použití interaktivních webových stránek či webových aplikací, mohou doplnit rady lékaře, a usnadnit tak společné rozhodování.⁸²³ Při používání pomůcek pro rozhodování se pacient cítí zaskvěnější, získává přesnější povědomí o rizicích a rozhodování se zúčastňuje aktivněji.⁸²⁴ U pacientů se špatným vyjadřováním nebo s malou gramotností i u jedinců s poruchou kognitivních funkcí se doporučuje použití komunikačních strategií včetně služeb kvalifikovaného tlumočnicka, protože to pomáhá pacientovi učinit vyvážené rozhodnutí.^{825–827} Důležitou součástí podpory učebního procesu u pacienta je výběr vhodného edukačního materiálu.^{828–831} Podle potřeb a preferencí pacienta je nutno provádět edukaci pacienta před implantací, při jeho propouštění z nemocnice a během dalšího sledování formou komplexní péče o něj (tabulka 9). Před propuštěním každého pacienta je třeba mu věnovat brožurku poskytnutou výrobcem přístroje a kartičku s identifikačními údaji o přístroji.

Tato pracovní skupina zdůrazňuje význam komplexní péče o pacienta a společného rozhodování pacienta



Obr. 16 – Příklad společného rozhodování s pacienty, u nichž se zvažuje implantace kardiostimulátoru / zahájení SRL. SRL – srdeční resynchronizační léčba.

Upraveno podle principů SHARE Approach.⁸²²

Tabulka 9 – Témata a obsah, který může být předmětem pacientovy edukace

Témata a otázky	Obsah, který může být předmětem edukace pacienta
Biologicko-fyziologické	Onemocnění/stav, indikace k implantaci kardiostimulátoru, samotný výkon, možné periprocedurální nebo pozdní komplikace a chybná funkce, fungování kardiostimulátoru/SRL a technické otázky, varovné signály/upozornění pro pacienta (pokud má přístroj tyto funkce), výměna baterie Ukázka makety kardiostimulátoru
Funkční	Každodenní činnosti: mobilita, tělesné aktivity a sporty, možná fyzická omezení (pohyby paží), pohlavní aktivita, omezení řízení dopravních prostředků, cestování, péče o ránu, užívání léků Normální pooperační známky a symptomy a sebezpečí; bolest, ztuhlost ramene, otoky nebo bolestivost v okolí kapsy kardiostimulátoru
Finanční	Náklady na léčbu a práva ve vztahu k systému sociálního zabezpečení, otázky pojištění, nepřítomnost v práci kvůli nemoci
Emocionální	Možné emoce a reakce na léčbu kardiostimulátorem: úzkost, starosti, znepokojení a obavy, obavy o vzhled těla
Sociální	Dostupnost podpory: telefonická podpora, skupinová sezení tváří v tvář, patientská fóra a skupiny vzájemně se podporujících jedinců se stejnými zdravotními problémy Možná pracovní omezení a elektromagnetická interference
Etické	Práva a povinnosti pacientů a poskytovatelů zdravotní péče: souhlas/odmítnutí implantace kardiostimulátoru nebo zahájení SRL, případně ukončení léčby Informace o registraci v celostátním registru kardiostimulátorů
Praktické	Kartička s identifikačním kódem kardiostimulátoru a informace pro případ nutnosti kontaktu s klinikou implantující kardiostimulátor Rutinní sledování: na dálku a/nebo v příslušné nemocnici Kde získat další informace: spolehlivé informace na webových stránkách / zdroje, které organizace poskytují spolehlivé zdravotnické informace

SRL – srdeční resynchronizační léčba.

a lékaře. Rozhodnutí o implantaci kardiostimulátoru/SRL musí být založeno na nejlepších dostupných důkazech při zvážení rizik a přínosu každé možnosti pro pacienta, jeho preferencí a cílů péče. Při konzultacích je třeba zjistit, zda je pacient vhodným kandidátem léčby kardiostimulátorem/SRL a zda je nutné probrat i další, alternativní možnosti léčby srozumitelným způsobem pro všechny účastníky rozhovoru. Při dodržování zásad společného rozhodování a informovaného souhlasu/odmítnutí mají pacienti schopní samostatného rozhodování právo léčbu kardiostimulátorem odmítnout, i pokud jsou na kardiostimulátoru závislí.

Doporučení ohledně komplexní péče o pacienta a společného rozhodování o kardiostimulaci a srdeční resynchronizační léčbě

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů, u nichž se zvažuje implantace kardiostimulátoru nebo zahájení SRL, musí být rozhodnutí založeno na nejlepších dostupných důkazech při současném zvážení individuálního rizika a přínosu, preferencí pacienta a cílů léčby a v rozhovoru s ním se doporučuje řídit se zásadami integrované péče i komplexní péče o pacienta a společného rozhodování. ^{832–837}	I	C

SRL – srdeční resynchronizační léčba.

^a Třída doporučení.

^b Úroveň důkazů.

11 Ukazatele kvality

Ukazatele kvality jsou nástroje, které lze použít ke zhodnocení kvality péče včetně kvality procesů poskytování péče a klinických výsledků.⁸³⁸ Ukazatele rovněž mohou sloužit jako mechanismus pro důslednější dodržování doporučených postupů (guidelines) se současným zvyšováním kvality a nepřetržitým porovnáváním poskytovatelů péče.⁸³⁹ Z tohoto důvodu je úloha ukazatelů kvality při zvyšování kvality péče stále více uznávána a přitahuje pozornost zdravotnických institucí, odborných společností, plátců zdravotní péče i veřejnosti.⁸⁴⁰

Evropská kardiologická společnost uznává potřebu měření a hlášení kvality i výsledků péče v oblasti kardiovaskulárních onemocnění. Jedním z těchto aspektů je vypracování a zavádění ukazatelů kvality péče o osoby s kardiovaskulárními onemocněními. Metodologie, podle níž ESC určila své ukazatele kvality, již byly publikovány.⁸⁴⁰ Dosud byla definována řada ukazatelů kvality pro počáteční dělení kardiovaskulárních onemocnění.^{840,841} Pro zjednodušení snah o zlepšení kvality je řada ukazatelů kvality podle ESC specifických pro různá onemocnění zařazena do příslušných doporučených postupů ESC pro klinickou praxi (ESC Clinical Practice Guidelines).^{297,842} K tomu dále přispívá jejich začlenění do registrů ESC, jako jsou například EurObservational Research Programme (EORP) a projekt European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials (EuroHeart).⁸⁴³

Zatím vznikla řada registrů pro pacienty s implantovaným CIED,⁸⁴⁴ které poskytují údaje z „reálného světa“

Tabulka 10 – Výběr vypracovaných ukazatelů kvality pro pacienty po implantaci aktivních implantabilních elektronických přístrojů v kardiologii

Ukazatel kvality	Doména/oblast
Pracoviště musejí být členem alespoň jednoho registru implantabilních přístrojů.	Strukturální ukazatel kvality ^a
Kvantitativní ukazatel: Počet pracovišť s členstvím alespoň v jednom CIED registru	
Pracoviště provádějící výkony v souvislosti s CIED musejí monitorovat a ročně hlásit objem výkonů provedených jednotlivými operatéry.	Strukturální ukazatel kvality
Kvantitativní ukazatel: Počet pracovišť monitorujících a hlásících objem výkonů provedených jednotlivými operatéry	
Pracoviště provádějící výkony v souvislosti s CIED musejí mít dostupné zdroje (ambulantní monitorování EKG, echokardiogram) pro stratifikování pacientů podle rizika vzniku komorových arytmií.	Strukturální ukazatel kvality
Kvantitativní ukazatel: Počet pracovišť s technikou umožňující provádět ambulantní monitorování EKG a echokardiografické vyšetření	
Pracoviště provádějící výkony v souvislosti s CIED musejí mít kontrolní seznam bodů pro rozhovor s pacientem na téma rizik, přínosů a alternativních možností léčby, které je nutno probrat ještě před výkonem.	Strukturální ukazatel kvality
Kvantitativní ukazatel: Počet pracovišť s kontrolním seznamem bodů pro rozhovor s pacientem na téma rizik, přínosů a alternativních možností léčby, které je nutno probrat ještě před implantací CIED.	
Pracoviště provádějící výkony v souvislosti s CIED musejí mít vypracované protokoly pro sledování pacientů po dobu 2–12 týdnů po implantaci.	Strukturální ukazatel kvality
Kvantitativní ukazatel: Počet pracovišť s vypracovaným protokolem pro sledování pacientů po dobu 2–12 týdnů po implantaci CIED	
Podíl pacientů zvažovaných pro implantaci CIED, jimž jsou profylakticky podána antibiotika 1 hodinu před výkonem.	Zhodnocení pacienty
Kvantitativní ukazatel: Počet pacientů, jimž jsou 1 hodinu před implantací CIED podána antibiotika.	
Druhý kvantitativní ukazatel: Počet pacientů s provedenou implantací CIED	
Roční počet komplikací v souvislosti s výkonem ^b do 30 dní po implantaci CIED	Výsledky
Kvantitativní ukazatel: Počet pacientů, u nichž dojde ke vzniku jedné nebo více komplikací v souvislosti s výkonem ^b do 30 dní po implantaci CIED.	
Druhý kvantitativní ukazatel: Počet pacientů s implantací CIED	

CIED – (aktivní) implantabilní elektronický přístroj v kardiologii (cardiovascular implantable electronic device); EKG – elektrokardiogram.

^a Strukturální ukazatele kvality jsou kódovány v binární soustavě (ano/ne), proto je definován pouze kvantitativní ukazatel.

^b Krvácení v souvislosti s implantací CIED, pneumotorax, perforace srdce, tamponáda, hematoma kapsy, dislokace elektrody (vše vyžaduje intervenci) nebo infekce.

o kvalitě a výsledcích péče pomocí CIED.⁷⁰³ Chybí však seznam obecněji schválených ukazatelů kvality, který by v plné šíři odrážel rozmanitost péče s použitím CIED a který by sloužil jako jakýsi most mezi klinickými registry a doporučenými postupy. Proto současně s psaním těchto doporučených postupů byla definována řada ukazatelů kvality u pacientů s implantovaným CIED. Úplný seznam těchto ukazatelů kvality i jejich specifikace a metodologie použité při jejich definování již byly publikovány jinde,⁸⁴⁵ výběr těchto ukazatelů je obsahem tabulky 10.

12 Hlavní sdělení

- Při hodnocení kandidátů implantace trvalého kardiostimulátoru se doporučuje provést důkladné a podrobné předoperační vyšetření. Jeho součástí musí vždy být pečlivé odebrání anamnézy a fyzikální vyšetření, laboratorní testy, zdokumentování typu bradyarytmie vyžadující léčbu a vyšetření srdce zobrazovací metodou. Ve vybraných případech jsou indikovány další testy, EFV a/nebo genetické testování.
- Při vyšetření pacientů s podezřením na bradykardii nebo poruchu převodního systému srdečního je užitečné provést ambulantní monitorování EKG s cílem porovnat poruchy rytmu se symptomy. Při volbě způsobu monitorování je nutno vycházet z četnosti a povahy symptomů i preferencí pacienta.
- U pacientů se SND, včetně pacientů s bradykardicko-tachykardickým typem SND, kdy lze symptomy jednoznačně připisovat bradyarytmii, je indikována stimulace srdce.
- U pacientů se SR a trvalou a paroxysmální AVB třetího nebo druhého stupně typu 2 nebo s AVB vyššího stupně se stimulace srdce indikuje bez ohledu na symptomy.
- U pacientů s trvalou FS a trvalou nebo paroxysmální AVB je indikována komorová stimulace s jednou elektrodou.
- U pacientů se synkopou a neobjasněnými pády je nutno – dříve než se začne zvažovat léčba kardiostimulátorem – ověřit diagnózu pomocí všech dostupných diagnostických metod.
- U pacientů se symptomatickým HF a EF LK ≤ 35 % přes OMT, kteří jsou v SR a vykazují morfologii QRS typu LBBB, se při šířce komplexu QRS ≥ 150 ms doporučuje zahájit SRL a zahájení SRL je nutno zvážit při šířce QRS 130–149 ms. V případě pacientů s morfologií QRS typu non-LBBB jsou důkazy o přínosu SRL méně přesvědčivé, zvláště u pacientů s normálním PR a šířkou QRS < 150 ms. Pokud není nutná komorová stimulace, nesmí se SRL provádět u pacientů s HF a šířkou komplexu QRS < 130 ms.
- Výběr pacientů pro SRL na základě výsledku vyšetření zobrazovacími metodami je omezen na měření EF LK, zatímco další sledované parametry, jako například rozsah zjizvené myokardu, přítomnost mitrální insuficience nebo funkce v PK v systole, jsou důležité při vyhledávání potenciálních non-respondérů, kteří mohou vyžadovat další léčbu (např. intervenci na mitrální chlopni).
- U pacientů s trvalou FS, symptomatickým HF, EF LK ≤ 35 % a šířkou QRS ≤ 130 ms, kteří přes OMT zůstávají ve třídě NYHA III nebo ambulantní IV, je nutno zvážit zahájení SRL.
- U pacientů s FS a SRL v případech, kdy nelze dosáhnout účinné komorové stimulace na úrovni alespoň 90–95 %, je nutno zvážit ablaci AVJ.
- U pacientů s AVB vysokého stupně a s indikací ke kardiostimulaci při EF LK < 40 % se doporučuje zahájení SRL spíše než stimulace PK.
- SPS může zajistit normální nebo téměř normální aktivaci komor a představuje zajímavou alternativu stimulace PK. Zatím nejsou k dispozici žádné údaje z randomizovaných studií, které by podporovaly představu, že SPS je z hlediska bezpečnosti a účinnosti méně vhodná než stimulace PK. Proto lze SPS zvážit u vybraných pacientů s AVB a EF LK > 40 %, u nichž se předpokládá > 20 % komorová stimulace.
- U pacientů, jimž je nabídnuta SPS, je nutno individuálně zvážit implantaci elektrody do PK jako „záložní“ opatření pro stimulaci.
- SPS může u podskupiny pacientů s LBBB korigovat mezikomorový převod impulsů, a lze je tedy u vybraných pacientů použít místo biventrikulární stimulace při SRL pomocí SPS.
- U pacientů léčených pomocí SPS je nutno zajistit naprogramování přístroje přesně podle specifických potřeb SPS.
- Implantaci bezdrátového kardiostimulátoru je nutno zvážit u pacientů bez žilního přístupu na horní končetině, při zvláště vysokém riziku infekce kapsy přístroje a u hemodialyzovaných pacientů.
- U pacientů s TAVI existuje zvýšené riziko vzniku AVB. Rozhodnutí o kardiostimulaci po TAVI je nutno přiměřeně na základě již dříve přítomných a nových poruch převodu impulsů. U pacientů po TAVI s nově vzniklou LBBB nebo s další progresí již dříve přítomné anomálie převodu impulsů, zatím však bez indikace k implantaci kardiostimulátoru lze zvážit ambulantní monitorování EKG na dobu 7–30 dní nebo provedení EFV.
- U pacientů po operaci pro endokarditidu nebo operaci na trojčípé chlopni s již přítomnou nebo peroperačně vzniklou AVB je nutno zvážit umístění epikardiálních stimulačních elektrod během chirurgického výkonu.
- Aby se snížilo riziko komplikací, je nutno před výkonem v souvislosti s CIED podat předoperačně antibiotika, jako ochranu před kožní sepsí je nejlepší použít kombinaci chlorhexidin-alkohol a místem první volby je přístup přes cefalickou nebo podpažní žílu.
- Aby se omezilo na minimum riziko vzniku hematomu a infekce kapsy, je nutno se při výkonech v souvislosti s CIED vyvarovat podávání heparinu pro přemostění doby do samotného výkonu.
- U pacientů s indikací k reintervenci v souvislosti s CIED lze ve snaze snížit riziko infekce zvážit použití speciálních antibiotických obálek vyvinutých pro implantáty.
- U většiny pacientů s kardiostimulátorem nebo SRL lze provést opodstatněné vyšetření MR, pokud nejsou v těle zavedeny epikardiální elektrody, ponechané nebo poškozené elektrody ani adaptéry/prodlužovací kablíky pro elektrody a po přijetí jistých opatření.
- Radioterapii lze nabídnout pacientům s kardiostimulátorem nebo SRL, pokud je před léčbou individuálně naplánována a provede se stratifikace rizik, přičemž je nutno v době kolem radioterapie přístroj zkontrolovat a ověřit jeho funkce podle doporučení výrobce.

- Ovládání přístroje na dálku je výhodné pro častější zjištění klinických a technických problémů a umožňuje prodloužení odstupu mezi návštěvami lékaře v ordinaci.
- Při rozhovoru s pacientem, u něhož se zvažuje implantace kardiostimulátoru (nebo již byla provedena) nebo zahájení SRL (nebo již byla zahájena), je nutno řídit se zásadami komplexní péče o pacienta a společného rozhodování.

Literatura

- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;42:3427–3520.
- Timmis A, Townsend N, Gale C, et al.; ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J* 2018;39:508–579.
- 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;34:1013–1027.
- Gregoratos G. Permanent pacemakers in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1125–1135.
- Mond HG. The World Survey of Cardiac Pacing and Cardioverter Defibrillators: calendar year 1997. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:869–870.
- 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;24:856–862.
- Ector H, Rickards AF, Kappenberger L, et al.; Working Group on Cardiac Pacing. The World Survey of Cardiac Pacing and Implantable Cardioverter Defibrillators: calendar year 1997 – Europe. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:863–868.
- 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;31:1202–1212.
- Bradshaw PJ, Stobie P, Knuiman MW, et al. Trends in the incidence and prevalence of cardiac pacemaker insertions in an ageing population. *Open Heart* 2014;1:e000177.
- Johansson BW. Complete heart block. A clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. *Acta Med Scand Suppl* 1966;451:1–127.
- Edhag O. Long-term cardiac pacing. Experience of fixed-rate pacing with an endocardial electrode in 260 patients. *Acta Med Scand Suppl* 1969;502:9–110.
- Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. A long-term follow-up study of 101 patients. *Acta Med Scand* 1976;200:457–463.
- Friedberg CK, Donoso E, Stein WG. Nonsurgical acquired heart block. *Ann N Y Acad Sci* 1964;111:835–847.
- Shaw DB, Holman RR, Gowers JI. Survival in sinoatrial disorder (sick-sinus syndrome). *Br Med J* 1980;280:139–141.
- Alboni P, Menozzi C, Brignole M, et al. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. *Circulation* 1997;96:260–266.
- Sutton R, Kenny RA. The natural history of sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9:1110–1114.
- Hofer S, Anelli-Monti M, Berger T, et al. Psychometric properties of an established heart disease specific health-related quality of life questionnaire for pacemaker patients. *Qual Life Res* 2005;14:1937–1942.
- Fleischmann KE, Orav EJ, Lamas GA, et al. Pacemaker implantation and quality of life in the Mode Selection Trial (MOST). *Heart Rhythm* 2006;3:653–659.
- Lopez-Jimenez F, Goldman L, Orav EJ, et al. Health values before and after pacemaker implantation. *Am Heart J* 2002;144:687–692.
- Newman D, Lau C, Tang AS, et al.; CTOPP Investigators. Effect of pacing mode on health-related quality of life in the Canadian Trial of Physiologic Pacing. *Am Heart J* 2003;145:430–437.
- Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. N Engl J Med* 1998;338:1097–1104.
- Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854–1862.
- Tjong FVY, Beurskens NEG, de Groot JR, et al.; MICRA Investigators. Health-related quality of life impact of a transcatheter pacing system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:1697–1704.
- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al.; Document Reviewers. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016;18:1455–1490.
- 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;23:797–799.
- Sodeck GH, Domanovits H, Meron G, et al. Compromising bradycardia: management in the emergency department. *Resuscitation* 2007;73:96–102.
- El-Sherif N, Jalife J. Paroxysmal atrioventricular block: are phase 3 and phase 4 block mechanisms or misnomers? *Heart Rhythm* 2009;6:1514–1521.
- Lee S, Wellens HJ, Josephson ME. Paroxysmal atrioventricular block. *Heart Rhythm* 2009;6:1229–1234.
- Narula OS, Samet P, Javier RP. Significance of the sinus-node recovery time. *Circulation* 1972;45:140–158.
- Alboni P, Menozzi C, Brignole M, et al. An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1130–1134.
- Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1991;68:1032–1036.
- Brignole M, Deharo JC, De Roy L, et al. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:167–173.
- Deharo JC, Brignole M, Guieu R. Adenosine hypersensitivity and atrioventricular block. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2018;29:166–170.
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al.; 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;34:2281–2329.
- Burri H, Starck C, Auricchio A, et al. 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;23:983–1008.
- Belott P, Reynolds D. Permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator 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. p. 631–691.
- Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. 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;99:2993–3001.
- Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–2395.

39. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006;114:2766–2772.
40. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
41. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al.; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338.
42. Verma N, Knight BP. Update in cardiac pacing. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2019;8:228–233.
43. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2319–2330.
44. Bhatt AG, Musat DL, Milstein N, et al. The efficacy of his bundle pacing: lessons learned from implementation for the first time at an experienced electrophysiology center. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:1397–1406.
45. Ali N, Keene D, Arnold A, et al. His bundle pacing: a new frontier in the treatment of heart failure. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018;7:103–110.
46. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, et al.; Micra Transcatheter Pacing Study Group. A leadless intracardiac transcatheter pacing system. *N Engl J Med* 2016;374:533–541.
47. Reddy VY, Exner DV, Cantillon DJ, et al.; Leadless II Study Investigators. Percutaneous implantation of an entirely intracardiac leadless pacemaker. *N Engl J Med* 2015;373:1125–1135.
48. Knops RE, Tjong FV, Neuzil P, et al. Chronic performance of a leadless cardiac pacemaker: 1-year follow-up of the LEADLESS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1497–1504.
49. Sperzel J, Defaye P, Delnoy PP, et al. Primary safety results from the LEADLESS Observational Study. *Europace* 2018;20:1491–1497.
50. Roberts PR, Clementy N, Al Samadi F, et al. A leadless pacemaker in the real-world setting: The Micra Transcatheter Pacing System Post-Approval Registry. *Heart Rhythm* 2017;14:1375–1379.
51. El-Chami MF, Al-Samadi F, Clementy N, et al. 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;15:1800–1807.
52. 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;15:211–218.
53. Lau CP, Butrous GS, Ward DE, Camm AJ. Comparison of exercise performance of six rate-adaptive right ventricular cardiac pacemakers. *Am J Cardiol* 1989;63:833–838.
54. 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;11:1815–1822.
55. Benditt DG, Mianulli M, Fetter J, et al. Single-chamber cardiac pacing with activity-initiated chronotropic response: evaluation by cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 1987;75:184–191.
56. Landzberg JS, Franklin JO, Mahawar SK, et al. Benefits of physiologic atrioventricular synchronization for pacing with an exercise rate response. *Am J Cardiol* 1990;66:193–197.
57. Iwase M, Hatano K, Saito F, et al. Evaluation by exercise Doppler echocardiography of maintenance of cardiac output during ventricular pacing with or without chronotropic response. *Am J Cardiol* 1989;63:934–938.
58. Buckingham TA, Woodruff RC, Pennington DG, et al. Effect of ventricular function on the exercise hemodynamics of variable rate pacing. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1269–1277.
59. Padeletti L, Pieragnoli P, Di Biase L, et al. Is a dual-sensor pacemaker appropriate in patients with sino-atrial disease? Results from the DUSISLOG study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:34–40.
60. Nowak B, Misselwitz B, Expert committee 'Pacemaker Institute of Quality Assurance Hessen', et al. Do gender differences exist in pacemaker implantation? – results of an obligatory external quality control program. *Europace* 2010;12:210–215.
61. Mohamed MO, Volgman AS, Contractor T, et al. Trends of sex differences in outcomes of cardiac electronic device implantations in the United States. *Can J Cardiol* 2020;36:69–78.
62. Moore K, Ganesan A, Labrosciano C, et al. Sex differences in acute complications of cardiac implantable electronic devices: implications for patient safety. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010869.
63. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018;39:1883–1948.
64. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 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;36:2793–2867.
65. Kaess BM, Andersson C, Duncan MS, et al. Familial clustering of cardiac conduction defects and pacemaker insertion. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007150.
66. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Heart Rhythm* 2011;8:1308–1339.
67. Kerr SR, Pearce MS, Brayne C, et al. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: implications for diagnosis of syncope and falls. *Arch Intern Med* 2006;166:515–520.
68. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, et al. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the 'method of symptoms'. *Am J Cardiol* 2002;89:599–601.
69. Brignole M, Ungar A, Casagrandi I, et al. Prospective multicentre systematic guideline-based management of patients referred to the Syncope Units of general hospitals. *Europace* 2010;12:109–118.
70. Solari D, Maggi R, Oddone D, et al. Clinical context and outcome of carotid sinus syndrome diagnosed by means of the 'method of symptoms'. *Europace* 2014;16:928–934.
71. Solari D, Maggi R, Oddone D, et al. Assessment of the vasodepressor reflex in carotid sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:505–510.
72. Mangrum JM, DiMarco JP. The evaluation and management of bradycardia. *N Engl J Med* 2000;342:703–709.
73. Sutton R. Reflex atrioventricular block. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:4–8.
- 73a. Da Costa D, Brady WJ, Edhouse J. Bradycardias and atrioventricular conduction block. *BMJ* 2002;324:535–538.
74. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm* 2017;14:e55–e96.
75. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation* 2011;123:1010–1020.
76. Savonen KP, Kiviniemi V, Laukkanen JA, et al. Chronotropic incompetence and mortality in middle-aged men with known or suspected coronary heart disease. *Eur Heart J* 2008;29:1896–1902.
77. Byrne JM, Marais HJ, Cheek GA. Exercise-induced complete heart block in a patient with chronic bifascicular block. *J Electrocardiol* 1994;27:339–342.
78. Wisocq L, Ennezat PV, Mouquet F. Exercise-induced high-degree atrioventricular block. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:733–735.
79. Woelfel AK, Simpson RJ Jr, Gettes LS, Foster JR. Exercise-induced distal atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:578–581.
80. Sumiyoshi M, Nakata Y, Yasuda M, et al. Clinical and electrophysiologic features of exercise-induced atrioventricular block. *Am Heart J* 1996;132:1277–1281.

81. Oliveros RA, Seaworth J, Weiland FL, Boucher CA. Intermittent left anterior hemiblock during treadmill exercise test. Correlation with coronary arteriogram. *Chest* 1977;72:492–494.
82. Bharati S, Dhingra RC, Lev M, et al. Conduction system in a patient with Prinzmetal's angina and transient atrioventricular block. *Am J Cardiol* 1977;39:120–125.
83. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019;41:407–477.
84. Halliday BP, Gulati A, Ali A, et al. 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;135:2106–2115.
85. Kazmirczak F, Chen KA, Adabag S, et al. Assessment of the 2017 AHA/ACC/HRS Guideline recommendations for Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Cardiac Sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007488.
86. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, et al. Cardiac MR with late gadolinium enhancement in acute myocarditis with preserved systolic function: ITAMY Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1977–1987.
87. Ferreira VM, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158–3176.
88. Zhou Y, Lower EE, Li HP, et al. Cardiac sarcoidosis: the impact of age and implanted devices on survival. *Chest* 2017;151:139–148.
89. 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;4:303–309.
90. Turner JJO. Hypercalcaemia – presentation and management. *Clin Med (Lond)* 2017;17:270–273.
91. Chon SB, Kwak YH, Hwang SS, et al. Severe hyperkalemia can be detected immediately by quantitative electrocardiography and clinical history in patients with symptomatic or extreme bradycardia: a retrospective cross-sectional study. *J Crit Care* 2013;28:1112.e7–1112.e13.
92. Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1987;17:126–141.
93. Wan D, Blakely C, Branscombe P, et al. Lyme carditis and high-degree atrioventricular block. *Am J Cardiol* 2018;121:1102–1104.
94. Nakayama Y, Ohno M, Yonemura S, et al. A case of transient 2:1 atrioventricular block, resolved by thyroxine supplementation for subclinical hypothyroidism. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:106–108.
95. Noble K, Isles C. Hyperkalaemia causing profound bradycardia. *Heart* 2006;92:10–63.
96. Ishikawa T, Tsuji Y, Makita N. Inherited bradyarrhythmia: a diverse genetic background. *J Arrhythm* 2016;32:352–358.
97. Smits JP, Veldkamp MW, Wilde AA. Mechanisms of inherited cardiac conduction disease. *Europace* 2005;7:122–137.
98. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. 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;10:1932–1963.
99. Brodsky M, Wu D, Denes P, et al. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol* 1977;39:390–395.
100. Clarke JM, Hamer J, Shelton JR, et al. The rhythm of the normal human heart. *Lancet* 1976;1:508–512.
101. Fleg JL, Kennedy HL. Cardiac arrhythmias in a healthy elderly population: detection by 24-hour ambulatory electrocardiography. *Chest* 1982;81:302–307.
102. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, et al. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1996;77:1310–1314.
103. Zwillich C, Devlin T, White D, et al. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 1982;69:1286–1292.
104. Guilleminault C, Pool P, Motta J, Gillis AM. Sinus arrest during REM sleep in young adults. *N Engl J Med* 1984;311:1006–1010.
105. Grimm W, Koehler U, Fus E, et al. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol* 2000;86:688–692.
106. Koehler U, Fus E, Grimm W, et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 1998;11:434–439.
107. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, et al. 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;25:1070–1076.
108. Sutton R, Fedorowski A, Olshansky B, et al. Tilt testing remains a valuable asset. *Eur Heart J* 2021;42:1654–1660.
109. Da Costa A, Defaye P, Romeyer-Bouchard C, et al. 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;106:146–154.
110. Farwell DJ, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J* 2006;27:351–356.
111. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001;104:46–51.
112. Podoleanu C, DaCosta A, Defaye P, et al. 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;107:546–552.
113. Sulke N, Sugihara C, Hong P, et al. The benefit of a remotely monitored implantable loop recorder as a first line investigation in unexplained syncope: the EaSyAS II trial. *Europace* 2016;18:912–918.
114. Gann D, Tolentino A, Samet P. Electrophysiologic evaluation of elderly patients with sinus bradycardia: a long-term follow-up study. *Ann Intern Med* 1979;90:24–29.
115. Menozzi C, Brignole M, Alboni P, et al. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavorable outcome. *Am J Cardiol* 1998;82:1205–1209.
116. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, et al. Natural history of 'high-risk' bundle-branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982;307:137–143.
117. Gronda M, Magnani A, Occhetta E, et al. Electrophysiological study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutic implications. *G Ital Cardiol* 1984;14:768–773.
118. Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, et al. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. *Am J Cardiol* 1994;74:1129–1132.
119. Kaul U, Dev V, Narula J, et al. Evaluation of patients with bundle branch block and 'unexplained' syncope: a study based on comprehensive electrophysiologic testing and ajmaline stress. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:289–297.
120. Moya A, Garcia-Civera R, Croci F, et al. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J* 2011;32:1535–1541.
121. Twidale N, Heddle WF, Tonkin AM. Procainamide administration during electrophysiology study – utility as a provocative test for intermittent atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1388–1397.
122. Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ, et al. Value of the HQ interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982;50:1316–1322.
123. Roca-Luque I, Oristrell G, Francisco-Pasqual J, et al. 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.

124. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 2001;104:2045–2050.
125. Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM, DeSanctis RW. Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation* 1972;46:5–13.
126. Short DS. The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia. *Br Heart J* 1954;16:208–214.
127. 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;108:857–861.
128. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, et al.; DANPACE Investigators. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:686–696.
129. Breivik K, Ohm OJ, Segadal L. Sick sinus syndrome treated with permanent pacemaker in 109 patients. A follow-up study. *Acta Med Scand* 1979;206:153–159.
130. Hartel G, Talvensaari T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. *Acta Med Scand* 1975;198:341–347.
131. Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *Eur Heart J* 1981;2:455–459.
132. Sasaki Y, Shimotori M, Akahane K, et al. Long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome: a comparison of clinical aspects among unpaced, ventricular inhibited paced, and physiologically paced groups. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1575–1583.
133. Senturk T, Xu H, Puppala K, et al. Cardiac pauses in competitive athletes: a systematic review examining the basis of current practice recommendations. *Europace* 2016;18:1873–1879.
134. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al.; 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;125:2566–2571.
135. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al.; 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;27:1085–1092.
136. Asseman P, Berzin B, Desry D, et al. Persistent sinus nodal electrograms during abnormally prolonged postpacing atrial pauses in sick sinus syndrome in humans: sinoatrial block vs overdrive suppression. *Circulation* 1983;68:33–41.
137. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al.; Document Reviewers. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2018;20:e1–e160.
138. Chen YW, Bai R, Lin T, et al. Pacing or ablation: which is better for paroxysmal atrial fibrillation-related tachycardia-bradycardia syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:403–411.
139. Inada K, Yamane T, Tokutake K, et al. 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;16:208–213.
140. 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;40:442–450.
141. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:1385–1391.
142. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation* 2006;114:11–17.
143. Ross RA, Kenny RA. Pacemaker syndrome in older people. *Age Ageing* 2000;29:13–15.
144. Mitsuoka T, Kenny RA, Yeung TA, et al. Benefits of dual chamber pacing in sick sinus syndrome. *Br Heart J* 1988;60:338–347.
145. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al.; Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction Trial. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007;357:1000–1008.
146. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210–1216.
147. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, et al. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet* 1994;344:1523–1528.
148. Kristensen L, Nielsen JC, Mortensen PT, et al. Incidence of atrial fibrillation and thromboembolism in a randomized trial of atrial versus dual chamber pacing in 177 patients with sick sinus syndrome. *Heart* 2004;90:661–666.
149. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al.; 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;288:3115–3123.
150. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, et al. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA* 2009;301:2571–2577.
151. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, et al.; DANPACE Investigators. Atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: the association with PQ-interval and percentage of ventricular pacing. *Europace* 2012;14:682–689.
152. 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.
153. Shurrab M, Healey JS, Haj-Yahia S, et al. Reduction in unnecessary ventricular pacing fails to affect hard clinical outcomes in patients with preserved left ventricular function: a meta-analysis. *Europace* 2017;19:282–288.
154. Jankelson L, Bordachar P, Strik M, et al. Reducing right ventricular pacing burden: algorithms, benefits, and risks. *Europace* 2019;21:539–547.
155. Pascale P, Pruvot E, Graf D. Pacemaker syndrome during managed ventricular pacing mode: what is the mechanism? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:574–576.
156. Mansour F, Khairy P. Electrical storm due to managed ventricular pacing. *Heart Rhythm* 2012;9:842–843.
157. Sekita G, Hayashi H, Nakazato Y, Daida H. Ventricular fibrillation induced by short-long-short sequence during managed ventricular pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:1181.
158. Vavasis C, Slotwimer DJ, Goldner BG, Cheung JW. Frequent recurrent polymorphic ventricular tachycardia during sleep due to managed ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:641–644.
159. van Mechelen R, Schoonderwoerd R. Risk of managed ventricular pacing in a patient with heart block. *Heart Rhythm* 2006;3:1384–1385.
160. Stockburger M, Boveda S, Moreno J, et al. 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;36:151–157.
161. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al.; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120–129.
162. Munawar DA, Mahajan R, Agbaedeng TA, et al. 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;16:1204–1214.
163. Padeletti L, Purerfellner H, Mont L, et al.; 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;12:1717–1725.
164. Pujol-Lopez M, San Antonio R, Tolosana JM, Mont L. Programming pacemakers to reduce and terminate atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:127.
 165. Boriani G, Tukkie R, Manolis AS, et al.; 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;35:2352–2362.
 166. Crossley GH, Padeletti L, Zweibel S, et al. Reactive atrial-based antitachycardia pacing therapy reduces atrial tachyarrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:970–979.
 167. Stockburger M, Gomez-Doblas JJ, Lamas G, et al. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail* 2011;13:633–641.
 168. Stockburger M, Defaye P, Boveda S, et al. 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;18:739–746.
 169. Thibault B, Simpson C, Gagne CE, et al. Impact of AV conduction disorders on SafeR mode performance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32 Suppl 1:S231–235.
 170. Thibault B, Ducharme A, Baranchuk A, et al.; 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.
 171. Bellocci F, Spampinato A, Ricci R, et al. Antiarrhythmic benefits of dual chamber stimulation with rate-response in patients with paroxysmal atrial fibrillation and chronotropic incompetence: a prospective, multicentre study. *Europace* 1999;1:220–225.
 172. Santini M, Ricci R, Puglisi A, et al. Long-term haemodynamic and antiarrhythmic benefits of DDIR versus DDI pacing mode in sick sinus syndrome and chronotropic incompetence. *G Ital Cardiol* 1997;27:892–900.
 173. Capucci A, Boriani G, Specchia S, et al. Evaluation by cardiopulmonary exercise test of DDDR versus DDD pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1908–1913.
 174. Lamas GA, Knight JD, Sweeney MO, et al. Impact of rate-modulated pacing on quality of life and exercise capacity – evidence from the Advanced Elements of Pacing Randomized Controlled Trial (ADEPT). *Heart Rhythm* 2007;4:1125–1132.
 175. Hocini M, Sanders P, Deisenhofer I, et al. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses. *Circulation* 2003;108:1172–1175.
 176. Mymin D, Mathewson FA, Tate RB, Manfreda J. The natural history of primary first-degree atrioventricular heart block. *N Engl J Med* 1986;315:1183–1187.
 177. Barold SS, Iltercil 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;17:139–152.
 178. Shaw DB, Gowers JJ, Kekwick CA, et al. Is Mobitz type I atrioventricular block benign in adults? *Heart* 2004;90:169–174.
 179. Coumbe AG, Naksuk N, Newell MC, et al. Long-term follow-up of older patients with Mobitz type I second degree atrioventricular block. *Heart* 2013;99:334–338.
 180. Strasberg B, Amat YLF, Dhingra RC, et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation* 1981;63:10431049.
 181. Dhingra RC, Denes P, Wu D, et al. The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block. Observations regarding site and type of block. *Circulation* 1974;49:638–646.
 182. 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;353:145–155.
 183. Castelnovo E, Stein K, Pitt M, Garside R, Payne E. The effectiveness and cost-effectiveness of dual-chamber pacemakers compared with single-chamber pacemakers for bradycardia due to atrioventricular block or sick sinus syndrome: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9:iii,xi–xiii, 1–246.
 184. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. 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;107:2932–2937.
 185. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, et al. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1883–1888.
 186. Sweeney MO, Prinzen FW. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:282–288.
 187. Tayal B, Frøelund P, Sogaard P, et al. Incidence of heart failure after pacemaker implantation: a nationwide Danish Registry-based follow-up study. *Eur Heart J* 2019;40:3641–3648.
 188. Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014;11:1619–1625.
 189. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm* 2016;13:2272–2278.
 190. Khurshid S, Obeng-Gyimah E, Supple GE, et al. Reversal of pacing-induced cardiomyopathy following cardiac resynchronization therapy. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:168–177.
 191. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al.; 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;368:1585–1593.
 192. 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.
 193. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, et al. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:68–76.
 194. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al. 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;344:1043–1051.
 195. Garcia B, Clementy N, Benhenda N, et al. 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:e003993.
 196. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, et al. 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;39:3999–4008.
 197. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al.; PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160–1165.
 198. Huang W, Su L, Wu S, et al. 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.
 199. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A. Atrioventricular node ablation and His bundle pacing. *Europace* 2017;19:iv10–iv16.
 200. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyszyn M, Anderson K. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His Purkinje activation. *Circulation* 2000;101:869–877.

201. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1938–1945.
202. Lau CP, Rushby J, Leigh-Jones M, et al. Symptomatology and quality of life in patients with rate-responsive pacemakers: a double-blind, randomized, crossover study. *Clin Cardiol* 1989;12:505–512.
203. Leung SK, Lau CP. Developments in sensor-driven pacing. *Cardiol Clin* 2000;18:113–155, ix.
204. Oto MA, Muderrisoglu H, Ozin MB, et al. Quality of life in patients with rate responsive pacemakers: a randomized, cross-over study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:800–806.
205. Proietti R, Manzoni G, Di Biase L, et al. 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;35:990–998.
206. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: class I, II, or III? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:747–751.
207. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992;340:1308–1312.
208. Carroz P, Delay D, Girod G. Pseudo-pacemaker syndrome in a young woman with first-degree atrio-ventricular block. *Europace* 2010;12:594–596.
209. Englund A, Bergfeldt L, Rehnqvist N, et al. 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;26:1508–1515.
210. Morady F, Higgins J, Peters RW, et al. Electrophysiologic testing in bundle branch block and unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1984;54:587–591.
211. 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;260:31–38.
212. Olshansky B, Hahn EA, Hartz VL, et al. Clinical significance of syncope in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring (ESVEM) trial. The ESVEM Investigators. *Am Heart J* 1999;137:878–886.
213. Roca-Luque I, Francisco-Pasqual J, Oristrell G, et al. Flecainide versus procainamide in electrophysiological study in patients with syncope and wide QRS duration. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:212–219.
214. Santini M, Castro A, Giada F, et al. Prevention of syncope through permanent cardiac pacing in patients with bifascicular block and syncope of unexplained origin: the PRESS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:101–107.
215. Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW (eds). *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2018.
216. Peters RW, Scheinman MM, Modin C, et al. Prophylactic permanent pacemakers for patients with chronic bundle branch block. *Am J Med* 1979;66:978–985.
217. Armaganijan LV, Toff WD, Nielsen JC, et al. Are elderly patients at increased risk of complications following pacemaker implantation? A meta-analysis of randomized trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:131–134.
218. Gadler F, Valzania C, Linde C. Current use of implantable electrical devices in Sweden: data from the Swedish pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator registry. *Europace* 2015;17:69–77.
219. Shurrab M, Elitzur Y, Healey JS, et al. VDD vs DDD pacemakers: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2014;30:1385–1391.
220. Brignole M, Ammirati F, Arabia F, et al.; Syncope Unit Project Two Investigators. Assessment of a standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope. *Eur Heart J* 2015;36:1529–1535.
221. Brignole M, Arabia F, Ammirati F, et al.; 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;18:1427–1433.
222. Sutton R, Brignole M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. *Eur Heart J* 2014;35:2211–2212.
223. 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;9:932–936.
224. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, et al. Long-term outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69:1039–1043.
225. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual-chamber 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;102:294–299.
226. 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;104:52–57.
227. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, et al. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1720–1728.
228. Russo V, Rago A, Papa AA, et al. 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;99:1609–1613.
229. Brignole M, Russo V, Arabia F, et al.; BioSync CSL trial Investigators. Cardiac pacing in severe recurrent reflex syncope and tilt-induced asystole. *Eur Heart J* 2020;42:508–516.
230. Russo V, Rago A, De Rosa M, et al. 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;270:149–153.
231. Flammang D, Church TR, De Roy L, et al.; ATP Multicenter Study. Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. *Circulation* 2012;125:31–36.
232. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al.; 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;289:2224–2229.
233. Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al.; 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;25:1741–1748.
234. Palmisano P, Dell'Era G, Russo V, et al. 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;20:859–866.
235. Proclemer A, Facchin D, Feruglio GA. [Syncope of unknown origin after electrophysiologic study: is the treatment with pacemaker useful?]. *G Ital Cardiol* 1990;20:195–201.
236. Raviele A, Proclemer A, Gasparini G, et al. Long-term follow-up of patients with unexplained syncope and negative electrophysiologic study. *Eur Heart J* 1989;10:127–132.
237. Parry SW, Steen N, Bexton RS, et al. Pacing in elderly recurrent fallers with carotid sinus hypersensitivity: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial. *Heart* 2009;95:405–409.

238. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–1146.
239. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *Am J Med* 2009;122:1023–1028.
240. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305–313.
241. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633–644.
242. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572–580.
243. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
244. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. 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;18:613–625.
245. Olshansky B, Day JD, Sullivan RM, et al. 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;9:34–39.
246. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, et al.; 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;11:699–705.
247. Friedman DJ, Bao H, Spatz ES, et al. Association Between a Prolonged PR interval and outcomes of cardiac resynchronization therapy: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2016;134:1617–1628.
248. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:194–201.
249. Leclercq C, Hare JM. Ventricular resynchronization: current state of the art. *Circulation* 2004;109:296–299.
250. Patel N, Viles-Gonzalez J, Agnihotri K, et al. Frequency of in-hospital adverse outcomes and cost utilization associated with cardiac resynchronization therapy defibrillator implantation in the United States. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:1425–1435.
251. Khan NK, Goode KM, Cleland JG, et al. 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;9:491–501.
252. Cleland JG, McDonagh T, Rigby AS, et al. The national heart failure audit for England and Wales 2008/2009. *Heart* 2011;97:876–886.
253. Lund LH, Braunschweig F, Benson L, et al. 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;19:1270–1279.
254. Dickstein K, Normand C, Auricchio A, et al. CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronization therapy in 11 088 patients – who is doing what to whom and how? *Eur J Heart Fail* 2018;20:1039–1051.
255. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026–2033.
256. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2109–2116.
257. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–880.
258. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111–118.
259. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.
260. Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864–2868.
261. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
262. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. 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;27:1928–1932.
263. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834–1843.
264. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al. 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;54:1837–1846.
265. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395–1405.
266. Goldenberg I, Kutyifa V, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy. *N Engl J Med* 2014;371:477–478.
267. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. 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;34:3547–3556.
268. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780–1787.
269. Funck RC, Mueller HH, Lunati M, et al. 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;16:354–362.
270. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, et al. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2011;171:1454–1462.
271. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, et al. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2012;163:260–267.e263.
272. Cunningham C, Kwok CS, Satchithananda DK, et al. Cardiac resynchronization therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalization in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2015;101:1456–1462.
273. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123:1061–1072.
274. Birnie DH, Ha A, Higginson L, et al. 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;6:1190–1198.
275. 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;122:2022–2030.

276. Woods B, Hawkins N, Mealing S, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015;101:1800–1806.
277. Gold MR, Thebault C, Linde C, et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation* 2012;126:822–829.
278. Fantoni C, Kawabata M, Massaro R, et al. 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;16:112–119; discussion 120–121.
279. 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;8:1083–1087.
280. Kutiyfa V, Stockburger M, Daubert JP, et al. 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;7:645–651.
281. Kewcharoen J, Kanitsoraphan C. Prolonged PR interval and outcome in cardiac resynchronization therapy. *Arq Bras Cardiol* 2019;113:109–110.
282. Steffel J, Robertson M, Singh JP, et al. 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;36:1983–1989.
283. Arshad A, Moss AJ, Foster E, et al. 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;57:813–820.
284. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med* 2014;174:1340–1348.
285. Zweerink A, Friedman DJ, Klem I, et al. 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.
286. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2011;107:927–934.
287. Lee AWC, O'Regan DP, Gould J, et al. Sex-dependent QRS guidelines for cardiac resynchronization therapy using computer model predictions. *Biophys J* 2019;117:2375–2381.
288. Caputo ML, van Stipdonk A, Illner A, et al. The definition of left bundle branch block influences the response to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2018;269:165–169.
289. van Stipdonk AMW, Vanbelle S, Ter Horst IAH, et al. Large variability in clinical judgement and definitions of left bundle branch block to identify candidates for cardiac resynchronisation therapy. *Int J Cardiol* 2019;286:61–65.
290. 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;11:638–642.
291. Vancura V, Wichterle D, Ulc I, et al. The variability of automated QRS duration measurement. *Europace* 2017;19:636–643.
292. Sze E, Samad Z, Dunning A, et al. Impaired recovery of left ventricular function in patients with cardiomyopathy and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:306–317.
293. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
294. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
295. Nijst P, Martens P, Dauw J, et al. Withdrawal of neurohumoral blockade after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1426–1438.
296. Mullens W, Auricchio A, Martens P, et al. 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;22:2349–2369.
297. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; 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;42:373–498.
298. Ousdigian KT, Borek PP, Koehler JL, et al. The epidemic of inadequate biventricular pacing in patients with persistent or permanent atrial fibrillation and its association with mortality. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:370–376.
299. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, et al. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:355–360.
300. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm* 2011;8:1469–1475.
301. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail* 2012;5:566–570.
302. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, et al. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:719–726.
303. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC Heart Fail* 2013;1:500–507.
304. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al.; 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;384:2235–2243.
305. Ziff OJ, Samra M, Howard JP, et al. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. *BMC Med* 2020;18:103.
306. Docherty KF, Shen L, Castagno D, et al. 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;22:528–538.
307. Yin J, Hu H, Wang Y, et al. Effects of atrioventricular nodal ablation on permanent atrial fibrillation patients with cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2014;37:707–715.
308. Tolosana JM, Arnau AM, Madrid AH, et al. 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;14:635–641.
309. Tolosana JM, Trucco E, Khatib M, et al. 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;15:1412–1418.
310. Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN, et al. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of non-responders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1050–1055.
311. Hernandez-Madrid A, Facchin D, Klepfer RN, et al. Device pacing diagnostics overestimate effective cardiac resynchronization therapy pacing results of the hOLter for Efficacy analysis of CRT (OLE CRT) study. *Heart Rhythm* 2017;14:541–547.

312. Plummer CJ, Frank CM, Bari Z, et al. A novel algorithm increases the delivery of effective cardiac resynchronization therapy during atrial fibrillation: The CRTee randomized crossover trial. *Heart Rhythm* 2018;15:369–375.
313. Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, et al. Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1642–1648.
314. Brignole M, Botto G, Mont L, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;32:2420–2429.
315. Brignole M, Botto GL, Mont L, et al. Predictors of clinical efficacy of 'Ablate and Pace' therapy in patients with permanent atrial fibrillation. *Heart* 2012;98:297–302.
316. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2012;14:1490–1497.
317. Sharma PS, Vijayaraman P, Ellenbogen KA. Permanent His bundle pacing: shaping the future of physiological ventricular pacing. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:22–36.
318. Huang W, Su L, Wu S, et al. 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.e1–1736.e73.
319. Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, et al. Permanent His-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: a multicenter experience. *Heart Rhythm* 2018;15:413–420.
320. 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.
321. Boczar K, Sławuta A, Ząbek A, et al. Cardiac resynchronization therapy with His bundle pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:374–380.
322. Coluccia G, Vitale E, Corallo S, et al. Additional benefits of nonconventional modalities of cardiac resynchronization therapy using His bundle pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:647–657.
323. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
324. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009;361:2123–2134.
325. Tanaka H, Hara H, Adelstein EC, et al. 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;3:461–471.
326. Marai I, Gurevitz O, Carasso S, et al. Improvement of congestive heart failure by upgrading of conventional to resynchronization pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:880–884.
327. 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;12:199–204.
328. 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;10:48–52.
329. Nagele H, Dodeck J, Behrens S, et al. Hemodynamics and prognosis after primary cardiac resynchronization system implantation compared to 'upgrade' procedures. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1265–1271.
330. Foley PW, Muhyaldeh SA, Chalil S, et al. Long-term effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Europace* 2009;11:495–501.
331. Wokhlu A, Rea RF, Asirvatham SJ, et al. Upgrade and de novo cardiac resynchronization therapy: impact of paced or intrinsic QRS morphology on outcomes and survival. *Heart Rhythm* 2009;6:1439–1447.
332. Fröhlich G, Steffel J, Hürlimann D, et al. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodelling. *Eur Heart J* 2010;31:1477–1485.
333. Paparella G, Sciarra L, Capulzini L, et al. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:841–849.
334. Bogale N, Witte K, Priori S, et al. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *Eur J Heart Fail* 2011;13:974–983.
335. 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;16:1199–1205.
336. Tayal B, Gorcsan J 3rd, Delgado-Montero A, et al. Comparative long-term outcomes after cardiac resynchronization therapy in right ventricular paced patients versus native wide left bundle branch block patients. *Heart Rhythm* 2016;13:511–518.
337. Ter Horst IA, Kuijpers Y, van't Sant J, et al. 'Are CRT upgrade procedures more complex and associated with more complications than de novo CRT implantations?' A single centre experience. *Neth Heart J* 2016;24:75–81.
338. 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;219:195–199.
339. Vamos M, Erath JW, Bari Z, et al. 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.
340. Cheung JW, Ip JE, Markowitz SM, et al. Trends and outcomes of cardiac resynchronization therapy upgrade procedures: a comparative analysis using a United States National Database 2003–2013. *Heart Rhythm* 2017;14:1043–1050.
341. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258–1263.
342. Baker CM, Christopher TJ, Smith PF, et al. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1166–1171.
343. Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M, et al. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace* 2004;6:438–443.
344. Eldadah ZA, Rosen B, Hay I, et al. The benefit of upgrading chronically right ventricle-paced heart failure patients to resynchronization therapy demonstrated by strain rate imaging. *Heart Rhythm* 2006;3:435–442.
345. Shimano M, Tsuji Y, Yoshida Y, et al. Acute and chronic effects of cardiac resynchronization in patients developing heart failure with long-term pacemaker therapy for acquired complete atrioventricular block. *Europace* 2007;9:869–874.
346. Laurenzi F, Achilli A, Avella A, et al. Biventricular upgrading in patients with conventional pacing system and congestive heart failure: results and response predictors. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:1096–1104.
347. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, et al. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol* 2009;103:1280–1284.
348. Hoijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace* 2006;8:51–55.
349. Delnoy PP, Ottervanger JP, Vos DH, et al. Upgrading to biventricular pacing guided by pressure-volume loop analysis during implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:677–683.

350. van Geldorp IE, Vernooy K, Delhaas T, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace* 2010;12:223–229.
351. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: the RD-CHF Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(Suppl 1):S23–S30.
352. Kosztin A, Vamos M, Aradi D, et al. De novo implantation vs. upgrade cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2018;23:15–26.
353. Linde CM, Normand C, Bogale N, et al. 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;20:1457–1468.
354. Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, et al. 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:ii1–ii90.
355. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, et al. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J* 2014;35:1186–1194.
356. Boriani G, Diemberger I. Cardiac resynchronization therapy in the real world: need to upgrade outcome research. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1469–1471.
357. Merkely B, Kosztin A, Roka A, et al. Rationale and design of the BUDAPEST-CRT Upgrade Study: a prospective, randomized, multicentre clinical trial. *Europace* 2017;19:1549–1555.
358. Kindermann M, Hennen B, Jung J, et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1927–1937.
359. Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, et al. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. *J Card Fail* 2010;16:293–300.
360. Yu CM, Fang F, Luo XX, et al. Long-term follow-up results of the pacing to avoid cardiac enlargement (PACE) trial. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1016–1025.
361. Albertsen AE, Mortensen PT, Jensen HK, et al. Adverse effect of right ventricular pacing prevented by biventricular pacing during long-term follow-up: a randomized comparison. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:767–772.
362. Chung ES, St John Sutton MG, Mealing S, et al. Economic value and cost-effectiveness of biventricular versus right ventricular pacing: results from the BLOCK-HF study. *J Med Econ* 2019;22:1088–1095.
363. Orlov MV, Gardin JM, Slawsky M, et al. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodeling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *Am Heart J* 2010;159:264–270.
364. Carson P, Anand I, O'Connor C, et al. 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;46:2329–2334.
365. Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, et al. 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;57:2416–2423.
366. Gold MR, Linde C, Abraham WT, et al. The impact of cardiac resynchronization therapy on the incidence of ventricular arrhythmias in mild heart failure. *Heart Rhythm* 2011;8:679–684.
367. Sapp JL, Parkash R, Wells GA, et al. 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.
368. Kutyifa V, Moss AJ, Solomon SD, et al. Reduced risk of life-threatening ventricular tachyarrhythmias with cardiac resynchronization therapy: relationship to left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2015;17:971–978.
369. Gold MR, Daubert JC, Abraham WT, et al. 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;6:1163–1168.
370. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2011;154:401–412.
371. 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.
372. Kutyifa V, Geller L, Bogyi P, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillator versus cardiac resynchronization therapy with pacemaker on mortality in heart failure patients: results of a high-volume, single-centre experience. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1323–1330.
373. Barra S, Boveda S, Providencia R, et al. Adding defibrillation therapy to cardiac resynchronization on the basis of the myocardial substrate. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1669–1678.
374. Leyva F, Zegard A, Umar F, et al. Long-term clinical outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation: impact of the aetiology of cardiomyopathy. *Europace* 2018;20:1804–1812.
375. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al.; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–1230.
376. Leyva F, Zegard A, Okafor O, et al. Survival after cardiac resynchronization therapy: results from 50 084 implantations. *Europace* 2019;21:754–762.
377. Gras M, Bisson A, Bodin A, et al. Mortality and cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation in primary prevention. *Europace* 2020;22:1224–1233.
378. Marijon E, Leclercq C, Narayanan K, et al. Causes-of-death analysis of patients with cardiac resynchronization therapy: an analysis of the CeRTiTuDe cohort study. *Eur Heart J* 2015;36:2767–2776.
379. Morani G, Gasparini M, Zanon F, et al. 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;15:1273–1279.
380. Acosta J, Fernandez-Armenta J, Borrás R, et al. 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;11:561–572.
381. Leyva F, Zegard A, Acquaye E, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1216–1227.
382. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:628–634.
383. Barra S, Looi KL, Gajendragadkar PR, et al. 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;18:1187–1193.
384. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al.; MADIT-II Investigators. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:288–296.
385. Lumens J, Tayal B, Walmsley J, et al. Differentiating electromechanical from non-electrical substrates of mechanical discoordination to identify responders to

- cardiac resynchronization therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e003744.
386. Ploux S, Lumens J, Whinnett Z, et al. 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;61:2435–2443.
 387. Parsai C, Bijns B, Sutherland GR, et al. Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. *Eur Heart J* 2009;30:940–949.
 388. Adelstein EC, Tanaka H, Soman P, et al. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging on patient outcomes following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2011;32:93–103.
 389. Taylor RJ, Umar F, Panting JR, et al. 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;13:481–489.
 390. Saba S, Marek J, Schwartzman D, et al. 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;6:427–434.
 391. Stephansen C, Sommer A, Kronborg MB, et al. Electrically vs. imaging-guided left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: a randomized controlled trial. *Europace* 2019;21:1369–1377.
 392. Delgado-Montero A, Tayal B, Goda A, et al. 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:e004241.
 393. Gorcsan J 3rd, Anderson CP, Tayal B, et al. Systolic stretch characterizes the electromechanical substrate responsive to cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1741–1752.
 394. Khidir MJH, Abou R, Yilmaz D, et al. Prognostic value of global longitudinal strain in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2018;15:1533–1539.
 395. Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, et al.; 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;20:1075–1093.
 396. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:969–976.
 397. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:657–660.
 398. van der Bijl P, Khidir M, Ajmone Marsan N, et al. Effect of functional mitral regurgitation on outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Am J Cardiol* 2019;123:75–83.
 399. Leong DP, Hoke U, Delgado V, et al. Right ventricular function and survival following cardiac resynchronisation therapy. *Heart* 2013;99:722–728.
 400. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608–2616.
 401. Beela AS, Unlu S, Duchenne J, et al. Assessment of mechanical dyssynchrony can improve the prognostic value of guideline-based patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:66–74.
 402. Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, et al. 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;51:1944–1952.
 403. Risum N, Tayal B, Hansen TF, et al. 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;66:631–641.
 404. Leenders GE, Lumens J, Cramer MJ, et al. Septal deformation patterns delineate mechanical dyssynchrony and regional differences in contractility: analysis of patient data using a computer model. *Circ Heart Fail* 2012;5:87–96.
 405. Mafi-Rad M, Van't Sant J, Blaauw Y, et al. Regional left ventricular electrical activation and peak contraction are closely related in candidates for cardiac resynchronization therapy. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3:854–862.
 406. Maass AH, Vernooy K, Wijers SC, et al. 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.
 407. van der Bijl P, Vo NM, Kostyukevich MV, et al. Prognostic implications of global, left ventricular myocardial work efficiency before cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1388–1394.
 408. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1509–1518.
 409. Sommer A, Kronborg MB, Norgaard BL, et al. Multimodality imaging-guided left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1365–1374.
 410. Cikes M, Sanchez-Martinez S, Claggett B, et al. Machine learning-based phenogrouping in heart failure to identify responders to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2019;21:74–85.
 411. Di Biase L, Auricchio A, Mohanty P, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on the severity of mitral regurgitation. *Europace* 2011;13:829–838.
 412. Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, et al. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2183–2189.
 413. D'Ancona G, Ince H, Schillinger W, et al. 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;94:755–763.
 414. Gaiimo VL, Zappulla P, Cirasa A, et al. Long-term clinical and echocardiographic outcomes of Mitraclip therapy in patients nonresponders to cardiac resynchronization. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41:65–72.
 415. Seifert M, Schau T, Schoepf M, et al. MitraClip in CRT non-responders with severe mitral regurgitation. *Int J Cardiol* 2014;177:79–85.
 416. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al.; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297–2306.
 417. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al.; MACK MJ, COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307–2318.
 418. Kaye GC, Linker NJ, Marwick TH, et al.; 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;36:856–862.
 419. Leclercq C, Sadoul N, Mont L, et al.; 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;37:473–483.
 420. Hussain MA, Furuya-Kanamori L, Kaye G, et al. 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;38:1121–1136.
421. Cano O, Andres A, Alonso P, et al. Incidence and predictors of clinically relevant cardiac perforation associated with systematic implantation of active-fixation pacing and defibrillation leads: a single-centre experience with over 3800 implanted leads. *Europace* 2017;19:96–102.
 422. Sommer A, Kronborg MB, Norgaard BL, et al. Left and right ventricular lead positions are imprecisely determined by fluoroscopy in cardiac resynchronization therapy: a comparison with cardiac computed tomography. *Europace* 2014;16:1334–1341.
 423. Zanon F, Ellenbogen KA, Dandamudi G, et al. Permanent His-bundle pacing: a systematic literature review and meta-analysis. *Europace* 2018;20:1819–1826.
 424. Keene D, Arnold AD, Jastrzebski M, et al. His bundle pacing, learning curve, procedure characteristics, safety, and feasibility: insights from a large international observational study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:1984–1993.
 425. Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, et al. 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;15:460–468.
 426. Burri H, Jastrzebski M, Vijayaraman P. ECG analysis for His bundle pacing at implantation and follow-up. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:883–900.
 427. Teigeler T, Kolominsky J, Vo C, Shepard RK, et al. Intermediate term performance and safety of His bundle pacing leads: a single center experience. *Heart Rhythm* 2021;18:743–749.
 428. Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, et al. Permanent His-bundle pacing: long-term lead performance and clinical outcomes. *Heart Rhythm* 2018;15:696–702.
 429. Zanon F, Abdelrahman M, Marcantoni L, et al. Long term performance and safety of His bundle pacing: a multicenter experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:1594–1601.
 430. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, et al. Risk factors for lead complications in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28,860 Danish patients. *Heart Rhythm* 2011;8:1622–1628.
 431. Starr N, Dayal N, Domenichini G, et al. Electrical parameters with His-bundle pacing: considerations for automated programming. *Heart Rhythm* 2019;16:1817–1824.
 432. Burri H, Keene D, Whinnett Z, et al. Device programming for His bundle pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e006816.
 433. Lustgarten DL, Sharma PS, Vijayaraman P. Troubleshooting and programming considerations for His bundle pacing. *Heart Rhythm* 2019;16:654–662.
 434. Vijayaraman P, Naperkowski A, Ellenbogen KA, Dandamudi G. Electrophysiologic insights into site of atrioventricular block. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:571–581.
 435. Su L, Cai M, Wu S, et al. 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:ii19–ii26.
 436. Narula OS. Longitudinal dissociation in the His bundle. Bundle branch block due to asynchronous conduction within the His bundle in man. *Circulation* 1977;56:996–1006.
 437. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac delineation of septal conduction in left bundle-branch block patterns. *Circulation* 2019;139:1876–1888.
 438. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, et al. His corrective pacing or biventricular pacing or cardiac resynchronization in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:157–159.
 439. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, et al.; 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;16:1797–1807.
 440. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: a crossover design comparison. *Heart Rhythm* 2015;12:1548–1557.
 441. Giraldi F, Cattadori G, Roberto M, et al. 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;58:483–490.
 442. Sharma PS, Naperkowski A, Bauch TD, et al. Permanent His bundle pacing for cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and right bundle branch block. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006613.
 443. Huang W, Chen X, Su L, et al. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. *Heart Rhythm* 2019;16:1791–1796.
 444. Barba-Pichardo R, Manovel Sanchez A, Fernandez-Gomez JM, et al. Ventricular resynchronization therapy by direct His-bundle pacing using an internal cardioverter defibrillator. *Europace* 2013;15:83–88.
 445. Zweerink A, Bakelants E, Stettler C, Burri H. Cryoablation vs. radiofrequency ablation of the atrioventricular node in patients with His-bundle pacing. *Europace* 2020;23:421–430.
 446. Valiton V, Graf D, Pruvot E, et al. Leadless pacing using the transcatheter pacing system (Micra TPS) in the real world: initial Swiss experience from the Romandie region. *Europace* 2019;21:275–280.
 447. Defaye P, Klug D, Anselme F, et al. 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;111:53–58.
 448. 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)
 449. Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, et al. Atrioventricular synchronous pacing using a leadless ventricular pacemaker: results from the MARVEL 2 study. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;6:94–106.
 450. Beurskens NE, Tjong FV, Knops RE. End-of-life management of leadless cardiac pacemaker therapy. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2017;6:129–133.
 451. El-Chami MF, Johansen JB, Zaidi A, et al. Leadless pacemaker implant in patients with pre-existing infections: results from the Micra post-approval registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:569–574.
 452. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:933–940.
 453. Pejckovic 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;36:691–698.
 454. Ritter WS, Atkins JM, Blomqvist CG, Mullins CB. Permanent pacing in patients with transient trifascicular block during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1976;38:205–208.
 455. Ginks WR, Sutton R, Oh W, Leatham A. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J* 1977;39:186–189.
 456. Feigl D, Ashkenazy J, Kishon Y. Early and late atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:35–38.
 457. Jim MH, Chan AO, Tse HF, et al. Clinical and angiographic findings of complete atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39:185–190.
 458. Sutton R, Davies M. The conduction system in acute myocardial infarction complicated by heart block. *Circulation* 1968;38:987–992.
 459. Gang UJ, Hvelplund A, Pedersen S, et al. High-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Europace* 2012;14:1639–1645.
 460. Auffret V, Loirat A, Leurent G, et al. High-degree atrioventricular block complicating ST segment elevation myocardial infarction in the contemporary era. *Heart* 2016;102:40–49.
 461. Kim KH, Jeong MH, Ahn Y, et al.; 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;46:315–323.
462. Kosmidou I, Redfors B, Dordi R, et al. Incidence, predictors, and outcomes of high-grade atrioventricular block in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI Trial). *Am J Cardiol* 2017;119:1295–1301.
 463. Singh SM, FitzGerald G, Yan AT, et al. High-grade atrioventricular block in acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2015;36:976–983.
 464. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, et al. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J* 2005;149:670–674.
 465. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 1. Clinical characteristics, hospital mortality, and one-year follow-up. *Circulation* 1978;58:679–688.
 466. Melgarejo-Moreno A, Gálceras-Tomas J, García-Alberola A, et al. Incidence, clinical characteristics, and prognostic significance of right bundle-branch block in acute myocardial infarction: a study in the thrombolytic era. *Circulation* 1997;96:1139–1144.
 467. Vivas D, Pérez-Vizcayno MJ, Hernandez-Antolin R, et al. Prognostic implications of bundle branch block in patients undergoing primary coronary angioplasty in the stent era. *Am J Cardiol* 2010;105:1276–1283.
 468. Xiong Y, Wang L, Liu W, et al. The prognostic significance of right bundle branch block: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Cardiol* 2015;38:604–613.
 469. Swart G, Brady WJ, DeBehnke DJ, et al. Acute myocardial infarction complicated by hemodynamically unstable bradyarrhythmia: prehospital and ED treatment with atropine. *Am J Emerg Med* 1999;17:647–652.
 470. Ibanez B, James S, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment 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;39:119–177.
 471. Watson RD, Glover DR, Page AJ, et al. The Birmingham Trial of permanent pacing in patients with intraventricular conduction disorders after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1984;108:496–501.
 472. Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, et al. 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;130:94–125.
 473. Brodell GK, Cosgrove D, Schiavone W, et al. Cardiac rhythm and conduction disturbances in patients undergoing mitral valve surgery. *Cleve Clin J Med* 1991;58:397–399.
 474. Chung MK. Cardiac surgery: postoperative arrhythmias. *Crit Care Med* 2000;28:N136–N144.
 475. Jaeger FJ, Trohman RG, Brener S, Loop F. Permanent pacing following repeat cardiac valve surgery. *Am J Cardiol* 1994;74:505–507.
 476. Reade MC. Temporary epicardial pacing after cardiac surgery: a practical review. Part 1: general considerations in the management of epicardial pacing. *Anaesthesia* 2007;62:264–271.
 477. Reade MC. Temporary epicardial pacing after cardiac surgery: a practical review. Part 2: selection of epicardial pacing modes and troubleshooting. *Anaesthesia* 2007;62:364–373.
 478. Leyva F, Qiu T, McNulty D, et al. Long-term requirement for pacemaker implantation after cardiac valve replacement surgery. *Heart Rhythm* 2017;14:529–534.
 479. Merin O, Ilan M, Oren A, et al. Permanent pacemaker implantation following cardiac surgery: indications and long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:7–12.
 480. Glikson M, Dearani JA, Hyberger LK, et al. Indications, effectiveness, and long-term dependency in permanent pacing after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1997;80:1309–1313.
 481. Kim MH, Deeb GM, Eagle KA, et al. Complete atrioventricular block after valvular heart surgery and the timing of pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2001;87:649–651, A10.
 482. Hill TE, Kiehl EL, Shrestha NK, et al. Predictors of permanent pacemaker requirement after cardiac surgery for infective endocarditis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:329–334.
 483. DiBiase A, Tse TM, Schnittger I, et al. Frequency and mechanism of bradycardia in cardiac transplant recipients and need for pacemakers. *Am J Cardiol* 1991;67:1385–1389.
 484. Melton IC, Gilligan DM, Wood MA, Ellenbogen KA. Optimal cardiac pacing after heart transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1510–1527.
 485. Jacquet L, Ziady G, Stein K, et al. Cardiac rhythm disturbances early after orthotopic heart transplantation: prevalence and clinical importance of the observed abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:832–837.
 486. Holt ND, McComb JM. Cardiac transplantation and pacemakers: when and what to implant. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:140–151.
 487. Burger H, Pecha S, Hakmi S, et al. Five-year follow-up of transvenous and epicardial left ventricular leads: experience with more than 1000 leads. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020;30:74–80.
 488. Noheria A, van Zyl M, Scott LR, et al. Single-site ventricular pacing via the coronary sinus in patients with tricuspid valve disease. *Europace* 2018;20:636–642.
 489. Sharma PS, Subzposh FA, Ellenbogen KA, Vijayaraman P. Permanent His-bundle pacing in patients with prosthetic cardiac valves. *Heart Rhythm* 2017;14:59–64.
 490. Martins RP, Galand V, Leclercq C, Daubert JC. Cardiac electronic implantable devices after tricuspid valve surgery. *Heart Rhythm* 2018;15:1081–1088.
 491. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597–1607.
 492. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187–2198.
 493. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609–1620.
 494. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695–1705.
 495. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790–1798.
 496. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706–1715.
 497. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321–1331.
 498. Barbash IM, Finkelstein A, Barsheshet A, et al. Outcomes of patients at estimated low, intermediate, and high risk undergoing transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2015;116:1916–1922.
 499. Bekerredjian R, Szabo G, Balaban U, et al. 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;40:1323–1330.
 500. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;366:1705–1715.
 501. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, et al. 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;58:2130–2138.

502. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. Thirty-day 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;122:62–69.
503. Werner N, Zahn R, Beckmann A, et al. Patients at intermediate surgical risk undergoing isolated interventional or surgical aortic valve implantation for severe symptomatic aortic valve stenosis. *Circulation* 2018;138:2611–2623.
504. Fadahunsi OO, Olowoyeye A, Ukaigwe A, et al. 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;9:2189–2199.
505. Regueiro A, Abdul-Jawad Altisent O, Del Trigo M, et al. 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.
506. Chamandi C, Barbanti M, Munoz-Garcia A, et al. Long-term outcomes in patients with new permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:301–310.
507. Mohananeey D, Jobanputra Y, Kumar A, et al. Clinical and echocardiographic outcomes following permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and meta-regression. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e005046.
508. Ueshima D, Nai Fovino L, Mojoli M, et al. 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:E159–E167.
509. Urena M, Webb JG, Tamburino C, et al. Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. *Circulation* 2014;129:1233–1243.
510. Fujita B, Schmidt T, Bleiziffer S, et al.; 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;57:151–159.
511. Zhang XH, Chen H, Siu CW, et al. 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;19:136–141.
512. Dizon JM, Nazif TM, Hess PL, et al. Chronic pacing and adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 2015;101:1665–1671.
513. Abramowitz Y, Kazuno Y, Chakravarty T, et al. Concomitant mitral annular calcification and severe aortic stenosis: prevalence, characteristics and outcome following transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:1194–1203.
514. Al-Azzam F, Greason KL, Krittanawong C, et al. 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;153:1056–1062.e1051.
515. Bagur R, Rodés-Cabau J, Gurvitch R, et al. 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;5:540–551.
516. Boerlage-Van Dijk K, Kooiman KM, Yong ZY, et al. Predictors and permanency of cardiac conduction disorders and necessity of pacing after transcatheter aortic valve implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:1520–1529.
517. Calvi V, Conti S, Pruiti GP, et al. Incidence rate and predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation with self-expanding CoreValve prosthesis. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;34:189–195.
518. De Carlo M, Giannini C, Bedogni F, et al. Safety of a conservative strategy of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic CoreValve implantation. *Am Heart J* 2012;163:492–499.
519. Fraccaro C, Buja G, Tarantini G, et al. Incidence, predictors, and outcome of conduction disorders after transcatheter self-expandable aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2011;107:747–754.
520. Gaede L, Kim WK, Liebetrau C, et al. Pacemaker implantation after TAVI: predictors of AV block persistence. *Clin Res Cardiol* 2018;107:60–69.
521. Guetta V, Goldenberg G, Segev A, et al. Predictors and course of high-degree atrioventricular block after transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve Revalving System. *Am J Cardiol* 2011;108:1600–1605.
522. Mangieri A, Lanzillo G, Bertoldi L, et al. Predictors of advanced conduction disturbances requiring a late (≥ 48 h) permanent pacemaker following transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1519–1526.
523. Mauri V, Reimann A, Stern D, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2200–2209.
524. Mouillet G, Lellouche N, Yamamoto M, et al. Outcomes following pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation with CoreValve® devices: results from the FRANCE 2 Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;86:E158–E166.
525. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, et al. 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;8:60–69.
526. Siontis GC, Juni P, Pilgrim T, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:129–140.
527. van der Boon RM, Houthuizen P, Urena M, et al. Trends in the occurrence of new conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:E144–E152.
528. Gonska B, Seeger J, Kessler M, et al. Predictors for permanent pacemaker implantation in patients undergoing transfemoral aortic valve implantation with the Edwards Sapien 3 valve. *Clin Res Cardiol* 2017;106:590–597.
529. Maeno Y, Abramowitz Y, Kawamori H, et al. A highly predictive risk model for pacemaker implantation after TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1139–1147.
530. Giustino G, Van der Boon RM, Molina-Martin de Nicolas J, et al. Impact of permanent pacemaker on mortality after transcatheter aortic valve implantation: the PRAGMATIC (Pooled Rotterdam-Milan-Toulouse in Collaboration) Pacemaker substudy. *EuroIntervention* 2016;12:1185–1193.
531. Hamdan A, Guetta V, Klempfner R, et al. Inverse relationship between membranous septal length and the risk of atrioventricular block in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1218–1228.
532. Ledwoch J, Franke J, Gerckens U, et al. 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:E569–E577.
533. Husser O, Pellegrini C, Kessler T, et al. Predictors of permanent pacemaker implantations and new-onset conduction abnormalities with the SAPIEN 3 balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:244–254.
534. Toggweiler S, Stortecky S, Holy E, et al. 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;9:1269–1276.
535. Urena M, Webb JG, Cheema A, et al. 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;7:128–136.
536. Mouillet G, Lellouche N, Lim P, et al. Patients without prolonged QRS after TAVI with CoreValve device do not experience high-degree atrio-ventricular block. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:882–887.
 537. Rodes-Cabau J, Urena M, Nombela-Franco L, et al. 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;11:1495–1505.
 538. Urena M, Webb JG, Eltchaninoff H, et al. 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;65:437–448.
 539. Auffret V, Puri R, Urena M, et al. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement: current status and future perspectives. *Circulation* 2017;136:1049–1069.
 540. Rogers T, Devraj M, Thomaides A, et al. Utility of invasive electrophysiology studies in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2018;121:1351–1357.
 541. Tovia-Brodie O, Ben-Haim Y, Joffe E, et al. The value of electrophysiologic study in decision-making regarding the need for pacemaker implantation after TAVI. *J Interv Card Electrophysiol* 2017;48:121–130.
 542. Rivard L, Schram G, Asgar A, et al. Electrocardiographic and electrophysiological predictors of atrioventricular block after transcatheter aortic valve replacement. *Heart Rhythm* 2015;12:321–329.
 543. Lilly SM, Deshmukh AJ, Epstein AE, et al. 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;76:2391–2411.
 544. Rodés-Cabau J, Ellenbogen KA, Krahn AD, et al. Management of conduction disturbances associated with transcatheter aortic valve replacement: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1086–1106.
 545. Costa G, Zappulla P, Barbanti M, et al. Pacemaker dependency after transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and long-term outcomes. *EuroIntervention* 2019;15:875–883.
 546. Kaplan RM, Yadlapati A, Cantey EP, et al. Conduction recovery following pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:146–152.
 547. Junquera L, Freitas-Ferraz AB, Padron R, et al. 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;95:982–990.
 548. Auffret V, Webb JG, Eltchaninoff H, et al. Clinical impact of baseline right bundle branch block in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1564–1574.
 549. Jorgensen TH, De Backer O, Gerds TA, et al. Immediate post-procedural 12-lead electrocardiography as predictor of late conduction defects after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1509–1518.
 550. Ream K, Sandhu A, Valle J, et al. Ambulatory rhythm monitoring to detect late high-grade atrioventricular block following transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2538–2547.
 551. Kostopoulou A, Karyofilis P, Livanis E, et al. Permanent pacing after transcatheter aortic valve implantation of a CoreValve prosthesis as determined by electrocardiographic and electrophysiological predictors: a single-centre experience. *Europace* 2016;18:131–137.
 552. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, et al. Transvenous pacing leads and systemic thromboemboli in patients with intracardiac shunts. *Circulation* 2006;113:2391–2397.
 553. Anand N. Chronotropic incompetence in young patients with late postoperative atrial flutter: a case-control study. *Eur Heart J* 2006;27:2069–2073.
 554. Fishberger SB, Wernovsky G, Gentles TL, et al. Factors that influence the development of atrial flutter after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:80–86.
 555. Gillette PC, Shannon C, Garson A, et al. Pacemaker treatment of sick sinus syndrome in children. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1325–1329.
 556. Kay R, Estioko M, Wiener I. Primary sick sinus syndrome as an indication for chronic pacemaker therapy in young adults: incidence, clinical features, and long-term evaluation. *Am Heart J* 1982;103:338–342.
 557. Ragonese P, Drago F, Guccione P, et al. 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;20:29172–923.
 558. Opic P, Yap SC, Van Kranenburg M, et al. Atrial-based pacing has no benefit over ventricular pacing in preventing atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Europace* 2013;15:1757–1762.
 559. Skanes AC, Krahn AD, Yee R, et al.; 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;38:167–172.
 560. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 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.
 561. Kramer CC, Maldonado JR, Olson MD, et al. Safety and efficacy of atrial antitachycardia pacing in congenital heart disease. *Heart Rhythm* 2018;15:543–547.
 562. Stephenson EA, Casavant D, Tuzi J, et al.; ATTEST Investigators. Efficacy of atrial antitachycardia pacing using the Medtronic AT500 pacemaker in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003;92:871–876.
 563. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, et al. 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.
 564. Villain E, Coatsedoat-Chalumeau N, Marijon E, et al. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1682–1687.
 565. Dewey RC, Capeless MA, Levy AM. Use of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify high-risk patients with congenital complete heart block. *N Engl J Med* 1987;316:835–839.
 566. Karpawich PP, Gillette PC, Garson A Jr, et al. Congenital complete atrioventricular block: clinical and electrophysiologic predictors of need for pacemaker insertion. *Am J Cardiol* 1981;48:1098–1102.
 567. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation* 1995;92:442–449.
 568. 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;30:1339–1343.
 569. Breur JM, Udink Ten Cate FE, Kapusta L, et al. Pacemaker therapy in isolated congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1685–1691.
 570. 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;20:181–186.
 571. Gross GJ, Chiu CC, Hamilton RM, et al. Natural history of postoperative heart block in congenital heart disease: implications for pacing intervention. *Heart Rhythm* 2006;3:601–604.

572. Murphy D. Prognosis of complete atrioventricular dissociation in children after open-heart surgery. *Lancet* 1970;295:750–752.
573. Krongrad E. Prognosis for patients with congenital heart disease and postoperative intraventricular conduction defects. *Circulation* 1978;57:867–870.
574. Villain E. Indications for pacing in patients with congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31(Suppl 1):S17–S20.
575. Diller GP, Okonko D, Uebing A, et al. Cardiac resynchronization therapy for adult congenital heart disease patients with a systemic right ventricle: analysis of feasibility and review of early experience. *Europace* 2006;8:267–272.
576. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, et al. 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;34:1448–1458.
577. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 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;35:2733–2779.
578. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:435–441.
579. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a randomized crossover study. *Eur Heart J* 1997;18:1249–1256.
580. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999;99:2927–2933.
581. Slade AK, Sadoul N, Shapiro L, et al. DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: a multicentre clinical experience. *Heart* 1996;75:44–49.
582. Megevand A, Ingles J, Richmond DR, Semsarian C. Long-term follow-up of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy treated with dual-chamber pacing. *Am J Cardiol* 2005;95:991–993.
583. 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;83:903–907.
584. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, et al. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison of objective hemodynamic and exercise end points. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:191–196.
585. Arnold AD, Howard JP, Chiew K, et al. Right ventricular pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: meta-analysis and meta-regression of clinical trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;5:321–333.
586. Chang SM, Nagueh SF, Spencer WH 3rd, Lakkis NM. Complete heart block: determinants and clinical impact in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy undergoing nonsurgical septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:296–300.
587. Lawrenz T, Lieder F, Bartelsmeier M, et al. Predictors of complete heart block after transcatheter ablation of septal hypertrophy: results of a prospective electrophysiological investigation in 172 patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2356–2363.
588. Topilski I, Sherez J, Keren G, Copperman I. Long-term effects of dual-chamber pacing with periodic echocardiographic evaluation of optimal atrioventricular delay in patients with hypertrophic cardiomyopathy >50 years of age. *Am J Cardiol* 2006;97:1769–1775.
589. Cui H, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Conduction abnormalities and long-term mortality following septal myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:645–655.
590. Rogers DP, Marazia S, Chow AW, et al. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodelling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2008;10:507–513.
591. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 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.
592. Cappelli F, Morini S, Pieragnoli P, et al. Cardiac resynchronization therapy for end-stage hypertrophic cardiomyopathy: the need for disease-specific criteria. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:464–466.
593. Killu AM, Park JY, Sara JD, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2018;20:82–88.
594. Gu M, Jin H, Hua W, et al. Clinical outcome of cardiac resynchronization therapy in dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy. *J Geriatr Cardiol* 2017;14:238–244.
595. Fruh A, Siem G, Holmstrom H, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome; atrial pacing combined with b-blocker therapy, a favorable approach in young high-risk patients with long QT syndrome? *Heart Rhythm* 2016;13:2186–2192.
596. Aziz PF, Tanel RE, Zelster IJ, et al. Congenital long QT syndrome and 2:1 atrioventricular block: an optimistic outcome in the current era. *Heart Rhythm* 2010;7:781–785.
597. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, et al.; 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.
598. Arbustini E, Di Toro A, Giuliani L, et al. Cardiac phenotypes in hereditary muscle disorders: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2485–2506.
599. Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Heart Rhythm* 2012;9:1890–1895.
600. Bhakta D, Shen C, Kron J, et al. Pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator use in a US myotonic dystrophy type 1 population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:1369–1375.
601. Wahbi K, Meune C, Porcher R, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA* 2012;307:1292–1301.
602. Lazarus A, Varin J, Babuty D, et al. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1645–1652.
603. Laurent V, Pellieux S, Corcia P, et al. Mortality in myotonic dystrophy patients in the area of prophylactic pacing devices. *Int J Cardiol* 2011;150:54–58.
604. Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008;358:2688–2697.
605. Ha AH, Tarnopolsky MA, Bergstra TG, et al. Predictors of atrio-ventricular conduction disease, long-term outcomes in patients with myotonic dystrophy types I and II. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:1262–1269.
606. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction system disease. *N Engl J Med* 1999;341:1715–1724.
607. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:981–990.
608. Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, et al.; Familial Dilated Cardiomyopathy Registry Research Group. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:771–780.
609. Sanna T. Cardiac features of Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by lamin A/C gene mutations. *Eur Heart J* 2003;24:2227–2236.
610. Haas J, Frese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015;36:1123–1135.

611. Gigli M, Merlo M, Graw SL, et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1480–1490.
612. van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ, et al. 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;83:79–83.
613. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006;354:209–210.
614. Anselme F, Moubarak G, Savoure A, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. *Heart Rhythm* 2013;10:1492–1498.
615. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J* 2018;39:853–860.
616. Becane HM, Bonne G, Varnous S, et al. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1661–1666.
617. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation* 2019;140:293–302.
618. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers: a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:493–500.
619. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, et al. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2299–2307.
620. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1250–1260.
621. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace* 2014;16:563–571.
622. Limongelli G, Tome-Esteban M, Dejthevaporn C, et al. Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease. *Eur J Heart Fail* 2010;12:114–121.
623. Anan R, Nakagawa M, Miyata M, et al. Cardiac involvement in mitochondrial diseases. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation* 1995;91:955–961.
624. Khambatta S, Nguyen DL, Beckman TJ, Wittich CM. Kearns-Sayre syndrome: a case series of 35 adults and children. *Int J Gen Med* 2014;7:325–332.
625. Kabunga P, Lau AK, Phan K, et al. Systematic review of cardiac electrical disease in Kearns-Sayre syndrome and mitochondrial cytopathy. *Int J Cardiol* 2015;181:303–310.
626. Polak PE, Zijlstra F, Roelandt JR. Indications for pacemaker implantation in the Kearns-Sayre syndrome. *Eur Heart J* 1989;10:281–282.
627. Nordenswan HK, Lehtonen J, Ekstrom K, et al. Outcome of cardiac sarcoidosis presenting with high-grade atrioventricular block. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006145.
628. Nery PB, Beanlands RS, Nair GM, et al. Atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis in middle-aged adults. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:875–881.
629. Yoshida Y, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Incidence of cardiac sarcoidosis in Japanese patients with high-degree atrioventricular block. *Am Heart J* 1997;134:382–386.
630. Mankad P, Mitchell B, Birnie D, Kron J. Cardiac sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:152.
631. Sadek MM, Yung D, Birnie DH, et al. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: a systematic review. *Can J Cardiol* 2013;29:1034–1041.
632. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014;11:1305–1323.
633. Schuller JL, Zipse M, Crawford T, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:925–929.
634. Kron J, Sauer W, Schuller J, et al. Efficacy and safety of implantable cardiac defibrillators for treatment of ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *Europace* 2013;15:347–354.
635. Birnie DH, Sauer WH, Judson MA. Consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart* 2016;102:411–414.
636. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165–3241.
637. Tuzcu V, Gul EE, Erdem A, et al. Cardiac interventions in pregnant patients without fluoroscopy. *Pediatr Cardiol* 2015;36:1304–1307.
638. Gudal M, Kervancioglu C, Oral D, et al. Permanent pacemaker implantation in a pregnant woman with the guidance of ECG and two-dimensional echocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10:543–545.
639. Traykov V, Bongiorno MG, Boriani G, et al. 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;21:1270–1279.
640. Klug D, Balde M, Pavin D, et al, People Study Group. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation* 2007;116:1349–1355.
641. Enzler MJ, Berbari E, Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Clin Proc* 2011;86:686–701.
642. Polyzos KA, Konstantelias AA, Falagas ME. Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015;17:767–777.
643. Blomstrom-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, et al. 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;41:2012–2032.
644. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, et al. 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;2:29–34.
645. Madadi S, Kafi M, Kheirikhah J, et al. Postoperative antibiotic prophylaxis in the prevention of cardiac implantable electronic device infection. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:161–165.
646. Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, et al. Prevention of arrhythmia device infection trial: the PADIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3098–3109.
647. Haines DE, Beheiry S, Akar JG, et al. Heart Rhythm Society expert consensus statement on electrophysiology laboratory standards: process, protocols, equipment, personnel, and safety. *Heart Rhythm* 2014;11:e9–e51.
648. Mimos O, Lucet J-C, Kerforne T, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, 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;386:2069–2077.
649. Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KM, et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med* 2010;362:18–26.
650. Essebag V, Verma A, Healey JS, et al.; BRUISE CONTROL Investigators. Clinically significant pocket hematoma increases long-term risk of device infection: BRUISE CONTROL INFECTION Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1300–1308.

651. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al.; BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013;368:2084–2093.
652. Malagu M, Trevisan F, Scalone A, et al. 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;119:1036–1040.
653. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. 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;39:3973–3979.
654. Kutinsky IB, Jarandilla R, Jewett M, Haines DE. Risk of hematoma complications after device implant in the clopidogrel era. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:312–318.
655. Tompkins C, Cheng A, Dalal D, et al. 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;55:2376–2382.
656. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al.; 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;39:213–260.
657. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, et al.; 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;10:38–46.
658. Essebag V, Healey JS, Joza J, et al. 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.
659. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, et al. Pneumothorax in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28 860 Danish patients. *Europace* 2012;14:1132–1138.
660. Liu P, Zhou Y-F, Yang P, et al. Optimized axillary vein technique versus subclavian vein technique in cardiovascular implantable electronic device implantation. *Chin Med J* 2016;129:2647–2651.
661. 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;51:153–160.
662. 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;19:1193–1197.
663. Deharo JC, Bongiorno MG, Rozkovec A, et al. Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper. *Europace* 2012;14:124–134.
664. Migliore F, Zorzi A, Bertaglia E, et al. Incidence, management, and prevention of right ventricular perforation by pacemaker and implantable cardioverter defibrillator leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:1602–1609.
665. Segreti L, Di Cori A, Soldati E, et al. Major predictors of fibrous adhesions in transvenous implantable cardioverter-defibrillator lead extraction. *Heart Rhythm* 2014;11:2196–2201.
666. Behar JM, Bostock J, Zhu Li AP, et al. 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;26:540–546.
667. Forleo GB, Di Biase L, Panattoni G, et al. 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;42:59–66.
668. Jackson KP, Faerestrand S, Philippon F, et al. Performance of a novel active fixation quadripolar left ventricular lead for cardiac resynchronization therapy: Attain Stability Quad Clinical Study results. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:1147–1154.
669. Ziacchi M, Diemberger I, Corzani A, et al. Cardiac resynchronization therapy: a comparison among left ventricular bipolar, quadripolar and active fixation leads. *Sci Rep* 2018;8:13262.
670. Ziacchi M, Giannola G, Lunati M, et al. Bipolar active fixation left ventricular lead or quadripolar passive fixation lead? An Italian multicenter experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2019;20:192–200.
671. 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;14:81–91.
672. Ng ACT, Allman C, Vidaic J, et al. 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;103:1096–1101.
673. Hattori M, Naruse Y, Ogino S, et al. Prognostic impact of lead tip position confirmed via computed tomography in patients with right ventricular septal pacing. *Heart Rhythm* 2019;16:921–927.
674. Domenichini G, Sunthorn H, Fleury E, et al. Pacing of the interventricular septum versus the right ventricular apex: a prospective, randomized study. *Eur J Intern Med* 2012;23:621–627.
675. Mahapatra S, Bybee KA, Bunch TJ, et al. Incidence and predictors of cardiac perforation after permanent pacemaker placement. *Heart Rhythm* 2005;2:907–911.
676. Biffi M, de Zan G, Massaro G, et al. Is ventricular sensing always right, when it is left? *Clin Cardiol* 2018;41:1238–1245.
677. Burri H, Muller H, Kobza R, et al. Right Versus Left Apical transvenous pacing for bradycardia: results of the RIVELA randomized study. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2017;17:171–175.
678. Tanabe K, Kotoda M, Nakashige D, et al. Sudden onset pacemaker-induced diaphragmatic twitching during general anesthesia. *JA Clin Rep* 2019;5:36.
679. Khan AA, Nash A, Ring NJ, Marshall AJ. Right hemidiaphragmatic twitching: a complication of bipolar atrial pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:1732–1733.
680. 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;219:421–427.
681. Zhang L, Jiang H, Wang W, et al. Interatrial septum versus right atrial appendage pacing for prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Herz* 2018;43:438–446.
682. 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.
683. 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;28:1278–1282.
684. Lakshmanadoss U, Nunez B, Kutinsky I, et al. Incidence of pocket infection postcardiac device implantation using

- antibiotic versus saline solution for pocket irrigation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;39:978–984.
685. Mueller TC, Loos M, Haller B, et al. Intra-operative wound irrigation to reduce surgical site infections after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's Arch Surg* 2015;400:167–181.
 686. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, et al.; WRAP-IT Investigators. Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. *N Engl J Med* 2019;380:1895–1905.
 687. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation* 1998;97:1796–1801.
 688. Leyva F, Zegard A, Qiu T, et al. 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.
 689. Henrikson CA, Sohail MR, Acosta H, et al. 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;3:1158–1167.
 690. Ghanbari H, Phard WS, Al-Ameri H, et al. 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;110:1482–1488.
 691. Udo EO, Zuithoff NP, van Hemel NM, et al. Incidence and predictors of short-and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm* 2012;9:728–735.
 692. Koneru JN, Jones PW, Hammill EF, et al. Risk factors and temporal trends of complications associated with transvenous implantable cardiac defibrillator leads. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007691.
 693. Ellenbogen KA, Hellkamp AS, Wilkoff BL, et al. Complications arising after implantation of DDD pacemakers: the MOST experience. *Am J Cardiol* 2003;92:740–741.
 694. Parsonnet V, Bernstein AD, Lindsay B. Pacemaker-implantation complication rates: an analysis of some contributing factors. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:917–921.
 695. Ranasinghe I, Labroschiano C, Horton D, et al. Institutional variation in quality of cardiovascular implantable electronic device implantation: a cohort study. *Ann Intern Med* 2019;171:309–317.
 696. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, et al.; REPLACE Registry Investigators. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation* 2010;122:1553–1561.
 697. Biffi M, Ammendola E, Menardi E, et al. Real-life outcome of implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization defibrillator replacement/upgrade in a contemporary population: observations from the multicentre DECODE registry. *Europace* 2019;21:1527–1536.
 698. Hosseini SM, Moazzami K, Rozen G, et al. Utilization and in-hospital complications of cardiac resynchronization therapy: trends in the United States from 2003 to 2013. *Eur Heart J* 2017;38:2122–2128.
 699. Zeitler EP, Patel D, Hasselblad V, et al. 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;12:1558–1564.
 700. Nowak B, Tasche K, Barnewold L, et al. 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;17:787–793.
 701. van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, et al. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:995–1000.
 702. Wiegand UK, Bode F, Bonnemeier H, et al. Long-term complication rates in ventricular, single lead VDD, and dual chamber pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1961–1969.
 703. Olsen T, Jorgensen OD, Nielsen JC, et al. Incidence of device-related infection in 97 750 patients: clinical data from the complete Danish device-cohort (1982–2018). *Eur Heart J* 2019;40:1862–1869.
 704. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. 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;58:1001–1006.
 705. Rennert-May E, Chew D, Lu S, et al. Epidemiology of cardiac implantable electronic device infections in the United States: a population-based cohort study. *Heart Rhythm* 2020;17:1125–1131.
 706. Ozcan C, Raunso J, Lamberts M, et al. Infective endocarditis and risk of death after cardiac implantable electronic device implantation: a nationwide cohort study. *Europace* 2017;19:1007–1014.
 707. Dai M, Cai C, Vaibhav V, et al. Trends of cardiovascular implantable electronic device infection in 3 decades: a population-based study. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:1071–1080.
 708. Palmisano P, Accogli M, Zaccaria M, et al. Rate, causes, and impact on patient outcome of implantable device complications requiring surgical revision: large population survey from two centres in Italy. *Europace* 2013;15:531–540.
 709. Sohail MR, Henrikson CA, Braid-Forbes MJ, et al. Mortality and cost associated with cardiovascular implantable electronic device infections. *Arch Intern Med* 2011;171:1821–1828.
 710. Cantillon DJ, Dukkupati SR, Ip JH, et al. Comparative study of acute and mid-term complications with leadless and transvenous cardiac pacemakers. *Heart Rhythm* 2018;15:1023–1030.
 711. Chahine J, Baranowski B, Tarakji K, et al. Cardiac venous injuries: procedural profiles and outcomes during left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2020;17:1298–1303.
 712. Seifert M, Schau T, Moeller V, et al. 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;12:961–967.
 713. Biffi M, Moschini C, Bertini M, et al. Phrenic stimulation: a challenge for cardiac resynchronization therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:402–410.
 714. Rijal S, Wolfe J, Rattan R, et al. Lead related complications in quadripolar versus bipolar left ventricular leads. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2017;17:37.
 715. 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.
 716. Wiegand UKH, LeJeune D, Boguschewski F, Bonnemeier H, et al. Pocket hematoma after pacemaker or implantable cardioverter defibrillator surgery: influence of patient morbidity, operation strategy, and perioperative antiplatelet/ anticoagulation therapy. *Chest* 2004;126:1177–1186.
 717. Van De Heyning CM, Elbarasi E, Masiero S, et al. Prospective study of tricuspid regurgitation associated with permanent leads after cardiac rhythm device implantation. *Can J Cardiol* 2019;35:389–395.
 718. Cho MS, Kim J, Lee JB, et al. Incidence and predictors of moderate to severe tricuspid regurgitation after dual-chamber pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:85–92.
 719. Lee RC, Friedman SE, Kono AT, et al. Tricuspid regurgitation following implantation of endocardial leads: incidence and predictors. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:1267–1274.
 720. Link MS, Hellkamp AS, Estes NA 3rd, et al.; 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;43:2066–2071.

721. van Rooden CJ, Molhoek SG, Rosendaal FR, et al. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1258–1262.
722. Da Costa SS, Scalabrini Neto A, Costa R, et al. 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;25:1301–1306.
723. Ascoeta MS, Marijon E, Defaye P, et al.; DAI-PP Investigators. Impact of early complications on outcomes in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention. *Heart Rhythm* 2016;13:1045–1051.
724. Reynolds MR, Cohen DJ, Kugelmass AD, et al. The frequency and incremental cost of major complications among Medicare beneficiaries receiving implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2493–2497.
725. Sridhar AR, Yarlagadda V, Yeruva MR, et al. Impact of haematoma after pacemaker and CRT device implantation on hospitalization costs, length of stay, and mortality: a population-based study. *Europace* 2015;17:1548–1554.
726. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective 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;36:3075–3128.
727. Clementy N, Carion PL, Leotoing L, et al. Infections and associated costs following cardiovascular implantable electronic device implantations: a nationwide cohort study. *Europace* 2018;20:1974–1980.
728. Rattanawong P, Kewcharoen J, Mekraksakit P, et al. Device infections in implantable cardioverter defibrillators versus permanent pacemakers: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:1053–1065.
729. Prutkin JM, Reynolds MR, Bao H, et al. Rates of and factors associated with infection in 200 909 Medicare implantable cardioverter-defibrillator implants: results from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2014;130:1037–1043.
730. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;167:669–675.
731. Chang JD, Manning WJ, Ebrille E, Zimetbaum PJ. Tricuspid valve dysfunction following pacemaker or cardioverter-defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2331–2341.
732. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:405–409.
733. Hoke U, Auger D, Thijssen J, et al. Significant lead-induced tricuspid regurgitation is associated with poor prognosis at long-term follow-up. *Heart* 2014;100:960–968.
734. Mutlak D, Aronson D, Lessick J, et al. Functional tricuspid regurgitation in patients with pulmonary hypertension: is pulmonary artery pressure the only determinant of regurgitation severity? *Chest* 2009;135:115–121.
735. Schleifer JW, Pislaru SV, Lin G, et al. Effect of ventricular pacing lead position on tricuspid regurgitation: a randomized prospective trial. *Heart Rhythm* 2018;15:1009–1016.
736. Cheng Y, Gao H, Tang L, et al. Clinical utility of three-dimensional echocardiography in the evaluation of tricuspid regurgitation induced by implantable device leads. *Echocardiography* 2016;33:1689–1696.
737. Beurskens NEG, Tjong FVY, de Bruin-Bon RHA, et al. Impact of leadless pacemaker therapy on cardiac and atrioventricular valve function through 12 months of follow-up. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007124.
738. Addetia K, Harb SC, Hahn RT, et al. Cardiac implantable electronic device lead-induced tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:622–636.
739. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, et al. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2998–3008.
740. Auricchio A, Gasparini M, Linde C, et al. Sex-related procedural aspects and complications in CRT Survey II: a multicenter European experience in 11,088 patients. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:1048–1058.
741. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q* 1996;74:511–544.
742. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, et al. 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;33:2692–2699.
743. Gallagher C, Elliott AD, Wong CX, et al. Integrated care in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2017;103:1947–1953.
744. Wijtliet E, Tieleman RG, van Gelder IC, et al.; RACE Investigators. Nurse-led vs. usual-care for atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2020;41:634–641.
745. Russo RJ, Costa HS, Silva PD, et al. Assessing the risks associated with MRI in patients with a pacemaker or defibrillator. *N Engl J Med* 2017;376:755–764.
746. Indik JH, Gimbel JR, Abe H, et al. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2017;14:e97–e153.
747. Nazarian S, Hansford R, Rahsepar AA, et al. Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiac devices. *N Engl J Med* 2017;377:2555–2564.
748. Balmer C, Gass M, Dave H, et al. Magnetic resonance imaging of patients with epicardial leads: in vitro evaluation of temperature changes at the lead tip. *J Interv Card Electrophysiol* 2019;56:321–326.
749. Higgins JV, Gard JJ, Sheldon SH, et al. Safety and outcomes of magnetic resonance imaging in patients with abandoned pacemaker and defibrillator leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:1284–1290.
750. Padmanabhan D, Kella DK, Mehta R, et al. Safety of magnetic resonance imaging in patients with legacy pacemakers and defibrillators and abandoned leads. *Heart Rhythm* 2018;15:228–233.
751. Horwood L, Attili A, Luba F, et al. Magnetic resonance imaging in patients with cardiac implanted electronic devices: focus on contraindications to magnetic resonance imaging protocols. *Europace* 2017;19:812–817.
752. Vuorinen AM, Pakarinen S, Jaakkola I, et al. Clinical experience of magnetic resonance imaging in patients with cardiac pacing devices: unrestricted patient population. *Acta Radiol* 2019;60:1414–1421.
753. Pulver AF, Puchalski MD, Bradley DJ, et al. Safety and imaging quality of MRI in pediatric and adult congenital heart disease patients with pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:450–456.
754. Wilkoff BL, Bello D, Taborsky M, et al.; EnRhythm MRI Sure-Scan Pacing System Study Investigators. Magnetic resonance imaging in patients with a pacemaker system designed for the magnetic resonance environment. *Heart Rhythm* 2011;8:65–73.
755. Shenthath J, Milasinovic G, Al Fahig A, et al. MRI scanning in patients with new and existing CapSureFix Novus 5076 pacemaker leads: randomized trial results. *Heart Rhythm* 2015;12:759–765.
756. Gimbel JR, Bello D, Schmitt M, et al. Randomized trial of pacemaker and lead system for safe scanning at 1.5 Tesla. *Heart Rhythm* 2013;10:685–691.
757. Homs R, Mellert F, Luechinger R, et al. Safety and feasibility of magnetic resonance imaging of the brain at 1.5 Tesla in patients with temporary transmucosal pacing leads. *Thorac Cardiovasc Surg* 2019;67:86–91.
758. Zaremba T, Jakobsen AR, Sogaard M, et al. Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:343–356.
759. Harms W, Budach W, Dunst J, et al.; 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;192:199–208.

760. Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, et al. 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;255:175–183.
761. Grant JD, Jensen GL, Tang C, et al. Radiotherapy-induced malfunction in contemporary cardiovascular implantable electronic devices: clinical incidence and predictors. *JAMA Oncol* 2015;1:624–632.
762. Zaremba T, Jakobsch AR, Sogaard M, et al. Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. *Europace* 2016;18:479–491.
763. Hurkmans CW, Kneijens JL, Oei BS, et al.; 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.
764. Gomez DR, Poenisch F, Pinnix CC, et al. Malfunctions of implantable cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence and predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:570–575.
765. Tjong FVY, de Ruijter UW, Beurskens NEG, Knops RE. A comprehensive scoping review on transvenous temporary pacing therapy. *Neth Heart J* 2019;27:462–473.
766. Hynes JK, Holmes DR Jr, Harrison CE. Five-year experience with temporary pacemaker therapy in the coronary care unit. *Mayo Clin Proc* 1983;58:122–126.
767. Ferri LA, Farina A, Lenatti L, et al. Emergent transvenous cardiac pacing using ultrasound guidance: a prospective study versus the standard fluoroscopy-guided procedure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:125–129.
768. Lang R, David D, Klein HO, et al. The use of the balloon-tipped floating catheter in temporary transvenous cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1981;4:491–496.
769. Ferguson JD, Banning AP, Bashir Y. Randomised trial of temporary cardiac pacing with semirigid and balloon-flotation electrode catheters. *Lancet* 1997; 349:18–83.
770. Austin JL, Preis LK, Crampton RS, et al. Analysis of pacemaker malfunction and complications of temporary pacing in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1982;49:301–306.
771. 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;10:564–570.
772. Murphy JJ. Current practice and complications of temporary transvenous cardiac pacing. *BMJ* 1996;312:11–34.
773. Bjornstad CC, Gjertsen E, Thorup F, et al. Temporary cardiac pacemaker treatment in five Norwegian regional hospitals. *Scand Cardiovasc J* 2012;46:137–143.
774. Lopez Ayerbe J, Villuendas Sabate R, Garcia C, et al. [Temporary pacemakers: current use and complications]. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:1045–1052.
775. Ng ACC, Lau JK, Chow V, et al. Outcomes of 4838 patients requiring temporary transvenous cardiac pacing: a statewide cohort study. *Int J Cardiol* 2018;271:98–104.
776. 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;155:749–757.
777. Lever N, Ferguson JD, Bashir Y, Channon KM. Prolonged temporary cardiac pacing using subcutaneous tunnelled active-fixation permanent pacing leads. *Heart* 2003;89:209–210.
778. Rastan AJ, Doll N, Walther T, Mohr FW. Pacemaker dependent patients with device infection – a modified approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:1116–1118.
779. 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;47:1487–1489.
780. Kawata H, Pretorius V, Phan H, et al. Utility and safety of temporary pacing using active fixation leads and externalized re-usable permanent pacemakers after lead extraction. *Europace* 2013;15:1287–1291.
781. Timothy PR, Rodeman BJ. Temporary pacemakers in critically ill patients: assessment and management strategies. *AACN Clin Issues* 2004;15:305–325.
782. Abd Elaziz ME, Allama AM. Temporary epicardial pacing after valve replacement: incidence and predictors. *Heart Surg Forum* 2018;21:E049–E053.
783. Lazarescu C, Mertes PM, Longrois D. [Temporary epicardial pacing following cardiac surgery: practical aspects]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32:592–601.
784. Bektas F, Soyuncu S. The efficacy of transcutaneous cardiac pacing in ED. *Am J Emerg Med* 2016;34:2090–2093.
785. Quast ABE, Beurskens NEG, Ebner A, et al. Feasibility of an entirely extracardiac, minimally invasive, temporary pacing system. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007182.
786. Sherbino J, Verbeek PR, MacDonald RD, et al. Prehospital transcutaneous cardiac pacing for symptomatic bradycardia or bradyasystolic cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation* 2006;70:193–200.
787. 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;114:247–261.
788. Crossley GH, Poole JE, Rozner MA, et al. 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;8:1114–1154.
789. Healey JS, Merchant R, Simpson C, et al.; 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;28:141–151.
790. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, et al.; 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.
791. Schulman PM, Treggiari MM, Yanez ND, et al. Electromagnetic interference with protocolized electrosurgery dispersive electrode positioning in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Anesthesiology* 2019;130:530–540.
792. Gifford J, Larimer K, Thomas C, May P. ICD-ON Registry for perioperative management of CIEDs: most require no change. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:128–134.
793. Heidebuchel H, Panhuyzen-Goedkoop N, Corrado D, et al.; 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;13:475–484.
794. Lampert R. Managing with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *Circulation* 2013;128:1576–1585.
795. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, et al. 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;26:1422–1445.

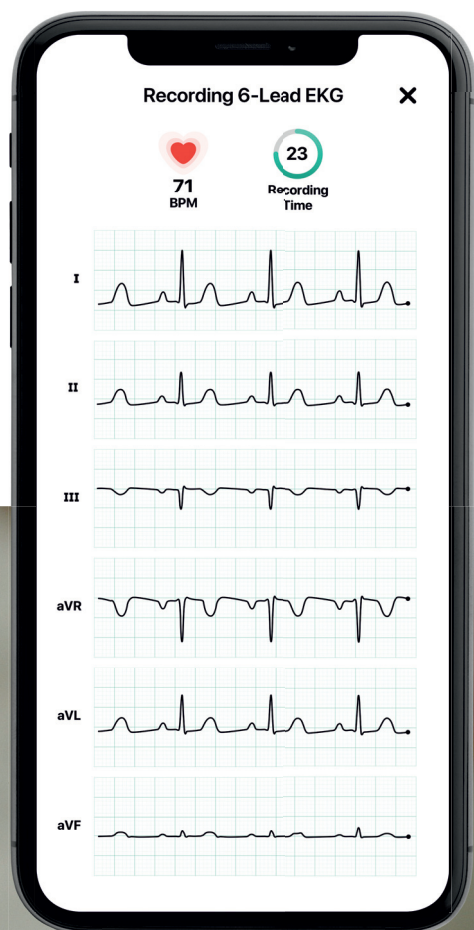
796. Heidbuchel H, Adami PE, Antz M, et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions: Part 1: supraventricular arrhythmias. A position statement of the Section of Sports Cardiology 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* 2021;28:1539–1551.
797. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2020;42:17–96.
798. Lampert R, Olshansky B, Heidbuchel H, et al. Safety of sports for athletes with implantable cardioverter-defibrillators: long-term results of a prospective multinational registry. *Circulation* 2017;135:2310–2312.
799. Heidbuchel H, Arbelo E, D'Ascenzi F, et al. 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;23:147–148.
800. Hauser RG, Hayes DL, Kallinen LM, et al. Clinical experience with pacemaker pulse generators and transvenous leads: an 8-year prospective multicenter study. *Heart Rhythm* 2007;4:154–160.
801. Merchant FM, Tejada T, Patel A, et al. Procedural outcomes and long-term survival associated with lead extraction in patients with abandoned leads. *Heart Rhythm* 2018;15:855–859.
802. Diemberger I, Mazzotti A, Giulia MB, et al. 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;10:551–573.
803. Bongiorno MG, Kennergren C, Butter C, et al.; 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;38:2995–3005.
804. Segreti L, Rinaldi CA, Claridge S, et al.; 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;21:645–654.
805. Parthiban N, Esterman A, Mahajan R, et al. Remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2591–2600.
806. Garcia-Fernandez FJ, Osca Asensi J, Romero R, et al. 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;40:1837–1846.
807. Mabo P, Victor F, Bazin P, et al.; COMPAS Trial Investigators. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). *Eur Heart J* 2012;33:1105–1111.
808. Vogtmann T, Stiller S, Marek A, et al. 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;15:219–226.
809. Nielsen JC, Kautzner J, Casado-Arroyo R, et al. Remote monitoring of cardiac implanted electronic devices: legal requirements and ethical principles—ESC Regulatory Affairs Committee/EHRA joint task force report. *Europace* 2020;22:1742–1758.
810. Perl S, Stiegler P, Rotman B, et al. Socio-economic effects and cost saving potential of remote patient monitoring (SAVEHM trial). *Int J Cardiol* 2013;169:402–407.
811. 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;11:54–61.
812. McCance T, McCormack B, Dewing J. An exploration of person-centredness in practice. *Online J Issues Nurs* 2011;16:1.
813. 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;69:4–15.
814. Ekman I, Swedberg K, Taft C, et al. Person-centered care – ready for prime time. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2011;10:248–251.
815. Kiesler DJ, Auerbach SM. Optimal matches of patient preferences for information, decision-making and interpersonal behavior: evidence, models and interventions. *Patient Educ Couns* 2006;61:319–341.
816. Alston C, Paget L, Halvorson G, et al. Communicating with Patients on Health Care Evidence. Washington, DC: Institute of Medicine of the National Academies; 2012. <http://www.iom.edu/evidence>.
817. 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;32:207–214.
818. 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;44:681–692.
819. Towle A, Godolphin W. Framework for teaching and learning informed shared decision making. *BMJ* 1999;319:766–771.
820. Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. *Patient Educ Couns* 2006;60:301–312.
821. Pitcher D, Soar J, Hogg K, et al. 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.
822. The SHARE Approach. <https://www.ahrq.gov/health-literacy/professional-training/shared-decision/index.html> (25 May 2021).
823. International Patient Decision Aid Standards (IPDAS). IPDAS Collaboration Background Document, ipdas.ohri.ca/IPDAS_Background.pdf (25 May 2021).
824. Stacey D, Legare F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:Cd001431.
825. 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.
826. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, et al. Health literacy interventions and outcomes: an updated systematic review. *Evid Rep Technol Assess (Full Report)* 2011:1–941.
827. 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;18:299–308.
828. 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;2:482–495.
829. Friedman AJ, Cosby R, Boyko S, et al. Effective teaching strategies and methods of delivery for patient education: a systematic review and practice guideline recommendations. *J Cancer Educ* 2011;26:12–21.
830. 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;20:531–542.
831. Elwyn G, Lloyd A, Joseph-Williams N, et al. Option grids: shared decision making made easier. *Patient Educ Couns* 2013;90:207–212.
832. Dwamena F, Holmes-Rovner M, Gauden CM, et al. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:Cd003267.
833. 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;22:456–465.

834. McMillan SS, Kendall E, Sav A, et al. Patient-centered approaches to health care: a systematic review of randomized controlled trials. *Med Care Res Rev* 2013;70:567–596.
835. Ekman I, Wolf A, Olsson LE, et al. Effects of person-centred care in patients with chronic heart failure: the PCCHF study. *Eur Heart J* 2012;33:1112–1119.
836. Ulin K, Olsson LE, Wolf A, Ekman I. Person-centred care – an approach that improves the discharge process. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2016;15:e19–e26.
837. Dudas K, Olsson LE, Wolf A, et al. Uncertainty in illness among patients with chronic heart failure is less in person-centred care than in usual care. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2013;12:521–528.
838. Minchin M, Roland M, Richardson J, et al. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018;379:948–957.
839. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019;381:252–263.
840. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, et al. 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* 2022;8:4–13.
841. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, et al. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:494–495.
842. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al.; 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;42:1289–1367.
843. Wallentin L, Gale CP, Maggioni A, et al. EuroHeart: European unified registries on heart care evaluation and randomized trials. *Eur Heart J* 2019;40:2745–2749.
844. Zhang S, Gaiser S, Kolominsky-Rabas PL. Cardiac implant registries 2006/2016: a systematic review and summary of global experiences. *BMJ Open* 2018;8:e019039.
845. Aktaa S, Abdin A, Arbelo E, et al. 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* 2022;24:165–172.

Tento článek vyšel také jako Táborský M. Doporučené postupy pro kardiostimulaci a srdeční resynchronizační terapii: aktualizace 2021. In: Táborský M, Kautzner J, Linhart A, Hatala R, Gonçalvesová E, Hlívák P (eds.). Kardiologie. XI. Novinky v kardiologii ze sjezdu ESC 2021. Praha: Grada Publishing, 2022:2049–2160.

První a jediné osobní EKG doporučené
pro ambulantní použití při detekci fibrilace síní!

NICE
National Institute for
Health and Care Excellence



6 je lepší než 1

Detekujte fibrilaci síní
dálkově s KardiaMobile 6L,
prvním a jedním
6kanálovým osobním EKG
na světě s CE značkou
a certifikovaným FDA.

S KardiaMobile 6L získáte
nesrovnatelný pohled na aktivitu
srdce Vašeho pacienta
v pouhých 30 sec.
Získávejte medical-grade EKG
záznamy v reálném čase
odesílané přímo k Vám,
bez nutnosti osobního setkání.

AliveCor®

Pro další informace navštivte www.inlab.cz
nebo kontaktujte INLAB Medical s.r.o. na inlab@inlab.cz

 inlab
medical

www.inlab.cz/kardiamobile

cardion

zdravotnická technika



www.cardion.cz

Fyziologie léčby levostrannými mechanickými srdečními podporami s kontinuálním tokem.

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(Physiology of Continuous-flow Left Ventricular Assist Device Therapy.
Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Tomáš Kára^{a,b,c}, Michael Aschermann^d

^a Interní oddělení, Nemocnice Milosrdných bratří, Brno

^b I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^c Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

^d II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

Physiology of Continuous-flow Left Ventricular Assist Device Therapy

Andrew N. Rosenbaum,^{1,2} James F. Antaki,³ Atta Behfar,^{1,2,4}
Mauricio A. Villavicencio,⁵ John Stulak,⁵ and Sudhir S. Kushwaha^{*1,2}

Afiliace autorů:

* Adresa pro korespondenci: Kushwaha.sudhir@mayo.edu

¹ Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

² William J von Liebig Center for Transplantation and Clinical Regeneration, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

³ Meinig School of Biomedical Engineering, Cornell University, Ithaca, New York, USA

⁴ VanCleave Cardiac Regenerative Medicine Program, Center for Regenerative Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

⁵ Department of Cardiovascular Surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

V originální podobě publikováno online, leden 2022

(comprehensivephysiology.com)

DOI: 10.1002/cphy.c210016

Copyright © American Physiological Society.

Překlad textu a jeho publikace v časopise *Cor et Vasa* na základě licence udělené České kardiologické společnosti vydavatelstvím John Wiley and Sons v roce 2022.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 13. 4. 2022

Přijat: 14. 4. 2022

Dostupný online: 14. 4. 2022

ABSTRAKT

Rychle se rozšiřující používání levostranných mechanických srdečních podpor s kontinuálním tokem (continuous-flow left ventricular assist devices, CF-LVAD) pro léčbu terminálních stadií srdečního selhání vyžaduje dobrou znalost fyziologických interakcí těchto přístrojů s nativní cirkulací. Současná generace srdečních podpor používá převážně rotory s centrifugálním (odstředivým) tokem a v menší míře i rotory s axiálním tokem, přičemž charakteristiky kontinuálního toku, generovaného těmito dvěma typy rotorů/podpor, se liší. Průtok srdeční podporou může být měněn s ohledem na hodnoty preloadu a afterloadu, podobně jako je tomu u nativního srdce. Hemodynamický účinek plynoucí ze změn nastavení srdeční podpory lze predikovat pomocí grafů, hodnotících vzájemnou závislost tlakového gradientu a průtoku (tzv. H/Q křivky), nebo pomocí cirkulačních smyček, vycházejících ze stejných parametrů. Onemocnění srdečních chlopní, zejména aortální regurgitace, mohou významně ovlivnit účinnost mechanické podpory cirkulace pomocí CF-LVAD. V porovnání s onemocněním chlopní má atrioventrikulární a interventrikulární synchronizace méně jistý význam. I když příznivé účinky léčby pomocí srdečních podpor jsou typicky pozorovány zejména v důsledku zlepšení distální perfuze, efekt léčby CF-LVAD na odtížení levé komory a levé síně, zlepšení sekundární plicní hypertenze, avšak i negativní dopady terapie CF-LVAD na plnění a funkce pravé komory v důsledku zatížení pravostranné cirkulace a také septální interakce mohou ztěžovat optimalizaci nastavení přístrojů CF-LVAD. Navíc nedostatek pulsatilní energie (tj. *nedostatek pulsatility* – pozn. překladatele) vznikající v důsledku terapie CF-LVAD má fyziologické důsledky pro činnost cílových orgánů a může být zodpovědný za řadu nežádoucích účinků. Rheologické účinky čerpadel, zejména expozice smykovému napětí, mají za následek aktivaci krevních destiček a hemolýzu, což může způsobit jak trombotické, tak i krvácivé komplikace. Vývoj nových řešení pro neobvyklé interakce mezi těmito přístroji a nativní cirkulací usnadní hemodynamickou podporu a zároveň zmírní nežádoucí účinky. © 2022 American Physiological Society. *Compr Physiol* 12: 2731-2767, 2022.

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D., I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc, e-mail: kara.tomas@mayo.edu

DOI: 10.33678/cor.2022.040

DIDAKTICKÝ SOUHRN

Klíčové edukační body

- Současné paradigma pro mechanickou podporu krevního oběhu používá kontinuální tok, zejména centrifugální (odstředivé) rotory. Na této koncepci je založen design současných přístrojů pro léčbu pomocí dlouhodobých levostranných mechanických srdečních podpor.
- Grafy, jež hodnotí vzájemnou závislost tlakového gradientu a průtoku (tzv. H/Q křivky), nebo cirkulační smyčky, jež vycházejí ze stejných parametrů, umožňují popsat fyziologické důsledky (změn) preloadu a afterloadu, neboť na obou těchto parametrech závisí průtok srdeční podporou, a tím i objem krve, který dodává srdeční podpora do cirkulace.
- Zatímco hlavním účelem terapie CF-LVAD je poskytnout zesílený srdeční výdej a také snížit nežádoucí hypertenzi v levé síni, účinky léčby CF-LVAD na pravou komoru jsou mnohostranné. Proto je pečlivá analýza důsledků změn nastavení rychlosti otáček nesmírně důležitá, aby bylo dosaženo optimální biventrikulární hemodynamiky.
- Fyziologické konsekvence snížené pulsatility nejsou ještě zcela pochopeny. Snížená pulsilita má však za následek dysfunkci orgánů, a tento negativní účinek je minimálně zčásti zprostředkován abnormální funkcí endotelu.
- Kombinace aktivity krevních destiček, hemolýzy, získané von Willebrandovy choroby a antitrombotické léčby často vede k dysregulaci v oblasti hemostázy a koagulace.
- Přístroje nové generace by měly používat vylepšené fyziologické modely řízení, aby se poskytovaná podpora více blížila nativní cirkulaci.

Úvod

Narůstající zatížení srdečním selháním ve Spojených státech s odhadovanou prevalencí 6,5 milionu pacientů (2,5 %) v populaci starší 55 let⁷ způsobuje významný vzestup morbidity, mortality a finanční zátěže pro zdravotnický systém. Mezi pacienty se srdečním selháním 0,2 % pacientů nakonec dospěje do vysoce pokročilého stadia srdečního selhání, které odpovídá stadiu D dle klasifikace American Heart Association.¹⁴ Tato kohorta s odhadovaným pětiletým přežitím 20 % často vyžaduje zvažení vysoce specializovaných a moderních metod léčby srdečního selhání, jmenovitě srdeční transplantace nebo implantace dlouhodobé levostranné mechanické srdeční podpory (left ventricular assist device, LVAD). I když je srdeční transplantace spojena s vynikajícími výsledky – medián přežití je v současnosti více než 12 let – v důsledku stabilního (*limitovaného – pozn. překl.*) počtu dárců posledních 30 let zůstává celkový roční počet transplantací provedených v celosvětovém měřítku na hodnotě 4 500–5 000.¹⁸⁸

V období posledních 15 let došlo k významnému vzestupu využití dlouhodobých mechanických srdečních podpor (mechanical circulatory support, MCS) v léčbě pokročilých forem srdečního selhání, který byl umocněn významnými technologickými pokroky a také zlepšeným klinickým managementem. Novější data získaná díky rozsáhlé mezinárodní spolupráci, jež umožňuje spojit a sdílet zkušenosti v této oblasti – registr INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) – svědčí o tom, že v implantačních centrech, která spolupracují na registru (nyní 181 center), bylo dosud implantováno více než 19 000 dlouhodobých levostranných mechanických srdečních podpor s kontinuálním tokem (continuous-flow left ventricular assist devices, CF-LVAD), s prokazatelným postupným jasným zlepšováním výsledků.^{192–195,203} Stejná pozorování vycházejí i z Evropského registru pro pacienty s mechanickou srdeční podporou (European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support, EUROMACS) s mediánem přežití déle než tři roky. Jelikož fyziologie kontinuálního toku rotačních pump je zásadně odlišná od fyziologie nativního srdce, precizní pochopení chování CF-LVAD *in situ* je nezbytné pro správný management léčby pomocí podpor. Navíc změny v oblasti preloadu a afterloadu nativního srdce ovlivňují jak jeho funkci, tak i schopnost zotavení, a proto komplexní interakce mezi LVAD a nativním srdcem tak i nadále zůstávají důležitou oblastí výzkumu.

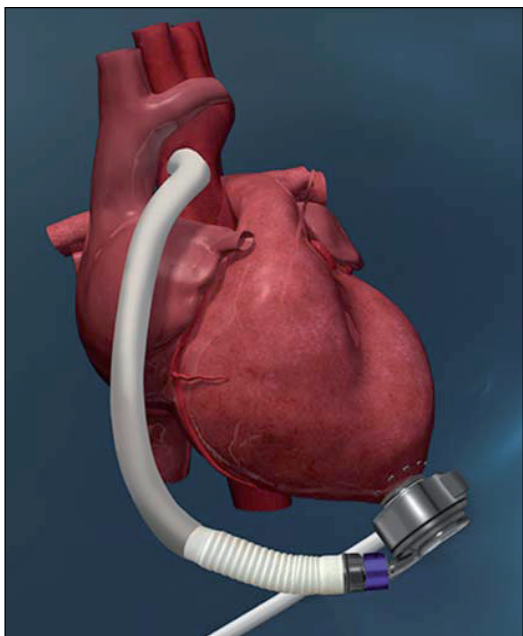
V tomto článku budeme usilovat o popis stěžejních pilířů koncepce MCS, jmenovitě dlouhodobých levostranných mechanických srdečních podpor. Článek je přitom především zaměřen na dlouhodobé levostranné mechanické srdeční podpory s *kontinuálním tokem*, které v současné době téměř zcela nahradily pulsatilní systémy i tzv. volume-displacement srdeční podpory, a to v důsledku delší životnosti čerpadel i lepších klinických výsledků.^{202,337} Souhrnně řečeno, v tomto článku popíšeme základní principy konstrukce technologií CF-LVAD, klíčové aspekty fyziologie MCS a jejich interakce s nativním krevním oběhem a funkcemi orgánů.

Principy konstrukce srdečních podpor

Design čerpadel a kanyl

Všechny podpory s kontinuálním tokem sdílejí některé základní společné konstrukční prvky. Pokud jsou konfigurovány pro podporu levé komory (LK), přístroj slouží jako bypass z levé komory do aorty (Ao), a to díky inline čerpadlu produkujícímu mechanickou práci, která urychluje tok krve do aorty. Tímto způsobem LVAD přímo odlehčuje/vyprazdňuje (unloads) levou komoru, a selhávajícímu srdci tak poskytuje zvýšený efektivní srdeční výdej (*vysvětlivka: termín unload v sobě spojuje termíny odlehčení LK, snížení náplně LK atd. Pro zjednodušení a vzhledem k analogiím s obecně užívanými termíny: – preload – předtížení a afterload – dotížení, jsme pro překlád slova unload použili v dalších částech textu termín odtížení – pozn. překl.*). Každé čerpadlo má vtokovou kanylu nebo port, které jsou umístěny/vloženy do hrotu levé komory a směřují směrem k levé síni (obr. 1). Vlastní tělo přístroje obsahuje lopatkový rotor, který je poháněn elektrickým motorem – a právě v oblasti pohonu existují největší rozdíly mezi jednotlivými přístroji používanými v současnosti. Čerpadlo je napojeno na výtokovou kanylu, která je vyrobena z graftu impregnovaného želatinou a má průměr 1,0–1,4 cm. Výtoková kanyla se charakteristicky napojuje formou anastomózy na distální část ascendentní aorty. Tento chirurgický zákrok se typicky uskutečňuje cestou mediální sternotomie a za použití mimotělního oběhu, i když jsou stále častěji využívány i alternativní metody implantace.²³⁸

Každý přístroj CF-LVAD má elektrický kabel (driveline), což je soustava menších izolovaných kabelů, jež přenáší energii a diagnostické informace k vlastnímu čerpadlu



Obr. 1 – Standardní konfigurace LVAD. Standardní konfigurace dlouhodobé levostranné mechanické srdeční podpory s kontinuálním tokem (CF-LVAD) s kanylací v oblasti srdečního hrotu levé komory, s pouzdrům rotoru uvnitř perikardu a výtokovou kanylou vycházející z pouzdra rotoru do oblasti pravé laterální ascendentní aorty. Zobrazen model HeartMate III. Přetištěno se souhlasem poskytnutým Abbott Laboratories.

(Bližší vysvětlení obrázku 1 je v textu – pozn. překl.).

a od vlastního čerpadla (které je implantováno v těle pacienta) k externí řídicí jednotce a od externí řídicí jednotky (controller) (tj. tyto kabely rovněž přivádějí informace od řídicí jednotky směrem k vlastnímu čerpadlu – pozn. překl.). Externí řídicí jednotka poskytuje informace pacientům a také odborníkům, kteří se o pacienta starají, a to včetně informací o aktuálním nastavení a alarmech pro špatnou funkci. Externí řídicí jednotka je připojena pomocí další soustavy menších izolovaných kabelů ke dvěma sadám externích baterií umístěných v pouzdře, které poskytují potřebnou energii jak řídicí jednotce, tak i rotačnímu čerpadlu. A konečně externí řídicí jednotka poskytuje (po příslušném připojení – pozn. překl.) informace tzv. systémovému monitoru, což je přístroj, který je lokalizován ve zdravotnickém zařízení (tj. není umístěn na těle pacienta – pozn. překl.) a pomocí kterého lze zjistit aktuální nastavení přístroje, vyhodnotit alarmy a také podle potřeby provést změny nastavení, což usnadňuje řešení případných potíží.

První verze přístrojů s kontinuálním typem toku využívala rotory s axiálním typem toku, které byly závislé na mechanickém otáčení ložisek uložených na obou koncích rotoru. Tato mechanická radiální ložiska jsou zkonstruována z rubínu u přístrojů typu HeartMate II (HMII, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) a jsou lubrikovány krví.³⁰⁴ Bohužel z vlastní podstaty mechanického kontaktu a tvorby tepla design těchto ložisek má tendenci k ukládání trombu/fibrinu a k mechanickému selhání v důsledku vysoké hydraulické zátěže, přičemž obojí může potenciálně způsobit selhání čerpadla.²⁵² Tento přístroj obecně pracuje s rychlostmi otáček, které se pohybují mezi 8 800–11 000 za minutu.

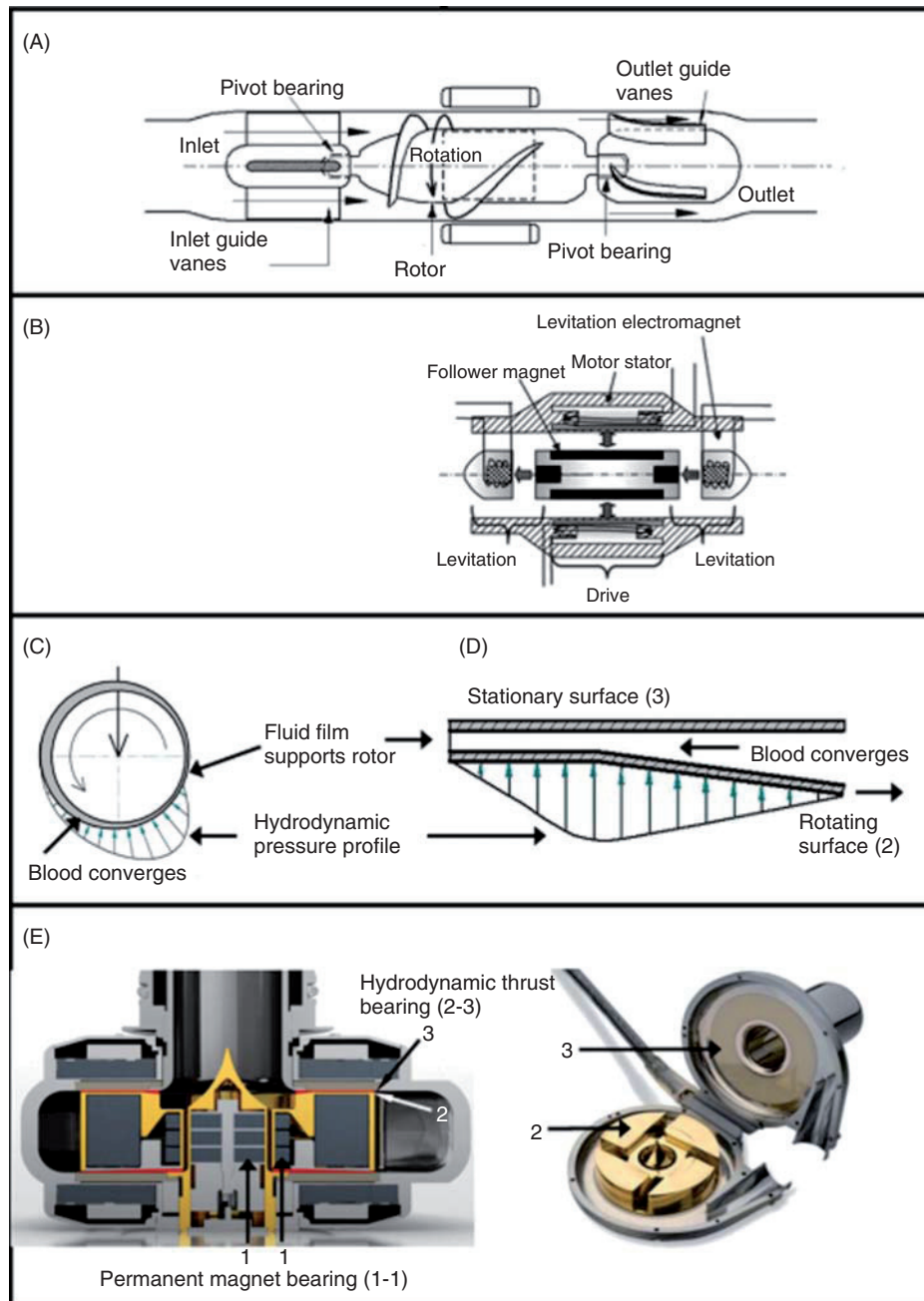
Součástí další generace CF-LVAD bylo uvedení HeartWare HVAD (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN), což je menší typ srdeční podpory, která může být umístěna uvnitř perikardu. Tato podpora se lišila od HMII v tom, že používala rotor s centrifugálním tokem namísto axiálního rotoru. Tento typ podpory s centrifugálním typem toku využívá ložisko s hydrodynamickým interface, které je lubrikováno krví, čímž se vyhýbá použití jakéhokoli mechanického ložiska, a to díky částečně magneticky levitovanému vnitřnímu rotoru a hydrodynamickému axiálnímu (tlačnému) ložisku.²¹⁶

Zatímco permanentní magnety stabilizují rotor v ochranném pouzdře ve stacionární poloze v radiálním směru, kódní tvar rotoru poskytuje vztlak v axiálním směru, když se rotor otáčí.²⁵² Výsledkem toho je, že přímé interakce mezi krví a titanovou slitinou (ze které je komplex rotoru HVAD vyroben – pozn. překl.) (která byla vyvinuta ve složení Ti-6Al-4V s nitridem titanitým a oxidem hlinitým) se vyskytují pouze mezi pouzdrům a otáčejícím se rotorem, a lokalizované hydrodynamické síly proto nepůsobí tak významně na kritické komponenty, což potenciálně snižuje riziko selhání přístroje.²⁵² Schematické znázornění těchto ložisek ve vztahu k axiálnímu průtoku podporou je znázorněno na obrázku 2. Typická rychlost otáček pro tento typ podpory je 2 400–3 200 otáček/min. Avšak v červnu 2021 Medtronic oznámil ukončení distribuce tohoto typu srdeční podpory, a to v důsledku intermitentního selhávání schopnosti HVAD ihned se restartovat, pokud dojde k zastavení čerpadla, což může potenciálně vést k úmrtí, a dále v důsledku vyšší četnosti neurologických nežádoucích příhod a vyšší mortality u této podpory, ve srovnání s novějšími typy srdečních podpor.²⁹⁹

Nejnovější typ srdeční podpory na trhu – HeartMate III (HM3), který je rovněž vyráběn v Abbott Laboratories, je plně magneticky levitovaná podpora s centrifugálním typem toku, která se celkově svojí konfigurací velmi podobá systému HVAD a je pouze o něco větší. Je však důležité, že díky kombinaci permanentních magnetů a účinné elektromagnetiky (elektromagnetika se používá pro generaci rotačních sil a radiální levitaci) tento typ podpory není odkázán na rozhraní (interface) podpora – krev pro funkci ložiska a následkem toho tato podpora prokázala významně snížené riziko selhání přístroje.³⁷¹ Tento typ podpory pracuje v rozmezí rychlostí 4 700–6 200 otáček/min. Tyto dvě posledně jmenované podpory mají velmi podobnou hemodynamickou charakteristiku, která je však odlišná od podpory HMII, protože disponují rotorem s centrifugálním tokem (HMII používá rotor s axiálním typem toku, proto má jinou hemodynamiku než HVAD a HM3 – pozn. překl.).

Variabilita rychlosti otáček

Protože podpory CF-LVAD ze své podstaty generují kontinuální typ toku, jejich výdej je signifikantně jiný než u nativního srdce. Jak systém HVAD, tak i systém HM3 však v sobě mají zahrnutý počítačem řízené mechanismy, které mohou dočasně měnit rychlost otáček. Systém HVAD má zabudován algoritmus označovaný jako „cyklus lavare“ (což by bylo možné volně přeložit jako „cyklus vymývání“ – z latinského slova lavare = umýt/vymýt – pozn. překl.). Během těchto cyklických oscilací je rychlost otáček čerpadla nejprve snížena o 200 otáček/min, a to na dobu 2 s; následně je rychlost zvýšena o 400 nebo 200 otáček nad základní rychlost (základní rychlost =



Obr. 2 – Typy ložisek používané v současných typech levostranných mechanických srdečních podpor s kontinuálním tokem. (A) Mechanické otočné ložisko, (B) elektromagnetické ložisko, (C) hydrodynamické radiální ložisko, (D) hydrodynamické axiální ložisko a (E) kombinace ložiska s permanentním magnetem a hydrodynamickým tahem (vztlakem). Přetištěno z the Journal of Heart and Lung Transplantation, 32, Moazami N, Fukamachi K, Kobayashi M, Smedira NG, Hoercher KJ, Massiello A, Lee S, Horvath DJ, Starling RC, Axial and centrifugal continuous-flow rotary pumps: A translation from pump mechanics to clinical practice, 1–11. © 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation, se souhlasem poskytnutým Elsevier.²⁵²

<https://www.sciencedirect.com/journal/the-journal-of-heart-and-lung-transplantation>
(Bližší vysvětlení obrázku 2 je v textu – pozn. překl.).

rychlost otáček čerpadla, která je nastavena ošetřujícím lékařem pro dlouhodobou léčbu – pozn. překl.), a to na dobu 1 s, a tento cyklus se opakuje jedenkrát za minutu. Cílem tohoto algoritmu je přechodně změnit vzorce krevního toku za účelem snížit riziko stázy krve v dutině srdeční komory a v přístroji a takto snížit riziko vytvoření trombu. Mechanismus snížení trombotického rizika spočívá v tom, že perioda zpomalení způsobuje vzestup

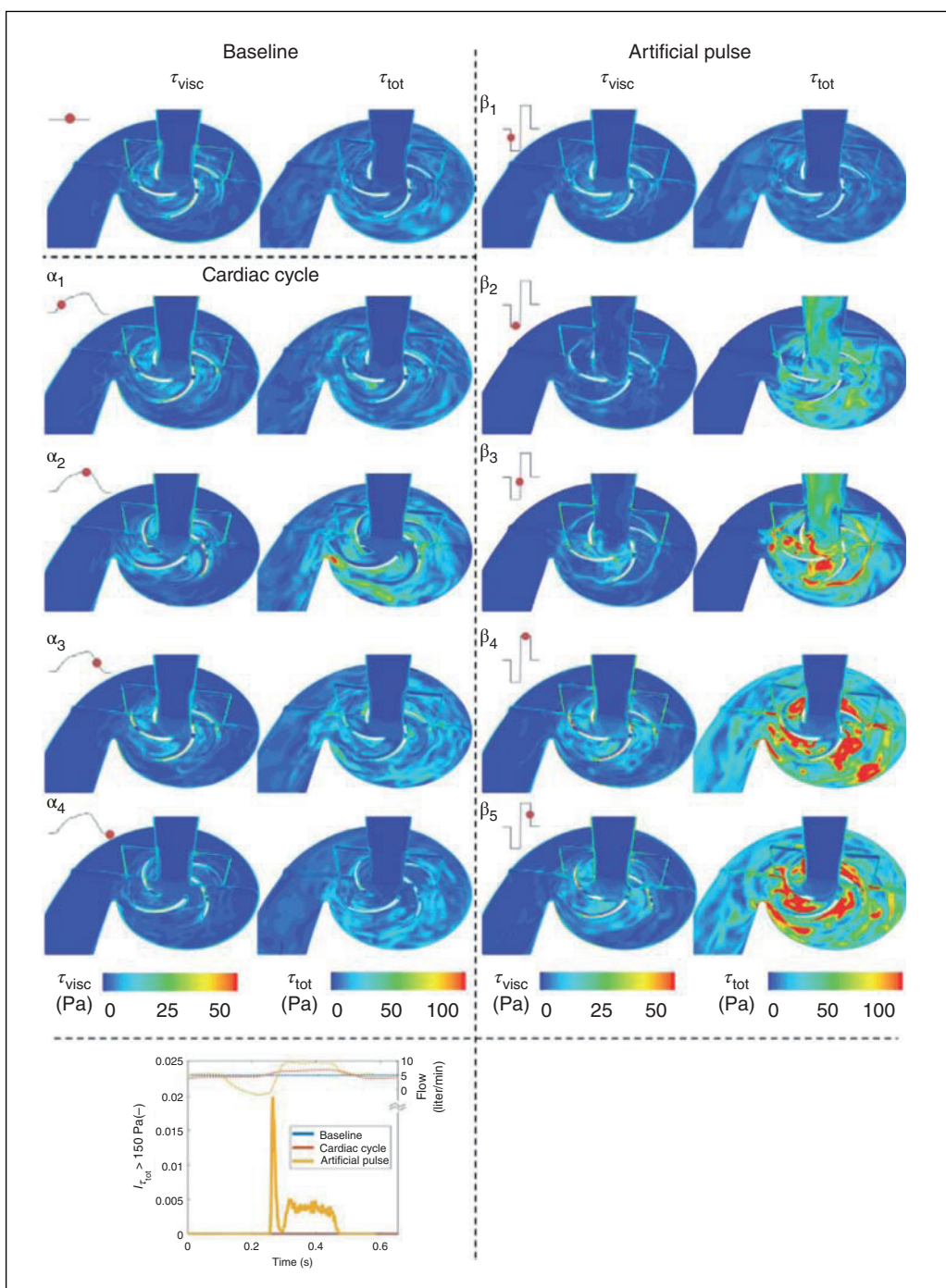
preloadu levé komory, což změní charakteristiku krevního průtoku.³¹⁵ Při vyšší rychlosti otáček, nežli odpovídá základnímu nastavení, dojde k většímu vyprázdnění levé komory a vyšší tlaky krevního toku eliminují stázu, která se může vyskytnout. Existují některá data, která podporují účinnost tohoto algoritmu,³⁹⁹ avšak výsledky byly smíšené.³⁴² Právě probíhající klinická studie může pomoci vyřešit tuto otázku (NCT04199793).

Systém HM3 má zabudován algoritmus, který se nazývá „artifciální puls“ (artificial pulse). Amplituda, a také perioda variace rychlosti otáček je jiná než u „cyklu lavare“, neboť rychlost otáček čerpadla nejprve rychle klesne o 2 000 otáček/min, a to na 150 ms, a poté vzroste o 2 000 otáček/min nad základní nastavení, a to na dobu dalších 200 ms. Tento cyklus se opakuje každé 2 s. Předpokládá se, že zabudování širších cest pro průchodnost krve a „artifciálního pulsu“ přispívá k pozorovanému snížení rizika trombózy u HM3 ve srovnání s předchozími typy pod-

por.^{371,391} Je však nutné uvést, že ani „cyklus lavare“, ani „artifciální puls“ není jakkoli synchronizován s nativním srdečním cyklem.

Metody vyhodnocování hemodynamiky

K pochopení fyziologie systémů CF-LVAD se používá celá řada metod z jejich výzkumné a vývojové fáze, aby bylo možné optimalizovat funkce podpor a také získat hlubo-



Obr. 3 – Počítačové modelování dynamiky tekutin srdeční podpory typu HeartMate III. Přetištěno se souhlasem poskytnutým John Wiley and Sons/Wiegmann L, et al., 2019. © 2019 International Center for Artificial Organs and Transplantation and Wiley Periodicals, Inc.³⁹¹ (Bližší vysvětlení obrázku 3 je v textu – pozn. překl.).

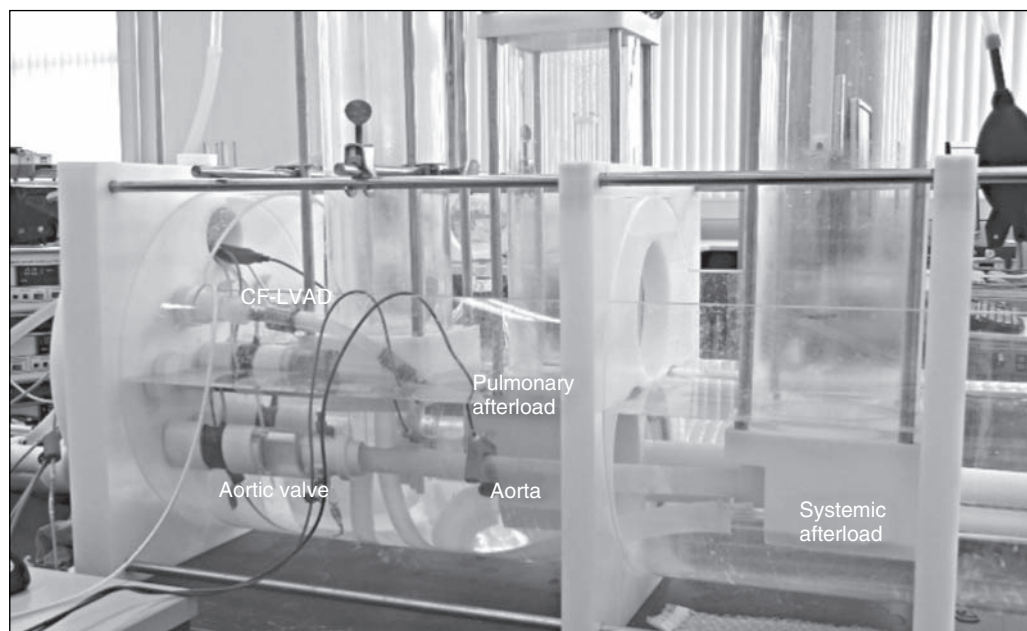
ké fyziologické poznatky *in situ*. Budou popsány nejčastěji používané metody, včetně počítačové dynamiky tekutin (computational fluid dynamics, CFD), testování v cirkulačních simulátorech s cílem napodobit krevní oběh *in vivo*, animální studie k extrapolaci důležitých fyziologických poznatků týkajících se lidského krevního oběhu a také humánní zobrazovací metody a srdeční katetrizace.

CFD označuje počítačovou simulaci charakteristik vnitřního toku srdeční podporou. Používá se k hodnocení účinnosti čerpadla během měnících se podmínek zatížení a podmínek způsobujících abnormální zatížení srdeční podpory.^{101,216} CFD poskytuje účinnou platformu pro rychlé napodobení široké škály fyziologických podmínek, jako je efekt již výše uvedených algoritmů pro variabilitu rychlosti otáček, což je znázorněno na obrázku 3.^{391,399} Navíc dobře zkonstruované modely CFD jsou schopné chápat složitou hemorheologickou patofyziologii, kterou nelze snadno replikovat v cirkulačních simulátorech, a je ne snadná i v podmínkách *in vivo*, jako jsou jemné septální interakce,³¹⁸ jež upozorňují na možné zlepšení interakcí mezi LVAD a nativním srdcem,^{341,344} nebo účinek LVAD na smykové napětí (shear stress) v krvi a další.⁵⁶

Laboratorní simulátory cirkulace (benchtop mock circulatory loops) jsou používány na kompletní simulaci systému krevního oběhu, přičemž používají komory a potrubí za účelem napodobení srdečních komor, pasivních rezervoárů a cév. Jeden z příkladů je znázorněn na obrázku 4. Kontrakce komor mohou být řízeny pomocí mechanických čerpadel nebo pístů; okruhy potrubí často používají hadice z polyvinylchloridu medicijního typu nebo silikonu.²⁴⁷ Mechanické srdeční podpory jsou potom umístěny na příslušné komory tak, aby jejich interakce

s oběhovým systémem mohly být dynamicky simulovány, což umožňuje provádět v reálném čase měření esenciálních tlaků a frekvence/intenzity průtoku za použití vysoce přesných manometrů a tzv. transit-time ultrazvukových sond, jež měří průtok.²⁴⁸ Fyziologie chlopní může být rovněž reprodukována s použitím těchto laboratorních simulátorů.³⁵⁴ Tyto laboratorní simulátory typicky používají tekutiny, které jsou analogem krve, jako je glycerol, což umožňuje napodobit viskozitu krve.^{274,391} Další výhodou simulátorů krevního oběhu je, že na jakékoli místo cirkulačního okruhu mohou být umístěny vysoce přesné přístroje, a to včetně lokací, které by nebylo možné použít *in vivo*. Navíc velká šíře fyziologické variability a patologie může být navozena mnohem snadněji než u *in vivo* modelů.^{49,165} Další pokročilé techniky modelování obsahují například simulaci reflexu baroreceptorů a vyspělé algoritmy pro napodobování cévního odporu.¹⁷⁰

Řada zvířecích druhů byla využita pro fyziologická vyšetření/vyhodnocení podpory krevního oběhu pomocí CF-LVAD. Porcínní modely,^{220,278,293} modely používající kozy,^{16,191,365} bovinní modely³³ a modely používající psy¹⁷⁶ – tyto všechny modely byly využity na pochopení fyziologických odpovědí na změny parametrů srdečních podpor, což může vést k jejich dalšímu zlepšování v budoucnosti, včetně optimalizace rychlosti otáček čerpadla,^{16,278,365} zlepšení/zesílení pulsatility toku při terapii CF-LVAD,^{33,220} zlepšení extrapolace hemodynamiky z údajů poskytovaných čerpadlem²⁹³ nebo pochopení odpovědí myokardu na odtížení.^{176,191} Experimentální animální modely mohou poskytnout hluboké poznatky, které nelze snadno získat z humánních studií, a to díky schopnosti používat složité invazivní přístroje při pokusech modelovat vlastnosti/



Obr. 4 – Příklad zapojení simulátoru krevního oběhu se systémem levostranné mechanické srdeční podpory s kontinuálním tokem (CF-LVAD) *in situ*. Přetištěno pod licencí Creative Commons CC BY 4.0, z publikace Bozkurt S, et al., 2016.⁴⁹

Další vysvětlivky: aortic valve – aortální chlopně; aorta – aorta; pulmonary afterload – plicní afterload (tj. afterload tvořený plicním řečištěm); systemic afterload – systémový afterload (tj. afterload tvořený systémovým řečištěm).

(Bližší vysvětlení obrázku 4 je v textu – pozn. překl.).

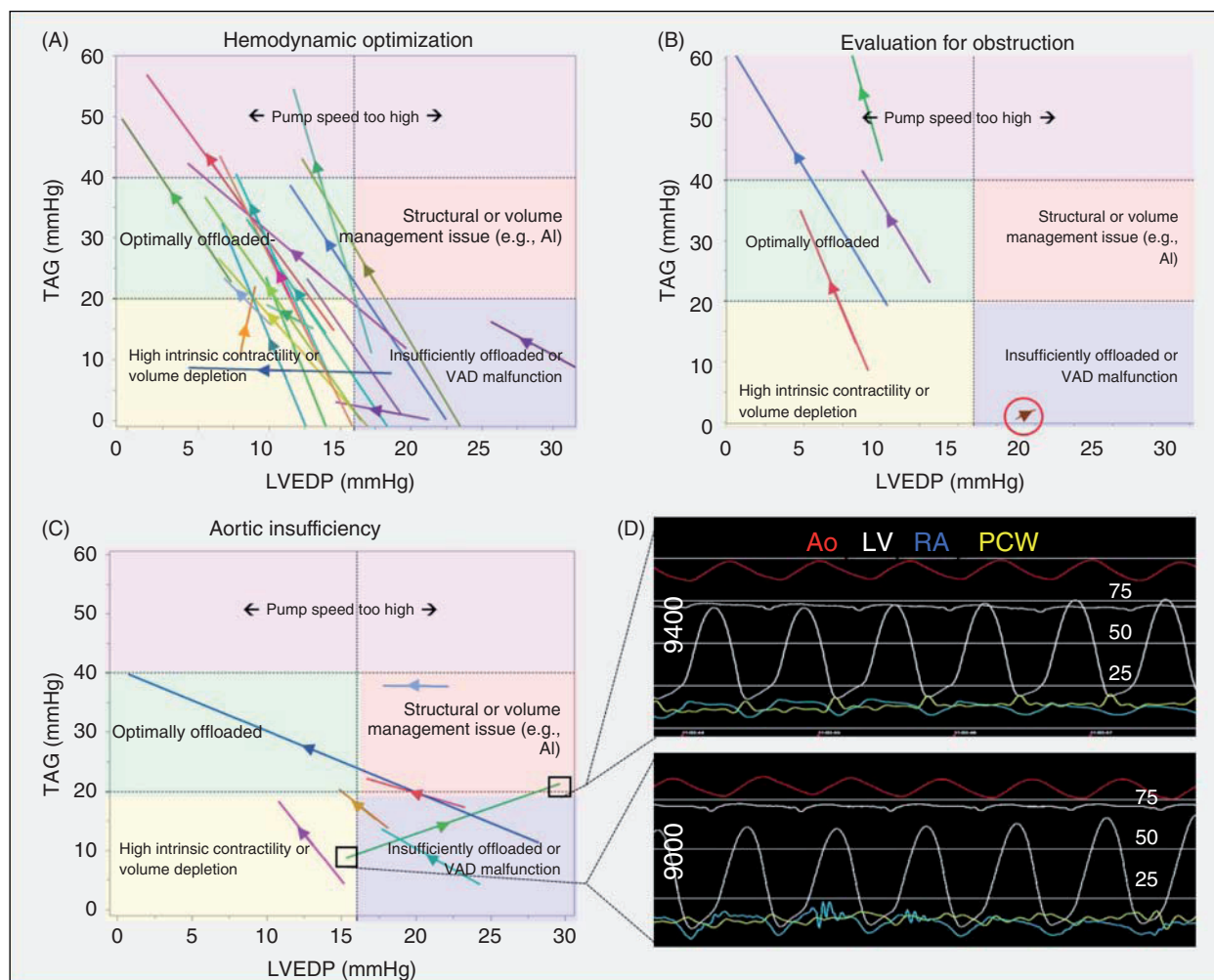
chování terminálních stadií kardiomyopatie. Experimenty mohou být prováděny *in vivo* nebo *ex vivo*.²⁹³ Ve srovnání se simulátory cirkulace fyziologické veličiny včetně podajnosti komor, pasivní a aktivní cévní impedance a neurohumorální odpovědi jsou u animálních modelů skutečné/přirozené, a proto mohou poskytnout lepší odhad hodnot, které by byly získány u člověka.

Konečně u člověka se vyhodnocování může uskutečňovat prostřednictvím pokročilých zobrazovacích metod, nejčastěji echokardiografie, nebo může být provedeno nejvíce přímou cestou – srdeční katetrizací. Byla publikována celá řada studií s neinvazivními metodami pro odhad hemodynamiky nebo pochopení intrakardiálních fyziologických odpovědí na podporu poskytovanou CF-LVAD, aby bylo možné vytvořit doporučení pro správný management srdečních podpor.^{100,127,181} Je důležité, že jedním z největších pokroků v oblasti neinvazivního zobrazování/vyšetřování u pacientů s CF-LVAD podporou bylo vytvoření tzv. ramp testu, což je série postupně se zvyšujících rychlostí otáček čerpadla, jež umožňuje získat hluboké poznatky o optimální rychlosti otáček a patologických odpovědích.³⁷³

I když echokardiografie zůstává základním pilířem pro hodnocení fyziologie a patofyziologie, a to zejména při průběžném sledování, existují i její limity.^{106,345} Například úspěšnost neinvazivního zobrazování není uniformní¹⁷⁵ a nelineární odpovědi na ramp test ztížily jeho použití u srdečních podpor s centrifugálním tokem.³⁷²

Proto byla prozkoumána invazivní hemodynamika jako možnost pro hodnocení fyziologie a patofyziologie u pacientů podporovaných terapií CF-LVAD. Studie invazivní hemodynamiky zásadním způsobem přispěly k pochopení interventrikulárních interakcí v důsledku odtížení levé komory.³⁷⁴

Obecně se invazivní hemodynamika získává pomocí pravostranné srdeční katetrizace, která – prostřednictvím tekutinou vyplněného katétru – umožňuje přímé měření jednotlivých krevních tlaků v dutinách pravé síně (PS), pravé komory (PK), plicní arterie – plicnice (PA) a tlaku v levé síni (LS) – a to nepřímo pomocí měření tlaku v zaklínění v povodí arteria pulmonalis (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP). V kombinaci s měřením srdečního výdeje, získaného pomocí termodiluční metody, nebo



Obr. 5 – Vzorové příklady vyšetření hemodynamiky při levostranné srdeční katetrizaci. (A) Vztah mezi transaortálním gradientem (TAG) a end-diastolickým tlakem levé komory (LVEDP) u pacienta vyšetřovaného pro optimalizaci hemodynamiky. (B) Stejný vztah u pacienta vyšetřovaného pro obstrukci srdeční podpory. (C) Stejný vztah u pacienta vyšetřovaného pro aortální insuficienci. (D) Hemodynamika u jednoho pacienta s těžkou aortální insuficiencí znázorňující vzestup LVEDP při ramp testu.

Přetištěno pod licencí Creative Commons CC BY-NC 3.0, z publikace Rosenbaum AN, et al., 2019.³¹⁰ (Bližší vysvětlení obrázku 5 je v textu – pozn. překl.).

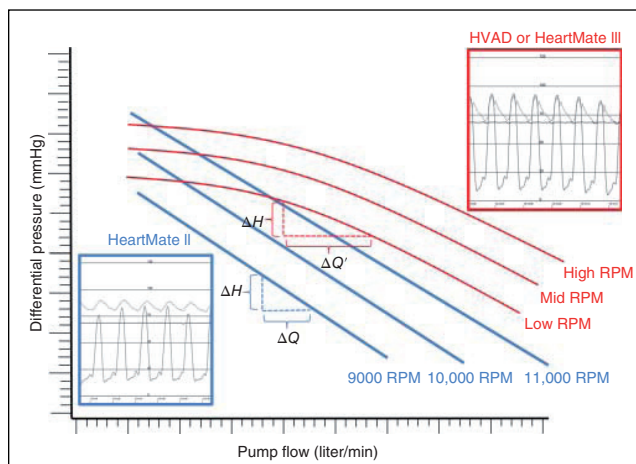
diluční metody s použitím barviva mohou být vypočítány jednotlivé odpory (resistances) i kapacitní odpory (capacitances), a to včetně plicní vaskulární hemodynamiky. Z těchto dat může být vypočítán index systolické práce pravé komory a další odvozené indicie. Dále studie použily křivky závislosti tlak-objem pro studium srdeční dynamiky a také charakterizovaly kontraktilitu komor pomocí end-systolické elastance (E_{es}) levé i pravé komory a rovněž pomocí tzv. preload-recrutable stroke work^{108,142} parametru, které jsou jasně odlišné u srdcí, jež jsou podporována pomocí CF-LVAD, ve srovnání s normální fyziologií nebo pokročilými stadii kardiomyopatií.⁵⁵ Pomocí těchto studií bylo pozorováno, že kontinuální odlehčení levé komory způsobuje více trojúhelníkovitý tvar u křivek závislosti tlak-objem, neboť izovolumická relaxace a izovolumická kontrakce již nejsou spojeny se stabilními intraventrikulárními objemy.

V nedávné době naše instituce vyvinula protokol s využitím levostranné srdeční katetrizace (LSK), jenž zahrnuje přímé vyšetření levé komory a aorty, což umožňuje přímo získat hluboké poznatky o odtížení levé komory, tlakovém gradientu napříč čerpadlem (který je popsán v následujícím oddíle), manipulaci s rychlostí otáček čerpadla a rovněž o účinku látek snižujících afterload na celkový srdeční průtok a intrakardiální plicní tlaky^{308,310} (obr. 5). Řada patofyziologických podmínek, včetně trombózy srdeční podpory a aortální insuficience, byla rovněž vyšetřena pomocí tohoto protokolu a přitom byla odhalena potřeba dalšího extenzivního výzkumu, který by umožnil přesně identifikovat a charakterizovat tyto abnormality.³¹⁰

Vztah tlak-průtok u mechanických podpor a H/Q křivky

Celá řada faktorů určuje objem průtoku (volumetric flow) přes CF-LVAD – tento objem průtoku se označuje jako „Q“ a je měřen v litrech za minutu. I když nejvíce intuitivním faktorem pro hodnotu Q by se mohla zdát rychlost otáček čerpadla, skutečným nejdůležitějším determinantem, který je úzce spjatý s konstrukcí čerpadla, je tlakový gradient (differential pressure). Pro tuto veličinu, která je také označována jako tzv. pump head pressure, se typicky používá zkratka „H“. H je definován jako pokles tlaku napříč čerpadlem, tedy mezi vtokovou částí čerpadla a výtokovou částí čerpadla. Série křivek na obrázku 6 názorně ukazuje vztah mezi tlakovým gradientem srdeční podpory a průtokem, tedy vztah H a Q. „HQ křivka“ je tedy základním diagramem ilustrujícím vztah, který je analogický Frankově-Starlingově křivce a který je jedinečný pro každý typ čerpadla/srdeční podpory.

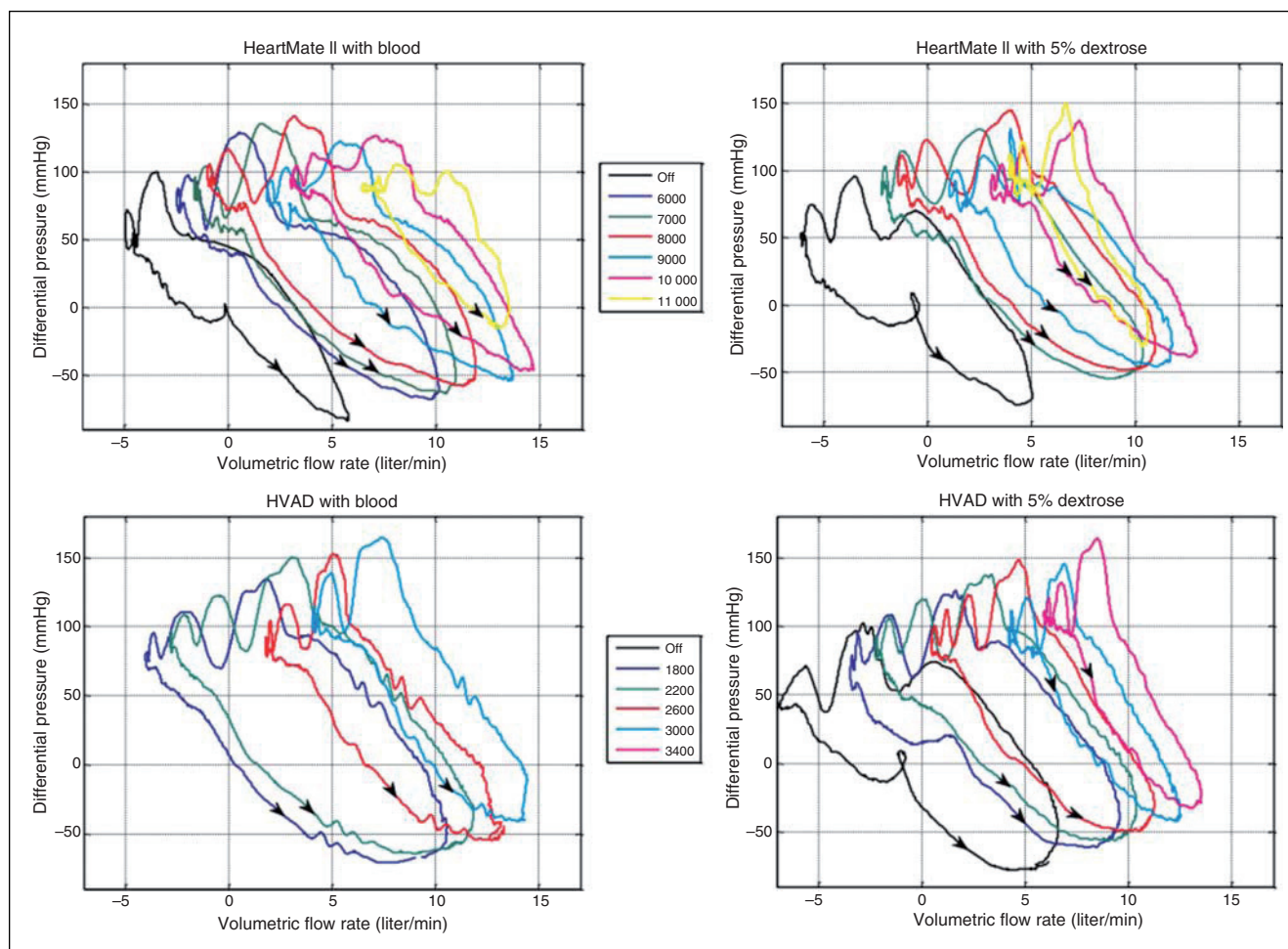
Vzájemný vztah HQ je takový, že H a Q udržují inverzní vztah. V biologických systémech se to rovná: větší průtok při větším preladu levé komory a menší průtok při větším afterloadu. Rozdíl tlaků napříč čerpadlem (tedy vlastní hodnota tlakového gradientu – pozn. překl.) je přitom důležitější než absolutní hodnoty na obou stranách. Je důležité, že z tohoto důvodu se průtok čerpadlem významně mění/kolísá v průběhu srdečního cyklu. V systole kontrakce levé komory způsobuje vysoký tlak v LK a vzhledem k tomu, že konec diastoly je současně spojen s nízkým aortálním tlakem, průtok přes CF-LVAD



Obr. 6 – Zjednodušené křivky HQ pro srdeční podpory s axiálním a centrifugálním tokem. Vztah mezi tlakovým gradientem (tlak za rotorem – tlak před rotorem, H) versus průtok čerpadlem (Q) stratifikovaný pro srdeční podpory s axiálním (modrá) a centrifugálním (červená) tokem. Více oploštěný tvar křivek HQ u srdečních podpor s centrifugálním typem způsobuje větší senzitivitu ke tlakovému gradientu a větší změny v průtoku na základě podmínek zatížení (ΔH vs. ΔQ). (Tj. srdeční podpory s centrifugálním tokem reagují na stejnou změnu v preloadu či v afterloadu větší změnou v průtoku čerpadlem ve srovnání s axiálními podporami – pozn. překl.) V průběhu srdečního cyklu tato vyšší citlivost zesiluje pulsilitu (vložený obrázek vpravo nahoře) srdečních podpor s centrifugálním tokem, v porovnání s axiálním tokem (vložený obrázek vlevo dole). Hemodynamické křivky ve vložených obrázcích představují kontinuální tlak v aortě (světle šedá) a kontinuální tlak v levé komoře (tmavě šedá). RPM – počet otáček za minutu. (Tlak za rotorem = tlak v oblasti vtokové kanyly čerpadla; tlak před rotorem = tlak v oblasti výtokové kanyly čerpadla – pozn. překl.) Přetištěno se souhlasem poskytnutým John Wiley and Sons/Rosenbaum AN, et al., 2022. © American Physiological Society.⁴⁰⁰ (Bližší vysvětlení obrázku 6 je v textu – pozn. překl.).

je největší v této periodě. V diastole je rozdíl mezi aortální zátěží (aortic load) vůči tlaku v levé komoře největší, což má za následek nízký průtok (tlakový gradient levá komora – aorta tedy nabývá v diastole nejnižších hodnot, a proto je v diastole i nejnižší průtok přes čerpadlo srdeční podpory – pozn. překl.).

Obecně jsou čerpadla s centrifugálním tokem charakterizována více plochým vztahem HQ, a proto jsou změny v tlakovém gradientu významnější pro zvýšení nebo pokles objemu průtoku srdeční podporou.¹⁰¹ Jedním z důležitých důsledků proto je, že pokud hodnota H přesáhne klinické hodnoty, průtok u čerpadel s centrifugálním tokem bude kolísat významně více než u čerpadel s axiálním tokem. V konečném důsledku tento princip způsobuje větší aortální pulsilitu u srdečních podpor s centrifugálním tokem ve srovnání s podporami s axiálním tokem. Tímto principem rovněž vznikají větší změny v objemech levé komory v průběhu srdečního cyklu. Další principiální odlišnost centrifugálních čerpadel ve srovnání s axiálními čerpadly je jejich vyšší mechanická účinnost. Proto centrifugální čerpadla potřebují méně energie (mechanické, a tím i elektrické) k dosažení stejného tlaku a průtoku.⁵⁶ Naopak plochá HQ křivka rovněž způsobuje vyšší senzitivitu centrifugálních čerpadel vůči afterloadu,³²⁶ což představuje mnohdy náročné situace v klinické léčbě krevního tlaku (tj. stejné zvýšení afterloadu je u centrifugálních



Obr. 7 – Křivky HQ u srdečních podpor s axiálním a centrifugálním typem toku. Přetištěno se souhlasem poskytnutým John Wiley and Sons/ Noor MR et al., 2016. © 2015 International Center for Artificial Organs and Transplantation and Wiley Periodicals, Inc.²⁷⁴ (Bližší vysvětlení obrázku 7 je v textu – pozn. překl.).

podpor spojeno s větším poklesem průtoku ve srovnání s axiálními – pozn. překl.). V obou typech podpor má excesivní aortální tlak za následek nižší spotřebu energie, protože se vykonává méně mechanické práce, avšak současně je vyšší relativní spotřeba energie pro překonání viskózního tření.⁵⁶ Proto vysoké cévní zatížení (tj. vysoký *afterload* – pozn. překl.) může způsobit pokles v průtoku čerpadlem, nebo dokonce srdeční insuficienci a klinické srdeční selhání.

Kromě rychlosti otáček čerpadla a vztahu H/Q patří k dalším faktorům, jež determinují konkrétní průtok krve čerpadlem, viskozita krve (související s hematokritem) a dále setrvačnost krve a gradient ve výtokovém graftu srdeční podpory.

Setrvačnost krve přidává další rovinu komplexity k výše popsanému HQ vztahu. V ustáleném stavu bez příspěvku z nativního srdce, HQ křivky, rychlost otáček a viskozita adekvátně charakterizují odezvy v průtoku čerpadlem v důsledku změn v tlakovém gradientu, neboť složka setrvačnosti není přítomna.²⁷⁴ Avšak v dynamickém prostředí s kontrahující se levou komorou, setrvačný tok krve představuje „opožděný“ přídatný krevní tok vytvořený nativní kontrakcí LK v systole, a tento přídatný tok tak zvyšuje průtok čerpadlem během diastoly. V biologických systé-

mech tedy HQ křivky nejsou lineární nebo křivočaré, ale namísto toho jsou popsány smyčkami v průběhu srdečního cyklu, které jsou analogické křivkám tlak-objem^{165,274} (obr. 7). Oblast vepsaná systolickou a diastolickou částí křivočáry v rámci smyčky tlak-objem tak představuje rozdíl mezi systolickou a diastolickou prací vykonanou LVAD.³⁹⁷

Gradients výtokové kanyly/výtokového graftu (out-flow graft gradients) se vztahují k poklesu tlaku, který působí proti *vzestupu* tlaku, vytvářeného čerpadlem. Proto tento pokles tlaku nepříznivě ovlivňuje průtok přes čerpadlo cestou z levé komory do aorty. Pokles tlaku ve výtokovém graftu lineárně souvisí s délkou konduity, ale je nepřímo úměrný čtvrté mocnině jeho průměru. A tak i malé zúžení průměru, řekněme ze 12 na 10 mm (20 %) způsobuje vzestup v gradientu o 200 %, což je ekvivalent dvojnásobného prodloužení délky graftu. Tento gradient může být také zesílen patologicky, například v důsledku depozice akutního nebo chronického trombu v konduitu, nebo zalomením či smyčkou na graftu. Kromě geometrických faktorů je tlakový gradient výtokového graftu ovlivněn viskozitou krve (hematokritem) a setrvačností krve. Během systoly je proto zapotřebí přídatného tlaku k urychlení toku krve.³⁹⁷ Na druhé straně setrvačnost, neboli přesněji řečeno inercie krve, souvisí s délkou kon-

duitu a je nepřímo úměrná jeho ploše. Z těchto důvodů stejná redukce průměru ze 12 na 10 mm by způsobila zvýšení inercie o 44 %, které je ekvivalentní snížení průtoku o 69 % během systoly.

Parametry srdečních podpor

Řada parametrů CF-LVAD přístroje, která je důležitá pro správné nastavení jednotlivých funkcí a kontroly jejich správné činnosti, se zobrazuje na systémovém monitoru. Typicky se jedná o tyto parametry: rychlost otáček rotoru čerpadla (v jednotkách za minutu), odhadovaný průtok podporou (v litrech za minutu) a aktivní spotřeba energie ve wattech. Podpory typu HeartMate obsahují navíc další parametr, označovaný jako index pulsatility (PI). Rychlost otáček rotoru čerpadla je nezávislou proměnnou, vyjadřující vlastní účinnou „dávku“, kterou poskytuje LVAD. Její aktuální hodnota je nastavována lékařem. Jelikož rychlost otáček obecně koreluje se stupněm vyprazdňování levé komory, jakékoli nepřímé známky nedostatečně účinného vyprazdňování LK, včetně symptomů nízkého minutového srdečního výdeje, nebo známek městnání v plicním řečišti by měly rychle vést ke zvýšení otáček. Pro optimalizaci rychlosti otáček čerpadla je typicky používána echokardiografie, a to na základě vyšetření odchylky polohy mezikomorového septa od střední čáry (tj. *vychýlení polohy septa směrem do levé nebo do pravé komory – pozn. překl.*), přičemž poloha septa ve střední čáře odpovídá správnému mezikomorovému tlakovému gradientu. Mezi další echokardiografické parametry patří hodnocení otevírání aortální chlopně, velikost reziduální mitrální regurgitace a řada dalších. Invazivní testování může být rovněž použito pro optimální nastavení rychlosti otáček na základě intrakardiální hemodynamiky, a to zejména časně po implantaci nebo jak je vyžadováno symptomatologií pacienta. I když zvýšení otáček může být vyžadováno potřebou zvýšit vyprazdňování/odlehčení levé komory, nepřiměřeně vysoké navýšení otáček může vést k přísátí vtokové kanyly ke stěně LK. Pokud je detekováno hrozící riziko přísátí, rychlost otáček je přechodně snížena, aby se zmenšilo vyprazdňování levé komory, a snížilo se tak i riziko přísátí kanyly.

Spotřeba energie je poměrně konstantní a je primárně závislá zejména na rychlosti otáček čerpadla, avšak spotřeba se může měnit i na základě fyziologických podmínek, včetně změn preloadu, afterloadu a trombózy přístroje. Předpokládá se, že náhlé vzestupy ve spotřebě energie charakteru spiků se vyskytují tehdy, jestliže dochází k náhlým změnám zatížení pumpy, například v důsledku trombu. Ačkoli vysoká spotřeba může být přechodně vidět na monitoru, náhlé vzestupy spotřeby jsou identifikovány při vyhodnocení alarmů LVAD, přičemž nastavení alarmů je determinováno specifickými kritérii (*vyhodnocení alarmů LVAD se provádí při kontrole pacienta pomocí systémového monitoru – pozn. překl.*)

Systémový monitor rovněž zobrazuje odhadovaný průtok pumpou. Odhad průtoku je vypočtená veličina (*nikoli reálně měřená – pozn. překl.*), a to na základě hodnot spotřeby a rychlosti, přičemž odhad průtoku je odvozen na základě empirických zkušeností získaných v průběhu vývoje daného typu podpory. Výpočet průtoku rovněž

	High power/flow	Low power/flow
High pulsatility	• Exercise • Myocardial recovery • Progressive but compensated AI	• Low speed • Hypertension
Low pulsatility	• High speed • Rotor thrombus (acute or chronic) • Sepsis or excessive vasodilation	• Hypovolemia • Pericardial tamponade or chest wall constriction • RV failure • Ventricular dysrhythmias • Inflow or outflow obstruction

Obr. 8 – Klinické scénáře představující jednotlivé odchylky v parametrech srdeční podpory. Vlevo nahoře: Vysoká spotřeba energie (power) a současně vysoká hodnota průtoku (flow) s vysokým indexem pulsatility mohou odpovídat tělesné zátěži, a proto i zvýšené kontraktilitě levé komory s vysokým průtokem. Zotavení myokardu (myocardial recovery) povede ke stejnému výsledku – zlepšení průtoku a vysokému indexu pulsatility (v důsledku zlepšení kontraktility levé komory – pozn. překl.). Rovněž významná aortální insuficience (AI) zvýší náplň, a tím i preload levé komory; pokud bude AI dobře tolerována, zvýší kontraktilitu levé komory cestou Frankova–Starlingova mechanismu, což povede k vyšší pulsilitě a k vyššímu průtoku.

Vpravo nahoře: Situace nízkého průtoku s vysokým indexem pulsatility může nastat v podmínkách relativně nízkých rychlostí otáček, při kterých dochází k většímu naplnění (preloadu) levé komory; pokud je levá komora schopna kompenzovat/zvládnout toto zvýšení náplně, může to vést k vysokému indexu pulsatility. Stejně tak hypertenze může být spojena se stavem vysoké pulsatility, přičemž průtok může být nízký.

Vlevo dole: Situace vysoké spotřeby energie s nízkým indexem pulsatility může být způsobena excesivním odtižením/vyprazdňováním levé komory v důsledku vysoké rychlosti otáček. Pokud se však tato situace vyskytne poněkud akutně, může znamenat trombózu rotoru, neboť trombóza rotoru vede ke vzestupu spotřeby energie, zatímco pulsatility není do srdeční podpory dobře přenášena. Nadměrná medikací způsobená vazodilatace nebo také sepse mohou mít za následek vysoký průtok a současně nízký index pulsatility v důsledku nízké periferní rezistence.

Vpravo dole: Situace nízkého průtoku, nízké spotřeby energie a nízkého indexu pulsatility se může vyskytnout při hypovolemii z jakékoli příčiny, neboť komora je málo naplněna. Rovněž další klinické situace mohou způsobit stav nízkého průtoku, nízké spotřeby energie a nízkého indexu pulsatility: (i) perikardiální tamponáda, při které rovněž dochází k nízkému plnění komory/komor; (ii) selhání pravé komory, kdy je poskytován neadekvátní přítok do levé komory; a také (iii) komorové arytmie, při kterých je nízký index pulsatility v důsledku chybějící koordinace kontrakcí levé komory, což rovněž zhoršuje průtok srdeční podporou. Konečně obstrukce vtokové i výtokové kanyly zhorší skutečný průtok srdeční podporou a současně zabrání, aby průtok krve přes rotor měl normální pulsní variabilitu (tj. aby se průtok krve přes rotor normálně měnil v průběhu jednotlivých fází srdečního cyklu – pozn. překl.), což vede k nízké pulsilitě.

Poznámka překladatele: spotřeba energie (power) současně odráží i výkon čerpadla.

Přetištěno se souhlasem poskytnutým vydavatelstvem John Wiley and Sons/Rosenbaum AN, et al., 2022. © American Physiological Society.⁴⁰⁰

(Bližší vysvětlení obrázku 8 je v textu – pozn. překl.).

zahrnuje korekční faktor pro hematokrit, neboť hematokrit ovlivňuje viskozitu krve a viskozita krve ovlivňuje účinnost/výkon pumpy. Průtok je podrobněji diskutován v následujících částech. Je třeba mít na paměti, že tyto vypočtené hodnoty průtoku mohou korelovat s aktuálními (tj. *skutečnými – pozn. překl.*) změnami průtoku pumpou a hodnotami srdečního výdeje, avšak nejsou vzájemnými ekvivalenty³³⁸ (tj. *vypočtené hodnoty průtoku pumpou vždy představují pouze odhad, který může, ale*

nemusí korelovat se skutečným průtokem krve pumpou. Je rovněž nutné brát v potaz, že u většiny pacientů nepatří, že průtok pumpou odpovídá celkovému srdečnímu výdeji. U řady pacientů s CF-LVAD totiž zbytková systolická funkce nativní levé komory umožní část krve během systoly vypudit do aorty a tuto složku srdečního výdeje systém LVAD není schopen zachytit a vyhodnotit. Celkový minutový srdeční výdej se tedy u pacientů s CF-LVAD skládá ze dvou složek – první je tvořena nativní cirkulací, kdy systola levé komory může vypudit část objemu krve do aorty. Druhou část srdečního výdeje tvoří objem krve, který z levé komory odsává CF-LVAD a který je následně přečerpán do aorty – pozn. překl.).

Jak již bylo uvedeno výše, podpory typu HeartMate rovněž zobrazují tzv. index pulsatility. Tento index je uměle vytvořená veličina, která je vypočtena na základě velikosti amplitudy tzv. cyklických pulsů krevního toku (cyclic flow pulses) za dobu 15 sekund, přičemž tato hodnota se získává na základě variace spotřeby energie pumpou v tomto intervalu. Protože vlastní systolická funkce levé komory se nejvýznamněji podílí na variaci průtoku krve pumpou (a tím i na variaci ve spotřebě energie – pozn. překl.), index pulsatility koreluje jak s preloadem, tak s vlastní kontraktilitou. Avšak odchylky od dlouhodobých trendů a náhlé změny mohou často signalizovat patologii. Například index pulsatility se může snižovat se zvyšujícími se otáčkami pumpy, a to na základě vyprázdnění levé komory, přičemž vyprázdnění levé komory je spojeno s poklesem tepového objemu, a to na základě Starlingova mechanismu. Index pulsatility může rovněž prudce klesnout, pokud hrozí riziko přísátí kanyly k mezikomorovému septu, neboť nebude docházet k přenosu pulsního toku z levé komory. Pokud je zjištěno, že index pulsatility prudce klesl, tento stav je spouštěcím signálem, aby se celý systém srdeční podpory přepnul do ochranného režimu s nízkými otáčkami.

V rámci kontroly funkce přístroje LVAD je možné zobrazit nedávné alarmy, aktuální nastavení a všechny parametry přístroje. Pochopení korelací mezi jednotlivými hodnotami, zobrazenými na systémovém monitoru, který kontroluje funkce přístroje LVAD, a klinickým stavem, je klíčové pro správnou klinickou léčbu pacientů, kteří jsou léčeni pomocí terapie CF-LVAD. Obrázek 8 poskytuje klinickou interpretaci změn průtoku, spotřeby energie a pulsatility.

Vzájemné adaptace nativního srdce a oběhové podpory

Působení nativního srdce na LVAD

Interakce mezi LVAD a nativním srdcem jsou mnohostranné. Interakce s nativním srdcem začínají koncepcí znázorněnou na obrázku 7, jež se týká tlakového gradientu. Tlak v levé komoře bude determinovat preload, který bude mít CF-LVAD. U nativního srdce, které nevyužívá podpory terapie LVAD, neadekvátní plnění levé komory v důsledku plicní hypertenze nebo selhání pravé komory významně oslabí preload dodávaný do levé komory, což způsobí snížení průtoku (tj. snížený preload LK vede ke snížení tepového objemu, generovaného LK. Současně však snížený preload LK způsobuje i pokles tlakové-

ho gradientu, a tím i pokles průtoku krve srdeční podporou. Kombinace těchto faktorů pak způsobuje snížení celkového minutového srdečního výdeje – pozn. překl.). Naopak mnoho pacientů s implantovanou podporou má vysoký end-diastolický tlak a objem v levé komoře, pre-load je u nich tedy dostatečný. Avšak v průběhu terapie LVAD, zejména pokud dojde k přiměřenému objemovému „offloadingu“, okolnosti vyúsťující ve snížení pre-loadu LK, jako je dehydratace, hypovolemie nebo komorová tachykardie, mohou ohrozit plnění LK, a tím i výdej generovaný LVAD. Zejména je důležité, že podpory CF-LVAD jsou více afterload-senzitivní nežli nativní srdce, a to faktorem 3–4.³²⁶ Výsledkem je, že pečlivá modulace systémové rezistence pomocí farmakoterapie je v mnoha případech klíčová pro dosažení zesílení nebo normalizace průtoku, který generuje LVAD.

V současné době podpory LVAD neposkytují možnost změnit rychlost otáček nebo změnit nastavení přístroje v závislosti na aktuálních hemodynamických podmínkách, což může vést k abnormalitám ve fyziologii krevního oběhu. Například neadekvátní (tj. neadekvátně nízká – pozn. překl.) rychlost otáček může mít za následek excesivní objemové i tlakové přetížení perzistující v nativní levé komoře, což může vést k vzestupu tlaku v levé síni a následně k symptomům levostranného srdečního selhání. Naproti tomu nepřiměřeně vysoké otáčky mohou způsobit disproporcionální vyprázdňování levé komory, což může oslabit kontraktilitu levé komory. Neadekvátně vysoké otáčky mohou rovněž vést ke komplikacím typu přísátí kanyly, při kterých se vtoková kanyla systému LVAD přisaje/přilehne k nejbližší stěně levé komory. Tento scénář může způsobit nízký průtok (pro který přístroj spustí alarm, pokud nízký průtok perzistuje), avšak ještě více se obáváme, že kanyla může často dráždit komorový myokard a způsobit komorové arytmie.

Vyšetření hemodynamiky poskytované podporou LVAD může být příležitostně provedeno pomocí Valsalvova manévru. Jak již bylo dříve popsáno, pravý vztah H/Q nemůže být v podmínkách *in vivo* spolehlivě měřen, neboť výtoková kanyla vytváří přídatný tlakový gradient (viz dále – pozn. překl.). Avšak naše skupina již dříve použila termín „transaortální gradient“ (TAG), aby popsala tlakový gradient mezi aortou a levou komorou. To je korelát tzv. odtížení (unloading) levé komory, a to zejména u podpor LVAD s axiálním tokem.³¹⁰ (Vysvětlivka: Jak již bylo uvedeno v úvodní části Design čerpadel a kanyl, termín unload v sobě spojuje termíny odlehčení LK, snížení náplně LK atd. Pro zjednodušení a vzhledem k analogiím s obecně uznávanými termíny: – pre-load – předtížení a afterload – dotížení, jsme pro překlad slova unload použili termín odtížení – pozn. překl.) Při Valsalvově manévru by snížení pre-loadu indukované ve fázi II mělo snížit Starlingovy síly, a tím i vlastní kontraktilitu, a způsobit tak vzestup v transaortálním gradientu.

Analogicky pak neschopnost snížit tlak v aortě při Valsalvově manévru u pacientů s chronickým srdečním selháním s vysokým tlakem v levé síni²⁷¹ může způsobit, že neadekvátně vyprázdňovaná (unloaded) levá komora v důsledku patologie nemusí odpovědět na Valsalvův manévru tak, jak by se očekávalo, a nemusí tedy dojít k vzestupu v transaortálním gradientu.¹⁷⁹ Obdobně i tonus sympati-ku může být pravděpodobně hodnocen cestou vyšetření

variací v transaortálním gradientu.¹⁶³ I když snížení afterloadu je výhodné pro průtok generovaný pumpou, může však vést i k náhlému vyprázdnění levé komory, které je spojeno s poklesem preloadu a rovněž se zvýšeným rizikem komplikací typu přisátí vtokové kanyly. Valsalvův manévr může být schopen rozlišit mezi pacienty, u kterých může vzniknout tento fenomén (*tyto komplikace – pozn. překl.*) při excesivní vazodilatační terapii nebo hypovolemii.¹⁶⁴

I když patologické podmínky mohou negativně ovlivnit funkci LVAD, zlepšení funkce levé komory může zvýšit vlastní výkonnost LVAD, včetně srdečního výdeje a odpovědi na zátěž. Již dříve bylo prokázáno, že hydraulická síla/výkon LVAD je zesílena v podmínkách zotavené versus nezotavené levé komory.²⁷⁴ Obdobně externí práce vykonaná LVAD mezi systolou a diastolou je proporcionální systolické práci (stroke work) levé komory.³⁹⁷

Působení LVAD na nativní srdce

Přímé odtížení se snížením náplně levé komory má za následek časně zlepšení rozměrů levé komory a plicních tlaků levé komory,⁹⁴ přičemž odtížení má charakter „závislosti na dávce“ (dose-dependent manner).^{133,258} Charakteristika odtížení se zásadně liší mezi axiálními a centrifugálními srdečními podporami, neboť v klinické praxi podpory s axiálním typem toku obvykle poskytují větší odtížení.³⁶⁴ Avšak u obou typů podpor mechanické odlehčení/snížení náplně LK může mít za následek pokles ve zvýšení kontraktility LK, navozený preloadem (Starlingův mechanismus), a tím snížení systolické práce levé komory (stroke work) při vyšších rychlostech otáček.^{7,323} (*při vyšších rychlostech otáček tedy může dojít ke snížení tepového objemu, generovaného levou komorou – pozn. překl.*). Neinvasivní hodnocení kontraktility vlastní levé komory je narušeno při terapii LVAD, neboť ejekční frakce se může měnit v závislosti na stupni odtížení levé komory.¹⁶² Pozitivní změny, ke kterým dochází na buněčné úrovni v důsledku terapie LVAD, jsou diskutovány dále a na tomto místě uvádíme, že u některých pacientů může být dokonce pozorován reverzní remodeling.^{12,13} Je důležité, že hemodynamická účinnost léčby CF-LVAD a schopnost (*nativní cirkulace – pozn. překl.*) reagovat na změny v rychlosti otáček jsou spojeny s lepšími klinickými výsledky léčby.¹⁷⁴

I když implantace CF-LVAD se provádí zejména z důvodu přímého odtížení selhávající levé komory, zcela opačný účinek pravou komoru (*tj. zvýšení zátěže PK v důsledku implantace CF-LVAD – pozn. překl.*) vede k nepredikovatelné odpovědi na terapii LVAD. Byla vytvořena celá řada indexů, pomocí kterých by bylo možné predikovat klinické postimplantační selhání pravé komory, avšak jejich predikční schopnosti všeobecně nejsou vysoké. Předimplantační faktory, které jsou spojeny s postimplantačním selháním pravé komory, zahrnují známky špatné systolické funkce pravé komory, zvýšený tlak v pravé síni, dysfunkci cílových orgánů nebo nutnost agresivní dočasné podpory před implantací.^{8,11,24,26,91,177,189,204,205,212,226,236,277} Ženy mohou mít vyšší četnost selhání pravé komory.²²⁷ Dokonce i morfologie křivky v pravé síni před implantací CF-LVAD je spojena se selháním pravé komory po implantaci.³²⁷ Avšak existují fyziologické principy a opodstatnění pro pozdější selhání pravé komory, které odrážejí složité

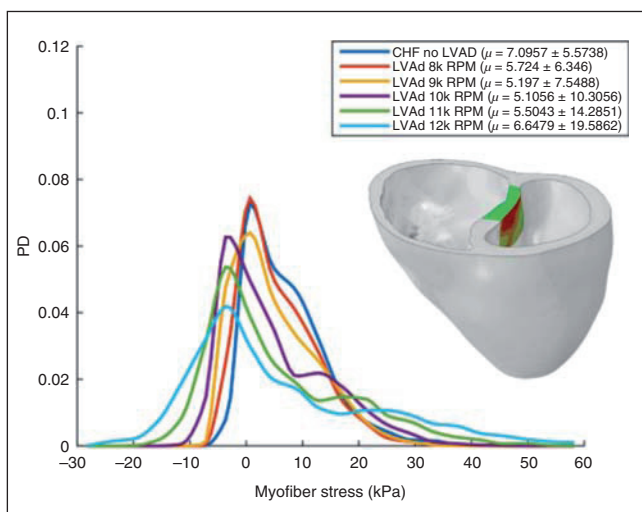
vzájemné vztahy a interakce mezi celou řadou faktorů, a ty jsou rozsáhlé a systematicky zkoumány již déle než 35 let.^{102,255}

Odtížením levé síně (*tj. snížením náplně a tlaku v LS – pozn. překl.*) při terapii LVAD se může také odtížit plicnímu cévnímu řečišti (*tj. snížit objem a tlak v plicním řečišti – pozn. překl.*), a zmírnit tak plicní edém, což vede ke zlepšení plicní hypertenze (plicní hypertenze typu II dle Světové zdravotnické organizace).^{209,291} Předimplantační adaptace pravé komory na zvýšenou zátěž je silně asociována s postimplantačním selháním pravé komory⁷⁹ a je pozoruhodné, že i když dochází k redukci plicní hypertenze, která vede ke zlepšení ve velikosti a systolické funkci pravé komory,^{104,257} nezlepšuje se adaptace pravé komory na afterload.¹⁴⁵

Pro pravou komoru však vznikají dvě nepříznivé podmínky jako důsledek zavedení podpory CF-LVAD. Za prvé – normalizace srdečního výdeje z levé komory vede ke zvýšení toku do pravé komory – tedy k situaci, která by za normálních okolností byla spojena se zlepšením hemodynamiky u osob s dostatečnou kontraktální rezervou pravé komory. Avšak tato odpověď je významně postižena u osob s neadekvátní kontraktální rezervou, která je způsobena těžce myopatickou pravou komorou.¹⁴⁴ Obecně lze říci, že tlak v pravé síni se nezvyšuje během ramp testu³¹⁰ (*test s postupným zvyšováním rychlosti otáček čerpadla LVAD – pozn. překl.*), avšak vzájemně provázaná redistribuce objemu z plicní cirkulace do systémové cirkulace může zcela přetížit dysfunkční pravou komoru, což vede k selhání pravé komory.¹⁷⁶

U pacientů s podporou CF-LVAD pravá komora musí být schopna zvýšit svůj průtok (*tj. svůj srdeční výdej – pozn. překl.*) o stejnou úroveň, jako poskytuje LVAD, aby byl zachován kompenzovaný stav (*tj. pravá komora musí být schopna poskytnout stejný minutový srdeční výdej, jako je součet minutového výdeje generovaného CF-LVAD + zbytkový minutový srdeční výdej vlastní levé komory – pozn. překl.*). Touto cestou může implantace LVAD demaskovat dysfunkci pravé komory. Navíc pokud je přítomna fixovaná prekapilární plicní hypertenze, může dojít ke zvýšenému tlaku v plicnici v důsledku zvýšení krevního průtoku přes fixní odpor.²⁹²

Za druhé jakmile dojde k implantaci LVAD a jejímu napojení do krevního oběhu, dochází k zesílení interakcí mezi levou a pravou komorou, které mohou přímo ohrožovat systolickou funkci pravé komory, a tento mechanismus může významným podílem přispět k dysfunkci pravé komory, která vzniká jako důsledek terapie LVAD.¹²¹ Tato interakce je zprostředkována ztrátou septálního příspěvku k funkci pravé komory. V myopatické nebo ischemické pravé komoře se špatně pracující volnou stěnou je septální příspěvek k systolické funkci pravé komory predominantní.¹²¹ Po zavedení a nastavení terapie LVAD má kontinuální odebrání krve z dutiny levé komory za následek posun mezikomorového septa směrem doleva, sníženou systolickou funkci septa, což může významně oslabit fyziologický pohyb septa, a to v důsledku okamžitého pravolevého komorového tlakového gradientu, který svojí podstatou kompenzuje dysfunkční volnou stěnu.²⁵⁴ Účinek/důsledek významně oslabeného septálního příspěvku byl již dříve zkoumán, a to pomocí hodnocení systolických komorových interakcí při podvázání a násled-



Obr. 9 – Distribuce zatížení myokardu septa v souvislosti s rychlostí otáček CF-LVAD.

Přetištěno pod licencí Creative Commons CC BY 4.0, z publikace Sack KL, et al., 2018.³¹⁸

(Bližší vysvětlení obrázku 9 je v textu – pozn. překl.).

ném uvolnění velkých arterií nebo hodnocením atrioventrikulárního časového zpoždění u elektricky izolovaných komor. Byl jasně ukázán významný pokles v kontraktilitě pravé komory v důsledku komorových septálních interakcí.³²⁹ Klinické důkazy získané pomocí pečlivě provedených echokardiografických studií naznačují zvýšenou konvexitu (*septa* – pozn. překl.) směrem do levé komory během systoly při vyšších rychlostech otáček.²

Tyto septální interakce mají rovněž za následek zvýšení poddajnosti (compliance) pravé komory,^{97,115} což může vést k významnému oslabení systolické funkce PK závislé na geometrii.⁵⁶ Dokonce i u normálních komor je mechanické odebrání objemu pomocí rotačních pump spojeno se snížením kontraktility PK.¹⁰² Stejně tak matematické modely předpokládají progresivní snížení hodnoty E_{es} u pravé komory se zvyšováním rychlosti otáček LVAD³⁸⁴ a změny v parametru označovaném jako „localized septal myofiber stress distribution“ vykazují narůstající odchylku od výchozí hodnoty při vyšších rychlostech otáček³¹⁸ (obr. 9). Animální modely potvrdily, že E_{es} pravé komory se setrvale snižuje se zvyšující se podporou poskytovanou LVAD (tj. se zvyšováním rychlosti otáček LVAD – pozn. překl.), stejně jako k tomu dochází u dalších parametrů kontraktility PK, včetně sklonu křivky u parametru označovaného jako „preload-recrutable stroke work“ a sklonu křivky parametru dP/dt_{max} – end-diastolický objem.²⁵⁵

Neočekávaně však byl zjištěn možný vztah mezi typem podpory (centrifugální a axiální) a pozorovaným selháním pravé komory. I když se zdá, že větší efekt na pohyb septa směrem do levé komory mají podpory HeartMate II (*axiální typ pumpy* – pozn. překl.) než podpory typu HeartWare HVAD² (*centrifugální typ pumpy* – pozn. překl.), velké studie zahrnující podpory s centrifugálním typem toku ukazují na větší sklon k výskytu selhání pravé komory, než tomu bylo u podpor s axiálním tokem.^{243,306,337} Mechanismus zodpovědný za toto pozorování ještě není dobře pochopen, ale zřejmě vzniká v důsledku větší nesourodosti toku během systoly a diastoly, který kompromituje systo-

lickou funkci pravé komory více u pump s centrifugálním tokem.

Za normálních okolností volná stěna pravé komory může funkčně kompenzovat izolovaně zhoršenou septální mobilitu. Avšak funkční studie ukazují, že po provedení perikardiotomie, například při implantaci CF-LVAD, dochází k signifikantním změnám v longitudinální pohyblivosti^{44,369} a kurvatuře PK, které významně zhoršují schopnost volné stěny přispívat k systolické funkci pravé komory, a to jak v okamžitém, tak v dlouhodobém měřítku. Takto zhoršená kontraktální dynamika může být rovněž spojena se selháním pravé komory v průběhu implantace CF-LVAD.²⁶ Tato tzv. two-hit hypotéza zdůrazňuje důležitost pozorování sníženého výskytu selhání pravé komory, pokud je CF-LVAD implantována bez perikardiotomie, a to pomocí přístupu tzv. laterální torakotomie a hemisternotomie ve srovnání s použitím standardní sternotomie s perikardektomií.²⁸⁵ (*Implantaci CF-LVAD bez perikardiotomie za použití přístupu tzv. laterální torakotomie a hemisternotomie používají i obě naše pracoviště, kde se implantace LVAD provádějí, tedy CKTCH Brno a IKEM Praha – pozn. překl.*)

Tato rozsáhlá kaskáda účinků na funkci pravé komory vytváří řadu nesnadností pro optimalizaci nastavení LVAD. Jelikož je efekt na septální interakce závislý na stupni odtížení levé komory, musí být dosaženo rovnováhy mezi odtížením levé komory a systolickou funkcí pravé komory.

Nerovnováha mezi těmito faktory, zejména excesivní rychlost otáček pumpy, může způsobit selhání pravé komory i při správném odtížení levé komory. Kliničtí lékaři se mohou někdy reflexivně snažit o snížení afterloadu pravé komory pomocí zvýšení rychlosti otáček čerpadla, usilující o zvýšení výkonu pravé komory, přičemž předpokládají, že funkce pravé komory představují pasivní část celého okruhu, jehož součástí je LVAD.³¹⁹ (*Vysvětlení: úvaha je často taková, že zvýšením rychlosti otáček pumpy se odčerpá pomocí LVAD více krve z levé komory, sníží zátěž levé komory a sníží se end-diastolický tlak levé komory. V důsledku snížení end-diastolického tlaku LK se sníží tlak v levé síni. Snížení tlaku v levé síni vede ke snížení tlaku v zaklínění a následně i snížení tlaku v plicnici. Snížení tlaku v plicnici znamená snížení afterloadu pravé komory – pozn. překl.*) Avšak takovýto klinický postup může vést k prohloubení dysfunkce pravé komory u mnoha pacientů, jehož důsledkem je zhoršení klinického stavu (*myopatická ischemická pravá komora nemusí snést tuto vyšší objemovou zátěž, na kterou nebyla zvyklá, a to z důvodů mechanismů diskutovaných výše. Může tak dojít k selhání PK – a to i při snížení afterloadu PK. Tento klinický paradox představuje jednu z nejsložitějších otázek při nastavování správné funkce CF-LVAD – pozn. překl.*). Není jisté, zda snížení rychlosti otáček pumpy v tomto klinickém scénáři může zachránit selhávající pravou komoru, přičemž snížení otáček může vytvořit potenciál pro méně odtíženou LK. Tyto klíčové komorové interakce vytvářejí základ pro nutnost dalšího rozvoje výzkumu hemodynamické fyziologie u léčby pomocí dlouhodobých podpor CF-LVAD.

V perioperačním období je riziko akutního selhání pravé komory vysoké. Akutní selhání čistě pravé komory musí být odlišeno od situací, které jej napodobují a jejichž patofyziologický profil je podobný: s nízkým srdečním in-

dexam, zvýšeným tlakem v pravé síni, nedostatečně naplněnou levou komorou – eventuálně i s přísátím vtokové kanyly. Tyto stavy zahrnují selhání pravé komory v důsledku excesivní rychlosti otáček pumpy, těžkou trikuspidální regurgitaci v důsledku geometrických změn PK a srdeční tamponádu. Z klinického hlediska se tyto jednotlivé entity liší svojí hemodynamikou, echokardiografickými nálezy, výdejem z hrudní drenáže, změnami na rentgenu srdce a plic, koagulačními testy a odpovědí na změny v rychlosti otáček LVAD. Technické aspekty chirurgického zákroku mohou zvýšit nebo snížit pravděpodobnost těchto jednotlivých příčin v rámci diferenciální diagnostiky.

V případě selhání pravé komory léčebné postupy, které jsou používány v časně pooperační periodě, zahrnují podání inhalačních a intravenózních vazodilatátorů (oxid dusný, epoprostenol, iloprost), inodilatátorů a použití mechanické srdeční podpory.^{76,317} Bohužel i když jsou inhalační terapie často a obecně používány, důkazy o jejich akutním hemodynamickém přínosu jsou nedostatečné.²⁹⁷ V některých případech selhání pravé komory může být potřebná biventrikulární hemodynamická podpora.²⁹² Použití tohoto krajního způsobu léčby – mechanické podpory pravé komory – nebylo raritní v době používání podpor s pulsatilním tokem, a stejně tak jako i v dnešní době, kdy jsou používány systémy CF-LVAD, časně zavedení podpory pro pravou komoru u správně vybraných kandidátů může zlepšit výsledky léčby.^{212,350,385} Pro zavedení pravostranné mechanické srdeční podpory se používá velká šíře kanylačních strategií – od zcela perkutánních po zcela chirurgické, aby bylo možné poskytnout krátkodobou biventrikulární podporu.^{40,103,135,171,349} (*Tj. k již existující dlouhodobé levostranné srdeční podpoře typu CF-LVAD se ještě implantuje samostatná mechanická srdeční podpora pro pravou komoru. Tím vznikne biventrikulární podpora. Mechanická srdeční podpora pravé komory je většinou dočasná a po zotavení pravé komory dochází k jejímu odpojení či explantaci – pozn. překl.*) U pacientů, u kterých není možné odpojení dočasné mechanické podpory pro pravou komoru, byla s určitými úspěchy použita permanentní biventrikulární mechanická srdeční podpora.^{206,218,225,238,239} Avšak bez ohledu na konfiguraci výsledky zůstávají horší, než pokud je implantována izolovaná podpora CF-LVAD.³⁸⁰

Zvrat v typu II plicní hypertenze

Schválení terapie LVAD ve Spojených státech bylo historicky započato studiemi v indikaci tzv. přemostění k transplantaci (bridge to transplantation, BTT), které předcházely studiím v indikaci permanentní léčby do konce života u nemocných, u nichž je srdeční transplantace kontraindikována (destination therapy, DT). Ve spojitosti se změnami v oblasti pravidel pro alokaci srdečních transplantací (*tj. pro alokaci orgánů pro transplantace srdce v rámci jednotlivých států USA – pozn. překl.*) došlo k mírnému trendu poklesu využití LVAD v indikaci přemostění k transplantaci.²⁸⁴ Avšak jednou z perzistujících indikací pro implantaci CF-LVAD je zlepšit chronickou plicní hypertenzi, která vzniká jako sekundární důsledek levostranných srdečních onemocnění, neboť plicní hypertenze musí být minimalizována, aby se zabránilo selhání pravé komory dárcovského srdce.²⁴² Terapie CF-LVAD má potenciál zlepšit plicní vaskulární remode-

ling, a to na základě dlouhodobého odtížení plicního řečiště. Skutečně je dobře známo, že bezprostředně po implantaci LVAD se tlak v plicnici, compliance plicnice a také ukazatele funkce pravé komory, jako je index systolické práce pravé komory (right ventricle stroke work index, RVSWI) a stupeň trikuspidální regurgitace rychle zlepšují.^{23,235}

Současné metody pro dlouhodobý hemodynamický monitoring, včetně implantabilních senzorů do arteria pulmonalis, potvrzují rychlé a setrvalé zlepšení po implantaci LVAD.^{107,190} Již počáteční zkušenosti ukázaly, že strategie implantace za účelem zlepšit transpulmonální gradient byla úspěšná a pacienti se zvýšeným transpulmonálním gradientem nevykazovali horší výsledky na léčbě pomocí LVAD ve srovnání s farmakologickou léčbou.^{291,357} Důležité však je, že zlepšení tlaku v plicnici po implantaci je setrvalé i po srdeční transplantaci v průběhu dlouhodobého sledování.^{322,333} U některých pacientů však perzistující prekapilární plicní hypertenze zůstává obtížně řešitelnou situací. Inhibitory fosfodiesterázy-5 (phosphodiesterase-5 inhibitors, PDE5i) a antagonisté receptoru pro endotelin (endothelin receptor antagonists, ERA) byly použity pro prevenci selhání pravé komory. I když tolerabilita obou – PDE5i i ERA – je rozumná a existuje i předpoklad klinického benefitu se zlepšením tlaku v plicnici a plicní vaskulární rezistence,^{27,217,351} silné prospektivní důkazy pro jejich benefit postrádáme. Avšak randomizovaná klinická studie hodnotící macitentan – lék ze skupiny ERA – s názvem SOPRANO study (clinicaltrials.gov NCT02554903) v nedávné době dokončila nábor pacientů. Pokud vezmeme v úvahu negativní důsledky vysoké plicní vaskulární rezistence (pulmonary vascular resistance, PVR) po transplantaci, pro pacienty, kteří jsou čekatelé na transplantaci, může být léčba pomocí PDE5i prospěšná pro dosažení potřebné redukce PVR.¹⁵⁹

Myokardiální změny a zotavení při terapii CF-LVAD

Již od období podpor s pulsatilním tokem byla terapie LVAD spojena s biologickým přínosem pro levou komoru, a to i nad rámec změn, které jsou pozorovány v oblasti hemodynamiky. Na buněčné úrovni bylo pozorováno zlepšení v signalizaci kalcia,¹³⁹ adrenergní aktivity,²⁸⁰ extracelulární matrix,²²² mitochondriálních funkcí¹⁴⁰ a další změny.⁵⁴ Existují konzistentní jasné výsledky o zlepšení v neurohumorálních biomarkerech aktivovaných při srdečním selhání a toto zlepšení bylo jasné ukázáno u cirkulujícího reninu, angiotenzinu II, adrenalinu, noradrenalinu, síňových natriuretických peptidů a argininu vazopresinu.¹⁶⁹

Na ultrastrukturální úrovni může dojít k rezoluci patologické hypertrofie a kontraktilní dysfunkce při terapii CF-LVAD.^{31,237} Bylo pozorováno zlepšení jak v obsahu kolagenu v extracelulární matrix, tak i v expresi srdečního tumor nekrotizujícího faktoru α .²³⁷ Jedna skupina ukázala, že léčba CF-LVAD může být spojena s tak signifikantním odtížením levé komory, které vede až k atrofii myocytů se sníženým objemem myocytů, objemem jádra, plochy příčného průřezu myocyty a denzity objemu myofibril (myofibrillar volume density).¹⁹¹ Avšak tyto nálezy jsou rozporovány, neboť atrofie myokardu z úrovně strukturální, molekulární nebo klinické nebyla prokázána žádnou jinou skupinou.^{88,92,388}

Mimo (nad rámec) tzv. reverzního remodelingu, neboli zlepšení ve velikosti LK v důsledku odtížení levé komory, pacienti se zlepšenou srdeční strukturou a funkcí mohou být prohlášeni za pacienty v „remisi srdečního selhání“.²³² Pokud došlo k téměř úplné normalizaci fyziologických parametrů nativního srdce při minimální úrovni podpory poskytované LVAD, s možností vyjmutí LVAD (explantace) nebo provedení tzv. decommissioningu (tj. vyřazení LVAD z činnosti, které se provádí zastavením/vypnutím přístroje a okluzí výtokového graftu z důvodu prevence cévní mozkové příhody), může být použit termín „myocardial recovery“, tedy zotavení myokardu. Řada faktorů je spojena s vyšší šancí na zotavení myokardu, včetně věku, pohlaví, neischemické etiologie,³⁸⁸ recentního vzniku kardiomyopatie⁴⁶ a preimplantační torze levé komory.⁴⁸ Peripartální kardiomyopatie, která zahrnuje řadu těchto pozitivních prognostických faktorů, je spojena s excelentními výsledky, a to jako jak během vlastní léčby pomocí LVAD, tak jako přemostění k explantaci nebo k transplantaci.⁹⁰ Zotavení myokardu je posíleno léčebnými postupy, které se používají v léčbě chronického srdečního selhání pro zablokování neurohumorální odpovědi^{43,152,289,398} (tj. pro zablokování neurohumorální aktivity – pozn. překl.).

Pozorování významného výskytu reverzního remodelingu mělo za následek zvýšený zájem o to, jak podpořit zotavení (recovery) levé komory jako indikaci při zvažování explantace LVAD či jejího decommissioningu.⁶⁴ Celá řada skupin popsala vlastní protokoly pro monitoraci a weaning od dlouhodobých podpor LVAD.^{43,125,199,346} Celkově shrnuto: pacienti musejí být asymptomatictí, se zotavenou funkcí obou komor, mají mírné/minimální postižení chlopní a mají normální invazivní hemodynamiku – a to i při zátěžovém testování.³³² Snížení rychlosti otáček LVAD (LVAD speed turn-down) je kritické pro hodnocení zůstatkové kontraktility levé komory.¹⁶² V některých pečlivě vybraných kohortách bylo ukázáno, že četnost zotavení se pohybuje mezi 10 %³⁸⁹ a 50 % v nedávno provedené prospektivní studii.⁴² Tato druhá studie je výsledkem multicentrické spolupráce a je označována jako RESTAGE-HF trial,⁴¹ přičemž pacienti jsou léčeni maximálně tolerovanými dávkami neurohumorální blokády a podstupují pravidelné echokardiografické a funkční testování se snížením rychlosti otáček. Ve velké kohortě registru INTERMACS nejnovější data ukazují, že frekvence ukončení přístrojové podpory bez úmrtí či transplantace (tj. ukončení podpory z důvodů úspěšného zotavení myokardu – pozn. překl.) je v reálném životě 2,2 % v populaci pacientů BTT a 5,1 % v populaci DT.²⁵³ Obdobně data z registru EUROMACS ukazují dvouletý interval bez výskytu rekurence srdečního selhání nebo nutnosti opětovné implantace LVAD či transplantace u 88 % pacientů, u kterých byla LVAD explantována z důvodů zotavení myokardu.¹⁷

Je rovněž důležité, že po explantaci LVAD se interval bez výskytu rekurence srdečního selhání u vybraných skupin pacientů nejčastěji pohybuje mezi 67–100 % ve střednědobém horizontu sledování.⁹³ Mezi důležité prediktory absence recidivy srdečního selhání patří ukazatele struktury a funkce LK, normální plnicí tlaky obou srdečních komor a absence komorové ektopie v době pokusu o vypnutí podpory.⁷⁸ Zátěžová kapacita a rovněž zátěžový srdeční výdej, kterých je dosaženo po explantaci, jsou lep-

ší než u pacientů, kteří jsou na podpoře LVAD nebo mají významné srdeční selhání.^{166,168} Obdobně kardiální odpověď autonomního nervového systému, měřená pomocí markerů variability srdeční frekvence, se může obrátit směrem k normálu u pacientů, u kterých došlo k explantaci a jejichž stav zůstává zlepšen ve srovnání s pacienty se stabilním srdečním selháním nebo pacienty na terapii LVAD.²⁷⁵

Kardioresenální syndrom

Kardioresenální syndrom u pacientů s LVAD sdílí celou řadu společných rysů s kardioresenálním syndromem u pacientů se standardním srdečním selháním, avšak unikátní aspekty perioperačního vedení chirurgické péče, kontinuální tok a selhání pravé komory si zasluhují zvláštní pozornost.

Špatné výsledky byly ukázány u kardioresenálního syndromu, který se vyskytl jak v předimplantačním období, tak v průběhu terapie LVAD.^{157,244} Není vzácné, že perioperační období může být spojeno s akutním selháním ledvin, a to z nejrůznějších příčin, včetně alterace hemodynamiky (hypotenze a mimotělní oběh), použitých nefrotoxických agens a neadekvátně léčeného selhání pravé komory. Byla identifikována řada prediktorů pro časnou postimplantační renální dysfunkci nebo potřebu eliminačních metod, mezi které patří věk, potřeba mechanické srdeční podpory před implantací LVAD, zvýšený centrální žilní tlak,³⁵⁶ délka mimotělního oběhu, velké krevní ztráty, potřeba reoperace a nižší hodnoty srdečního indexu před implantací.¹⁰ Potřeba renálních eliminačních metod je spojena s vyšším rizikem úmrtí a nižší šancí na úspěšné přemostění k transplantaci.³⁵⁶ Renální selhání je složitě provázáno s jaterním selháním a selháním pravé komory, přičemž selhání PK přispívá k hepatálním a renálním výsledným ukazatelům prostřednictvím mechanických kongescí.^{10,313} Renální funkce před implantací jsou silně asociovány jak s poškozením ledvin (po implantaci LVAD – pozn. překl.), tak i s celou řadou nežádoucích výsledků léčby.³²⁸

I když jsou přítomna tato časná rizika, podpora LVAD poskytuje zlepšení v periferní perfuzi – a v důsledku toho dochází k odstranění neurohumorální aktivity a zlepšení v biomarkerech renálních funkcí, jako je neutrofilní lipokalin asociovaný s gelatinázou (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL).^{6,286} Obecně lze říci, že ke zlepšení renálních funkcí dochází v časném období po implantaci CF-LVAD, avšak v dalším průběhu se renální funkce mohou vrátit na hodnoty před implantací.^{86,137,157,328} Pacienti s lepšími předimplantačními hodnotami renálních funkcí mají sklon k menšímu zlepšení renálních funkcí po implantaci.^{137,286} I přes zlepšení v průtoku krve ledvinami skryté vnitřní onemocnění ledvin v důsledku sdílených rizikových faktorů při kardiomyopatii může zamezit pokračujícímu zlepšování (ledvinových funkcí – pozn. překl.) v průběhu dalšího času.

Etiologie pozdější sestupné trajektorie nebo progresivního zhoršování renálních funkcí je potenciálně multifaktoriální. Pokračující pokles svalové hmoty může mít za následek pokles glomerulární filtrace v průběhu dalšího času, avšak zatím není dostatek studií, které by zahrnovaly ukazatele renálních funkcí nezávislé na svalové hmotě pro ověření této hypotézy. Dále hemolýza nízkého stupně (low-grade hemolysis), která se vyskytuje při terapii

CF-LVAD, může vést k poškození tubulů v důsledku precipitace hemoglobinu s Tammovým–Horsfallovým proteinem nebo oxidačního stresu v důsledku toxicity hemu či úbytku oxidu dusnatého a ischemie.²⁵⁶ Chronické vaskulární změny vznikající jako následek nedostatku pulsatility mohou být také spojeny s progresí renální dysfunkce, jak bylo prokázáno pomocí histologických změn v proliferaci hladké svaloviny, vaskulární fibrózy, kortikálními záneťlivými infiltráty a rovněž sníženou vazoreaktivitou.³⁶¹ Klinicky je pak vztah mezi nedostatkem pulsatility a progresí renální dysfunkce podporován spojením mezi vyšším indexem pulsatility a zlepšením renálních funkcí.¹³⁷ Nicméně pozorování podobného trendu mezi pacienty, kteří byli léčeni podporami s pulsálním typem toku a pacienty léčenými pomocí CF-LVAD argumentují proti kontinuálnímu toku jako dominantnímu mechanismu⁵² (*postimplantačního selhání ledvin – pozn. překl.*). A konečně pozdní selhání pravé komory reprezentuje etiologii chronického kardiorenálního syndromu u pacientů léčených pomocí podpor CF-LVAD. U nativních srdcí je predominantní patofyziologií renální dysfunkce vysoký centrální žilní tlak spíše než poškozená perfuze²⁶¹ a tato skutečnost zřejmě ještě více platí u pacientů s terapií CF-LVAD, což činí kongestivní nefropatii primárním mechanismem.

Změny indukované těmito mechanismy mohou být dlouhodobé/setrvalé, což dokazuje absence zlepšení po následné srdeční transplantaci.³³⁶ Pozdní renální dysfunkce může být spojena se zhoršením hypertenze při terapii CF-LVAD, což může být morbidní stav, který zvyšuje riziko cévní mozkové příhody a trombózy čerpadla, a proto je nutné posílení antihypertenzní léčby.¹⁰⁵ Další pochopení patofyziologie progresí renální dysfunkce a kardiorenálního syndromu s cílem zabránit pokračujícímu poklesu renálních funkcí a pozdní manifestaci kardiorenálního syndromu by mělo poskytnout lepší výsledky léčby.

LVAD u srdcí s jednou komorou

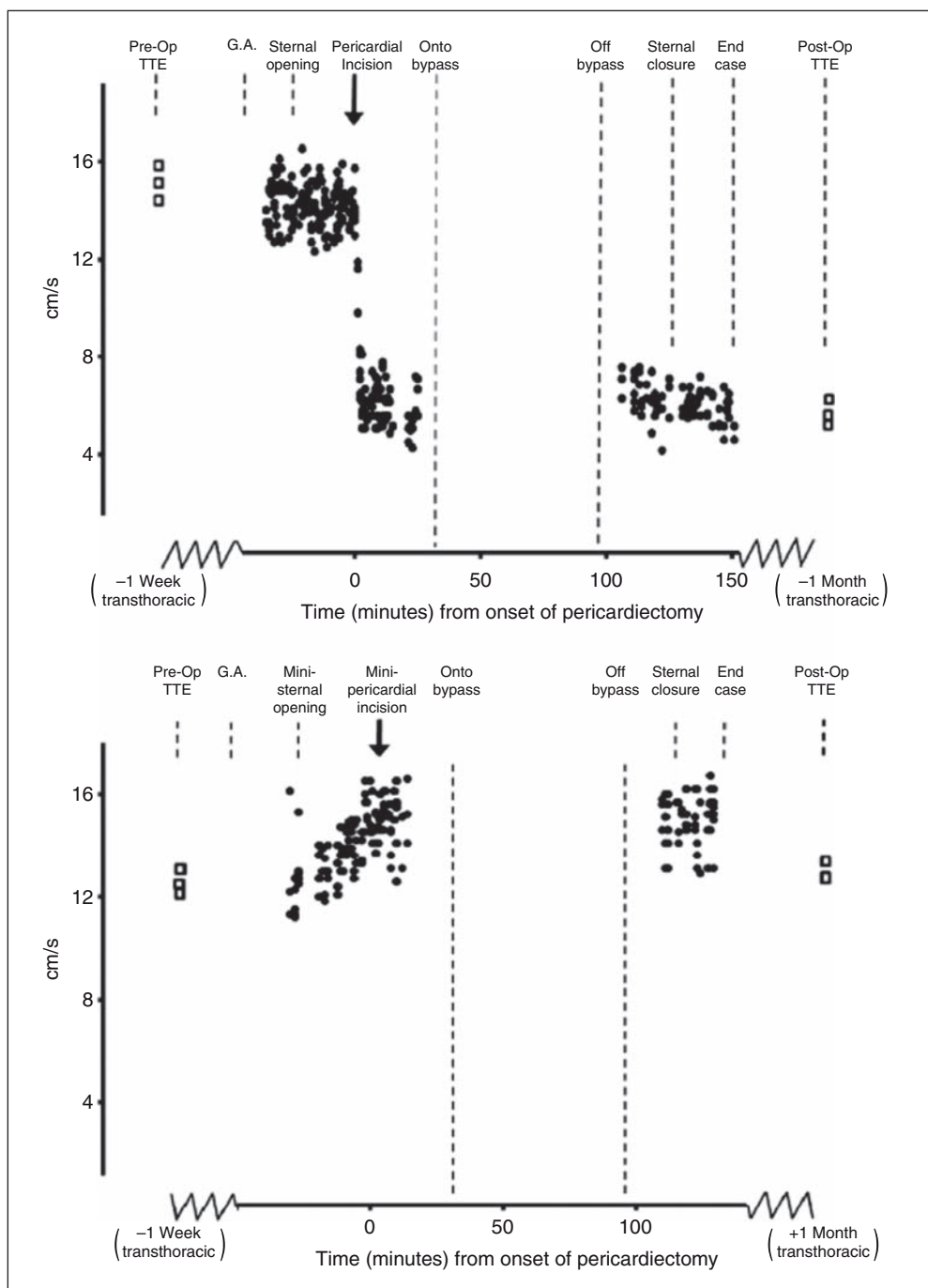
Zatímco u dysfunkční levé komory se fyziologické úvahy především soustřeďují na interakce s pravou komorou, fyziologické rozvahy v kontextu implantace LVAD u jednokomorového srdce s přítomným vrozeným srdečním onemocněním jsou zcela unikátní. Relativně málo dat je dostupných pro popis fyziologie podpory jedné komory. Série kazuistik popsala použití dlouhodobé terapie CF-LVAD u pacientů s fontanovskou cirkulací, přičemž byly popsány přijatelné výsledky v indikaci přemostění k transplantaci.^{62,276} Jak je možné očekávat, hemodynamické účinky představují účinné zvýšení srdečního indexu a zlepšení plicních tlaků při terapii CF-LVAD.⁶² Mezikomorová interakce není relevantní v případě jednokomorového srdce s LVAD. Publikované soubory však ukazují, že je potřeba vyšších rychlostí otáček pro dosažení adekvátního odtížení systémové komory v porovnání s dvoukomorovou fyziologií.^{62,231,276,339} Avšak adaptace pasivní plicní cirkulace může ukazovat, že pomalé a rozvázné navyšování rychlosti otáček v časné pooperační období může být nezbytné, aby se zabránilo přísátí kanyly.²³¹ Navíc aortopulmonální kolaterály mohou vést k excesivnímu zatížení systémové komory a selhání reziduálního srdce.³³⁹ Každopádně však implantace CF-LVAD je ve fyziologii jednokomorového srdce uskutečnitelná v centrech s dostatečnými zkušenostmi.

Fyziologie zátěže

Odpovědi na zátěž při podpoře CF-LVAD nejsou dosud plně charakterizovány, i když bylo vynaloženo velké úsilí na pochopení interakcí mezi srdeční podporou a nativním srdcem při zátěži. Na základě vyšetřených souborů bylo již dříve popsáno, že vrcholová zátěžová kapacita při kardiopulmonálním zátěžovém testování se v průměru nemusí významně zvýšit po implantaci CF-LVAD.^{67,96,219,230,309} Celá řada dat ukazuje, že odpovědi nativního srdce, včetně rezervy srdeční frekvence nebo chronotropní inkompetence, a také rezerva v srdečním výdeji nativního srdce v porovnání s průtokem generovaným podporou mají zásadní význam pro modulaci vrcholové zátěžové kapacity.^{131,148,161,201,250,259,309} To rovněž ukazuje vztah mezi otevíráním aortální chlopně a vrcholovou aerobní kapacitou, který je determinován funkcí nativního srdce.¹³¹ (*Schopnost otevírat aortální chlopně při zátěži znamená, že levá komora je schopna generovat dostatečnou sílu na vlastní kontrakce, na základě kterých dodává při zátěži krev do systémové cirkulace, a to i při kontinuálním odsávání krve z levé komory v důsledku implantované CF-LVAD – pozn. překl.*). Z kvantitativního hlediska dochází při zátěži ke vzestupu minutového srdečního výdeje o 3 litry/minutu z nativního srdce ve srovnání s 0,9 litru/min z LVAD.¹⁶¹ I přes tuto skutečnost invazivní hemodynamika při zátěži, zejména tlak v zaklínění a tlak v plicnici, stejně jako invazivní měření srdečního výdeje ukazují zlepšení při terapii CF-LVAD.^{200,230}

Limitace v zátěži, které jsou způsobeny centrální hemodynamikou, mohou být zprostředkovány abnormalitami na každé ze stran srdce. Pacienti s podporou CF-LVAD ve srovnání s kohortou pacientů s plicní arteriální hypertenzí mohou mít při zátěži dle dostupných zkušeností disproporčně větší vzestup v afterloadu pravé komory, měřený jako elastance plicních arterií, s horší kontraktilní rezervou PK, a to i přes iniciálně nižší hodnoty plicní vaskulární rezistence v klidu, což může limitovat rezervu srdečního výdeje.³⁵⁵ I když kontraktilní rezerva pravé komory může hrát svoji roli, ejekční frakce PK v klidu nebo při zátěži nekoreluje s vrcholovou spotřebou kyslíku – peak Vo_2 .²⁵¹

V oblasti levostranných oddílů vede vysoce intenzivní zátěž ke zvýšenému preloadu levé komory a z tohoto důvodu i ke zvýšenému celkovému srdečnímu výdeji. Elegantně provedené testování na nakloněné rovině ukázalo, že významný vzestup nebo pokles v preloadu (cestou pasivního žilního návratu) byl u LVAD spojen s mnohem dramatičtějšími změnami v průtoku čerpadlem než změny v srdeční frekvenci indukované srdeční stimulací.²⁶² Avšak zesílení průtoku pumpou ještě neznamená totéž co vzestup celkového srdečního výdeje, neboť je nutné vzít v úvahu jak příspěvek nativního srdce cestou aortální chlopně, tak i chronotropní inkompetenci, která je stále pravděpodobným přispívajícím faktorem.⁸⁹ Kvantitativní příklad příspěvku nativního srdce k zátěži je ukázán na obrázku 10. Navíc signifikantní vzestup v krevním tlaku nebo vzestup v periferní vaskulární rezistenci při zátěži více nežli u statické studie může mít sklon k rozšíření efektivního tlakového gradientu, což negativně ovlivní průtok podporou.²³³ Tak může být objasněn jeden z mechanismů, který fyziologicky limituje maximální průtok podporou při zátěži (*podpory s kontinuálním tokem – zejména s centrifugálním čerpadlem – jsou velmi náchylné na zvýšení afterloadu, neboť*



Obr. 10 – Okamžité změny v longitudinální kontraktilitě pravé komory po provedené perikardektomii u pacientů podstupující tradiční ver-
sus minimálně invazivní náhradu chlopně.

Přetištěno pod licencí Creative Commons CC BY-NC-ND, z publikace Unsworth B, et al., 2013.³⁶⁹
(Bližší vysvětlení obrázku 10 je v textu – pozn. překl.).

zvýšení afterloadu vede ke změně tlakového gradientu mezi vtokovou a výtokovou částí čerpadla, což vede k poklesu průtoku čerpadlem, a tím ke snížení objemu krve, který je CF-LVAD schopna dodat při zátěži do cirkulace – pozn. překl.).

Extrakardiální odpovědi na zátěž pravděpodobně rovněž modulují významnou část snížené vrcholové aerobní kapacity. Jak bylo porovnáno s odpovídajícími kontrolními pacienty se srdečním selháním, pacienti léčení pomo-

cí podpor CF-LVAD mají zvětšující se fyziologický mrtvý prostor ve spojitosti se zátěží, a to v důsledku hypoperfuze ventilovaných alveolů.²⁴⁷ Ukázalo se, že abnormality v odpovědi periferie, měřené například pomocí arteriovenózní extrakce kyslíku, korelují s aerobní aktivitou a jsou zhoršené u pacientů léčených pomocí podpor CF-LVAD.^{129,259}

Chování srdečních podpor s centrifugálním tokem a axiálním tokem může být mírně odlišné. Při kardiopul-

monálním zátěžovém testování pacienti, kteří měli podpory s axiálním tokem, vykázali vyšší vrcholové hodnoty VO_2 , vyšší dosaženou vrcholovou zátěž a lepší dosaženou délku zátěže, a to i při nižší rezervě srdeční frekvence.²⁹⁵ Ve stejné studii invazivní data ukázala, že při zátěži tlak v pravé síni může vystoupit na vyšší hodnoty u CF-LVAD, a jak rezerva v srdečním výdeji, tak vzestup v odhadovaném průtoku LVAD při zátěži (tzv. výdejová rezerva LVAD) může být vyšší u podpor s axiálním typem toku.²⁵⁹ Rozdíl v rezervě srdeční frekvence může zkrátit tuto pozorování (avšak pouze na první pohled – dosažení lepších parametrů vrcholové zátěže při nižší hodnotě srdeční frekvence může svědčit pro vyšší aerometabolickou účinnost cirkulace s podporou s axiálním tokem. To může částečně souviset se skutečností, že podpory s axiálním tokem jsou méně náchylné na vzestup afterloadu, a mohou tak poskytnout vyšší účinnost podpory při dynamické zátěži – pozn. překl.).

Zatímco tato data jsou vztažena k vrcholové aerobní kapacitě (peak aerobic capacity), odpovědi na submaximální zátěž mohou být méně narušené, a mohou být méně určovány nativní srdeční funkcí.¹¹² Zesílení průtoku srdeční podporou při zátěži se zdá být stejné při submaximální i maximální úrovni zátěže, což ukazuje, že průtok podporou během zátěže může být limitujícím faktorem pro vrcholovou zátěž, ale může být adekvátní pro submaximální úsilí.¹³¹ Naštěstí celá řada studií z oblasti kardiální rehabilitace nebo zátěžového tréninku prováděného pod dozorem přinesla benefit spočívající ve zlepšení ve vrcholové aerobní kapacitě, stejně jako při šestiminutovém testu chůzí, což ukazuje, že tyto limity mohou být částečně překonány tréninkem.^{138,187,208,215,223}

Změny rychlosti otáček čerpadla prováděné v průběhu zátěže byly zkoumány jako mechanismus, jak zlepšit zátěžovou kapacitu, avšak dosáhly smíšených výsledků.^{84,214,273} I když zvýšení v rychlosti otáček čerpadla může přinést vyšší průtoky podporou⁵¹ a odstranit signifikantní zvýšení plicních tlaků v levostranných srdečních oddílech,²¹⁰ celkový srdeční výdej,⁵¹ hemodynamika pravostranných oddílů a perfuze periferie – jak ukazuje vysoká extrakce O_2 – zůstávají limitovány.²¹⁰ Vzestup v perfuzi během zátěže se rovněž může lišit v jednotlivých oblastech těla.⁵¹ Některá data ukazují, že vzestup rychlosti otáček při zátěži je prospěšný u pacientů s více postiženou funkcí komory ve srovnání s pacienty se zlepšenou funkcí, kteří mohou mít významně větší rezervu v srdečním výdeji.^{130,273} (A tuto rezervu tak může zlepšená nativní komora využít pro zvýšení srdečního výdeje při zátěži. Celkový srdeční výdej při zátěži tak u komory se zlepšenou funkcí je dominantně tvořen výdejem nativní komory a méně závisí na výdeji generovaném podporou. LK s postiženou funkcí však má rezervu v srdečním výdeji mnohem menší, a proto může být cirkulace u selhávající komory při zátěži mnohem více dependentní na výdeji generovaném CF-LVAD – pozn. překl.) Jiná data ukazují, že pacienti, kteří mají dobrou odpověď na zvýšení rychlosti otáček podpory, mohou být ti s větší levou komorou, což může reflektovat excesivní odtížení (tj. v tomto případě excesivní vyprázdnění LK – pozn. překl.) u pacientů s menšími komorami.³⁰⁰ Řada studií zkoumala snížení rychlosti otáček LVAD s ohledem na to, že nativní kontraktilita může vzrůstat při zátěži, ale tento postup byl celkově spojen s horší zátěžovou kapací-

ty, a to zejména u pacientů s horší funkcí levé komory.²²³ I přes usilovnou snahu o výzkum a vývoj technologií LVAD citlivých na zátěž se schopností automatické regulace rychlosti otáček, žádný z dostupných klinických systémů neposkytuje tuto vlastnost.

Fyziologie spánku

Abnormality poruch dýchání ve spánku jsou pozoruhodně často přítomné u pacientů se srdečním selháním, s komorbidním výskytem 12–53 % pro centrální spánkovou apnoe (central sleep apnea, CSA).¹³¹ Vysoká četnost obstrukční spánkové apnoe (obstructive sleep apnea, OSA) je rovněž pozorována, což může být částečně způsobeno tzv. kraniální redistribucí objemu tekutin (v poloze vleže – pozn. překl.), která způsobuje zvětšení objemu krku během spánku. Důsledky těchto odchylek zahrnují výskyt apnoe/hypopnoe a zatěžujícího Cheyneova–Stokesova oscilatorního dýchání a jejich výskyt má prognostický význam.⁷² Proto hemodynamické účinky centrální i obstrukční spánkové apnoe a účinek terapie CF-LVAD představují důležité komponenty fyziologicky těsně provázaného celku.

V důsledku silně negativního nitrohruďního tlaku dochází k vzestupu afterloadu levé komory, nárůstu preloadu pravé komory a k hypoxii indukované plicní vazokonstrikci, která způsobuje zvýšený afterload pravé komory (tento typ změn je typický zejména pro obstrukční spánkovou apnoe – pozn. překl.). U pacientů se srdečním selháním je společným výsledkem těchto změn remodeling, myokardiální ischemie a oslabený srdeční výdej.⁵⁰ I když změny v autonomním tonu jsou normálním důsledkem jednotlivých stadií spánku,³⁴⁰ tonus sympatiku je významně zvýšen během epizod obstrukční i centrální spánkové apnoe. A konečně tyto abnormality spánku zvyšují míru endoteliální dysfunkce, oxidačního stresu a mohou přispět k aktivaci destiček a hyperkoagulačnímu stavu, a to cestou snížení cirkulujících endogenních fibrinolytických agens.¹⁸⁰

Při léčbě pomocí podpor CF-LVAD by zlepšení v celkovém srdečním výdeji, perfuzi cílových orgánů i související snížení plicní kongesce podle očekávání mělo být spojeno se zlepšením fyziologie spánku. Může se dostavit zlepšení jak v subjektivních, tak i v objektivních ukazatelích kvality spánku^{58,59} a jednoznačně bylo pozorováno vymizení fyziologie centrální spánkové apnoe,³⁷⁷ i když účinek nemusí být okamžitý po implantaci.²⁸² Postupně navyšování rychlosti otáček LVAD může vést ke zlepšení fyziologie spojené s centrální spánkovou apnoe a rovněž ke zlepšení celkové fyziologie spánku, avšak může mít neutrální až negativní efekt na obstrukční spánkovou apnoe v důsledku kraniální redistribuce objemu tekutin, což je způsobeno vyšším centrálním žilním tlakem při vyšších rychlostech otáček.^{4,20} (Po implantaci CF-LVAD tedy dochází ke snížení výskytu až úplnému vymizení centrální spánkové apnoe v důsledku výše uvedených pozitivních hemodynamických změn. Paradoxně však implantace CF-LVAD může být spojena s nárůstem výskytu a závažnosti obstrukční spánkové apnoe, a to v důsledku diskutovaných mechanismů – pozn. překl.). Čistě vlastní důsledky spánkové apnoe na podporu CF-LVAD dosud nebyly dobře prostudovány, i když lze očekávat, že spánková apnoe (zejména obstrukční – pozn. překl.) by podle očekávání měla mít negativní vliv na průtok generovaný LVAD, a to v důsled-

ku zvýšení afterloadu, a také přispívat k dysfunkci pravé komory v důsledku objemové zátěže a zvýšení jejího afterloadu. Z těchto důvodů změny spánkové architektury a vztahy mezi optimální hemodynamikou a zlepšením fyziologie spánku vyžadují další evaluaci.

Efekt terapie LVAD na pulsabilitu a periferní vaskulární funkce

Již od šedesátých let minulého století probíhá v literatuře odvážná a energická debata, jež se týká porovnání účinků a přínosů pulsního versus bezpulsního (tj. *kontinuálního* – pozn. překl.) toku. Jak již bylo uvedeno výše, hlavním zaměřením tohoto článku jsou moderní podpory typu CF-LVAD, neboť jejich odolnost a dlouhodobá spolehlivost byly shledány jako významně lepší, což mělo za následek téměř úplné opuštění pulsních podpor. V důsledku této reality předchozí debata týkající se pulsního a bezpulsního toku poněkud uvadla, avšak s pokračujícím rozvojem terapie CF-LVAD jednotlivé firmy opětovně usilují o zavedení pulsatility. Proto jsou základy a zásady původní pulsní fyziologie i nadále důležité.

Během počáteční éry vývoje umělého srdce bylo zjištěno, že tok kapalin není primárně závislý na tlakovém gradientu, ale spíše na gradientu energie, a že hemodynamická energie systému může být vyjádřena pomocí následující rovnice,³³⁵ a to v závislosti na měření okamžitého průtoku (flow) a tlaku (poznámka: tyto rovnice nepředstavují skutečnou energii):

Celková hemodynamická energie
(Total Hemodynamic Energy – THE) (ergs/cm³)

$$= 1332 * \frac{\int_{t_1}^{t_2} \text{pressure} * \text{flow} * dt}{\int_{t_1}^{t_2} \text{flow} * dt}$$

Tato rovnice může být vyjádřena i s vynecháním konstanty „1332“, což změní jednotku na mm Hg, a takto upravená rovnice tak bude vyjadřovat tzv. energetický tlakový ekvivalent (energy-equivalent pressure, EEP):

Energetický tlakový ekvivalent (EEP) (mm Hg)

$$= \frac{\int_{t_1}^{t_2} \text{pressure} * \text{flow} * dt}{\int_{t_1}^{t_2} \text{flow} * dt}$$

Upozorňujeme, že termín:

$$\int_{t_1}^{t_2} \text{pressure} * dt$$

je konstantou a rovnice je zjednodušena, neboť se používá střední arteriální tlak (mean arterial pressure, MAP).³³⁵

Nadbytek/rezerva hemodynamické energie je potom rozdíl mezi THE a energetickým ekvivalentem pro střední arteriální tlak, což je definováno jako:

Nadbytek/rezerva hemodynamické energie
(surplus hemodynamic energy, SHE) (ergs/cm³)

$$= 1332 * \left(\frac{\int_{t_1}^{t_2} \text{pressure} * \text{flow} * dt}{\int_{t_1}^{t_2} \text{flow} * dt} - \text{MAP} \right)$$

Proto rozdíl v hemodynamické energii mezi EEP a MAP představuje přídatnou pulsální energii, předanou čerpacím systémem do vaskulatury, která je následně využita pro perfuzi malých cév nebo je rozptýlena/zmařena třením.³³⁵ Navíc míra/rozsah pulsatility čerpadla je proporcionální velikosti SHE, a pokud vezmeme v úvahu ekvivalent výchozích podmínek, tak relativní velikost pulsatility versus střední energie bude větší u čerpadel generujících více pulsatility.³⁹³ Důsledkem této rovnice je, že pokud práce a průtok zůstanou konstantní, ale pokud se perfuze náhle stane bezpulsovou, střední arteriální tlak vystoupí na úroveň EEP (neboť energie zůstane stejná).¹²⁰

Zejména bylo pozorováno, že dochází k vzestupu periferní rezistence v souvislosti s bezpulsním krevním tokem, a tento účinek je pravděpodobně zprostředkován snížením reflexní aktivity baroreceptorů v oblasti arteria carotis, která redukuje inhibici sympatiku,³⁹³ což bylo popsáno již velmi časně.¹²⁰ (*Vysokotlaké baroreceptory a. carotis jsou mechanoreceptory, které reagují na změnu napětí cévní stěny. Vzestup tlaku vede k roztažení cévní stěny, a tím k podráždění baroreceptorů. Podráždění baroreceptorů při vzestupu krevního tlaku vede reflexem s centrem v prodloužené míše k poklesu aktivity sympatiku a vzestupu aktivity parasympatiku. Bezpulsová cirkulace – tj. cirkulace s kontinuálním flow, zřejmě vede k tomu, že snižuje dráždění vysokotlakých baroreceptorů v karotidách a v aortě. Nižší dráždění baroreceptorů vnímá centrum v prodloužené míše jako hypotenzi, a proto reflexně zvýší aktivitu sympatiku, jejímž důsledkem je vazokonstrikce [a rovněž zvýšení srdeční frekvence a kontraktility]. Vazokonstrikce navozená aktivací sympatiku je zřejmě hlavním mechanismem, kterým bezpulsový, tj. kontinuální krevní tok generovaný srdeční podporou, zvyšuje periferní odpor, a tím i krevní tlak. Podpory CF-LVAD jsou však velmi citlivé na vzestup afterloadu, a jak již bylo řečeno, i malý vzestup afterloadu může významně snížit průtok podporou, a tím i její výkon. Snížení průtoku podporou však může vést k řadě dalších komplikací, například k trombóze podpory či CMP. Proto je pochopení interakcí mezi tokem, generovaným CF-LVAD, a nativní cirkulací tak důležitou součástí klinické péče o pacienty s CF-LVAD – pozn. překl.*)

Avšak i u podpor typu CF-LVAD je přítomen určitý stupeň pulsatility, a to v důsledku kontrakcí nativního srdce (obr. 11), a proto se výzkumníci pokusili kvantifikovat rozsah pulsální podpory poskytovaný v těchto podmínkách, a to v animálních studiích.²⁹⁸ I přes určitou vnitřní pulsabilitu, která je výsledkem cyklických srdečních kontrakcí, bylo u některých CF-LVAD zjištěno, že SHE klesá o 93 % při středních úrovních oběhové podpory a o 97 % při vysokých úrovních oběhové podpory ve srovnání s výchozími podmínkami, zatímco systémy LVAD s pulsním typem toku byly spojeny s čistým vzestupem v SHE o 49 % při vysoké úrovni oběhové podpory a s nižšími hodnotami vaskulární rezistence.^{33,360} Z toho vyplývá, že systémy LVAD s pulsním typem toku jsou spojeny s vyšším stupněm pulsatility, než má nativní cirkulace, a poskytují větší velikost SHE než CF-LVAD.^{33,368} Výše uvedené výpočty byly použity výhradně ve výzkumných podmínkách, neboť pro tyto kalkulace je nezbytné kontinuální měření průtoku. Bohužel tato data nejsou dostupná u člověka.

Namísto toho index pulsatility (pulsatility index, PI) (pozor, aby nedošlo k záměně s indexem pulsatility, který je zobrazován na displejích podpor HeartMate, neboť se jedná o zcela jiné veličiny) a index pulsního výkonu (pulse power index, PPI) představují rychleji a snadněji získatelné ukazatele pro klinické využití, neboť závisí pouze na křivce toku nebo tlaku.¹³²

$$\text{Pulsatility Index (PI)} = \sum_{i=0}^n \frac{A_i^2}{A_0^2}$$

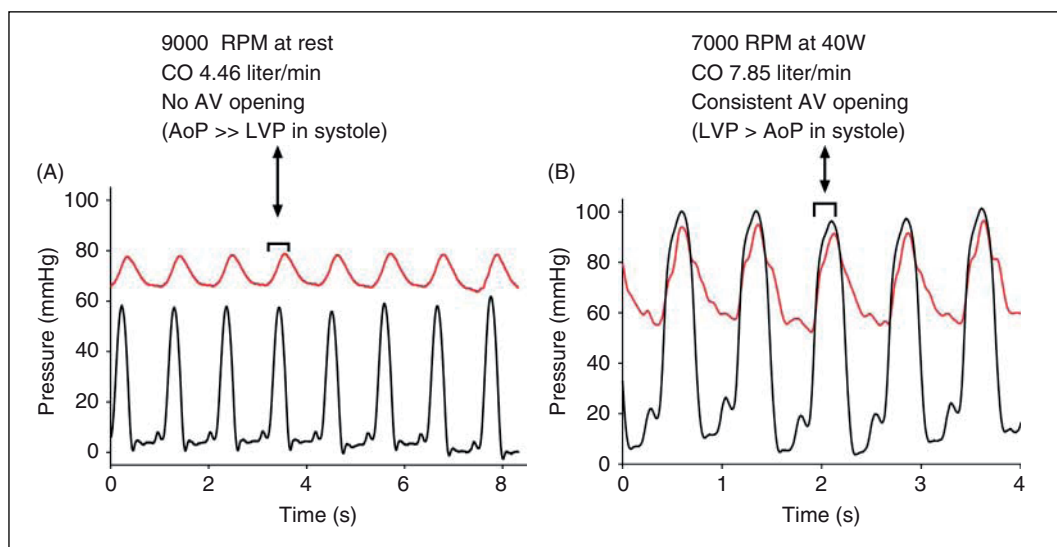
$$\text{Pulse Power Index (PPI)} = \sum_{i=0}^n \frac{A_i^2 \cdot \omega_i^2}{A_0^2}$$

V těchto rovnicích A_i představuje amplitudu průtoku (amplitude of flow harmonic “i”), A_0 je amplituda středního průtoku a ω je frekvence průtoku (v cyklech za sekundu). Tyto harmonické charakteristiky jsou získávány pomocí Fourierovy transformace tlakové křivky a popisují relativní pulsní výkon (relative pulsatile power) v porovnání s ekvivalentním bezpulsním systémem¹³² (tedy systémem s kontinuálním flow – pozn. překl.). Index pulsatility popisuje nezávislou pulsilitu křivky vztahenou k východní bezpulsní křivce, avšak nezahrnuje frekvenci křivek. Z tohoto důvodu se více používá index pulsního výkonu, který zahrnuje také frekvenci pulsů.¹³² Testování cirkulačního okruhu v simulátorech ukázalo lineární inverzní vztah mezi stupněm podpory cirkulace pomocí LVAD a indexem pulsního výkonu.²⁶⁵ Tento vztah však může být více kvadratický než lineární, jak bylo ukázáno na animálních modelech, neboť tyto ukazatele mohou klesat exponen-

ciálně se zvyšující se podporou CF-LVAD.^{185,186} Vyšší stupeň podpory je spojen se vzestupem komponenty amplitudy středního průtoku a poklesem v amplitudě vyšších harmonických složek.¹⁸⁶

Je důležité, že přídatná hemodynamická energie a pulsilita poskytovaná pulsním systémem má nejistý význam, jelikož velikost dodané energie se neliší – s výjimkou komponenty relativní pulsace. Byla však učiněna řada zajímavých pozorování, jež se týkají úlohy/významu mikropulsace arteriál a kapilár. Za prvé – distribuce kapilárního řečiště v blízkosti arterií a pozorování sníženého pohybu tkáňového moku u bezpulsního toku umožňuje předpokládat, že pulsatilní tok může být důležitý pro tok lymfy. Dále byla prokázána koncepce kolapsu cév mikrocirkulace při nízké pulsilitě a tento kolaps mikrocirkulace může být spojen s multiorgánovou dysfunkcí.³⁹⁴ Navíc data z animálních i humánních studií ukázala, že při použití kardiopulmonálního bypassu je pulsatilní cirkulace spojena s potřebou nižší úrovně hemodynamické podpory, nižším počtem komplikací, nižším stupněm inflamace, menším uvolněním katecholaminů, nižší úrovní produkce laktátu a alterací v odpovědi kortizolu.^{132,272,366,367}

Vaskulární endoteliální funkce jsou rovněž ovlivněny fyziologií kontinuálního toku.³⁴⁴ Jak redukce ve fyziologické amplitudě pulsu, tak i redukce ve fyziologické frekvenci pulsu mohou být spojeny se zhoršením endoteliální dysfunkce při terapii CF-LVAD.¹⁴⁷ Obecně platí, že střední kvantifikovaný periferní průtok krve se nemění,⁷¹ avšak účinek nedostatku pulsatility na endoteliální buňky s nižším rozpínacím napětím (stretch stress) a smykovým napětím (shear stress) může způsobit mikrovaskulární dysfunkci se zesílenou prozánětlivou a proangiogenní signalizací,



Obr. 11 – Invazivní hemodynamika levé komory v klidu a při zátěži u pacienta, který je léčen srdeční podporou typu LVAD. Levý panel (A): Při základní rychlosti otáček 9 000/min je levá komora odtížena/značně vyprázdněna a aortální chlopeč se neotvírá v důsledku vysokého reverzního tlakového gradientu přes aortální chlopeč (tj. tlaky v aortě jsou v průběhu celého srdečního cyklu vyšší, než je tlak v levé komoře – pozn. překl.).

Pravý panel (B): Stejný pacient při rychlosti otáček 7 000/min, simulujících minimální podporu. Patrné je konzistentní otevírání aortální chlopně, které je způsobeno vysokou kontraktilitou nativní levé komory a hodnotou gradientu na aortální chlopně. (Záznam na levém panelu pochází z vyšetření v klidových podmínkách, záznam na pravém panelu byl získán při dynamické zátěži 40 W – pozn. překl.).

Přetištěno se souhlasem poskytnutým John Wiley and Sons/Rosenbaum AN, et al., 2022. © American Physiological Society.⁴⁰⁰ (Bližší vysvětlení obrázku 11 je v textu – pozn. překl.).

což může vést ke vzniku hemoragických diatéz, a to v důsledku arteriovenózních malformací^{134,287} (arterio-venous malformations, AVM). Navíc vazodilatační odpověď může být při terapii CF-LVAD oslabená, čemuž nasvědčuje snížená odpověď při reaktivní hyperemii.²⁵⁹ Ze všech těchto důvodů je vyvíjeno velké úsilí, které je zaměřeno na zlepšení pulsatility.¹⁴⁹

Abnormality v periferní pulsilitě rovněž vytvářejí jednoduché klinické situace při měření krevního tlaku pomocí standardních oscilometrických manžet. Pečlivě provedené studie, které srovnávaly měření s automatickými oscilometrickými manžetami s měřením krevního tlaku pomocí dopplerovských sond a invazivně měřeným arteriálním tlakem ukazují, že účinnost závisí na nativním pulsním tlaku.⁶⁶ U pacientů, u kterých je zjištěn vysoký pulsní tlak, mohou oscilometrické manžety poskytnout přesné hodnoty systolického, diastolického i středního arteriálního tlaku. Naproti tomu tento typ měření je nepoužitelný u pacientů s nízkým pulsním tlakem, u kterých dopplerovská metoda poskytuje přesnější měření systolického krevního tlaku, který se přibližuje hodnotě středního tlaku, jelikož se pulsilita snižuje k nule.^{60,66} Nejsou k dispozici žádná data přímo porovnávající centrální a periferní arteriální pulsilitu, i když byla již dříve popsána analýza pulsní vlny, která by umožnila odhadnout tento vztah metodou rekonstrukce aortální křivky.³⁸² Jsou však usilovně hledány nové metody pro neinvazivní stanovení krevního tlaku, jako např. změny algoritmů oscilometrických manžet,³²⁵ tzv. volume clamp technologie²³⁴ nebo použití manžet s pomalou deflací.²¹³ Navíc vzhledem k citlivosti CF-LVAD vůči afterloadu je zejména hypertenze rizikovým faktorem pro cévní mozkové příhody, čímž se stává zdánlivě jednoduché měření krevního tlaku rozhodujícím pro správné vedení léčby.^{98,114,211,263,268,392} Z tohoto důvodu měření centrálního krevního tlaku v aortě bude mít pravděpodobně větší prognostickou využitelnost než měření krevního tlaku na periferních arteriích, jak již bylo zjištěno u obecné populace.^{296,307}

Onemocnění srdečních chlopní

Kromě funkce myokardu také valvulární patologie může mít vliv na odtížení levé komory nebo centrální hemodynamiku, přičemž míra tohoto ovlivnění může nabývat jakéhokoli rozsahu – od zcela okrajového až po zcela závažný, a to v závislosti na lézi.

Onemocnění aortální chlopně

Pravděpodobně nejdůležitější chlopenní lézi z hemodynamického hlediska představuje aortální regurgitace (AR).³³⁴ Patogeneze významné AR zahrnuje buď již preexistující AR v době implantace CF-LVAD, nebo *de novo* vzniklou AR v průběhu terapie LVAD. V případě preexistující AR je správné zhodnocení stupně závažnosti AR v době implantace zcela zásadní pro další vhodné vedení léčby a zabránění hemodynamickým komplikacím. Guidelines doporučují provedení intervence aortální regurgitace, pokud je stupeň závažnosti AR větší než mírný, a to s ohledem na komplikace, které mohou nastat a které jsou popsány níže.¹⁰⁶

De novo AR může být důsledkem akcelerované degenerace aortální chlopně při léčbě CF-LVAD.³²⁴ Předchozí studie ukázaly, že nepřítomnost otevírání aortální chlopně (*po implantaci CF-LVAD – pozn. překl.*) je rizikovým faktorem pro *de novo* rozvoj AR,^{39,87,173} přičemž rozvoj AR může být dále urychlen, pokud je při léčbě srdeční podporou současně přítomna i hypertenze.²⁹⁰ Dále je třeba brát v úvahu, že v důsledku příliš vysoké rychlosti otáček čerpadla může dojít ke stagnaci krve v kořeni aorty,³⁵ a tato stagnace může mít za následek trombózu kořene aorty.¹¹³ Současné guidelines proto doporučují zvážit usnadnění otevírání aortální chlopně periodickou modulací otáček směrem dolů – tento postup však bohužel přináší riziko nedostatečného odtížení levé komory¹⁶⁷ (*periodická modulace otáček směrem dolů znamená periodické snižování rychlosti otáček čerpadla, což vede ke zvýšení preloadu levé komory, což by mělo zvýšit šanci na dostatečně účinnou systolu nativní komory, která umožní alespoň intermitentní otevření aortální chlopně, například každý třetí až pátý stah. Ideální je z hlediska činnosti chlopně i hemodynamiky, pokud se aortální chlopně otevírá každý stah či každý druhý stah – pozn. překl.*). Prognostický význam AR je však sporný, neboť některé studie prokázaly nezávislý vliv AR na mortalitu, zatímco jiné nikoli.^{75,362} Avšak i přes tyto skutečnosti existuje rychle narůstající počet dat pro chirurgickou nebo katetrizační náhradu aortální chlopně v případě, že dojde k *de novo* vzniku AR.^{283,295,396}

Odtížení levé komory způsobené CF-LVAD má za následek presurizaci („natlakování“) aorty ve srovnání s levou komorou, a to tak, že systolický gradient přes aortální chlopně může být obrácený, než je za fyziologických podmínek (*tj. tok krve, který kontinuálně dodává CF-LVAD do aorty, má za následek významný nárůst krevního tlaku v aortě, což může způsobit, že krevní tlak je v aortě setrvačně vyšší, než je tlak v levé komoře, tedy i během systoly LK – pozn. překl.*). V případě, že je přítomen jakýkoli významnější stupeň AR, tato skutečnost může vést k významné recirkulaci krve z aorty do levé komory, a to buď v diastole, nebo v průběhu celého srdečního cyklu (video 1 – toto video je uvedeno v online verzi článku v části Supporting Information). To vede ke dvěma významným konsekvencím. Objemové přetížení levé komory (*v důsledku AR – pozn. překl.*) může vést ke vzestupům tlaků v levé komoře, což potenciálně může způsobit vzestup tlaku v levé síni, s přítomností nebo bez přítomnosti mitrální regurgitace, a k levostrannému srdečnímu selhání. Navíc zatímco průtok přes LVAD se může zvýšit při výskytu AR (*v důsledku vyšších tlaků v levé komoře, a tím vyššího tlakového gradientu – pozn. překl.*), významná AR bude mít jako celkový důsledek snížení čistého toku krve směrem dopředu (net forward flow), který je dodáván do systémové cirkulace ve srovnání s původními podmínkami, což se projeví známkami nízkého srdečního výdeje.⁷⁴

Navzdory své důležitosti je detekce stupně AR obtížná, neboť neexistuje žádný zlatý standard pro její evaluaci a neinvazivní metody pro identifikaci závažné AR jsou omezené. Zejména existují doporučení pro echokardiografické hodnocení aortální regurgitace, která jsou založena na kvalitativním hodnocení, jež spočívá

v hodnocení trvání AR, měření šíře vena contracta, měření šířky a výšky regurgitačního jetu a měření rozměrů levé komory.³⁴⁵ Byly rovněž navrženy nové neinvazivní techniky.¹²⁸ Avšak kvůli špatnému echokardiografickému oknu, se kterým se v klinické praxi často setkáváme (zejména u pacientů s LVAD – pozn. překl.), může být vizualizace AR obtížná. Invazivní echokardiografie však může snadněji získat diagnostické snímky.¹⁸²

Hemodynamické vyšetřování za použití standardních invazivních vyšetřovacích metod nebylo dosud významněji přínosné, neboť studie se standardně provedenou pravostrannou srdeční katetrizací neprokázaly specifické hemodynamické abnormality, a to ani když bylo použito testování se změnou rychlosti otáček čerpadla.³³⁰ Jiné metody, včetně použití série měření pomocí termodilučních technik, se ukázaly jako přínosné pro kvantifikaci regurgitační frakce, a to při laboratorních testováních v cirkulačních simulátorech.⁹ Nové invazivní ukazatele využívající levostrannou srdeční katetrizaci se ukazují jako slibné, neboť bylo zjištěno, že u jednotlivců s těžkou AR dochází při ramp testu k disociaci mezi hodnotami end-diastolického tlaku v levé komoře a hodnotami tlaku v zaklínění.³¹⁰ Dynamické hodnocení je pravděpodobně klíčové pro identifikaci přesnějších markerů AR.

Pro srovnání uvádíme, že aortální stenóza (AS) může mít relativně malé následky. Vysoké tlaky v levé komoře u aortální stenózy mohou vést ke klinicky vyjádřenému srdečnímu selhání, avšak pokud jsou zvýšené tlaky v LK přítomné při terapii CF-LVAD, tlakový gradient (H) napříč čerpadlem bude mít za následek zvýšení průtoku čerpadlem, a tlaky v levé komoře se tak mohou zlepšit. I když AS jako hemodynamická léze může být dobře tolerována (u pacientů s CF-LVAD – pozn. překl.), v případě výskytu těžké AS současné guidelines doporučují zvážit náhradu aortální chlopně, neboť je zde potenciál pro další degeneraci chlopně a vznik *de novo* aortální regurgitace.¹⁰⁶

Onemocnění mitrální chlopně

U terminálních stadií dilatační kardiomyopatie s těžkým srdečním selháním je mitrální regurgitace (MR) přítomná prakticky u všech pacientů. Zejména dva faktory však vedou ke zlepšení MR po implantaci CF-LVAD. Za prvé, zlepšení tlaků v levé komoře, zejména systolického tlaku, snižuje gradient mezi levou komorou a levou síní, a tím se snižuje i možnost výskytu mitrální regurgitace. Za druhé, odtížení levé komory vede v průběhu času k reverznímu remodelingu levé komory, a tím se zlepšuje i ta složka mitrální regurgitace, která vzniká sekundárně v důsledku dilatace levé komory nebo změněné geometrie papilárních svalů a která se obecně nazývá „funkční MR“.³⁰³ V důsledku těchto skutečností intervence prováděné na mitrální chlopni v době implantace LVAD nejsou obecně spojeny se zlepšením přežívání.^{305,347} Naproti tomu intervence provedené v době implantace LVAD u pacientů s predominantně primární MR v důsledku abnormalit cípu nebo subvalvulárního aparátu jsou více kontroverzní (tedy existují i pozitivní data – pozn. překl.), neboť potenciální benefit reverzního remodelingu, a dokonce i snížení gradientu mezi levou komorou a levou síní (po implantaci

CF-LVAD – pozn. překl.) nemusí vést ke zlepšení MR ve větším rozsahu.³⁰³ Bohužel mitrální intervence mohou zvýšit tlak v levé síni a následně vést k vyššímu tlaku v plicnici, a proto je velmi důležitý pečlivý výběr pacientů pro zákroky na mitrální chlopni, které jsou prováděny současně s implantací LVAD.¹⁵⁵

I když řešení MR v době implantace zůstává i nadále předmětem debat, zjištění přítomnosti významné reziduální MR po implantaci CF-LVAD je spojeno se špatnou hemodynamikou, včetně plicní hypertenze a horší funkcí pravé komory, která může být způsobena vyšším afterloadem, jenž zatíží citlivou pravou komoru.¹⁸³ Reziduální MR může rovněž svědčit pro nedostatečné odtížení LK, které se může vyskytnout při rychlostech otáček limitovaných souvisejícími patologiemi, jako je např. přisátí kanyly LVAD.

I když se vyskytuje jen zřídka, významná mitrální stenóza (MS) v době implantace má větší hemodynamické důsledky. Neléčená MS může mít za následek permanentní zvýšení tlaku v levé síni i tlaků v plicním řečišti, a proto i pokračující přítomnost symptomů levostranného srdečního selhání, jakož i existenci rizika selhání pravé komory. Navíc neadekvátní plnění levé komory v důsledku těžké MS může ovlivnit schopnost LVAD odtížit levostrannou cirkulaci (*snížené plnění levé komory způsobené MS má za následek nižší preload LK, a tím i snížení tlakového gradientu mezi vtokovou a výtokovou částí čerpadla. Snížený tlakový gradient má za následek pokles průtoku krve čerpadlem, a tím i snížené odtížení LK – pozn. překl.*). V důsledku toho guidelines doporučují chirurgickou náhradu mitrální chlopně v době implantace, pokud je přítomna střední nebo těžká mitrální stenóza.¹⁰⁶

Onemocnění trikuspidální chlopně

Léčba regurgitace na trikuspidální chlopni je rovněž spojena s určitou kontroverzí. V běžné populaci trikuspidální regurgitace (TR) může být tolerována v různé míře v závislosti na závažnosti TR, avšak obecně je i těžká TR léčena bez chirurgické intervence. V době implantace LVAD intervence na trikuspidální chlopni pro regurgitaci vzniklou nejčastěji v důsledku patologického remodelingu pravé komory nebo vlivu elektrody některého ze srdečních implantabilních elektrických přístrojů závisí na přidružených rizicích spojených s vlastním operačním zákrokem a prodloužením doby napojení na mimotělní oběh.

Pravá komora, která má vyšší riziko selhání v důsledku (i) zvýšené citlivosti vůči afterloadu, (ii) zesílení žilního návratu a (iii) vlivu septálních interakcí vzniklých v důsledku odtížení levé komory, může být více ohrožena existencí signifikantní trikuspidální regurgitace. V důsledku toho některá pracoviště mají pocit, že z důvodů možných poškození plynoucích ze zvýšené objemové zátěže, vyvolané zbytkovou TR, je nezbytná agresivní léčba a nízký práh pro indikaci léčby TR pomocí plastiky trojčípé chlopně. Zatímco některá data ukázala zlepšení v remodelingu pravé komory v souvislosti s provedením plastiky trikuspidální chlopně, nedávná data z registru INTERMACS signalizují možná nebezpečí, jež plynou z plastiky trikuspidální chlopně.²⁶⁰ Přítomnost některých zkreslujících faktorů však limituje

možnost učinit spolehlivé závěry z těchto dat. Nedávna data z registru EUROMACS ukazují jednak neutrální efekt intervencí na trikuspidální chlopni na dlouhodobé výsledky léčby, jednak ale i nepatrný vliv významné trikuspidální regurgitace na dlouhodobé riziko, což ukazuje, že vlastní stupeň trikuspidální regurgitace v době implantace není zřejmě jediným faktorem, který by měl být zvažován.^{378,379} Guidelines v současné době doporučují zvážit provedení plastiky pro stadia středně významné TR a vyšší.¹⁰⁶

Léze chlopně plicnice mají nejasné důsledky, ale jsou zřídka tak závažné, aby bylo nutné zvážit jejich léčbu u kandidátů terapie LVAD.

Dysrytmie, kardiostimulace a léčba pomocí srdečních implantabilních elektrických přístrojů

I přes skutečnost, že velká většina pacientů má v době implantace LVAD již implantován některý ze srdečních implantabilních elektrických přístrojů (cardiac implantable electrical device, CIED), optimální management komorové, sekvenční atrioventrikulární nebo biventrikulární stimulace stejně jako vedení defibrilační léčby jsou nejasné.³⁸ V této části jsou popsány fyziologické úvahy, jež se týkají komorových arytmií, léčby pomocí implantabilních kardioverterů-defibrilátorů (implantable cardioverter-defibrillator, ICD) a kardiostimulace. Pokud se týká terapie ICD, otázka se týká interakcí mezi riziky a benefity buď dalšího pokračování léčby komorových arytmií, anebo přerušení této léčby, neboť komorové arytmie mají tendenci být tolerovány (*tj. komorové arytmie se zdají být dobře tolerovány u pacientů léčených CF-LVAD – pozn. překl.*).

I když terapie CF-LVAD je spojena s reverzním remodelingem levé komory, dřívější data ukázala, že komorové arytmie (KA) mají tendenci vyskytovat se s vyšší frekvencí časně po implantaci ve srovnání s výskytem před implantací,³¹¹ přičemž mají tendenci vyskytovat se častěji u těch pacientů, u kterých byly KA přítomny již před implantací LVAD.^{117,264,311} Kromě indukce komorové tachykardie v důsledku přiblížení se vtokové kanyly LVAD k mezikomorovému septu, mezi další faktory, které přispívají ke vzniku KA, pravděpodobně patří i používání vazoaktivní léčby po implantaci LVAD, chirurgickým zákrokem indukovaný zánětlivý stav, myokardiální ischemie, posun v hodnotách elektrolytů, neužívání léčby beta-blokátory a variabilita v expresi iontových kanálů.^{136,264} Preexistující myokardiální jizva je jistě etiologickým faktorem,¹⁵ ale nová ischemie způsobená vlivem našíti prstence LVAD (*který se našívá na hrotovou oblast LK – pozn. překl.*), na distální části ramus interventricularis anterior může způsobit časnou komorovou tachykardii/fibrilaci komor. Naproti tomu pozdní epizody výskytu komorových arytmií mohou být spojeny s přítomností předimplantačních KA, časně postimplantačních KA, délkou trvání srdečního selhání před implantací LVAD a absencí terapie inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE).¹¹⁶

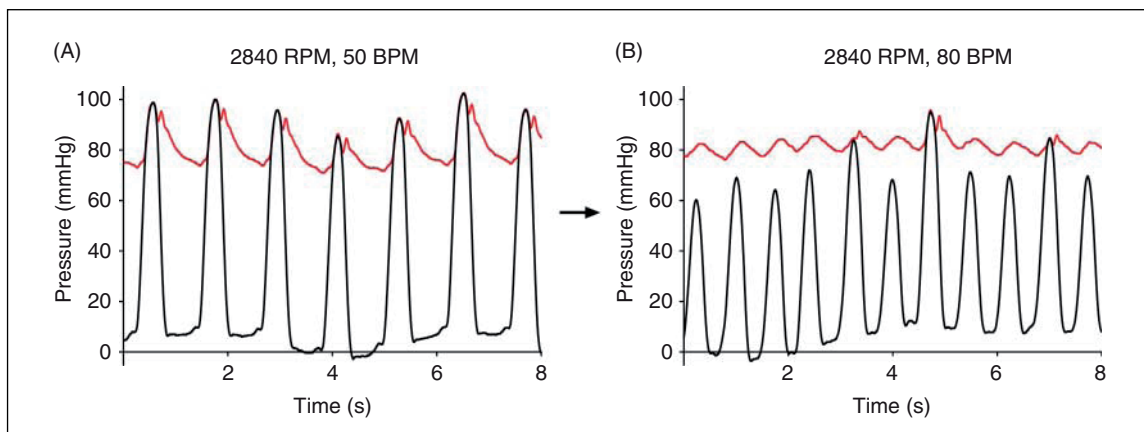
Komorové arytmie mohou být tolerovány a asymptomatické, s pouze sníženou pulsilitou na křivce toku nebo při hemodynamickém sledování. Avšak tolerabili-

ta je variabilní a KA mohou vyústit v srdeční zástavu.³⁸ Refrakterní komorové tachykardie mohou být léčeny katetrizací ablací.¹⁵ Setrvalé komorové arytmie mohou mít škodlivý vliv na pravou komoru a mohou představovat i zvýšené riziko trombózy v obou komorách, zejména při fibrilaci komor. Vysoká frekvence výskytu KA po implantaci LVAD (až 34 % vyžadujících terapii ICD),²⁸¹ asociace mezi KA a mortalitou ve velkých souborech²²⁸ a asociace mezi použitím/aktivací ICD a sníženou mortalitou³⁷⁵ ovlivnily některá pracoviště tak, že doporučují implantaci ICD v rámci primární prevence téměř všem pacientům (*indikovaným k implantaci LVAD – pozn. překl.*). Avšak data z registru INTERMACS ukazují nedostatek přímého užítku ve smyslu snížení mortality v souvislosti s terapií ICD.⁶⁵ S ohledem na data dostupná v současné době doporučení upřednostňují pokračovat v terapii ICD za použití více tolerantních programovacích algoritmů pro KA za účelem vyhnout se výbojům (*tj. snížit frekvenci výbojů – pozn. překl.*), zabránit excesivní spotřebě energie v bateriích a rovněž zvážit *de novo* implantaci ICD u pacientů, kteří neměli ICD implantován před vlastní implantací LVAD, a to bez ohledu na anamnézu výskytu komorových arytmií.^{122,141} Bez přítomnosti výskytu KA v anamnéze přínos implantace ICD, či dokonce i přínos pouhé výměny generátoru u již preexistujících ICD je nejasný.

Ještě méně údajů je k dispozici o klinickém významu a fyziologických účincích síňových arytmií u pacientů podstupujících léčbu CF-LVAD. Některá data ukázala zvýšené riziko špatných výsledků,⁹⁹ avšak novější data získaná již s novějšími typy srdečních podpor ukázala, že síňové arytmie neměly žádný účinek na dlouhodobé výsledky léčby.¹⁵³ Nejsou k dispozici ani data o hemodynamických účincích síňových dysrytmií, a proto v souvislosti s absencí signifikantních dat současné guidelines neposkytují žádná silná doporučení.¹²²

Je rovněž pozoruhodné, že implantace LVAD je spojena s rizikem změny/zkreslení parametrů přístrojů CIED i jejich elektrod, včetně snížení impedance elektrod a zvýšení sensingu a stimulačních prahů, což v některých případech vyžaduje nutnost kontroly přístroje a přenastavení jednotlivých parametrů.^{110,311,353} Proto je nezbytná pečlivá kontrola přístroje CIED v období implantace LVAD, aby se zabránilo potenciálně vážným komplikacím spojeným s neadekvátní terapií CIED nebo nesprávně indikovanými výboji ICD.

Jak již bylo uvedeno výše, jedním z hlavních faktorů spojených se zátěžovou kapacitou u pacientů se srdeční podporou typu CF-LVAD je srdeční frekvence, která poměrně spolehlivě reflektuje chronotropní kompetenci a rovněž velikost zachované rezervy srdečního výdeje u nativního srdce. Avšak u pacientů podporovaných léčbou CIED, u kterých je možný pacing, nebo u kterých byl již dříve pacing žádoucí (např. srdeční resynchronizační léčba [CRT]), význam a optimální parametry stimulace nejsou dobře známy. Avšak na rozdíl od kohorty se srdečním selháním stimulace pravé komory a široké trvání komplexu QRS nejsou (*u pacientů s CF-LVAD – pozn. překl.*) spojeny s dlouhodobými výsledky léčby.¹²⁴ Obdobně srdeční resynchronizace nebyla spojena se zlepšením dlouhodobých výsledků léčby (*u pacientů s CF-LVAD – pozn. překl.*), a to včetně frekvence hospitalizací, komorových arytmií nebo mortality, přičemž může vést k nutnosti častějších



Obr. 12 – Hemodynamické záznamy před navýšením a po navýšení dolního limitu stimulační frekvence. (A) Hemodynamické záznamy se současným zápisem křivek tlaku v aortě a levé komoře při frekvenci 50 tepů/min. (B) Stejně záznamy hodnocené při stimulovaném rytmu 80 tepů/min. Přetištěno se souhlasem poskytnutým John Wiley and Sons/Rosenbaum AN, et al., 2022. © American Physiological Society.⁴⁰⁰ (Bližší vysvětlení obrázku 12 je v textu – pozn. překl.)

výměn generátoru.^{123,316} Zdá se, že hemodynamická data podporují názor, že biventrikulární stimulace neposkytuje žádný benefit. Ve dvou malých studiích biventrikulární stimulace nebyla spojena se zlepšením centrální hemodynamiky, echokardiografických známek odtížení v klidu nebo zlepšeným dynamickým odtížením levé komory při ramp testu ve srovnání s pacienty bez CRT.^{73,352} Dále biventrikulární stimulace s použitím širokého spektra různých stimulačních frekvencí nebyla spojena se žádnými změnami v hemodynamice, s výjimkou snížení indexu systolické práce pravé komory při vysokých frekvencích⁷³ (tato malá studie zkoumala efekt nejenom různých frekvencí stimulace, tj. různých srdečních frekvencí, ale rovněž i různých stimulačních režimů, a to včetně vypnutí režimu biventrikulární stimulace, kdy srdce bylo stimulováno pouze vlastním převodním systémem. Ani při vypnutí biventrikulární stimulace však překvapivě nebyly pozorovány akutní změny v hemodynamice ve srovnání se zapnutým aktivním režimem CRT – pozn. překl.). Nebyl tedy prokázán přínos biventrikulární stimulace u pacientů podporovaných léčbou CF-LVAD.

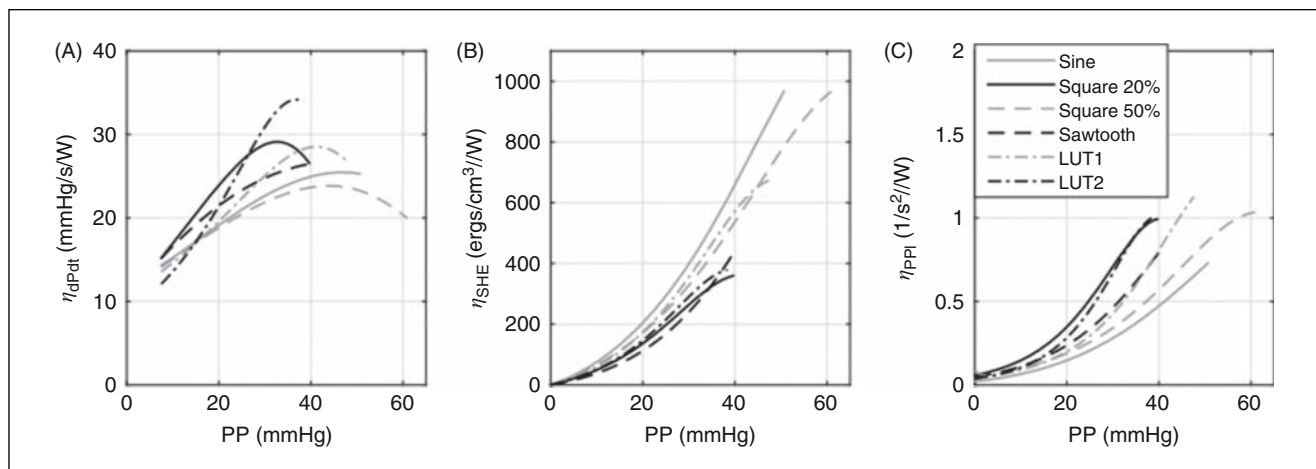
Avšak frekvence stimulace stále může ovlivnit hemodynamiku (u daného konkrétního pacienta s implantovaným CF-LVAD – pozn. překl.). Jak je ukázáno na obrázku 12A, současný záznam krevního tlaku v aortě a levé komoře ukazuje přítomnost relativně kompenzované hemodynamiky při stimulační frekvenci 50 tepů/min, end-diastolický tlak v levé komoře je nižší než 15 mm Hg, střední arteriální tlak je 81 mm Hg a aortální křivka je s dikrotickou incisurou, reflektující dynamiku aortální chlopně (tj. přítomnost dikrotické incisury reflektuje skutečnost, že se na začátku systoly aortální chlopně otevírá a na konci systoly se uzavírá, čehož projevem je právě dikrotická incisura – pozn. překl.). Navíc je zachována i atrioventrikulární synchronie. Naproti tomu obrázek 12B ukazuje situaci, kdy je stimulační frekvence zvýšena na 80 tepů/min, end-diastolický tlak v levé komoře je zvýšený a aortální pulsilita je ztracena, stejně jako známky otevírání aortální chlopně.

Optimalizace hemodynamiky a výsledky léčby pomocí mechanických srdečních podpor

Optimalizace rychlosti otáček LVAD, umožňující „normalizovat“ mechanickou podporu hemodynamiky (tj. dosažení takového nastavení rychlosti otáček LVAD, aby se hemodynamika podporovaná LVAD blížila co nejvíce hemodynamice fyziologické cirkulace – pozn. překl.), je oblast, ve které probíhá intenzivní a rozsáhlý výzkum se stále se rozšiřující literární základnou. V klinické praxi je optimalizace iniciálně provedena na základě kombinace výsledků klinického zhodnocení přítomných symptomů a volumového statutu a dále echokardiografického hodnocení interventrikulárního septa, aortální insuficience, mitrální insuficience, odhadu plicních tlaků a vyhodnocení funkce pravé komory. Nicméně vyšetření hemodynamiky pomocí pravostranné srdeční katetrizace často identifikuje poměrně významnou kohortu pacientů s přetrvávajícími hemodynamickými abnormalitami, zjištěnými při invazivním testování (až 54 %), a to i přes skutečnost, že tyto pacienti již podstoupili echokardiografické vyšetření.^{18,240,310,374} Invazivní optimalizace rychlosti otáček se potom snaží tyto parametry normalizovat. Avšak neschopnost dosáhnout normalizované hemodynamiky pomocí změn rychlosti otáček srdeční podpory je v retrospektivních studiích spojena s horší prognózou i s horším funkčním stavem.^{150,151,174,312} Tato zjištění podnítla vznik multicentrické randomizované studie hodnotící vliv řízení léčby pomocí pravidelného invazivního testování ve srovnání s řízením léčby na základě standardních echokardiografických vyšetření; pilotní výsledky této studie již ukázaly benefit plynoucí z invazivních měření a optimalizace.³⁷⁰

Budoucnost fyziologie hemodynamiky mechanických srdečních podpor

Jak bylo popsáno výše, nefyziologický kontinuální tok má za následek abnormality týkající se jak intrakardiální hemodynamiky, tak i periferní pulsatility. Systémy zabudované do externí řídicí jednotky (controller), které by byly



Obr. 13 – Hemodynamická energie a pulsilita ve vztahu k pulsnímu tlaku. (A) Maximální dp/dt . (B) Přebytek hemodynamické energie (surplus hemodynamic energy, SHE). (C) Hodnoty indexu pulsního výkonu (pulse power index, PPI) vyjádřené v rozsahu hodnot pulsních tlaků (pulse pressure, PP) a rozvrstvené podle režimů pulsace CF-LVAD.

Přetištěno se souhlasem poskytnutým John Wiley and Sons/Kleinheyer M, et al., 2016. © International Center for Artificial Organs and Transplantation and Wiley Periodicals, Inc.¹⁹⁸

(Bližší vysvětlení obrázku 13 je v textu – pozn. překl.).

schopné upravovat/přizpůsobovat rychlost otáček – a to buď synchronně se srdečním cyklem, nebo asynchronně – mohou zlepšit pulsilitu.⁸² Modulace toku, vytvářející synchronizaci se srdečním cyklem, představuje atraktivní metodu pro zlepšení terapie CF-LVAD.³⁴⁴ Například naprogramovaná redukce rychlosti otáček, která byla již dříve zkoušena u srdečních podpor s axiálním tokem, byla spojena s vyšší pulsilitou.³⁵⁴ Již dříve byla rovněž zkoušena modulace rychlosti otáček za použití synchronizace se signálem EKG – který byl snímán z povrchu těla^{16,196,365} – a tento postup byl spojen se zlepšením pulsility (se zlepšením tzv. transmitted pulsatile energy) a rovněž se zlepšením odtížení levé komory.²¹ Různé vzory/postupy pro modulaci rychlosti otáček jsou spojeny s více či méně příznivým profilem hemodynamické energie a pulsility (obr. 13), stejně jako s různě vysokou spotřebou energie.¹⁹⁸ Dále tzv. chytrá čerpadla, která využívají tlakové nebo objemové senzory, mohou významně zlepšit řízení činnosti celé srdeční podpory a zabránit komplikacím, jež plynou z terapie CF-LVAD, včetně komplikací spojených se stavy volumové deplece nebo volumového excessu.^{278,293} Modelování využívající tzv. počítačové dynamiky tekutin ukazuje, že pokud se používají takovéto senzory s konstantním monitorováním buď krevního toku, nebo krevního tlaku, může být dosaženo vyšší pulsility i více fyziologické variability v srdečním výdeji, který je generován srdeční podporou.^{294,341} Složitost těchto senzorů však zatím znemožňuje jejich použití v aktuálně prodáváných systémech.

Hemokompatibilita

Hemokompatibilita je termín používaný v oblasti mechanických srdečních podpor pro nežádoucí účinky vyplývající z interakcí mezi umělým oběhem a nativními koagulačními a hemostatickými systémy. Dysregulace v oblasti trombózy a hemostázy způsobují scénář, ve kterém existuje permanentní riziko jak klinicky závažného krvácení, tak klinicky závažné intravaskulární trombózy, včetně

nejvíce ničujících příhod, ke kterým patří ischemické cévní mozkové příhody a trombóza rotoru. Bylo vyvinuto klasifikační schéma ke kvantifikaci závažnosti komplikací při terapii LVAD.²⁴¹ V této části budou diskutovány nežádoucí interakce mezi cirkulujícími faktory hemostázy a systémem LVAD, a to včetně různých metod, jež se snaží zvrátit důsledky této dysregulace.

Vliv LVAD na koagulaci a hemostázu

Nefyziologické vzorce krevního toku i geometrická omezení CF-LVAD představují abnormální stresové zatížení při léčbě pomocí podpor CF-LVAD, což vytváří zvýšenou náchylnost ke chronické aktivaci destiček, která způsobuje tromboembolické příhody, stejně jako poškození červených krvinek, které se projevuje jako hemolýza.⁴⁵

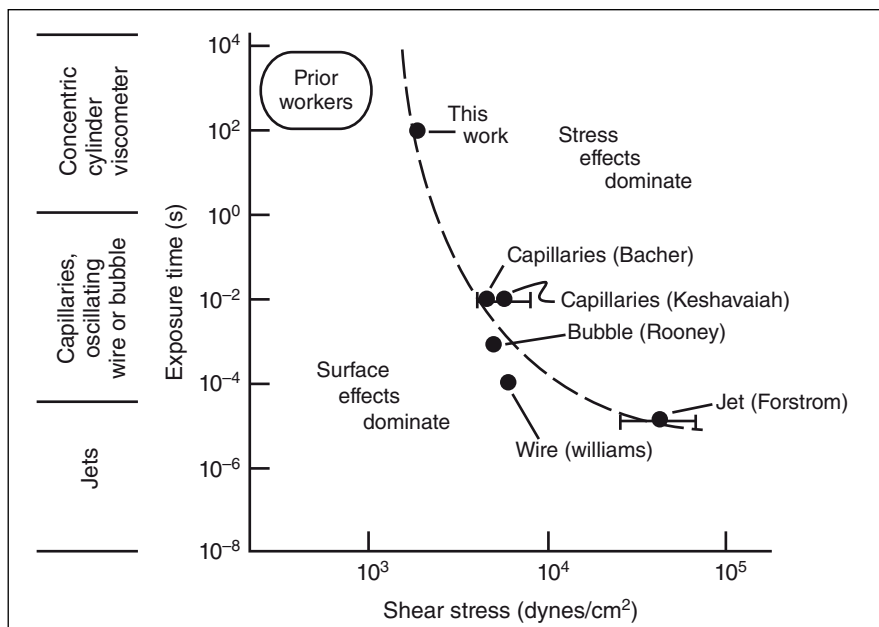
Popis základních fyzikálních principů rheologických stresorů je nezbytný pro poskytnutí vysvětlení podstaty hemokompatibilních příhod, které mohou nastat v podmínkách abnormální cirkulace. Fundamentální pro mechaniku krevního toku je popis smykového napětí (shear stress) v tubulárním systému, které je definováno jako síla na jednotku plochy, jež působí na jednotlivé vrstvy krve. Tento vztah je popsán následující rovnicí:²⁰⁷

$$\text{Shear stress } (\tau) = -\mu \left(\frac{dv}{dr} \right)$$

kde μ je konstanta viskozity, v je rychlost krve a r je poloměr trubice. Veličina dv/dr se rovněž nazývá gradient rychlosti nebo smyková rychlost (shear rate). V oblasti stěny cév se může do rovnice zahrnout také objemový průtok, označený jako Q , čímž vznikne následující vztah pro tzv. smykové napětí cévní stěny (wall shear stress):

$$\text{Wall shear stress } (\tau_w) = \frac{4\mu Q}{\pi r^3}$$

Smykové napětí přímo způsobuje jak rozpad červených krvinek, tak i aktivaci destiček.¹¹⁹ Smyková napětí v mechanických systémech lze také rozdělit na viskózní napětí a tzv. Reynoldovo napětí, přičemž Reynoldovo napětí se



Obr. 14 – Kombinované účinky smykového napětí a doby expozice ve vztahu k hemolýze. Vztah mezi kombinovanými účinky velikosti smykového napětí a doby expozice – oba tyto faktory determinují riziko hemolýzy v příslušném typu cév. Přibližně cylindrický tvar cest, kterými protéká krev přes CF-LVAD poskytuje krvinkám možnost delšího expozičního času.

Přetištěno z the Biophysical Journal, 12, Leverett LB, Hellums JD, Alfrey CP, Lynch EC, Red Blood Cell Damage by Shear Stress 257–273, © 1972, Elsevier, Inc., se souhlasem poskytnutým vydavatelstvím Elsevier.²²¹

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006349572860855>

(Bližší vysvětlení obrázku 14 je v textu – pozn. překl.).

vztahuje ke smykovému napětí produkovaném turbulentními v oblastech proudění.¹⁹ Uvnitř rotoru CF-LVAD existuje výrazná variabilita, jež se týká expozice viskóznímu napětí, a tato variabilita souvisí s místy tranzitu krve ve vztahu k čepelím, použitým k pohonu krve, neboť tyto oblasti jsou pravděpodobně zodpovědné za nepřiměřené množství poškozených červených krvinek⁵⁷ (tj. k největším hodnotám viskózního napětí dochází pravděpodobně v těch částech čerpadla, kde přichází krev do kontaktu s lopatkami rotoru. V důsledku vysokého viskózního napětí pak dochází v těchto částech k největším ztrátám/poškození červených krvinek – pozn. překl.).

Rychlost/intenzita hemolýzy souvisí: (i) s druhou mocninou hladiny smykového napětí a (ii) lineárně s dobou trvání expozice smykovému napětí; tento čas, po který jsou krvinky vystaveny působení smykového napětí, se někdy nazývá „doba setrvání“ (dwell time)²²¹ (obr. 14). Krvinky tedy mohou tolerovat větší smykové napětí po kratší dobu. Na základě empirického vztahu byla vytvořena rovnice pro index poškození krve (blood damage index, BDI), která zahrnuje jak smykové napětí, tak i expoziční čas, a tato rovnice je schopna nejlépe předpovídat stupeň aktivace krevních destiček⁹⁵ (a také lépe předpovídat rozsah zátěže a poškození červených krvinek – pozn. překl.).

$$BDI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \tau_i \cdot \Delta t_i$$

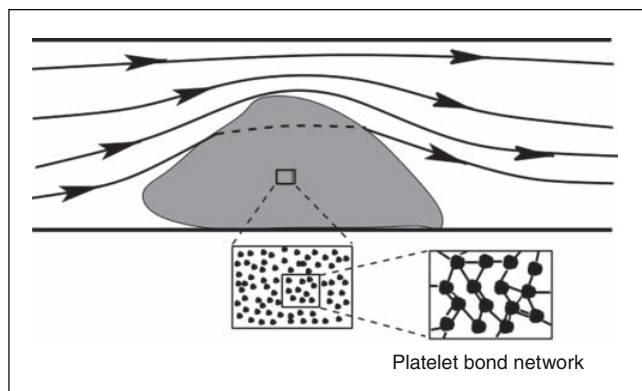
V této rovnici³⁹⁵ je τ_i smykové napětí, n je číslo udávající počet jednotlivých časových kroků a Δt_i představuje dobu expozice, po kterou jsou smykovému napětí vystaveny jednotlivé sledované krvinky i .

Aby bylo možné přesněji odhadnout očekávaný rozsah poškození krve v časově proměnném modelu, byla výše uvedená rovnice upravena, a tato nová rovnice zahrnuje i odhad tzv. celkové i elementární mechanické dávky, neboli tzv. akumulaci postižení:¹²⁶

$$BDI = \sum_{i=1}^N C a \left[\sum_{j=1}^i \tau(t_j)^{b/a} \Delta t_j + D(t_0) \right]^{a-1} \tau(t_i)^{b/a} \Delta t_i$$

kde N je počet časových intervalů, C , a , b jsou konstanty, i je konkrétní časový interval, j je bod pozorování, $\tau(t)$ je smykové napětí v daném pozorovacím bodě a t_0 je počáteční časový interval. Navzdory složitému odvození těchto rovnic, nelinearity v jednotlivých oblastech krevního toku a z nich vyplývající nelinearity ve smykovém napětí v krevním toku vytvářejí nepřesnosti v modelování, a proto je jejich hodnocení velmi náročné.¹²⁶

V porovnání s poškozením červených krvinek je hodnocení aktivace krevních destiček mechanickým smykovým třením ještě náročnější. Mechanické smykové napětí (nebo také mechanické namáhání ve smyku) vytváří účinek na aktivaci destiček. Aktivace a agregace destiček jsou však dále zprostředkovány interakcemi destiček s dalšími faktory, zejména (i) von Willebrandovým faktorem (vWF) a glykoproteiny, a to především glykoproteinovým komplexem Ib-V-IX, který se vyskytuje na povrchu endotelu, a dále (ii) cirkulujícími faktory, mezi které patří zejména adenosindifosfát (ADP), trombin, tromboxan A2 a serotonin.^{53,376,387} Navíc změny lokálních podmínek, které jsou vyvolány agregací destiček, zejména vzestup viskozity a lokální změny charakteristiky krevního toku, dále ze-



Obr. 15 – Schematické znázornění intravaskulární agregace destiček pomocí tzv. modelování kontinua a s použitím dvou prostorových měřítek.

Přetištěno z the Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, 197, Fogelson AL, Guy RD. Immersed-boundary-type models of intravascular platelet aggregation, 2087–2104, © 2007 Elsevier B.V., se souhlasem poskytnutým vydavatelstvím Elsevier, Inc.¹⁰⁹ https://www.math.ucdavis.edu/~guy/papers/fogelson_guy_CMA-ME.pdf

(Bližší vysvětlení obrázku 15 je v textu – pozn. překl.).

silují aktivaci destiček, čímž dochází k dalšímu šíření agregace destiček.¹¹¹ Pro hodnocení těchto reakcí destiček/cirkulace se používají speciální mikro- i makrocirkulační modely, včetně využití tzv. kontinuálního modelování (obr. 15). V současné době však bohužel ještě nejsou dostupné počítačové modely, které by umožnily modelovat průtok přes CF-LVAD ve trojrozměrné dimenzi.

Po stránce funkční je změna profilu krvácivosti způsobena i získanou von Willebrandovou chorobou (acquired von Willebrand disease, AVWD), která byla poprvé pozorována u pacientů se srdeční podporou typu HeartMate II, a to v důsledku ztráty tzv. vysokomolekulárních multimer (high-molecular-weight-multimers)¹¹⁸ (vysokomolekulární multimery jsou důležitou součástí von Willebrandova faktoru a hrají důležitou roli v procesu primární hemostázy – pozn. překl.). Prospektivní data následně zjistila, že ke ztrátě vysokomolekulárních multimer vWF dochází téměř u všech pacientů, kteří jsou léčeni srdečními podporami typu CF-LVAD.⁷⁷ Již dříve bylo přitom prokázáno, že destrukce vysokomolekulárních multimer vWF je způsobena jeho rozštěpením metaloproteinázou ADAMTS13 a tato reakce je zesílena smykovým napětím³⁶³ (zvýšení smykového napětí tedy urychluje štěpení vysokomolekulárních multimer vWF touto metaloproteinázou – pozn. překl.). Zvýšené smykové napětí však mechanicky přímo působí i na vlastní von Willebrandův faktor, přičemž způsobuje změnu jeho struktury (dochází k „rozevření“ molekuly vWF), a tato změna struktury činí vWF náchylnější k jeho rozštěpení metaloproteinázou ADAMTS13.²⁸ Jsou však k dispozici i důkazy o možném přímém mechanickém (tedy neenzymatickém) štěpení von Willebrandova faktoru, neboť byla zjištěna vysoká denzita rozpadových produktů vWF, jež ale mají jinou denzitu než produkty, které vznikají štěpením vWF prostřednictvím metaloproteinázy ADAMTS13.⁸¹ Snížení na endotelu závislé produkce von Willebrandova faktoru v důsledku relativní absence pulsatility může rovněž přispívat k funkčnímu deficitu vWF

in vivo,³⁸¹ přičemž nedostatek pulsatility je klinicky spojen se zvýšeným rizikem krvácení.^{158,390}

Bylo rovněž prokázáno, že konsumpce von Willebrandova faktoru může být způsobena jeho vazbou na aktivované destičky; další proteázy mohou být rovněž zapojeny do degradace vWF a předpokládá se, že ADAMTS13 tak může být pouze jedním z mnoha mechanismů, v důsledku kterého dochází ke zvýšenému riziku krvácení.²⁶⁷ Ve skutečnosti, i když přítomnost získané von Willebrandovy choroby byla prokázána u mnoha skupin pacientů s CF-LVAD,^{245,246,270} může existovat relativní ochrana vysokomolekulárních multimer vWF u technologie HeartMate III;²⁹ avšak rozdíly ve funkcčnosti von Willebrandova faktoru mezi jednotlivými typy srdečních podpor nejsou natolik velké, aby dokázaly vysvětlit rozdíl v riziku krvácivých i trombotických komplikací mezi jednotlivými typy podpor. Konsumpce von Willebrandova faktoru v důsledku jeho vazby na krevní destičky může být rovněž spoluzodpovědná za klinické trombotické události, což dále komplikuje model dysregulace hemostázy.²⁶⁷ Štěpení vWF, neadekvátní exprese a konsumpce v důsledku vazby – všechny tyto mechanismy umožňují objasnit patogenezi získané von Willebrandovy choroby.

Disrupce vysokomolekulárních multimer vWF může zvyšovat riziko angiodysplazie se vznikem malých arteriovenózních malformací (AVM). Recentní data ukázala, že destrukce vWF s následným zvýšením hodnot cirkulujících degradačních produktů vWF může poskytnout stimul pro patologickou angiogenezi.³⁴ Ve spárovaných souborech a napříč jednotlivými biologickými druhy, u subjektů podporovaných terapií CF-LVAD došlo ke vzniku akumulace nízkomolekulárních multimer vWF a degradačních fragmentů vWF v gastrointestinálním traktu, ve kterém je pozorována hypervaskularita¹⁷⁸ (právě v gastrointestinálním traktu dochází u pacientů s CF-LVAD nejčastěji ke vzniku arteriovenózních malformací s následným vznikem krvácení – pozn. překl.). I když arteriovenózní malformace v tenkém střevě způsobují značnou část gastrointestinálního krvácení u pacientů s terapií CF-LVAD, hypervaskularita může být rovněž zjištěna v oblasti nosní sliznice.²⁸⁸ Také byl vysloven předpoklad, že selhávání pravé komory může být spojeno se zvýšeným rizikem krvácení, neboť dochází ke vzniku lokální ischemie v oblasti střev, což vytváří stimul pro zesílení angiogeneze.¹⁵⁸

Pokud jsou výše uvedená hlediska kombinována s nezbytností užívání antikoagulační a antiagregační léčby pro prevenci trombózy, takovéto prostředí může vytvořit vysoké riziko krvácení. Ve skutečnosti patří gastrointestinální krvácení mezi nejčastější komplikace a často vyžaduje vysazení protideštičkové léčby nebo snížení cílových hladin INR pro léčbu warfarinem při absenci více cílených metod léčby pro patofyziologické stavy uvedené výše.³⁴⁸

Hemokompatibilní události: obstrukce pro krevní tok

Obstrukce krevního toku spojené s léčbou CF-LVAD se mohou vyskytnout uvnitř vtokové kanyly, rotoru, nebo výtokové kanyly, a mohou tak přispět k patogenezi budoucích hemokompatibilních příhod.³³¹ Byly vyvinuty algoritmy popisující léčbu nejrůznějších možných příčin obstrukce krevního toku u pacientů s terapií CF-LVAD.³³¹

Prevence klinických trombotických příhod u pacientů s terapií CF-LVAD se obecně dosahuje kombinovaným užíváním kyseliny acetylsalicylové a perorální antikoagulační terapie ve formě warfarinu s cílovými hodnotami INR od 2,0 do 3,0. Byla rovněž zvažována alternativní schémata protidestičkové a antikoagulační léčby pro prevenci trombózy a úprava dávkování je často vyžadována v kontextu výskytu hemokompatibilních komplikací.

Celá řada studií, včetně prospektivních randomizovaných studií, se pokusila objasnit význam kyseliny acetylsalicylové v prevenci trombózy. Bohužel první randomizovaná studie musela být předčasně ukončena, aniž by dosáhla využitelných výsledků – k ukončení studie došlo z důvodů dostupnosti vyššího typu srdeční podpory; získaná data však ukázala, že nebyl pozorován rozdíl ve výskytu trombotických komplikací na úrovni šestiměsíčního sledování při vynechání léčby kyselinou acetylsalicylovou u pacientů léčených systémem HeartMate II.¹⁷² Výzkumná analýza dat ze studie HeartMate III a rovněž další retrospektivní data ukázala adekvátnost používání snížených dávek,³²¹ nebo dokonce úplného vynechání kyseliny acetylsalicylové u pacientů léčených systémem HeartMate III.²²⁴ Bezpečnost těchto tzv. aspirin-free léčebných režimů je podpořena nedostatkem významných účinků léčby kyselinou acetylsalicylovou na aktivitu destiček a tvorbu trombinu.⁶⁹

Obstrukce vtokové kanyly se obvykle vyskytuje buď v důsledku chirurgického suboptimálního umístění, nebo trombózy. Ideální pozice vtokové kanyly je taková, že kanyla směřuje ke středové linii mitrální chlopně, aby bylo dosaženo maximálního odtížení levé síně a rovněž aby se zabránilo sukčním komplikacím se stěnami levé komory (tj. *přísátí kanyly k některé ze stěn LK – pozn. překl.*). Suboptimální umístění vtokové kanyly není příliš častou chirurgickou komplikací terapie CF-LVAD, je však spojeno s nedostatečným odtížením levé komory, synkopou, komorovými arytmiemi, hemolýzou, nebo dokonce i s trombózou čerpadla.^{249,343} Identifikace této abnormality je ulehčena pomocí CT snímků srdce synchronizovaných s EKG záznamem; léčba často vyžaduje chirurgickou revizi, a to zejména v těžkých případech.^{47,343} Data z poměrně nedávné doby ukázala, že hloubka inzerce vtokové kanyly v době implantace LVAD může být spojena se zvýšením celkové doby, po kterou jsou krevní destičky vystaveny působení smykového napětí, což může vést ke zvýšení rizika trombogenicity.⁶³

Trombóza čerpadla je jednou z nevýznamnějších nežádoucích příhod terapie CF-LVAD (*tato část hovoří o trombóze vlastního čerpadla. Aspekty trombózy vtokové kanyly jsou diskutovány v následující části – pozn. překl.*). Vlastní přirozený průběh trombózy čerpadla je přitom značně variabilní, s klinickou prezentací od asymptomatické hemolýzy až po hyperakutně probíhající trombózu.¹⁹⁷ Trombóza čerpadla může komplikovat až 10 % všech implantací podle studie s technologií HeartWare,^{306,337} avšak pouze 1 % podle studie s technologií HeartMate III³⁷¹ (tj. *výskyt trombóz čerpadla je významně nižší u technologie HeartMate III ve srovnání s technologií HeartWare. To bylo zřejmě i jedním z důvodů, proč bylo klinické používání technologie HeartWare v roce 2021 ukončeno a technologie HeartWare se od roku 2021 již nesmějí implantovat – pozn. překl.*). Souhrnně řečeno,

diagnóza trombózy čerpadla, která byla použita ve studiích, je založena na kombinovaných kritériích hemolýzy – (i) koncentrace volného hemoglobinu v plazmě > 40 mg/dl; (ii) LDH > 1 000 mg/dl (nebo dvoj- až trojnásobné zvýšení hodnot nad horní limit normálu) ve stejném období 24 hodin; (iii) anémie nebo zvýšený bilirubin – a současně je přítomna snížená výkonnost čerpadla.^{32,373} Avšak hemolýza se může vyskytovat i samostatně v důsledku vysoké rychlosti otáček čerpadla a zvýšeného smykového napětí, dále v důsledku přísátí vtokové kanyly, zalomení či smyčky na výtokové kanyle nebo suboptimální pozice vtokové kanyly. Každá z těchto příčin musí být odlišena od trombózy čerpadla.

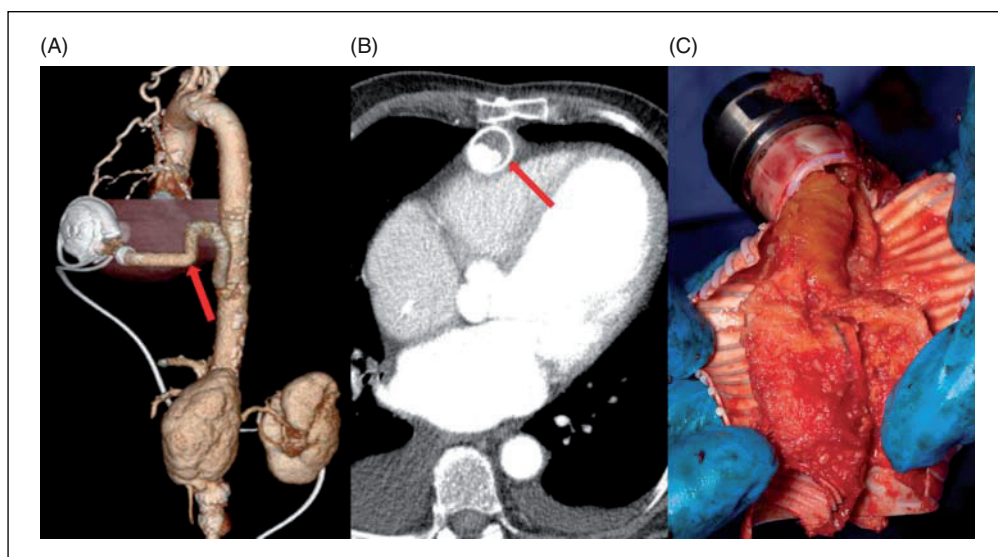
Trombóza vyžaduje sledování známek nesprávné funkce/poruch čerpadla; současně se mohou vyskytnout klinické projevy srdečního selhání v důsledku nedostatečného průtoku pumpou. To může být diagnostikováno klinicky nebo může vyžadovat echokardiografii nebo invazivní vyšetření.³² Mírná ztráta cirkadiánní variability ve spotřebě energie může být časnou známkou trombózy a může dojít k jejímu obnovení po léčbě.⁶⁸ *Post hoc* analýzy randomizovaných kontrolovaných studií s terapií CF-LVAD identifikovaly hypertenzi, rizikový profil pacienta a nedostatečnou protidestičkovou a antikoagulační terapii jako hlavní rizikové faktory pro trombózu čerpadla.^{263,337}

Léčba trombózy čerpadla je nesmírně důležitá, neboť se jedná o jednu z nejzávažnějších příhod v oblasti hemokompatibility s ohledem asociovanou morbiditu a mortalitu. Léčebné postupy obecně zahrnují zesílení protidestičkové terapie, zesílení antikoagulační terapie ve formě intravenózně podávaného heparinu nebo alternativní parenterální terapie, trombolýzu a chirurgickou výměnu čerpadla.

Léčba pomocí zesílené antikoagulační terapie je spojena s pouze limitovanými úspěchy. Studie zkoumající použití heparinu a bivalirudinu³⁸⁶ ukazují vysokou četnost rekurence. Zesílená protidestičková léčba s použitím inhibitorů GPIIb/IIIa byla zkoumána a byla spojena s příznivým profilem přínosů a rizik; avšak absence externí validace těchto výsledků snižuje jejich obecné využití.²⁶⁹

Zkušenosti s použitím trombolitik pro léčbu trombózy se značně liší. Zkušenosti z některých jednotlivých center (single-center experiences) ukázaly přijatelnou míru úspěšnosti.^{61,320} Přístup k provedení trombolýzy se však u jednotlivých center lišil a endoventrikulární katétreem řízené podání trombolýzy bylo zkoumáno jako možná bezpečnější alternativa k systémovému podání trombolýzy; avšak data jsou limitována a výsledky nebyly významně lepší.^{3,301,302} Nedávné metaanalýzy však ukazují, že nebyly signifikantní rozdíly ve výsledcích léčby při použití zesílené antikoagulace nebo trombolitik; použití trombolitik však významně zvyšuje četnost závažných krvácení.⁸⁰ Ultimátní řešení představuje výměna čerpadla, která je spojena s nižším výskytem rekurence trombózy než farmakologická léčba, včetně trombolitik.²⁷⁹

V oblasti výtokové kanyly může dojít k obstrukci v důsledku intramurální trombózy – která může být chronická nebo akutní, dále zalomením kanyly či vznikem smyčky na kanyle, a konečně v důsledku vnější komprese, která může nastat vlivem trombotického exudativního materiálu^{160,395} (obr. 16). Tento poslední scénář může nastat



Obr. 16 – Patologie výtokové kanyly vedoucí k obstrukci LVAD. (A) Zalomení/smyčka (kinking) výtokové kanyly může vzniknout v důsledku chirurgického suboptimálního umístění nebo v důsledku rotace kanyly v dutině hrudníku v průběhu času. (B) Stenóza výtokové kanyly může vzniknout v důsledku chronické akumulace trombu a může být identifikována s pomocí tzv. cross-sectional výpočetní tomografie. (C) Exsudativní trombofibrinotický materiál se může akumulovat mezi výtokovou kanylou a ochranným obalem kanyly v proximální části, což vede ke vzniku zevní komprese a funkční stenózy kanyly.

Přetištěno se souhlasem poskytnutým vydavatelstvím John Wiley and Sons/Rosenbaum AN, et al., 2022. © American Physiological Society.⁴⁰⁰ (Blíží vysvětlení obrázku 16 je v textu – pozn. překl.).

vlivem externího obalu, který se umísťuje na proximální konec výtokové kanyly, aby se zabránilo ohnutí/zalomení kanyly nebo vzniku smyčky na kanyle. Navíc zalomení či vznik smyčky na výtokové kanyle mohou vést ke vzniku funkční stenózy, ke které může dojít prostřednictvím stěhů na zadní straně anastomózy. Avšak ať už je etiologie obstrukce jakákoli, hemodynamické disturbance v důsledku obstrukce výtokové kanyly zvyšují riziko trombózy čerpadla.³⁰ Výsledný stav sníženého průtoku a změny v intraventrikulární dynamice tekutin – vznikající v důsledku obstrukce výtokové kanyly – mohou zvýšit riziko stázy a trombózy, což vytváří predispozice pro vznik trombózy v oblasti rotoru.

Léčba stenózy výtokového graftu záleží na její etiologii. Chirurgická revize může být nezbytná při angulaci nebo vytvoření smyčky v důsledku stenózy anastomózy. Vnitřní stenóza kanyly vzniklá v důsledku trombu může být léčena endovaskulárními technikami, nejčastěji perkutánním endovaskulárním stentem umístěným do výtokové kanyly.^{1,5} Avšak série kazuistik popisující úspěch s použitím endovaskulárních intervencí může být ovlivněna předpojatostí.³⁰ Léčba zalomení/smyčky na výtokovém graftu je vždy náročná a zohlednění anatomických poměrů může umožnit použití perkutánní endovaskulární léčby; často je však nutné přistoupit k chirurgické intervenci.^{36,331}

Konečně, trombóza aortálního kořene se může rovněž poskytnout u pacientů s typem podpory CF-LVAD; může postihnout až 5 % pacientů a může být spojena se zvýšeným rizikem tromboembolických komplikací, včetně ischemických cévních mozkových příhod a infarktu myokardu.¹¹³ Vysoké umístění aortální anastomózy (tj. vysoká pozice našíti graftu výtokové kanyly LVAD na oblast ascendentní aorty – pozn. překl.) může způsobit nedosta-

tečné promývání kořene aorty tokem krve z LVAD, což může vytvořit predispozice pro trombózu kořene.

Hemokompatibilní příhody: krvácení

Patogeneze krvácení u pacientů podporovaných LVAD je multifaktoriální a je způsobena (i) dysregulací hemostatického systému, která působí v kombinaci s (ii) unikátní patogenezi, jež vede ke vzniku arteriovenózních malformací (viz výše), a (iii) potřebnou antikoagulační a antiagregační léčbou. V důsledku toho mají pacienti s terapií CF-LVAD významně zvýšené riziko slizničního krvácení, přičemž výskyt krvácení jen v gastrointestinální oblasti postihuje 10–25 % pacientů podporovaných CF-LVAD.^{156,184} Podle údajů z registru EUROMACS ženy mohou mít větší četnost závažného gastrointestinálního (GI) krvácení než muži.²²⁷ Bohužel tato krvácení se často vyskytují v oblasti tenkého střeva nebo se jejich přesná lokalizace nedá klinicky zjistit.²⁵

Prevence krvácení je obtížná v důsledku kombinace etiologických faktorů uvedených výše, avšak byla již vyvinuta/použita celá řada postupů, jež byly aplikovány na malých souborech pacientů nebo hodnoceny retrospektivně. Intervence zůstávají nadále zaměřeny zejména na prevenci GI krvácivých příhod, jež vznikají v důsledku angiodysplazií v tenkém střevě, neboť představují minimálně jednu třetinu všech epizod GI krvácení a jejich léčba je navíc svízelná.^{85,184}

Podle retrospektivních studií léčba inhibitory ACE nebo blokátory receptoru pro angiotenzin,^{70,146} suplementace omega-3 mastných kyselin¹⁵⁴ a dále léčba digoxinem³⁸³ a thalidomidem²⁶⁶ byla spojena se sníženým rizikem GI krvácení, a to zejména angiodysplastického krvácení. Další nový přístup z našeho centra k léčbě pacientů s LVAD je založen na předpokladu, že dysregulace v signálních

cestách vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) se významně podílí na patogenezi krvácení z arteriovenózních malformací v oblasti tenkého střeva. Podle protokolu naší klinické studie byl pacientům s opakovanými epizodami GI krvácení z oblasti arteriovenózních malformací v oblasti tenkého střeva podán intravenózně bevacizumab, což je monoklonální protilátka zaměřená na VEGF. Výsledky dosažené v malé iniciální sérii byly dramatické, avšak tato série byla příliš malá na to, aby dokázala vyhodnotit i potenciální výskyt významných nežádoucích účinků.^{22,358} Rovněž byly zkoumány i další nové postupy pro léčbu GI krvácení, včetně použití inhalačního desmopressinu, který může zvyšovat hodnoty cirkulujícího von Willebrandova faktoru, a tento postup byl spojen se snížením výskytu krvácivých příhod.¹⁴³

Nežádoucí účinky související s hemokompatibilitou zůstávají významnou příčinou morbiditu a mortality u pacientů s implantovaným CF-LVAD, avšak jasná řešení pro zvládnutí existujících limitací, které vycházejí z rozhraní krev-podpora, dosud chybějí. Proto v současné době zlepšení pulsatility, optimalizace srdečních podpor umožňující snížení smykového napětí, farmakologická léčba zaměřená na prevenci trombotických komplikací a zlepšení metod pro časnou léčbu představují nejvíce pravděpodobné možnosti pro snížení frekvence a závažnosti trombotických a hemoragických komplikací.

Závěry

Stále se rozšiřující použití terapie CF-LVAD pro léčbu pokročilého srdečního selhání přineslo značné příležitosti pro zlepšení přežití i kvality života pro mnoho pacientů, avšak stále zůstávají výzvy, týkající se integrace mechanického systému s nativní cirkulací, což vyžaduje pokračování v intenzivním výzkumu, který by umožnil více pochopit klíčové aspekty fyziologie podpory krevního oběhu pomocí technologií CF-LVAD. Naštěstí vývoj nových modelů a rovněž zlepšování metod pro výzkum fyziologie krevního oběhu se srdeční podporou *in vivo* představují příslib pro zlepšení designu srdečních podpor, aby tyto nové technologie byly bližší nativní cirkulaci a měly i lepší hemokompatibilitu, což umožní další zlepšení kvality života a současně zabrání výskytu nežádoucích příhod u pacientů s terapií CF-LVAD.

Doplňující informace

Další informace mohou být nalezeny v HTML online verzi této publikace, a to v části Supporting Information.

Literatura

1. Abraham J, Remick JD, Caulfield T, Puhlman M, Evenson K, Ott G, Kirker E. Left ventricular assist device outflow cannula obstruction treated with percutaneous endovascular stenting. *Circ Heart Fail* 8: 229-230, 2015. DOI: 10.1161/circheartfailure.114.001891.
2. Addetia K, Uriel N, Maffessanti F, Sayer G, Adatya S, Kim GH, Sarswat N, Fedson S, Medvedofsky D, Kruse E, Collins K, Rodgers D, Ota T, Jeevanandam V, Mor-Avi V, Burkhoof D, Lang RM. 3D morphological changes in LV and RV during LVAD ramp studies. *JACC Cardiovasc Imaging* 11: 159-169, 2018. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.12.019.

3. Agarwal R, Raina A, Lasorda DM, Moraca RJ, Bailey SH, Kanwar M, Sokos G, Murali S, Benza RL. Successful treatment of acute left ventricular assist device thrombosis and cardiogenic shock with intraventricular thrombolysis and a tandem heart. *ASAIO J* 61: 98-101, 2015. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000149.
4. Agostoni P, Contini M, Vignati C, Del Torto A, De Vecchi Lajolo G, Salvioni E, Spadafora E, Lombardi C, Gerosa G, Bottio T, Morosin M, Tarzia V, Scuri S, Parati G, Apostolo A. Acute increase of cardiac output reduces central sleep apneas in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 66: 2571-2572, 2015. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.074.
5. Ahmad FS, Sauer AJ, Ricciardi MJ. Endovascular repair of ventricular assist device outflow cannula stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 91: E81-E85, 2018. DOI: 10.1002/ccd.26852.
6. Ahmad T, Wang T, O'Brien EC, Samsky MD, Pura JA, Lokhygina Y, Rogers JG, Hernandez AF, Craig DP, Bowles DE, Milano CA, Shah SH, Januzzi JL, Felker GM, Patel CB. Effects of left ventricular assist device support on biomarkers of cardiovascular stress, fibrosis, fluid homeostasis, inflammation, and renal injury. *JACC Heart Fail* 3: 30-39, 2015. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.06.013.
7. Akimoto T, Litwak KN, Yamazaki K, Litwak P, Kihara SI, Tagusari O, Yamazaki SI, Kameneva MV, Watach MJ, Umezumi M, Tomioka J, Kormos RL, Koyanagi H, Griffith BP. The role of diastolic pump flow in centrifugal blood pump hemodynamics. *Artif Organs* 25: 724-727, 2001. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2001.06864.x.
8. Akin S, Soliman O, de By TMMH, Muslem R, Tijssen JGP, Schoenrath F, Meyns B, Gummert JF, Mohacs P, Caliskan K. Causes and predictors of early mortality in patients treated with left ventricular assist device implantation in the European Registry of Mechanical Circulatory Support (EUROMACS). *Intensive Care Med* 46: 1349-1360, 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-05939-1.
9. Akiyama D, Nishimura T, Sumikura H, Iizuka K, Mizuno T, Tsukiya T, Takewa Y, Ono M, Tatsumi E. Accurate method of quantification of aortic insufficiency during left ventricular assist device support by thermodilution analysis: Proof of concept and validation by a mock circulatory system. *Artif Organs* 42: 954-960, 2018. DOI: 10.1111/aor.13158.
10. Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Predictors of acute renal dysfunction after ventricular assist device placement. *J Card Fail* 15: 874-881, 2009.
11. Ali HJR, Kiernan MS, Choudhary G, Levine DJ, Sodha NR, Ehsan A, Yousefzai R. Right ventricular failure post-implantation of left ventricular assist device: Prevalence, pathophysiology, and predictors. *ASAIO J* 66: 610-619, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001088.
12. Ambardekar AV, Buttrick PM. Reverse remodeling with left ventricular assist devices: A review of clinical, cellular, and molecular effects. *Circ Heart Fail* 4: 224-233, 2011. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959684.
13. Ambardekar AV, Dorosz JL, Cleveland JC, Lindenfeld J, Buttrick PM. Longitudinal left ventricular structural and functional imaging during full support with continuous-flow ventricular assist devices: A retrospective, preliminary analysis. *J Heart Lung Transplant* 31: 1311-1313, 2012. DOI: 10.1016/j.healun.2012.09.004.
14. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Rodeheffer RJ. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: Application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 115: 1563-1570, 2007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666818.
15. Anderson RD, Lee G, Virk S, Bennett RG, Hayward CS, Muthiah K, Kalman J, Kumar S. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with a ventricular assist device: A systematic review of procedural characteristics and outcomes. *JACC Clin Electrophysiol* 5: 39-51, 2019. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.08.009.
16. Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. Electrocardiogram-synchronized rotational speed change mode in rotary pumps could improve pulsatility. *Artif Organs* 35: 941-947, 2011. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2011.01205.x.

17. Antonides CFJ, Schoenrath F, de By TMMH, Muslem R, Veen K, Yalcin YC, Netuka I, Gummert J, Potapov EV, Meyns B, Özbaran M, Schibilsky D, Caliskan K. Outcomes of patients after successful left ventricular assist device explantation: A EUROMACS study. *ESC Heart Fail* 7: 1085-1094, 2020. DOI: 10.1002/ehf2.12629.
18. Anyanwu EC, Patel K, Henderson C, Fedson SE, Kim GH, Sarswat N, Juricek C, Ota T, Jeevanandam V, Sayer G, Uriel N. Normalization of hemodynamics following LVAD implantation may be related to improved long term outcome. *J Card Fail* 21: S99, 2015. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.06.294.
19. Apel J, Paul R, Klaus S, Siess T, Reul H. Assessment of hemolysis related quantities in a microaxial blood pump by computational fluid dynamics. *Artif Organs* 25: 341-347, 2001. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2001.025005341.x.
20. Apostolo A, Paolillo S, Contini M, Vignati C, Tarzia V, Campodonico J, Mapelli M, Massetti M, Bejko J, Righini F, Bottio T, Bonini N, Salvioni E, Gugliandolo P, Parati G, Lombardi C, Gerosa G, Salvi L, Alamanni F, Agostoni P. Comprehensive effects of left ventricular assist device speed changes on alveolar gas exchange, sleep ventilatory pattern, and exercise performance. *J Heart Lung Transplant* 37: 1361-1371, 2018. DOI: 10.1016/j.healun.2018.07.005.
21. Arakawa M, Nishimura T, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Kishimoto Y, Kishimoto S, Fujii Y, Date K, Kyo S, Adachi H, Tatsumi E. Pulsatile support using a rotary left ventricular assist device with an electrocardiography-synchronized rotational speed control mode for tracking heart rate variability. *J Artif Organs* 19: 204-207, 2016. DOI: 10.1007/s10047-015-0875-4.
22. Asleh R, Albitar HAH, Schettler SD, Kushwaha SS, Pereira NL, Behfar A, Stulak JM, Rodeheffer RJ, Iyer VN. Intravenous bevacizumab as a novel treatment for refractory left ventricular assist device-related gastrointestinal bleeding. *J Heart Lung Transplant* 39: 492-495, 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.02.012.
23. Atluri P, Fairman AS, Macarthur JW, Goldstone AB, Cohen JE, Howard JL, Zalewski CM, Shudo Y, Woo YJ. Continuous flow left ventricular assist device implant significantly improves pulmonary hypertension, right ventricular contractility, and tricuspid valve competence. *J Card Surg* 28: 770-775, 2013. DOI: 10.1111/jocs.12214.
24. Atluri P, Goldstone AB, Fairman AS, Macarthur JW, Shudo Y, Cohen JE, Acker AL, Hiesinger W, Howard JL, Acker MA, Woo YJ. Predicting right ventricular failure in the modern, continuous flow left ventricular assist device era [Online]. *Ann Thorac Surg* 96: 857-864, 2013. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.099.
25. Axelrad JE, Pinsky A, Trinh PN, Thanataveerat A, Brooks C, Demmer RT, Effner L, Parkis G, Cagliostro B, Han J, Garan AR, Topkara V, Takeda K, Takayama H, Naka Y, Ramirez I, Garcia-Carrasquillo R, Colombo PC, Gonda T, Yuzefpolskaya M. Limited usefulness of endoscopic evaluation in patients with continuous-flow left ventricular assist devices and gastrointestinal bleeding. *J Heart Lung Transplant* 37: 723-732, 2018. DOI: 10.1016/j.healun.2017.12.017.
26. Aymami M, Amsallem M, Adams J, Sallam K, Moneghetti K, Wheeler M, Hiesinger W, Teuteberg J, Weisshaar D, Verhoye JP, Woo YJ, Ha R, Haddad F, Banerjee D. The incremental value of right ventricular size and strain in the risk assessment of right heart failure post - left ventricular assist device implantation. *J Card Fail* 24: 823-832, 2018. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.10.012.
27. Baker WL, Radojevic J, Gluck JA. Systematic review of phosphodiesterase-5 inhibitor use in right ventricular failure following left ventricular assist device implantation. *Artif Organs* 40: 123-128, 2016. DOI: 10.1111/aor.12518.
28. Baldauf C, Schneppenheim R, Stacklies W, Obser T, Pieconka A, Schneppenheim S, Budde U, Zhou J, Gräter F. Shear-induced unfolding activates von Willebrand factor A2 domain for proteolysis. *J Thromb Haemost* 7: 2096-2105, 2009. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03640.x.
29. Bansal A, Uriel N, Colombo PC, Narisetty K, Long JW, Bhimaraj A, Cleveland JC, Goldstein DJ, Stulak JM, Najjar SS, Lanfear DE, Adler ED, Dembitsky WP, Somo SI, Crandall DL, Chen D, Connors JM, Mehra MR. Effects of a fully magnetically levitated centrifugal-flow or axial-flow left ventricular assist device on von Willebrand factor: A prospective multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 38: 806-816, 2019. DOI: 10.1016/j.healun.2019.05.006.
30. Barac YD, Nevo A, Schroder JN, Milano CA, Daneshmand MA. LVAD outflow graft role in pump thrombosis. *ASAIO J* 66: 128-131, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000936.
31. Barbone A, Holmes JW, Heerdt PM, The' AHS, Naka Y, Joshi N, Daines M, Marks AR, Oz MC, Burkhoff D. Comparison of right and left ventricular responses to left ventricular assist device support in patients with severe heart failure: A primary role of mechanical unloading underlying reverse remodeling. *Circulation* 104: 670-675, 2001. DOI: 10.1161/hc3101.093903.
32. Bartoli CR, Ghotra AS, Pachika AR, Birks EJ, McCants KC. Hematologic markers better predict left ventricular assist device thrombosis than echocardiographic or pump parameters. *Thorac Cardiovasc Surg* 62: 414-418, 2014. DOI: 10.1055/s-0034-1376891.
33. Bartoli CR, Giridharan GA, Litwak KN, Sobieski M, Prabhu SD, Slaughter MS, Koenig SC. Hemodynamic responses to continuous versus pulsatile mechanical unloading of the failing left ventricle. *ASAIO J* 56: 410-416, 2010. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3181e7bf3c.
34. Bartoli CR, Zhang DM, Hennessy-Straus S, Kang J, Restle DJ, Bermudez C, Atluri P, Acker MA. Clinical and in vitro evidence that left ventricular assist device-induced von willebrand factor degradation alters angiogenesis. *Circ Heart Fail* 11: e004638, 2018. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004638.
35. Bazilevs Y, Gohean JR, Hughes TJR, Moser RD, Zhang Y. Patient-specific isogeometric fluid-structure interaction analysis of thoracic aortic blood flow due to implantation of the Jarvik 2000 left ventricular assist device. *Comput Methods Appl Mech Eng* 198: 3534-3550, 2009. DOI: 10.1016/j.cma.2009.04.015.
36. Belkin MN, Venturini J, Nathan S, Grinstein J. Left ventricular assist device performance under pressure: Troubleshooting outflow graft dysfunction. *Circ Heart Fail* 13: 187-188, 2020. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007098.
37. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, De Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jim'nez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, MacKey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JHY, Alger HM, Wong SS, Muntner P. Heart Disease and Stroke Statistics'2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 135: e146-e603, 2017. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
38. Berg DD, Vaduganathan M, Upadhyay GA, Singh JP, Mehra MR, Stewart GC. Cardiac implantable electronic devices in patients with left ventricular assist systems. *J Am Coll Cardiol* 71: 1483-1493, 2018. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.061.
39. Bhagra S, Bhagra C, Özalp F, Butt T, Ramesh BC, Parry G, Roysam C, Woods A, Robinson-Smith N, Wrightson N, Macgowan GA, Schueler S. Development of de novo aortic valve incompetence in patients with the continuous-flow HeartWare ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 35: 312-319, 2016. DOI: 10.1016/j.healun.2015.10.022.
40. Bhamra JK, Kormos RL, Toyoda Y, Teuteberg JJ, McCurry KR, Siegenthaler MP. Clinical experience using the Levitronix CentriMag system for temporary right ventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 28: 971-976, 2009. DOI: 10.1016/j.healun.2009.04.015.
41. Birks EJ, Drakos SG, Lowes BD, Patel SR, Selzman C, Slaughter MS, Alturi P, Goldstein D, Um J, Cunningham C, Margulies KB, Stehlik J, Starling R, Farrar D, Rame E. Outcome and primary endpoint results from a prospective multi-center study of myocardial recovery using LVADs: Remission from Stage D Heart Failure (RESTAGE-HF). *J Heart Lung Transplant* 37: S142, 2018. DOI: 10.1016/j.healun.2018.01.342.
42. Birks EJ, Drakos SG, Patel SR, Lowes BD, Selzman CH, Starling RC, Trivedi J, Slaughter MS, Alturi P, Goldstein D, Maybaum S,

- Um JY, Margulies KB, Stehlik J, Cunningham C, Farrar DJ, Rame JE. Prospective multicenter study of myocardial recovery using left ventricular assist devices (RESTATE-HF [Remission from Stage D Heart Failure]): Medium-term and primary end point results. *Circulation* 142: 2016-2028, 2020.
43. Birks EJ, George RS, Hedger M, Bahrami T, Wilton P, Bowles CT, Webb C, Bougard R, Amrani M, Yacoub MH, Dreyfus G, Khaghani A. Reversal of severe heart failure with a continuous-flow left ventricular assist device and pharmacological therapy: A prospective study. *Circulation* 123: 381-390, 2011. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933960.
 44. Bitcon CJ, Tousignant C. The effect of pericardial incision on right ventricular systolic function: A prospective observational study. *Can J Anesth Can d'anesthésie* 64: 1194-1201, 2017. DOI: 10.1007/s12630-017-0972-3.
 45. Bluestein D. Research approaches for studying flow-induced thromboembolic complications in blood recirculating devices. *Expert Rev Med Devices* 1: 65-80, 2004.
 46. Boehmer JP, Starling RC, Cooper LT, Torre-Amione G, Wittstein I, Dec GW, Markham DW, Zucker MJ, Gorcsan J, McTiernan C, Kip K, McNamara DM. Left ventricular assist device support and myocardial recovery in recent onset cardiomyopathy. *J Card Fail* 18: 755-761, 2012. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.08.001.
 47. Bolen MA, Popovic ZB, Gonzalez-Stawinski G, Schoenberger P. Left ventricular assist device malposition interrogated by 4-D cine computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 5: 186-188, 2011. DOI: 10.1016/j.jcct.2011.01.009.
 48. Bonios MJ, Koliopoulou A, Wever-Pinzon O, Taleb I, Stehlik J, Xu W, Wever-Pinzon J, Catino A, Kfoury AG, Horne BD, Nativi-Nicolau J, Adamopoulos SN, Fang JC, Selzman CH, Bax JJ, Drakos SG. Cardiac rotational mechanics as a predictor of myocardial recovery in heart failure patients undergoing chronic mechanical circulatory support a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 11: e007117, 2018. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007117.
 49. Bozkurt S, van de Vosse FN, Rutten MCM. Enhancement of arterial pressure pulsatility by controlling continuous-flow left ventricular assist device flow rate in mock circulatory system. *J Med Biol Eng* 36: 308-315, 2016. DOI: 10.1007/s40846-016-0140-1.
 50. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 373: 82-93, 2009. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61622-0.
 51. Brassard P, Jensen AS, Nordsborg N, Gustafsson F, Møller JE, Hassager C, Boesgaard S, Hansen PB, Olsen PS, Sander K, Secher NH, Madsen PL. Central and peripheral blood flow during exercise with a continuous-flow left ventricular assist device: Constant versus increasing pump speed: A Pilot study. *Circ Heart Fail* 4: 554-560, 2011. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958041.
 52. Brisco MA, Kimmel SE, Coca SG, Putt ME, Jessup M, Tang WWH, Parikh CR, Testani JM. Prevalence and prognostic importance of changes in renal function after mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail* 7: 68-75, 2014. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000507.
 53. Brown CH, Leverett LB, Lewis CW, Alfrey CP, Hellums JD. Morphological, biochemical, and functional changes in human platelets subjected to shear stress. *J Lab Clin Med* 86: 462-471, 1975. DOI: 10.5555/uri:pii:0022214375900517.
 54. Burkhoff D, Klotz S, Mancini DM. LVAD-induced reverse remodeling: Basic and clinical implications for myocardial recovery. *J Card Fail* 12: 227-239, 2006. DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.10.012.
 55. Burkhoff D, Sayer G, Doshi D, Uriel N. Hemodynamics of mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol* 66: 2663-2674, 2015. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.017.
 56. Capoccia M. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: Are we about to witness a new "Gold Standard"? *J Cardiovasc Dev Dis* 3: E35, 2016. DOI: 10.3390/jcdd3040035.
 57. Carswell D, McBride D, Croft TN, Slone AK, Cross M, Foster G. A CFD model for the prediction of haemolysis in micro axial left ventricular assist devices. *Appl Math Model* 37: 4199-4207, 2013. DOI: 10.1016/j.apm.2012.09.020.
 58. Casida JM, Brewer RJ, Smith C, Davis JE. An exploratory study of sleep quality, daytime function, and quality of life in patients with mechanical circulatory support. *Int J Artif Organs* 35: 531-537, 2012. DOI: 10.5301/ijao.5000109.
 59. Casida JM, Davis JE, Brewer RJ, Smith C, Yarandi H. Sleep and daytime sleepiness of patients with left ventricular assist devices: A longitudinal pilot study. *Prog Transplant* 21: 131-136, 2011. DOI: 10.7182/prtr.21.2.cp5874v2l28g62x6.
 60. Castagna F, Stöhr EJ, Pinsino A, Cockcroft JR, Willey J, Reshad Garan A, Topkara VK, Colombo PC, Yuzefpolskaya M, McDonnell BJ. The unique blood pressures and pulsatility of LVAD patients: Current challenges and future opportunities. *Curr Hypertens Rep* 19, 2017. DOI: 10.1007/s11906-017-0782-6.
 61. Centofanti P, Baronetto A, Attisani M, Ricci D, Simonato E, La Torre MW, Boffini M, Rinaldi M. Thrombosis in left ventricular assistance device with centrifugal technology: Is early thrombolysis a better solution? *Int J Artif Organs* 40: 629-635, 2017. DOI: 10.5301/ijao.5000626.
 62. Chen S, Rosenthal DN, Murray J, Dykes JC, Almond CS, Yarlagadda VV, Wright G, Navaratnam M, Reinhartz O, Maeda K. Bridge to transplant with ventricular assist device support in pediatric patients with single ventricle heart disease. *ASAIO J* 66: 205-211, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000983.
 63. Chivukula VK, Beckman JA, Li S, Masri SC, Levy WC, Lin S, Cheng RK, Farris SD, Wood G, Dardas TF, Kirkpatrick JN, Koomalsingh K, Zimpfer D, MacKensen GB, Chassagne F, Mahr C, Aliseda A. Left ventricular assist device inflow cannula insertion depth influences thrombosis risk. *ASAIO J* 66: 766-773, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001068.
 64. Choi JH, Weber MP, Horan DP, Luc JGY, Phan K, Patel S, Rizvi S-SA, Maynes EJ, Reeves GR, Entwistle JW, Morris RJ, Massey HT, Tchanchaleishvili V. Left ventricular assist device decommissioning compared with explantation for ventricular recovery. *ASAIO J* 66: 17-22, 2018. DOI: 10.1097/mat.0000000000000926.
 65. Clerkin KJ, Topkara VK, Demmer RT, Dizon JM, Yuzefpolskaya M, Fried JA, Mai X, Mancini DM, Takeda K, Takayama H, Naka Y, Colombo PC, Garan AR. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with a continuous-flow left ventricular assist device: An analysis of the INTERMACS registry. *JACC Heart Fail* 5: 916-926, 2017. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.014.
 66. Colombo PC, Lanier GM, Orlanes K, Yuzefpolskaya M, Demmer RT. Usefulness of a standard automated blood pressure monitor in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 34: 1633-1635, 2015.
 67. Compostella L, Russo N, Setzu T, Compostella C, Bellotto F. Exercise performance of chronic heart failure patients in the early period of support by an axial-flow left ventricular assist device as destination therapy. *Artif Organs* 38: 366-373, 2014.
 68. Consolo F, Esposti F, Gustar A, De Bonis M, Pappalardo F. Log files analysis and evaluation of circadian patterns for the early diagnosis of pump thrombosis with a centrifugal continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 38: 1077-1086, 2019. DOI: 10.1016/j.healun.2019.04.008.
 69. Consolo F, Pozzi L, Pieri M, Della Valle P, Redaelli A, D'Angelo A, Pappalardo F. Influence of different antithrombotic regimens on platelet-mediated thrombin generation in patients with left ventricular assist devices. *ASAIO J* 66: 415-422, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001064.
 70. Converse MP, Sobhanian M, Taber DJ, Houston BA, Meadows HB, Uber WE. Effect of angiotensin II inhibitors on gastrointestinal bleeding in patients with left ventricular assist devices. *J Am Coll Cardiol* 73: 1769-1778, 2019. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.051.
 71. Cornwell WK, Tarumi T, Aengevaeren VL, Ayers C, Divanji P, Fu Q, Palmer D, Drazner MH, Meyer DM, Bethea BT, Hastings JL, Fujimoto N, Shibata S, Zhang R, Markham DW, Levine BD. Effect of pulsatile and nonpulsatile flow on cerebral perfusion in patients with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 33: 1295-1303, 2014. DOI: 10.1016/j.healun.2014.08.013.
 72. Corrà U, Pistono M, Mezzani A, Braghierioli A, Giordano A, Lanfranchi P, Bosimini E, Gnemmi M, Giannuzzi P. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: Prognostic importance and interdependence. *Circulation* 113: 44-50, 2006. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.543173.

73. Cotalan V, Johnson F, Goerbig-Campbell J, Light-McGroary KA, Inampudi C, Franzwa J, Jenn K, Johnson C, Tandon R, Tahir R, Nabeel Y, Emerenini U, Giudici M. Usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with continuous flow left ventricular assist devices. *Am J Cardiol* 123: 93-99, 2019. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.09.022.
74. Cowger J, Rao V, Massey T, Sun B, May-Newman K, Jorde U, Estep JD. Comprehensive review and suggested strategies for the detection and management of aortic insufficiency in patients with a continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 34: 149-157, 2015. DOI: 10.1016/j.healun.2014.09.045.
75. Cowger JA, Aaronson KD, Romano MA, Haft J, Pagani FD. Consequences of aortic insufficiency during long-term axial continuous-flow left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 33: 1233-1240, 2014. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.008.
76. Critoph C, Green G, Hayes H, Baumwol J, Lam K, Larbalestier R, Chih S. Clinical outcomes of patients treated with pulmonary vasodilators early and in high dose after left ventricular assist device implantation. *Artif Organs* 40: 106-114, 2016. DOI: 10.1111/aor.12502.
77. Crow S, Chen D, Milano C, Thomas W, Joyce L, Piacentino V, Sharma R, Wu J, Arepally G, Bowles D, Rogers J, Villamizar-Ortiz N. Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg* 90: 1263-1269, 2010. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.04.099.
78. Dandel M, Hetzer R. Myocardial recovery during mechanical circulatory support: Long-term outcome and elective ventricular assist device implantation to promote recovery as a treatment goal. [Online]. *Heart Lung Vessel* 7: 289-296, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4712031/>.
79. Dandel M, Potapov E, Krabatsch T, Stepanenko A, Löw A, Vierecke J, Knosalla C, Hetzer R. Load dependency of right ventricular performance is a major factor to be considered in decision making before ventricular assist device implantation. *Circulation* 128: 14-24, 2013. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000335.
80. Dang G, Epperla N, Muppidi V, Sahr N, Pan A, Simpson P, Baumann Kreuziger L. Medical management of pump-related thrombosis in patients with continuous-flow left ventricular assist devices: A systematic review and meta-analysis. *ASAIO J* 63: 373-385, 2017. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000497.
81. Dassanayaka S, Slaughter MS, Bartoli CR. Mechanistic pathway(s) of acquired von Willebrand syndrome with a continuous-flow ventricular assist device: In vitro findings. *ASAIO J* 59: 123-129, 2013. DOI: 10.1097/MAT.0b013e318283815c.
82. Date K, Nishimura T, Arakawa M, Takewa Y, Kishimoto S, Umeki A, Ando M, Mizuno T, Tsukiya T, Ono M, Tatsumi E. Changing pulsatility by delaying the rotational speed phasing of a rotary left ventricular assist device. *J Artif Organs* 20: 18-25, 2017. DOI: 10.1007/s10047-016-0920-y.
83. de By TMMH, Mohacsi P, Gummert J, Bushnaq H, Krabatsch T, Gustafsson F, Leprince P, Martinelli L, Meyns B, Morshuis M, Netuka I, Potapov E, Zittermann A, Delmo Walter EM, Hetzer R. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): First annual report. *Eur J Cardiothorac Surg* 47: 770-777, 2015. DOI: 10.1093/ejcts/ezv096.
84. De Jonge N, Kirkels H, Lahpor JR, Klo C. Exercise performance in patients with end-stage heart failure after implantation of a left ventricular assist device and after heart transplantation an outlook for permanent assisting? *JACC* 37: 7-12, 2001.
85. Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, Gregoric ID, Letsou GV, Kar B, Bogaev RC, Frazier OH. Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 30: 849-853, 2011. DOI: 10.1016/j.healun.2011.03.008.
86. Deo SV, Sharma V, Altarabsheh SE, Hasin T, Dillon J, Shah IK, Durham LA, Stulak JM, Daly RC, Joyce LD, Park SJ. Hepatic and renal function with successful long-term support on a continuous flow left ventricular assist device. *Heart Lung Circ* 23: 229-233, 2013. DOI: 10.1016/j.hlc.2013.07.021.
87. Deo SV, Sharma V, Cho YH, Shah IK, Park SJ. De novo aortic insufficiency during long-term support on a left ventricular assist device: A systematic review and meta-analysis. *ASAIO J* 60: 183-188, 2014. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000042.
88. Diakos NA, Selzman CH, Sachse FB, Stehlik J, Kfoury AG, Wever-Pinzon O, Catino A, Alharethi R, Reid BB, Miller DV, Salama M, Zaitsev AV, Shibayama J, Li H, Fang JC, Li DY, Drakos SG. Myocardial atrophy and chronic mechanical unloading of the failing human heart: Implications for cardiac assist device-induced myocardial recovery. *J Am Coll Cardiol* 64: 1602-1612, 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.073.
89. Dimopoulos S, Diakos N, Tseliou E, Tasoulis A, Mpouchla A, Manetos C, Katsaros L, Drakos S, Terrovitis J, Nanas S. Chronotropic incompetence and abnormal heart rate recovery early after left ventricular assist device implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 34: 1607-1614, 2011. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03215.x.
90. Djordjevic I, Merkle J, Eghbalzadeh K, Sabashnikov A, Ivanov B, Gummert J, Potapov E, Schoenrath F, Meyns B, Özbaran M, de By TMMH, Wahlers T, Zerlouch M, Rahmanian PB. The outcome of patients with peripartum cardiomyopathy and consecutive implantation of a left ventricular assist device. *J Card Surg* 36: 2651-2657, 2021. DOI: 10.1111/jocs.15598.
91. Drakos SG, Janicki L, Horne BD, Kfoury AG, Reid BB, Clayson S, Horton K, Haddad F, Li DY, Renlund DG, Fisher PW. Risk factors predictive of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol* 105: 1030-1035, 2010. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.11.026.
92. Drakos SG, Kfoury AG, Hammond EH, Reid BB, Revelo MP, Rasmussen BY, Whitehead KJ, Salama ME, Selzman CH, Stehlik J, Clayson SE, Bristow MR, Renlund DG, Li DY. Impact of mechanical unloading on microvasculature and associated central remodeling features of the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 56: 382-391, 2010. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.019.
93. Drakos SG, Kfoury AG, Stehlik J, Selzman CH, Reid BB, Terrovitis JV, Nanas JN, Li DY. Bridge to recovery: Understanding the disconnect between clinical and biological outcomes. *Circulation* 126: 230-241, 2012. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040261.
94. Drakos SG, Wever-Pinzon O, Selzman CH, Gilbert EM, Alharethi R, Reid BB, Saidi A, Diakos NA, Stoker S, Davis ES, Movsesian M, Li DY, Stehlik J, Kfoury AG. Magnitude and time course of changes induced by continuous-flow left ventricular assist device unloading in chronic heart failure: Insights into cardiac recovery. *J Am Coll Cardiol* 61: 1985-1994, 2013. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.072.
95. Dumont K, Vierendeels J, Kaminsky R, Van Nooten G, Verdonck P, Bluestein D. Comparison of the hemodynamic and thrombogenic performance of two bileaflet mechanical heart valves using a CFD/FSI model. *J Biomech Eng* 129: 558-565, 2007. DOI: 10.1115/1.2746378.
96. Dunlay SM, Allison TG, Pereira NL. Changes in cardiopulmonary exercise testing parameters following continuous flow left ventricular assist device implantation and heart transplantation. *J Card Fail* 20: 548-554, 2014. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.05.008.
97. Elbeery JR, Own CH, Savitt MA, Davis JW, Feneley MP, Rankin JS, VanTrigt P. Effects of the left ventricular assist device on right ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99: 809-816, 1990.
98. Elmously A, de Biasi AR, Risucci DA, Worku B, Horn EM, Salemi A. Systemic blood pressure trends and antihypertensive utilization following continuous-flow left ventricular assist device implantation: An analysis of the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *J Thorac Dis* 10: 2866-2875, 2018. DOI: 10.21037/jtd.2018.05.24.
99. Enriquez AD, Calenda B, Gandhi PU, Nair AP, Anyanwu AC, Pinney SP. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 64: 1883-1890, 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.989.
100. Estep JD, Vivo RP, Krim SR, Cordero-Reyes AM, Elias B, Loebe M, Bruckner BA, Bhimaraj A, Trachtenberg BH, Ashrith G, Torre-Amione G, Nagueh SF. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with systolic heart failure supported by a continuous-flow LVAD. *J Am Coll Cardiol* 64: 1231-1241, 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1188.

101. Farrar DJ, Bourque K, Dague CP, Cotter CJ, Poirier VL. Design features, developmental status, and experimental results with the heartmate III centrifugal left ventricular assist system with a magnetically levitated rotor. *ASAIO J* 53: 310-315, 2007. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3180536694.
102. Farrar DJ, Compton PG, Dajee H, Fonger JD, Hill JD. Right heart function during left heart assist and the effects of volume loading in a canine preparation. *Circulation* 70: 708-716, 1984. DOI: 10.1161/01.CIR.70.4.708.
103. Farrar DJ, Hill JD. Univentricular and biventricular thoratec VAD support as a bridge to transplantation. *Ann Thorac Surg* 55: 276-282, 1993. DOI: 10.1016/0003-4975(93)90537-R.
104. Farrar DJ, Ph D, Compton PG, Hershon JJ, Fonger JD, Hill JD. Right heart interaction with the mechanically assisted left heart. *World J Surg* 9: 89-102, 1985.
105. Feitell S, Patel J, Pirlamaria P, Whittier J, Gongora E, Rowe T, Hankins S, Eisen HJ. Type 2 cardiorenal syndrome in the left ventricular assist device (LVAD) population. *J Heart Lung Transplant* 32: S227, 2013. DOI: 10.1016/j.healun.2013.01.577.
106. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, Morgan JA, Arabia F, Bauman ME, Buchholz HW, Eng M, Dickstein ML, El-Banayasy A, Elliot T, Goldstein DJ, Grady KL, Jones K, Hryniewicz K, John R, Kaan A, Kusne S, Loebbe M, Massicotte MP, Moazami N, Mohacs P, Mooney M, Nelson T, Pagani F, Perry W, Potapov EV, Eduardo Rame J, Russell SD, Sorensen EN, Sun B, Strueber M, Mangi AA, Petty MG, Rogers J, Rowe AW. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: Executive summary. *J Heart Lung Transplant* 32: 157, 2013-187.
107. Feldman DS, Moazami N, Adamson PB, Vierecke J, Raval N, Shreenivas S, Cabuay BM, Jimenez J, Abraham WT, O'Connell JB, Naka Y. The utility of a wireless implantable hemodynamic monitoring system in patients requiring mechanical circulatory support. *ASAIO J* 64: 301-308, 2018. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000670.
108. Ferrari M, Kadipasaoglu KA, Croitoru M, Conger J, Myers T, Gregoric I, Radovancevic B, Letsou GV, Frazier OH. Evaluation of myocardial function in patients with end-stage heart failure during support with the Jarvik 2000 left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 24: 226-228, 2005. DOI: 10.1016/j.healun.2003.09.044.
109. Fogelson AL, Guy RD. Immersed-boundary-type models of intravascular platelet aggregation. *Comput Methods Appl Mech Eng* 197: 2087-2104, 2008.
110. Foo D, Walker BD, Kuchar DL, Thorburn CW, Tay A, Hayward CS, MacDonald P, Keogh A, Kotlyar E, Spratt P, Jansz P. Left ventricular mechanical assist devices and cardiac device interactions: An observational case series. *Pacing Clin Electrophysiol* 32: 879-887, 2009. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2009.02403.x.
111. Fraser KH, Taskin ME, Griffith BP, Wu ZJ. The use of computational fluid dynamics in the development of ventricular assist devices. *Med Eng Phys* 33: 263-280, 2011. DOI: 10.1016/j.medengphy.2010.10.014.
112. Fresiello L, Jacobs S, Timmermans P, Buys R, Hornikx M, Goetschalckx K, Drooghe W, Meyns B. Limiting factors of peak and submaximal exercise capacity in LVAD patients. *PLoS One* 15: e0235684, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0235684.
113. Fried J, Garan AR, Shames S, Masoumi A, Yuzefpolskaya M, Takeda K, Takayama H, Uriel N, Naka Y, Colombo PC, Topkara VK. Aortic root thrombosis in patients supported with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 37: 1425-1432, 2018. DOI: 10.1016/j.healun.2018.07.012.
114. Frontera JA, Starling R, Cho SM, Nowacki AS, Uchino K, Hussain MS, Mountis M, Moazami N. Risk factors, mortality, and timing of ischemic and hemorrhagic stroke with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 36: 673-683, 2017.
115. Fukamachi K, Asou T, Nakamura Y, Toshima Y, Oe M, Mitani A, Sakamoto M, Kishizaki K, Sunagawa K, Tokunaga K. Effects of left heart bypass on right ventricular performance. Evaluation of the right ventricular end-systolic and end-diastolic pressure-volume relation in the in situ normal canine heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99: 725-734, 1990. DOI: 10.1016/s0022-5223(19)36950-8.
116. Galand V, Flécher E, Auffret V, Boulé S, Vincentelli A, Dambrin C, Mondoly P, Sacher F, Nubret K, Kindo M, Cardi T, Gaudard P, Rouvière P, Michel M, Gourraud JB, Defaye P, Chavanon O, Verdonk C, Ghodbane W, Pelcé E, Gariboldi V, Pozzi M, Obadia JF, Litzler PY, Anselme F, Babatasi G, Belin A, Garnier F, Bielefeld M, Hamon D, Radu C, Pierre B, Bourguignon T, Eschaliere R, D'Ostrevy N, Bories MC, Marijon E, Vanhuysse F, Blangy H, Verhoye JP, Leclercq C, Martins RP. Predictors and clinical impact of late ventricular arrhythmias in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *JACC Clin Electrophysiol* 4: 1166-1175, 2018. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.05.006.
117. Galand V, Flécher E, Auffret V, Pichard C, Boulé S, Vincentelli A, Rollin A, Mondoly P, Barandon L, Pernot M, Kindo M, Cardi T, Gaudard P, Rouvière P, Sénage T, Jacob N, Defaye P, Chavanon O, Verdonk C, Ghodbane W, Pelcé E, Gariboldi V, Pozzi M, Obadia JF, Savouré A, Anselme F, Babatasi G, Belin A, Garnier F, Bielefeld M, Hamon D, Lellouche N, Pierre B, Bourguignon T, Eschaliere R, D'Ostrevy N, Bories MC, Marijon E, Vanhuysse F, Blangy H, Verhoye JP, Leclercq C, Martins RP. Early ventricular arrhythmias after LVAD implantation is the strongest predictor of 30-day post-operative mortality. *JACC Clin Electrophysiol* 5: 944-954, 2019. DOI: 10.1016/j.jacep.2019.05.025.
118. Geisen U, Heilmann C, Beyersdorf F, Benk C, Berchtold-Herz M, Schlensak C, Budde U, Zieger B. Non-surgical bleeding in patients with ventricular assist devices could be explained by acquired von Willebrand disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 33: 679-684, 2008. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.12.047.
119. Giersiepen M, Wurzing LJ, Opitz R, Reul H. Estimation of shear stress-related blood damage in heart valve prostheses - in vitro comparison of 25 aortic valves. *Int J Artif Organs* 13: 300-306, 1990. DOI: 10.1177/039139889001300507.
120. Giron F, Birtwell WC, Sorooff HS, Deterling RA. Hemodynamic effects of pulsatile and nonpulsatile flow. *Arch Surg* 93: 802-810, 1966. DOI: 10.1001/archsurg.1966.01330050106015.
121. Goldstein JA. Pathophysiology and management of right heart ischemia. *J Am Coll Cardiol* 40: 841-853, 2002. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02048-X.
122. Gopinathannair R, Cornwell WK, Dukes JW, Ellis CR, Hickey KT, Joglar JA, Pagani FD, Roukoz H, Slaughter MS, Patton KK. Device therapy and arrhythmia management in left ventricular assist device recipients: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 139: E967-E989, 2019. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000673.
123. Gopinathannair R, Roukoz H, Bhan A, Ravichandran A, Ahmed MM, Familiev D, Bhat G, Cowger J, Abdullah M, Sandesara C, Dhawan R, Birks EJ, Trivedi JR, Slaughter MS. Cardiac resynchronization therapy and clinical outcomes in continuous flow left ventricular assist device recipients. *J Am Heart Assoc* 7: e009091, 2018. DOI: 10.1161/JAHA.118.009091.
124. Gopinathannair R, Roukoz H, Trivedi JR, Cowger J, Bhan A, Ravichandran A, Bhat G, Birks EJ, Slaughter MS, Ahmed MM. Impact of QRS duration and ventricular pacing on clinical and arrhythmic outcomes in continuous flow left ventricular assist device recipients: A multicenter study. *J Card Fail* 25: 355-363, 2019. DOI: 10.1016/j.cardfail.2019.02.013.
125. Gorcsan J, Severyn D, Murali S, Kormos RL. Non-invasive assessment of myocardial recovery on chronic left ventricular assist device: Results associated with successful device removal. *J Heart Lung Transplant* 22: 1304-1313, 2003. DOI: 10.1016/S1053-2498(03)00056-1.
126. Grigioni M, Morbiducci U, D'Avenio G, Di Benedetto G, Del Gaudio C. A novel formulation for blood trauma prediction by a modified power-law mathematical model. *Biomech Model Mechanobiol* 4: 249-260, 2005. DOI: 10.1007/s10237-005-0005-y.
127. Grinstein J, Imamura T, Kruse E, Kalantari S, Rodgers D, Adatya S, Sayer G, Kim GH, Sarswat N, Raihkelkar J, Ota T, Jeevanandam V, Burkoff D, Lang R, Uriel N. Echocardiographic predictors of hemodynamics in patients supported with left ventricular assist devices. *J Card Fail* 24: 561-567, 2018. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.07.004.

128. Grinstein J, Kruse E, Sayer G, Fedson S, Kim GH, Jorde UP, Juricek C, Ota T, Jeevanandam V, Lang RM, Uriel N. Accurate quantification methods for aortic insufficiency severity in patients with LVAD: Role of diastolic flow acceleration and systolic-to-diastolic peak velocity ratio of outflow cannula. *JACC Cardiovasc Imaging* 9: 641-651, 2016. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.06.020.
129. Grosman-Rimon L, Kachel E, McDonald MA, Lalonde SD, Yip P, Ribeiro RVP, Adamson MB, Cherney DZ, Rao V. Association between neurohormone levels and exercise testing measures in patients with mechanical circulatory supports. *ASAIO J* 66: 875-880, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001082.
130. Gross C, Fresiello L, Schlöglhofer T, Dimitrov K, Marko C, Maw M, Meyns B, Wiedemann D, Zimpfer D, Schima H, Moscato F. Hemodynamic exercise responses with a continuous-flow left ventricular assist device: Comparison of patients' response and cardiorespiratory simulations. *PLoS One* 15: e0229688, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0229688.
131. Gross C, Marko C, Mikl J, Altenberger J, Schlöglhofer T, Schima H, Zimpfer D, Moscato F. LVAD pump flow does not adequately increase with exercise. *Artif Organs* 43: 222-228, 2019. DOI: 10.1111/aor.13349.
132. Grossi EA, Connolly MW, Krieger KH, Nathan IM, Hunter CE, Colvin SB, Baumann FG, Spencer FC. Quantification of pulsatile flow during cardiopulmonary bypass to permit direct comparison of the effectiveness of various types of "pulsatile" and "nonpulsatile" flow. *Surgery* 98: 547-554, 1985.
133. Haft J, Armstrong W, Dyke DB, Aaronson KD, Koelling TM, Farrar DJ, Pagani FD. Hemodynamic and exercise performance with pulsatile and continuous-flow left ventricular assist devices. *Circulation* 116: 18-115, 2007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.677898.
134. Haglund TA, Rajasekaran NS, Smood B, Giridharan GA, Hoopes CW, Holman WL, Mauchley DC, Prabhu SD, Pamboukian SV, Tallaj JA, Rajapreyar IN, Kirklin JK, Sethu P. Evaluation of flow-modulation approaches in ventricular assist devices using an in-vitro endothelial cell culture model. *J Heart Lung Transplant* 38: 456-465, 2019. DOI: 10.1016/j.healun.2018.10.007.
135. Haneya A, Philipp A, Puehler T, Rupprecht L, Kobuch R, Hilker M, Schmid C, Hirt SW. Temporary percutaneous right ventricular support using a centrifugal pump in patients with postoperative acute refractory right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 41: 219-223, 2012. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.04.029.
136. Harding JD, Piacentino V, Gaughan JP, Houser SR, Margulies KB. Electrophysiological alterations after mechanical circulatory support in patients with advanced cardiac failure. *Circulation* 104: 1241-1247, 2001. DOI: 10.1161/hc3601.095718.
137. Hasin T, Topilsky Y, Schirger JA, Li Z, Zhao Y, Boilson BA, Clavell AL, Rodeheffer RJ, Frantz RP, Edwards BS, Pereira NL, Joyce L, Daly R, Park SJ, Kushwaha SS. Changes in renal function after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices. *J Am Coll Cardiol* 59: 26-36, 2012. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.038.
138. Hayes K, Leet AS, Bradley SJ, Holland AE. Effects of exercise training on exercise capacity and quality of life in patients with a left ventricular assist device: A preliminary randomized controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 31: 729-734, 2012. DOI: 10.1016/j.healun.2012.02.021.
139. Heerdt PM, Holmes JW, Cai B, Barbone A, Madigan JD, Reiken S, Lee DL, Oz MC, Marks AR, Burkoff D. Chronic unloading by left ventricular assist device reverses contractile dysfunction and alters gene expression in end-stage heart failure. *Circulation* 102: 2713-2719, 2000. DOI: 10.1161/01.CIR.102.22.2713.
140. Heerdt PM, Schlame M, Jehle R, Barbone A, Burkoff D, Blanck TJ. Disease-specific remodeling of cardiac mitochondria after a left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 73: 1216-1221, 2002. DOI: 10.1016/S0003-4975(01)03621-9.
141. Ho G, Braun O, Adler ED, Feld GK, Pretorius VG, Birgersdotter-Green U. Management of arrhythmias and cardiac implantable electronic devices in patients with left ventricular assist devices. *JACC Clin Electrophysiol* 4: 847-859, 2018. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.04.014.
142. Hoffman JR, Cornwell WK, Reece TB, Cleveland JC, Fullerton DA, Pal JD. A novel method for evaluation of right ventricular performance during left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 39: S339, 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.01.377.
143. Hollis IB, Chen SL, Chang PP, Katz JN. Inhaled desmopressin for refractory gastrointestinal bleeding in a patient with a HeartMate II Left Ventricular Assist Device. *ASAIO J* 63: e47-e49, 2017. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000433.
144. Holman WL, Bourge RC, Fan P, Kirklin JK, Pacifico AD, Nanda NC. Influence of longer term left ventricular assist device support on valvular regurgitation. *ASAIO J* 40: I1309-I1318, 1994. DOI: 10.1097/00002480-199407000-00041.
145. Houston BA, Kalathiya RJ, Hsu S, Loungani R, Davis ME, Coffin ST, Haglund N, Maltais S, Keebler ME, Leary PJ, Judge DP, Stevens GR, Rickard J, Sciortino CM, Whitman GJ, Shah AS, Russell SD, Tedford RJ. Right ventricular afterload sensitivity dramatically increases after left ventricular assist device implantation: A multi-center hemodynamic analysis. *J Heart Lung Transplant* 35: 868-876, 2016. DOI: 10.1016/j.healun.2016.01.1225.
146. Houston BA, Schneider ALC, Vaishnav J, Cromwell DM, Miller PE, Faridi KF, Shah A, Sciortino C, Whitman G, Tedford RJ, Stevens GR, Judge DP, Russell SD, Rouf R. Angiotensin II antagonism is associated with reduced risk for gastrointestinal bleeding caused by arteriovenous malformations in patients with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 36: 380-385, 2017. DOI: 10.1016/j.healun.2016.12.016.
147. Hutcheson IR, Griffith TM. Release of endothelium-derived relaxing factor is modulated both by frequency and amplitude of pulsatile flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 261, 1991. DOI: 10.1152/ajpheart.1991.261.1.h257.
148. Hydren JR, Iii WKC, Richardson RS, Drakos SG. Exercise capacity in mechanically supported advanced heart failure patients: It is all about the beat. *ASAIO J* 66: 339-342, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001164.
149. Hydren JR, Kithas AC, Park SHUN, Wever-Pinzon O, Selzman CH, Perry W, Vargas CAS, Stehlik J, Drakos SG, Richardson RS. Targeting peripheral vascular pulsatility in heart failure patients with continuous-flow left ventricular assist devices: The impact of pump speed. *ASAIO J* 66: 291-299.
150. Imamura T, Chung B, Nguyen A, Rodgers D, Sayer G, Adatya S, Sarswat N, Kim G, Raikhelkar J, Ota T, Song T, Juricek C, Kagan V, Jeevanandam V, Mehra M, Burkoff D, Uriel N. Decoupling between diastolic pulmonary artery pressure and pulmonary capillary wedge pressure as a prognostic factor after continuous flow ventricular assist device implantation. *Circ Heart Fail* 10: e003882, 2017. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003882.
151. Imamura T, Jeevanandam V, Kim G, Raikhelkar J, Sarswat N, Kalantari S, Smith B, Rodgers D, Besser S, Chung B, Nguyen A, Narang N, Ota T, Song T, Juricek C, Mehra M, Costanzo MR, Jorde UP, Burkoff D, Sayer G, Uriel N. Optimal hemodynamics during left ventricular assist device support are associated with reduced readmission rates. *Circ Heart Fail* 12: e005094, 2019. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005094.
152. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Opening of native aortic valve accomplished after left ventricular assist device implantation in patients with insufficient preoperative Beta-blocker treatment. *Int Heart J* 56: 303-308, 2015. DOI: 10.1536/ihj.14-330.
153. Imamura T, Kinugawa K, Ono M, Kinoshita O, Fukushima N, Shiose A, Matsui Y, Yamazaki K, Saiki Y, Usui A, Niinami H, Matsumiya G, Arai H, Sawa Y. Implication of preoperative existence of atrial fibrillation on hemocompatibility-related adverse events during left ventricular assist device support. *Circ J* 83: 1286-1292, 2019. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-1215.
154. Imamura T, Nguyen A, Rodgers D, Kim G, Raikhelkar J, Sarswat N, Kalantari S, Smith B, Chung B, Narang N, Juricek C, Burkoff D, Song T, Ota T, Jeevanandam V, Sayer G, Uriel N. Omega-3 therapy is associated with reduced gastrointestinal bleeding in patients with continuous-flow left ventricular

- assist device. *Circ Heart Fail* 11: e005082, 2018. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005082.
155. Imamura T, Nnanabu J, Rodgers D, Raikehlkar J, Kalantar S, Smith B, Nguyen A, Chung B, Narang N, Ota T, Song T, Burkhoof D, Jeevanandam V, Kim G, Sayer G, Uriel N. Hemodynamic effects of concomitant mitral valve surgery and left ventricular assist device implantation. *ASAIO J* 66: 355-361, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000999.
 156. Islam S, Cevik C, Madonna R, Frandah W, Islam E, Islam S, Nugent K. Left ventricular assist devices and gastrointestinal bleeding: A narrative review of case reports and case series. *Clin Cardiol* 36: 190-200, 2013. DOI: 10.1002/clc.22096.
 157. Iwashima Y, Yanase M, Horio T, Seguchi O, Murata Y, Fujita T, Toda K, Kawano Y, Nakatani T. Serial changes in renal function as a prognostic indicator in advanced heart failure patients with left ventricular assist system. *Ann Thorac Surg* 93: 816-823, 2012. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.11.058.
 158. Jabbar HR, Abbas A, Ahmed M, Klodell CT, Chang M, Dai Y, Draganov PV. The incidence, predictors and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients with left ventricular assist device (LVAD). *Dig Dis Sci* 60: 3697-3706, 2015. DOI: 10.1007/s10620-015-3743-4.
 159. Jabbour A, Keogh A, Hayward C, Macdonald P. Chronic sildenafil lowers transpulmonary gradient and improves cardiac output allowing successful heart transplantation. *Eur J Heart Fail* 9: 674-677, 2007. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.01.008.
 160. Jackson GR, Brand T, Katz JN, Ikonmidis JS. Left ventricular assist device failure due to outflow graft compression by thrombofibrin exudate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 157: e259-e261, 2019. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.10.069.
 161. Jacquet L, Vancaenegem O, Pasquet A, Matte P, Poncelet A, Price J, Gurné O, Noirhomme P. Exercise capacity in patients supported with rotary blood pumps is improved by a spontaneous increase of pump flow at constant pump speed and by a rise in native cardiac output. *Artif Organs* 35: 682-690, 2011. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2011.01227.x.
 162. Jain P, Hayward CS. Left ventricular ejection fraction under continuous-flow mechanical support. *Circ Heart Fail* 13: 323-325, 2020. DOI: 10.32388/k0r7n6.
 163. Jain P, Meredith T, Adji A, Schnegg B, Hayward CS. Spontaneous oscillatory left ventricular- aortic uncoupling under continuous-flow left ventricular assist device support. *Circ HF* 14: 285-286, 2021.
 164. Jain P, Muthiah K, Shehab S, Robson D, Hayward CS. Dynamic flow responses to expiratory maneuvers in left ventricular assist device patients. *J Heart Lung Transplant* 38: 669-674, 2019. DOI: 10.1016/j.healun.2019.02.011.
 165. Jain P, Shehab S, Stevens M, Macdonald P, Jansz P, Hayward C. Pulsatile conduit pressure gradients in the heartWare HVAD. *ASAIO J* 65: 489-494, 2019. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000964.
 166. Jakovljevic DG, George RS, Donovan G, Nunan D, Henderson K, Bougard RS, Yacoub MH, Birks EJ, Brodie DA. Comparison of cardiac power output and exercise performance in patients with left ventricular assist devices, explanted (recovered) patients, and those with moderate to severe heart failure. *Am J Cardiol* 105: 1780-1785, 2010. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.362.
 167. Jakovljevic DG, George RS, Nunan D, Donovan G, Bougard RS, Yacoub MH, Birks EJ, Brodie DA. The impact of acute reduction of continuous-flow left ventricular assist device support on cardiac and exercise performance. *Heart* 96: 1390-1395, 2010. DOI: 10.1136/hrt.2010.193698.
 168. Jakovljevic DG, Yacoub MH, Schueler S, MacGowan GA, Velicki L, Seferovic PM, Hothi S, Tzeng BH, Brodie DA, Birks E, Tan LB. Left ventricular assist device as a bridge to recovery for patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 69: 1924-1933, 2017. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.018.
 169. James KB, McCarthy PM, Thomas JD, Vargo R, Hobbs RE, Sapp S, Bravo E. Effect of the implantable left ventricular assist device on neuroendocrine activation in heart failure. *Circulation* 92: 191-195, 1995. DOI: 10.1161/01.cir.92.9.191.
 170. Jansen-Park SH, Mahmood MN, Müller I, Turnhoff LK, Schmitz-Rode T, Steinseifer U, Sonntag SJ. Effects of interaction between ventricular assist device assistance and autoregulated mock circulation including frank-starling mechanism and baroreflex. *Artif Organs* 40: 981-991, 2016. DOI: 10.1111/aor.12635.
 171. John R, Long JW, Massey HT, Griffith BP, Sun BC, Tector AJ, Frazier OH, Joyce LD. Outcomes of a multicenter trial of the Levitronix CentriMag ventricular assist system for short-term circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141: 932-939, 2011. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.03.046.
 172. Jorde UP, Katz JN, Colombo PC, Stulak J, Saeed O, Egnaczyk G, Haeusslein E, McCann P, Crandall D, Franke A, Adamson R. PREVENTion of non-surgical bleeding by management of HeartMate II patients without anti-platelet therapy (PREVENT II) trial. *J Heart Lung Transplant* 39: 838-840, 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.05.003.
 173. Jorde UP, Uriel N, Nahumi N, Bejar D, Gonzalez-Costello J, Thomas SS, Han J, Morrison KA, Jones S, Kodali S, Hahn RT, Shames S, Yuzefpolskaya M, Colombo P, Takayama H, Naka Y. Prevalence, significance, and management of aortic insufficiency in continuous flow left ventricular assist device recipients. *Circ Heart Fail* 7: 310-319, 2014. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000878.
 174. Jung MH, Gustafsson F, Houston B, Russell SD. Ramp study hemodynamics, functional capacity, and outcome in heart failure patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *ASAIO J* 62: 442-446, 2016. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000387.
 175. Jung MH, Hassager C, Balling L, Russell SD, Boesgaard S, Gustafsson F. Relation between pressure and volume unloading during ramp testing in patients supported with a continuous-flow left ventricular assist device. *ASAIO J* 61: 307-312, 2015. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000194.
 176. Kakino T, Saku K, Sakamoto T, Sakamoto K, Akashi T, Ikeda M, Ide T, Kishi T, Tsutsui H, Sunagawa K. Prediction of hemodynamics under left ventricular assist device. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 312: H80-H88, 2017. DOI: 10.1152/ajpheart.00617.2016.
 177. Kang G, Ha R, Banerjee D. Pulmonary artery pulsatility index predicts right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 35: 67-73, 2016. DOI: 10.1016/j.healun.2015.06.009.
 178. Kang J, Hennessy-Strahs S, Kwiatkowski P, Bermudez CA, Acker MA, Atluri P, McConnell PI, Bartoli CR. Continuous-flow LVAD support causes a distinct form of intestinal angiodysplasia. *Circ Res* 121: 963-969, 2017. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310848.
 179. Kapur NK, Jumeau M, Halin N, Kiernan MS, DeNofrio D, Pham DT. Ventricular square-wave response. *Circ Heart Fail* 8: 652-654, 2015. DOI: 10.1161/circheartfailure.115.002160.
 180. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: A bidirectional relationship. *Circulation* 126: 1495-1510, 2012. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070813.
 181. Kassi M, Estep JD. Role of multimodality imaging in patients with left ventricular assist device. *Curr Opin Cardiol* 31: 510-522, 2016. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000318.
 182. Kassi M, Rosenbaum AN, Wiley BM, Behfar A. Novel use for intracardiac echocardiography: Evaluation of patients with continuous flow left ventricular assist devices. *JACC Cardiovasc Imaging* 12: 363-366, 2019. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.06.022.
 183. Kassis H, Cherukuri K, Agarwal R, Kanwar M, Elapavaluru S, Sokos GG, Moraca RJ, Bailey SH, Murali S, Benza RL, Raina A. Significance of residual mitral regurgitation after continuous flow left ventricular assist device implantation. *JACC Heart Fail* 5: 81-88, 2017. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.014.
 184. Kawabori M, Kurihara C, Critsinelis AC, Sugiura T, Kaku Y, Civitello AB, Rosengart TK, Morgan JA. Gastrointestinal bleeding after HeartMate II or HVAD implantation: Incidence, location, etiology, and effect on survival. *ASAIO J* 66: 283-290, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000998.
 185. Kawahito S, Nakata KI, Nonaka K, Sato T, Yoshikawa M, Takano T, Maeda T, Linneweber J, Schulte-Eistrup S, Flowers D, Glueck J, Nosé Y. Analysis of the arterial blood pressure waveform using fast fourier transform technique during left ventricular nonpulsatile assistance: In vitro study. *Artif Organs* 24: 580-583, 2000. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2000.06502-3.x.

186. Kawahito S, Takano T, Nakata KI, Maeda T, Nonaka K, Linneweber J, Schulte-Eistrup S, Sato T, Mikami M, Glueck J, Nosé Y. Analysis of the arterial blood pressure waveform during left ventricular nonpulsatile assistance in animal models. *Artif Organs* 24: 816-820, 2000. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2000.06502-3.x.
187. Kerrigan DJ, Williams CT, Ehrman JK, Saval MA, Bronsteen K, Schairer JR, Swaffer M, Brawner CA, Lanfear DE, Selektor Y, Velez M, Tita C, Keteyian SJ. Cardiac rehabilitation improves functional capacity and patient-reported health status in patients with continuous-flow left ventricular assist devices: The rehab-vad randomized controlled trial. *JACC Heart Fail* 2: 653-659, 2014. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.06.011.
188. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Khush KK, Lehman RR, Meiser B, Rossano JW, Hsieh E, Potena L, Sadavarte A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik J. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric lung and heart-lung transplantation report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 38: 1015-1027, 2019. DOI: 10.1016/j.healun.2019.08.003.
189. Kiernan MS, Wilson Grandin E, Brinkley M, Kapur NK, Pham DT, Ruthazer R, Eduardo Rame J, Atluri P, Birati EY, Oliveira GH, Pagani FD, Kirklin JK, Naftel D, Kormos RL, Teuteberg JJ, Denofrio D. Early right ventricular assist device use in patients undergoing continuous-flow left ventricular assist device implantation: Incidence and risk factors from the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *Circ Heart Fail* 10: e003863, 2017. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003863.
190. Kilic A, Katz JN, Joseph SM, Brisco-Bacik MA, Uriel N, Lima B, Agarwal R, Bharmi R, Farrar DJ, Lee S. Changes in pulmonary artery pressure before and after left ventricular assist device implantation in patients utilizing remote haemodynamic monitoring. *ESC Heart Fail* 6: 138-145, 2019. DOI: 10.1002/ehf2.12373.
191. Kinoshita M, Takano H, Takaichi S, Taenaka Y, Nakatani T. Influence of prolonged ventricular assistance on myocardial histopathology in intact heart. *Ann Thorac Surg* 61: 640-645, 1996. DOI: 10.1016/0003-4975(95)01087-4.
192. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Timothy Baldwin J, Young JB. Fifth INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant* 32: 141-156, 2013. DOI: 10.1016/j.healun.2012.12.004.
193. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Miller MA, Timothy Baldwin J, Young JB. Sixth INTERMACS annual report: A 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant* 33: 555-564, 2014. DOI: 10.1016/j.healun.2014.04.010.
194. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 34: 1495-1504, 2015. DOI: 10.1016/j.healun.2015.10.003.
195. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB, Naftel DC. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* 36: 1080-1086, 2017.
196. Kishimoto Y, Takewa Y, Arakawa M, Umeki A, Ando M, Nishimura T, Fujii Y, Mizuno T, Nishimura M, Tatsumi E. Development of a novel drive mode to prevent aortic insufficiency during continuous-flow LVAD support by synchronizing rotational speed with heartbeat. *J Artif Organs* 16: 129-137, 2013. DOI: 10.1007/s10047-012-0685-x.
197. Kittipibul V, Xanthopoulos A, Hurst TE, Fukamachi K, Blackstone EH, Soltesz E, Starling RC. Clinical courses of HeartMate II left ventricular assist device thrombosis. *ASAIO J* 66: 153-159, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000952.
198. Kleinheyder M, Timms DL, Tansley GD, Nestler F, Greatrex NA, Frazier OH, Cohn WE. Rapid speed modulation of a rotary total artificial heart impeller. *Artif Organs* 40: 824-833, 2016. DOI: 10.1111/aor.12827.
199. Knierim J, Heck R, Pieri M, Schoenrath F, Soltani S, Stawowy P, Dreyse S, Stein J, Müller M, Mulzer J, Dandel M, Falk V, Krabatsch T, Potapov E. Outcomes from a recovery protocol for patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 38: 440-448, 2019. DOI: 10.1016/j.healun.2018.11.001.
200. Koerber DM, Rosenbaum AN, Olson TP, Kushwaha S, Stulak J, Maltas S, Behfar A. Exercise-induced hypoxemia predicts heart failure hospitalization and death in patients supported with left ventricular assist devices. *Int J Artif Organs* 43: 165-172, 2020. DOI: 10.1177/0391398819882435.
201. Kondo T, Okumura T, Oishi H, Arao Y, Kato H, Yamaguchi S, Kuwayama T, Haga T, Yokoi T, Hiraiwa H, Fukaya K, Sawamura A, Morimoto R, Mutsuga M, Fujimoto K, Usui A, Murohara T. Associations between hemodynamic parameters at rest and exercise capacity in patients with implantable left ventricular assist devices. *Int J Artif Organs* 44: 174-180, 2021. DOI: 10.1177/0391398820949888.
202. Kormos RL, Borovetz HS, Gasior T, Antaki JF, Armitage JM, Pristas JM, Hardesty RL, Griffith BP. Experience with univentricular support in mortally ill cardiac transplant candidates. *Ann Thorac Surg* 49: 261-272, 1990. DOI: 10.1016/0003-4975(90)90148-Y.
203. Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, Teuteberg JJ, Goldstein DJ, Jacobs JP, Higgins RS, Stevenson LW, Stehlik J, Atluri P, Grady KL, Kirklin JK. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs database annual report: Evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. *J Heart Lung Transplant* 38: 114-126, 2019.
204. Kormos RL, Gasior T, Antaki J, Armitage JM, Miyamoto Y, Borovetz HS, Hardesty RL, Griffith BP. Evaluation of right ventricular function during clinical left ventricular assistance. *ASAIO Trans* 35: 547-549, 1989. DOI: 10.1097/00002216-198907000-00121.
205. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, Russell SD, John R, Miller LW, Massey T, Milano CA, Moazami N, Sundareswaran KS, Farrar DJ. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: Incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 139: 1316-1324, 2010. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.11.020.
206. Krabatsch T, Potapov E, Stepanenko A, Schweiger M, Kukucka M, Huebler M, Hennig E, Hetzer R. Biventricular circulatory support with two miniaturized implantable assist devices. *Circulation* 124, 2011. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011502.
207. Kroll MH, Hellum JD, McIntire LV, Schafer AI, Moake JL. Platelets and shear stress. *Blood* 88: 1525-1541, 1996.
208. Kugler C, Malehsa D, Schrader E, Tegtbaur U, Guetzlaff E, Haverich A, Strueber M. A multi-modal intervention in management of left ventricular assist device outpatients: Dietary counselling, controlled exercise and psychosocial support. *Eur J Cardiothorac Surg* 42: 1026-1032, 2012. DOI: 10.1093/ejcts/ezs206.
209. Kumarasinghe G, Jain P, Jabbour A, Lai J, Keogh AM, Kotlyar E, Jansz P, Macdonald PS, Hayward CS. Comparison of continuous-flow ventricular assist device therapy with intensive medical therapy in fixed pulmonary hypertension secondary to advanced left heart failure. *ESC Heart Fail* 5: 695-702, 2018. DOI: 10.1002/ehf2.12284.
210. Lai JV, Muthiah K, Robson D, Prichard R, Walker R, Pin Lim C, Wang LW, Macdonald PS, Jansz P, Hayward CS. Impact of pump speed on hemodynamics with exercise in continuous flow ventricular assist device patients. *ASAIO J* 66: 132-138, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000975.
211. Lampert BC, Eckert C, Weaver S, Scanlon A, Lockard K, Allen C, Kunz N, Bermudez C, Bhama JK, Shullo MA, Kormos RL, Dew MA, Teuteberg JJ. Blood pressure control in continuous flow left ventricular assist devices: Efficacy and impact on adverse events. *Ann Thorac Surg* 97: 139-146, 2014. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2013.07.069.
212. Lampert BC, Teuteberg JJ. Right ventricular failure after left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 34: 1123-1130, 2015. DOI: 10.1016/j.healun.2015.06.015.
213. Lanier GM, Orlanes K, Hayashi Y, Murphy J, Flannery M, Te-Frey R, Uriel N, Yuzefpolskaya M, Mancini DM, Naka Y,

- Takayama H, Jorde UP, Demmer RT, Colombo PC. Validity and reliability of a novel slow cuff-deflation system for noninvasive blood pressure monitoring in patients with continuous-flow left ventricular assist device. *Circ Heart Fail* 6: 1005-1012, 2013. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000186.
214. Laoutaris ID. Restoring pulsatility and peakVO2 in the era of continuous flow, fixed pump speed, left ventricular assist devices: 'A hypothesis of pump's or patient's speed?'. *Eur J Prev Cardiol* 26: 1806-1815, 2019. DOI: 10.1177/2047487319856448.
 215. Laoutaris ID, Dritsas A, Adamopoulos S, Manginas A, Gouziouta A, Kallistratos MS, Kouloupoulou M, Voudris V, Cokkinos DV, Sfirakis P. Benefits of physical training on exercise capacity, inspiratory muscle function, and quality of life in patients with ventricular assist devices long-term postimplantation. *Eur J Prev Cardiol* 18: 33-40, 2011. DOI: 10.1097/HJR.0b013e32833c0320.
 216. Larose JA, Tamez D, Ashenuga M, Reyes C. Design concepts and principle of operation of the heartware ventricular assist system. *ASAIO J* 56: 285-289, 2010. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3181dfbab5.
 217. Larue SJ, Garcia-Cortes R, Nassif ME, Vader JM, Ray S, Ravichandran A, Rasalingham R, Silvestry SC, Ewald GA, Wang IW, Schilling JD. Treatment of secondary pulmonary hypertension with bosentan after left ventricular assist device implantation. *Cardiovasc Ther* 33: 50-55, 2015. DOI: 10.1111/1755-5922.12111.
 218. Lavee J, Mulzer J, Krabatsch T, Marasco S, McGiffin D, Garbade J, Schmitto JD, Zimpfer D, Potapov EV. An international multicenter experience of biventricular support with HeartMate 3 ventricular assist systems. *J Heart Lung Transplant* 37: 1399-1402, 2018. DOI: 10.1016/j.healun.2018.08.008.
 219. Leibner ES, Cysyk J, Eleuteri K, El-Banayosy A, Boehmer JP, Pae WE. Changes in the functional status measures of heart failure patients with mechanical assist devices. *ASAIO J* 59: 117-122, 2013. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3182816cb7.
 220. Letsou GV, Pate TD, Gohean JR, Kurusz M, Longoria RG, Kaiser L, Smalling RW. Improved left ventricular unloading and circulatory support with synchronized pulsatile left ventricular assistance compared with continuous-flow left ventricular assistance in an acute porcine left ventricular failure model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140: 1181-1188, 2010. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.03.043.
 221. Leverett LB, Hellums JD, Alfrey CP, Lynch EC. Red blood cell damage by shear stress. *Biophys J* 12: 257-273, 1972. DOI: 10.1016/S0006-3495(72)86085-5.
 222. Li YY, Feng Y, McTiernan CF, Pei W, Moravec CS, Wang P, Rosenblum W, Kormos RL, Feldman AM. Downregulation of matrix metalloproteinases and reduction in collagen damage in the failing human heart after support with left ventricular assist devices. *Circulation* 104: 1147-1152, 2001. DOI: 10.1161/hc3501.095215.
 223. Lilliu M, Onorati F, Luciani GB, Faggian G. The determinants of functional capacity in left ventricular assist device patients: Many actors with not well defined roles. *J Cardiovasc Med* 21: 472-480, 2020. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000958.
 224. Lim HS, Ranasinghe A, Chue C, Mascaro J. Two-year outcome of warfarin monotherapy in HeartMate 3 left ventricular assist device: A single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 39: 1149-1151, 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.06.012.
 225. Loforte A, Montalto A, Della Monica PL, Contento C, Musumeci F. Biventricular support with the HeartWare implantable continuous flow pump: An additional contribution. *J Heart Lung Transplant* 29: 1443-1444, 2010. DOI: 10.1016/j.healun.2010.07.012.
 226. Loghmanpour NA, Kormos RL, Kanwar MK, Teuteberg JJ, Murali S, Antaki JF. A Bayesian Model to predict right ventricular failure following left ventricular assist device therapy. *JACC Heart Fail* 4: 711-721, 2016. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.04.004.
 227. Magnussen C, Bernhardt AM, Ojeda FM, Wagner FM, Gummert J, de By TMMH, Krabatsch T, Mohacs P, Rybczynski M, Knappe D, Sill B, Deuse T, Blankenberg S, Schnabel RB, Reichenspurner H. Gender differences and outcomes in left ventricular assist device support: The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant* 37: 61-70, 2018. DOI: 10.1016/j.healun.2017.06.016.
 228. Makki N, Mesubi O, Steyers C, Olshansky B, Abraham WT. Meta-analysis of the relation of ventricular arrhythmias to all-cause mortality after implantation of a left ventricular assist device. *Am J Cardiol* 116: 1385-1390, 2015. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.065.
 229. Maltais S, Topilsky Y, Tchanchaleishvili V, McKellar SH, Durham LA, Joyce LD, Daly RC, Park SJ. Surgical treatment of tricuspid valve insufficiency promotes early reverse remodeling in patients with axial-flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143: 1370-1376.e1, 2012. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.07.014.
 230. Mancini D, Goldsmith R, Levin H, Beniaminovitz A, Rose E, Catanese K, Flannery M, Oz M. Comparison of exercise performance in patients with chronic severe heart failure versus left ventricular assist devices. *Circulation* 98: 1178-1183, 1998. DOI: 10.1161/01.CIR.98.12.1178.
 231. Marey G, McHugh KM, Sakhitab-Kerestes AM, Jang S, Steiner ME, John R, Richtsfeld M, Said SM, Ameduri R, Griselli M. HeartMate III as a bridge to transplantation in an adolescent with failed Fontan circulation. *JACC Case Reports* 1: 512-515, 2019. DOI: 10.1016/j.jaccas.2019.09.013.
 232. Marinescu KK, Uriel N, Mann DL, Burkhoff D. Left ventricular assist device-induced reverse remodeling: It's not just about myocardial recovery. *Expert Rev Med Devices* 14: 15-26, 2017. DOI: 10.1080/17434440.2017.1262762.
 233. Martina J, de Jonge N, Rutten M, Kirkels JH, Klöpping C, Rodermans B, Sukkel E, Hulstein N, Mol B, Lahpor J. Exercise hemodynamics during extended continuous flow left ventricular assist device support: The response of systemic cardiovascular parameters and pump performance. *Artif Organs* 37: 754-762, 2013. DOI: 10.1111/aor.12151.
 234. Martina JR, Westerhof BE, De Jonge N, Van Goudoever J, Westers P, Chamuleau S, Van Dijk D, Rodermans BFM, De Mol BAJM, Lahpor JR. Noninvasive arterial blood pressure waveforms in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *ASAIO J* 60: 154-161, 2014. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000033.
 235. Masri SC, Tedford RJ, Colvin MM, Leary PJ, Cogswell R. Pulmonary arterial compliance improves rapidly after left ventricular assist device implantation. *ASAIO J* 63: 139-143, 2017. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000467.
 236. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score. A pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol* 51: 2163-2172, 2008.
 237. Maybaum S, Mancini D, Xydas S, Starling RC, Aaronson K, Pagani FD, Miller LW, Margulies K, McRee S, Frazier OH, Torre-Amione G. Cardiac improvement during mechanical circulatory support: A prospective multicenter study of the LVAD Working Group. *Circulation* 115: 2497-2505, 2007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633180.
 238. McGee E, Danter M, Strueber M, Mahr C, Mokadam NA, Wieselthaler G, Klein L, Lee S, Boeve T, Maltais S, Pretorius GV, Adler E, Vassiliades T, Cheung A. Evaluation of a lateral thoracotomy implant approach for a centrifugal-flow left ventricular assist device: The LATERAL clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 38: 344-351, 2019. DOI: 10.1016/j.healun.2019.02.002.
 239. McGiffin D, Kure C, McLean J, Marasco S, Bergin P, Hare JL, Leet A, Patel H, Zimmet A, Rix J, Taylor A, Kaye D. The results of a single-center experience with HeartMate 3 in a biventricular configuration. *J Heart Lung Transplant* 40: 193-200, 2021. DOI: 10.1016/j.healun.2020.12.006.
 240. Medvedofsky D, Mor-Avi V, Sayer G, Addetia K, Kruse E, Adatya S, Kim G, Weinert L, Yamat M, Ota T, Jeevanandam V, Uriel N, Lang RM. Residual native left ventricular function optimization using quantitative 3D echocardiographic assessment of rotational mechanics in patients with left ventricular assist devices. *Echocardiography* 35: 1606-1615, 2018. DOI: 10.1111/echo.14101.
 241. Mehra MR. The burden of haemocompatibility with left ventricular assist systems: A complex weave. *Eur Heart J* 40: 673-677, 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx036.
 242. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha

- SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 35: 1-23, 2016. DOI: 10.1016/j.healun.2015.10.023.
243. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Hutchins SW, Ransom J, Ewald GA, Itoh A, Raval NY, Silvestry SC, Cogswell R, John R, Bhimaraj A, Bruckner BA, Lowes BD, Um JY, Jeevanandam V, Sayer G, Mangi AA, Molina EJ, Sheikh F, Aaronson K, Pagani FD, Cotts WG, Tatrooles AJ, Babu A, Chomsky D, Katz JN, Tessmann PB, Dean D, Krishnamoorthy A, Chuang J, Topuria I, Sood P, Goldstein DJ. A fully magnetically levitated left ventricular assist device - Final report. *N Engl J Med* 380: 1618-1627, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1900486.
244. Mentz RJ, Lewis EF. Epidemiology of cardiorenal syndrome. *Heart Fail Clin* 6: 333-346, 2010. DOI: 10.1016/j.hfc.2010.03.001.
245. Meyer AL, Malehsa D, Bara C, Budde U, Slaughter MS, Haverich A, Strueber M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with an axial flow left ventricular assist device. *Circ Heart Fail* 3: 675-681, 2010. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877597.
246. Meyer AL, Malehsa D, Budde U, Bara C, Haverich A, Strueber M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device. *JACC Heart Fail* 2: 141-145, 2014. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.008.
247. Mezzani A, Pistono M, Agostoni P, Giordano A, Gnemmi M, Imparato A, Temporelli P, Corra U. Exercise gas exchange in continuous-flow left ventricular assist device recipients. *PLoS One* 13: e0187112, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0187112.
248. Mikail P, Crosby JR, Slepian MJ, Smith R, Khalpey Z. LVAD pulsatility assesses cardiac contractility: In vitro model utilizing the total artificial heart and mock circulation. *ASAIO J* 65: 580-586, 2019. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000861.
249. Milano CA, Simeone AA, Blue LJ, Rogers JG. Presentation and management of left ventricular assist device inflow cannula malposition. *J Heart Lung Transplant* 30: 838-840, 2011. DOI: 10.1016/j.healun.2011.03.003.
250. Mirza KK, Cuomo K, Jung MH, Russell SD, Gustafsson F. Effect of heart rate reserve on exercise capacity in patients treated with a continuous left ventricular assist device. *ASAIO J* 66: 160-165, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000955.
251. Mirza KK, Jung MH, Sigvardsen PE, Kofoed KF, Elming MB, Rossing K, Gustafsson F. Computed tomography-estimated right ventricular function and exercise capacity in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *ASAIO J*: 8-16, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000925.
252. Moazami N, Fukamachi K, Kobayashi M, Smedira NG, Hoercher KJ, Massiello A, Lee S, Horvath DJ, Starling RC. Axial and centrifugal continuous-flow rotary pumps: A translation from pump mechanics to clinical practice. *J Heart Lung Transplant* 32: 1-11, 2013.
253. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, Cornwell WK, Copeland H, Takeda K, Fernandez FG, Badhwar V, Habib RH, Jacobs JP, Koehl D, Kirklin JK, Pagani FD, Cowger JA. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *Ann Thorac Surg* 111: 778-792, 2021. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.12.038.
254. Moon MR, Bolger AF, Deanda A, Komeda M, Daughters GT, Nikolic SD, Miller DC, Ingels NB. Septal function during left ventricular unloading. *Circulation* 95: 1320-1327, 1997. DOI: 10.1161/01.CIR.95.5.1320.
255. Moon MR, Castro LJ, DeAnda A, Tomizawa Y, Daughters GT, Ingels NB, Miller DC. Right ventricular dynamics during left ventricular assistance in closed-chest dogs. *Ann Thorac Surg* 56: 54-67, 1993. DOI: 10.1016/0003-4975(93)90402-4.
256. Moreno JA, Martín-Cleary C, Gutiérrez E, Toldos O, Blanco-Colio LM, Praga M, Ortiz A, Egido J. Aki associated with macroscopic glomerular hematuria: Clinical and pathophysiologic consequences. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 175-184, 2012. DOI: 10.2215/CJN.01970211.
257. Morgan JA, Paone G, Nemeh HW, Murthy R, Williams CT, Lanfear DE, Tita C, Brewer RJ. Impact of continuous-flow left ventricular assist device support on right ventricular function. *J Heart Lung Transplant* 32: 398-403, 2013. DOI: 10.1016/j.healun.2012.12.018.
258. Morley D, Litwak K, Ferber P, Spence P, Dowling R, Meyns B, Griffith B, Burkhoff D. Hemodynamic effects of partial ventricular support in chronic heart failure: Results of simulation validated with in vivo data. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133, 2007. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.07.037.
259. Moss N, Rakita V, Lala A, Parikh A, Roldan J, Mitter SS, Anyanwu A, Campoli M, Burkhoff D, Mancini DM. Hemodynamic response to exercise in patients supported by continuous flow left ventricular assist devices. *JACC Heart Fail* 8: 291-301, 2020. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.10.013.
260. Mullan C, Caraballo C, Ravindra NG, Miller PE, Mori M, McCullough M, Clarke JRD, Anwer M, Velazquez EJ, Geirsson A, Desai NR, Ahmad T. Clinical impact of concomitant tricuspid valve procedures during left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 39: 926-933, 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.05.007.
261. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WHW. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 53: 589-596, 2009. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.068.
262. Muthiah K, Gupta S, Otton J, Robson D, Walker R, Tay A, Macdonald P, Keogh A, Kotlyar E, Granger E, Dhital K, Spratt P, Jansz P, Hayward CS. Body position and activity, but not heart rate, affect pump flows in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *JACC Heart Fail* 2: 323-330, 2014. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.02.008.
263. Najjar SS, Slaughter MS, Pagani FD, Starling RC, McGee EC, Eckman P, Tatrooles AJ, Moazami N, Kormos RL, Hathaway DR, Najarian KB, Bhat G, Aaronson KD, Boyce SW. An analysis of pump thrombus events in patients in the HeartWare ADVANCE bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant* 33: 23-34, 2014. DOI: 10.1016/j.healun.2013.12.001.
264. Nakahara S, Chien C, Gelow J, Dalouk K, Henrikson CA, Mudd J, Stecker EC. Ventricular arrhythmias after left ventricular assist device. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 6: 648-654, 2013. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000113.
265. Nakata KI, Ohashi Y, Tayama E, Ohtsuka G, Takami Y, Mueller J, Glueck J, Nosé Y. Estimation of the native cardiac output from a rotary blood pump flow: In vitro study. *Artif Organs* 22: 411-413, 1998. DOI: 10.1046/j.1525-1594.1998.06127.x.
266. Namdaran P, Zikos TA, Pan JY, Banerjee D. Thalidomide use reduces risk of refractory gastrointestinal bleeding in patients with continuous flow left ventricular assist devices. *ASAIO J* 66: 645-651, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001054.
267. Nascimbene A, Neelamegham S, Frazier OH, Moake JL, Dong JF. Acquired von Willebrand syndrome associated with left ventricular assist device. *Blood* 127: 3133-3141, 2016. DOI: 10.1182/blood-2015-10-636480.
268. Nassif ME, Tibrewala A, Raymer DS, Andruska A, Novak E, Vader JM, Itoh A, Silvestry SC, Ewald GA, Larue SJ. Systolic blood pressure on discharge after left ventricular assist device insertion is associated with subsequent stroke. *J Heart Lung Transplant* 34: 503-508, 2015. DOI: 10.1016/j.healun.2014.09.042.Systolic.
269. Nei SD, Wieruszewski PM, Orzel LA, Ritchie BM, Stulak JM. Tirofiban in suspected left ventricular assist device pump thrombosis. *ASAIO J* 66: 886-889, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001083.
270. Netuka I, Kvasnička T, Kvasnička J, Hrachovinová I, Ivák P, Mareček F, Bílková J, Malíková I, Jančová M, Malý J, Sood P, Sundareswaran KS, Connors JM, Mehra MR. Evaluation of von Willebrand factor with a fully magnetically levitated centrifugal continuous-flow left ventricular assist device in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 35: 860-867, 2016. DOI: 10.1016/j.healun.2016.05.019.
271. Nishimura RA, Tajik AJ. The Valsalva Maneuver - 3 centuries later. *Mayo Clin Proc* 79: 577-578, 2004. DOI: 10.4065/79.4.577.
272. Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y, Takano H, Koyanagi H. Influence of pulsatile and nonpulsatile left heart bypass on the hormonal circadian rhythm. *ASAIO J* 46: 582-586, 2000. DOI: 10.1097/00002480-200009000-00015.
273. Noor MR, Bowles C, Banner NR. Relationship between pump speed and exercise capacity during HeartMate II left ventricular

- assist device support: Influence of residual left ventricular function. *Eur J Heart Fail* 14: 613-620, 2012. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs042.
274. Noor MR, Ho CH, Parker KH, Simon AR, Banner NR, Bowles CT. Investigation of the characteristics of HeartWare HVAD and thoratec HeartMate II under steady and pulsatile flow conditions. *Artif Organs* 40: 549-560, 2016. DOI: 10.1111/aor.12593.
 275. Nunan D, Sandercock GRH, George RS, Jakovljevic DG, Donovan G, Bougard R, Yacoub MH, Brodie DA, Birks EJ. Cardiovascular autonomic control in patients undergoing left ventricular assist device (LVAD) support and pharmacologic therapy. *Int J Cardiol* 168: 4145-4149, 2013. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.075.
 276. O'Connor MJ, Lorts A, Davies RR, Fynn-Thompson F, Joong A, Maeda K, Mascio CE, McConnell PI, Mongé MC, Nandi D, Peng DM, Rosenthal DN, Si MS, Sutcliffe DL, VanderPluym CJ, Viegas M, Zafar F, Zinn M, Morales DLS. Early experience with the HeartMate 3 continuous-flow ventricular assist device in pediatric patients and patients with congenital heart disease: A multicenter registry analysis. *J Heart Lung Transplant* 39: 573-579, 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.02.007.
 277. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, Banbury MK, Navia JL, Feng J, Hsu AP, Yeager ML, Buda T, Hoercher KJ, Howard MW, Takagaki M, Doi K, Fukamachi K. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: Analysis of 245 patients. *Circulation* 106: 1198-1202, 2002. DOI: 10.1161/01.cir.0000032906.33237.1c.
 278. Ochsner G, Wilhelm MJ, Amacher R, Petrou A, Cesarovic N, Stauffert S, Röhrnbauer B, Maisano F, Hierold C, Meboldt M, Daners MS. In vivo evaluation of physiologic control algorithms for left ventricular assist devices based on left ventricular volume or pressure. *ASAIO J* 63: 568-577, 2017. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000533.
 279. Oezpeker C, Zittermann A, Ensminger S, Kizner L, Koster A, Sayin A, Schoenbrodt M, Milting H, Gummert JF, Morshuis M. Systemic thrombolysis versus device exchange for pump thrombosis management: A single-center experience. *ASAIO J* 62: 246-251, 2016. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000340.
 280. Ogletree-Hughes ML, Stull LB, Sweet WE, Smedira NG, McCarthy PM, Moravec CS. Mechanical unloading restores β -adrenergic responsiveness and reverses receptor downregulation in the failing human heart. *Circulation* 104: 881-886, 2001. DOI: 10.1161/hc3301.094911.
 281. Oswald H, Schultz-Wildelau C, Gardiwal A, Lüsebrink U, König T, Meyer A, Duncker D, Pichlmaier MA, Klein G, Strüder M. Implantable defibrillator therapy for ventricular tachyarrhythmia in left ventricular assist device patients. *Eur J Heart Fail* 12: 593-599, 2010. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq048.
 282. Padeletti M, Henriquez A, Mancini DM, Basner RC. Persistence of Cheyne-Stokes breathing after left ventricular assist device implantation in patients with acutely decompensated end-stage heart failure. *J Heart Lung Transplant* 26: 742-744, 2007. DOI: 10.1016/j.healun.2007.04.009.
 283. Parikh KS, Mehrotra AK, Russo MJ, Lang RM, Anderson A, Jeevanandam V, Freed BH, Paul JD, Karol J, Nathan S, Shah AP. Percutaneous transcatheter aortic valve closure successfully treats left ventricular assist device-associated aortic insufficiency and improves cardiac hemodynamics. *JACC Cardiovasc Interv* 6: 84-89, 2013. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.08.021.
 284. Parker WF, Chung K, Anderson AS, Siegler M, Huang ES, Churpek MM. Practice changes at U.S. Transplant Centers after the new adult heart allocation policy. *J Am Coll Cardiol* 75: 2906-2916, 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.066.
 285. Pasirja C, Sawan MA, Sorensen E, Voorhees H, Shah A, Strauss E, Ton VK, Dichiacchio L, Kaczorowski DJ, Griffith BP, Pham SM, Kon ZN. Less invasive left ventricular assist device implantation may reduce right ventricular failure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 29: 592-598, 2019. DOI: 10.1093/icvts/ivz143.
 286. Patel AM, Adeseun GA, Ahmed I, Mitter N, Eduardo Rame J, Rudnick MR. Renal failure in patients with left ventricular assist devices. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 484-496, 2013. DOI: 10.2215/CJN.06210612.
 287. Patel SR, Jorde UP. Creating adequate pulsatility with a continuous flow left ventricular assist device: Just do it! *Curr Opin Cardiol* 31: 329-336, 2016. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000283.
 288. Patel SR, Madan S, Saeed O, Algodi M, Luke A, Gibber M, Goldstein DJ, Jorde UP. Association of nasal mucosal vascular alterations, gastrointestinal arteriovenous malformations, and bleeding in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *JACC Heart Fail* 4: 962-970, 2016. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.08.005.
 289. Patel SR, Saeed O, Murthy S, Bhatia V, Shin JJ, Wang D, Negassa A, Pullman J, Goldstein DJ, Maybaum S. Combining neurohormonal blockade with continuous-flow left ventricular assist device support for myocardial recovery: A single-arm prospective study. *J Heart Lung Transplant* 32: 305-312, 2013. DOI: 10.1016/j.healun.2012.11.019.
 290. Patil NP, Mohite PN, Sabashnikov A, Dhar D, Weymann A, Zerihouh M, Koch A, Garcia-Saez D, Zych B, Hards R, Hedger M, De Robertis F, Moza A, Bahrani T, Amrani M, Rahman-Haley S, Popov AF, Banner N, Simon AR. Does postoperative blood pressure influence development of aortic regurgitation following continuous-flow left ventricular assist device implantation? *Eur J Cardiothorac Surg* 49: 788-794, 2016. DOI: 10.1093/ejcts/ezv221.
 291. Pauwaa S, Bhat G, Tatoes AJ, Aggarwal A, Martin M, Kumar A, Modi H, Pappas PS. How effective are continuous flow left ventricular assist devices in lowering high pulmonary artery pressures in heart transplant candidates? *Cardiol J* 19: 153-158, 2012. DOI: 10.5603/CJ.2012.0027.
 292. Pavie A, Leger P. Physiology of univentricular versus biventricular support. *Ann Thorac Surg* 61: 347-349, 1996. DOI: 10.1016/0003-4975(95)01026-2.
 293. Pennings KAMA, van Tuijl S, van de Vosse FN, de Mol BAJ, Rutten MCM. Estimation of left ventricular pressure with the pump as "sensor" in patients with a continuous flow LVAD. *Int J Artif Organs* 38: 433-443, 2015. DOI: 10.5301/ijao.5000424.
 294. Petrou A, Ochsner G, Amacher R, Pergantis P, Rebholz M, Meboldt M, Schmid Daners M. A physiological controller for turbodynamic ventricular assist devices based on left ventricular systolic pressure. *Artif Organs* 40: 842-855, 2016. DOI: 10.1111/aor.12820.
 295. Phan K, Haswell JM, Xu J, Assem Y, Mick SL, Kapadia SR, Cheung A, Ling FS, Yan TD, Tchantchaleishvili V. Percutaneous transcatheter interventions for aortic insufficiency in continuous-flow left ventricular assist device patients: A systematic review and meta-analysis. *ASAIO J* 63: 117-122, 2017. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000447.
 296. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, Masotti G, Roman MJ. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population. The ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol* 51: 2432-2439, 2008. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.03.031.
 297. Potapov E, Meyer D, Swaminathan M, Ramsay M, El Banayasy A, Diehl C, Veynovich B, Gregoric ID, Kukucka M, Gromann TW, Marczin N, Chittuluru K, Baldassarre JS, Zucker MJ, Hetzer R. Inhaled nitric oxide after left ventricular assist device implantation: A prospective, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 30: 870-878, 2011. DOI: 10.1016/j.healun.2011.03.005.
 298. Potapov EV, Loebe M, Nasser BA, Sinawski H, Koster A, Kuppe H, Noon GP, DeBailey ME, Hetzer R. Pulsatile flow in patients with a novel nonpulsatile implantable ventricular assist device. *Circulation* 102: III183-7, 2000. DOI: 10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-183.
 299. Potapov EV, Nersesian G, Lewin D, Özbaran M, de By TMMH, Stein J, Pya Y, Gummert J, Ramjankhan F, Zembala MO, Damman K, Carrel T, Meyns B, Zimpfer D, Netuka I. Propensity score-based analysis of long-term follow-up in patients supported with durable centrifugal left ventricular assist devices: The EUROMACS analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*: ezab144, 2021. DOI: 10.1093/ejcts/ezab144.
 300. Prichard RA, Juul M, Gazibarich G, Davidson PM, Mason C, Keogh AM, Macdonald PS, Hayward CS. Six-minute walk distance predicts VO₂ (max) in patients supported with continuous flow left ventricular assist devices. *Int J Artif Organs* 37: 539-545, 2014. DOI: 10.5301/ijao.5000345.
 301. Raffa GM, D'Ancona G, Romano G, Falletta C, Sciacca S, Todaro C, Tuzzolino F, Pietrosi A, Amaducci A, Clemenza F, Scardulla C, Pilato M. Should device replacement be the first choice strategy in continuous-flow left ventricle assist device thrombosis?

- Analysis of 9 events and results after endoventricular thrombolysis. *Int J Cardiol* 178: 159-161, 2015. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.169.
302. Raffa GM, D'Ancona G, Sciacca S, Pietrosi A, Hernandez Baravoglia CM, Turrise M, Romano G, Armario A, Stringi V, Clemenza F, Pilato M. Systemic or endoventricular thrombolysis to treat HeartWare left ventricle assist device thrombosis: A clinical dilemma. *Artif Organs* 39: 526-529, 2015. DOI: 10.1111/aor.12423.
 303. Rajapreyar I, Rame JE, Fiorilli P, Pamboukian SV, Hoopes CW, Silvestry SC, Pagani FD, Rajagopal K. Pathological insights into persistent mitral regurgitation following continuous flow left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 39: 184-186, 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2019.11.014.
 304. Ranganath NK, Rashidi M, Antaki JF, Phillips KG, Kon ZN, Smith DE, Reyentovich A, Moazami N. Mechanical blood-immersed bearings in continuous-flow rotary blood pumps. *ASAIO J* 66: 343-347, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000994.
 305. Robertson JO, Naftel DC, Myers SL, Tedford RJ, Joseph SM, Kirklin JK, Silvestry SC. Concomitant mitral valve procedures in patients undergoing implantation of continuous-flow left ventricular assist devices: An INTERMACS database analysis. *J Heart Lung Transplant* 37: 79-88, 2018. DOI: 10.1016/j.healun.2017.09.016.
 306. Rogers JG, Pagani FD, Tatrooles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, Boyce SW, Najjar SS, Jeevanandam V, Anderson AS, Gregoric ID, Mallidi H, Leadley K, Aaronson KD, Frazier OHH, Milano CA. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. *N Engl J Med* 376: 451-460, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1602954.
 307. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: The strong heart study. *Hypertension* 50: 197-203, 2007. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089078.
 308. Rosenbaum AN, Clavell AL, Stulak JM, Behfar A. Correction of high afterload improves low cardiac output in patients supported on left ventricular assist device therapy. *ASAIO J* 67: 32-38, 2021. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001159.
 309. Rosenbaum AN, Dunlay SM, Pereira NL, Allison TG, Maltais S, Stulak JM, Joyce LD, Kushwaha SS. Determinants of improvement in cardiopulmonary exercise testing after left ventricular assist device implantation. *ASAIO J* 64: 610-615, 2018. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000693.
 310. Rosenbaum AN, Frantz RP, Kushwaha SS, Stulak JM, Maltais S, Behfar A. Novel left heart catheterization ramp protocol to guide hemodynamic optimization in patients supported with left ventricular assist device therapy. *J Am Heart Assoc* 8: e010232, 2019. DOI: 10.1161/JAHA.118.010232.
 311. Rosenbaum AN, Kremers WK, Duval S, Sakaguchi S, John R, Eckman PM. Arrhythmias in patients with cardiac implantable electrical devices after implantation of a left ventricular assist device. *ASAIO J* 62: 274-280, 2016. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000349.
 312. Rosenbaum AN, Stulak JM, Clavell AL, Behfar A. Inadequate left ventricular unloading during ramp is associated with hospitalization or death during left ventricular assist device support. *Artif Organs* 5: 115-123, 2020. DOI: 10.1111/aor.13792.
 313. Rosenbaum AN, Ternus BW, Pahwa S, Stulak J, Clavell A, Schettle S, Behfar A, Jentzer JC. Risk of liver dysfunction after left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg*, 2020. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.08.012.
 314. Rösner A, Avenarius D, Malm S, Iqbal A, Schirmer H, Bijnsens B, Myrmet T. Changes in right ventricular shape and deformation following coronary artery bypass surgery-insights from echocardiography with strain rate and magnetic resonance imaging. *Echocardiography* 32: 1809-1820, 2015. DOI: 10.1111/echo.12973.
 315. Rossini L, Braun O, Brambatt M, Benito Y, Mizeracki A, Miramontes M, Nguyen C, Martinez-Legazpi P, Alemeida S, Kraushaar M, Vu V, May-Newman K, Bermejo J, Adler ED, Kahn A, Del Alamo J. Intraventricular flow patterns in patients treated with left ventricular assist devices. *ASAIO J* 67: 74-83, 2021. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001158.
 316. Roukoz H, Bhan A, Ravichandran A, Ahmed MM, Bhat G, Cowger J, Abdullah M, Dhawan R, Trivedi JR, Slaughter MS, Gopinathannair R. Continued versus suspended cardiac resynchronization therapy after left ventricular assist device implantation. *Sci Rep* 10: 2573, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-59117-w.
 317. Sabato LA, Salerno DM, Moretz JD, Jennings DL. Inhaled pulmonary vasodilator therapy for management of right ventricular dysfunction after left ventricular assist device placement and cardiac transplantation. *Pharmacotherapy* 37: 944-955, 2017. DOI: 10.1002/phar.1959.
 318. Sack KL, Dabiri Y, Franz T, Solomon SD, Burkhead D, Guccione JM. Investigating the role of interventricular interdependence in development of right heart dysfunction during LVAD support: A patient-specific methods-based approach. *Front Physiol* 9: 520, 2018. DOI: 10.3389/fphys.2018.00520.
 319. Sade RM, Castaneda AR. The dispensable right ventricle. *Surgery* 77: 624-631, 1975. DOI: 10.1016/0022-3468(76)90211-6.
 320. Saeed D, Maxhera B, Albert A, Westenfeld R, Hoffmann T, Lichtenberg A. Conservative approaches for HeartWare ventricular assist device pump thrombosis may improve the outcome compared with immediate surgical approaches. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 23: 90-95, 2016. DOI: 10.1093/icvts/ivw063.
 321. Saeed O, Colombo PC, Mehra MR, Uriel N, Goldstein DJ, Cleveland J, Connors JM, Najjar SS, Mokadam NA, Bansal A, Crandall DL, Sood P, Jorde UP. Effect of aspirin dose on hemocompatibility-related outcomes with a magnetically levitated left ventricular assist device: An analysis from the MOMENTUM 3 study. *J Heart Lung Transplant* 39: 518-525, 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.001.
 322. Saidi A, Selzman CH, Ahmadjee A, Al-Sarie M, Snow GL, Wever-Pinzon O, Alharethi R, Reid B, Stehlik J, Kfoury AG, Bader F. Favorable effects on pulmonary vascular hemodynamics with continuous-flow left ventricular assist devices are sustained 5 years after heart transplantation. *ASAIO J* 64: 38-42, 2017. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000614.
 323. Saito A, Shiono M, Orime Y, Yagi S, Nakata KI, Eda K, Hattori T, Funahashi M, Taniguchi Y, Negishi N, Sezai Y. Effects of left ventricular assist device on cardiac function: Experimental study of relationship between pump flow and left ventricular diastolic function. *Artif Organs* 25: 728-732, 2001. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2001.06865.x.
 324. Saito T, Wassilew K, Gorodetski B, Stein J, Falk V, Krabatsch T, Potapov E. Aortic valve pathology in patients supported by continuous-flow left ventricular assist device. *Circ J* 80: 1371-1377, 2016. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-1188.
 325. Sajgalik P, Kremen V, Fabian V, Maltais S, Stulak JM, Kushwaha SS, Joyce LD, Schirger JA, Johnson BD. Noninvasive blood pressure monitor designed for patients with heart failure supported with continuous-flow left ventricular assist devices. *ASAIO J* 65: 127-133, 2019. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000775.
 326. Salomonsen RF, Mason DG, Ayre PJ. Response of rotary blood pumps to changes in preload and afterload at a fixed speed setting are unphysiological when compared with the natural heart. *Artif Organs* 35: E47-E53, 2011. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2010.01168.x.
 327. Samura T, Yoshioka D, Asanoi H, Toda K, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Hata H, Kainuma S, Kawamura T, Kawamura A, Sakata Y, Sawa Y. Right atrial pressure waveform predicts right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg* 108: 1361-1368, 2019. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.050.
 328. Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, Rajek A, Schima H, Dunkler D, Grimm M, Wolner E, Wieselthaler GM. Renal function and outcome after continuous flow left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg* 87: 1072-1078, 2009. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.01.022.
 329. Santamore WP, Gray LA. Left ventricular contributions to right ventricular systolic function during LVAD support. *Ann Thorac Surg* 61: 350-356, 1996.
 330. Sayer G, Sarswat N, Kim GH, Adatya S, Medvedofsky D, Rodgers D, Kruse E, Ota T, Jeevanandam V, Lang R, Uriel N. The hemodynamic effects of aortic insufficiency in patients

- supported with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Card Fail* 23: 545-551, 2017. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.04.012.
331. Scandroglio AM, Kaufmann F, Pieri M, Kretzschmar A, Müller M, Pergantis P, Dreyse S, Falk V, Krabatsch T, Potapov EV. Diagnosis and treatment algorithm for blood flow obstructions in patients with left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 67: 2758-2768, 2016. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.573.
 332. Segan L, Nanayakkara S, Vizi D, Mariani J, Kaye D. Exercise haemodynamics as a predictor of myocardial recovery in LVAD patients. *ASAIO J* 25: S108, 2016. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.06.256.
 333. Selim AM, Wadhvani L, Burdorf A, Raichlin E, Lowes B, Zolty R. Left ventricular assist devices in Pulmonary Hypertension Group 2 with significantly elevated pulmonary vascular resistance: A bridge to cure. *Heart Lung Circ* 28: 946-952, 2019. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.04.299.
 334. Shehab S, Allida SM, Newton PJ, Robson D, Macdonald PS, Davidson PM, Jansz PC, Hayward CS. Valvular regurgitation in a biventricular mock circulatory loop. *ASAIO J* 65: 551-557, 2019. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000852.
 335. Shepard RB, Simpson DC, Sharp JF. Energy equivalent pressure. *Arch Surg* 93: 730-740, 1966.
 336. Singh M, Shullo M, Kormos RL, Lockard K, Zomak R, Simon MA, Bermudez C, Bhama J, McNamara D, Toyoda Y, Teuteberg JJ. Impact of renal function before mechanical circulatory support on posttransplant renal outcomes. *Ann Thorac Surg* 91: 1348-1354, 2011. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.10.036.
 337. Slaughter M, Rogers J, Milano C, Russell S, Conte J, Feldman D, Sun B, Tatooles A, Delgado R III, Long J, Wozniak T, Ghumman W, Farrar D, Frazier O. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 361: 2241-2251, 2009.
 338. Slaughter MS, Bartoli CR, Sobieski MA, Pantalos GM, Giridharan GA, Dowling RD, Prabhu SD, Farrar DJ, Koenig SC. Intraoperative evaluation of the HeartMate II flow estimator. *J Heart Lung Transplant* 28: 39-43, 2009. DOI: 10.1016/j.healun.2008.10.007.
 339. Smith M, El-Said H, Pretorius V, Mendenhall M, Thomas T, Reeves RR, Enciso JS, Alshawabkeh L, Nigro J, Adler ED, Urey MA. Significance of aortopulmonary collaterals in a single-ventricle patient supported with a HeartMate 3. *Circ Heart Fail* 13: e006473, 2020. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006473.
 340. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *NEJM* 328: 303-307, 1993. DOI: 10.1097/00132586-199308000-00067.
 341. Song Z, Gu K, Gao B, Wan F, Chang Y, Zeng Y. Hemodynamic effects of various support modes of continuous flow LVADs on the cardiovascular system: A numerical study. *Med Sci Monit* 20: 733-741, 2014. DOI: 10.12659/MSM.890824.
 342. Sorensen EN, Dees LM, Kaczorowski DJ, Feller ED. The heartware lavare cycle: A cautionary tale. *ASAIO J* 66: e114-e116, 2020. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001161.
 343. Sorensen EN, Kon ZN, Feller ED, Pham SM, Griffith BP. Quantitative assessment of inflow malposition in two continuous-flow left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 105: 1377-1383, 2018. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.12.004.
 344. Soucy KG, Koenig SC, Giridharan GA, Sobieski MA, Slaughter MS. Defining pulsatility during continuous-flow ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 32: 581-587, 2013. DOI: 10.1016/j.healun.2013.02.010.
 345. Stainback RF, Estep JD, Agler DA, Birks EJ, Bremer M, Hung J, Kirkpatrick JN, Rogers JG, Shah NR. Echocardiography in the management of patients with left ventricular assist devices: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 28: 853-909, 2015. DOI: 10.1016/j.echo.2015.05.008.
 346. Steiner J, Wiafe S, Camuso J, Milley K, Wooster L, Bailey C, Thomas S, D'Alessandro D, Garcia J, Lewis G. Predicting success: LVAD Explantation Evaluation Protocol Utilizing Comprehensive Cardiopulmonary Exercise Testing. *Circ Heart Fail* 10: e003694, 2017. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003694.
 347. Stulak JM, Tchanchaleishvili V, Haglund NA, Davis ME, Schirger JA, Cowger JA, Shah P, Aaronson KD, Pagani FD, Maltais S. Uncorrected pre-operative mitral valve regurgitation is not associated with adverse outcomes after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 34: 718-723, 2015. DOI: 10.1016/j.healun.2014.11.023.
 348. Suarez J, Patel CB, Felker GM, Becker R, Hernandez AF, Rogers JG. Mechanisms of bleeding and approach to patients with axial-flow left ventricular assist devices. *Circ Heart Fail* 4: 779-784, 2011. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962613.
 349. Takayama H, Naka Y, Kodali SK, Vincent JA, Addonizio LJ, Jorde UP, Willia MR. A novel approach to percutaneous right-ventricular mechanical support. *Eur J Cardiothorac Surg* 41: 423-426, 2012. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.05.041.
 350. Takeda K, Naka Y, Yang JA, Uriel N, Colombo PC, Jorde UP, Takayama H. Outcome of unplanned right ventricular assist device support for severe right heart failure after implantable left ventricular assist device insertion. *J Heart Lung Transplant* 33: 141-148, 2014. DOI: 10.1016/j.healun.2013.06.025.
 351. Tedford RJ, Hemnes AR, Russell SD, Wittstein IS, Mahmud M, Zaiman AL, Mathai SC, Thiemann DR, Hassoun PM, Girgis RE, Orens JB, Shah AS, Yuh D, Conte JV, Champion HC. PDE5A inhibitor treatment of persistent pulmonary hypertension after mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail* 1: 213-219, 2008. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.796789.
 352. Tehrani DM, Adatya S, Grinstein J, Rodgers D, Sarswat N, Kim GH, Raikhelkar J, Sayer G, Uriel N. Impact of cardiac resynchronization therapy on left ventricular unloading in patients with implanted left ventricular assist devices. *ASAIO J* 65: 117-121, 2019. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000787.
 353. Thomas IC, Cork DP, Levy A, Nayak H, Beshai JF, Burke MC, Moss JD. ICD lead parameters, performance, and adverse events following continuous-flow LVAD implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 37: 464-472, 2014. DOI: 10.1111/pace.12290.
 354. Tolpen S, Janmaat J, Reider C, Kallef F, Farrar D, May-Newman K. Programmed speed reduction enables aortic valve opening and increased pulsatility in the LVAD-assisted heart. *ASAIO J* 61: 540-547, 2015. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000241.
 355. Ton V-K, Ramani G, Hsu S, Hopkins CD, Kaczorowski D, Madathil RJ, Mak S, Tedford RJ. High right ventricular afterload is associated with impaired exercise tolerance in patients with left ventricular assist devices. *ASAIO J*, 2020. DOI: 10.1097/mat.0000000000001169.
 356. Topkara VK, Dang NC, Barili F, Cheema FH, Martens TP, George I, Bardakci H, Oz MC, Naka Y. Predictors and outcomes of continuous veno-venous hemodialysis use after implantation of a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 25: 404-408, 2006. DOI: 10.1016/j.healun.2005.11.457.
 357. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, Youker KA, Bruckner B, Estep JD, Tierney M, Noon GP. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 29: 195-200, 2010. DOI: 10.1016/j.healun.2009.05.030.
 358. Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies—focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens* 12: 409-425, 2018. DOI: 10.1016/j.jash.2018.03.008.
 359. Trankle CR, Quader MA, Grizzard JD, Tang DG, Shah KB, Paris K, Shepard CK, Gertz ZM. Internal versus external compression of a left ventricular assist device outflow graft: Diagnosis with intravascular ultrasound and treatment with stenting. *Circ Heart Fail* 11: e004959, 2018. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004959.
 360. Travis AR, Giridharan GA, Pantalos GM, Dowling RD, Prabhu SD, Slaughter MS, Sobieski M, Undar A, Farrar DJ, Koenig SC. Vascular pulsatility in patients with a pulsatile- or continuous-flow ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133: 517-524, 2007. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.057.
 361. Tromp TR, de Jonge N, Joles JA. Left ventricular assist devices: A kidney's perspective. *Heart Fail Rev* 20: 519-532, 2015. DOI: 10.1007/s10741-015-9481-z.
 362. Truby LK, Garan AR, Givens RC, Wayda B, Takeda K, Yuzefpolskaya M, Colombo PC, Naka Y, Takayama H, Topkara VK. Aortic insufficiency during contemporary left ventricular assist device support: Analysis of the INTERMACS Registry. *JACC Heart Fail* 6: 951-960, 2018. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.07.012.
 363. Tsai HM, Sussman II, Nagel RL. Shear stress enhances the proteolysis of von Willebrand factor in normal plasma.

- Blood* 83: 2171-2179, 1994. DOI: 10.1182/blood.v83.8.2171. bloodjournal8382171.
364. Turer DM, Koch KL, Koelling TM, Wu AH, Pagani FD, Haft JW. Comparing the effectiveness of an axial and a centrifugal left ventricular assist device in ventricular unloading. *ASAIO J* 62: 652-656, 2016. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000420.
 365. Umeki A, Nishimura T, Ando M, Takewa Y, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. Alteration of LV end-diastolic volume by controlling the power of the continuous-flow LVAD, so it is synchronized with cardiac beat: Development of a native heart load control system (NHLCS). *J Artif Organs* 15: 128-133, 2012. DOI: 10.1007/s10047-011-0615-3.
 366. Ündar A. Myths and truths of pulsatile and nonpulsatile perfusion during acute and chronic cardiac support. *Artif Organs* 28: 439-443, 2004. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2004.00086.x.
 367. Ündar A, Frazier OH, Fraser CD. Defining pulsatile perfusion: Quantification in terms of energy equivalent pressure. *Artif Organs* 23: 712-716, 1999. DOI: 10.1046/j.1525-1594.1999.06409.x.
 368. Ündar A, Zapanta CM, Reibson JD, Souba M, Lukic B, Weiss WJ, Snyder AJ, Kunselman AR, Pierce WS, Rosenberg G, Myers JL. Precise quantification of pressure flow waveforms of a pulsatile ventricular assist device. *ASAIO J* 51: 56-59, 2005. DOI: 10.1097/01.MAT.0000150326.51377.A0.
 369. Unsworth B, Casula RP, Yadav H, Baruah R, Hughes AD, Mayet J, Francis DP. Contrasting effect of different cardiopulmonary operations on echocardiographic right ventricular long axis velocities, and implications for interpretation of post-operative values. *Int J Cardiol* 165: 151-160, 2013. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.08.031.
 370. Uriel N, Burkoff D, Rich JD, Drakos SG, Teuteberg JJ, Imamura T, Rodgers D, Raikhelkar J, Vorovich EE, Selzman CH, Kim G, Sayer G. Impact of hemodynamic ramp test-guided HVAD speed and medication adjustments on clinical outcomes: The RAMP-IT-UP Multicenter Study. *Circ Heart Fail* 12: e006067, 2019. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006067.
 371. Uriel N, Colombo PC, Cleveland JC, Long JW, Salerno C, Goldstein DJ, Patel CB, Ewald GA, Tatrooles AJ, Silvestry SC, John R, Caldeira C, Jeevanandam V, Boyle AJ, Sundareswaran KS, Sood P, Mehra MR. Hemocompatibility-related outcomes in the MOMENTUM 3 trial at 6 months: A randomized controlled study of a fully magnetically levitated pump in advanced heart failure. *Circulation* 135: 2003-2012, 2017. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028303.
 372. Uriel N, Levin AP, Sayer GT, Mody KP, Thomas SS, Adatya S, Yuzefpolskaya M, Garan AR, Breskin A, Takayama H, Colombo PC, Naka Y, Burkoff D, Jorde UP. Left ventricular decompression during speed optimization ramps in patients supported by continuous-flow left ventricular assist devices: Device-specific performance characteristics and impact on diagnostic algorithms. *J Card Fail* 21: 785-791, 2015. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.06.010.
 373. Uriel N, Morrison KA, Garan AR, Kato TS, Yuzefpolskaya M, Latif F, Restaino SW, Mancini DM, Flannery M, Takayama H, John R, Colombo PC, Naka Y, Jorde UP. Development of a novel echocardiography ramp test for speed optimization and diagnosis of device thrombosis in continuous-flow left ventricular assist devices: The Columbia ramp study. *J Am Coll Cardiol* 60: 1764-1775, 2012. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.052.
 374. Uriel N, Sayer G, Addetia K, Fedson S, Kim GH, Rodgers D, Kruse E, Collins K, Adatya S, Sarswat N, Jorde UP, Juricek C, Ota T, Jeevanandam V, Burkoff D, Lang RM. Hemodynamic ramp tests in patients with left ventricular assist devices. *JACC Heart Fail* 4: 208-217, 2016. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.001.
 375. Vakil K, Kazmirczak F, Sathnur N, Adabag S, Cantillon DJ, Kiehl EL, Koene R, Cogswell R, Anand I, Roukoz H. Implantable cardioverter-defibrillator use in patients with left ventricular assist devices: A systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 4: 772-779, 2016. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.05.003.
 376. Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell adhesion mechanisms in platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 403-413, 2008. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.150474.
 377. Vazir A, Hastings PC, Morrell MJ, Pepper J, Henein MY, Westaby S, Poole-Wilson PA, Cowie MR, Simonds AK. Resolution of central sleep apnoea following implantation of a left ventricular assist device. *Int J Cardiol* 138: 317-319, 2010. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.06.072.
 378. Veen KM, Caliskan K, De By TMMH, Mokhles MM, Soliman OI, Mohacsi P, Schoenrath F, Gummert J, Paluszkiwicz L, Netuka I, Loforte A, Pya Y, Takkenberg JJM, Bogers AJJC. Outcomes after tricuspid valve surgery concomitant with left ventricular assist device implantation in the EUROMACS registry: A propensity score matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 56: 1081-1089, 2019. DOI: 10.1093/ejcts/ez208.
 379. Veen KM, Mokhles MM, Soliman O, De By TMMH, Mohacsi P, Schoenrath F, Paluszkiwicz L, Netuka I, Bogers AJJC, Takkenberg JJM, Caliskan K. Clinical impact and "natural" course of uncorrected tricuspid regurgitation after implantation of a left ventricular assist device: An analysis of the European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS). *Eur J Cardiothorac Surg* 59: 207-216, 2021. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa294.
 380. Vierecke J, Gahl B, De By TMMH, Antretter H, Beyersdorf F, Caliskan K, Krachak V, Loforte A, Potapov E, Schoenrath F, Stockman B, Vanderheyden M, Meyns B, Gummert J, Mohacsi P. Results of primary biventricular support: An analysis of data from the EUROMACS registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 56: 1037-1045, 2019. DOI: 10.1093/ejcts/ez2173.
 381. Vincent F, Rauch A, Loobuyck V, Robin E, Nix C, Vincentelli A, Smadja DM, Leprince P, Amour J, Lemesle G, Spillemaeker H, Debry N, Latremouille C, Jansen P, Capel A, Moussa M, Rousse N, Schurtz G, Delhaye C, Paris C, Jeanpierre E, Dupont A, Corseaux D, Rosa M, Sottejeau Y, Barth S, Mourran C, Gomane V, Coisne A, Richardson M, Caron C, Preda C, Ung A, Carpentier A, Hubert T, Denis C, Staels B, Lenting PJ, Van Belle E, Susen S. Arterial pulsatility and circulating von Willebrand factor in patients on mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol* 71: 2106-2118, 2018. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.075.
 382. Vlachopoulos C, McDonald P, Spratt P, O'Rourke M. Pulse wave analysis in the assessment of patients with left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 20: 98-102, 2001. DOI: 10.1016/S1053-2498(00)00177-7.
 383. Vukelic S, Vlismas PP, Patel SR, Xue X, Shitole SG, Saeed O, Sims DB, Chinnadurai T, Shin JJ, Forest SJ, Goldstein DJ, Jorde UP. Digoxin is associated with a decreased incidence of angiodysplasia-related gastrointestinal bleeding in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *Circ Heart Fail* 11: e004899, 2018. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004899.
 384. Wang Y, Loghmanpour N, Vandenbergh S, Ferreira A, Keller B, Gorsan J, Antaki J. Simulation of dilated heart failure with continuous flow circulatory support. *PLoS One* 9, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0085234.
 385. Wang Y, Simon MA, Bonde P, Harris BU, Teuteberg JJ, Kormos RL, Antaki JF. Decision tree for adjuvant right ventricular support in patients receiving a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 31: 140-149, 2012. DOI: 10.1016/j.healun.2011.11.003.
 386. Weeks P, Sieg A, Rajapreyar I, Nathan S, Jumeau M, Patel M, Radovancevic R, Kar B, Gregoric I. Bivalirudin for left ventricular assist device thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 46: 496-501, 2018. DOI: 10.1007/s11239-018-1725-z.
 387. Weiss HJ, Turitto V, Baumgartner HR. Effect of shear rate on platelet interaction with subendothelium in citrated and native blood. II. Relationships among platelet adhesion, thrombus dimensions, and fibrin formation. *J Lab Clin Med* 95: 208-221, 1980. DOI: 10.5555/uri:pii:0022214380904436.
 388. Wever-Pinzon J, Selzman CH, Stoddard G, Wever-Pinzon O, Catino A, Kfoury AG, Diakos NA, Reid BB, McKellar S, Bonios M, Koliopoulou A, Budge D, Kelkhoff A, Stehlik J, Fang JC, Drakos SG. Impact of ischemic heart failure etiology on cardiac recovery during mechanical unloading. *J Am Coll Cardiol* 68: 1741-1752, 2016. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.756.
 389. Wever-Pinzon O, Drakos SG, McKellar SH, Horne BD, Caine WT, Kfoury AG, Li DY, Fang JC, Stehlik J, Selzman CH. Cardiac recovery during long-term left ventricular assist device support. *J Am Coll Cardiol* 68: 1540-1553, 2016. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.743.

390. Wever-Pinzon O, Selzman CH, Drakos SG, Saidi A, Stoddard GJ, Gilbert EM, Labedi M, Reid BB, Davis ES, Kfoury AG, Li DY, Stehlik J, Bader F. Pulsatility and the risk of nonsurgical bleeding in patients supported with the continuous-flow left ventricular assist device HeartMate II. *Circ Heart Fail* 6: 517-526, 2013. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000206.
391. Wiegmann L, Thamsen B, de Zélicourt D, Granegger M, Boës S, Schmid Daners M, Meboldt M, Kurtcuoglu V. Fluid dynamics in the HeartMate 3: Influence of the artificial pulse feature and residual cardiac pulsation. *Artif Organs* 43: 363-376, 2019. DOI: 10.1111/aor.13346.
392. Willey JZ, Boehme AK, Castagna F, Yuzefpolskaya M, Garan AR, Topkara V, Colombo PC. Hypertension and stroke in patients with left ventricular assist devices (LVADs). *Curr Hypertens Rep* 18: 12, 2016.
393. Wright G. The hydraulic power outputs of pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass pumps. *Perfusion* 3: 251-262, 1988.
394. Wright G. Mechanical simulation of cardiac function by means of pulsatile blood pumps. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11: 299-309, 1997. DOI: 10.1016/S1053-0770(97)90099-9.
395. Wu J, Yun BM, Fallon AM, Hanson SR, Aidun CK, Yoganathan AP. Numerical investigation of the effects of channel geometry on platelet activation and blood damage. *Ann Biomed Eng* 39: 897-910, 2011. DOI: 10.1007/s10439-010-0184-2.
396. Yehya A, Rajagopal V, Meduri C, Kauten J, Brown M, Dean L, Webster J, Krishnamoorthy A, Hrobowski T, Dean D. Short-term results with transcatheter aortic valve replacement for treatment of left ventricular assist device patients with symptomatic aortic insufficiency. *J Heart Lung Transplant* 38: 920-926, 2019. DOI: 10.1016/j.healun.2019.03.001.
397. Yokoyama Y, Kawaguchi O, Kitao T, Kimura T, Steinseifer U, Takatani S. Prediction of the external work of the native heart from the dynamic H-Q curves of the rotary blood pumps during left heart bypass. *Artif Organs* 34: 766-777, 2010. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2010.01101.x.
398. Yousefzai R, Brambatti M, Tran HA, Pedersen R, Braun O, Baykaner T, Ghashghaei R, Sulemanjee NZ, Cheema OM, Rappel M, Baeza C, Alkhayat A, Shi Y, Pretorius V, Greenberg B, Adler E, Thohan V. Benefits of neurohormonal therapy in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *ASAIO J*: 409-414, 2019. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001022.
399. Zimpfer D, Strueber M, Aigner P, Schmitto JD, Fiane AE, Larbalestier R, Tsui S, Jansz P, Simon A, Schueler S, Moscato F, Schima H. Evaluation of the HeartWare ventricular assist device Lavare cycle in a particle image velocimetry model and in clinical practice. *Eur J Cardiothorac Surg* 50: 839-848, 2016. DOI: 10.1093/ejcts/ezw232.
400. Rosenbaum AN, Antaki JF, Behfar A, Villavicencio MA, Stulak J, Kushwaha SS. Physiology of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Therapy. *Compr Physiol* 12: 2731-2767, 2021. DOI: 10.1002/cphy.c210016

Dodatek

Jsme vděční Americké fyziologické společnosti a vydavatelství John Wiley and Sons, že nám poskytly autorská práva, a umožnily nám tak publikovat český překlad tohoto důležitého článku, jenž se týká fyziologie léčby pomocí CF-LVAD, v časopise *Cor et Vasa*.

Jak je obvyklé, smlouva v oblasti autorských práv nás však zavazovala k co nejvíce striktnímu překladu původního textu. Často nebylo jednoduché přeložit složité odborné věty do češtiny, aby byl zachován původní odborný obsah vět. Protože jsme byli nuceni preferovat odborný obsah před jazykovou formou, stavba vět v mnoha případech odpovídá spíše zvyklostem americké odborné angličtiny nežli českému pravopisu. Mírně volnější překlad v oblasti jazykové (avšak s plným respektováním odborného obsahu) jsme si dovolili pouze v abstraktu a didaktickém souhrnu. Pro lepší pochopení některých složitějších částí textu jsme si dovolili uvést vysvětlivky ve formě tzv. poznámek překladatelů.

Rovněž v oblasti obrázků jsme byli – dle obecných zvyklostí – limitováni autorskými právy, a nemohli jsme tak zasahovat do vzhledu obrázků (proto jsou texty v obrázcích ponechány v angličtině) a také do jejich popisu. Obrázky jsou tedy prezentovány ve formě identické s originální publikací.

Jsme si vědomi toho, že překlad textu respektující výše uvedené závazky bude obtížnější na čtení. Přesto však doufáme, že tento článek, připravený v originální verzi předními klinickými odborníky Mayo Clinic v oblasti LVAD, vám přinese řadu cenných informací pro klinickou praxi, výzkum i edukační programy.

Poděkování

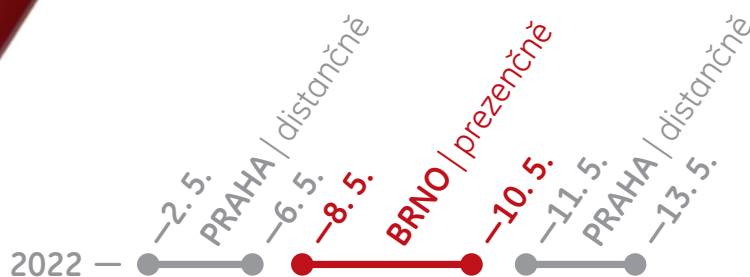
Autoři tohoto překladového článku by chtěli vyjádřit své velké poděkování týmu redakce časopisu *Cor et Vasa* a týmu sekretariátu České kardiologické společnosti za jejich velkou pomoc při administraci získání licence pro publikaci české verze tohoto článku v časopise *Cor et Vasa* a rovněž za jejich velkou pomoc s finální editací tohoto článku. Jmenovitě bychom chtěli vyjádřit své velké poděkování paní Mgr. Kláře Procházkové, paní Ludmile Klímové, paní Lucii Koubové, paní Dítě Jablonské, paní Ing. Kamile Prchalové a paní Bc. Denise Ebelové, bez jejichž pomoci a velkého nasazení by nebylo možné zvládnout vydání tohoto překladového článku v Suplementu 2 časopisu *Cor et Vasa*.

Rádi bychom také vyjádřili naše velké poděkování panu profesoru Aleši Linhartovi, panu profesoru Miloši Tábořskému a panu profesoru Virendu Somersovi za jejich osobní podporu, která umožnila vydání tohoto v řadě aspektů unikátního přehledového článku, připraveného v originální verzi týmem předních odborníků Mayo Clinic, v plném znění v české verzi v časopise *Cor et Vasa*.

Těmto našim váženým spolupracovnícům a kolegům, jakož i všem ostatním kolegyním a kolegům z redakce *Cor et Vasa* a České kardiologické společnosti, kteří svojí pomocí přispěli k vydání tohoto článku, patří náš velký dík.

Závěrem bychom chtěli vyjádřit naše poděkování panu prof. Sudhiru Kushwahovi, který je vedoucím kardiologem programu LVAD při Mayo Clinic a rovněž senior autorem originální publikace, za naši mnoholetou spolupráci. Za dosavadní spolupráci děkujeme rovněž redakci časopisu *Comprehensive Physiology*, kde originální práce vyšla. Obě tyto spolupráce rovněž významně napomohly skutečnosti, že Česká kardiologická společnost mohla získat autorská práva k překladu této cenné práce.

Tomáš Kára a Michael Aschermann



XXX.

**VÝROČNÍ SJEZD
ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ
SPOLEČNOSTI**



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST

Těšíme se na vás!
Registrace a podrobné informace na www.cksonline.cz