

Κλινική Έρευνα

Αναβάθμιση Βηματοδότη σε Θεραπεία Καρδιακού Επανασυγχρονισμού: Μία Επιλογή για Ασθενείς με Χρόνια Βηματοδότηση από τη Δεξιά Κοιλία και Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΣΚΕΥΟΣ ΣΙΔΕΡΗΣ¹, ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΠΟΥΛΙΔΑΚΗΣ,² ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΑΓΓΕΛΗ², ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΚΑΤΖΟΥΛΗΣ², ΙΩΑΝΝΗΣ ΒΛΑΣΕΡΟΣ¹, ΠΟΛΥΧΡΟΝΗΣ ΔΗΛΑΒΕΡΗΣ², ΗΛΙΑΣ ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΣ¹, ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΠΑΠΟΥΤΣΗΣ¹, ΣΤΡΑΤΟΣ ΧΡΙΣΤΑΚΟΛΠΟΥΛΟΣ¹, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΝΑΚΟΣ¹, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΡΑΧΑΝΑΣ¹, ΟΔΥΣΣΕΑΣ ΚΑΪΤΟΖΗΣ¹, ΙΩΝΗΦ ΚΟΥΤΑΓΙΑΡ², ΙΩΑΝΝΗΣ ΦΕΛΕΚΟΣ², ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ², ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΛΙΚΑΖΑΡΟΣ¹

¹Καρδιολογική Κλινική Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθήνας, ²1η Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθήνας

Λέξεις ευρετηρίου:
Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, αναβάθμιση, χρόνια δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση, καρδιακή ανεπάρκεια, βηματοδοτικός αποκλεισμός αριστερού σκέλους, δυσσυγχρονισμός.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
3 Ιανουαρίου 2013
Ημερ. αποδοχής:
3 Απριλίου 2013

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Εμμανουήλ Πουλιδάκης

Αγίας Σοφίας 48,
171 23 Νέα Σμύρνη,
Αθήνα
e-mail: poulidakis@yahoo.com

Εισαγωγή: Η μακροχρόνια βηματοδότηση από τη δεξιά κοιλία (ΔΚ) έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να προκαλέσει επιβλαβή επίδραση στην λειτουργία της αριστερής κοιλίας, ενώ η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) είναι μια καθιερωμένη θεραπεία για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ). Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί το όφελος από την αναβάθμιση σε CRT σε ασθενείς με χρόνια δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση και χαμηλό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF<35%). **Μέθοδοι:** Συμπεριελήφθησαν 37 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ηλικίας 71,4±7,7 ετών, 26 άνδρες), που πληρούσαν τις ενδείξεις για CRT. Οι ασθενείς της μελέτης είχαν υποβληθεί σε εμφύτευση VVI ή DDD βηματοδότη 6,1±5,7 έτη νωρίτερα και παραπέμφθηκαν στο κέντρο μας λόγω του επιδεινωμένης κλινικής κατάστασης ή λόγω μειωμένης υπολειπόμενης διάρκειας ζωής μπαταρίας. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν κατά την πρώτη επίσκεψη και έξι μήνες μετά από την εφαρμογή CRT. Η αξιολόγηση περιέλαβε την ταξινόμηση κατά NYHA, την εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας με τη χρήση της δοκιμασίας βάδισης έξι λεπτών (6MWT), την καταγραφή του αριθμού των εισαγωγών σε νοσοκομείο και την ηχωκαρδιογραφική εκτίμηση. **Αποτελέσματα:** Η αμφικοιλιακή βηματοδότηση ήταν εφικτή σε 34 των 37 περιπτώσεων (91,7%), όπου και έγινε αναβάθμιση της βηματοδοτικής συσκευής σε CRT-P (n=8) ή σε CRT-D (n=26). Μετά από την εφαρμογή CRT υπήρξε μια αξιοσημείωτη κλινική βελτίωση στους ασθενείς της μελέτης. Η μέση ταξινόμηση κατά NYHA άλλαξε από 3,3±0,6 σε 2,5±0,9 (p<0.001), η απόδοση στην δοκιμασία 6MWT αυξήθηκε από 246±105 μέτρα σε 321±101 μέτρα (p<0.001), ενώ ο ρυθμός νοσηλειών μειώθηκε από 1,4±1 σε 0,7±0,8 εισαγωγές στο εξάμηνο (p<0.001). Το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας αυξήθηκε από 26,3±5,4% σε 31,4±6,7% (p<0.001) και ο τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας άλλαξε από 134,3±46ml σε 111,9±41,1ml (p<0.001). Σημειώθηκε επίσης μια μείωση στη διάρκεια του QRS κατά 28ms (p<0.001). **Συμπεράσματα:** Οι ασθενείς με δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση πρέπει να παρακολουθούνται στενά, και η αναβάθμιση σε CRT πρέπει να εξεταστεί αμέσως μόλις αναπτύξουν μέτρια ή βαριά καρδιακή ανεπάρκεια.

Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) είναι μια καθιερωμένη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με προχωρημένη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

(σταδίου κατά NYHA III-IV), μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (KE<35%) και παρατεταμένο QRS διάστημα (>120ms), λόγω αποκλεισμού αριστερού ή δεξιού σκέλους του His (BBB)¹⁻⁴

και έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να μειώσει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα από καρδιακή ανεπάρκεια σε μια σειρά τυχαιοποιημένων μελετών.⁵⁻⁹ Σε αυτούς τους ασθενείς, η λειτουργία της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) είναι εξασθενημένη ως αποτέλεσμα των ασύγχρονων συστολών των διαφορετικών τμημάτων μέσα στην αριστερή κοιλία, καθώς επίσης και λόγω του δυσσυχρονισμού μεταξύ των δύο κοιλιών. Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας CRT είναι να αποκατασταθεί το κοιλιακό πρότυπο συστολής, μέσω της συγχρονισμένης αμφικοιλιακής βηματοδότησης (BiV), με τη χρήση ενός πρόσθετου ηλεκτροδίου της αριστερής κοιλίας.¹⁰

Από την άλλη πλευρά, στη βηματοδότηση της κορυφής της δεξιάς κοιλίας (ΔΚ), που είναι η καθιερωμένη θεραπεία για τους ασθενείς με σοβαρή βραδυαρρυθμία, η ακολουθία ηλεκτρικής ενεργοποίησης μοιάζει με το πρότυπο ενεργοποίησης όπως επί αποκλεισμού αριστερού σκέλους (LBBB).¹¹ Αυτό το ασύγχρονο ηλεκτρικό πρότυπο συνοδεύεται από ανώμαλες μηχανικές αλληλεπιδράσεις μέσα στην αριστερή κοιλία και μεταξύ των δύο κοιλιών, προκαλώντας κατά συνέπεια δυσσυχρονισμό.^{12,13} Αυτός είναι πιθανά ο λόγος για τον οποίο η δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση έχει αποδειχθεί, σε μερικές περιπτώσεις, ότι μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) και να αυξήσει τις εισαγωγές σε νοσοκομείο.^{14,15} Πράγματι, οι τυχαιοποιημένες μελέτες, που συγκρίνουν τα αποτελέσματα κολπικής έναντι της δεξιάς κοιλιακής βηματοδότησης, δείχνουν ότι μέχρι 40% των ασθενών αναπτύσσουν καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της βηματοδότησης VVIR.^{16,17}

Η εφαρμογή CRT, μέσω αμφικοιλιακής βηματοδότησης, μπορεί να αντιστρέψει τα προαναφερθέντα επιβλαβή αποτελέσματα του δυσσυχρονισμού που προέρχονται από την βηματοδότηση και πρόσφατα στοιχεία καταδεικνύουν ότι η αναβάθμιση συμβατικής δεξιάς κοιλιακής σε αμφικοιλιακή βηματοδότηση στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, βελτιώνει τον ηλεκτρικό και μηχανικό συγχρονισμό της αριστερής κοιλίας και το λειτουργικό status των ασθενών.^{18,19} Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να τεκμηριώσει την κλινική ανταπόκριση των ασθενών με χρόνια βηματοδότηση της ΔΚ που εμφάνισαν νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας και υποβλήθηκαν σε αναβάθμιση της συσκευής τους σε αμφικοιλιακό βηματοδότη ή/και απινιδωτή. Σε κάθε περίπτωση, οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν πληρούσαν τις καθιερωμένες ενδείξεις για CRT.

Μέθοδοι

Οι ασθενείς ήταν υποψήφιοι για τη μελέτη εάν είχαν προηγούμενη εμφύτευση βηματοδότη και πληρούσαν τις καθιερωμένες ενδείξεις για την θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, όπως καθορίζεται στις οδηγίες κατά ESC.²⁰ Πιο συγκεκριμένα, ο πληθυσμός μελέτης αποτελέστηκε από ασθενείς είτε με βηματοδότη VVIR ή DDDR είτε με εμφυτεύσιμο καρδιομετατροπέα-απινιδωτή (ICD), οι οποίοι είχαν στοιχεία μέτριας έως σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορία III-IV κατά NYHA), παρά τη μέγιστη ανεκτή φαρμακευτική αγωγή, συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (KE < 35%), και παράταση του QRS διαστήματος (> 120ms). Μελετήθηκαν ασθενείς με ισχαιμική και μη-ισχαιμική καρδιοπάθεια. Εκείνοι με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου ή επαναγγείωση (< 3 μήνες) καθώς επίσης και εκείνοι με αναστρέψιμη αιτία καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. μυοκαρδίτιδα) αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης, που διήρρησε από τις αρχές του 2009 (Φεβρουάριος) μέχρι τα τέλη του 2010 (Δεκέμβριος), ένας συνολικός αριθμός 37 ασθενών, με προγενέστερη εμφύτευση βηματοδότη, και που παρατέμφθη στο τμήμα μας είτε για τη μείωση ζωής της γεννήτριας είτε για τα νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, βρέθηκαν να είναι υποψήφιοι για CRT. Είκοσι δύο ασθενείς είχαν συστήματα DDDR/ICD-DR και δεκαπέντε είχαν VVIR-ICD-VR (Πίνακας 1) με μέση διάρκεια δεξιάς κοιλιακής βηματοδότησης 6,1 ± 5,7 έτη.

Όλοι οι μετέχοντες στη μελέτη είχαν κατά κύριο λόγο δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση (οριζόμενη ως ≥ 90% βηματοδότηση στις τελευταίες δύο αναλύσεις της συσκευής πριν από την εισαγωγή στη μελέτη). Η δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση επιβεβαιώθηκε από ακτινολογικό έλεγχο και το ηλεκτροκαρδιογράφημα. Οι ενδείξεις βηματοδότησης περιλάμβαναν πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, κολπική μαρμαρυγή με αργή κοιλιακή ανταπόκριση που καθιστούσε αναγκαία τη συνεχή κοιλιακή βηματοδότηση, και συμπτωματική βραδυκαρδία με συνοδές

Πίνακας 1. Συσκευές που είχαν εμφυτευθεί νωρίτερα.

	Βηματοδότες	Εμφυτεύσιμο απινιδωτές
VVI/VVIR βηματοδότηση	12	3
DDD/DDDR βηματοδότηση	17	5

διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγής (AV) σε βαθμό που να απαιτείται $\geq 90\%$ κοιλιακή βηματοδότηση ακόμα και όταν παρατάθηκε η προγραμματισμένη κολποκοιλιακή καθυστέρηση στη μέγιστη επιτρεπόμενη τιμή.

Το πρωτόκολλο μελέτης υποβλήθηκε και εγκρίθηκε από την τοπική επιτροπή βιοηθικής και όλοι οι ασθενείς προσκόμισαν γραπτό έντυπο ενημερωμένης συγκατάθεσης πριν την εισαγωγή τους στη μελέτη.

Πριν από τη διαδικασία εμφύτευσης, όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν κλινικά. Ελήφθη λεπτομερές ιστορικό και εκτελέστηκε φυσική εξέταση, προκειμένου να αξιολογηθούν τα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά NYHA, να επιβεβαιωθεί ότι οι CRT υποψήφιοι ήταν υπό βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή για έξι μήνες πριν από τη διαδικασία αναβάθμισης καθώς και για να προσδιοριστούν πιθανές σοβαρές συννοσηρότητες.

Η κλινική αξιολόγηση επαναλήφθηκε κατά τη επανεκτίμηση στους έξι μήνες και τα συμπτώματα (σύμφωνα με την ταξινόμηση NYHA) συγκρίθηκαν με εκείνα κατά την αρχική αξιολόγηση. Πληροφορίες σχετικά με προηγούμενες εισαγωγές σε νοσοκομείο, τους τελευταίους έξι μήνες πριν από την εμφύτευση και καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, σημειώθηκαν επίσης. Προκειμένου αξιολογηθεί αντικειμενικά η λειτουργική ικανότητα, όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε δοκιμασία εξάλεπτης βάρδισης (6MWT), πριν και έξι μήνες μετά από την εμφύτευση, σε μια κατάλληλη περιοχή σύμφωνα με τις οδηγίες της American Thoracic society.²¹

Επιπλέον, λήφθηκε ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) 12 απαγωγών σε ύπτια θέση σε όλους τους υποψήφιους ασθενείς, για να εξεταστεί η παρουσία ηλεκτρικού δυσυγχρονισμού. Όλα τα ΗΚΓ καταγράφηκαν με μια ταχύτητα χαρτιού 25mm/sec και το μέγιστο QRS σύμπλεγμα από τις προκάρδιες απαγωγές χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση διάρκειας του QRS. Ηλεκτροκαρδιογραφήματα ελήφθησαν επίσης αμέσως μετά από την εμφύτευση και κατά τη διάρκεια κάθε επόμενης επίσκεψης.

Οι υποψήφιοι για CRT υποβλήθηκαν σε ηχοκαρδιογραφική εξέταση πριν από την εμφύτευση, με εμπορικά διαθέσιμο υπερηχογραφικό σύστημα (Philips iE33 με μορφομετατροπέα S5-1) και όλες οι μετρήσεις εκτελέστηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες της American Society of Echocardiography. Από τις συμβατικές ηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους, ο τελοσυστολικός όγκο (ΤΣΟΑΚ), ο τελοδιαστολικός όγκο (ΤΔΟΑΚ), και το κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της

αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση Simpson χρησιμοποιώντας κορυφαίες λήψεις τεσσάρων και δύο κοιλοτήτων. Οι προαναφερθείσες μετρήσεις επαναλήφθηκαν κατά τη διάρκεια της επανεκτίμησης στο εξάμηνο. Η ανταπόκριση σε CRT ορίστηκε ως η μεγαλύτερη από 15% μείωση στον ΤΣΟΑΚ.²² Ο μηχανικός δυσυγχρονισμός αξιολογήθηκε μέσω της μέτρησης της καθυστέρησης μεταξύ αντιτιθέμενων τοιχωμάτων (opposing wall delay) με τη χρήση ιστικού Doppler (TDI), και με όριο τα 65ms. Εντούτοις, τα αποτελέσματά του δεν χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή ασθενών, δεδομένου ότι η τακτική αυτή δεν υποστηρίζεται από τις παρούσες οδηγίες. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν επίσης σε ηχοκαρδιογράφημα αμέσως μετά από την εμφύτευση, αλλά η εξέταση αυτή εκτελέστηκε απλώς για να ανιχνεύσει πιθανές επιπλοκές.

Σε επιλεγμένες περιπτώσεις εκτελέστηκε στεφανιογραφία για να αποκλείσει την στεφανιαία νόσο ως αιτία της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας, και εκείνοι που υποβλήθηκαν σε επαναγγείωση αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Επιπλέον, οι ασθενείς που δεν είχαν ήδη ICD, υποβλήθηκαν σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, για να αξιολογήσουν εάν μια συνδυασμένη συσκευή (BiV-ICD) θα ήταν κατάλληλη.

Η διαφλέβια εμφύτευση αμφικοιλιακού βηματοδότη διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας τις τυποποιημένες τεχνικές, υπό τοπική αναισθησία. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν έναν ηλεκτρόδιο για την αριστερή κοιλία μέσω της διαφλέβιας οδού με τη χρήση συστημάτων εμφύτευσης δια του στεφανιαίου κόλπου, αφού εκτελέστηκε φλεβογραφία με σκιαγραφικό για να προσδιοριστεί η κατάλληλη πλάγια ή προσθιοπλάγια φλέβα. Οι αποδεκτές παράμετροι ορίστηκαν ως βηματοδοτικός ουδός λιγότερο από 3.5V, με απουσία διέγερσης του φρενικού νεύρου στην ίδια περιοχή με 7.5V.²³ Οι συσκευές που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν την μελέτη ήταν είτε αμφικοιλιακοί βηματοδότες (CRT-P) είτε συνδυασμένες συσκευές (CRT-D), ανάλογα είτε με το ιστορικό κοιλιακών αρρυθμιών είτε με το αποτέλεσμα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης. Οι συσκευές τέθηκαν σε λειτουργία DDDR ή VVIR και η κολποκοιλιακή (AV) καθυστέρηση προγραμματίστηκε στα 150ms, ενώ η διακοιλιακή (VV) καθυστέρηση τέθηκε στα 20ms, με την διέγερση της αριστερής κοιλίας να εμφανίζεται πρώτα. Σε περίπτωση κλινικής επιδείνωσης ενός ασθενούς, μετά από την έναρξη CRT, εκτελείτο βελτιστοποίηση της AV και VV καθυστέρησης υπό ηχοκαρδιογραφική καθοδήγηση.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση εκτελέστηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS 15.0 (SPSS A.E, Σικάγο, IL, ΗΠΑ) για MS-Windows. Οι ποσοτικές τιμές εκφράστηκαν ως μέσοι όροι με τυπικές αποκλίσεις και συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας την κατά ζεύγη δοκιμή t του Student. Οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές, εάν η τιμή p ήταν <0.05, ενώ οι τιμές p μεταξύ 0.05 και 0.15 έδειχναν στατιστική τάση.

Αποτελέσματα

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 28 άνδρες και 9 γυναίκες με έναν μέσο όρο ηλικίας 71,4 ετών ($\pm 7,7$). Οι ασθενείς είχαν καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής (n=23) είτε μη ισχαιμικής αιτιολογίας (n=14), και η ταξινόμηση NYHA τους ήταν III ή IV. Η διάρκεια του QRS σε αυτούς τους ασθενείς κυμάνθηκε από 140ms ως 210ms και το μέσο LVEF ήταν 26,3% ($\pm 5,4\%$). Όλοι τους ήταν σε βηματοδοτικό ρυθμό και υπό βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή (Πίνακας 2). Από τον προαναφερθέντα πληθυσμό, η τοποθέτηση ηλεκτροδίου της αριστερής κοιλίας ήταν ανεπιτυχής σε 3 ασθενείς (8,3%), και εκείνοι δεν συμπεριλήφθησαν στην παρούσα ανάλυση.

Όπως αναμενόταν, μια συνολική μείωση κατά 28ms (από 157,3 \pm 17,8 to 129,3 \pm 9,5 p<0.001) παρατηρήθηκε στη διάρκεια του QRS συμπλέγματος στον πληθυσμό μελέτης, μεταξύ της αρχι-

κής και της εξάμηνης αξιολόγησης, συνοδευόμενη από ένα ουσιαστικό κλινικό όφελος που απόρρεε από την αναβάθμιση της συσκευής. Είκοσι εννέα από τους ασθενείς (85,3%) εμφάνισαν μια αξιοσημείωτη βελτίωση στα συμπτώματα, όπως φαίνεται από τη μείωση της ταξινόμησης NYHA κατά περίπου έναν βαθμό. Πιο συγκεκριμένα, η μέση κατηγορία NYHA στα άτομα της μελέτης μειώθηκε από 3,3 \pm 0,6 σε 2,5 \pm 0,9 (p<0.001). Η λειτουργική ικανότητα αυξήθηκε επίσης αρκετά, όπως αποδεικνύεται από την αύξηση στην απόσταση που καλύφθηκε κατά τη διάρκεια της 6MWT, από 246 \pm 105 μέτρα σε 321 \pm 101 (p<0.001), μεταξύ της πρώτης αξιολόγησης και της τελευταίας επίσκεψης. Οι ασθενείς ωφελήθηκαν από την ελαχιστοποίηση των εισαγωγών σε νοσοκομείο, όπως προκύπτει από τη μείωση στον αριθμό εισαγωγών σε νοσοκομείο από 1,4 \pm 1 σε 0,7 \pm 0,8 (p<0.001), ανάμεσα στο εξάμηνο πριν και μετά από την αναβάθμιση σε CRT (Πίνακας 3).

Όσον αφορά τις ηχωκαρδιογραφικές μετρήσεις, η συστολική λειτουργία ενισχύθηκε δεδομένου ότι υπήρξε μια αξιοσημείωτη αύξηση στο KE, κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, από 26,3 \pm 5,4% σε 31,4 \pm 6,7% (p<0.001). Αυτό συνοδεύτηκε από μια σημαντική μείωση του τελουστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας (ΤΣΟΑΚ), από 134,3 \pm 46ml σε 111,9 \pm 41,1ml (p<0.001). Σύμφωνα με τις αλλαγές στο ΤΣΟΑΚ, είκοσι επτά ασθενείς ταξινομήθηκαν σε αυτούς που ανταποκρίθηκαν (79,4%).

Πίνακας 2. Αρχικά χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης.

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά		Φαρμακευτική αγωγή	
Ηλικία (έτη)	71,4 \pm 7,7	AMEA ή AYA	36 (97,3%)
Άνδρες/Γυναίκες (n)	26/11	Βήτα αποκλειστές	34 (91,9%)
Ισχαιμική/Μη ισχαιμική(n)	23/14	Ανταγωνιστές Αλδοστερόνης	25 (67,5%)
NYHA (Κατηγορία)	III (28) - IV (9)	Διουρητικά αγκύλης	32 (86,5%)
QRS διάρκεια(ms)	157,3 \pm 17,8		
KE (%)	26,3 \pm 5,4		

Πίνακας 3. Αποτελέσματα

Παράμετρος	Προ Αναβάθμισης	Μετά Αναβάθμισης	Τιμή p
Διάρκεια QRS (ms)	157,3 \pm 17,8	129,3 \pm 9,5	<0.001
Ταξινόμηση κατά NYHA (κλάση)	3,3 \pm 0,6	2,5 \pm 0,9	<0.001
Δοκιμασία 6λεπτης βάρδισης (m)	246 \pm 105	321 \pm 101	<0.001
Αριθμός νοσηλειών (στο εξάμηνο)	1,4 \pm 1	0,7 \pm 0,8	<0.001
KE (%)	26,3 \pm 5,4	31,4 \pm 6,7	<0.001
ΤΣΟΑΚ (ml)	134,3 \pm 4	111,9 \pm 41,1	<0.001

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήσαμε ότι αμφικολιακή βηματοδότηση μέσω ενός διαφλεβίου ηλεκτροδίου της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς προηγουμένως βηματοδοτούμενους από τη δεξιά κοιλία προσφέρει ένα ουσιαστικό όφελος από την άποψη των συμπτωμάτων, της λειτουργικής ικανότητας και του ρυθμού εισαγωγών σε νοσοκομείο, το οποίο συνοδεύεται από βελτίωση στις ηχωκαρδιογραφικές παραμέτρους και μια μείωση στη διάρκεια QRS συμπλέγματος. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται σε αυτήν την μελέτη είναι, γενικά, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, και υποδεικνύουν ότι είναι δυνατό να αντιστραφεί μερικώς η επιβλαβής επίδραση της χρόνιας δεξιάς κοιλιακής βηματοδότησης.

Στις περισσότερες μελέτες, τα οφέλη της θεραπείας CRT παρουσιάζονται στους ασθενείς με δυσσυγχρονισμό λόγω ενός «εγγενούς» LBBB, ενώ οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και προηγούμενη δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση αποκλείστηκαν από σημαντικές κλινικές δοκιμές με εφαρμογή CRT. Στην τρέχουσα μελέτη οι ευεργετικές επιδράσεις της αμφικολιακής βηματοδότησης παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με προκληθέντα από δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση δυσσυγχρονισμό (βηματοδοτικό LBBB). Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και βηματοδότηση στη δεξιά κοιλία, πληρούν συχνά τα ισχύοντα κριτήρια για CRT, και έχουν διαταραχές τύπου LBBB στο ηλεκτροκαρδιογράφημα όταν βηματοδοτούνται. Αυτοί οι ασθενείς μπορούν να έχουν σημαντικό διακοιλιακό δυσσυγχρονισμό,²⁴ αν και η βαρύτητα και η συχνότητα αυτών των ανωμαλιών σε αυτήν την ομάδα παραμένουν ατελώς διερευνημένες.

Διάφορες μελέτες έχουν αναφερθεί τα αποτελέσματα της αναβάθμισης από δεξιά κοιλιακή σε αμφικολιακή βηματοδότηση είτε άμεσα είτε βραχυπρόθεσμα. Οι πρώτες αναφορές που εξέτασαν τη δυνατότητα προσαρμογής των συστημάτων βηματοδοτών που παρείχαν χρόνια δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση, ώστε να παρέχουν αμφικολιακή βηματοδότηση, επεσήμαναν βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά χωρίς να αξιολογήσουν λεπτομερώς την ηχωκαρδιογραφική ανταπόκριση στη θεραπεία επανασυγχρονισμού.^{17,25} Παρόμοια βελτίωση στα συμπτώματα, τη λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα ζωής προέκυψε από επιπλέον διασταυρούμενες, αναδρομικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης.^{12,18,26-8} Άλλες αναφορές που εξέτασαν τον αντίκτυπο της αναβάθμισης σε CRT στα άμεσα ηχωκαρδιογραφικά και αιμοδυναμικά

αποτελέσματα από την αμφικολιακή βηματοδότηση, έδειξαν μια οξεία αύξηση στο κλάσμα εξώθησης και μια μείωση της ενδοκοιλιακής μηχανικής καθυστέρησης.^{19,29,30}

Αρκετές από αυτές τις μελέτες^{12,19,29,31} βρήκαν σε γενικές γραμμές παρόμοιες βελτιώσεις από τη θεραπεία CRT για τους ασθενείς που υπεβλήθησαν εξαρχής σε αμφικολιακή βηματοδότηση σε σύγκριση με τους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αναβάθμιση μετά από χρόνια δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση, ενώ οι Ndegele και συν επέκτειναν τα ευρήματα αυτά τόσο σχετικά με την κεντρική αιμοδυναμική ανταπόκριση όσο και για τα προγνωστικά δεδομένα.³² Πιο συγκεκριμένα, ενώ διάφορες αναφορές δείχνουν ότι η επιτυχία εμφύτευσης και η κλινική ανταπόκριση σε CRT ήταν συγκρίσιμες για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε de novo εμφύτευση όσο και σε αναβάθμιση,^{18,29,33} στη μελέτη των Ndegele και συν. δεν υπήρξε καμία διαφορά στα σκληρά καταληκτικά σημεία της συνολικής πρόγνωσης ή του ρυθμού εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.³² Οι Foley και συν. πήγαν ένα βήμα παραπέρα, και έδειξαν ότι σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που είναι χρόνια βηματοδοτούμενοι από τη δεξιά κοιλία, η αναβάθμιση σε CRT συνδέεται με την παρόμοια μακροπρόθεσμη θνησιμότητα και νοσηρότητα όπως και στους ασθενείς που υποβάλλονται σε de novo CRT. Επιπλέον από το κλινικό όφελος, δεν παρατήρησαν και καμία διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τα σύνθετα καταληκτικά σημεία του θανάτου ή μη σχεδιασμένης εισαγωγής σε νοσοκομείο για σημαντικά καρδιαγγειακά συμβάματα, του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία ή της μη σχεδιασμένης εισαγωγής σε νοσοκομείο για καρδιακή ανεπάρκεια, και του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία ή καρδιαγγειακού θανάτου, κατά τη διάρκεια μιας μέσης περιόδου παρακολούθησης 2,1 ετών.³⁴

Οι Foley και συν βρήκαν επίσης στοιχεία ότι η αναβάθμιση σε CRT συνδέθηκε με ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώθηκαν αργότερα σε δύο πιο πρόσφατες μελέτες, ενώ στοιχεία ελάττωσης του τελουστολικού όγκου ήταν παρόντα και στην μελέτη μας επίσης. Οι Vatankuluet και συν έδειξαν ότι η αναβάθμιση δεξιάς κοιλιακής βηματοδότησης σε αμφικολιακό σύστημα οδήγησε σε σημαντική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας σε μεσοπρόθεσμη παρακολούθηση, ενώ οι Fgfhlich και συν προσέθεσαν ότι η βελτίωση τόσο στην αντίστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και όσο και στην ανταπόκριση σε

CRT ήταν παρόμοιες στις ομάδες της de novo CRT και αναβάθμισης σε CRT.^{35,36} Στην πρώτη μελέτη, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση στο μέγεθος της κοιλότητας της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς με φυσιολογικές πιέσεις στον αριστερό κόλπο (μη περιοριστικό πρότυπο πλήρωσης) έναντι εκείνων με περιοριστικού τύπου πλήρωση, ενώ η αύξηση στη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας συσχετίστηκε με τη μείωση του ενδοκοιλιακού δυσυγχρονισμού. Το θέμα του δυσυγχρονισμού στη δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αναβάθμιση σε CRT είχε μελετηθεί ήδη από τους Witte και συνεργάτες οι οποίοι έδωσαν έμφαση στο γεγονός ότι η συχνότητα, η βαρύτητα και το πρότυπο κοιλιακού δυσυγχρονισμού στους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση δεν ήταν διαφορετικά από αυτά που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με εγγενές LBBB. Περαιτέρω, ο αντίκτυπος του CRT σε αυτές τις ανωμαλίες βρέθηκε να μην είναι διαφορετικός σε εκείνους με προκληθέν από δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση LBBB, σε σύγκριση με εκείνους με που είχαν εγγενές LBBB.¹²

Οι μηχανισμοί του παρατηρηθέντος οφέλους θεωρούνται παρόμοιοι με εκείνους που μετέχουν στη de novo θεραπεία επανασυγχρονισμού. Οι κύριοι μηχανισμοί φαίνονται να είναι η αύξηση στον κολλοκοιλιακό συγχρονισμό, η μείωση στο βαθμό ανεπάρκειας μιτροειδούς, και η διόρθωση του διακοιλιακού και ενδοκοιλιακού δυσυγχρονισμού. Τόσο οι προηγούμενες μελέτες όσο και τα ευρήματα από τους Ndegele και συν. υπονοούν ότι η αμφικοιλιακή βηματοδότηση συγχρονίζει τη μηχανική ενεργοποίηση στα διαφορετικά μυοκαρδιακά τμήματα στους ασθενείς που αναβαθμίζονται από δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση και βελτιώνει τις αιμοδυναμικές παραμέτρους τους, ειδικά μέσω της αύξησης της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά στην άσκηση.³²

Σημαντικά κλινικά ζητήματα σχετικά με την αναβάθμιση των προϋπαρχουσών μη-αμφικοιλιακών συσκευών σε αμφικοιλιακές, που αφορούν την πολυπλοκότητα και τις πιθανές τεχνικές δυσκολίες κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης, δεν έχουν αξιολογηθεί προοπτικά. Προβλήματα όπως η δυσκολότερη πρόσβαση στο στεφανιαίο κόλπο από τη δεξιά πλευρά, η παρουσία των προϋπαρχόντων χρόνια εμφυτευμένων ηλεκτροδίων που μπορεί να είχαν προσκολληθεί στο φλεβικό τοίχωμα ή μπορούν να αποφράσουν τις υποκλείδιες ή κοίλες φλέβες, ή μπορούν να έχουν συνδεθεί με τη τριγύλινα βαλβίδα αποτρέποντας τον καθετηριασμό του στομίου του στεφανιαίου

ου κόλπου, πρέπει να αναμένονται στις επεμβάσεις αναβάθμιση.³⁷ Μια μελέτη σε 56 ασθενείς με αναβάθμιση σε CRT ανέφερε επιτυχία εμφύτευσης μόνο σε 82% των προσπαθειών,²⁷ ενώ η de novo εμφύτευση είναι γενικά επιτυχής σε >90-95% των ασθενών.^{2,3,38,39} Αντίθετα οι Dugay και συν κατέδειξαν ότι η αναβάθμιση σε CRT μπορεί να επιτευχθεί με παρόμοια επιτυχία όπως οι de novo εμφυτεύσεις και ενώ οι Bogale και συνεργάτες δεν βρήκαν διαφορά στη συχνότητα των περιεπεμβατικών επιπλοκών.^{31,40}

Παρά τις πολυάριθμες μικρές μελέτες που έχουν καταδείξει την ευνοϊκή βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη έκβαση ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία CRT ως αναβάθμιση από βηματοδότη δεξιάς κοιλίας, η πρακτική της αναβάθμισης των βηματοδοτικών συστημάτων σε πιθανούς υποψηφίους για CRT δεν είναι διαδεδομένη ακόμα. Αυτή η επιλογή αναφέρεται στις οδηγίες, αν και με ένδειξη Πα (επίπεδο τεκμηρίωσης: C), εξαιτίας κυρίως του γεγονότος ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας CRT σε αυτήν την ομάδα των ασθενών δεν έχει τεκμηριωθεί με στοιχεία από τις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες.^{20,41} Η πρόσφατη μελέτη Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial συμπεριέλαβε έναν μικρό αριθμό (135/1798) προηγουμένως βηματοδοτούμενων ασθενών, αλλά η ανάλυση υποομάδας δεν ανέδειξε κάποιο κλινικό όφελος από την αναβάθμιση σε CRT.⁴² Εντούτοις, αυτή η μελέτη εστίασε σε ήπια προς μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ το δείγμα μας αποτελείται από ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.

Περιορισμοί

Σε αυτήν την μελέτη, το δείγμα ασθενών ήταν μάλλον μικρό και περαιτέρω διαίρεση των ασθενών σε αυτούς που ανταποκρίθηκαν ή όχι δεν κρίθηκε σκόπιμη. Για το λόγο αυτό, συνιστάται προσοχή προτού να γίνει οποιαδήποτε προσπάθεια να γενικευτούν τα αποτελέσματα. Επίσης, ήταν μελέτη παρατήρησης και μη-τυχαιοποιημένη, και δεν υπήρξε άμεση σύγκριση με de novo εμφυτεύσεις αμφικοιλιακού βηματοδότη.

Συμπέρασμα

Η αναβάθμιση σε θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού στους χρόνια βηματοδοτούμενους από τη δεξιά κοιλία ασθενείς προσφέρει ουσιαστικά κλινικά οφέλη στα συμπτώματα, τη λειτουργικά ικανότητα και το αριθμό εισαγωγών σε νοσοκομείο, οι οποίες

συνοδεύονται από βελτίωση στη συστολική λειτουργία. Επομένως, η προσεκτική επαναξιολόγηση των ασθενών με κατά κύριο λόγο δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση, οι οποίοι εξετάζουν είτε για τη μείωση διάρκειας ζωής μπαταρίας είτε για τα νέα συμπτώματα σχετικά με καρδιακή ανεπάρκεια, και η πιθανή αναβάθμιση σε CRT θα ήταν μια λογική στρατηγική.

Βιβλιογραφία

1. Abraham WT. Diabetes, hypertension, and renal insufficiency in post-myocardial infarction cardiovascular risk. *Rev Cardiovasc Med.* 2003; 4 Suppl 3: S30-36.
2. 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.
3. 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.
4. Holzmeister J, Hürlimann D, Steffel J, Ruschitzka F. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS. *Curr Heart Fail Rep.* 2009; 6: 49-56.
5. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1845-1853.
6. 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.
7. 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.
8. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail.* 2000; 6: 276-285.
9. Khaykin Y, Saad EB, Wilkoff BL. Pacing in heart failure: the benefit of resynchronization. *Cleve Clin J Med.* 2003; 70: 841, 845-6, 848-50, passim.
10. Abraham W, Hayes D. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation.* 2003; 108: 2596-2603.
11. Vassallo JA, Cassidy DM, Miller JM, Buxton AE, Marchlinski FE, Josephson ME. Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: effect of underlying heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7: 1228-1233.
12. 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.
13. Lumens J, Delhaas T, Kirn B, Arts T. Modeling ventricular interaction: a multiscale approach from sarcomere mechanics to cardiovascular system hemodynamics. *Pac Symp Biocomput.* 2008; 378-389.
14. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002; 288: 3115-3123.
15. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation.* 2004; 110: 3766-3772.
16. Rosenqvist M, Brandt J, Schüller H. Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J.* 1988; 116: 16-22.
17. 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.
18. Baker CM, Christopher TJ, Smith PF, Langberg JJ, Delurgio DB, Leon AR. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25: 1166-1171.
19. Horwich T, Foster E, De Marco T, Tseng Z, Saxon L. Effects of resynchronization therapy on cardiac function in pacemaker patients “upgraded” to biventricular devices. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004; 15: 1284-1289.
20. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2677-2687.
21. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 111-117.
22. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008; 117: 2608-2616.
23. Ellenbogen K, Wilkoff B, Kay N, Lau C. Sensing and detection. *Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy*, 4th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders (Publishers). p. 56-126.
24. Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, et al. Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation. *Heart.* 2003; 89: 1401-1405.
25. 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.
26. Höijer 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.
27. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007; 30 Suppl 1: S23-30.
28. 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.
29. Marai I, Gurevitz O, Carasso S, et al. Improvement of congestive heart failure by upgrading of conventional to resyn-

- chronization pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006; 29: 880-884.
30. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26: 137-143.
 31. 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.
 32. Nägele 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.
 33. Yannopoulos D, Lurie KG, Sakaguchi S, et al. Reduced atrial tachyarrhythmia susceptibility after upgrade of conventional implanted pulse generator to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1246-1251.
 34. Foley PW, Muhyaldeen SA, Chalil S, Smith RE, Sanderson JE, Leyva F. Long-term effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Europace.* 2009; 11: 495-501.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Haghjoo M, Nikoo MH, Fazelifar AF, Alizadeh A, Emkanjoo Z, Sadr-Ameli MA. Predictors of venous obstruction following pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator implantation: a contrast venographic study on 100 patients admitted for generator change, lead revision, or device upgrade. *Europace.* 2007; 9: 328-332.
 38. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005; 16: 1160-1165.
 39. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 381-390.
 40. 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.
 41. Thackray SD, Witte KK, Nikitin NP, Clark AL, Kaye GC, Cleland JG. The prevalence of heart failure and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in a typical regional pacemaker population. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1143-1152.
 42. 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.