

A kardiális reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek interdiszciplináris gondozása

Kosztin Annamária¹, Polgár Balázs², Kónyi Attila³,
Hejyel László⁴, Gellér László¹, Vámos Máté⁵



A társszerző
video-összefoglalója

¹Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

²Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Kardiológia Osztály, Budapest

³Pécsi Tudományegyetem, Szívgyógyászati Klinika, Pacemaker Részleg, Pécs

⁴Pécsi Tudományegyetem, Szívgyógyászati Klinika, Szívsebészeti osztály, Pécs

⁵Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Elektrofiziológiai Részleg, Szeged

Levelezési cím:

Dr. med. habil. Vámos Máté, PhD, egyetemi docens

Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Elektrofiziológiai Részleg, Szeged

6725 Szeged, Semmelweis u. 8. E-mail: vamos.mate@med.u-szeged.hu

Bár a kardiális reszinkronizációs kezelés (CRT) klinikai végpontokra kifejtett kedvező hatása jól ismert, sajnos nem minden beteg reagál ugyanolyan mértékben a kezelésre, a nonreszponderitás továbbra is fontos probléma. A reszponderitás arányának optimalizálása a műtét előtti beteg kiválasztásnál kezdődik, jelentősége van a beültetett eszközök/elektrodák típusának és a beültetés módjának, valamint a szoros követésnek is. A CRT-re adott válasz értékelése közös feladata a beteg gondozó kardiológusnak, szívelégtelenség specialistának, az echokardiográfias kontrollt végzőnek, a készüléket ellenőrző elektrofiziológusnak és a családorvosnak. Jelen összefoglalóban ezeket a speciális beteggondozási feladatokat, illetve optimalizációs lehetőségeket tekintjük át.

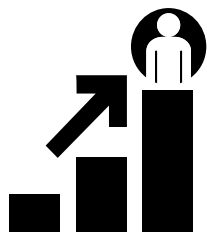
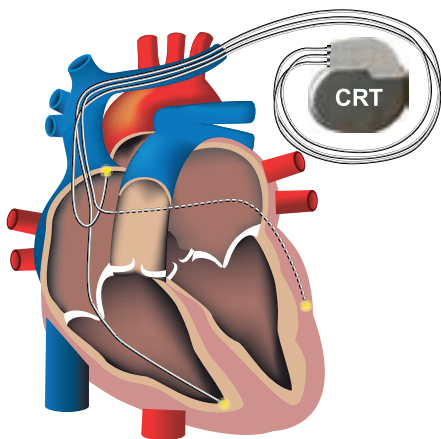
Kulcsszavak: kardiális reszinkronizációs kezelés, CRT, biventrikuláris ingerlés, gondozás, optimalizáció

Interdisciplinary care of patients receiving cardiac resynchronization therapy

While the favorable effect of cardiac resynchronization therapy (CRT) on clinical endpoints is well-known, unfortunately not all patients show a definite improvement, those who are non-responders still pose a problem. Optimizing of response starts with patient selection, additionally, the device type, the implanted leads, and the implantation technique all bear great significance, as well as a thorough follow-up. Response to CRT should be evaluated interdisciplinary by the cardiologist, the heart failure specialist, the echocardiographer, the device interrogating electrophysiologist and the general practitioner. In the present review, we summarize the most important points of this special patient care and the therapy optimization possibilities.

Keywords: cardiac resynchronization therapy, CRT, biventricular pacing, follow-up, optimization

A kardiális reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek interdiszciplináris gondozása



A kezelésre reagáló betegek száma

- A CRT-re adott válasz értékelése multidiszciplináris feladat
- Klinikai (NYHA, 6MWT, QoL, hospitalizáció) és echocardiographia alapú (EF, stroke volumen, EDV, ESV) definíciók
- Optimalizációs lehetőségek:
 - Műtét előtti megfelelő beteg kiválasztás
 - Megfelelő implantációs technika, quadripoláris rendszerek alkalmazása
 - A biventrikuláris ingerlés maximalizálása
 - Programozással
 - Optimalizált gyógyszeres kezeléssel
 - Korrigálható okok (pl. AF, VES) adekvát kezelésével
- Az AV- és VV-idő echokardiográfias és/vagy EKG alapú, illetve automatikus algoritmusokkal végzett optimalizálása
- Távoli utánkövetés mérlegelése
- Sikertelen vagy szuboptimális sinus coronarius elektródapozíciók esetén alternatív ingerlési lehetőségek mérlegelése (pl. vezető rendszeri ingerlés, sebészi behatolás)

AF: pitvarfibrilláció; CRT: kardiális reszinkronizációs kezelés; QoL: életminőség-kérdőívek; NYHA: New York Heart Association funkcionális stádiumbeosztás; 6MWT: 6 perces járásteszt; EF: bal kamrai ejekciós frakció; EDV: bal kamrai végdiasztolés volumen; ESV: bal kamrai végszisztolés volumen; AV: atrio-ventrikuláris; VV: interventrikuláris; VES: kamrai extrasystolia

GRAFIKAI ABSZTRAKT – GRAPHICAL ABSTRACT

A reszponderitás definíciói

Bár a kardiális reszinkronizációs kezelés (CRT) klinikai végpontokra kifejtett kedvező hatása jól ismert (1), a betegek várható túlélése a terápiára adott klinikai- és echokardiográfias válasz függvényében eltérhet. A reszponderitás a szakirodalomban egy heterogén módon definiált fogalom, több kritériummal és cut-off értékkel írható le, emellett aránya időben is változhat. A klasszikus megközelítésben a CRT terápiára jól reagáló páciensek a super-reszponder, illetve reszponder betegek, a stabilizálódást mutatóak a nonreszponderek, és a további progressziót mutató betegek a negatív reszponderek (2).

Az elmúlt években felmerült a reszponderitás fogalmának újradefiniálása, amely alapján azon betegeket, akiknél minimális javulás látható a bal kamrai ejekciós frakcióban (LVEF) nonprogresszor, azon betegeket pedig, akiknél folytatódott a remodelling folyamata, progresszor betegcsoportként osztályozták. Ezen új klasszifikáció megalkotását az a felismerés tette szükségessé, miszerint a nonprogresszor betegek rövid- és középtávú kimenetele jobb a progresszor betegekéhez képest (3).

Korábban, a leggyakrabban idézett, mérföldkő CRT-vizsgálatokban echokardiográfias (pl. LVEF, stroke volumen, bal kamrai végdiasztolés- [EDV] és végszisztolés volumen [ESV]) és klinikai paraméterek (pl. NYHA funkcionális stádium, 6 perces járásteszt, életminőség-kérdőívek), illetve ezek kombinációinak segítségével határozták meg a reszponderitást. Ezen paramétereknél a meghatározott határértékek azonban változtathatják a reszponder betegek szelekciójának szenzitivitását és specificitását. Egy korábbi vizsgálat szerint a legerősebb prediktív értéke a >1 NYHA javulásnak vagy >15% ESV-csökkenésnek volt, amelyek kombinációja viszont nem jelentett további additív javulást a szelekcióban (4). A kombinált reszponderitási definíciók egyébként jellemzően csökkentetik a szenzitivitást és a reszponderitási arányt ahhoz képest, ha csak egy paramétert alkalmaznánk a reszponderitás megítélésére.

Jelentős különbség adódhat a reszponderitási arány meghatározásában a változatlan státuszt mutató, az implantáció után stabilizálódó betegek miatt is. Ez a betegcsoport, bár nem feltétlenül mutat jelentős klinikai és echokardiográfias javulást, azonban egy poolozott CRT-vizsgálat szerint 40%-kal kedvezőbb lehet ezen stabilizálódó betegek összességének mortalitása, mint azoké, akik

további progressziót mutattak (3). Fontos tehát mielőbb elkülönítenünk a stabilizálódott betegeket a „valódi” nonreszponder betegektől, mivel az utóbbi csoport korai, 6 hónapon belüli, mortalitás rizikója is magasabb, így korai szelekciójuk, szoros követésük, és a mielőbbi terápia optimalizációjuk kiemelt jelentőségű. A fent részletezett reszponderitási kategóriákat az 1. ábra foglalja össze.

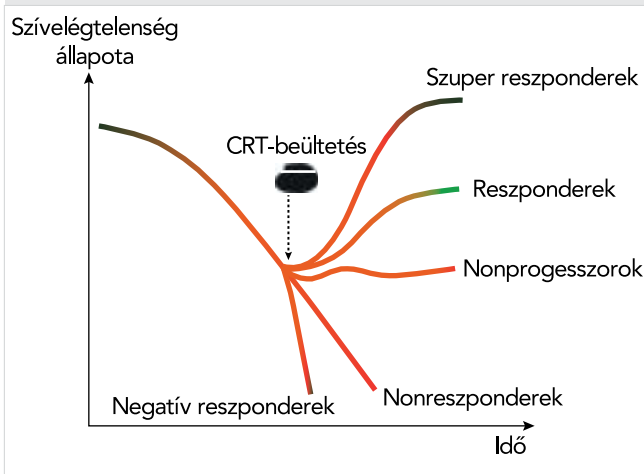
A klinikai válasz optimalizációjának első lépései: megfelelő betegkiválasztás és implantációs technika

A legújabb, 2021-es ESC-ajánlás alapján, elsősorban az optimalizált gyógyszeres kezelés ellenére tünetes, csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedő (LVEF $\leq 35\%$), széles QRS-ű (≥ 130 ms), bal-szár-blokk (LBBB) morfológiával rendelkező betegeknél számíthatunk reszponderitásra (5). Igen széles (≥ 150 ms), de nem típusos bal Tawara-szár-blokk válogatott eseteiben; tünetes, gyógyszeres kezeléssel kontrollálhatatlan magas kamrafrekvenciájú pitvarfibrillációban, AV-csomó-ablációval kombinálva; valamint csökkent balkamra-funkciójú (LVEF $< 40\%$) betegek esetében, ha konvencionális kamrai pacemakeringerlés indikációja áll fenn, jöhet még szóba CRT.

A bal kamrai elektróda beültetésénél kerülni kell a csúcsi régiót (6) és lehetőség szerint laterális vagy posterolaterális oldalágba, a legkésőbb aktiválódó bal kamrai területre kell azt implantálnunk (7, 8). Egy hazai munkacsoport azt is igazolni tudta, hogy az implantációkor mért, 86 ms-ot meghaladó jobb és bal kamrai elektródák közötti késési idő nemcsak a reszponderitás tekintetében mutat kedvezőbb kimenetelt (Δ EF, NT-proBNP javulás), hanem akár jobb összmortalitással is párosulhat (9). Rendelkezünk olyan adatokkal is, amelyek alapján a szeptálisan elhelyezett jobb kamrai elektróda esetén kifejezettebb QRS-keskenyedés várható (10). Ezen elvek betartása azonban sajnos nem mindig könnyű, ha a kiválasztott, proximálisabb sinus coronarius pozíció nem stabil, magas az ingerküszöb, vagy egyidejűleg n. phrenicus ingerlés lép fel.

Ezen problémák kiküszöbölésére fejlesztették ki a kvadripoláris bal kamrai elektródákat (11). Egy 2019-ben megjelent nagy volumenű metaanalízisben sikerült igazolnunk (n=31 403), hogy a kvadripoláris elektródák használatával – szemben a hagyományos bipoláris elektródákkal – szinte minden vizsgált klinikai végpont kedvezőbbnek bizonyul: az összmortalitás, a funkcionális válasz, a hospitalizációk gyakorisága, a rekeszrágás, az elektródakimozdulás vagy az elektróda-diszfunkció (12). A finanszírozási keretek bővülésének köszönhetően, szerencsére hazánkban is széles körben, gyakorlatilag minden „de novo” implantáció alkalmával lehetőség van kvadripoláris bal kamrai elektródájú CRT-rendszer választására.

1. ÁBRA. A kardiális reszinkronizációs kezelés lehetséges hatásai a szívelégtelenség progressziójára Steffel et Ruschitzka. Circulation 2014; 130: 87–90. nyomán.



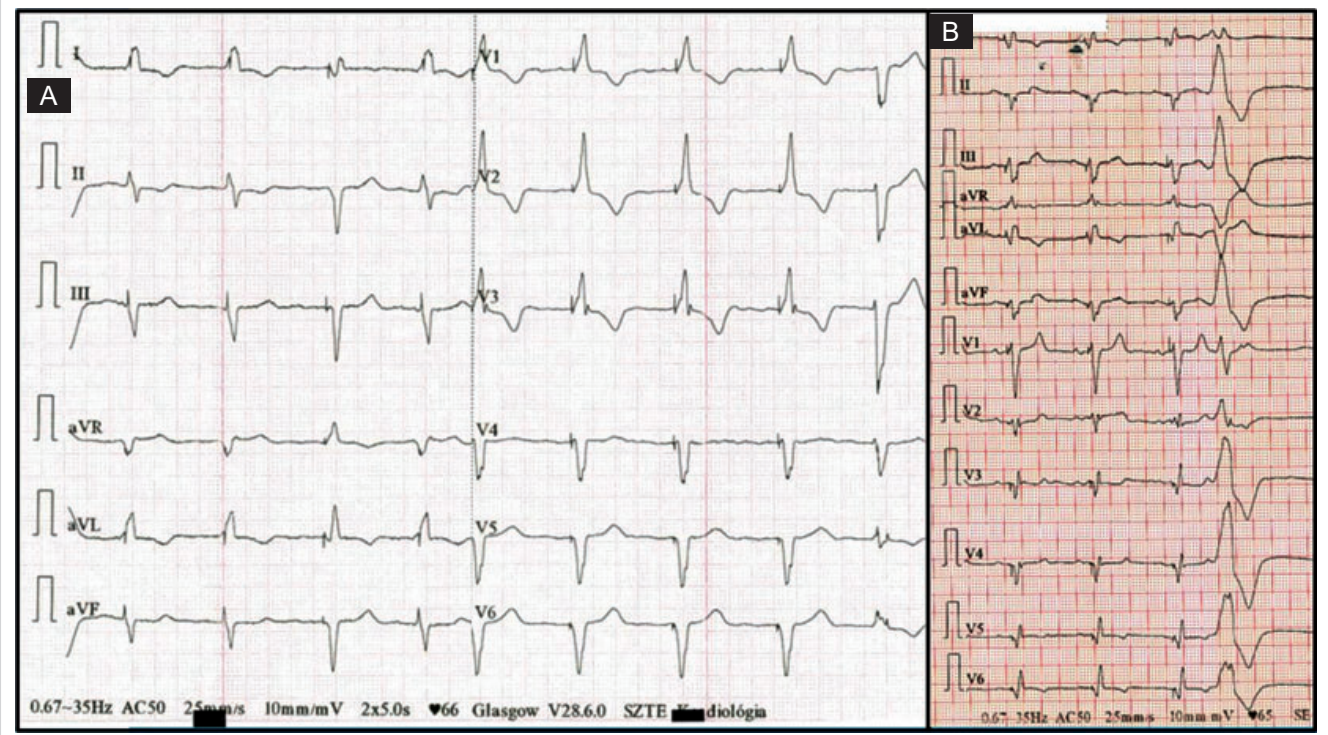
A reszponderitás felmérésének optimális időpontja, előrejelzési lehetőségei

A korábbi publikációk, prospektív vizsgálatok eltérő reszponderitási definíciókat és időablakokat határoztak meg a reszponderitás detektálására, de leggyakrabban echokardiográfiás és funkcionális stádiumban történő javulást vizsgáltak 6 hónappal az implantáció után. Ekkor már a reszponderitás jól vizsgálható és korrelál a későbbi kardiovaszkuláris mortalitással és szívelégtelenség eseményekkel. A bevezető fejezetben leírtak szerint legerősebb prediktív értéke a >1 NYHA-javulásnak vagy $>15\%$ ESV-csökkenésnek, illetve a legalább 5%-os abszolút LVEF-javulásnak van (4, 13).

A reszponderitás előrejelzésében, transthoracalis echokardiográfiával vizsgálva, az apical rocking és septal flash ígéretes paraméterek lehetnek, amelyek biztató előzetes eredményeket mutatnak (14, 15). Ezen jelenségek elsősorban a típusos bal Tawara-szár-blokkos betegeknél láthatóak, a septum és a legkésőbb aktiválódó laterális/posztero-laterális fal aktivációjának időbeli különbségéből adódóan jönnek létre. Ezek a szívtultrahanggal detektálható jelenségek implantáció előtti megléte tehát reszponderitást jelez előre.

A reszponderitás előrejelzésének kérdése azért is összetett, mivel a CRT-implantáció után adott pozitív válasz kialakulása multifaktoriális. A kezdeti klinikai paraméterek közül vannak olyanok, amelyek hatékony prediktorok a későbbi kimenetel szempontjából. Ilyenek az LBBB megléte, a QRS-szélesség, a szívelégtelenség etiológiája és a nem. A MADIT-CRT-vizsgálat egyértelműen igazolta a hosszú távú mortalitás vonatkozásában is, hogy a típusos LBBB-morfológiával rendelkező betegeknél várható a legjobb kimenetel. Emellett a noniszkémiás etiológiájú szívelégtelen betegek és a nők jobban reagálnak, a rendelkezésre álló

2. ÁBRA. Az elégtelen biventrikuláris-ingerlési arányhoz vezető leggyakoribb ritmuszavarok EKG képe: magas kamrafrekvenciájú pitvarfibrilláció (A), gyakori kamrai extrasystolia (B)



adatok alapján gyakoribb ebben a csoportban akár a szuper-reszponderitás is. A műtéti paraméterek közül a fent tárgyaltak (bal kamrai elektródapozíció, a jobb és bal kamrai elektróda közötti késési idő maximalizálása) mellett ki kell emelni az optimális készülék- és gyógyszeres beállítást is.

Egyes új statisztikai metodikák, mint pl. a mesterséges intelligencia, képesek ezen faktorokat szimultán, egyszerre értékelni, emiatt pontosabb predikcióra lehetnek képesek. Ilyen például a SEMMELWEIS CRT Score, a Városmajori Klinikán fejlesztett olyan online elérhető becslési rendszer, amely a széles körű kiindulási klinikai paraméterek együttes megadásával, öt évre előre képes a beteg kimenetelét, összességét megbecsülni (16). Ez a pontrendszer a korábbi vizsgálatokban használt, konvencionális statisztikai módszereken alapuló pontrendszerek mindegyikén túlmutat, pontosabb becslést ad.

A krónikus biventrikuláris ingerlés folyamán az echokardiográfiás remodelling mellett elektromos remodelling is bekövetkezhet, amelynek jele a natív (azaz biventrikuláris stimuláció átmeneti felfüggesztése alatt rögzített) QRS keskenyedése vagy akár az implantáció előtt fennálló szárblokk komplett eltűnése. Egy közelmúltban megjelent metaanalízisben *Pilecky és munkatársai* rámutattak arra, hogy az elektromos remodelling korrelál mind az echokardiográfiás, mind a klinikai válasszal, így a CRT-re adott pozitív válasz korai és egyszerűen felmérhető markerének tekinthető (17).

A biventrikuláris ingerlés maximalizálása

Nonreszponderitáshoz, sőt kedvezőtlenebb kemény klinikai végpontokhoz vezethet minden olyan állapot, amikor nem tudunk folyamatos, magas arányú (~100%) effektív biventrikuláris kamrai (BiV) ingerlést biztosítani (18).

Bár a biventrikuláris ingerlés hiánya vagy időszakos elvesztése a rutin 12 elvezetése EKG változásai alapján már felmerülhet, azt egyértelműen objektívizálni és kvantifikálni készülékkezeléssel lehetséges. Az elégtelen biventrikuláris ingerlési arány két leggyakoribb oka a magas kamra frekvenciájú pitvarfibrilláció, illetve a gyakori kamrai extrasystolia (2. ábra).

Bizonyos esetekben a gyógyszeres kezelés elegendő lehet, itt a szívelégtelenség miatt amúgy is I. osztályú ajánlással szereplő béta-blokkolók feltitrálásnak van kulcsszerepe. Más negatív kronotróp szerek, mint pl. a digitálisok indítása esetében igen körültekintően kell eljárni, a potenciálisan megemelkedő összességű rizikó miatt (19, 20). Az antiaritmiás gyógyszerek legtöbbje kontraindikált súlyos szívelégtelenségben, az amiodaron adását pedig markáns mellékhatási korlátozzák (21). Arra utaló adatokkal viszont már rendelkezünk, hogy sacubitril/valsartanra váltás, a kamrai ritmuszavarok és azon belül az extrasystolák számának csökkenéséhez és így a BiV-ingerlési arány növekedéséhez is vezethet (22).

A CRT-készülékekben elérhetőek különböző programozási algoritmusok (pl. Ventricular sense response/PVC response, Atrial-tracking-recovery/Tracking pre-

ference, Effective CRT-diagnosztika, Conducted-AF response/Effective CRT during AF), amelyek a fent említett ritmuszavarok során próbálják optimalizálni a BiV-ingerlési arányt. Amennyiben elérhetőek az adott modellnél, aktiválásuk mindenképpen megfontolandó a BiV-pace arány javítására, jóllehet kedvező hatásuk kemény klinikai végpontokon nem bizonyított. Bár kézenfekvőnek tűnhet a készülék alapfrekvenciájának megemlése, szívelégtelenség esetén jelentkező magas szívfrekvencia kedvezőtlen prognosztikai szerepe jól ismert (23), így ennek 70/min fölé való programozása nem javasolt.

Amennyiben a fent részletezett, konzervatív módszerekkel nem lehet kielégítő BiV-ingerlési arányt biztosítani, katéterablációra kell irányítani a beteget. Az abláció indikációja az egyes ritmuszavarok esetén az aktuális nemzetközi ajánlásokban jól definiált (1. táblázat):

- Paroxizmális/perzisztens pitvarfibrilláció és HFrEF esetén pitvarfibrilláció abláció (elsősorban pulmonalis vénaizoláció) végzendő (24, 25).
- Permanens pitvarfibrilláció és nem megfelelő (<90-95%) BiV-ingerlési arány esetén AV-csomó-abláció végzendő „pace&ablate” stratégia) (26).
- Az optimális biventrikuláris ingerlési arányt limitáló gyakori kamrai extrasystolia esetén a kamrai góc ablációja végzendő (27).

Mindemellett fontos lehet még a maximális szenzorfrekvencia, illetve a maximális tracking rate ellenőrzése, illetve szükség esetén individuális beállítása, mert fizikailag aktív, CRT-re jól reagálóknál ezek a beállítások jelentősen eltérhetnek egy súlyos, tünetes szívelégtelen, gyakori pitvari aritmiával élő beteghez képest.

Az atrio-ventrikuláris és interventrikuláris vezetési idő optimalizációjának technikái

Amennyiben megfelelő biventrikuláris ingerlési arány ellenére nonreszponderitást tapasztalunk, a készülék

atrioventrikuláris (AV) és interventrikuláris (VV) időzítési beállításainak az optimalizációját, illetve multipoláris bal kamrai ingerlés (MPI) beállítását kísérhetjük meg. Az optimalizációs technikák az alábbi fő csoportokba sorolhatók:

1. Echokardiográfia alapú:
 - a: optimális mitrális beáramlás (legrövidebb AV-ideg még teljes A-hullám mellett, iteratív módszer, Ritter-metódus);
 - b: maximális verőtér fogat (LVOT VTI, dP/dT);
 - c: legkisebb disszinkronia (szöveti Doppler, speckle tracking).
2. Elektrokardiogram alapú: 12 elvezetéses EKG, fúzió optimalizált intervallumok (FOI)
 - a: legkeskenyebb ingerelt QRS.
3. Automata gépi algoritmusok:
 - a: intrakardiális elektrogram (IEGM) alapú: QuickOpt, SyncAV (St Jude Medical-Abbott); SmartDelay (Boston Scientific); AdaptivCRT (Medtronic); AutoAdapt (Biotronik);
 - b: hemodinamikai szenzor (akcelerométer) alapú: SonR (Sorin-MicroPort).

Az echokardiográfia vezérelte AV- és VV-ideg-beállítás személyzet- és időigényes módszer, hosszú időn keresztül széles körben rutinszerűen alkalmazták. Nagy multicentrikus vizsgálatok azonban nem tudták igazolni az előnyét a standard 100-120 ms AV késési beállítással szemben (28, 29). Mivel dominálón az első kamrai aktivációig eltelt idő határozza meg a keringési funkciót fix AV-ideg-vezetés mellett, a VV-ideg változtatása hemodinamikai szempontból indifferensnek tűnik (30). Metaanalízisek (31, 32) a klinikai végpontok tekintetében nem találtak különbséget a standard beállítás és az echo vagy gépi algoritmus vezérelte optimalizáció között. Echokardiográfias végpontok vonatkozásában legfeljebb az ejekciós frakció csekély (MD 2,9%), de szignifikáns javulását sikerült kimutatni az optimalizáció javára.

Az IEGM-alapú automatikus készülék algoritmusok (2. táblázat) többsége szintén nem mutatott előnyt az em-

1. TÁBLÁZAT. Az optimális biventrikuláris ingerlési arányt limitáló ritmuszavarok katéterablációjára vonatkozó nemzetközi ajánlások (Rövidítések: SZE=szívelégtelenség, PF=pitvarfibrilláció, BKEF=bal kamrai ejekciós frakció)

Paroxizmális/perzisztáló pitvarfibrilláció (ESC Atrial fibrillation 2020 (23) & ESC Heart Failure 2021 (24))

A PF katéteres ablációja (elsővonalbeli terápiaként) megfontolandó SZE, csökkent BKEF-fel élő betegeknél, a túlélés javítása és a SZE miatti hospitalizációk csökkentése érdekében.	Ila	B
Ha nyilvánvaló az összefüggés a paroxizmális vagy perzisztáló PF, illetve a SZE tüneteinek gyógyszeres kezelés ellenére is perzisztáló romlása között, akkor megfontolandó katéteres abláció elvégzése a PF prevenciója vagy kezelése érdekében.	Ila	B

Permanens pitvarfibrilláció (ESC Cardiac pacing & CRT 2021) (25)

AV-csomó-abláció megfontolandó, ha PF mellett elégtelen biventrikuláris ingerlési arány (<90-95%) biztosítható.	Ila	B
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	---

Gyakori kamrai extrasystolia (HRS/EHRA expert consensus 2019) (26)

CRT nonreszponderekben, akiknél a nagyon gyakori kamrai extrasystolia gyógyszeres kezelés ellenére korlátozza az optimális biventrikuláris ingerlést, a katéterabláció elvégzése hasznos lehet.	Ila	C-LD
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

pirikus beállításhoz képest (28, 29). A fúzió optimalizált intervallumok (FOI), az AV-idő beállítása során, a szív még egészséges saját AV vezetéséhez (általában a jobb száron) próbálja illeszteni a bal kamrai/biventrikuláris ingerlést. A FOI szignifikánsan keskenyebb QRS-t és nagyobb arányú bal kamrai reverz remodelációt eredményezett egy egycentrumos randomizált vizsgálatban, azonban klinikai végpontok tekintetében nem volt különbség a standard beállításhoz képest (33). A módszer csak sinusritmus, normál közeli AV vezetési idő, bal Tawara-szár-blokk esetén alkalmazható, ráadásul rendszeres manuális utánállítást igényel. A fúzió optimalizált reszinkronizáció automatizált, gépi formáját kínálja az AdaptivCRT-algoritmus, amely emelt arányú ($\geq 50\%$) szinkronizált bal kamrai ingerlés esetén szignifikánsan csökkenti az ösztörtalitás és szívégtelenség miatti hospitalizáció kombinált végpontját, az echo optimalizált kontrollcsoporthoz képest (34). Az algoritmus szignifikáns mortalitáscsökkentő hatását egy való életbeli regiszter is igazolta (35). A fúzió optimalizált reszinkronizáció egy másik változata a SyncAV algoritmus, amely a natív vezetőrendszer és a biventrikuláris ingerlés fúzióját valósítja meg az AV-késés optimalizációja révén (36). Szignifikánsan keskenyebb QRS-szélességet eredményez a standard CRT-beállításhoz képest és egy való életbeli vizsgálatban a szívégtelenség miatti hospitalizáció szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető a módszer javára (37). A hemodinamikai szenzor vezérelte gépi algoritmus (SonR) a pitvari elektródába épített mikroakcelerométer révén érzékeli a szívizomzat vibrációját, amely korrelál a bal kamrai kontraktilitással és dP/dt max-val. Az algoritmus hetente végzi el a beállításokat, nyugalomban és terhelés mellett, a legnagyobb bal kamrai kontraktilitást eredményező kombinációt célozva. A CLEAR-vizsgálatban (38) a SonR algoritmus szignifikánsan javította a kombinált klinikai végpontot (összhalálozás, szívégtelenség miatti hospitalizáció, NYHA-stádium, életminőség) az echo optimalizációhoz képest. A Respond CRT randomizált, kontrollált vizsgálat (39) pedig a szívégtelenség miatti hospitalizáció szempontjából igazolta a rendszer szignifikáns előnyét az echo optimalizációval szemben.

A multipoláris bal kamrai ingerlés kvadripoláris bal kamrai elektródán keresztül növeli a bal kamrai aktivációs pontok számát, lehetőséget teremtve a perisztens mechanikus disszinkronia leküzdésére. *Hu és munkatársai* metaanalízise (40) az MPI szignifikáns előnyét igazolta a standard BiV-ingerléssel szemben mind echokardiográfiás, mind klinikai kimenetel (EF, CRT reszponderitás, szívégtelenség miatti hospitalizáció, összhalálozás) vonatkozásában. Egy újabb metaanalízisben (41) az MPI szignifikáns hemodinamikai és funkcionális állapotbeli javulást eredményezett, azonban az echo paraméterek és egyéb klinikai végpontok terén nem volt érdemi változás.

A különböző CRT optimalizáló eljárások echokardiográfiás és klinikai kimenetelt befolyásoló haszna tehát

2. TÁBLÁZAT. Automatikus gépi CRT optimalizáló algoritmusok (IEGM: intrakardiális elektrogram)

Gyártó	Optimalizáció alapja	AV-idő optimalizáció	VV-idő optimalizáció
Medtronic	IEGM	AdaptiveCRT	AdaptiveCRT
SJM/Abbott	IEGM	QuickOpt, SyncAV	QuickOpt
Biotronik	IEGM	AutoAdapt	AutoAdapt
Boston Scientific	IEGM	SmartDelay	SmartDelay
Sorin/MicroPort	hemodinamikai szenzor (max. endocardialis akceleráció)	SonR	SonR

bizonytalan, konzekvensen nem reprodukálható, illetve korlátozott. Ezért a napi klinikai gyakorlatban az ESC-irányelv (42) standard CRT-beállításhoz képest, az empirikus alapokon nyugvó, szimultán BiV (jobb és bal kamrai) ingerlést javasolja, fix 100-120 ms-os AV időzítési beállítás mellett. Az aktuális bizonyítékok alapján a CRT-vel kezelt betegek rutinszerű optimalizációja nem javasolt. Mindazonáltal, nonreszponder betegek esetén megfontolandó az AV- és VV-idő optimalizációja, illetve az MPI beállítása. Az automatikus gépi algoritmusok közül a fúzió optimalizált reszinkronizáció (AdaptivCRT, SyncAV) és a hemodinamikai szenzor vezérelte optimalizáció (SonR) rendelkezik klinikai kimenetelt befolyásoló evidenciákkal, ezért érdemes lehet ezek korai aktiválása.

A reszponderitás javítása telemedicina alkalmazásával

A szívégtelen, CRT-vel élő betegek távoli monitorozása (remote monitoring, RM) egy hatékony, a jelenleg érvényben lévő ESC-ajánlásban is szereplő módszer (5), amelynek segítségével időben észlelhetjük, ha nem kellően effektív a reszinkronizációs kezelés. A COVID-19-pandémia még inkább rávilágított az orvos-beteg találkozással nem járó távoli ellenőrzések előnyeire (43). Számos, készülék által rögzített paraméter áll rendelkezésünkre, amelyek a gyártótól függően naponta, vagy egyéb időközönként kerülnek küldésre. Ezáltal egyrészt hamar detektálható lesz minden olyan „alert” esemény (pl. ritmuszavar, készülékműködési zavar), amely ronthatja a reszinkronizáció hatékonyságát, illetve korán észlelhetünk olyan trendeket, amelyek arra utalnak, hogy a meglévő beállítás mellett a szívégtelenség progressziója várható. Ismert, hogy a szívégtelenség miatti hospitalizációt megelőzően 3-4 héttel, a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása miatt már észlelhető a szívfrekvencia emelkedése, a frekvenciavariabilitás csökkenése, amely ronthatja az effektív BiV

pacelési arányt, ami a betegség további progressziójához vezet. Az IN-TIME-vizsgálatban (44) a jelentősen lecsökkent BiV pace arány a szívelégtelenség esemény egyik legerősebb prediktorának bizonyult. 10-15 nappal az esemény előtt, a mellkasi impedancia is csökken, amely szintén jelezheti a közelgő dekompenzációs eseményt. Amennyiben a beteg fizikai aktivitása is ehhez társulva drasztikusan lecsökken, az már egy jelentős alarmírózó jel, hisz ilyen esetben 1-2 héten belül várható szívelégtelenség-esemény. A hagyományos ambuláns kontrollvizsgálatok kapcsán nagyon ritka, hogy ezen jeleket időben észlelni tudjuk, és preventív intézkedésekkel, pl. a reszinkronizációs kezelés optimalizálásával vagy gyógyszeres kezelés változtatásával elkerüljük a hospitalizációt.

Összességében elmondható, hogy egyetlen fenn említett paraméter önmagában nem rendelkezik elég statisztikai erővel egy várható esemény predikciójához. A PARTNERS-HF-vizsgálatban (45) használt multiparaméteres adatelemzés viszont független prediktorának bizonyult a szívelégtelenség progressziójához köthető eseményeknek, és a későbbiekben több – köztük hazai kutatócsoportoktól származó – a PARTNERS-HF-vizsgálat kritériumrendszerét finomító tanulmány jelent meg, amely további benefitet mutatott a monitorozott csoportban (46–48).

Bár néhány prospektív, randomizált vizsgálat, illetve metaanalízis nem mutatott egyértelmű a klinikai előnyt az RM-csoportban a túlélés és az ambuláns megjelenések számát tekintve (49), de a már említett IN-TIME-vizsgálat szignifikánsan jobb túlélést igazolt a konvencionális ambuláns vizsgálaton ellenőrzött betegekhez képest (44). A különbséget az okozhatja, hogy míg a korábbi vizsgálatokban heti szintű adattovábbítás történt (pl. MORE-CARE) (49), az IN-TIME esetében napi szinten megtörtént az adattranszmisszió, és a vizsgálat adatai szerint mintegy 60%-os relatív mortalitáscsökkenés volt elérhető az RM-csoportban. Ennek megfelelően a legújabb metaanalízisek (51, 52), amelyek olyan nagy betegszámú vizsgálatokat elemeztek, ahol napi szintű volt az adattovábbítás (TRUST, ECOST, IN-TIME), már szignifikáns előnyt mutattak az RM-csoportban a kompozit végpontok tekintetében.

Alternatív bal kamrai ingerlési lehetőségek

Sikertelen vagy szuboptimális sinus coronarius elektródapozíciók esetén olyan alternatív bal kamrai ingerlési lehetőségek alkalmazása vezethet megfelelő klinikai válaszhoz, mint például a stenttel rögzített CS-elektroda (53), a transseptalis behatolásból végzett endokardiális bal kamrai ingerlés (54), vagy az egyre szélesebb körben alkalmazott ingervezető rendszeri ingerlés (ún. His-köteg ingerlés vagy bal Tawara-szár területi ingerlés).

A His-ingerlést szelektív (kizárólag a vezetési rendszer ingerlésén keresztül) vagy ún. nem szelektív (az ingerlési

helyhez közeli septalis myocardium-terület és a His-köteg együttesen aktiválódik) ingerléssel lehet elérni, ami keskeny QRS-sel jár, így közel fiziológiásan ingerelhető a blokk alatti terület. A kamrák normál elektromos aktivitásának megőrzésével a His-köteg-ingerlés meggátolja a kamrai disszinkronia kialakulását és annak hosszú távú következményeit, így összehasonlítva a jobb kamrai ingerléssel élettanibb ingerlési módot képes biztosítani. Az aktuális irányelvek szerint IIa „B” indikációval, ún. „rescue” stratégiaként a His-köteg-ingerlés alkalmazható jobb kamrai ingerlés helyett, CRT alternatívjaként (azon CRT várományos betegek esetében, akiknél a bal kamrai elektróda sinus coronariusba történő implantációja nem volt kivitelezhető), valamint egyes esetekben, ún. His-optimalizált CRT-kezelésként (5).

A bal Tawara-szár területi ingerlés során az elektróda a His-kötegtől disztálisan, a septum izomzatába mélyen kerül becsavarásra, közel kerülve ezáltal a bal Tawara-szárhoz. A módszer előnye, hogy legtöbbször kiváló elektromos elektróda-paramétereket biztosít, és a His-kötegtől disztálisabb lokalizációjú blokkok esetében is hatásos lehet. A hosszú távú elektródaparaméterekre, illetve az esetleges extrakcióra vonatkozó adatokkal azonban még nem rendelkezünk, így a legújabb irányelvek egyelőre nem fogalmaztak meg ajánlást a bal Tawara-szár területi ingerlést illetően (5).

A natív ingerületvezető rendszeri ingerlés vonatkozásában a rendelkezésre álló klinikai eredmények döntően obszervációs vizsgálatokból származnak, amelyek hasonlóan kedvező eredményeket mutatnak a biventrikuláris ingerlés után látott pozitív válaszkészség, a reverz remodelling kialakulása tekintetében (55), így a későbbiekben megfelelő evidencia birtokában valószínűleg ezek a technikák fontos szerepet fognak játszani.

Sebészi bal kamrai elektródabeültetés

A bal kamrai elektróda sinus coronarius oldalágba való implantálásának másik alternatívája a sebészi epikardiális ingerlés, ahol az epimiokardiális elektródát a szív-sebész minithoracotomia (56–58), torakoszkópia (56, 59) vagy akár robotasszisztált technikával (60) ülteti be. Tekintve, hogy ezen alternatívák a mellkas szükség szerű megnyitása miatt csak szisztémás anesztéziában végezhető, értelemszerűen másodvonalbeli lehetőségek, a helyi érzéstelenítésben végezhető transzvenás technikák sikertelensége után.

Pécsett, egy tízéves periódust felölelve, 57 beteg adatát dolgoztuk fel retrospektíven, akikbe bal kamrai elektródát ültettünk reszinkronizáció céljából bal anterolaterális minithoracotomiás behatolásból (58). A műtét sikerének kulcsa a bal kamrai elektróda megfelelő pozicionálása: a jobb kamrai elektródától a lehető legkésőbb aktiválódó helyre kell beültetni, amit intraoperatív méréssel, epikardiális térképezéssel kell megtalálni. Intézetünkben *Melczer László* dolgozta ki a koncepciót

Hejjes László műtéttechnikai közreműködésével a kétezres évek elején (61). Tapasztalataink szerint a műtét biztonsággal elvégezhető a szívelégtelen betegcsoportban a kevésbé invazív behatolásnak köszönhetően (3. ábra). Összhangban más munkacsoportok eredményeivel (9), a sebészi bal kamrai elektródabeültetés során is a legalább 80-100 ms-os, interventrikuláris késés elérésére kell törekedni a pozicionálás során. Nemzetközi összehasonlításban is kiváló rövid és hosszú távú túlélési és bal kamra funkciók adatokat figyeltünk meg beteganyagunkban (56, 62, 63). Gyakorlatunkban a minithoracotomiás betegek 3-4 napot töltenek a szívsebészeti osztályon mielőtt otthonukba bocsátjuk őket, utánkötésük a posztoperatív harmadik hónaptól a transzvenás módon kezelt betegekével megegyező.

A szerzők reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek multidiszciplináris utánkötésére vonatkozó ajánlása

1. Az ajánlásoknak megfelelő, de egyénre szabott, műtét előtti betegkiválasztás.
2. Az implantáció során lehetőség szerint kvadripoláris rendszerek alkalmazása; laterális, posztero-laterális oldalvénában, a legkésőbb aktiválódó bal kamrai, illetve septális jobb kamrai pozíciók preferálásával.
3. Az első készülékkontroll alkalmával (4-6. hét körül): A funkcionális stádium (NYHA) változásának megítélése; sebellenőrzés; az általános készülék-paraméterek ellenőrzése, a biventrikuláris ingerlési arány dokumentálása, illetve elégtelen biventrikuláris ingerlési arány esetén az ahhoz vezető okok keresése/kezelése, illetve telemetriás utánkötési programba való felvétel mérlegelése.
4. 3 hónappal a beültetés után: A funkcionális stádium (NYHA) és az echokardiográfiás paraméterek (első-sorban LVEF javulás, illetve ESV-csökkenés) alapján a reszponderitás megítélése és dokumentálása; 12 elvezetéses EKG alapján (esetleg kikapcsolt BiV-ingerlés mellett is) a QRS-keskenyedés megítélése és dokumentálása; az általános készülékparaméterek és a BiV-ingerlési arány dokumentálása; a szívelégtelenség gyógyszeres terápiájának további optimalizálása (különös tekintettel a szívelégtelenség bázisszereinek adására, valamint a diuretikus terápia rendszeres felülvizsgálatára, lehetőség szerinti leépítésére); elégtelen biventrikuláris ingerlési arány esetén az ahhoz vezető okok keresése/kezelése, illetve telemetriás utánkötési programba való felvétel mérlegelése; nonreszponderitás de optimális (>95%) BiV-ingerlési arány esetén EKG/echokardiográfiás/készülék alapú AV (esetleg VV) optimalizáció valamint (amennyiben elérhető) a multipoláris ingerlés aktiválásának mérlegelése.
5. 6 hónappal a beültetés után: A 4-es pontban leírtak újraértékelése. Amennyiben minden korrigálható

3. ÁBRA. Intraoperatív felvétel a körülbelül 5-6 cm-es bal anterolaterális minithoracotomiáról, amikor a végleges elektróda becsavarása történik a szív eltartásával. A kép jobb alsó sarkában a kinyitott pacemaker zseb az előemelt generátorral, a jobb kamrai elektródára csatlakoztatva a mérőkészülék kábele, amely lehetővé teszi a két kamrai elektróda közötti elektromos késés pontos mérését



- ok ellenére nonreszponderitás áll fent, a bal kamrai elektróda pozíciójának ellenőrzése, repozíció vagy alternatív reszinkronizációs lehetőségek mérlegelése.
6. További személyes vizitek: optimalizációt igénylő betegeknél legalább 3 havonta, stabil betegek esetén 6 havonta, telemetriásan követett betegnél 12 havonta.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy a közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Kutyifa V. Cardiac Resynchronization Therapy. State of the Art Review For the 25th Anniversary of Cardiac Resynchronization Therapy. *Cardiologia Hungarica* 2019; 49: 81–87. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2019.49.2.81>
2. Steffel J, Ruschitzka F. Superresponse to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2014; 130(1): 87–90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006124>
3. Rickard J, Gold MR, Patel D, et al. Long-term outcomes in nonprogressors to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2023 Feb; 20(2): 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.10.029>
4. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, et al. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010 May 11; 121(18): 1985–91. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910778>
5. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy (published correction appears in *Eur Heart J*. 2022 May 1; 43(17): 1651). *Eur Heart*

- J 2021; 42(35): 3427–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
6. Singh JP, Klein HU, Huang DT, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011; 123(11): 1159–1166. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000646>
7. Kutyifa V, Kosztin A, Klein HU, et al. Left Ventricular Lead Location and Long-Term Outcomes in Cardiac Resynchronization Therapy Patients. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4(11): 1410–1420. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.07.006>
8. Behon A, Schwertner WR, Merkel ED, et al. Lateral left ventricular lead position is superior to posterior position in long-term outcome of patients who underwent cardiac resynchronization therapy. *ESC Heart Fail* 2020 Dec; 7(6): 3374–3382. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13066>
9. Kosztin A, Kutyifa V, Nagy VK, et al. Longer right to left ventricular activation delay at cardiac resynchronization therapy implantation is associated with improved clinical outcome in left bundle branch block patients. *Europace* 2016; 18(4): 550–559. <https://doi.org/10.1093/europace/euv117>
10. Benz AP, Vámos M, Erath JW, et al. ICD lead type and RV lead position in CRT-D recipients. *Clin Res Cardiol* 2018; 107(12): 1122–1130. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1286-3>
11. Vámos M, Szabó B, Nyolczas N, Kiss RG, Duray GZ. Managing phrenic nerve stimulation with quadripolar left ventricular lead. *Card Hung* 2013; 43: 13–14.
12. Erath JW, Benz AP, Hohnloser SH, Vámos M. Clinical outcomes after implantation of quadripolar compared to bipolar left ventricular leads in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2019; 21(10): 1543–1549. <https://doi.org/10.1093/europace/euz196>
13. Boidol J, Średniawa B, Kowalski O, et al. Triple-Site Versus Standard Cardiac Resynchronisation Trial (TRUST CRT) Investigators. Many response criteria are poor predictors of outcomes after cardiac resynchronization therapy: validation using data from the randomized trial. *Europace* 2013 Jun; 15(6): 835–44. <https://doi.org/10.1093/europace/eus390>
14. Gorcsan J 3rd, Lumens J. Rocking and Flashing With RV Pacing: Implications for Resynchronization Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017 Oct; 10(10 Pt A): 1100–1102. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.09.020>
15. Calle S, Kamoen V, De Buyzere M, et al. Classification of Left Bundle Branch Block-Induced Cardiac Remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021 Sep; 14(9): 1691–1702. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.02.019>
16. Tokodi M, Schwertner WR, Kovács A, et al. Machine learning-based mortality prediction of patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the SEMMELWEIS-CRT score. *Eur Heart J* 2020 May 7; 41(18): 1747–1756. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz902>
17. Pilecky D, Duray GZ, Elsner D, et al. Association between electrical and mechanical remodeling after cardiac resynchronization therapy: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart Fail Rev* 2022 Nov; 27(6): 2165–2176. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10234-w>. Epub 2022 Jun 7 PMID: 35670890.
18. 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(9): 1469–1475. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.04.015>
19. Vámos M, Erath JW, Benz AP, et al. Meta-Analysis of Effects of Digoxin on Survival in Patients with Atrial Fibrillation or Heart Failure: An Update. *Am J Cardiol* 2019 Jan 1; 123(1): 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.036>
20. Muk B, Vámos M, Bógyi P, et al. The impact of serum concentration-guided digoxin therapy on mortality of heart failure patients: A long-term follow-up, propensity-matched cohort study. *Clin Cardiol* 2020 Dec; 43(12): 1641–1648. <https://doi.org/10.1002/clc.23500>
21. Vámos M, Hohnloser SH. Amiodarone and Dronedarone: An Update. *Trends in Cardiovasc Med* 2016; 26(7): 597–602. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.03.014>
22. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2019; 108(10): 1074–1082. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01440-y>
23. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9744): 886–894. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61259-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61259-7)
24. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC (published correction appears in *Eur Heart J* 2021 Feb 1; 42(5): 507. (published correction appears in *Eur Heart J* 2021 Feb 1; 42(5): 546–547) (published correction appears in *Eur Heart J* 2021 Oct 21; 42(40): 4194). *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
25. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (published correction appears in *Eur Heart J* 2021 Oct 14;). *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
26. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy (published correction appears in *Eur Heart J*. 2022 May 1; 43(17): 1651). *Eur Heart J* 2021; 42(35): 3427–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
27. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias (published correction appears in *Europace*. 2019 Aug 1; 21(8): 1144) (published correction appears in *J Arrhythm*. 2020 Jan 12; 36(1): 214) (published correction appears in *Europace*. 2020 Mar 1; 22(3): 505). *Europace* 2019; 21(8): 1143–1144. <https://doi.org/10.1093/europace/euz132>
28. Abraham WT, Calo L, Islam N, et al. Randomized controlled trial of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt™ Method (FREEDOM) Trial. *Heart Rhythm* 2010; 7: 2–3.
29. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE et al. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010; 122: 2660–2668. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992552>
30. Sohaib SMA, Kyriacou A, Jones S, et al. Evidence that conflict regarding size of haemodynamic response to interventricular delay optimization of cardiac resynchronization therapy may arise from differences in how atrioventricular delay is kept constant. *Europace* 2015; 17: 1823–1833. <https://doi.org/10.1093/europace/euu374>
31. Auger D, Hoke U, Bax JJ. Effect of atrioventricular and ventriculoventricular delay optimization on clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis. *American Heart Journal* 2013; 166(1): 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.03.021>
32. Kosmala W, Marwick T. Meta-analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *American Journal of Cardiology* 2014 March 15, 113 (6): 988–94. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.006>
33. Trucco E, Tolosana JM, Arbelo E, et al. Improvement of reverse remodeling using electrocardiogram fusion-optimized intervals in cardiac resynchronization therapy: a randomized study. *J Am Coll Cardiol EP* 2018; 4: 181–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.11.020>

34. Birnie D, Lemke B, Aonuma K et al. Clinical outcomes with synchronized left ventricular pacing: Analysis of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1368–1374, <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.07.007>
35. Singh JP, Cha YM, Lunati M, et al. Real-world behavior of CRT pacing using the AdaptivCRT algorithm on patient outcomes: Effect on mortality and atrial fibrillation incidence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020; 31: 825–833, <https://doi.org/10.1111/jce.14376>
36. Braun O, Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. How to maximize QRS narrowing. *Herzschr Elektrophys* 2019 Jun; 30(2): 229–232. <https://doi.org/10.1007/s00399-019-0616-0>
37. Varma N, Hu Y, Connolly AT, et al. Gain in real-world cardiac resynchronization therapy efficacy with SyncAV dynamic optimization: heart failure hospitalizations and costs. *Heart Rhythm* 2021; 18: 1577–1585; <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.05.006>
38. Ritter P, Delnoy PP, Padeletti L et al. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standard methods. *Europace* 2012; 14: 1324–1333. <https://doi.org/10.1093/europace/eus059>
39. Brugada J, Delnoy PP, Brachmann J et al. Contractility sensor-guided optimization of cardiac resynchronization therapy: results from the RESPOND-CRT trial, *European Heart Journal* 2017; 38, 730–738, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw526>
40. Hu F, Zheng L, Ding L, et al. Clinical outcome of left ventricular multipoint pacing versus conventional biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2018 Nov; 23(6): 927–934. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9737-5>
41. Massacesi C, Ceriello L, Maturo F, et al. Cardiac resynchronization therapy with multipoint pacing via quadripolar lead versus traditional biventricular pacing: A systematic review and metaanalysis of clinical studies on hemodynamic, clinical, and prognostic parameters. *Heart Rhythm O2* 2021; 2: 682–690; <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2021.09.012>
42. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy, *European Heart Journal* (2013) 34, 2281–2329. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf150>
43. Ezer P, Gergics M, Szokodi I, Kónyi A. Impact of remote monitoring in heart failure patients with cardiac implantable electronic devices during COVID-19 pandemic: a single center experience. *J Cardiothorac Surg* 2022 Aug 28; 17(1): 213. <https://doi.org/10.1186/s13019-022-01963-y>
44. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al. IN-TIME study group*. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014 Aug 16; 384(9943): 583–590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61176-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61176-4)
45. Whellan DJ, Ousdigian KT, Al-Khatib SM, et al. PARTNERS Study Investigators. Combined heart failure device diagnostics identify patients at higher risk of subsequent heart failure hospitalizations: results from PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010 Apr 27; 55(17): 1803–10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.089>
46. Vamos M, Nyolczas N, Bari Z, Bogyi P, Muk B, Szabo B, Ancsin B, Kiss RG, Duray GZ. Refined heart failure detection algorithm for improved clinical reliability of OptiVol alerts in CRT-D recipients. *Cardiol J* 2018; 25(2): 236–244. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0077>
47. Bogyi P, Vamos M, Bari Z, et al. Association of Remote Monitoring With Survival in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy: Retrospective Observational Study. *J Med Internet Res* 2019 Jul 26; 21(7): e14142. <https://doi.org/10.2196/14142>
48. Ezer P, Farkas N, Szokodi I, Kónyi A. Automatic daily remote monitoring in heart failure patients implanted with a cardiac resynchronization therapy-defibrillator: a single-centre observational pilot study. *Arch Med Sci* 2021 Mar 25; 19(1): 73–85. <https://doi.org/10.5114/aoms/131958>
49. Morgan JM, Kitt S, Gill J, et al. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *Eur Heart J* 2017 Aug 7; 38(30): 2352–2360. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx227>
50. Boriani G, Da Costa A, Quesada A, et al. MORE-CARE Study Investigators. Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of healthcare resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017 Mar; 19(3): 416–425. <https://doi.org/10.1002/ejhf.626>
51. Hajduczuk AG, Muallem SN, Nudy MS, et al. Remote monitoring for heart failure using implantable devices: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2022 Jul; 27(4): 1281–1300. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10150-5> Epub 2021 Sep 24.
52. Kuan PX, Chan WK, Fern Ying DK, et al. Efficacy of telemedicine for the management of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Digit Health* 2022 Sep; 4(9): e676–e691. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(22\)00124-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00124-8)
53. Szilágyi S, Merkely B, Zima E, et al. Minimal invasive coronary sinus lead reposition technique for the treatment of phrenic nerve stimulation. *Europace* 2008 Oct; 10(10): 1157–60. <https://doi.org/10.1093/europace/eun207>
54. Gellér L, Salló Z, Molnár L, et al. Long-term single-centre large volume experience with transseptal endocardial left ventricular lead implantation. *Europace*. 2019; 21(8): 1237–1245. <https://doi.org/10.1093/europace/euz116>
55. Sharma PS, Vijayaraman P, Ellenbogen KA. Permanent His bundle pacing: shaping the future of physiological ventricular pacing. *Nat Rev Cardiol* 2020 Jan; 17(1): 22–36. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0224-z>
56. Caliskan E, Fischer F, Schoenrath F, et al. Epicardial left ventricular leads via minimally invasive technique: a role of steroid eluting leads. *J Cardiothorac Surg* 2017 Nov 8; 12(1): 95. <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0659-4>. PMID: 29117867; PMCID: PMC5678761.
57. Ezelsoy M, Bayram M, Yazici S, Yazicioglu N, Sagbas E. Surgical placement of left ventricular lead for cardiac resynchronization therapy after failure of percutaneous attempt. *Cardiovasc J Afr* 2017; 28: 19–22. <https://doi.org/10.5830/cvja-2016-046>
58. Hejmel L, Németh M, Melczer L, Kónyi A. Cardiac resynchronization therapy with intraoperative epicardial mapping via minithoracotomy: 10 years' experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 2021 Jan; 44(1): 101–109. <https://doi.org/10.1111/pace.14123> Epub 2020 Nov 26.
59. Droghetti A, Bottoli MC, Ragusa M, et al. Minimally invasive thoracoscopic technique for cardiac resynchronization therapy. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2015; 2015. Jun 17. <https://doi.org/10.1093/mmcts/mmv008>
60. Bhatt AG, Steinberg JS. Robotic-Assisted Left Ventricular Lead Placement. *Heart Fail Clin* 2017; 13: 93–103. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2016.07.008>
61. Hejmel L, Melczer L, Goják I, Czuczor Sz, Simor T, Papp L. Completion of biventricular pacemaker system via minithoracotomy – an alternative under pressure (Hungarian) (abstract). *Card Hung* 2006; 36: 315.
62. Foley PW, Muhyaldeen SA, Chalil S, et al. Long-term effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Europace* 2009 Apr; 11(4): 495–501. <https://doi.org/10.1093/europace/eup037>
63. Ailawadi G, Lapar DJ, Swenson BR, et al. Surgically placed left ventricular leads provide similar outcomes to percutaneous leads in patients with failed coronary sinus lead placement. *Heart Rhythm* 2010 May; 7(5): 619–25. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.01.014>