

A kardiális reszinkronizációs kezelésre adott válasz újraértelmezése és a terápiás hatékonyság javításának lehetősége

Szabó Krisztina Mária, Tóth Anna Zsófia,
Borbély Attila, Csanádi Zoltán, Nagy László



Szerzői video-összefoglaló

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Szabó Krisztina Mária, e-mail: szabokrisztina61@yahoo.com

A kardiális reszinkronizációs kezelés (CRT) hatásosságának megítélésére egyetlen általánosan elfogadott kritérium sincs, így a leggyakrabban a CRT-t követő reverz remodelling létrejötte vagy annak elmaradása alapján sorolták a betegeket reszponder vagy nonreszponder kategóriákba. Ezen definíció alapján a betegek közel egyharmada tekinthető nonreszpondernek, amely csoport prognózisa kedvezőtlenebb a reszponderekhez viszonyítva. A legfrissebb ajánlások ezeket a terminológiákat újraértelmezték, megszüntetve ezzel a *CRT-nonreszponder* definíciót. Utóbbi populáció ugyanis heterogén: CRT kezelésre klinikailag stabilizálódó (nonprogresszor), vagy tovább romló (progresszor) állapotú betegeket különíthetünk el. Előbbiek kapcsán a szívelégtelenség előrehaladásának megállítása megfelelő terápiás válaszként értelmezhető, a progresszorok csoportja viszont különösen kedvezőtlen klinikai kimenetelű. A szuboptimális CRT-válasz háttere multifaktoriális, javítása multidiszciplináris megközelítést igényel. Így a CRT kezelés hatékonyságának javítására implantáció előtt a megfelelő betegszelekciót és a gyógyszeres terápia optimalizációját, a beavatkozás során a rendelkezésre álló technikai lehetőségek és újdonságok kihasználását, a beültetés után pedig a programozástechnikai részleteket és eszközoptimalizációt, valamint a társbetegségek megfelelő kezelését kell hangsúlyoznunk.

Kulcsszavak: kardiális reszinkronizációs kezelés (CRT), reszponder, nonreszponder, progresszor, nonprogresszor

Re-interpreting the response to cardiac resynchronization therapy and options for improving therapeutic efficacy

Currently, there is no widely accepted criterion for judging the efficacy of CRT treatment. Patients underwent CRT implantation have most often been classified as either responders or non-responders based on the occurrence or absence of reverse remodelling following CRT. Based on this definition, nearly one-third of patients are considered as non-responders with a less favourable prognosis compared to responders. Recent recommendations have revised the previous terminologies. Accordingly, the CRT non-responder definition have been re-defined as those who deteriorate (progressors) and remain stable for years (non-progressor) after CRT implantation. Considering the progressive nature of HF, non-progression could still represent a response to the device therapy and thereby classifying these patients as non-responders might be misleading. The background of the suboptimal CRT response is multifactorial, requiring a multidisciplinary approach for improving the effectiveness of CRT treatment. Therefore, we care must be taken on the appropriate patient selection and optimisation of the medications prior to implantation, currently available technical options and innovations during the intervention, device optimisation post-implantation, as well as on the management of comorbidities.

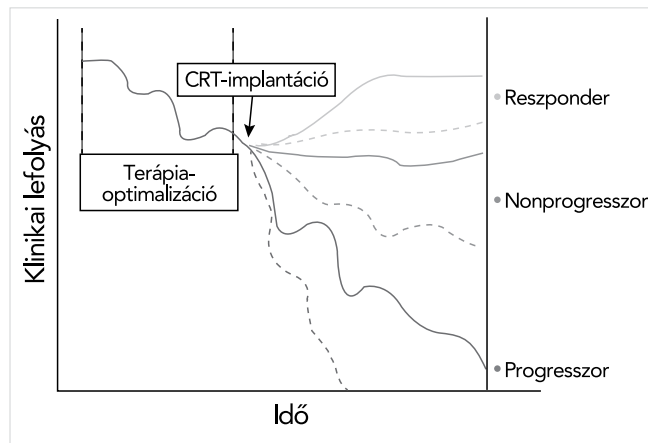
Keywords: cardiac resynchronisation therapy, responder, non-responder, progressor, non-progressor

Bevezetés

A csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval (BK EF) járó szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésének első vonalát az optimális gyógyszeres terápia beállítása jelenti, amely az ACE-gátlók vagy a sacubitril-valsartan (ARNI), a béta-blokkolók, a mineralokortikoidreceptor-antagonisták és az SGLT2-gátlók alkotta „négyes fogat” együttes alkalmazását jelenti minimum 3-6 hónapig. A STRONG-HF-tanulmány adatai alapján ezen kombinációban részesülő betegek prognózisát a szívelégtelenség felismerését követő terápiaintenzifikáció jelentősen javítja: a gyógyszerek együttes bevezetése és dózisuik intenzív feltitrálása csökkenti a 180 napon belüli összhalálást és a szívelégtelenség fellángolása miatti ismételt kórházi kezeléseket (1). Ha az optimális gyógyszeres kezelés ellenére a beteg klinikai állapota és/vagy szívfunkciós paraméterei nem javulnak, a szívelégtelenség eszközös kezelése jön szóba. 130 msec alatti QRS-szélesség esetén intrakardiális defibrillátor (ICD) beültetése jön szóba, míg szélesebb QRS kapcsán a kardiális reszinkronizációs kezelés (CRT) indokolt. A CRT bizonyítottan reverz remodellinget indukál, javítja a betegek életminőségét, a terhelhetőségét, csökkenti az összhalálást, illetve a szívelégtelenséggel kapcsolatos mortalitást és kórházi kezeléseket számát. A betegek körülbelül harmadában azonban a CRT kezelés ellenére sem tapasztalunk javulást az echokardiográfias paraméterekben, a szívelégtelenség klinikai tüneteiben, illetve a betegek hosszú távú prognózisában. Ezen betegeket hagyományosan CRT-nonreszpondernek nevezzük, amely jelenség napjainkban a CRT kezelés Achilles-sarkát jelenti (2–4).

A CRT-reszponderitás hagyományos definíciója és új konszenzusa

A hagyományos értelemben vett nonreszponder betegek aránya elsősorban attól függ, hogy milyen paraméter alapján vizsgáljuk a CRT kezelés hatékonyságát. Ennek oka abban rejlik, hogy a CRT-nonreszponderítésre nincs egységesen elfogadott definíciónk, ugyanis különböző klinikai vizsgálatokban más-más módon határozták meg a CRT kezelésre adott válasz kritériumát (5–8). A tanulmányok egy része a CRT hatékonyságával kapcsolatban az életminőség és a funkcionális kapacitás (Minnesota Szívelégtelenség Kérdőív, NYHA-osztály, 6 perces sétateszt) javulását tekintette reszponderitási kritériumnak, azonban az ezeken a teszteken alapuló kritériumrendszer a tesztek szubjektivitása miatt megkritizálható (9, 10). A vizsgálatok nagy része a CRT kezelés hatékonyságát a BK reverz remodellingjének echokardiográfias paramétereire alapozza. Ezek között a Simpson-módszerrel mért BK EF minimum 5-10%-os javulása, illetve a BK endszisztolés volumenindexének (ESVi) minimum 10-15%-os reduk-



1. ÁBRA. CRT-beültetés indikációja, bradycardiaindikáció nélküli, szívelégtelenségben szenvedő betegeknél (Az Európai Kardiológiai Társaság és az Amerikai Kardiológus Társaság 2021/2023. évi irányelvei)

ciója tekinthető reszponderitási jelnek fél vagy egy év utánkövetési idő után (1). Egyes tanulmányok a szívelégtelenséggel kapcsolatos halálzási, illetve hospitalizációs mutatókat tekintik a CRT-re adott válasz legobjektívebb kritériumának, mások pedig a hosszú távú prognózissal, reverz remodellinggel, illetve életminőséggel és funkcionális kapacitással kapcsolatos mérőszámok kompozitját használják fel a CRT-re adott terápiás válasz megítélésére (12). A Packer-féle klinikai kompozit pontrendszer módosított verzióját használta számos mérföldkőnek számító CRT-tanulmány. A REVERSE-vizsgálat a CRT-beültetést követő fél év múlva a mortalitási/hospitalizációs végpontok, NYHA-osztályozáson alapuló funkcionális kapacitás és az életminőség változásának hármas kompozitja révén „javuló”, „változatlan”, illetve „romló” kategóriákat definiált az ESVi-alapú kritérium mellett (13). Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a reverz remodelling szívultrahangos paramétereit vagy a kompozit pontrendszereket vették alapul, alacsonyabb, míg abban az esetben, amikor a funkcionális stádiumot vizsgálták, magasabb volt a reszponderitási arány.

A REVERSE-tanulmány mérföldkőnek számított abban az értelemben is, hogy a CRT kezelés hatékonyságát nem a hagyományos *reszponder* és *nonreszponder* terminológiákkal jellemezte, hanem a terápiára adott válasz alapján (ESVi és klinikai kompozit pontrendszer) „javuló”, „változatlan”, illetve „romló” betegpopulációkat hozott létre (14). A REVERSE későbbi alvizsgálatában ezeket a betegcsoportokat reszponder, nonprogresszor és progresszor kategóriaként definiálták, a *CRT-nonreszponder* terminológiát elvetették (13). Nonprogresszor betegek azok, akik stabilizálódnak a CRT kezelés után, míg a progresszorok állapota tovább romlik. Ennek megfelelően a nonprogresszorok klinikai prognózisa előnyösebb a progresszorokéhoz képest, hosszú távú adatok viszont hasonlóan előnytelen kimenetelről is beszámoltak (8). A CRT-reszponder populáció sem

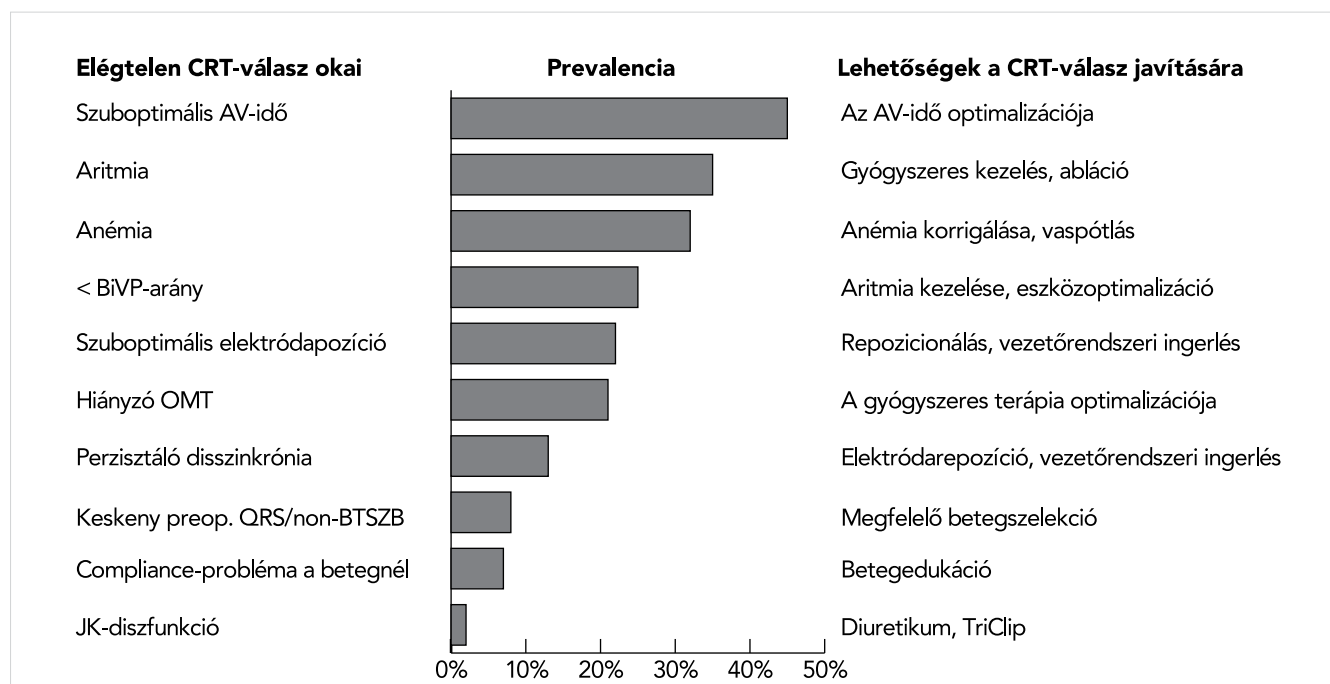
teljesen egységes, csaknem a fiziológiás tartományba javuló BK funkciójú szuperreszponder és ennél kisebb mértékben javuló reszponder betegeket különítették el. Mindezek következtében *Mullens és munkatársai* összefoglaló közleményükben a hagyományos *CRT-reszponder* és *-nonreszponder* definíciók elvetését javasolták. Helyettük az onkológiai gyógyászzal identikusan a CRT betegségmódosító hatását hangsúlyozzák, hiszen a stabilizálódó klinikai állapot a jelentős javulás elmaradásának ellenére terápiás válasznak tekinthető. Így javaslatuk alapján CRT kezelés következtében normalizálódott vagy jelentősen feljavult BK funkcióval jellemezhető teljes remisszió (1), tovább nem romló, stabilizálódó állapottal járó részleges remisszió (2), illetve állapotromlással jellemezhető progresszió (3) jöhet létre (1. ábra) (15).

A CRT kezelést követő elégtelen terápiás hatás javításának lehetőségei

A CRT utáni alacsony terápiás válasz minden bizonyos multifaktoriális: a beültetés előtti, peri- és posztimplantációs tényezőket foglalhat magában (16). Az okok azonosítása és végül az elégtelen terápiás hatás javítása multidiszciplináris megközelítést igényel (2. ábra). A CRT kezelés hatékonyságának javítására rendelkezésre álló lehetőségek magukban foglalják a megfelelő betegszelekciót, a beültetéssel kapcsolatos technikai faktorokat, programozástechnikai részleteket és eszközoptimalizációt, vezetőrendszeri ingerlés által optimalizált CRT-t, a társbetegségek megfelelő kezelését és a gyógyszeres terápia optimalizálását.

A betegek kiválasztása

A jelenlegi szakmai irányelvek szerint a CRT-beültetés javasolt optimális gyógyszeres kezelés mellett is panaszos szívelégtelen betegnek 130 ms feletti QRS-szélesség és 35%-nál alacsonyabb BK EF esetén (1. táblázat). A beültetés előtt tisztázni kell, hogy nincs-e reverzibilis oka a szívelégtelenségnek, például iszkémia, aritmia (tachycardia indukálta cardiomyopathia) vagy primer billentyűbetegség. A rendelkezésre álló ún. real world adatokat tartalmazó obszervációs vizsgálatok alapján a CRT-beültetésen átesett idősebb betegek kimenetele a komorbiditások nagyobb arányú előfordulása miatt kevésbé kedvező, összességük magasabb, döntően a nonkardiovaszkuláris halálozástól eredően. A szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a CRT kezelésre adott válasz megegyezik a fiatalabb betegekben megfigyelttel (17). Az irányelvek arra is rámutatnak, hogy a QRS-morfológia és -szélesség fontos előrejelzője a terápiás válasznak, és hangsúlyozzák a bal Tawara-szár-blokk (BTSZB) jelenlétét, amelyet a Strauss-kritériumok alapján definiálhatunk. A non-BTSZB QRS-morfológia nem egységes, a BTSZB-hez hasonlító intraventrális vezetési zavarra (IVCD) és jobb Tawara-szár-blokkra (JTSZB) osztható. Megjegyzendő, hogy a mérföldkönek számító CRT-vizsgálatok nem használták a QRS-morfológiát bevonási kritériumként, egyetlen nagy, randomizált vizsgálat használta azt az alcsoportok prospektív meghatározására (MADIT-CRT-tanulmány) (18). A nagy vizsgálatok összefoglaló metaanalízise a CRT-válasz hatékonyságát a QRS-morfológia (BTSZB vs. non-BTSZB) és -szélesség (>150 ms vs. <150 ms) függvényében vizsgálta. Valódi BTSZB kapcsán a CRT QRS-szélesség től függetlenül javította



2. ÁBRA. Az elégtelen CRT-válasz okai és annak javítása: a szuboptimális CRT-hatás etiológiája multifaktoriális, kezelése multidiszciplináris megközelítést igényel (16)

1. TÁBLÁZAT. Klinikai lefolyás a CRT-kezelés hatására: az új definíciók alapján klinikailag javuló reszponder, stabilizálódó nonprogresszor és tovább romló progresszor betegcsoportokat különböztetünk meg

Az ajánlás osztálya	Evidencia-szint	Az EKG alapjellemezői
I	A	BTSZB-morfológia, QRS \geq 150 msec
IIa	B	BTSZB-morfológia, QRS 130–149 msec
IIa	B	Nem BTSZB-morfológia, QRS > 150 msec
IIb	B	Nem BTSZB-morfológia, QRS 130–149 sec
III	A	QRS <130 msec

a prognózist, míg a non-BTSZB csoportba tartozó IVCD esetén csak >150 ms QRS-szélesség esetén, míg JTSZB esetén a QRS-időtől függetlenül hatástalannak bizonyult (*Friedmann*). Az alsó „cut-off” érték kapcsán az ECHO-CRT-tanulmány nyilvánvaló evidenciákat szolgáltatott arra, hogy a kezelés az echokardiográfiával validált BK-disszinkronia jelenléte ellenére sem javasolt olyan betegek esetében, akiknél a QRS szélessége <130 ms.

A noninvaszív multimodális képalkotás fontos szerepet játszik a betegszelekcióban a BK EF pontos meghatározása mellett is. A bal kamrai disszinkronia megléte előrejelezheti a CRT-re adott kedvező választ, ugyanakkor a PROSPECT-vizsgálatban a hagyományos diszszinkroniát jelző (M-mód, PW- és szöveti Doppler-alapú) paraméterek egyike sem bizonyult megbízható prediktornak, így ezek alkalmazását az irányelvek nem javasolják (19). Reményeink szerint a 2D és 3D speckle tracking echokardiográfiával mért bal pitvari, BK globális longitudinális, radiális és cirkumferenciális strain paraméterei, valamint a 3D BK-funkció-analízissel nyert szisztolés disszinkroniaindexek a hagyományos paramétereknél nagyobb érzékenységgel jelezhetik előre a CRT-re adott választ, viszont hiányoznak az ezzel kapcsolatos randomizált vizsgálatok (20, 21).

Elektrodapozíciók jelentősége

Több klinikai vizsgálat igazolta, hogy a BK-elektrodákat optimálisan a legkésőbbi kamrai aktivációs helyre kell elhelyezni, utóbbira a sinus coronarius (CS) laterális vagy poszterolaterális ága bizonyult a legjobbnak (22), mivel BTSZB esetén ez a BK legkésőbb aktiválódó része. Az ingerlés optimális helyének megválasztásához kerülni kell az apikális pozíciót, a szegmentumok bazális részeit preferálva. Alternatívaként az elektrodákat a lehető legtávolabb kell elhelyezni egymástól, hogy a szívizom minél nagyobb részét tudjuk ingerelni (23). A közelmúltban megjelent quadripoláris BK-elektrodák randomizált klinikai vizsgálatokban szuperiorinak bizonyultak a bipoláris elektrodákhoz képest,

mivel több ingerlési konfigurációt tesznek lehetővé (24, 25). A BK-elektroda célzott implantációja a legnagyobb Q-LV távolság alapján nem bizonyult hatékonynak (ENHANCE-CRT), viszont a 2D speckle tracking echokardiográfiavezérelt elektroda beültetése javította a klinikai prognózist a hagyományos implantációhoz képest (TARGET- és STARTER-tanulmány). A jobb kamrai (JK) elektroda optimális pozíciója sokáig kérdéses volt. Nagy klinikai vizsgálatok alcsoportelemzése nem mutatott szignifikáns különbséget a szeptális és a csúcsi jobb kamrai ingerlés között a bal kamrai remodelling és a klinikai végpontok tekintetében (26, 27). A SEPTAL-CRT-vizsgálat erősítette meg, hogy a JK elektroda szeptális elhelyezése nem jobb, mint a csúcsi pozícióban (25).

A készülék programozása

A CRT hatékonyságának az alapja minél magasabb biventrikuláris ingerlési (BiVP) arány elérése, ugyanakkor az alsó cut-off érték vitatott. Az ALTITUDE regiszter közel 40 000 CRT-beültetésen átesett beteg prognózist hasonlított össze sinusritmus és pitvarfibrilláció kapcsán 98,5% feletti és alatti BiVP-aránynál. Mindkét alapritmus esetén a 98,5% alatti BiVP-arány a hosszú távú prognózis drámai romlását eredményezte, így minden eszközzel törekedni kell ezen arány növelésére (28). Az alacsony BiVP-ráta leggyakoribb okai között a szuboptimális AV-idő, gyakori kamrai extraszisztolék, illetve pitvari tachyarrhythmiák emelhetők ki, így törekedni kell az AV-idő optimalizálására, a kamrai és szupraventrikuláris ritmuszavarok (pitvarfibrilláció) eliminálására, utóbbi hatástalansága esetén az AV-csomó ablációja is szóba jön (29). A készülék által optimálisnak jelzett BiVP-arány ellenére is előfordulhat ténylegesen alacsony ráta hatástalan BK ingerlés, fúziós, illetve pszeudofúziós ütések következtében, amelyre optimális AV-idő és BiVP-arány ellenére is perzisztáló, hatástalan CRT esetén gondolni kell (30).

Ha a megfelelő BiVP-arány ellenére is korlátozott terápiás hatást tapasztalunk, úgy echokardiográfia vagy a készülék algoritmus segítségével a pitvar-kamrai (AV) és az interventrikuláris (VV) idő optimalizációja is szóba jön. Az ezzel kapcsolatos tanulmányokban közös pont, hogy rövid távon hemodinamikai javulás következett be, hosszú távon viszont nem javították a BK-funkciót és a klinikai kimenetelt, amelyet egy 12 tanulmányt felölelő metaanalízis is megerősített (31). Az AV-idő dinamikus monitorozásán és fúziós ingerlésen alapuló pacemaker-algoritmusok lényege, hogy részben (Sync-AV) vagy teljesen (AutoAdapt és Adaptive CRT) hagyják érvényesülni JK fiziológiás aktiválódását, majd a BK-t ingerelve a fiziológiás JK- és triggerelt BK-aktiváció fúziója jön létre. Ez a QRS-idő jelentős rövidülését, kedvezőbb hemodinamikai hatásokat és klinikai kimenetelt eredményezett a hagyományos szimultán biventrikuláris ingerléshez képest (5, 32), ugyanakkor a legnagyobb randomizált tanulmányban noninferi-

ornak bizonyult a hagyományos CRT-hez viszonyítva (AdaptResponse-vizsgálat). Utóbbi tanulmányban a fúziós algoritmust csak *de novo* CRT-beültetésen átesett betegen vizsgálták, de hatékonysága még nem ismert hagyományos értelemben nonreszpondernek tartott betegekben.

A CRT kezelésre nem, vagy korlátozottan reagáló betegek kapcsán előnyös hemodinamikai hatásokról és a CRT-válasz javulásáról számoltak be olyan ingerlési konfiguráció esetén, mikor a JK-ingerléssel szinkron a BK több pontján történik szimultán ingerlés, amelyet „multi-point pacing”-nek (MPP) neveztek el. Ugyanakkor az MPP-vel kapcsolatos randomizált vizsgálatban nonreszpondernek tekintett betegekben csupán noninferiornak bizonyult a hagyományos CRT-hez képest, és nem javította a kedvező CRT-válasz arányát (25).

A vezetőrendszeri ingerlés helye a CRT-ben

Napjainkban az elektrofiziológia egyik forrongó területe a vezetőrendszeri ingerlés, amelyet egyre inkább alkalmaznak a biventrikuláris ingerléssel történő CRT alternatívájaként. Limitációi miatt a His-köteg ingerlése (HBP) egyre jobban háttérbe szorul a bal Tawara-szár régiójának stimulációval (LBBAP) szemben. Habár hiányoznak a nagy esetszámú, randomizált vizsgálatok, számos evidencia erősíti meg, hogy az LBBAP kifejezetten noninferior a biventrikuláris ingerléshez képest, sőt egyes tanulmányok kedvezőbb hemodinamikai hatásokat, magasabb reszinkronizációs képességet és jobb klinikai kimenetelt értek el vezetőrendszeri ingerléssel (33–35). A reszinkronizáció hatékonyságának javítására irányul a vezetőrendszeri ingerlés által optimalizált CRT, amelynek lényege, hogy a BK epikardiális ingerlése (CS elektróda) mellett szimultán HBP (HOT-CRT) vagy LBBAP (LOT-CRT) is történik (36). A módszer az izolált vezetőrendszeri ingerléshez képest a QRS-idő jelentősebb redukcióját, valamint nagyobb mértékű reverz remodellinget eredményezett (37), valamint a hagyományos biventrikuláris ingerlésnél is hatékonyabbnak tűnik (35, 38). Ha a szívelégtelen beteg QRS-e JTSZB morfológiájú, a hagyományos CRT kezeléssel alacsony terápiás válasz várható, viszont számos tanulmány kedvező tapasztalatokról számolt be a vezetőrendszeri ingerléssel ezen betegpopulációban (39, 40). Hatásos lehet a vezetőrendszeri ingerlés a korábbi terminológia alapján CRT-nonreszpondernek tartott betegpopulációban is, ahol egy friss esettanulmányban LBBAP upgrade jelentős QRS-idő-redukciót, BK-funkció-növekedést és kedvezőbb klinikai kimenetelt eredményezett (38). Ugyanakkor magas jobb kamrai ingerlési ráta tovább növeli a szívelégtelenség és a pitvarfibrilláció előfordulását, így a csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval járó szívelégtelen betegek körében a CRT upgrade elvégzése indokolt a morbiditás és a mortalitás csökkentése céljából, mint ahogy a BUDAPEST CRT Upgrade-vizsgálat is igazolta (41, 42).

Társbetegségek kezelése

A BiVP-arányt csökkentő két, leggyakrabban előforduló ritmuszavar a pitvarfibrilláció és a gyakori kamrai extraszisztolék. Pitvarfibrilláló betegek körében a BiVP-arány növelésére megfelelő frekvenciakontrollal vagy ritmuskontrollal van lehetőség. A gyógyszeres frekvenciakontroll béta-blokkolókkal, digoxinnal, esetleg amiodaronnal érhető el, ezek hatástalansága esetén végső megoldásként az AV-csomó ablációja jön szóba (29). A „ritmuskontroll-stratégia” a sinusritmus helyreállítására és fenntartására irányuló kezelést jelenti az antiaritmiás kezeléssel támogatott elektromos kardioverzió, valamint katéterabláció révén (a pulmonális véna izolációja). A CABANA-vizsgálatban a pulmonális véna izolációja nem csökkentette szignifikánsan a kedvezőtlen kimenetelt a gyógyszeres terápiához képest, viszont a betegek töredéke rendelkezett 35% alatti BK EF-fel (43). Utóbbi betegekkel kapcsolatos alcsoportelemzés viszont alátámasztotta a pitvarfibrilláció-abláció előnyeit a hosszú távú prognózisra nézve. Két nagy, mérföldkőnek tekinthető randomizált klinikai vizsgálat egyaránt megerősítette a pulmonális véna izolációjának hatékonyságát a 35% alatti BK EF-ű betegek körében. A CASTLE AF-tanulmányban az abláció csökkentette az összhalálozás és a szívelégtelenség miatti állapotrosszabbodás arányát a gyógyszeres kezeléshez képest (44). Előrehaladottabb szívelégtelen betegeket vontak be a CASTLE HTX-vizsgálatba, amelyben a pulmonális véna izolációja a gyógyszeres frekvencia- vagy ritmuskontrollhoz képest csökkentette az összmortalitást, valamint a szívtranszplantáció és bal kamrai mechanikus keringéstámogató eszköz (LVAD) beültetésének szükségességét (45).

A gyakori kamrai extraszisztolék vagy a nem tartós kamrai tachycardiák (NSVT) súlyosbíthatják a BK-diszfunkciót, illetve fúziós, pszeudofúziós ütések generálásával vagy anélkül jelentősen csökkenthetik a BiVP-arányt, hozzájárulva ezzel az elégtelen CRT-hatékonysághoz, így ezek ablációja javíthatja a terápiás választ (46).

A funkcionális (szekunder) mitrális és tricuspidalis regurgitáció jelenléte rendkívül gyakori szívelégtelenségben, különösen a CRT-jelölt betegpopulációban. Ha a CRT-beültetés után a regurgitációk súlyossága változatlan marad vagy progrediál, a várható klinikai kimenetel kedvezőtlen (14). Ebben az esetben a mitrális és tricuspidalis regurgitáció transzkatóteres úton történő kezelése (MitraClip és TriClip beültetése) javíthatja a beteg funkcionális állapotát, életminőségét, valamint akár reverz remodelling is lehetséges (47–49).

A szívelégtelenség bázisterápiájának optimalizálása

A szívelégtelenség bázisterápiájának beállítása és ennek hatástalansága a CRT-implantáció alapfeltétele. A gyógyszeres kezelés beállítása mellett fontos továbbá a megfelelő betegedukáció, a rendszeres fizikai aktivitás és a gyógyszereszedéshez való hűség. A korábbi

ajánlásoktól eltérően az aktuális, 2021-ben publikált, szívelégtelenséggel kapcsolatos irányelvben egy paradigmaváltás következett be. Míg korábban a gyógyszeres felitrálás elvét követtük, az aktuális ajánlásban már a négyes fogat együttes adására kell törekednünk, a STRONG-HF-tanulmány adatai alapján a lehető legintenzívebben (1, 2, 50).

A mindennapi gyakorlatban az optimális gyógyszeres kezelés alkalmazási aránya ugyanakkor alacsony, valamint a céldózisok elérése az esetek döntő többségében sem valósul meg. Az európai CHAMP-HF-regiszter jól szemléltette, hogy önmagában a hármas kezelést kapó betegek aránya extrém alacsony (22,1%) és ennél is alacsonyabb (mindössze 1%) azoknak a száma, akik a hármas kezelést teljes dózisban kapták (51). Magyarországi adatok tekintetében a hármas kezelést kapó betegek aránya 70,5%, míg a céldózist elérők száma csupán 1,2%. Az okok között kiemelendő gyógyszeres kezelés mellékhatásai okozta intolerancia (pl. hipotónia), vagy általánosságban a mellékhatásoktól való félelem, vagy akár a nem megfelelő betegcompliance. Ilyen esetben a gyógyszeres kezelés revideálása fontos tényező, az együttműködésének javítása érdekében történő megfelelő betegdukációval karöltve. Kiemelt figyelmet kell fordítani azon betegcsoport gyógyszerelésére, ahol a CRT terápiás választ váltott ki: törekedni kell a fenti gyógyszerek minél korábbi bevezetésére, a céldózisok vagy a beteg által tolerált maximális dózisok alkalmazására. Az ARNI és SGLT2-gátlók mihamarabbi bevezetése ezen kedvezőtlen kimenetelű betegcsoport esetében is javítja az életminőséget, a balkamra-funkciót, valamint a hosszú távú klinikai kimenetelt (11, 52). Továbbá fontos a betegek multidiszciplináris utánköveteése, a szoros kontrollvizsgálatok elvégzése, 4-6 hétnél készülékkontroll, a funkcionális stádium felmérése, 3 hónapnál ultrahangos szívizvizsgálat, ezután stabil betegek esetében 6 havonta, optimalizációt igénylő betegek esetében 3 havonta kontroll indokolt (53).

Összefoglalás

Kedvezőtlen azon szívelégtelen betegek prognózisa, akiknél a CRT kezelés hatástalannak bizonyult. A CRT-hatás definiálására ugyanakkor egyetlen általánosan elfogadott kritérium sincs, így a leggyakrabban a CRT-t követő reverz remodelling létrejötte vagy annak elmaradása alapján sorolták a betegeket responder vagy nonresponder kategóriákba. A legfrissebb ajánlások ezeket a terminológiákat újraértelmezték, megszüntetve ezzel a CRT-nonresponder definíciót. Utóbbi populáció ugyanis nem egységes: CRT kezelésre stabilizálódó (nonprogresszor) vagy tovább romló (progresszor) betegeket különíthetünk el. Az előbbieket kapcsán a szívelégtelenség előrehaladásának megállítására megfelelő terápiás válaszként értelmezhető, a progresszorok viszont különösen kedvezőtlen prognó-

zis csoportot alkotnak. A nem megfelelő CRT-hatás háttere multifaktoriális, javítása multidiszciplináris megközelítést igényel. Ennek kapcsán a CRT-implantációt megelőző megfelelő betegszelekciót, a beültetéssel kapcsolatos technikai tényezőket, a programozástechnikai részleteket és eszközoptimalizációt, a vezetőrendszeri ingerlést, valamint a társbetegségek megfelelő kezelését és a gyógyszeres terápia optimalizálását kell hangsúlyoznunk.

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. Adamo M, Pagnesi M, Mebazaa A, et al. NT-proBNP and high intensity care for acute heart failure: the STRONG-HF trial. *European Heart Journal* Aug 14 2023; 44(31): 2947–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad335>
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J Sep 21 2021; 42(36): 3599–3726*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
3. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Sep 14 2021; 42(35): 3427–3520*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *J Card Fail May 2022; 28(5): 810–830*. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.02.009>
5. Varma N, Hu YJ, Connolly AT, et al. Gain in real-world cardiac resynchronization therapy efficacy with SyncAV dynamic optimization: Heart failure hospitalizations and costs. *Heart Rhythm Sep 2021; 18(9): 1577–1585*. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.05.006>
6. Ruschitzka F. The challenge of non-responders to cardiac resynchronization therapy: lessons learned from oncology. *Heart Rhythm Aug 2012; 9(8 Suppl): S14–7*. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.04.024>
7. Naqvi SY, Jawaid A, Goldenberg I, Kutiyafa V. Non-response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Curr Heart Fail Rep Oct 2018; 15(5): 315–321*. <https://doi.org/10.1007/s11897-018-0407-7>
8. Rickard J, Cheng A, Spragg D, et al. Durability of the survival effect of cardiac resynchronization therapy by level of left ventricular functional improvement: fate of "non-responders". *Heart Rhythm Mar 2014; 11(3): 412–6*. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.11.025>
9. Nakai T, Ikeya Y, Kogawa R, et al. What Are the Expectations for Cardiac Resynchronization Therapy? A Validation of Two Response Definitions. *J Clin Med Feb 2021; 10(3): 514*. <https://doi.org/10.3390/jcm10030514>
10. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JGF. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *European Heart Journal Apr 2005; 26(8): 778–793*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi162>
11. Szabo KM, Toth A, Nagy L, et al. Add-on Sacubitril/Valsartan Therapy Induces Left Ventricular Remodeling in Non-responders to Cardiac Resynchronization Therapy to a Similar Extent as in Heart Failure Patients Without Resynchronization. *Cardiol Ther Mar 2024; 13(1): 149–161*. <https://doi.org/10.1007/s40119-023-00346-1>
12. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New Engl J Med Oct 8 2020; 383(15): 1413–1424*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
13. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation Oct 4 2011; 124(14): 1527–36*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014324>
14. Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med May 1 2014; 370(18): 1694–*

701. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401426>
15. Mullens W, Auricchio A, Martens P, et al. Optimized Implementation of cardiac resynchronization therapy – A call for action for referral and optimization of care (Withdrawal of Vol 23, art no 1324, 2021). *Europace* Jun 2 2023; 25(6): eua035. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab035>
16. Mullens W, Grimm RA, Verga T, et al. Insights From a Cardiac Resynchronization Optimization Clinic as Part of a Heart Failure Disease Management Program. *Journal of the American College of Cardiology* Mar 3 2009; 53(9): 765–773. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.024>
17. Behon A, Merkel ED, Schwertner WR, et al. Cardiac resynchronization therapy in the elderly: systematic review. *Cardiologia Hungarica* 2022; 52: 208–217. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.3.208>
18. 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* Mar 15 2011; 123(10): 1061–72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898>
19. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* May 20 2008; 117(20): 2608–2616. <https://doi.org/10.1161/Circulationaha.107.743120>
20. Bazoukis G, Thomopoulos C, Tse G, Tsioufis K, Nihoyannopoulos P. Global longitudinal strain predicts responders after cardiac resynchronization therapy—a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* May 2022; 27(3): 827–836. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10094-w>
21. Bytçyi I, Bajraktari G, Lindqvist P, Henein MY. Improved Left Atrial Function in CRT Responders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* Feb 2020; 9(2): 298. <https://doi.org/10.3390/jcm9020298>
22. Behon A, Merkel ED, Schwertner WR, 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; 7(6): 3374–3382. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13066>
23. Auricchio A, Klein H, Tockman B, et al. Transvenous biventricular pacing for heart failure: can the obstacles be overcome? *Am J Cardiol* Mar 11 1999; 83(5B): 136D–142D. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)01015-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)01015-7)
24. Ziacchi M, Diemberger I, Corzani A, et al. Cardiac resynchronization therapy: a comparison among left ventricular bipolar, quadripolar and active fixation leads. *Sci Rep-Uk* Sep 5 2018; 8: 13262. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31692-z>
25. Leclercq C, Sadoul N, Mont L, et al. 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* Feb 1 2016; 37(5): 473–83. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv422>
26. 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* Mar 22 2011; 123(11): 1159–66. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000646>
27. Thebault C, Donal E, Meunier C, et al. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. *Eur Heart J* Nov 2012; 33(21): 2662–71. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr505>
28. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm* Sep 2011; 8(9): 1469–1475. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.04.015>
29. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Atrial Fibrillation: The Certify Study. *J Am Coll Cardiol HF* 2013 Dec; 1(6): 500–507. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.06.003>
30. Gillis AM. Optimal Pacing for Right Ventricular and Biventricular Devices Minimizing, Maximizing, and Right Ventricular/Left Ventricular Site Considerations. *Circ-Arrhythmia Elec* Oct 2014; 7(5): 968–U386. <https://doi.org/10.1161/Circep.114.001360>
31. Auger D, Hoke U, Bax JJ, Boersma E, Delgado V. Effect of atrioventricular and ventriculoventricular delay optimization on clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis. *Am Heart J* Jul 2013; 166(1): 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.03.021>
32. Singh JP, Cha YM, Lunati M, et al. Real-world behavior of CRT pacing using the AdaptiveCRT algorithm on patient outcomes: Effect on mortality and atrial fibrillation incidence. *J Cardiovasc Electr* Apr 2020; 31(4): 825–833. <https://doi.org/10.1111/jce.14376>
33. Wang Y, Zhu HJ, Hou XF, et al. Randomized Trial of Left Bundle Branch vs. Biventricular Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American College of Cardiology* Sep 27 2022; 80(13): 1205–1216. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.019>
34. Díaz JC, Sauer WH, Duque M, et al. Left Bundle Branch Area Pacing Versus Biventricular Pacing as Initial Strategy for Cardiac Resynchronization. *Jacc-Clin Electrophys* Aug 2023; 9(8): 1568–1581. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2023.04.015>
35. Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, Gajek J. His-Optimized Cardiac Resynchronization Therapy to Maximize Electrical Resynchronization A Feasibility Study. *Circ-Arrhythmia Elec* Feb 2019; 12(2): e006934. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006934>
36. Jastrzebski M, Moskal P, Huybrechts W, et al. Left bundle branch-optimized cardiac resynchronization therapy (LOT-CRT): Results from an international LBBAP collaborative study group. *Heart Rhythm* Jan 2022; 19(1): 13–21. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.07.057>
37. Vijayaraman P, Pokharel P, Subzposh FA, et al. His-Purkinje Conduction System Pacing Optimized Trial of Cardiac Resynchronization Therapy vs. Biventricular Pacing HOT-CRT Clinical Trial. *Jacc-Clin Electrophys* Dec 2023; 9(12): 2628–2638. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2023.08.003>
38. Chen XY, Li X, Bai YN, et al. Electrical Resynchronization and Clinical Outcomes During Long-Term Follow-Up in Intraventricular Conduction Delay Patients Applied Left Bundle Branch Pacing-Optimized Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ-Arrhythmia Elec* Sep 2023; 16(9): e011761. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.122.011761>
39. 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-Arrhythmia Elec* Sep 2018; 11(9): e006613. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006613>
40. Strocchi M, Gillette K, Neic A, et al. Comparison between conduction system pacing and cardiac resynchronization therapy in right bundle branch block patients. *Front Physiol* Sep 21 2022; 13: 1011566. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1011566>
41. Merkely B, Hatala R, Wranciz JK, et al. Upgrade of right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in heart failure: a randomized trial. *European Heart Journal*. Aug 26 2023; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad591>
42. Merkely B, Gellér L, Zima E, et al. Baseline clinical characteristics of heart failure patients with reduced ejection fraction enrolled in the BUDAPEST-CRT Upgrade trial. *Eur J Heart Fail* Sep 2022; 24(9): 1652–1661. <https://doi.org/10.1002/ehf.2609>
43. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S. Effect of Catheter Ablation vs. Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial (2019; 321: 1275.) *Jama-J Am Med Assoc* Jun 18 2019; 321(23): 2370–2370. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.7682>
44. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *New Engl J Med* Feb 1 2018; 378(5): 417–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>
45. Sohns C, Fox H, Marrouche NF, et al. Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* Oct 12 2023; 389(15): 1380–1389. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306037>
46. Lakkireddy D, Di Biase L, Ryschon K, et al. Radiofrequency ablation of premature ventricular ectopy improves the efficacy of cardiac resynchronization therapy in non-responders. *J Am Coll Cardiol* Oct 16 2012; 60(16): 1531–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.035>
47. 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. *Journal of the American College of Cardiology* Nov 15 2011; 58(21): 2183–2189. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.061>
48. Seifert M, Schau T, Schoepp M, Arya A, Neuss M, Butter C. MitraClip in CRT non-responders with severe mitral regurgitation. *Int J Cardiol* Nov 15 2014; 177(1): 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.045>
49. Stassen J, Galloo X, Hirasawa K, et al. Tricuspid regurgitation after cardiac resynchronization therapy: evolution and prognostic significance. *Europace* Sep 1 2022; 24(8): 1291–1299. <https://doi.org/10.1093/europace/eaac034>
50. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* Aug 2016; 18(8): 891–975. <https://doi.org/10.1002/ehf.592>
51. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* Jul 24 2018; 72(4): 351–366. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.070>
52. Bray JH, Coronelli M, Scott SGC, et al. The effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on outcomes after cardiac resynchronization therapy. *ESC Heart Fail* Apr 22 2024. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14784>
53. Kosztin A, Polgár B, Kónyi A, et al. Interdisciplinary care of patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Cardiol Hungarica* 2023; 54(4): 365–374. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2023.53.4.365>