

# Pitvarfibrilláció-abláció szívelégtelenségben

Tóth Patrik<sup>1</sup>, Komlósi Ferenc<sup>1</sup>, Vámosi Péter<sup>1</sup>, Kazay Ádám<sup>2</sup>, Arnóth Bence<sup>2</sup>,  
Salló Zoltán<sup>1</sup>, Perge Péter<sup>1</sup>, Piros Katalin<sup>1</sup>, Nagy Klaudia Vivien<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Tóth Patrik, Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, 1122 Budapest, Városmajor utca 68.

E-mail: toth.patrik@med.semmelweis-univ.hu

Áttekintő közleményünkben a szívelégtelen betegek körében végzett pitvarfibrilláció-abláció témában rendelkezésre álló evidenciákat és az újabb vizsgálatok eredményeit foglaljuk össze. Az antiaritmiás gyógyszeres kezelés, valamint a katéterabláció közötti különbségeken túl a csökkent és megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelen betegcsoportra vonatkozó eredményeket is tárgyaljuk. A jelenleg érvényben lévő európai pitvarfibrillációs irányelv alapvetően tünetorientáltan közelíti meg a betegség kezelését, azonban a szívelégtelenséggel szövődött esetekben a rendkívül magas halálzási rizikó miatt nagy szükség van a mortalitást is csökkentő terápiás lehetőségekre. A jelenlegi tudásunk alapján a klinikai kimenetel javítására megfontolandó ebben a betegcsoportban az abláció, mint elsővonalbeli terápia, azonban a különböző klinikai vizsgálatok eltérő eredménnyel zárultak. Tekintettel arra, hogy a gyógyszeres terápiának számos limitációja létezik, az ablációs stratégiának kiemelt jelentősége van. Mindazonáltal egyelőre kevés bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy az egyes addicionális ablációs technikák mekkora klinikai haszonnal járnak. Valószínűsítjük, hogy a standardizált terápia helyett a személyre szabott gyógyszeres és eszközös kezelési stratégia javíthatja a szívelégtelen betegek klinikai kimenetelét.

**Kulcsszavak:** pitvarfibrilláció, szívelégtelenség, abláció, ritmuskontroll, frekvenciakontroll, katéterabláció

## Atrial fibrillation ablation in heart failure

This review focuses on the current evidence and clinical trials about catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure. Beyond the differences of antiarrhythmic drug therapy and catheter ablation, we also detailed the existing evidence on atrial fibrillation ablation in heart failure. We also considered the subpopulation with reduced or preserved ejection fraction and outlined some evidence-based decision-making recommendations. The current atrial fibrillation management guideline follows a symptom-based approach, however, due to the high mortality, there is an increasing demand for life-prolonging therapeutic options in cases with concomitant heart failure. Catheter ablation should be considered as a first-line treatment option in this patient population to reduce mortality and hospitalization due to heart failure, however the results of the clinical trials were controversial. Since the antiarrhythmic drug therapy is often ineffective, poorly tolerated or contraindicated in this patient population, pulmonary vein isolation is of paramount importance. However, we lack evidence regarding the efficacy of additional ablation techniques. We believe that instead of standardized care, an individually tailored clinical approach is more beneficial in patients with atrial fibrillation and heart failure.

**Keywords:** atrial fibrillation, heart failure, ablation, rhythm control, rate control, catheter ablation

## Bevezetés

A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakoribb szívritmuszavar, amelynek a prevalenciája 1,5-2% a felnőtt lakosságban. Ennek az epidemiológiai adatnak a jelentőségét tovább növeli, hogy a PF jelentős mortalitási és morbiditási rizikót hordoz számos korcsoportban (1). Külön kiemelendő a bal kamra pumpafunkcióra kifejtett negatív hatása, aminek következményeként szívelégtelenség (SZE) alakulhat ki (2). A csökkent balkamra-funkció hozzájárul a pitvarok strukturális átalakulásához, ami szubsztrátként szolgál a PF megjelenéséhez és fenntartásához (3). A Framingham-vizsgálat eredményei alapján tudjuk, hogy a SZE a PF legjelentősebb rizikófaktora (4). Ezekből következik az a dinamikus kölcsönhatás, miszerint a PF SZE-t okozhat, míg a SZE PF-et (5). Mindehhez feltételezhetően hozzájárulnak a közös rizikófaktorok is, mint a hipertónia, diabétesz, koszorúér-betegség és a billentyűbetegségek. Mindezek együttesen komplex celluláris, extracelluláris, neurohormonális és elektrofiziológiai folyamatokat indítanak el, amelyek ezt a kölcsönhatást kialakítják és fenntartják. A két betegség együttes jelenléte rosszabb túléléssel jár, mint a PF vagy a SZE önmagában (6), ezért az optimális, célzott gyógyszeres, illetve eszközös terápia kiemelt jelentőségű ebben a betegcsoportban. Mivel a legtöbb antiaritmiás szer kontraindikált, nem kellően hatékony vagy rosszul tolerált a SZE-betegek körében, a katéterablációs kezelés a terápia egyik sarokkövét jelenti.

## Patofiziológia

A SZE következtében megnövekedett térfogat és nyomás a pitvarok falának feszülését eredményezi, ami elősegíti a kóros strukturális átalakulást (7). A neurohormonális diszreguláció egy régóta ismert eleme annak a számos patológiai folyamatnak, ami a SZE kialakulásához és progressziójához hozzájárul. Ennek egyik legjelentősebb eleme a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer fokozott aktivitása, ami a pitvari myocardium fibrózisához, strukturális inhomogenitáshoz vezet. A pitvarban így létrejövő eltérő elektromos vezetőképességű régiók a PF kialakulásának alapját képezik (8). Fentiekhez hozzájárul a megnövekedett katekolaminszint is, ami a szívfrekvencia emelkedéséhez vezet. A szimpatikus idegrendszer túlaktiválódása felelős a pitvari akciós potenciálok abnormalitásaiért és a kóros automáciáért, ami ugyancsak felelős lehet a pitvari ritmuszavarok kialakulásáért (9). A szívizomsejtek elektrofiziológiai átalakulását eredményező celluláris patológiai folyamatok szintén típusosak SZE-re (10). Szubcelluláris szinten a kalcium-homeosztázis felborulása jelentősen hozzájárul a PF kialakulásához szívelégtelen betegekben (11).

A hosszú ideje fennálló gyors kamrai ritmus következtében kialakuló balkamra-diszfunkció ismert jelenség

a kardiológiában, amit tachycardiomyopathiának nevezünk (12). Legfőbb jellemzője a balkamra-funkció részleges vagy teljes helyreállása a kiváltó szívritmuszavar kezelését követően. A tachycardiomyopathia leggyakoribb oka a PF.

## Gyógyszeres ritmuskontroll vs. frekvenciakontroll

A PF mortalitásnövelő hatásának fényében a klinikai döntéshozatali folyamat általában a sinusritmus helyreállítását részesíti előnyben, azonban nincsen egyértelmű bizonyíték arra, hogy ennek pozitív hatása lenne a halálzásra. Ennek következtében régóta vita tárgyát képezi a farmakológiai módszerekkel történő ritmus- és frekvenciakontroll kérdése. Számos klinikai vizsgálat indult az optimális stratégia kiválasztásának tisztázása céljából, azonban nem tudtak szignifikáns különbséget kimutatni az egyes stratégiák között (13–15), még a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelen (HFrEF) betegcsoportban sem (16, 17). Ezzel szemben a dán DIAMOND-CHF-vizsgálat arra az eredményre jutott, hogy a sinusritmus helyreállása és annak fenntartása csökkenti az összhalálást, a bármely okból történt, illetve a szívelégtelenség miatti hospitalizációt is (18). Kiemelendő azonban, hogy ebben a vizsgálatban nem amiodaront, hanem dofetilidet alkalmaztak. Az EAST-AFNET 4 klinikai vizsgálat 2021-ben megjelent alcsoport-analízise alapján a korai, a PF diagnózisától számítva 1 éven belül elkezdett ritmuskontroll csökkentette a kardiovaszkuláris halálzás, stroke, akut SZE-esemény vagy akut koronáriszindróma miatti hospitalizációból álló kompozit végpont bekövetkezésének valószínűségét panaszokat okozó szívelégtelen betegekben a standard terápiához viszonyítva (19).

## Katéterabláció – több-e, mint tünetkontroll?

A hosszú távú antiaritmiás gyógyszeres kezelés hátrányai, valamint a klinikai előnyök hiánya következtében a katéteres abláció nyújthat lehetőséget a sinusritmus helyreállításához és hosszabb távú fenntartásához. A jelenleg érvényben lévő 2020-ban megjelent Európai Kardiológus Társaság (ESC) ajánlás alapján paroxizmális PF esetén Ila, perzisztens esetekben, ha nincs major rekurrencia-rizikófaktor, IIb erősségű ajánlás van érvényben a pulmonalis vénaizoláció (PVI), mint elsővonalbeli kezelési lehetőségére vonatkozóan. Amennyiben korábban 1 vagy több antiaritmiás gyógyszeres kezelés hatástalannak bizonyult, a katéterablációra vonatkozó ajánlás I-es szintre emelkedik (20). Napjainkban a pitvarfibrilláció-abláció hatékony és biztonságos eljárás, az újabb és újabb technológiai fejlesztéseknek köszönhetően (21–24). Nemcsak a tünetek csökkenté-

sében, hanem a PF progressziójának mérséklésében is hatékonyabbnak bizonyult a katéterabláció a gyógyszeres terápiához képest (25). A számos rendelkezésre álló eszköz között főként pénzügyi különbségek vannak (26).

A *David Wilber* vezetésével indult ThermoCool AF-vizsgálat olyan 167, paroxizmálisan pitvarfibrilláló, korábban legalább 1 antiaritmiás gyógyszeres kezelésben részesült beteget randomizált 2:1 arányban katéterablációra vagy antiaritmiás gyógyszeres kezelésre, akik a randomizáció előtti 6 hónapon belül legalább 3 PF-epizódot észleltek. A 9 hónapos utánkötési időszak végén az abláción átesett betegek 66%-a volt sinusritmusban, míg a gyógyszeres kezelésben részesült betegekben ez az arány 16% volt (27).

Hasonló betegcsoportban vizsgálták meg a PVI, mint elsővonalbeli kezelés lehetőségét a RAAFT-2 vizsgálói. 127 paroxizmálisan pitvarfibrilláló beteget választottak be, akik korábban semmilyen kezelést nem kaptak PF-re vonatkozóan. Az 1:1 arányú, PVI-re vagy antiaritmiás kezelésre történő randomizációt követően 2 évig követték a betegeket. Az előbbi csoportban 55%-ban, utóbbiban 72%-ban észleltek rekurenciát (28).

A PVI antiaritmiás szerekhez viszonyított kedvezőbb hatásfokát perzisztens pitvarfibrilláló betegcsoportban is megállapították a SARA vizsgálói. A 146 bevont beteg 2:1 arányú randomizációját követően az abláción átesett betegek 70%-a, míg a gyógyszeres kezelésben részesült betegek csupán 44%-a volt PF-rekurrencia-mentes a 12 hónapos utánkötési időszak végén (29).

A felsorolt klinikai vizsgálatok egyik hátránya a relatív alacsony betegszám volt. A 2019-ben megjelent CABANA-vizsgálat 10 ország 126 centrumából 2204 tünetes, paroxizmálisan vagy perzisztensen pitvarfibrilláló beteget vontak be, akik 65 évnél idősebbek voltak vagy legalább 1 stroke rizikófaktorral rendelkeztek 65 éves kor alatt. 1:1 arányban randomizálták a betegeket PVI-re vagy az aktuálisan érvényben lévő ajánlások alapján történő gyógyszeres kezelésre. A primer kompozit végpont elemeit az összmortalitás, a stroke, a súlyos vérzés és a hirtelen szívhalál képezte. A 48 hónapos medián utánkötési idő végén az ablációs ágra randomizált betegek 8%-a, míg a gyógyszeres kezelésben részesült betegek 9,2%-a érte el a primer végpontot. Feltételezhetően a vártnál alacsonyabb eseményszám, valamint a 28%-os terápiakeresztesződés miatt a primer végpont tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A PF-rekurrencia, mint másodlagos végpont azonban szignifikánsan alacsonyabb volt az abláción átesett betegekben (50% vs. 70%) (30).

A kardiológia valamennyi ágában igaz, hogy a SZE, mint progresszív betegség egy teljesen egyedi, patológias környezetet teremt, ami számos más betegség lefolyását és viselkedését is megváltoztatja. Mindezek ellenére valószínűsíthetően ez az a betegcsoport, amelynél a PVI végzése potenciálisan a legnagyobb klinikai haszonnal járhat a mortalitás és a morbiditás

tekintetében is. Amiodaronra refrakter tünetes szívelégtelen betegekben a katéterabláció az egyetlen, és egyben utolsó lehetőség a sinusritmus elérésére és fenntartására. Többek között ezért indult számos multicentrikus, nemzetközi vizsgálat a katéterablációval végzett ritmuskontroll sikerességének és hatásának vizsgálatára a kemény végpontok tekintetében, mind csökkent (HF<sub>r</sub>EF), mind pedig megtartott ejekciós frakciójú (HF<sub>p</sub>EF) szívelégtelen betegekben.

### Pitvarfibrilláció-abláció csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben

Az utóbbi években 5 nagyobb randomizált, kontrollált vizsgálat jelent meg, amelyben a PVI hatásosságát vizsgálták HF<sub>r</sub>EF-betegekben.

*Di Biase és társvizsgálói* az AATAC-vizsgálat keretében 203 tünetes szívelégtelen, ICD/CRT-eszközzel rendelkező, 40% alatti ejekciós frakciójú (EF) beteget vont be, akiket 1:1 arányban randomizáltak katéterablációra vagy amiodaronkezelésre. Primer végpontnak a PF-rekurrenciát tekintették. A 2 éves utánkötés végén az abláción átesett betegek 70%-a volt rekurrenciamentes a 34%-hoz képest, akik amiodaront kaptak. Vizsgálták továbbá a két stratégia nem tervezett hospitalizációra és összmortalitásra gyakorolt hatását is. Előbbire vonatkozóan az abláció 45%-os relatív rizikócsökkenést mutatott az amiodaronkezeléshez képest (31% vs. 57%). A PVI-n átesett betegek 8%-a hunyt el az utánkötési időszakban, míg a gyógyszeres kezelésben részesülők 18%-a, ami szintén szignifikáns különbség volt a két csoport között (31).

2018-ban publikálták a CASTLE-AF-vizsgálat eredményeit. A vizsgálatba olyan tünetes szívelégtelen beteget vontak be, akiknek az EF-jük 35% alatti volt, volt beültetett ICD/CRT-eszközük, valamint a korábban szedett antiaritmiás gyógyszer nem volt elég hatékony, jelentős mellékhatásokat okozott vagy a beteg elutasította annak szedését. A betegeket 1:1 arányban randomizálták katéterablációra (179 beteg) vagy gyógyszeres terápiára (ritmuskontroll vagy frekvenciakontroll) (184 beteg). A primer kompozit végpont az összhálozás és a SZE miatti hospitalizáció volt. A medián 38 hónapos utánkötési időszak végén a primer végpontot szignifikánsan kevesebb beteg érte el az ablációs ágon (28,5%) a gyógyszeres terápiában részesülőkhöz viszonyítva (44,6%), de az összhálozás (13,4% vs. 25%) és a SZE miatti hospitalizáció (20,7% vs. 35,9%) is szignifikánsan alacsonyabb volt az ablációs csoportban. A vizsgálat eredményei alapján 8,3 beteg ablációval történő kezelésére volt szükség ahhoz, hogy 36 hónap elteltével, a primer végponttal szembeni protektív hatás érvényesüljön (32). A CASTLE-AF-vizsgálat eredményei körül élénk szakmai vita alakult ki az utóbbi években. A vizsgálat eredményeit megkérdőjelezők többek között a relatív fiatal, kevés társbetegséggel rendelkező, strukturálisan és

funkcionálisan sem súlyos állapotú betegpopulációt, az alacsony betegszám, az alacsony eseményszám és az utánkövetési időben elvesztett magas betegszám miatt tartják megkérdőjelezhetőnek az eredmények rutin klinikai gyakorlatban történő alkalmazhatóságát. Ezzel a kérdéssel foglalkozik *Noseworthy és munkatársai* által közölt tanulmány, ahol egy Amerikai Egyesült Államokban használt regiszterből gyűjtötték ki 289 831 szívelégtelen pitvarfibrilláló beteg adatát, akik abláción estek át ( $n=7465$ ) vagy gyógyszeres terápiában részesültek ( $n=282\,366$ ). Ezekből a betegek közül mindössze 7,3% volt az, aki megfelelt a CASTLE-AF bevonási kritériumainak, valamint nem teljesítette a kizárási kritériumokat (33). Megállapították azonban, hogy az abláció valóban csökkentette a primer végpont bekövetkezésének valószínűségét, valamint önmagában az össz mortalitást is, viszont a hospitalizációt, a cerebrovaszkuláris események bekövetkezését nem. A CASTLE-AF-vizsgálatba bevont betegek alapvetően alacsonyabb rizikóval rendelkeztek a primer végpont bekövetkezésére vonatkozóan azokhoz képest, akik nem teljesítették a szükséges bevonási kritériumokat. Alcsoportvizsgálattal megállapították, hogy magasabb relatív rizikócsökkenés érhető el azokban a 65 évnél fiatalabb férfiakban, akikben nincs beültetett eszköz és nincs diabéteszük sem. Mindemellett a CASTLE-AF-vizsgálatban megállapított ablációval történő 38%-os relatív primer végpontcsökkenés itt csupán 18% volt (34).

Az egy évvel később publikált AMICA-vizsgálat eredményei meglepő fordulatot hoztak. 140 (hosszú ideje) perzisztens pitvarfibrilláló, tünetes szívelégtelen, csökkent bal kamrai ejekciós frakciójú ( $\leq 35\%$ ) beteget vettek be, akik ICD/CRT-D-eszközt kaptak az első hospitalizáció alkalmával. A korábbiakhoz hasonlóan szintén katéterablációra vagy gyógyszeres terápiára randomizálták a pacienseket 1:1 arányban, majd az abszolút EF változását vizsgálták 1 év elteltével, mint primer végpont. A vizsgálatot azonban idő előtt leállították, mert nem volt képes a korábban megállapított célkitűzést megvalósítani. Ennek magyarázata, hogy a kontrollcsoportban a végpontgyakorosság megegyezett az ablációs csoporttal (35).

Észszerű lehet a két utóbbi vizsgálat összehasonlítása, hiszen a pozitív CASTLE-AF-vizsgálatot követően az AMICA negatív eredménnyel zárult. Egyik magyarázat szerint az AMICA-vizsgálat negatív eredménye a rövid utánkövetési idejére vezethető vissza. A CASTLE-AF-ben az abláció 12 hónapot követően mutatott előnyt a végpontok tekintetében. Valószínűsíthető, hogy 1 évnél hosszabb utánkövetési idő szükséges a SZE-ben szenvedő betegek esetén, hogy az egyes intervenciók hatását vizsgálni tudjuk. Jelentős különbség volt a két vizsgálatba bevont betegek között is. Az AMICA-ba bevont betegek mindannyian perzisztensen pitvarfibrilláltak, azonban a CASTLE-AF-ben ez az arány 70% volt. A betegek kezdeti EF-je 28% volt a CASTLE-AF-ben leírt 33%-hoz képest, továbbá több volt közöttük a CRT-D/

ICD-vel élő beteg (43% vs. 27%), valamint a NYHA III/IV. funkcionális stádiumban lévő beteg is (60% vs. 31%). A korábbi vizsgálatok ellentmondásos eredményei hatására *Packer és munkatársai* elvégezték a CABANA-vizsgálat szubanalízisét szívelégtelen betegek vonatkozásában. A 2204 betegből 778 volt tünetes szívelégtelen ( $>$  NYHA II) és került be ebbe az alvizsgálatba. Az 1:1 arányú randomizációt követően az ablációval kezelt betegekben 36%-os relatív rizikócsökkenést írtak le az összhálozásból, stroke-ból, súlyos vérzésből és hirtelen szívhalálból álló kompozit végpont tekintetében a medián 48,5 hónapos utánkövetés alatt. Eredményeik alapján a katéterabláció jelentős klinikai előnnyel járt a gyógyszeres terápiához képest a túlélés, a PF-rekurrencia és az életminőség tekintetében. Az 571 betegben, ahol a kezdeti EF-érték ismert volt, a betegek 79%-ának megtartott balkamra-funkciója volt, ami egy jelentős különbség a korábbi vizsgálatokhoz képest (36).

A legfrissebb vizsgálat, a RAFT-AF, amelynek az eredményeit másfél hónappal ezelőtt publikálták a *Circulation* folyóiratban, paroxizmális vagy perzisztens pitvarfibrilláló, emelkedett NT-proBNP-szinttel rendelkező, tünetes szívelégtelen betegcsoportban vizsgálta az abláció hatásosságát a gyógyszeres terápiához viszonyítva. A minimum 2 éves utánkövetési időszakot követően az össz mortalitásból és valamennyi SZE-eseményből álló primer kompozit végpont nem mutatott szignifikáns különbséget a 2 csoport között ( $HR=0,71$ ; 95% CI: 0,49–1,03,  $p=0,066$ ) (37).

Mindemellett felmerül a kérdés, hogy az addicionális ablációs vonalak (38), a célzott, nem pulmonalis vénatrigger ablációjával (39), a bal pitvari fülcsé izolációjával (40), a komplex, frakcionált elektrogramok (CFAE) helyén történő ablációval (41) vagy az alacsony feszültségű lokális potenciálok mentén történő szubsztrát-modifikációval (42) jobb eredmények érhetőek-e el szívelégtelen PF-betegekben. Ezekről egyelőre nem áll rendelkezésre randomizált vizsgálati eredmény, illetve a nem szívelégtelen betegekben korábban elvégzett vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak. Elképzelhető, hogy a HFrEF-betegekben egy személyre szabott ablációs stratégiára lesz szükség, ami az aritmogén szubsztrát felismerésén és célzott ablációján alapszik. A felsorolt vizsgálatokban (1. táblázat) az ablációhoz köthető komplikációk gyakorisága 6-9% között mozgott, ami egy elfogadható arány, azonban fontos megjegyezni, hogy ezek a vizsgálatok nagy betegszámú, gyakorlott centrumokban történtek, ezért előfordulhat, hogy kisebb centrumokban magasabb szövődményarányra kell számolnunk.

### Pitvarfibrilláció-abláció megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségben

Az elmúlt időszakban egyre nagyobb teret hódít a HFpEF, mint klinikai kutatási terület a kardiológiában.

**1. TÁBLÁZAT.** Korábban megjelent randomizált klinikai vizsgálatok a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelen betegek pitvarfibrilláció ablációjával kapcsolatban. PF: pitvarfibrilláció; SZE: szívelégtelenség; PVI: pulmonalis vénaizoláció; AV: atrioventrikuláris; NYHA: New York Heart Association funkcionális stádium; TTE: transztorakális echokardiográfia; EF: ejekciós frakció; CRT: kardiális reszinkronizációs terápia; MLWHF: Minnesota Living with Heart Failure pont; ICD: implantálható kardiovertáló defibrillátor; CRT-D: kardiális reszinkronizációs terápia defibrillátor; MRI: mágnesesrezonancia-képpalkotás; KGH: késői gadolíniumhalmozás; NT-proBNP: N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid.

\*A PVI mellett az addicionális ablációk végzése az operáló orvos egyéni döntése alapján engedélyezett volt.

Vizsgálat neve	Megjelenés éve	Bevont betegszám	Bevonási kritériumok	Kezelési ágak	Primer végpont	Utánkövetési idő	Főbb eredmények
PABA-CHF	2008	81	Parox./Perz. PF; NYHA II-III; EF ≤40%	PVI vs. AV cs. abláció + CRT*	Kompozit – EF (TTE)+6 perces járásteszt/MLWHF	6 hónap	PVI: 12% rekurrencia (71% gysz. nélkül); szign. EF/életminőség/funkc. kap. javulás
MacDonald és mtsai	2011	41	Perz. PF; NYHA II-IV; EF <35%	PVI vs. gyógyszeres frekvencia-kontroll*	ΔEF (MRI)	6 hónap	PVI: 50% PF-rekurrencia (50% gysz. nélkül); NEM szign. EF/életminőség/funkc. kap. javulás
ARC-HF	2013	52	Perz. PF; NYHA II-IV; EF ≤35%	PVI vs. gyógyszeres frekvencia-kontroll*	ΔVO <sub>2max</sub>	12 hónap	PVI: 12% PF-rekurrencia (84% gysz. nélkül); szign. VO <sub>2max</sub> /életminőség/NT-proBNP javulás; NEM szign. EF/funkc. kap. javulás
CAMTAF	2014	50	Perz. PF; NYHA II-IV; EF <50%	PVI vs. gyógyszeres frekvencia-kontroll*	ΔEF (TTE)	6 hónap	PVI: 19% PF-rekurrencia (81% gysz. nélkül); szign. EF/funkc. kap./életminőség/NT-proBNP-javulás
AATAC-AF	2016	203	Perz. PF; NYHA II-III; EF ≤40%; ICD/CRT-D	PVI vs. amiodaron*	PF-mentes túlélés	24 hónap	PF-rekurrencia: 30% PVI vs. 66% amiodaron; szign. EF/mortalitás/hospitalizáció/életminőség-javulás
CAMERA-MRI	2017	68	Perz. PF; NYHA II-IV; EF ≤45%; idiopátiás cardiomyopathia	PVI + posterior box vs. gyógyszeres frekvencia-kontroll*	ΔEF (MRI)	6 hónap	PVI: 25% PF-rekurrencia (56% gysz. nélkül); szign. EF-javulás és normalizáció (KGH predikció)
CASTLE-AF	2018	363	Parox./Perz. PF; NYHA II-IV; EF ≤35%; ICD/CRT-D	PVI vs. gyógyszeres frekvencia/ritmuskontroll*	Kompozit – Összmortalitás/SZE miatti hospitalizáció	60 hónap	PVI: 37%, gysz.: 78% rekurrencia-mentesség; szign. EF/összmortalitás+SZE hospitalizáció/összmortalitás/kardiovaszk. mortalitás/SZE hospitalizáció-csökkenés
AMICA	2019	140	Perz./LS-Perz. PF; NYHA II-III; EF ≤ 35%; ICD/CRT-D indikáció	PVI vs. gyógyszeres frekvencia/ritmuskontroll*	ΔEF (TTE)	12 hónap	PF rekurrencia: 26% PVI vs. 50% gysz.; NEM szign. EF/életminőség/funkc. kap./NT-proBNP-javulás
CABANA	2021	778	≥65 év/<65 év + ≥1 stroke rizikófaktor; NYHA II-IV	PVI vs. gyógyszeres frekvencia/ritmuskontroll*	Kompozit - halál/stroke/súlyos vérzés/hirtelen szívhalál	60 (medián: 48,5) hónap	PVI: 43% összmortalitás rizikócsökkenés, 44% rekurrencia rizikócsökkenés; 42% primer végpont rizikócsökkenés; jobb életminőség
RAFT-AF	2022	411	Gyakori parox./Perz. PF; NYHA II-III; emelkedett NT-proBNP	PVI vs. gyógyszeres/eszközös frekvencia kontroll*	Kompozit – összmortalitás/minden SZE esemény	53,7 (medián: 37,4) hónap	PVI: 14% rekurrencia; szign. EF/életminőség/NT-proBNP/funkc. kap. javulás

Eddigi ismereteink alapján ez a speciális betegcsoport a PF-abláció tekintetében is hordoz magában egyediségeket. Egy korábban megjelent publikációban a PF, valamint a HFrEF és HFpEF összefüggéseit vizsgálták. Eredményei alapján a PF a HFpEF-betegek több mint felében fordul elő, továbbá HFpEF-betegekben az újonnan felfedezett PF növelte a mortalitást (HR=1,83; 95% CI: 1,41–2,37; p<0,0001) (4). Egy nemrég megjelent metaanalízis eredményei szerint a PF katéterablációs terápiája HFpEF-betegekben biztonságos, azonban a vizsgált populációba többségében fiatal, enyhe panaszokkal rendelkező betegek tartoztak. A betegek kétharmada tartotta hosszú távon sinusritmusát, 22%-ban fordult elő PF-rekurrencia. A katéterabláción átesett betegekben ritkább volt a PF, valamint az ösztörtalitás is csökkent a noninvazív kezelési módokhoz képest. Ezen metaanalízis eredményeit azonban kellő óvatossággal kell kezelnünk, mivel a résztvevő vizsgálatok egyike sem volt randomizált klinikai vizsgálat, továbbá szignifikáns heterogenitás is kimutatható volt a felhasznált cikkek között (43). Korábbi vizsgálatokban kimutatásra került, hogy a perzisztens PF hosszú távú prediktora a PF-rekurrenciának a HFpEF-betegcsoportban (44). Továbbá a hipertónia, valamint a HFpEF adekvát terápiája kulcsfontosságú kiegészítője az ablációs kezelésnek, mivel így hosszabb távú ritmuszavarmentesség érhető el, ami gátolja a pitvari strukturális remodelláció progresszióját (45).

Összegezve az itt említett, nagyobb randomizált klinikai vizsgálatok alapján a HFrEF-betegcsoportban a sinusritmus visszaállítása és fenntartása tekintetében előnyösebb a katéterabláció az amiodaronhoz képest. A jelenleg érvényben lévő európai irányelv IB-ajánlást fogalmaz meg a katéterablációra vonatkozóan, amennyiben a csökkent balkamra-funkció tachycardiomyopathia következményeként jön létre. Azonban HFrEF-betegekben jelentkező PF esetében az ajánlás a számos ellentmondás következményeként csupán IIaB. Kézzel fogható evidencia hiányában a jelenlegi iránymutatások között nem esik szó a HFpEF-betegcsoportról, azonban a ritmuskontroll, mint elsővonalbeli terápiás modalitás a jelenlegi tudásunk alapján adekvát döntésnek tűnik.

### AV-csomó-abláció – ultimum refugium vagy komoly alternatíva?

Nem szabad elfelejtenünk az AV-csomó-ablációt, mint alternatív frekvenciakontroll-lehetőséget. Az idősebb, HFrEF-populációban, akik tünetes, permanens pitvarfibrillációban szenvednek és a kamrafrekvencia gyógyszeresen nehezen vagy nem kontrollálható, azoknál megfontolandó az AV-csomó-abláció lehetősége. Az APAF-CRT-vizsgálat prognosztikus előnyt mutatott ki azokban, akik AV-csomó-abláción és CRT-készülék-beültetésen estek át a gyógyszeres

**2. TÁBLÁZAT.** Összefoglalás a szívelégtelen pitvarfibrilláló betegek katéterablációs kezelésére vonatkozóan. PF: pitvarfibrilláció; SZE: szívelégtelenség; DCM: dilatatív cardiomyopathia; EF: ejekciós frakció; BP: bal pitvar

Abláció mellett szóló klinikai paraméterek	Abláció ellen szóló klinikai paraméterek
<65 év	>80 év
Kevés komorbiditás	Polimorbid beteg
Korán felfedezett rapid PF/SZE	Ha a PF az előrehaladott SZE következménye
Idiopátiás DCM	Hosszú ideje fennálló PF jó frekvenciakontroll mellett
EF >25%	Iszkémiás/valvuláris DCM
BP átmérő <55 mm	EF <25%
Kevésbé fibrotikus bal pitvar	BP-átmérő >55 mm
Tapasztalt centrum	Jelentősen fibrotikus bal pitvar
	Tapasztalatlan centrum

frekvenciakontrollhoz képest olyan HFrEF-betegekben is, akiknek nem volt széles QRS-komplexusa (46). Az egyes komplikációk és a klinikai válasz limitálja a CRT-beültetés lehetőségét, azonban számos technika ismert ennek a limitációnak az áthidalására (47–50). Kisebb vizsgálatok alapján az elektromos vezető rendszeren keresztül történő ingerlés egy vonzó alternatíva lehet AV-csomó-abláción átesett betegek körében (51), jelenleg is zajlanak a randomizált klinikai vizsgálatok ebben a kérdésben.

### Következtetések

A szívelégtelen, pitvarfibrilláló betegpopulációban limitált eszközeink vannak, hogy hosszú távon is eredményes klinikai és funkcionális javulást tudjunk elérni. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a katéterablációval végzett ritmuskontroll egy biztonságos módszer, amellyel nemcsak a betegek életminőségét tudjuk javítani, hanem a mortalitást és a SZE miatti hospitalizációt is csökkenthetjük. Ezek a beavatkozások elfogadható komplikációs aránnyal végezhetőek el, mind HFrEF, mind HFpEF esetében. A PVI sikeraránya bizonyítottan alacsonyabb SZE esetén, ami nemcsak a kardiológus, hanem a beteg számára is rendkívül fontos adat (52). A szívelégtelen betegek katéterablációs kezelése elsővonalbeli terápiának minősül, azonban a megfelelő beteg kiválasztása továbbra is kulcsfontosságú (2. táblázat). Kérdéses maradt továbbá a pontos ablációs stratégia, valamint az, hogy mennyiben különbözik paroxizmális vagy perzisztens esetekben és előrehaladott szívelégtelenségben a metodológia. A jövőt a személyre szabott ablációs stratégia jelentheti majd, azonban addig szükségünk van további evidenciákra a szubsztrát feltérképezésére és ellátására vonatkozóan, beleértve az addicionális ablációs technikákat. A

SZE-ben szenvedő pitvarfibrilláló betegek pontosabb és strukturáltabb ellátásához egy klinikai faktorokon alapuló rizikóbecslő rendszer kifejlesztése is nagyban hozzájárulna, amellyel meghatározható lenne a várható prognózis és sikerarány, amivel egy további lépést tehetnénk a személyre szabott orvoslás irányába.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelenti, 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. Benjamin EJ, Wolf PA, D RB, Silbershatz H, et al. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death The Framingham Heart Study. 1998. p. 946–52. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.10.946>
2. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial Fibrillation Is Associated With an Increased Risk for Mortality and Heart Failure Progression in Patients With Asymptomatic and Symptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Retrospective Analysis of the SOLVD Trials. 1998. p. 695–703. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00297-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00297-6)
3. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: Epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. Elsevier Inc.; 2003. p. 2–8. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03373-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03373-8)
4. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama* 1994; 271(11): 840–4.
5. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. 2016. p. 484–92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614>
6. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality. The Framingham Heart Study. 2003. p. 2920–5. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E>
7. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, et al. Intra-Atrial Pressure Increases Rate and Organization of Waves Emanating From the Superior Pulmonary Veins During Atrial Fibrillation. 2003. p. 668–71. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000086979.39843.7B>
8. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on the Development of the Atrial Fibrillation Substrate in Dogs With Ventricular Tachypacing-Induced Congestive Heart Failure. 2001. p. 2608–14. <https://doi.org/10.1161/hc4601.099402>
9. Boyden PA, Tilley LP, Albala A, et al. Mechanisms for atrial arrhythmias associated with cardiomyopathy: a study of feline hearts with primary myocardial disease. 1984. p. 1036–47. <https://doi.org/10.1161/01.cir.69.5.1036>
10. Li D, Melnyk P, Feng J, et al. Effects of Experimental Heart Failure on Atrial Cellular and Ionic Electrophysiology. 2000. p. 2631–8. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.22.2631>
11. Yeh Y-H, Wakili R, Qi X-Y, et al. Calcium-Handling Abnormalities Underlying Atrial Arrhythmogenesis and Contractile Dysfunction in Dogs With Congestive Heart Failure. 2008. p. 93–102. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.754788>
12. Gopinathannair R, Sullivan RM, Olshansky B. Tachycardia-Mediated Cardiomyopathy: Recognition and Management. 2009. p. 257–64. <https://doi.org/10.1007/s11897-009-0035-3>
13. Hohnloser, Kuck, Lillenthal et al. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation

(PIAF): a randomised trial. 2000. p. 1789–94. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03230-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03230-x)

14. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347(23): 1834–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021375>
15. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347(23): 1825–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021328>
16. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure. 2008. p. 2667–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708789>
17. Talajic M, Khairy P, Levesque S, et al. Maintenance of Sinus Rhythm and Survival in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation. *Elsevier USA*; 2010. p. 1796–802. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.023>
18. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, et al. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation/flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation* 2001; 104(3): 292–296. <https://doi.org/10.1161/01.cir.104.3.292>
19. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, et al. Early Rhythm Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation* 2021; 144(11): 845–858. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323>
20. 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. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
21. Szegedi N, Salló Z, Perge P, et al. The role of local impedance drop in the acute lesion efficacy during pulmonary vein isolation performed with a new contact force sensing catheter-A pilot study. *PLoS One* 2021; 16(9): e0257050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257050>
22. Szegedi N, Széplaki G, Herczeg S, et al. Repeat procedure is a new independent predictor of complications of atrial fibrillation ablation. 2019. p. 732–7. <https://doi.org/10.1093/europace/euy326>
23. Szegedi N, Vecsey-Nagy M, Simon J, et al. Orientation of the right superior pulmonary vein affects outcome after pulmonary vein isolation. 2022. p. 515–23. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab041>
24. Szegedi N, Simon J, Szilveszter B, et al. Abutting Left Atrial Appendage and Left Superior Pulmonary Vein Predicts Recurrence of Atrial Fibrillation After Point-by-Point Pulmonary Vein Isolation. *Frontiers Media SA*; 2022. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.708298>
25. Kuck K-H, Lebedev DS, Mikhaylov EN, et al. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). 2021. p. 362–9a. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa298>
26. Chun KRJ, Brugada J, Elvan A, et al. The Impact of Cryoballoon Versus Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation on Healthcare Utilization and Costs: An Economic Analysis From the FIRE AND ICE Trial. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(8). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006043>
27. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation A Randomized Controlled Trial. 2010. p. 333–40. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.2029>
28. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2) A Randomized Trial. 2014. p. 692–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.467>
29. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, et al. Catheter abla-

- tion vs. antiarrhythmic drugtreatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). 2014. p. 501–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh457>
- 30.** Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation The CABANA Randomized Clinical Trial. 2019. p. 1261–74. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0693>
- 31.** Di Biase, Santangeli, Trivedi, Lakkireddy, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. 2016. p. 1637–44. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406>
- 32.** Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 378(5): 417–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>
- 33.** Packer M, Kowey PR. Building Castles in the Sky: Catheter Ablation in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure. 2018. p. 751–3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034583>
- 34.** Noseworthy PA, Van Houten HK, Gersh BJ, et al. Generalizability of the CASTLE-AF trial: Catheter ablation for patients with atrial fibrillation and heart failure in routine practice. *Elsevier B.V.*; 2020. p. 1057–65. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.02.030>
- 35.** Kuck K-H, Merkely B, Zahn R, Arentz T, et al. Catheter Ablation Versus Best Medical Therapy in Patients With Persistent Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure: The Randomized AMICA Trial. 2019. p. e007731. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007731>
- 36.** Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. *Circulation* 2021; 137:77–90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991>
- 37.** Parkash R, Wells GA, Rouleau J, et al. Randomized Ablation-Based Rhythm-Control versus Rate-Control Trial in Patients with Heart Failure and Atrial Fibrillation: Results from the RAFT-AF Trial. *Circulation* <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057095>
- 38.** Verma A, Jiang C-y, Betts TR, et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. 2015. p. 1812–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408288>
- 39.** Zhao Y, Di Biase L, Trivedi C, et al. Importance of non-pulmonary vein triggers ablation to achieve long-term freedom from paroxysmal atrial fibrillation in patients with low ejection fraction. *Elsevier*; 2016. p. 141–9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.08.029>
- 40.** Biase LD, David Burkhardt J, Mohanty P, et al. Left Atrial Appendage Isolation in Patients With Longstanding Persistent AF Undergoing Catheter Ablation BELIEF Trial. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.770>
- 41.** Jones DG, Halder SK, Jarman JWE, et al. Impact of Stepwise Ablation on the Biatrial Substrate in Patients With Persistent Atrial Fibrillation and Heart Failure. 2013. p. 761–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000390>
- 42.** Kircher S, Arya A, Altmann D, et al. Individually tailored vs. standardized substrate modification during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: a randomized study. 2018. p. 1766–75. <https://doi.org/10.1093/europace/eux310>
- 43.** Androulakis E, Sohrabi C, Briasoulis A, Bakogiannis C, Saberwal B, Siasos G, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022; 11(2). <https://doi.org/10.3390/jcm11020288>
- 44.** Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, et al. Efficacy, safety, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. 2013. p. 1857–65. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.020>
- 45.** Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation The ARREST-AF Cohort Study. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.028>
- 46.** Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. 2018. p. 3999–4008. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy555>
- 47.** Morgan JM, Biffi M, Gellér L, et al. ALternate Site Cardiac ResYNchronization (ALSYN): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. 2016. p. 2118–27. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv723>
- 48.** Mihalcz A, Kassai I, Geller L, Szili-Török T. Alternative Techniques for Left Ventricular Pacing in Cardiac Resynchronization Therapy. 2014. p. 255–61. <https://doi.org/10.1111/pace.12320>
- 49.** Szilágyi S, Merkely B, Roka A, et al. Stabilization of the Coronary Sinus Electrode Position with Coronary Stent Implantation to Prevent and Treat Dislocation. 2007. p. 303–7. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00722.x>
- 50.** Gellér L, Szilágyi S, Zima E, et al. Long-term experience with coronary sinus side branch stenting to stabilize left ventricular electrode position. 2011. p. 845–50. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.01.016>
- 51.** Huang W, Su L, Wu S, et al. Benefits of Permanent His Bundle Pacing Combined With Atrioventricular Node Ablation in Atrial Fibrillation Patients With Heart Failure With Both Preserved and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. 2017. p. e:005309. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005309>
- 52.** Cha Y-M, Wokhlu A, Asirvatham SJ, et al. Success of Ablation for Atrial Fibrillation in Isolated Left Ventricular Diastolic Dysfunction A Comparison to Systolic Dysfunction and Normal Ventricular Function. 2011. p. 724–32. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.960690>