

# A sacubitril/valsartan (ARNI) javítja a szívtranszplantáció előtt álló betegek kis- és nagyvérköri hemodinamikai paramétereit

Ráduly Arnold Péter<sup>1,2</sup>, Edward Saman Kothalawala<sup>2</sup>, Pólik Zsófia<sup>2</sup>, Balogh László<sup>1</sup>, Majoros Zsuzsanna<sup>3</sup>, Győry Ferenc<sup>1</sup>, Fülöp László<sup>1</sup>, Kovács Máté Balázs<sup>1</sup>, Nagy László<sup>1</sup>, Bódi Beáta<sup>2</sup>, Juhászné Misánszki Hajnalka<sup>1</sup>, Csanádi Zoltán<sup>1</sup>, Papp Zoltán<sup>2</sup>, Muk Balázs<sup>4</sup>, Borbély Attila<sup>1,2</sup>



Szerzői video-összefoglaló

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika, Debrecen

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

<sup>3</sup>Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Kardiológiai Osztály, Budapest

<sup>4</sup>Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Felnőtt Kardiológiai Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Ráduly Arnold Péter, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika, 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: [raduly.arnold@med.unideb.hu](mailto:raduly.arnold@med.unideb.hu)

**Háttér/célkitűzések:** A szívtranszplantáció (HTX) az előrehaladott szívelégtelenség (AdHF) végső, definitív kezelési lehetősége. Az angiotenzinreceptor-neprilizin inhibitor (ARNI) a hagyományos szerekhez (ACE-gátlók, ARB-k) képest – amelyek a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszeren (RAAS) hatnak – szignifikánsan csökkenti a szívelégtelenség miatti hospitalizációt és a mortalitást. Ugyanakkor az ARNI-k hemodinamikai hatásairól AdHF-ben szenvedő betegek körében korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. Jelen vizsgálatunk célja az volt, hogy tanulmányozzuk a HTX-re váró AdHF-betegek szívelégtelenség szempontjából releváns echokardiográfiás, laboratóriumi és invazív hemodinamikai paramétereit ARNI-kezelésre való áttérés előtt és után.

**Módszerek:** Retrospektív elemzésünk során vizsgáltuk a betegek klinikai jellemzőit, a sérumban az NT-proBNP szintjét, vesefunkciós adatokat, rendelkezésre álló hemodinamikai paramétereket, valamint az alkalmazott gyógyszeres és eszközös terápiát. A vizsgálatba 13 beteget (3 nő, 10 férfi; átlagéletkor: 56,4±9 év; etiológia: 53,8% nem iszkémiás cardiomyopathia, 46,2% iszkémiás cardiomyopathia) vontunk be, akik 2018 és 2021 között HTX-várólistán szerepeltek, és ACEI/ARB terápiáról ARNI-ra való váltás történt.

**Eredmények:** Az ARNI-kezelésre való áttérés után szignifikáns javulás mutatkozott a bal kamrai ejekciós frakcióban (BKEF: 27,27±1,04% vs. 23,65±1,02%; p=0,03), a perctérfogatban (CO: 4,90±0,35 l/perc vs. 3,83±0,24 l/perc; p=0,013), valamint a pulzustérfogatban (SV: 70,9±5,9 ml vs. 55,5±4,12 ml; p=0,013). Emellett szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a szisztémás vaszkuláris rezisztenciában (SVR: 1188±79,8 vs. 1600±100 dyn×s×cm<sup>-5</sup>; p=0,004), valamint a pulmonális vaszkuláris rezisztenciában (PVR: 232,5±34,8 vs. 278,9±31,7 dyn×s×cm<sup>-5</sup>; p=0,04). Ezzel szemben a centrális vénás nyomás (CVP), a pulmonális artériás szisztolés és diasztolés nyomás (PAPs és PAPd), a pulmonális kapilláris éknyomás (PCWP), valamint az NT-proBNP-szintek nem mutattak szignifikáns változást.

**Következtetés:** Az ARNI-kezelés korai bevezetése kedvező hatást fejt ki az invazív módon mért hemodinamikai paraméterekre AdHF-ben szenvedő betegekben, ezáltal hozzájárulhat ezen igen sérülékeny betegcsoport stabilizálásához és állapotuk javításához.

**Kulcsszavak:** előrehaladott szívelégtelenség, jobbszívfél-katéterezés, szívtranszplantáció, szekunder pulmonális hipertónia, sacubitril/valsartan

## Sacubitril/valsartan improves hemodynamic parameters of pulmonary and systemic circulation in patients awaiting heart transplantation

**Background/objectives:** Heart transplantation (HTX) is the definitive treatment for advanced heart failure (AdHF). Angiotensin receptor neprilysin inhibitors (ARNIs) have been shown to significantly reduce heart failure (HF) hospitalizations and mortality compared to conventional agents (ACE inhibitors and ARBs), which act on the renin-angiotensin-aldosterone system. However, limited data are available on the hemodynamic (HD) effects of ARNI in patients with AdHF. Therefore the aim of the present study was to evaluate the echocardiographic, laboratory, and HD parameters relevant to HF before and after switching to ARNI in patients awaiting HTX.

**Methods:** We performed a retrospective analysis using available data on HD parameters, NT-proBNP levels, kidney function, heart failure therapy, and comorbidities. The study included 13 patients (3 women, 10 men, mean age 56.4±9 years, etiology: 53.8% non-ishaemic cardiomyopathy, 46.2% ischemic cardiomyopathy) who were awaiting HTX and transitioned to ARNI therapy between 2018 and 2021.

**Results:** After switching to ARNI, there were significant improvements in left ventricular ejection fraction (LVEF: 27.27±1.04% vs. 23.65±1.02%; p=0.03), cardiac output (CO: 4.90±0.35 L/min vs. 3.83±0.24 L/min; P=0.013), and stroke volume (SV: 70.9±5.9 mL vs. 55.5±4.12 mL; P=0.013). There were also significant reductions in systemic vascular resistance (SVR: 1188±79.8 vs. 1600±100 DS/cm<sup>5</sup>; P=0.004) and pulmonary vascular resistance (PVR: 232.5±34.8 vs. 278.9±31.7 DS/cm<sup>5</sup>; P=0.04). However, central venous pressure (CVP), pulmonary arterial systolic and diastolic pressures (PAPs and PAPd), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), and NT-proBNP levels did not show significant changes.

**Conclusion:** Early transition to ARNI therapy shows beneficial effects on invasively measured hemodynamic parameters in patients with AdHF, potentially aiding in the stabilization and improvement of this vulnerable patient population.

**Keywords:** advanced heart failure; right heart catheterization; heart transplantation; secondary pulmonary hypertension; sacubitril/valsartan

## Háttér

A csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (HFrEF) a fejlett társadalmak egyik leggyakoribb kardiovaszkuláris kórképe. Ennek háttérében a kardiovaszkuláris rizikófaktorok számának növekedése, a várható élettartam meghosszabbodása, a miokardiális infarktuson átesett betegek túlélésének javulása, valamint maga a szívelégtelenség egyre hatékonyabb kezelése áll (1, 2).

A jelenlegi nemzetközi irányelvek alapján a HFrEF-ben szenvedő tünetes betegek kezelésének alapját a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) gátlása (angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók [ACEI] vagy angiotenzinreceptor-neprilizin inhibitor [ARNI], intolerancia esetén angiotenzin II receptor blokkolók [ARB]), a béta-blokkoló, a mineralokortikoidreceptor-antagonisták (MRA), valamint a nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátlók (SGLT2-gátlók) képezik, függetlenül a diabétesz fennállásától (3, 4).

Az ARNI számos előnnyel rendelkezik az ACEI-hez képest a szívelégtelenség kezelésében. A PARADIGM-HF-vizsgálat igazolta, hogy az ARNI hatékonyabban csökkenti a mortalitást és a szívelégtelenség miatti hospitalizációk számát, mint az ACEI. Az ARNI-kezelés a szívelégtelenség súlyosságát jelző NT-proBNP szintjét is nagyobb mértékben csökkenti, javítja a hemodina-

mikai paramétereiket, mérsékli az utóterhelést, fokozza a natriuresist, és csökkenti a szisztémás vaszkuláris rezisztenciát (5, 6). Emellett az ARNI-val kezelt betegek funkcionális állapota (NYHA-osztály) és életminősége is szignifikánsan javul az ACEI-hez képest, így az ARNI napjainkban a HFrEF kezelésében elsőként választandó szernek tekintendő (4, 7, 8).

A gyógyszeres és eszközös terápiák fejlődésének köszönhetően az elmúlt években jelentősen javult a szívelégtelenségben szenvedő betegek túlélése (9). Mindazonáltal, a maximálisan tolerálható betegségmódosító kezelés ellenére sok esetben fokozatos pumpafunkció-romlás figyelhető meg, és a betegek jelentős része előrehaladott szívelégtelenség (AdHF) stádiumába jut, amelyet súlyos tünetek, gyakori dekompenzációk és rossz prognózis jellemez (10–12). Az arra alkalmas betegek körében a szívtranszplantáció (HTX) továbbra is az egyetlen definitív, hosszú távú túlélést biztosító terápia lehetőség.

Ugyanakkor korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az ARNI-kezelés után AdHF-ben szenvedő betegekben bekövetkező hemodinamikai változásokról (13). Ezért jelen vizsgálatunk célja az ARNI hatásának tanulmányozása az invazív hemodinamikai paraméterekre szívtranszplantációra váró, AdHF-ben szenvedő betegek körében.

## Módszerek

### Vizsgálati populáció és mért paraméterek

Retrospektív elemzést végeztünk olyan AdHF-ben szenvedő betegeknél, akik HTX-kivizsgáláson estek át, vagy már aktív HTX-várólistán voltak, és akiknél 2017 és 2021 között az ACEI- vagy ARB-kezelést ARNI-ra cserélték. Az adatok gyűjtése a Debreceni Egyetem Kardiológiai és Szívsebészeti Klinikáján, valamint a budapesti Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház Kardiológiai Osztályán történt (DE RKEB/IKEB: 6808-2024).

A vizsgálat során elemeztük a gyógyszeres és esz-közös kezeléseket, a társbetegségeket, a releváns laboratóriumi paramétereket és a rizikófaktorokat. Az ARNI-kezelés hatékonyságának megítélésére összehasonlítottuk a bal kamrai ejekciós frakció (BKEF) és a szérum-NT-proBNP-szintek változását. Több mint 100 beteg dokumentációjának áttekintése után a vizsgálatba 13 beteget sikerült bevonni, akiknél ACEI- vagy ARB-kezelésről történő áttérés során a Swan–Ganz-(SG-) katéterezés mind az áttérés előtt, mind azután megtörtént.

### Jobbszívfél-katéterezés

A jobb szívfél hemodinamikai vizsgálatát ultrahangvezérelt vénapunkcióval, a vena jugularis interna megszurásával végeztük, helyi érzéstelenítés (1%-os lidokain) és steril körülmények biztosítása mellett. A beavatkozás során folyamatos, multiparametrikus intenzív monitorozás történt, amely magában foglalta a nem invazív vérnyomásmérést, az oxigénszaturáció-monitorozást és az elektrokardiográfiás megfigyelést. A katétert egy 8F introducer hüvelyen keresztül vezettük fel, ezután mértük a centrális vénás nyomást (CVP) és a jobb pitvari nyomást, majd a tricuspidalis billentyűn történő áthaladás után a jobb kamrai nyomásokat. Ezután meghatároztuk a pulmonális artériás szisztolés és diasztolés nyomásokat, valamint a kilégzés végén rögzítettük a pulmonális kapilláris éknyomást (PCWP). A perctérfogatot (CO) termodilúciós módszerrel határoztuk meg, amely során hideg fiziológiás sóoldatot injektáltunk az SG-katéter proximális lumenébe. A pulmonális vaszkuláris rezisztenciát (PVR), a szisztémás vaszkuláris rezisztenciát (SVR), valamint az pulzustérfogatot (SV) a mért értékek alapján számítottuk ki. Posztkapilláris (szekunder) pulmonális hipertónia fennállása esetén a reverzibilitást folyamatos epoprostenolininfúzió alkalmazásával vizsgáltuk, majd a méréseket ismételtelen elvégeztük.

### Statisztikai analízis

Az adatok elemzését a GraphPad Prism 9.0 szoftverrel végeztük. Normál eloszlású adatok esetében páros t-próbát alkalmaztunk, míg nem normál eloszlású adatoknál a Wilcoxon-féle párosított rangpróbát használtuk. Az adatok normalitását Shapiro–Wilk-tesztel vizsgáltuk. Az eredményeket átlag ± standard hiba (SEM), illetve medián ± interkvartilis tartomány (IQR) formájában adtuk meg.

## Eredmények

### A betegek klinikai jellemzői

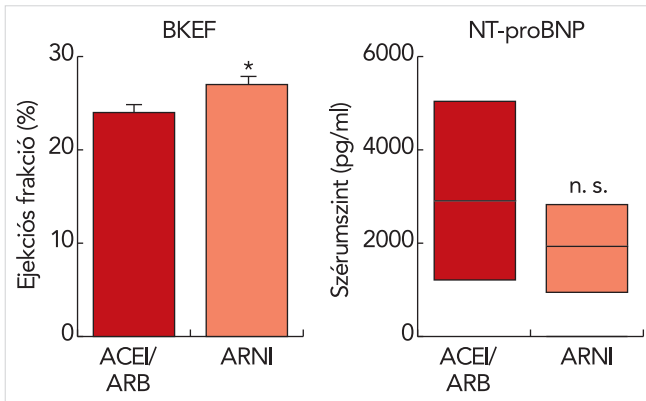
A vizsgálati populációban férfidominancia volt megfigyelhető (77% férfi, 23% nő), ami összhangban áll az irodalmi adatokkal. Etiológiai szempontból a betegek

**1. TÁBLÁZAT.** Az AdHF-ben szenvedő betegek kiindulási jellemzői az ARNI-kezelés megkezdése előtt

Paraméter	Betegcsoport (n=13)
Életkor, év (±SD)	56,4±2,49
Nő, n (%)	3 (23)
ARNI-terápia ideje, (hónap, IQR)	6,8 (4,9–16,1)
Etiológia, n (%)	
iszkémiás	6 (46,2)
noniszkémiás	7 (53,8)
NYHA-osztály, n (%)	
III.	11 (84,5)
IV.	2 (15,5)
GDMT, n (%)	
ACEI/ARB	13 (100)
BB	13 (100)
MRA	13 (100)
SGLT2i	4 (31)
≥50% céldózisú GDMT, n (%)	
ACEI/ARB	13 (100)
BB	12 (92,7)
MRA	10 (76,9)
SGLT2i	4 (31)
Eszközös terápia, n (%)	
ICD	12 (92,3)
CRT-D	1 (7,7)
Társbetegségek, n (%)	
Hipertónia	7 (54)
Diabetes mellitus	4 (31)
Korábbi AMI	4 (31)
Pitvarfibrilláció	6 (46)
CKD	4 (31)
COPD	3 (23)
Hyperlipidaemia	7 (54)
Obesitas	4 (31)
Rizikófaktorok, n (%)	
Dohányzás	6 (46)
Alkoholabúzus	0 (0)

Az adatok átlag ± SEM formájában vagy medián és interkvartilis tartomány (IQR) megadásával szerepelnek.

**Rövidítések:** ARNI: angiotenzinreceptor-neprilizin gátló; NYHA: New York Heart Association; GDMT: irányelvek szerinti optimális gyógyszeres terápia; ACEI: angiotenzin-konvertálóenzim-gátló; MRA: mineralokortikoidreceptor-antagonista; SGLT2-gátló: nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátló; ICD: beültethető kardioverter-defibrillátor; CRT-D: kardiális reszinkronizációs terápia; AMI: akut miokardiális infarktus; CKD: krónikus vesebetegség; COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség



**1. ÁBRA.** Az ARNI hatása a BKEF-re és az NT-proBNP-szintekre HTX-re váró AdHF-betegekben. Az ARNI-ra történő áttérés után a bal kamrai ejekciós frakció (BKEF) szignifikánsan emelkedett. Az N-terminális proagyi natriuretikus peptid (NT-proBNP) szintje ugyan nem változott szignifikánsan, de csökkenő tendencia volt megfigyelhető. (A BKEF-adatokat átlag ± SEM formában, az NT-proBNP-értékeket medián és interkvartilis tartomány [IQR] formájában adtuk meg; n=13.) \*p<0,05. Rövidítés: n. s.: nem szignifikáns

körülbelül fele iszkémiás eredetű szívelégtelenségben szenvedett, míg a másik fele dilatatív cardiomyopathia miatt került gondozásba. Valamennyi beteg előrehaladott szívelégtelenségben szenvedett (NYHA III–IV. funkcionális osztály). Megvizsgáltuk a szívelégtelenség szempontjából releváns társbetegségeket és rizikófaktorokat: hipertónia és pitvarfibrilláció a betegek körülbelül felében fordult elő, míg diabétesz és korábbi akut miokardiális infarktusz a populáció 31%-ánál volt jelen (1. táblázat). A betegek 50%-a túlsúlyos, 30%-a elhízott volt, korábbi dohányzás 50%-ban fordult elő. A vizsgált betegek optimális, a mindenkori irányelveknek megfelelő gyógyszeres terápiában (GDMT) részesültek, amely ACEI vagy ARB, béta-blokkoló (BB), illetve mineralokortikoidreceptor-antagonista (MRA) készítményeket foglalt magában (1. táblázat). A maximálisan tolerálható dózisú gyógyszeres és eszközös kezelések ellenére azonban a betegek tünetesek maradtak, ami indokolta az ACEI/ARB kezelésről ARNI-ra történő áttérést. Fontos kiemelni, hogy a vizsgálat időpontjában az SGLT2-gátlók még nem szerepeltek a szívelégtelenségre vonatkozó ajánlásokban, és csak cukorbetegségben szenvedő betegek esetében alkalmazták őket. Az első kontrollviziten (medián követési idő: 6,8 hónap) három beteg (23%) érte el az ARNI céldózisát (97/103 mg naponta kétszer). A fennmaradó betegek közül hét beteget féldózisra (54%), míg három beteget (23%) negyed dózisra sikerült titrálni. Az ARNI dózisének emelését leggyakrabban tünetes hipotónia korlátozta, amely igen gyakran fordul elő AdHF-ben szenvedő betegek körében.

### Az ARNI-kezelés hatékonysága és biztonságossága

Az ARNI-kezelésre való áttérés után az első kontrollvizsgálat alkalmával szignifikáns növekedés volt meg-

figyelhető a bal kamrai ejekciós frakcióban (BKEF: 27,27±1,04% vs. 23,65±1,02%; p=0,016) (1. ábra). Az NT-proBNP-szintekben szignifikáns változás nem volt detektálható, csökkenő tendencia volt megfigyelhető (1. ábra, 2. táblázat). Az ARNI-kezelés után az NYHA-funkcionális osztályban is szignifikáns javulás történt (2. táblázat). A laboratóriumi paraméterek tekintetében a vesefunkciós értékekben és a szérumszintekben nem volt szignifikáns eltérés az áttérés után.

### Az ARNI kedvezően javítja a hemodinamikai paramétereiket mind a pulmonális, mind a szisztémás keringésben

Az ARNI-kezelés után szignifikáns emelkedés volt megfigyelhető a perctérfogatban (CO: 4,9±0,35 vs. 3,83±0,24 l/perc; p=0,013), a szívindexben (CI: 2,35±0,16 vs. 1,84±0,1 l/perc/m<sup>2</sup>; p=0,009), valamint a pulzustérfogatban (SV: 70,9±5,9 ml vs. 55,5±4,12 ml; p=0,012), amely a hemodinamikai állapot javulását tükrözi az ARNI-kezelés hatására. Ezzel párhuzamosan szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a szisztémás vaszkuláris rezisztenciában (SVR: 1188±79,8 vs. 1600±100,5 dyn×s×cm<sup>-5</sup>) (2. ábra, 2. táblázat). Ugyanakkor a szisztolés és diasztolés vérnyomás, valamint a szívfrekvencia nem mutatott szignifikáns változást. Az SVR mellett szignifikáns csökkenés volt tapasztalható a pulmonális vaszkuláris rezisztenciában (PVR: 232,5±34,8 vs. 278,9±31,7 dyn×s×cm<sup>-5</sup>; p=0,04) (2. ábra, 2. táblázat). A pulmonális keringésben a pulmonális artériás szisztolés, közép- és diasztolés nyomások (sPAP, mPAP, dPAP) az ARNI-kezelésre való áttérés után nem mutattak szignifikáns változást. A pulmonális kapilláris éknyomás (PCWP) és a centrális vénás nyomás (CVP) szintén nem változott. A fenti kedvező hemodinamikai változások összességében a szisztémás és pulmonális keringés állapotának javulására utalnak, amelyek hozzájárulhatnak a HTX-várólistán lévő betegek állapotának stabilizálásához.

### Klinikai kimenetelek

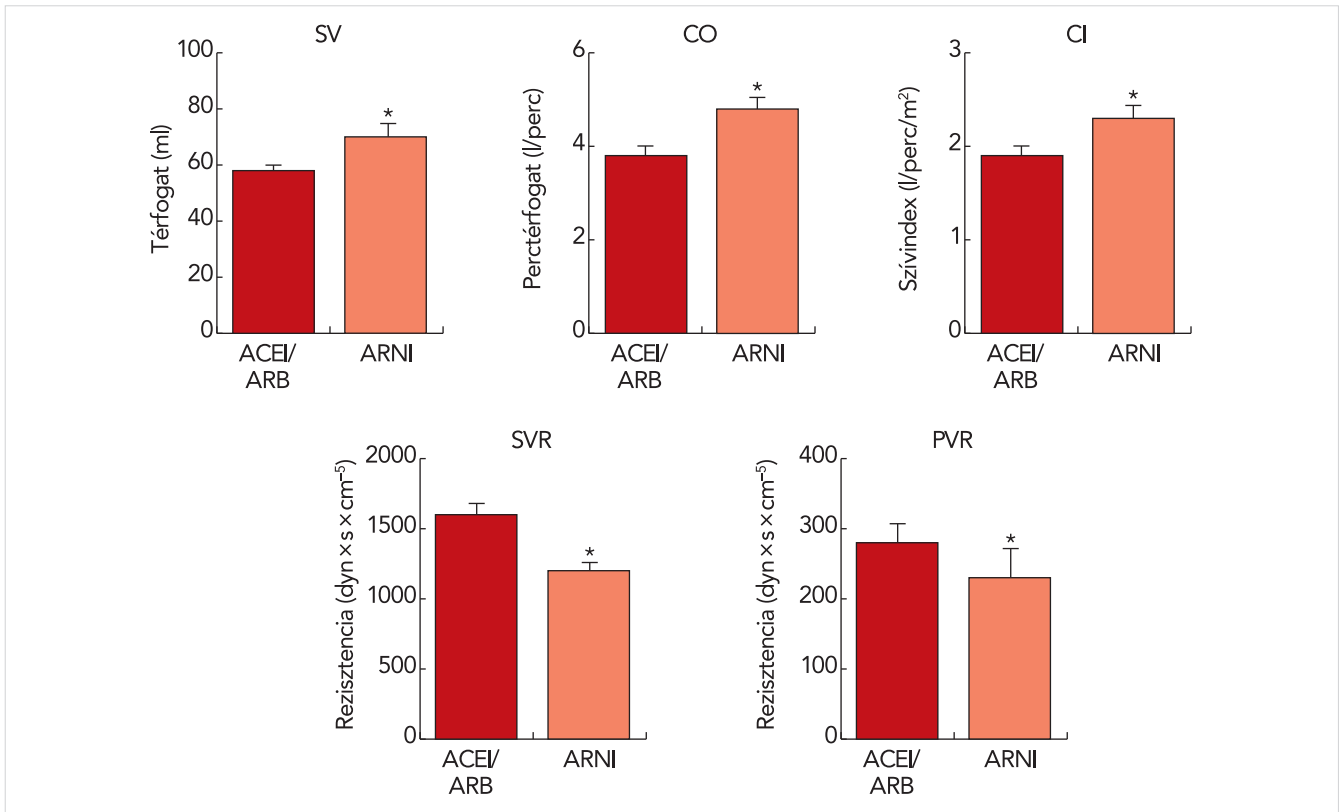
Az ARNI-kezelés után a hosszú távú kimeneteleket is értékeltük az AdHF-ben szenvedő betegek körében (szívtranszplantáció, bal kamrai keringéstámogató eszköz [LVAD] implantációja, HTX-várólistáról való levétel, mortalitás). A vizsgált populációban 9 beteg esett át sikeres szívtranszplantációra, 1 betegnél LVAD-implantáció történt, 1 beteg elhunyt, míg 2 beteg lekerült a HTX-várólistáról funkcionális állapotuk jelentős mértékű javulása miatt.

### Megbeszélés

A vizsgálatunkban szereplő betegpopuláció epidemiológiai és klinikai jellemzői összhangban állnak a nemzetközi irodalmi adatokkal: a szívelégtelenség elsősor-

**2. TÁBLÁZAT.** Az NYHA-osztály, a gyógyszeres terápia, a laboratóriumi adatok, az echokardiográfiás és hemodinamikai paraméterek változása AdHF-betegeknél az ARNI bevezetése után

Paraméter	ACEI/ARB terápia (n=13)	ARNI-terápia (n=13)	p-érték
<b>Echokardiográfia</b>			
BKEF (%)	23,65±1,02	27,27±1,04	0,016
EDD (mm)	75±3,04	77,1±2,61	n. s.
<b>NYHA-osztály, n (%)</b>			
I.	0 (0)	1 (7,8)	<0,001
II.	0 (0)	6 (46,1)	
III.	11 (84,5)	6 (46,1)	
IV.	2 (15,5)	0	
<b>GDMT, n (%)</b>			
ACEI	13 (100)	0 (0)	n. a.
ARNI	0 (0)	13 (100)	
BB	13 (100)	13 (100)	
MRA	13 (100)	13 (100)	
SGLT2i	4 (31)	4 (31)	
<b>≥50% céldózisú GDMT, n (%)</b>			
ACEI	13 (100)	0 (0)	n. a.
ARNI	0 (0)	10 (76,9)	
BB	12 (92,7)	12 (92,7)	
MRA	10 (76,9)	12 (92,7)	
SGLT2i	4 (31)	4 (31)	
<b>ARNI-céldózis, n (%)</b>			
<50%	n. a.	10 (76,9)	n. a.
≥50%	n. a.	3 (23,1)	n. a.
<b>Hemodinamika</b>			
sSBP (Hgmm)	116 (98–124,5)	106 (101–116)	0,197
dSBP (Hgmm)	67,9±2,84	62,8±1,85	0,193
mSBP (Hgmm)	85 (75–86,5)	79 (72,5–84)	0,260
sPAP (Hgmm)	46±3,42	43,8±3,52	0,421
dPAP (Hgmm)	22±1,4	19,6±1,6	0,118
mPAP (Hgmm)	32 (25,5–38,5)	27,92 (17,5–35)	0,168
SVR (dyn×s×cm <sup>-5</sup> )	1600±100,5	1188±79,8	0,004
PVR (dyn×s×cm <sup>-5</sup> )	278,9±31,7	232,5±34,8	0,04
SV (ml)	55,5±4,12	70,9±5,9	0,013
CO (l/perc)	3,83±0,24	4,9±0,35	0,013
CI (l/perc/m <sup>2</sup> )	1,84±0,1	2,35±0,16	0,009
HR (1/perc)	70±1,8	71±2,71	0,593
CVP (Hgmm)	8,31±1,62	6,62±1,16	0,321
<b>Laboratórium</b>			
NT-proBNP (pg/ml)	2847 (1444–4977)	2055 (1313–2754)	0,092
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	70,8±5,18	67,9±5,69	0,433
Kreatinin (μmol/l)	97,9±7,32	103,1±8,53	0,279
Urea (mmol/l)	8,6±1,07	9,5±1,12	0,223
Kálium(mmol/l)	4,39±0,13	4,5±0,11	0,533
Az adatokat átlag ± SEM vagy medián és interkvartilis tartományként adjuk meg. A táblázatban a szignifikáns eredmények félkövérrel vannak kiemelve.			
<i>Rövidítések:</i>			
BKEF: bal kamrai ejekciós frakció; EDD: végdiasztolés átmérő; ARNI: angiotenzinreceptor-neprilizin gátló; NYHA: New York Heart Association; GDMT: irányelvek szerinti optimális gyógyszeres terápia; ACEI: angiotenzin-konvertálóenzim-gátló; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; BB: béta-blokkoló; MRA: mineralokortikoidreceptor-antagonista; SGLT2-gátló: nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátló; sSBP: szisztolés szisztémás vérnyomás; dSBP: diasztolés szisztémás vérnyomás; mSBP: szisztémás középnyomás; sPAP: szisztolés pulmonális artériás nyomás; dPAP: diasztolés pulmonális artériás nyomás; mPAP: pulmonális artériás középnyomás; SVR: szisztémás vaszkuláris rezisztencia; PVR: pulmonális vaszkuláris rezisztencia; CO: perc térfogat; CI: szívindex; HR: pulzusszám; CVP: centrális vénás nyomás; NT-proBNP: N-terminális proagyi eredetű natriuretikus peptid; eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta; BUN: karbamid-nitrogén a vérben; n. a.: nem alkalmazható; n. s.: nem szignifikáns			



**2. ÁBRA.** Az ARNI hemodinamikai hatásai. Az ARNI-ra való átállás után jelentős javulás volt megfigyelhető a hemodinamikai paraméterekben és a bal kamra szisztolés funkcióját jellemző paraméterekben: pulzustérfogat (SV), perctérfogat (CO) és szívindex (CI). Emellett a szisztémás vaszkuláris rezisztencia (SVR) és a pulmonális vaszkuláris rezisztencia (PVR) is csökkent. Az adatok átlag ± SEM (n=13). \*p<0,05

ban középkorú és idős, férfi dominanciájú populációban fordult elő (14, 15). A leggyakoribb társbetegségek és rizikófaktorok a hipertónia, a pitvarfibrilláció, a diabétesz és a koszorúér-betegség voltak, míg a korábbi dohányzás és az elhízás szintén jellemző volt (16).

Bár az ARNI hatékonyságát és biztonságosságát szív-elégtelenségben számos klinikai vizsgálat igazolta (5, 6, 17), invazív hemodinamikai paraméterekre gyakorolt hatásáról csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Ennek fényében vizsgálatunk igen fontos kiegészítő adatokat szolgáltat. A 2005-ben publikált ESCAPE-metaanalízis alapján a Swan–Ganz- (SG-) katéter rutinszerű alkalmazása HFrEF-ben a hemodinamikai státusz megítélésére nem nyújt szignifikáns előnyt a nem invazív módszerekkel szemben, és a centrális behatoláshoz társuló véráramfertőzés (CLABSI) kockázata – amely magas mortalitással jár – jelentősen korlátozza a használatát (18, 19). Emiatt az SG-katéterezés indikációja szűk körű, főként AdHF-ben szenvedő, HTX-ra vagy mechanikai keringéstámogatásra való alkalmasság megítélésére alkalmazzák. A transzplantációs várólistán szereplő betegek esetében a PVR-értéktől függően 3-6 havonta szükséges az eljárás ismétlése (4, 20).

Vizsgálatunkban a HTX-várólistán szereplő betegeknél az ismételt mérések biztonságosnak bizonyultak, ered-

ményeink alapján az ARNI szignifikánsan javította a szisztémás keringés hemodinamikai paramétereit (SV, CO, CI, SVR), ami elsősorban feltehetően a szer reverz remodelling hatásának tulajdonítható (21–23). AdHF-ben a szívindex (CI) szintén kiemelt prognosztikai jelentőségű; 2,0 l/perc/m<sup>2</sup> alatti érték rossz kimenetellel társul, és ilyen esetekben sürgős HTX vagy mechanikai keringéstámogatás mérlegelendő. Vizsgálatunk szerint az ARNI-kezelés szignifikánsan javította a CI-t, ami összhangban áll egy 2021-es tanulmánnyal, ahol 25, intenzív ellátásra szoruló (CI <2,2 l/perc/m<sup>2</sup>) beteg esetében vasoaktív kezelés után ARNI-t vezettek be, és a CI további emelkedést mutatott (24). Eredményeink alátámasztják ezeket a megfigyeléseket, miszerint az ARNI-kezelés CI-t növelő hatása hozzájárulhat a prognózis javításához és a sürgős beavatkozások szükségességének csökkentéséhez ebben a nagy kockázatú betegcsoportban.

Az ARNI szisztémás keringésre gyakorolt hatását több nagy vizsgálat is igazolta, ugyanakkor a pulmonális keringésre gyakorolt hatásáról kevés adat áll rendelkezésre. Zern és munkatársai egy kis esetszámú (n=5) vizsgálatukban AdHF-betegeknél a PVR és az mPAP csökkenését észlelték ARNI-kezelés hatására (25). Ezzel szemben vizsgálatunkban az mPAP nem változott szignifikánsan, ugyanakkor a PVR szignifikánsan csök-

kenése szinte minden betegnél megfigyelhető volt (egy kivételével), függetlenül a posztkapilláris pulmonális hipertónia fennállásától. Egy 2021-ben publikált vizsgálatban pulmonális hipertóniás patkánymodellben az ARNI bosenattal kombinálva jelentősen kedvezőbb hatást mutatott a pulmonális vaszkuláris remodellingre, mint bármelyik szer önmagában. Az ARNI PVR-ra kifejtett kedvező hatása különösen fontos, mert az irreverzibilisen magas PVR – amely még epoprostenol alkalmazása után is fennáll – a HTX relatív kontraindikációját jelenti (20, 26). Eredményeink alapján a PVR csökkentése által az ARNI javíthatja az AdHF-ben szenvedő betegek HTX-re való alkalmasságát.

A hemodinamikai paraméterek szignifikáns javulásán túl a betegek funkcionális NYHA-stádiuma is számottevően javult, amely a hemodinamikai változások klinikai jelentőségét tovább erősíti. Bár az NT-proBNP-szint csökkenése csak tendenciaként jelent meg, figyelembe kell venni, hogy AdHF-ben az ARNI NT-proBNP-re gyakorolt hatása kevésbé kifejezett lehet, mint a szívelégtelenség korábbi stádiumaiban.

A hemodinamikai javuláson túl fontos kiemelni az ARNI-kezelés hosszú távú klinikai hatásait is. Vizsgálatunkban a 13 beteg közül 9 sikeres szívtranszplantáción esett át, ami arra utal, hogy az ARNI-kezelés hatékonyan stabilizálta az állapotukat, így alkalmasak maradtak a transzplantációra. Egy betegnél bal kamrai keringéstámogató eszköz (LVAD) implantációjára volt szükség, amely szintén fontos terápiás lehetőség AdHF-ben. Egy beteg hirtelen szívhalált szenvedett el, azonban különösen figyelemre méltó, hogy két beteg állapota annyira javult, hogy lekerülhettek a transzplantációs várólistáról. Ez az eredmény alátámasztja az ARNI-kezelés potenciális szerepét a szívfunkció és a klinikai státusz javításában AdHF-ben.

Összességében eredményeink arra utalnak, hogy az ARNI-kezelés nemcsak a hemodinamikai paramétereket javítja, hanem kedvezően befolyásolja az AdHF-betegek hosszú távú kimeneteleit is. A magas transzplantációs arány és a várólistáról történő levételek magas aránya arra utal, hogy az ARNI fontos eszköz lehet az előrehaladott szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésében, javítva a túlélési esélyüket és az életminőséget.

## Következtetés

Az ARNI-kezelés szignifikánsan javítja az előrehaladott szívelégtelenségben (AdHF) szenvedő betegek pulmonális és szisztémás keringési hemodinamikai paramétereit. Eredményeink alapján az ARNI kiemelt szerepet játszik ezen nagy kockázatú, rossz prognózisú betegpopuláció állapotának stabilizálásában és javításában. Az ARNI pulmonális hemodinamikai paraméterekre gyakorolt hatásának további, nagyobb betegpopuláción történő vizsgálata mindenképpen indokoltnak tűnik.

## Limitációk

Tanulmányunknak több korlátja is van, amelyeket az eredmények értelmezése során figyelembe kell venni. Elsőként, a retrospektív vizsgálati terv természetéből adódóan az eredmények általánosíthatósága korlátozott. Az alacsony betegszám (n=13) tovább csökkenti a statisztikai erőt, és megnehezíti az ARNI hemodinamikai paraméterekre kifejtett hatásainak részletesebb kimutatását.

Kontrollcsoport hiányában – amely kizárólag hagyományos terápiában részesült volna – nehéz a kedvező hatásokat csak az ARNI-kezelésnek tulajdonítani. Bár az ARNI-kezelés előtti és utáni méréseket ugyanazon betegeknél hasonlítottuk össze, ez a módszer nem zárja ki teljes mértékben az egyéb zavaró tényezők, például a betegségprogresszió hatását.

Bár számos invazív hemodinamikai paraméterben szignifikáns javulást észleltünk, az NT-proBNP-szintek nem változtak szignifikánsan. Ez a különbség magyarázható azzal, hogy a vizsgált betegpopulációban a szívelégtelenség előrehaladott stádiumában a neurohumorális aktiváció már közel maximális, ugyanakkor az alacsony betegszám és a nagy szórás oki szerepe sem zárható ki. A fenti korlátok ellenére vizsgálatunk értékes adatokat szolgáltat az ARNI-kezelés hemodinamikai hatásait illetően ebben a különösen nagy kockázatú betegcsoportban.

## Köszönetnyilvánítás

*Ez a közlemény az alábbi eredeti angol nyelvű publikáció fordítása és újraközlése: Ráduly AP, Kothalawala ES, Balogh L, Majoros Z, Pólik Z, Fülöp L, Győry F, Nagy L, Bódi B, Kovács MB, Csanádi Z, Papp Z, Muk B, Borbély A. Sacubitril/Valsartan Improves Hemodynamic Parameters of Pulmonary and Systemic Circulation in Patients Awaiting Heart Transplantation. J Clin Med 2025; 14(8): 2539. <https://doi.org/10.3390/jcm14082539>*

*Az eredeti cikk a Journal of Clinical Medicine folyóiratban jelent meg, open access formában, a Creative Commons Attribution licenc feltételei szerint.*

## Nyilatkozat

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

## Irodalom

- Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovascular Research 2023 Jan; 118(17): 3272–87. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
- Berliner D, Bauersachs J. New drugs: big changes in conservative heart failure therapy? European journal of cardio-thoracic surgery. Of-

- ficial journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2019 Jun; 55(Suppl 1): i3–10. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy421>
3. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *European Heart Journal* 2021 Feb 7; 42(6): 681–3. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1012>
  4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021 Sep; 42(36): 3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
  5. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England Journal of Medicine* 2014 Sep; 371(11): 993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
  6. Kuchulakanti PK. ARNI in cardiovascular disease: current evidence and future perspectives. *Future Cardiology* 2020 Sep; 16(5): 505–15. <https://doi.org/10.2217/fca-2019-0089>
  7. Bhat TS, Hafeez I, Tak SF, et al. Safety and efficacy of ARNI (valsartan/sacubitril) vs. ACEI (enalapril) in acute heart failure – A prospective observational study. *Indian Heart Journal* 2022; 74(3): 178–81. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2022.04.003>
  8. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. *Circulation: Heart Failure* 2017 Aug 1; 10(8): e003430. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.116.003430>
  9. Sapna F, Raveena F, Chandio M, et al. Advancements in Heart Failure Management: A Comprehensive Narrative Review of Emerging Therapies. *Cureus* 2023 Oct; 15(10): e46486. <https://doi.org/10.7759/cureus.46486>
  10. Metra M, Dinatolo E, Dasseni N. The New Heart Failure Association Definition of Advanced Heart Failure. *Cardiac Failure Review* 2019 Feb; 5(1): 5–8. <https://doi.org/10.15420/cfr.2018.43.1>
  11. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2018 Nov; 20(11): 1505–35. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1236>
  12. Metra M, Tomasoni D, Adamo M, et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2023 Jun; 25(6): 776–91. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2874>
  13. Martyn T, Faulkenberg KD, Albert CL, et al. Acute Hemodynamic Effects of Sacubitril-Valsartan In Heart Failure Patients Receiving Intravenous Vasodilator and Inotropic Therapy. *Journal of Cardiac Failure* 2021 Mar; 27(3): 368–72. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.12.013>
  14. Khan MS, Shahid I, Bennis A, et al. Global epidemiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology* 2024; 21(10): 717–34. <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01046-6>
  15. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander K, et al. HF STATS 2024: Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics An Updated 2024 Report from the Heart Failure Society of America. *Journal of Cardiac Failure* 2024 Oct 23; <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2024.07.001>
  16. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Parissis J, et al. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. *Heart Failure Reviews* 2022 Jan; 27(1): 337–44. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09987-z>
  17. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2019; 380(6): 539–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>
  18. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005 Oct; 294(13): 1664–70. <https://doi.org/10.1001/jama.294.13.1664>
  19. Coordinators TEI and ES. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness The ESCAPE Trial. *JAMA* 2005 Oct 5; 294(13): 1625–33. <https://doi.org/10.1001/jama.294.13.1625>
  20. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, et al. Evaluation for Heart Transplantation and LVAD Implantation: JACC Council Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology* 2020 Mar; 75(12): 1471–87. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.034>
  21. Moon M-G, Hwang I-C, Choi W, et al. Reverse remodelling by sacubitril/valsartan predicts the prognosis in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure* 2021 Jun; 8(3): 2058–69. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13285>
  22. Abboud A, Januzzi JL. Reverse Cardiac Remodeling and ARNI Therapy. *Current Heart Failure Reports* 2021 Apr; 18(2): 71–83. <https://doi.org/10.1007/s11897-021-00501-6>
  23. Wang Y, Zhou R, Lu C, et al. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association* 2019 Jul; 8(13): e012272. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012272>
  24. Chaumais M-C, Djessas MRA, Thuillet R, et al. Additive protective effects of sacubitril/valsartan and bosentan on vascular remodelling in experimental pulmonary hypertension. *Cardiovascular Research* 2021 Apr; 117(5): 1391–401. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa200>
  25. Zern EK, Cheng S, Wolfson AM, et al. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor Therapy Reverses Pulmonary Hypertension in End-Stage Heart Failure Patients Awaiting Transplantation. *Circulation Heart Failure* 2020; 13: e006696. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.119.006696>
  26. Mangini S, Alves BR, Silvestre OM, et al. Heart transplantation: review. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)* 2015; 13(2): 310–8. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082015rw3154>