

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Szabó Krisztina Mária

**A szakubitril/valsartán terápia hatása a bal kamrai
remodellingre és a klinikai kimenetelre CRT-
nonreszponder szívelégtelenségben szenvedőkön**

DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A szakubitril/valsartán terápia hatása a bal kamrai
remodellingre és a klinikai kimenetelre CRT-
nonreszponder szívelégtelenségben szenvedőkön**

Dr. Szabó Krisztina Mária

Témavezető: Prof. Dr. Csanádi Zoltán



DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	5
1. Bevezetés és irodalmi áttekintés.....	6
1.1 Szívelégtelenség.....	6
1.1.1 A szívelégtelenség definíciója és patofiziológiája.....	6
1.1.2 A szívelégtelenség epidemiológiája és klinikai jelentősége.....	6
1.1.3 A szívelégtelenség osztályozása.....	7
1.2 HFrEF elsővonalbeli gyógyszeres terápia fejlődése.....	9
1.2.1 ACEi/ARB, béta-blokkolók, MRA, SGLT2-gátlók.....	9
1.2.2 Szakubitritil/valsartán bevezetése és hatásai HFrEF-ben.....	10
1.3 Eszközös kezelés: a CRT története és hatásmechanizmusa.....	13
1.3.1 CRT indikációi.....	14
1.3.2 Nonreszponderitás definíciója, előfordulás, prognózis.....	15
1.3.3 Új farmakoterápiás lehetőségek CRT-n átesett betegekben.....	16
2. Célkitűzés és indoklás.....	17
3. Anyag és módszer.....	17
3.1 Vizsgálati populáció és beválasztási kritériumok.....	17
3.2 Végpontok.....	19
3.3 Statisztikai leírás és módszerek.....	21
3.4 Etikai engedély.....	21
4. Eredmények.....	22
4.1 Kiindulási betegjellemzők és gyógyszeres kezelés.....	22
4.2 S/V hatása a bal kamrai remodellingre.....	27
4.3 S/V hatása a funkcionális státuszra.....	31
4.4 S/V hatása a klinikai végpontokra.....	32
5. Megbeszélés.....	36
5.1 Eredményeink az irodalmi adatok tükrében.....	36
5.2 Eredményeink klinikai jelentősége.....	38
5.3 Vizsgálat korlátai.....	39
5.4 Jövőbeli kutatási irányok.....	41
5.5 Záró gondolatok.....	42
6. Új tudományos eredmények	43
7. Összefoglalás.....	45

8. Summary	47
9. Irodalomjegyzék	49
10. Saját közlemények címjegyzéke	56
11. Tárgyszavak	58
12. Köszönetnyilvánítás	59
13. Kutatást támogató projektek	60
14. Függelék	60

Rövidítések címjegyzéke

ACC – Amerikai Kardiológus Kollégium

ACEi/ARB – angiotenzin-konvertáló enzim gátlók / angiotenzin receptor blokkolók

BTSZB – bal Tawara-szárblokk

CRT – szív-reszinkronizációs terápia

CRT-D – szív-reszinkronizációs terápia defibrillátorral

CRT-NR – szív-reszinkronizációs terápiára nem reagáló betegek

CRT-P – szív-reszinkronizációs terápia pacemakerrel

dP/dt – a bal kamrai nyomásnövekedés sebessége (a kontraktilis funkció egyik echokardiográfiás paramétere)

EF – ejekciós frakció

ESC – Európai Kardiológus Társaság

HFmrEF – szívelégtelenség mérsékelten csökkent ejekciós frakcióval

HFpEF – szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval

HFrEF – szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval

HTx – szívátültetés (szívtranszplantáció)

LV EDD – bal kamrai végdiasztolés átmérő

LV ESD – bal kamrai végszisztolés átmérő

LV ESV – bal kamrai végszisztolés volumen

LV ESVi – bal kamrai végszisztolés volumenindex

LVAD – bal kamrai segédeszköz (Left Ventricular Assist Device)

MRA – mineralokortikoid receptor antagonist

NT-proBNP – N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid

NYHA – New York Heart Association funkcionális stádium

S/V – szakubitril/valsartán

SGLT2i – nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátló

SV – verőtérfogat (Stroke Volume)

Sze – szívelégtelenség

1. Bevezetés és irodalmi áttekintés

1.1 Szívelégtelenség

1.1.1 A szívelégtelenség definíciója és patofiziológiája

A szívelégtelenség az egyik leggyakoribb kardiovaszkuláris betegség, amely világszerte jelentős morbiditással és mortalitással jár. Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) 2021-es definíciója szerint a szívelégtelenség olyan klinikai szindróma, amely a szív strukturális és/vagy funkcionális eltérései következtében alakul ki. Lényege, hogy a szív nem képes a szervezet metabolikus igényeinek megfelelő perctérfogatot biztosítani normális töltőnyomás mellett, vagy ezt csak emelkedett töltőnyomások árán képes elérni. (1)

A szívelégtelenség patofiziológiája összetett folyamat, amelyben hemodinamikai, neurohormonális és sejtszintű mechanizmusok egyaránt szerepet játszanak. A csökkent perctérfogat és az ennek következtében fellépő perfúziós zavar kompenzatórikus aktivációt vált ki a renin–angiotenzin–aldoszteron rendszerben (RAAS) és a szimpatikus idegrendszerben. Bár ezek a mechanizmusok kezdetben a keringés stabilizálását célozzák, hosszú távon kedvezőtlen hatásúak, hozzájárulnak a bal kamrai remodellinghez és a progresszióhoz (2). Ezzel szemben a natriuretikus peptidek védő hatású neurohormonális mediátorok, amelyek a volumenterhelés és a szívizom-stressz jelzői, és fontos diagnosztikai, valamint prognosztikai szerepük van.

1.1.2 A szívelégtelenség epidemiológiája és klinikai jelentősége

A szívelégtelenség napjaink egyik legnagyobb kardiovaszkuláris népegészségügyi problémája, amely világszerte mintegy 64 millió embert érint (3). A betegség prevalenciája a fejlett országokban a felnőtt populáció körében 1–2%-ra tehető, míg 70 év felett ez az arány meghaladja a 10%-ot (2). A szívelégtelenség gyakorisága az életkor előrehaladtával exponenciálisan növekszik, ami összefügg a kardiovaszkuláris kockázati tényezők (hipertónia, diabetes mellitus, elhízás, coronaria-betegség) halmozódásával, valamint az időskori myocardialis és vascularis változásokkal.

Magyarországon a szívelégtelenség prevalenciája hasonlóan magas, részben a lakosság elöregedése miatt, részben a szívinfarktus és más kardiovaszkuláris betegségek javuló

túlélésének köszönhetően a betegek száma folyamatosan növekszik. A legfrissebb, országos HF-epidemiológiai adatok (Sepp R. és mtsai, EJHF 2025) alapján Magyarországon a szívelégtelenségben érintett betegek száma az elmúlt évtizedben 163 723 és 247 095 fő között alakult, ami a teljes populációra vetítve 1,6–2,5%-os prevalenciának felel meg. Évente 44 000–65 000 új HF-eset kerül diagnosztizálásra, vagyis a hazai incidencia jelentősen meghaladja a korábban becsült értékeket.

A szívelégtelenség klinikai jelentőségét elsősorban magas mortalitása és morbiditása adja. Ötéves túlélése a legtöbb daganatos betegséghez hasonlóan kedvezőtlen: a betegek közel fele meghal a diagnózist követő öt éven belül. (4) A betegség a kórházi felvételek egyik leggyakoribb oka a 65 év feletti populációban, jelentős terhet róva az egészségügyi ellátórendszerre. Emellett a krónikus tünetek, a gyakori rehospitalizációk és a csökkent életminőség a betegek mindennapjait is nagymértékben megnehezítik.

1.1.3 A szívelégtelenség osztályozása

A szívelégtelenség többféle szempont alapján osztályozható:

1. Ejekciós frakció (EF) alapján

Az ejekciós frakció a bal kamra szisztolés funkciójának legfontosabb mérőszáma, és a szívelégtelenség diagnosztikai és terápiás stratégiájának egyik alapköve. Az ESC 2021-es irányelve a következő kategóriákat különíti el: (1)

- HFrEF (szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval - heart failure with reduced ejection fraction): $EF \leq 40\%$
- HFmrEF (szívelégtelenség mérsékelten csökkent ejekciós frakcióval - heart failure with mildly reduced EF): $EF 41-49\%$
- HFpEF (szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval - heart failure with preserved ejection fraction): $EF \geq 50\%$

Ez a felosztás nemcsak diagnosztikai jelentőséggel bír, hanem a terápiás döntéseket is alapvetően meghatározza, mivel a különböző EF-kategóriák részben eltérő gyógyszeres és eszközös kezelést igényelnek.

2. Tünetek és funkcionális státusz alapján

A klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazzák a New York Heart Association (NYHA) klasszifikációt, amely a fizikai aktivitás toleranciája és a tünetek súlyossága alapján sorolja a betegeket négy csoportba:

- NYHA I: tünetmentes, normális fizikai aktivitás mellett sincs panasz
- NYHA II: enyhe tünetek, a mindennapi aktivitás során jelentkehetnek panaszok
- NYHA III: jelentős fizikai aktivitás-korlátozottság, kisebb terhelésre is tünetek
- NYHA IV: nyugalmi tünetek, teljes fizikai aktivitás-korlátozottság

Ezt a klasszifikációt prognosztikai és terápiát meghatározó jelentősége, valamint egyszerűsége miatt széles körben használják a klinikai vizsgálatokban és a mindennapi betegellátásban.

3. Időbeli lefolyás szerint

- Akut szívelégtelenség: hirtelen kialakuló, gyakran kórházi kezelést igénylő állapot, amely életveszélyes lehet.
- Krónikus szívelégtelenség: lassan progrediáló, hosszú ideje fennálló betegség, amely időszakos dekompenzációkkal járhat.

4. Etiológia alapján

A szívelégtelenség hátterében állhat:

- Iszkémiás szívbetegség (a leggyakoribb etiológia a fejlett országokban),
- Hipertónia,
- Kardiomiopátiák, az ESC 2023 Cardiomyopathy Guidelines szerinti kategóriákban:
 - dilatált kardiomiopátia (DCM)
 - hipertrófiás kardiomiopátia (HCM)
 - restriktív kardiomiopátia (RCM)
 - bal kamrai nonkompakt kardiomiopátia (LVNC)
 - aritmogén kardiomiopátia (ACM)
- Billentyűbetegségek,
- Ritkább okok, többek között:
 - myocarditis,
 - infiltratív betegségek (pl. amyloidosis, sarcoidosis),

- endokrin kórképek,
- toxikus ártalmak (alkohol, kemoterápia),
- terhességhez és a postpartum időszakhoz társuló cardiomyopathia

1.2 HFrEF elsővonalbeli gyógyszeres terápia fejlődése

1.2.1 ACEi/ARB, béta-blokkolók, MRA (mineralokortikoid receptor antagonist), Nátrium–glükóz kotranszporter-2 gátlók (SGLT2-gátlók)

A szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének alapjait az 1980-as években végzett nagyvolumenű, multicentrikus randomizált klinikai vizsgálatok teremtették meg, amelyek először mutatták ki, hogy a neurohormonális gátlás révén érdemben javítható a betegek prognózisa. A CONSENSUS vizsgálat (5) volt az első, amely egyértelműen igazolta, hogy az angiotenzin-konvertáló enzim gátló enalapril jelentős túlélési előnnyel jár a súlyos (NYHA IV stádiumú) szívelégtelenségben szenvedő betegek körében. A későbbiekben a SOLVD vizsgálat (6) megerősítette e hatásokat a kevésbé előrehaladott állapotú, tünetes HFrEF populációban is, rámutatva, hogy az ACEi (angiotenzinkonvertálóenzim-gátló) nemcsak a halálozást, hanem a hospitalizációk számát is csökkentik. Ezek a vizsgálatok alapjaiban változtatták meg a terápiás szemléletet, és az ACEi-k hosszú időn át a szívelégtelenség kezelésének sarokkövének számítottak. A későbbi kutatások továbbá igazolták, hogy ACEi intolerancia – elsősorban köhögés vagy angioödéma – esetén az angiotenzin receptor blokkolók szintén hatékony alternatívát jelentenek. A Val-HeFT vizsgálat (7) kimutatta, hogy a valsartán jelentősen javítja a morbiditási végpontokat, és bár a teljes mortalitásban nem volt szignifikáns előnye, de a hospitalizációk számának csökkenése klinikailag releváns volt.

A béta-blokkolók megjelenése a szívelégtelenség terápiájában újabb forradalmi változást hozott. A szimpatikus idegrendszer túlzott aktivációja kulcsszerepet játszik a betegség progressziójában, gátlására a béta-blokkolók alkalmasságát számos tanulmány igazolta. A MERIT-HF vizsgálat (8) a metoprolol succinate hatékonyságát bizonyította, kimutatva a mortalitás jelentős csökkenését. Hasonló eredményekről számolt be a CIBIS-II vizsgálat, (9) amelyben a bisoprolol szignifikánsan mérsékelte a halálozást. A carvedilol hatását a COPERNICUS vizsgálat (10) erősítette meg, amely kimutatta, hogy a kezelés előnyei a legelőrehaladottabb, súlyos tünetekkel élő betegek esetében is fennállnak. Ezek a vizsgálatok

egyértelműen bizonyították, hogy a béta-blokkolók a HFrEF kezelésének alapvető pillérét képezik.

A renin–angiotenzin–aldoszteron rendszer további gátlásának szükségességét a mineralokortikoid receptor antagonisták bevezetése tette egyértelművé. A RALES vizsgálat (11) már a kilencvenes évek végén igazolta, hogy a spironolakton hozzáadása az alapkezeléshez szignifikánsan csökkenti a mortalitást súlyos HFrEF-ben. Később az EMPHASIS-HF vizsgálat (12) megerősítette, hogy az eplerenone szintén jelentős túlélési előnnyel jár a kevésbé súlyos, enyhébb tünetekkel rendelkező populációban is. A két vizsgálat eredményei nyomán az MRA-k rutinszerűen beépültek a szívelégtelenség standard terápiájába.

Az elmúlt évtizedben újabb terápiás lehetőségként jelentek meg a nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2) gátlók, amelyeket eredetileg diabetes mellitus kezelésére fejlesztettek. A DAPA-HF vizsgálat (13) elsőként mutatta meg, hogy a dapagliflozin szignifikánsan csökkenti a kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát HFrEF-ben, függetlenül a cukorbetegség fennállásától. Ezt erősítette meg az EMPEROR-Reduced vizsgálat (14), amely az empagliflozinnal hasonló kedvező hatásokat talált. Ezek az eredmények forradalmi változást jelentettek, mivel először vált egy nem kardiovaszkuláris indikációra kifejlesztett gyógyszercsoport a szívelégtelenség terápiájának egyik fő pillérévé. Az Európai Kardiológus Társaság 2021-es irányelve (1), valamint a 2023-as frissített ajánlás (15) ennek megfelelően már a HFrEF gyógyszeres kezelésének alapelemei közé sorolja az SGLT2-gátlókat, egyenrangúként az ACEi/ARB (angiotenzinkonvertálóenzim-gátló/angiotenzin-receptor blokkoló), béta-blokkoló és MRA terápiákkal.

1.2.2 Szakubitril/valsartán bevezetése és hatásai HFrEF-ben

A gyógyszeres kezelés történetében szintén mérföldkőnek számít a neprilizin-gátlás fontosságának felismerése. A neprilizin egy endopeptidáz enzim, amely a natriuretikus peptidek lebontásáért felelős. Gátlása fokozza ezeknek a vazoaktív peptideknek a hatásait, elősegítve a vazodilatációt, a natriurézist és a szimpatikus aktivitás csökkentését. A szakubitril és a valsartán kombinációja, az ARNI (angiotenzin receptor–neprilizin inhibitor), az első olyan terápiás stratégia volt, amely egyszerre célozta a renin–angiotenzin rendszer és a natriuretikus peptid rendszer modulálását.

A PARADIGM-HF vizsgálat (16) eredményeit 2014-ben publikálták. A több mint 8000 beteg bevonásával végzett vizsgálatban a szakubitritil/valsartán az enalaprillal összehasonlítva 20%-kal csökkentette a kompozit primer végpontot, amely a kardiovaszkuláris halálozásból és a szívelégtelenség miatti hospitalizációból állt. Ezen túlmenően a teljes halálozásban is szignifikáns előnyt mutatott. A vizsgálatot idő előtt leállították a gyógyszer egyértelmű előnye miatt, ami nem gyakori a kardiológiai klinikai kutatások történetében. A PARADIGM-HF eredményeit azóta további klinikai vizsgálatok is megerősítették és kiegészítették. A PIONEER-HF vizsgálat (17) kimutatta, hogy a szakubitritil/valsartán biztonságosan elindítható akut dekompenciációt követően kórházi körülmények között, és már rövid távon, 8 héten belül szignifikánsan csökkenti az NT-proBNP szintet, amely a szívizom terhelésének és stresszének biomarkere. A TRANSITION vizsgálat (18) szintén megerősítette, hogy a kezelés elindítása hospitalizáció során jól tolerálható, függetlenül attól, hogy a beteg korábban részesült-e ACEi vagy ARB terápiában.

A hosszabb távú hatásokat a PROVE-HF vizsgálat (19) elemezte, amely prospektív, multicentrikus, egykarú vizsgálatként több mint 700 HFrEF-ben szenvedő beteget követett nyomon 12 hónapon keresztül. A vizsgálat egyik fő célkitűzése az volt, hogy feltárja a szakubitritil/valsartán hatását a bal kamrai strukturális és funkcionális paraméterekre. A kezelés mellett már a 6. hónapban szignifikáns javulást észleltek a bal kamrai ejekciós frakcióban, amely átlagosan több mint 5 százalékkal emelkedett, és ez a javulás a 12. hónapra tovább fokozódott. Emellett a bal kamrai végdiasztolés és végszisztolés volumenek szignifikáns csökkenése is megfigyelhető volt, tehát reverz-remodelling alakult ki. A strukturális változások kedvező biomarker-profil javulással is együtt jártak: az NT-proBNP (N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid) szintek már a kezelés korai szakaszában jelentősen csökkentek, ami szorosan korrelált a remodelling javulásával. A PROVE-HF tehát egyértelműen alátámasztotta, hogy a szakubitritil/valsartán nemcsak tüneti és prognosztikai előnyöket biztosít, hanem kedvezően befolyásolja a betegség patofiziológiai alapfolyamatait is.

Az EVALUATE-HF vizsgálat (20) egy másik fontos randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat volt, amely 464 HFrEF-ben szenvedő beteget hasonlított össze szakubitritil/valsartán és enalapril kezelés mellett. A vizsgálat elsődleges végpontja az aorta merevségének (aortastiffness), a centrális keringési paramétereknek és az érfali rugalmasságnak a változása volt. A szakubitritil/valsartán csoportban 12 hét után szignifikáns javulást tapasztaltak a szívultrahangos paraméterekben, csökkent a bal pitvari volumen index (LAVi), a bal kamrai

végzsiztolés és végdiasztolés volumen index, valamint javuló tendencia volt látható az ejekciós frekcióban és a globális longitudinális strainben valamint a centrális vérnyomás- és pulzushullám-analízis paramétereiben is kedvező hatású volt. Ezek a változások arra utalnak, hogy az ARNI nemcsak a szívizomra hat, hanem az érfali funkciót is kedvezően befolyásolja, csökkentve a bal kamrai utóterhelést és hozzájárulva a hosszú távú kardiovaszkuláris védelemhez. Az EVALUATE-HF tehát kiegészítette a PARADIGM-HF és a PROVE-HF eredményeit azzal, hogy igazolta: a szakubitril/valsartán hatása túlmutat a szívizom-funkció javításán, és komplex, a szív-ér rendszert érintő kedvező hatásokkal rendelkezik.

Ezen vizsgálatok eredményeinek összessége olyan mértékben meggyőző bizonyítékot szolgáltatott, hogy az Európai Kardiológus Társaság 2021-ben kiadott szívelégtelenség-irányelve (1) a szakubitril/valsartánt az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók mellé, „ACEi/ARNI” formában sorolta az elsőként alkalmazandó gyógyszerek közé a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség kezelésében. Ez a megfogalmazás ugyan formálisan alternatívát jelöl, de egyértelműen jelzi, hogy az ARNI terápia a hagyományos ACEi kezelésnél erősebb bizonyítékokkal rendelkezik. Mindez alapvető szemléletváltást hozott a terápiában, hiszen a korábbi standard első vonalbeli gyógyszereket – az ACEi-kat és az angiotenzin receptor blokkolókat – megfelelő betegcsoportokban felváltotta a szakubitril/valsartán. A 2023-ban publikált frissített ESC ajánlás (15) tovább erősítette ezt a szemléletet, és megerősítette a kombinált neprilizin-gátlás és angiotenzin-receptor blokádnak központi szerepét a korszerű szívelégtelenség kezelésében.

Az Egyesült Államokban ezzel párhuzamosan hasonló szemléletváltás történt, azonban ott a szakubitril/valsartán szerepét még hangsúlyosabban fogalmazták meg. Az Amerikai Kardiológus Társaság (American College of Cardiology (ACC)), az Amerikai Szív Szövetség (az American Heart Association (AHA)) és a Szívelégtelenség Társaság (Heart Failure Society of America (HFSA)) 2022-ben kiadott közös irányelve (21) már nem az ACEi-k alternatívájaként, hanem kifejezetten elsőként választandó gyógyszerként jelölte meg az ARNI-t a HFREF kezelésében. Ez a különbség rávilágít arra, hogy míg az európai irányelvek megfogalmazása óvatosabb, és az ACEi-t vagy az ARNI-t egyenrangúan említi, addig az amerikai ajánlás egyértelműen az ARNI-t helyezi a terápiás hierarchia élére, új alapkezelésként minden 40% alatti szívelégtelen beteg esetében, aki a gyógyszert tolerálni képes.

1.3 Eszközös kezelés: a CRT története és hatásmechanizmusa

A szív-reszinkronizációs terápia (CRT) kifejlesztése elsősorban francia elektrofiziológusok (Daubert, Cazeau) érdeme, az eljárás megjelenése a szívelégtelenség kezelésének egyik legfontosabb előrelépése volt az elmúlt két évtizedben. A CRT lényege, hogy a kamrai ingerlés összehangolásával mérsékli a bal kamrai diszszinkroniát, amely gyakran társul a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenséghez. A vezetési zavar – elsősorban a bal Tawara-szárblokk – a szívizom különböző régióinak aszinkron összehúzódásához vezet, ami fokozza a mechanikai terhelést, rontja a bal kamra hatékonyságát, és hozzájárul a progresszív remodellinghez. A CRT célzott ingerléssel helyreállítja a kamrai összehúzódás szinkronitását, csökkenti a falfeszülést, mérsékli a mitrális regurgitációt, és hosszú távon elősegíti a reverz remodellinget. (22)

Az első mérföldkönek számító vizsgálat a MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) volt, amelyet Abraham és munkatársai publikáltak 2002-ben. A vizsgálatban több mint 450, súlyos, NYHA III–IV funkcionális osztályba sorolt beteget randomizáltak két csoportba: az egyik csoport optimális gyógyszeres terápia mellett CRT-kezelésben részesült, míg a másik csoport szintén optimális gyógyszeres kezelésben részesült, de biventricularis ingerlés vagy nem volt bekapcsolva vagy nem részesült CRT kezelésben. Az eredmények azt mutatták, hogy a CRT-t kapó betegek körében szignifikánsan javult a 6 perces sétateszt eredménye, csökkentek a szívelégtelenség tünetei, valamint javult az életminőség. Ez a tanulmány elsőként igazolta nagyszabású, randomizált vizsgálatban, hogy a CRT klinikailag releváns tüneti és funkcionális előnyökkel jár. (23)

A következő jelentős mérföldkő a COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure) vizsgálat volt, amelyet Bristow és munkatársai közöltek 2004-ben. Ebben a tanulmányban több mint 1500, előrehaladott, NYHA III–IV stádiumú szívelégtelenségben szenvedő beteget randomizáltak három csoportba: az első csoport kizárólag optimális gyógyszeres kezelésben részesült, a második csoport gyógyszeres kezelés mellett CRT-kezelést kapott, míg a harmadik csoport gyógyszeres kezelés mellett CRT-t és beültethető defibrillátort (CRT-D) is. Az eredmények azt mutatták, hogy a CRT, különösen a CRT-D csoportban, szignifikánsan csökkentette a kombinált végpontot, amely a halálozásból és a szívelégtelenség miatti kórházi kezelésből állt. Ez a vizsgálat tette egyértelművé, hogy a CRT nemcsak a tünetek javítását szolgálja, hanem a túlélésben is kimutatható előnyt biztosít. (24)

A CRT hosszú távú hatását a mortalitásra és a prognózisra a CARE-HF (Cardiac Resynchronization–Heart Failure) vizsgálat erősítette meg, amelyet Cleland és munkatársai 2005-ben publikáltak. A tanulmányba több mint 800, súlyos, NYHA III–IV stádiumú szívelégtelenségben szenvedő beteget vontak be, akik mindannyian optimális gyógyszeres kezelésben részesültek. A betegek egyik csoportja CRT-kezelést kapott, míg a kontrollcsoport csak a gyógyszeres terápiát folytatta. Átlagosan 29 hónapos követés során a CRT szignifikánsan csökkentette a minden okból bekövetkező halálozást, valamint a kardiovaszkuláris hospitalizációkat (25). A CARE-HF vizsgálat eredményei véglegesen megerősítették, hogy a CRT a gyógyszeres terápia mellett életet meghosszabbító, prognózist javító beavatkozás.

Összességében elmondható, hogy a CRT története a kezdeti tüneti javulást igazoló vizsgálatoktól a mortalitást csökkentő tanulmányokig vezetett. A MIRACLE vizsgálat bizonyította a funkcionális javulást, a COMPANION a kombinált végpontok, köztük a mortalitás csökkenését, míg a CARE-HF a túlélési előnyt és a hospitalizáció csökkentését erősítette meg. A CRT hatásmechanizmusa tehát kettős: egyrészt rövid távon javítja a hemodinamikát és a tüneteket, másrészt hosszú távon reverz remodellinget és túlélési előnyt biztosít, ami egyedülálló helyet biztosít számára a szívelégtelenség terápiajában.

1.3.1 A CRT indikációi

A CRT kezelés bevezetése óta a betegkiválasztási kritériumok fokozatosan pontosodtak. Ezt elsősorban a nagyszabású klinikai vizsgálatok eredményei, valamint az ezek alapján kiadott nemzetközi irányelvek formálták. A kezdeti tanulmányok – köztük a MIRACLE (23), a COMPANION (24) és a CARE-HF (25) – egyértelműen igazolták, hogy a CRT súlyos, gyógyszeres kezelés mellett is tünetes, csökkent ejekciós frakcióval és széles QRS-komplexussal rendelkező betegekben jelentős klinikai előnyt biztosít mind a tünetek javulása, mind a túlélés tekintetében.

Az első irányelvekben a CRT indikációja elsősorban a NYHA III–IV stádiumú, súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegekre korlátozódott, akiknél a QRS-időtartam legalább 120–130 ms volt. Később azonban további vizsgálatok kimutatták, hogy a legnagyobb előny bal Tawara-szárblokk (BTSZB) morfológiával és legalább 150 ms QRS-szélességgel rendelkező betegekben figyelhető meg (26); (27). Ezért a későbbi irányelvek egyre inkább erre a betegcsoportra helyezték a hangsúlyt.

A REVERSE és a MADIT-CRT vizsgálatok eredményei alapján világossá vált, hogy enyhébb tünetekkel (NYHA II) rendelkező betegekben is kedvező lehet a CRT, mivel lassíthatja a bal kamrai remodelling folyamatát, és csökkentheti a szívelégtelenség miatti hospitalizációt. Ezek a vizsgálatok hozzájárultak ahhoz, hogy a CRT alkalmazási köre bővült, és már nem kizárólag a legsúlyosabb, hanem a középsúlyos betegek számára is ajánlottá vált.

Az indikációk pontosítása során kiemelt figyelmet kapott a QRS-morfológia. A BTSZB nélküli vezetési zavarok (pl. jobb Tawara-szárblokk, intraventricularis vezetési zavar) esetén a CRT hatása lényegesen mérsékeltebbnek bizonyult, ezért ezekben az esetekben a beültetés előnye bizonytalanabb, és gyengébb ajánlási osztályba került.

Külön kérdéskör a pitvarfibrillációban szenvedő betegek esete. Számukra a CRT csak akkor hatékony, ha biztosítható a közel 100%-os biventricularis ingerlési arány, amely gyakran AV-csomó abláció (atrioventrikuláris) révén érhető el.

Az ESC 2021-es szívelégtelenség-irányelve (1) I.A ajánlással javasolja a CRT-t azon betegek számára, akik sinusritmusban vannak, LVEF $\leq 35\%$, NYHA II–IV stádiumban szenvednek, és QRS ≥ 150 ms BTSZB morfológiával. 130–149 ms közötti QRS esetén a CRT mérlegelhető, de gyengébb ajánlással szerepel. Nem BTSZB morfológia mellett az indikáció IIa vagy IIb ajánlási osztályba került, a QRS-szélességtől függően.

Az amerikai 2022-es ACC/AHA/HFSA ajánlás (21) alapvetően hasonló feltételeket rögzít, de hangsúlyosabban kiemeli a BTSZB morfológia meghatározó szerepét. Az amerikai irányelvek a CRT-t elsődleges terápiás lehetőségként javasolják BTSZB morfológiájú, széles QRS-sel rendelkező betegek esetében, míg nem BTSZB esetén az indikáció gyengébb, többnyire csak mérlegelhető.

1.3.2 Nonreszponderitás definíciója, előfordulás, prognózis

A CRT kezelés egyik legfontosabb korlátja a nonreszponderitás, amely alatt azt értjük, amikor a beteg nem profitál megfelelő mértékben a kezelésből, annak ellenére, hogy a beavatkozás technikailag sikeres volt. A nonreszponderitás meghatározása azonban a szakirodalomban nem egységes. Egyes tanulmányok klinikai kritériumok alapján definiálják (pl. NYHA-osztály javulásának hiánya, 6 perces sétateszt változatlanlansága), mások strukturális paraméterekhez kötik (pl. bal kamrai végszisztolés volumen $\geq 15\%$ -os csökkenésének elmaradása), míg egyes vizsgálatok kombinált kritériumokat alkalmaznak (28); (29).

A nonreszponderitás előfordulási gyakorisága emiatt változó, de a nagy klinikai vizsgálatok és áttekintések alapján a betegek 20–40%-a nem reagál megfelelően a CRT-re (30); (31). Az arány nagysága komoly klinikai problémát jelez, hiszen a szívelégtelenségben szenvedő betegek jelentős csoportja nem részesül azokban az előnyökben, amelyeket a CRT képes biztosítani.

A nonreszponderitás háttérében több tényező állhat: a betegkiválasztás hiányosságai (nem BTSZB morfológia, csökkent QRS-időtartam, pitvarfibrilláció), az elektróda nem optimális pozíciója, illetve társbetegségek jelenléte (pl. myocardialis hegesedés, súlyos pulmonális vagy renális kórképek). A legújabb konszenzus dokumentumok hangsúlyozzák, hogy a nonreszponderek arányát elsősorban a betegkiválasztás javításával, a képalkotó módszerek beépítésével és a beültetési technika optimalizálásával lehet mérsékelni (32). Prognosztikai szempontból a nonreszponderek helyzete egyértelműen kedvezőtlenebb. Több tanulmány rámutatott, hogy akiknél a reverz remodelling nem alakul ki, azok mortalitási és rehospitalizációs kockázata magasabb marad, és a CRT hosszú távú túlélési előnyei nem érvényesülnek (28). Összességében a nonreszponderitás a CRT kezelés egyik legnagyobb klinikai kihívása, amely folyamatosan a kutatások fókuszában áll. A jelenlegi törekvések célja a rezponderarány növelése, amelyhez a személyre szabott betegkiválasztási stratégiák, a korszerű képalkotás, valamint a beültetés technikai precizitásának javítása járulhat hozzá.

1.3.3 Új farmakoterápiás lehetőségek CRT-n átesett betegekben

A CRT-beültetésen átesett betegek egy részében – különösen a nonreszponderek csoportjában – a prognózis továbbra is kedvezőtlen, és az optimális gyógyszeres és eszközös kezelés ellenére sem érhető el megfelelő klinikai javulás. Az ADVANCE CRT regiszter adatai szerint a nonreszponder betegek jelentős hányada a mindennapi klinikai gyakorlatban passzív módon kerül gondozásra, anélkül, hogy az elérhető terápiás lehetőségeket teljes mértékben kihasználnák (32). Ez rávilágít arra, hogy ezen betegcsoport számára új terápiás stratégiák bevezetése különösen fontos. A szakubitril/valsartán (ARNI) megjelenése forradalmi változást hozott a szívelégtelenség gyógyszeres kezelésében. Mindazonáltal a szakubitril/valsartán hatékonyságáról a CRT-n átesett, különösen a nonreszponder betegek körében egyelőre kevés, döntően kisebb, megfigyeléses vizsgálat áll rendelkezésre. Ezek arra utalnak, hogy az ARNI képes lehet javítani a bal kamrai remodellinget, mérsékelni a funkcionális státusz romlását, valamint csökkenteni a hospitalizációk gyakoriságát (31); (30), azonban a bizonyítékok korlátozottak.

Összességében elmondható, hogy míg a CRT és az ARNI külön-külön szilárd bizonyítékokkal alátámasztott terápiák, addig a két kezelés kombinációjának, különösen a nonreszponder betegcsoportban történő alkalmazásának pontos szerepe még nem teljesen tisztázott. Ez a klinikai terület jelenleg is nyitott kérdés, és további vizsgálatokat igényel annak meghatározására, hogy az ARNI milyen mértékben képes javítani a CRT-n átesett nonreszponder betegek prognózisát.

2. Célkitűzés és indoklás

A szívelégtelenség kezelésében a CRT és az ARNI alkalmazása külön-külön bizonyítottan javítja a prognózist. Ugyanakkor a CRT-n átesett nonreszponder betegek terápiás lehetőségei továbbra is korlátozottak, és az ARNI hatékonyságáról ebben a speciális populációban kevés adat áll rendelkezésre. Kutatásunk célja annak vizsgálata volt, hogy a szakubitritil/valsartán kezelés milyen mértékben képes előidézni reverz remodelinget és javítani a hosszú távú klinikai kimenetelt CRT-n átesett, de nonreszponder szívelégtelenségben szenvedő betegekben. Ennek vizsgálatára összehasonlítottuk azokat a CRT-n átesett nonreszponder betegeinket, akik a nonresponderitás megállapítása után továbbra is ACEi vagy ARB terápiában részesültek, és azokat, akiknél azt szakubitritil/valsartán kezelésre váltották. További kontroll csoportot alakítottunk ki olyan betegek bevonásával, akik HFREF miatt szakubitritil/valsartán kezelést kaptak, de CRT kezelésben, az indikáció hiányában nem részesültek.

3. Anyag és módszer

3.1 Vizsgálati populáció és beválasztási kritériumok

Retrospektív, megfigyeléses vizsgálatunkban a Debreceni Egyetem klinikai adatbázisát elemeztük. Az adatbázisban 2018 januárja és 2021 júniusa között kezelt, csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben szenvedő betegek (HFREF, bal kamrai ejekciós frakció akkor érvényes irányelveknek megfelelően <40%) kerültek bevonásra, akik járó- vagy fekvőbeteg ellátásban részesültek, és irányelveknek megfelelő szívelégtelenségnek megfelelő gyógyszeres kezelésben részesültek (ACEi/ARB vagy szakubitritil/valsartán, béta- blokkoló, MRA). Ezen túlmenően bevontuk azokat a betegeket is, akiknél ebben az időszakban történt szív-reszinkronizációs terápia (CRT-P vagy CRT-D) implantáció standard indikáció alapján. A CRT-vel kezelt betegeket reszponder és nonreszponder alcsoportba soroltuk. A reszponder státuszt a CRT implantáció előtti és legalább 6 hónappal későbbi ejekciós frakció (LV EF)

összehasonlítása alapján határoztuk meg. Nonreszpondernek azokat tekintettük, akiknél a bal kamra funkció nem emelkedett legalább 10%-kal legalább fél évvel az eszköz beültetését követően. A méréseket 2D echokardiográfia segítségével, Simpson-féle Biplane módszerrel végeztük. Az echokardiográfias méréseket intézeti protokollnak megfelelően, a napi klinikai rutin keretében végeztük. A vizsgálatok egy vagy több, echokardiográfiában jártas vizsgáló által történtek. A kvantitatív paraméterek meghatározása során – ahol releváns – több ciklus átlagát vettük figyelembe; pitvarfibrilláció fennállásakor az ún. stroke volume és az LVOT VTI esetében legalább 5 egymást követő ütés átlagát használtuk. A volumen- és funkcionális paramétereket standardizált mérés technika szerint, az aktuális nemzetközi ajánlásokkal összhangban rögzítettük. Azokat a betegeket kizártuk, akiknél a biventricularis ingerlés aránya <95% volt, illetve a CRT-reszponder betegeket.

A betegeket három csoportba soroltuk:

- **I. csoport (70 beteg):** CRT beültetésen átesett nonreszponder betegek, akiknél az ACEi/ARB terápia helyett szakubitril/valsartán kezelés indult, és elérhető volt echokardiográfias és NT-proBNP vizsgálat a kezelés előtt és legalább 6 hónap kezelés után.
- **II. csoport (70 beteg):** CRT-n átesett nonreszponder betegek, akik folyamatosan ACEi/ARB terápiában részesültek, és rendelkezésre állt két, legalább 6 hónap különbséggel végzett echokardiográfias és NT-proBNP vizsgálat.
- **III. csoport (135 beteg):** HFrEF-ben szenvedő betegek, akiknél CRT indikáció nem állt fenn, de szakubitril/valsartán kezelés indult, és rendelkezésre állt echokardiográfias és NT-proBNP vizsgálat a kezelés megkezdése előtt és legalább 6 hónap elteltével.

Minden beteg esetében a gyógyszeres kezelés része volt a béta-blokkoló, mineralokortikoid receptor antagonisták és vízhajtó kezelés, amennyiben szükséges volt. A szakubitril/valsartán kezelést mindig ACEi/ARB leállítását követően indítottuk 100 mg (24/26 mg/nap) vagy 200 mg (49/51 mg/nap) kezdő dózissal, majd a betegek egyéni toleranciájától függően titráltuk a maximális napi 400 mg (97/103 mg/nap) adagig. A szakubitril/valsartán hatásának értékelését két eltérő időtávon elemeztük, a vizsgált végpontok jellegének megfelelően. A bal kamrai reverz remodelling kimutatására a kezelés megkezdését követően 6–9 hónapos utánkövetés során rögzítettük az echokardiográfias paraméterek (LV EF-bal kamrai ejekciós frakció, LVEDD-bal kamrai végdiasztolés átmérő, LVESD-bal kamrai végszisztolés átmérő, LVOT VTI-bal kamrai kiáramlási pálya áramlási sebesség–idő integrálja, SV-verőtérfogot, dP/dt-a bal

kamrai nyomásnövekedés meredeksége (kontraktilitási index)) és a plazma NT-proBNP szint változását. A hosszú távú prognosztikai hatások vizsgálatát a medián 22–24 hónapos utánkövetés tette lehetővé, amely során a kompozit klinikai végpont (minden okból bekövetkező halálozás, szívtranszplantáció, bal kamrai keringéstámogató eszköz (LVAD) implantáció, szívelégtelenség miatti hospitalizáció) előfordulását elemeztük.

A vizsgálatot a Debreceni Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (ETT-TUKEB, korábbi engedélyszám: 5893-2/2018/EKU, 26 February 2018, jelenlegi engedély szám: BMEÜ/4388-1/2022/EKU, 20 december 2022).

3.2 Végpontok

Elsődleges végpontok:

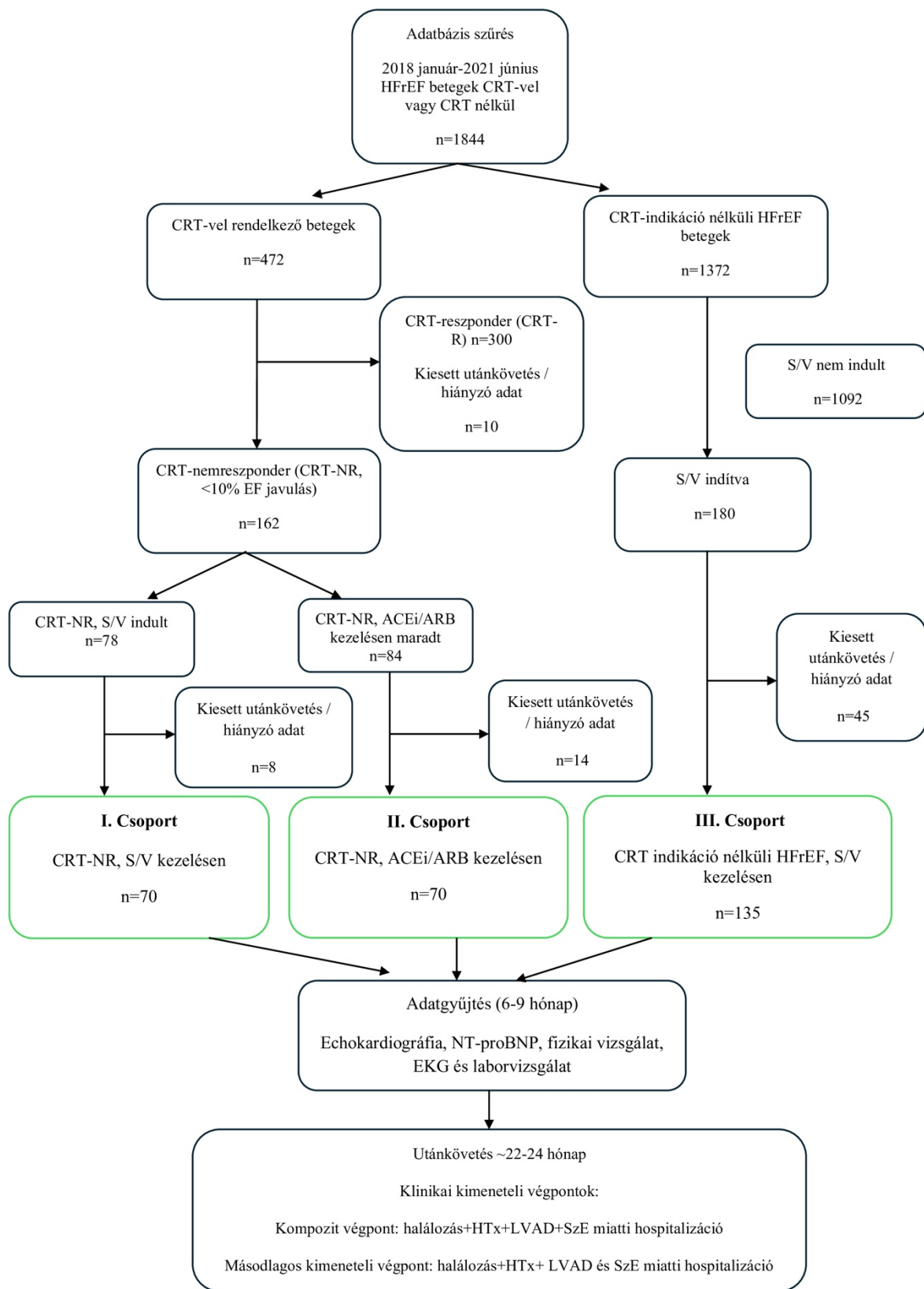
A vizsgálat elsődleges végpontjai a bal kamra funkció és a neurohormonális aktivitás változásának meghatározására irányultak. Ennek megfelelően a primér végpontot a bal kamrai ejekciós frakció (LV EF) változása, valamint a plazma NT-proBNP koncentráció változása jelentette a kiindulási értékhez képest.

Másodlagos végpontok:

Másodlagos végpontként értékeltük a reverz remodelling további echokardiográfiás paramétereit: a bal kamrai végdiasztolés átmérőt, a bal kamrai végszisztolés átmérőt, a bal kamrai kiáramlási traktus sebesség-idő integrálját, valamint a verőtérfogatot és a kontraktilis funkciót jellemző dP/dt -t. A kezelés biztonságosságát a szisztolés és diasztolés vérnyomás, a becsült glomerulus filtrációs ráta (eGFR) és a szérum káliumszint változása alapján határoztuk meg.

Klinikai végpontok:

A hosszú távú prognózist kompozit végpont segítségével határoztuk meg, amely magában foglalta a minden okból bekövetkező halálozást, a szívtranszplantáció (HTx) szükségességét, a bal kamrai keringéstámogató eszköz implantációját, valamint a szívelégtelenség miatti hospitalizációt. Másodlagos kimeneteli elemzésként külön vizsgáltuk a szívelégtelenség miatti hospitalizációk gyakoriságát, valamint a halálozás, HTx vagy LVAD szükségességének kombinált előfordulását (*1. ábra*).



1. ábra. A betegek bevonását és a három vizsgálati csoportba történő besorolását szemléltető folyamatábra. S/V (szakubitril/valsartán); CRT-NR (szív-reszinkronizációs terápiára nem reagáló beteg); CRT-R (szív-reszinkronizációs terápiára reagáló beteg); HFrEF (csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség); SzE (szívelégtelenség); HTx (szívátültetés); LVAD (bal kamrai segédeszköz).

3.3 Statisztikai leírás és módszerek

A statisztikai számításokat az IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) és a Stata 17 (StataCorp, College Station, TX, USA) szoftverek segítségével végeztük. A folytonos változókat normál eloszlás esetén átlag \pm szórás (SD) formájában, nem normál eloszlás esetén medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában írtuk le. A kategórikus változókat esetszámokkal és százalékos megoszlással adtuk meg. A hiányzó adatokat a *Last Observation Carried Forward* (LOCF) módszerrel helyettesítettük. Az adatok eloszlásának normalitását Kolmogorov–Smirnov-próbával vizsgáltuk. Amennyiben az eloszlás normálisnak bizonyult, kétmintás vagy párosított Student-féle t-próbát alkalmaztunk. Nem normál eloszlás esetén Wilcoxon párosított rangpróbát, illetve két független csoport összehasonlítására Mann–Whitney-próbát, több csoport összehasonlítására pedig Kruskal–Wallis-próbát végeztünk. A diszkrét változók közötti összefüggéseket Pearson-féle khi-négyzet próbával, kis elemszám esetén pedig Fisher-féle egzakt próbával értékeltük. A lehetséges zavaró tényezők (confounderek) hatásának kiküszöbölésére többváltozós lineáris regressziós modelleket, valamint robusztus regressziós modelleket is készítettünk. A túlélési görbéket Kaplan–Meier módszert használtunk, a csoportok közötti különbségeket log-rank próbát alkalmaztunk. A statisztikai szignifikancia szintjét minden esetben $p < 0,05$ értékben határoztuk meg.

3.4 Etikai engedély

A vizsgálat a Helsinkai Nyilatkozat előírásainak megfelelően zajlott, és az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT TUKEB) jóváhagyásával történt. Az etikai engedély száma: BMEÜ/4388-1/2022/EKU).

4. Eredmények

4.1 Kiindulási betegjellemzők és gyógyszeres kezelés

A vizsgálatba összesen 275 beteget vontunk be, akik három csoportba kerültek besorolásra: az I. csoportban 70 beteg (CRT-n átesett nonreszponderek, akik ACEi/ARB helyett szakubitril/valsartán [S/V] terápiát kaptak), a II. csoportban szintén 70 beteg (CRT-n átesett nonreszponderek, akik ACEi/ARB kezelést folytattak), míg a III. csoportban 135 beteg (HF_rEF-ben szenvedők, CRT indikáció nélkül, S/V terápiával) szerepelt. A kiindulási klinikai jellemzőket az *1. táblázat* tartalmazza. A CRT-vel kezelt nonreszponder csoportok betegei idősebbek voltak, és több társbetegséggel rendelkeztek a kizárólag HF_rEF miatt S/V terápiában részesülő betegeknél. A szívelégtelenség etiológiájában ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség a három csoport között. A betegek többsége mindhárom csoportban NYHA III funkcionális osztályba tartozott. A kiindulási bal kamrai ejekciós frakció a II. csoportban szignifikánsan magasabb volt, mint az I. és III. csoportban. A medián NT-proBNP szintek hasonlóak voltak a csoportok között: az I. csoportban 2058 pg/mL (IQR 1041–4502), a II. csoportban 1474 pg/mL (IQR 655–5274), a III. csoportban pedig 2223 pg/mL (IQR 1233–4795). A beválasztás időpontjában minden beteg irányelveknek megfelelő gyógyszeres kezelésben részesült, amely magában foglalta az ACEi/ARB vagy S/V terápiát, a béta-blokkolót és a mineralokortikoid receptor antagonistát (MRA). A CRT-vel kezelt betegek közül a beültetett eszköz típusa az I. csoportban 67,1%-ban CRT-D és 32,9%-ban CRT-P volt, a II. csoportban 67,1% CRT-D és 32,9% CRT-P.

	I.Csoport (n=70)	II.Csoport (n=70)	III.Csoport (n=135)	P I, II vs III	p I vs II	P I vs III	P II vs III
Kor (évek)	66,1±9,1	65,5±11,3	62,4±11,3	0,018	0,879	0,011	0,036
Női nem (%)	9 (12,9%)	9 (12,9%)	31 (22,9%)	0,128	0,831	0,134	0,087
Testsúly (kg)	90,9±18,8	89,1±20,9	92,3±23,6	0,669	0,433	0,901	0,411
NYHA I	1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,231	0,315	0,163	∅
NYHA II	19 (27,2%)	28 (40%)	43 (31,9%)	0,256	0,107	0,486	0,244
NYHA III	47 (67,2%)	37 (52,8%)	86 (63,7%)	0,181	0,084	0,624	0,132
NYHA IV	3 (4,3%)	5 (7,1%)	6 (4,5%)	0,663	0,466	0,301	0,753
EF (%)	25,2±5,7	28,3±5,9	26,6±6,5	0,005	0,001	0,121	0,027
NT-proBNP (pg/ml)	2058 [1041- 4502]	1474 [655- 5274]	2223 [1233- 4795]	<0,001	0,037	0,850	0,014
Iszkémiás etiológia	33 (47,2%)	26 (37,1%)	66 (48,9%)	0,264	0,259	0,737	0,106
Non-iszkémiás etiológia	37 (52,9%)	44 (62,8%)	69 (51,2%)	0,744	0,304	0,769	0,104
CRT-D száma n(%)	47 (67,1%)	47 (67,1%)	0 (0,0%)	<0,001	1,000	∅	∅
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	122,9±20,3	122,1±16,4	117,7±14,5	0,181	0,91	0,148	0,111

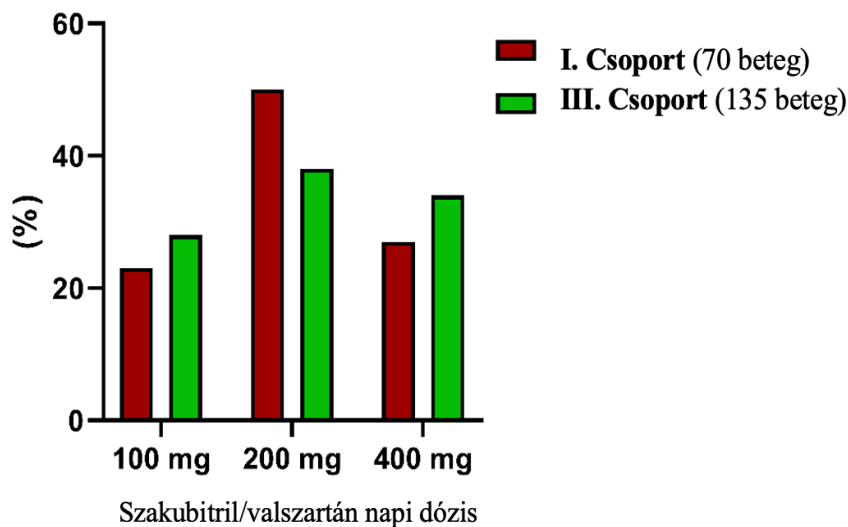
Diasztolés							
vérnyomás (Hgmm)	77,1±10,6	76,4±12,5	77,3±13,1	0,907	0,687	0,763	0,701
eGFR (ml/perc/1,73 m²)	65,7±17,8	66,9±18,3	68,3±18,1	0,591	0,636	0,306	0,649
Kálium (mmol/l)	4,6±0,5	4,5±0,7	4,5±0,5	0,679	0,639	0,379	0,734
Magasvérnyo más n(%)	67 (97,7%)	49 (70%)	89 (65,9%)	<0,001	<0,001	<0,01	0,553
Cukorbetegsé g n(%)	42 (60%)	35 (50%)	48 (35,6%)	0,003	0,271	0,061	0,045
Pitvarfibrillác ió n(%)	39 (55,7%)	23 (32,8%)	46 (34,1%)	0,006	0,008	0,003	0,887
Hiperlipidémi a n(%)	64 (91,4%)	36 (51,4%)	74 (54,9%)	0,001	<0,001	<0,01	0,639
Dohányzás n(%)	18 (25,7%)	19 (27,1%)	36 (26,7%)	0,968	0,868	0,836	0,943
Hiperurikémi a n(%)	25 (35,7%)	20 (28,5%)	37 (27,4%)	0,492	0,379	0,246	0,861
Krónikus vesebetegség n(%)	26 (37,2%)	31 (44,2%)	36 (26,7%)	0,033	0,351	0,139	0,011
ACEI/ARB	70 (100%)	68 (97,1%)	135 (100%)	0,052	0,496	0,999	0,115
Béta-blokkoló	67 (95,7%)	68 (97,1%)	127 (94,1%)	0,661	0,376	0,888	0,45

MR antagonista	65 (92,8%)	67 (95,7%)	124 (91,8%)	0,355	0,17	0,731	0,24
---------------------------	------------	------------	-------------	-------	------	-------	------

1. táblázat. A betegek kiindulási jellemzői. A III. csoportban CRT-D eszköz beültetés nem történt, ezért a CRT-D arány 0%.” Minden adat átlag ± szórás formájában került megadásra. NYHA (New York Heart Association funkcionális osztály); EF (ejekciós frakció). CRT-D (Kardiális reszinkronizációs terápia-defibrillátor). ACEi (angiotenzinkonvertálóenzim-gátló). ARB (angiotenzin-receptor blokkoló). MR-antagonista (mineralokortikoid receptor antagonist). eGFR (becsült glomerulus filtrációs ráta). NT-proBNP (N-terminális pro-B típusú natriuretikus peptid). ACEi/ARB (angiotenzinkonvertálóenzim-gátló / angiotenzin-receptor blokkoló).

Az S/V terápia dózistitrálását a vizsgálat során egységes protokoll szerint végeztük. A kiindulási vérnyomásértéket tekintettük meghatározónak. Amennyiben a systolés vérnyomás ≥ 110 Hgmm volt, a kezelést 49/51 mg kezdő dózissal indítottuk. Ha a systolés vérnyomás < 100 Hgmm-nek bizonyult, akkor a 24/26 mg kezdő dózist alkalmaztuk. A dózisemelést a lehető leghamarabb, a következő rendszeres kontrollviziten törekedtünk elvégezni. A vizsgálat struktúrája alapján a titrálás főként a 3–6 hónapos kontrollok alkalmával történt.

Az S/V terápiát kapó betegeknél (I. és III. csoport) a gyógyszer dózisait az irányelveknek megfelelően folyamatosan titráltuk a maximálisan tolerált adagig. Az I. csoportban a betegek 22,8%-a (n=16) érte el a 100 mg/nap (24/26 mg), 50%-a (n=35) a 200 mg/nap (49/51 mg), míg 27,1%-a (n=19) a 400 mg/nap (97/103 mg) fenntartó dózist. A III. csoportban a maximálisan tolerált dózis eloszlása a következőképpen alakult: 100 mg/nap 28,8% (n=39), 200 mg/nap 37,1% (n=50), 400 mg/nap 34,1% (n=46). Nem találtunk szignifikáns különbséget a két S/V csoport között a legmagasabb tolerált dózis eloszlásában (p=0,587) (2. ábra).



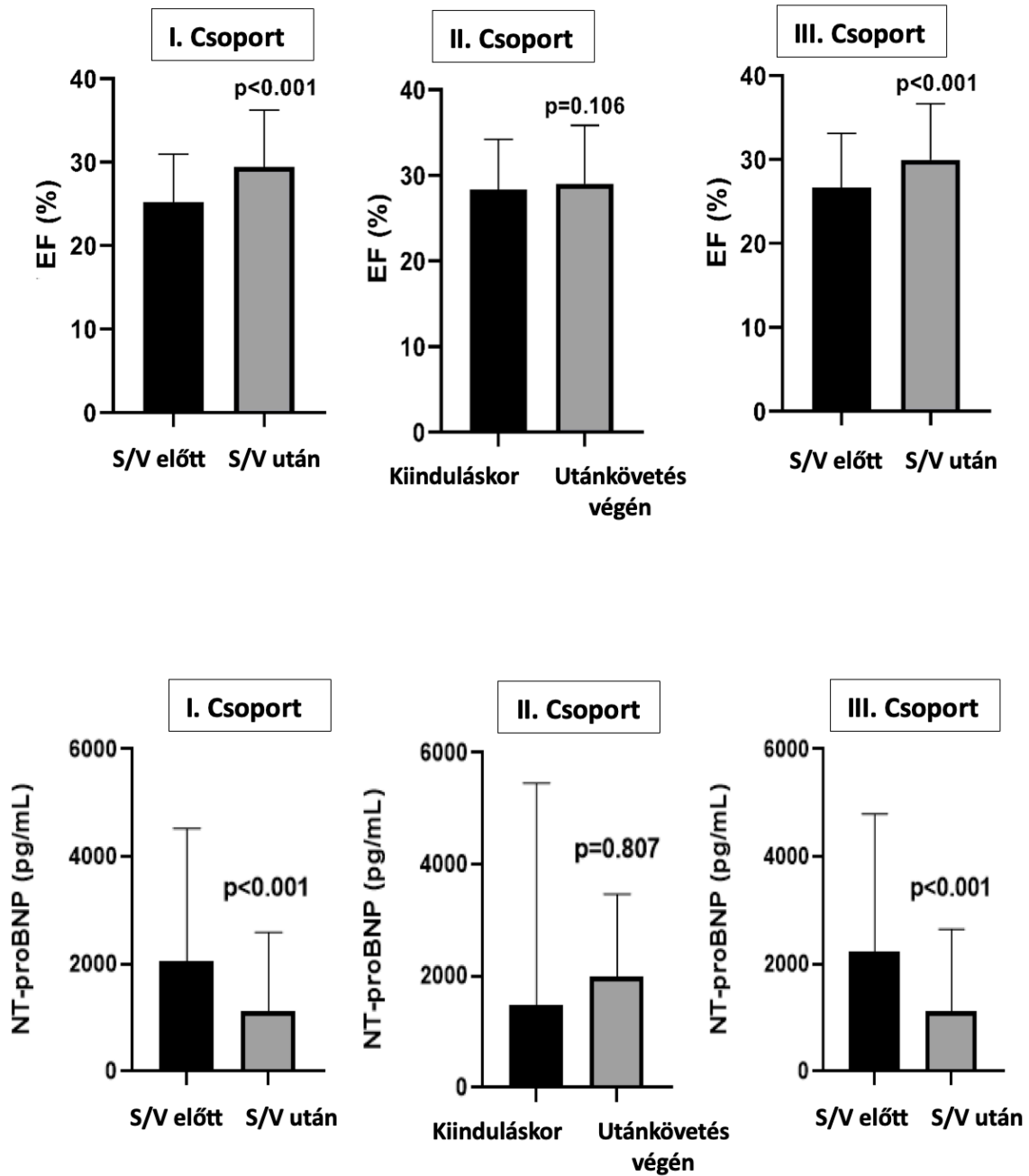
2. ábra. Az I. és III. csoportban elért maximálisan tolerált szakubitril/valsartán dózisok a titrálást követően

A gyógyszeres kezelés titrálása nem korlátozódott az S/V terápiára, hanem a szívelégtelenség egyéb standard gyógyszereire is kiterjedt. Az MRA dózisát az utánkövetés során az I. csoportban 21 betegnél (30%), a II. csoportban 12 betegnél (17%), míg a III. csoportban 28 betegnél (40%) növeltük. Hasonlóan, a béta-blokkoló dózisát 25 betegben (35,7%), 28 betegben (40%), illetve 49 betegben (36,2%) sikerült emelni az I., II. és III. csoportban. A II. csoportban az ACEi dózisát 13 betegben (18,5%) emeltük a maximálisan tolerált szintre. Összességében elmondható, hogy a vizsgálat során minden beteg a guideline-ok szerinti optimális gyógyszeres kezelésben részesült, amelynek során az összes főbb gyógyszercsoport (S/V vagy ACEi/ARB, béta-blokkoló, MRA) dózisát folyamatosan a maximális tolerált szintig titráltuk.

4.2 S/V hatása a bal kamrai remodellingre

Az echokardiográfiás paraméterek változásait a bevonást követő 6–9 hónapos időintervallumban értékeltük (az egész betegpopulációban $7,54 \pm 1,8$ hónap; az I. csoportban $7,45 \pm 1,6$ hónap; a II. csoportban $7,75 \pm 2,2$ hónap; a III. csoportban $7,51 \pm 1,5$ hónap). A bal kamrai ejekciós frakció szignifikáns javulást mutatott a szakubitril/valsartán terápiában részesülő betegek körében. Az I. csoportban a bal kamrai EF $25,2 \pm 5,7\%$ -ról $29,4 \pm 6,7\%$ -ra emelkedett ($p < 0,001$), míg a III. csoportban $26,6 \pm 6,4\%$ -ról $29,9 \pm 6,7\%$ -ra ($p < 0,001$). A többváltozós regressziós modell – amelyet életkor, nem, kiindulási EF, etiológia és társbetegségek (hipertónia, diabetes mellitus, pitvarfibrilláció, hyperlipidaemia, krónikus vesebetegség) figyelembevételével készítettünk – megerősítette, hogy az S/V terápia független prediktora volt a bal kamrai ejekciós frakció javulásának mind az I. (Coeff= 2,57; $p = 0,010$), mind a III. csoportban (Coeff = 2,19; $p = 0,014$). Ezzel szemben a II. csoportban (CRT-NR + ACEi/ARB) nem észleltünk szignifikáns változást a bal kamrai ejekciós frakcióban ($28,3 \pm 5,9\%$ vs. $29,0 \pm 6,8\%$; $p = 0,106$). A plazma NT-proBNP szintje szintén szignifikánsan csökkent az S/V terápiában részesülő betegekben. Az I. csoportban $2058,89$ pg/mL [1041,07–4502,51] értékről $1121,55$ pg/mL-re [545–2541] ($p < 0,001$), míg a III. csoportban $2223,35$ pg/mL [1233,03–4795,96] értékről $1123,09$ pg/mL-re [500,38–2651,27] ($p < 0,001$). A robusztus többváltozós regressziós modell ugyancsak igazolta, hogy az S/V kezelés független prediktora volt az NT-proBNP szint csökkenésének mind az I. (Coeff = $-763,66$; $p = 0,004$), mind a III. csoportban (Coeff = $-812,38$; $p = 0,001$). A II. csoportban ezzel szemben nem mutatkozott szignifikáns változás ($1474,57$ pg/mL [655,8–5273] vs. $1986,3$ pg/mL [1025,3–3359,1]; $p =$

0,807). Az I. és III. csoport közötti javulás mértékében sem a bal kamrai ejekciós frakció, ($p = 0,161$), sem az NT-proBNP szint ($p = 0,850$) tekintetében nem volt különbség (3. ábra).



3. ábra. A szakubitritil/valsztartán hatása a bal kamrai remodelingre. A bal kamrai ejekciós frakció (EF; felső ábrarész) és az N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid (NT-proBNP; alsó ábrarész) változása az utánkövetés során. S/V – szakubitritil/valsztartán.

A másodlagos echokardiográfias paraméterek közül a bal kamrai végszisztolés átmérő szignifikáns csökkenést mutatott az S/V terápiaiban részesülők esetében: az I. csoportban $56,6 \pm 8,9$ mm-ről $54,3 \pm 8,7$ mm-re ($p = 0,004$), a III. csoportban pedig $55,9 \pm 9,9$ mm-ről $54,3 \pm 11,2$ mm-re ($p = 0,021$). Egyéb echokardiográfias paraméterekben (pl. LVEDD, stroke volume, dP/dt) nem észleltünk szignifikáns változást (2. táblázat).

		LVEDD	LVEDS	LVOT	SV (ml)	dP/dt
		(mm)	(mm)	VTI (m)		(Hgmm/s)
I.Csoport	S/V kezelés előtt	68,4±8,1	56,6±9,0	0,13±0,4	45,4±12,3	617,7±201,2
	S/V kezelés után	67,2±7,4	54,3±8,7	0,14±0,5	48,2±12,8	645,7±221,1
	p-érték	0,085	0,004	0,006	0,144	0,084
II.Csoport	Kiinduláskor	65,1±11,1	52,2±10,7	0,13±0,4	48,7±10,2	595,0±156,8
	Utánkövetés végén	64,4±11,1	51,0±11,6	0,14±0,5	48,5±11,9	662,7±165,7
	p-érték	0,108	0,131	0,651	0,950	0,239
III.Csoport	S/V kezelés előtt	68,6±9,5	55,9±9,9	0,12±0,5	45,8±16,3	652,3±168,3
	S/V kezelés után	67,8±10,7	54,3±11,2	0,14±0,6	48,1±17,2	642,4±163,6
	p-érték	0,262	0,021	0,067	0,108	0,292

2. táblázat. Echokardiográfias paraméterek. Az adatok átlag ± szórás formájában kerültek megadásra. LVEDD (bal kamrai végdiasztolés átmérő); LVEDS (bal kamrai végszisztolés átmérő); LVOT VTI (a bal kamrai kiáramlási pálya sebesség-ide integrálja); SV (verővolumen); dP/dt (a bal kamra kontraktilitása echokardiográfias mérésel); S/V (szakubitril/valsartán).

A biztonságossági vizsgálatok eredményei alapján a szisztolés és diasztolés vérnyomás értékek az S/V terápiás csoportokban szignifikánsan csökkentek. Az eGFR az I. csoportban mérséklődött, míg a szérum káliumszint a III. csoportban emelkedést mutatott (3. táblázat). Fontos megjegyezni, hogy a vizsgálat során egyetlen betegnél sem volt szükség a S/V terápia megszakítására.

		Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	eGFR (ml/perc/1,73 m²)	Kálium (mmol/l)
I.Csoport	S/V kezelés előtt	122,8±20,2	77,1±10,5	65,7±17,8	4,5±0,5
	S/V kezelés után	116,1±18,1	73,2±10,6	63,1±20,3	4,6±0,5
	p-érték	0,018	0,015	0,026	0,442
II.Csoport	Kiinduláskor	122,1±16,4	76,4±12,5	69,9±18,3	4,5±0,7
	Utánkövetés végén	119,7±18,2	76,1±9,8	65,8±18,3	4,6±0,5
	p-érték	0,209	0,753	0,285	0,152
III.Csoport	S/V kezelés előtt	117,7±17,7	77,3±13,1	68,3±18,1	4,5±0,4
	S/V kezelés után	111,8±7,9	72,1±11,9	68,5±18,7	4,6±0,5
	p-érték	<0,001	<0,001	0,896	0,037

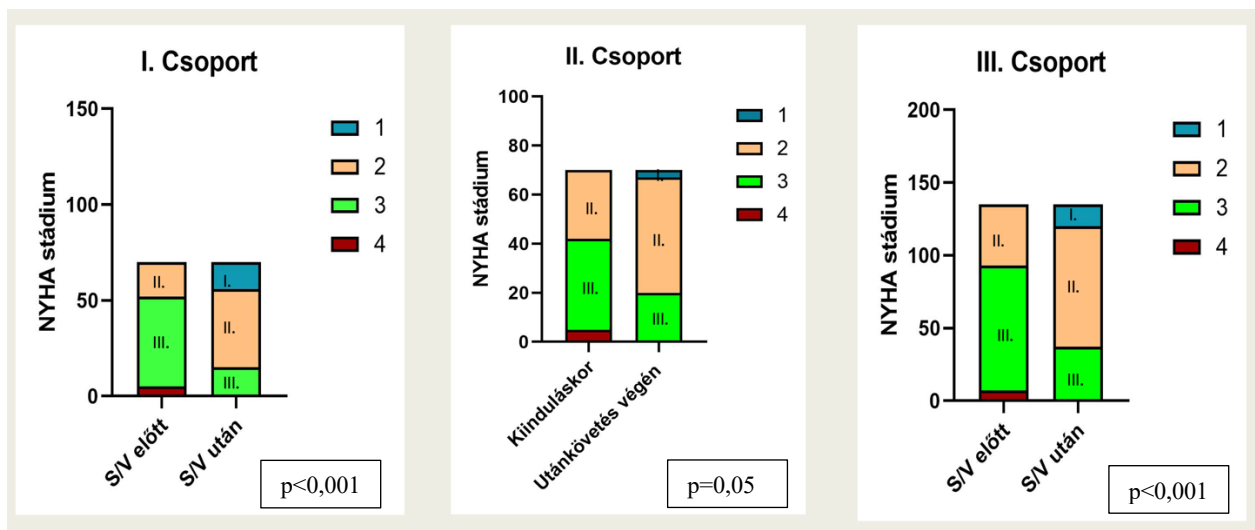
3. táblázat. Biztonságossági paraméterek. Az adatok átlag ± szórás formájában kerültek megadásra. eGFR (becsült glomeruláris filtrációs ráta). S/V (szakubitril/valsartán).

Eredményeink összességében alátámasztják, hogy a szakubitril/valsartán kezelés mind a CRT-n átesett nonreszponder, mind a HFrEF betegcsoportban kedvező hatású reverz remodelinget eredményezett, és a hatás független volt a kiindulási demográfiai és klinikai jellemzőktől.

4.3 S/V hatása a funkcionális státuszra

A funkcionális állapot változását a New York Heart Association (NYHA) klasszifikáció alapján értékeltük az utánkövetési időszak során. A 6–9 hónapos kontrollvizsgálatok eredményei alapján az S/V terápiában részesülő betegek körében (I. csoport: CRT-NR + ARNI; III. csoport: HFrEF + ARNI) jelentős és statisztikailag szignifikáns javulás volt megfigyelhető. Mindkét csoportban a betegek többsége a kiindulási NYHA III funkcionális stádiumból NYHA II stádiumba került ($p < 0,001$), ami a tüneti státusz markáns és korai javulását jelzi.

Ezzel szemben a II. csoportban (CRT-NR + ACEi/ARB) a funkcionális osztály változása nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét ($p = 0,05$), noha mérsékelt javulás irányába mutató tendencia volt észlelhető (4. ábra).



4. ábra. A NYHA-funkcionális státusz változása az utánkövetés során a három vizsgálati csoportban. A funkcionális státusz (NYHA-osztály) megoszlása látható az S/V terápia megkezdése előtt és az utánkövetés végén az I. (CRT-NR + S/V), II. (CRT-NR + ACEi/ARB) és III. (HFrEF + S/V) csoportban. Az I. és III. csoportban szignifikáns javulás volt megfigyelhető, a betegek többsége a kiindulási NYHA III stádiumból NYHA II stádiumba került ($p < 0,001$ mindkét csoportban). A II. csoportban a NYHA-osztály javulása nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét ($p = 0,005$). Az oszlopdiaagramok a NYHA I–IV stádiumok arányának változását szemléltetik csoportonként és időpontként.

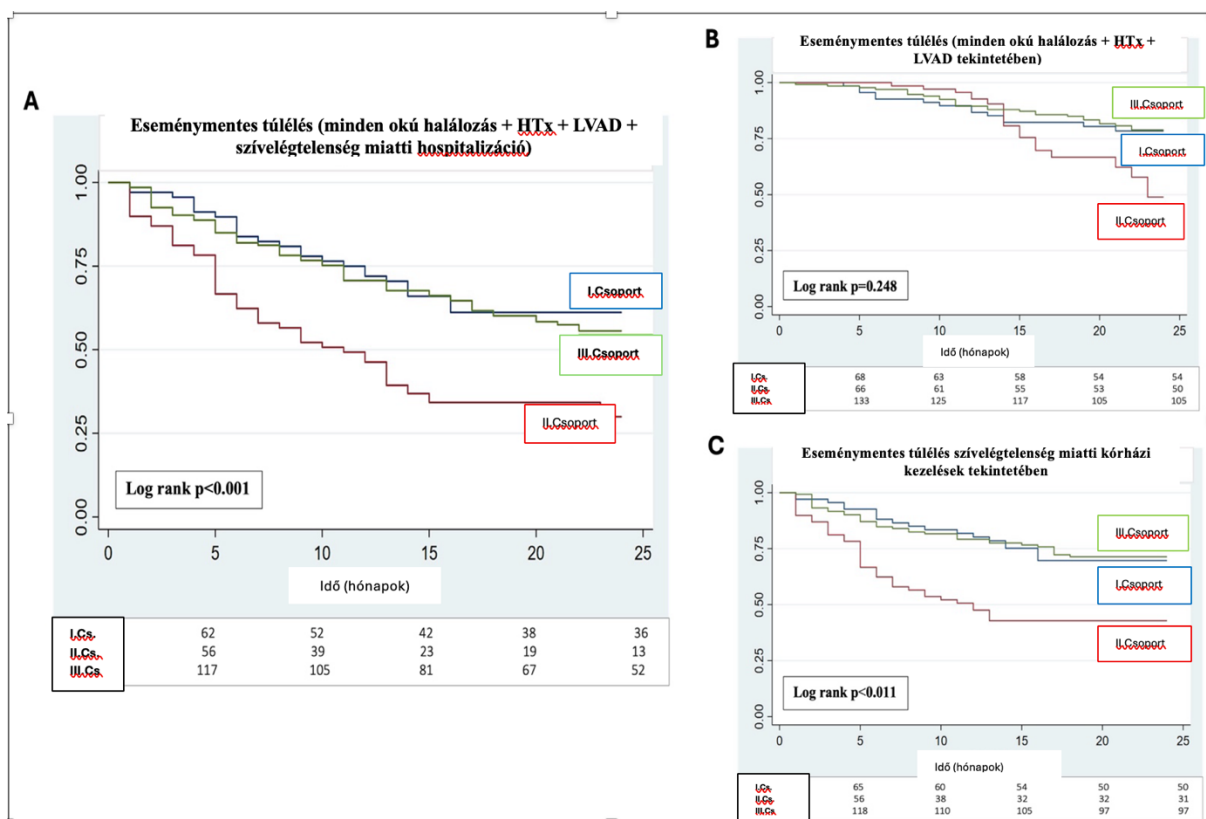
4.4 S/V hatása a klinikai végpontokra

A teljes utánkövetési időszak alatt az elsődleges kompozit végpont (minden okból bekövetkezett halálozás, szívelégtelenség miatti kórházi kezelés, szívatültetés [HTx] vagy bal kamrai segédeszköz [LVAD] beültetés) az I. csoportban 27/70 betegnél (38,57%; ebből HTx: 2, LVAD: 1), a II. csoportban 43/70 betegnél (61,42%), míg a III. csoportban 60/135 betegnél (44,42%; ebből HTx: 2) következett be. Az I. és II. csoport, valamint a II. és III. csoport közötti különbségek szignifikánsnak bizonyultak, míg az S/V terápián lévő I. és III. csoport kimenetelei hasonlóak voltak ($p = 0,465$; 4. táblázat).

Végpontok	I. Csoport	II. Csoport	III. Csoport	p érték (I vs II vs III) khi-négyzet próba*	p érték (I vs II) **arányok Z-próbája (proportion Z-test)	p érték (I vs III)**	p érték (II vs III)**
Kompozit végpont (minden okból bekövetkezett halálozás + HTx + LVAD + szívelégtelenség miatti kórházi kezelés), n (%)	27/70 (38,57%)	43/70 (61,42%)	60/135 (44,44%)	0,010	0,005	0,465	0,012
Minden okból bekövetkezett halálozás + HTx + LVAD implantáció , n (%)	14/70 (20%)	19/70 (27,14%)	27/135 (20%)	0,468	0,341	0,962	0,245
Szívelégtelenség miatti kórházi kezelések , n (%)	19/70 (27,14%)	38/70 (54,28%)	36/135 (26,66%)	<0,001	<0,001	0,896	<0,001

4. táblázat. Végpont események az utánkövetés során a három vizsgálati csoportban a S/V terápia megkezdését követően. I. csoport: CRT-NR + S/V; II. csoport: CRT-NR + ACEi/ARB; III. csoport: HFrEF CRT nélkül + S/V. Az adatok **n (%)** formában kerültek megadásra.* A p értékek khi-négyzet próbával kerültek meghatározásra.** A p értékek arányok Z-próbájával (páronkénti összehasonlítások) kerültek meghatározásra. HTx = szívátültetés; LVAD = bal kamrai segédeszköz.

Ugyanakkor a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés szignifikánsan gyakoribb volt a II. csoportban, mint az I. vagy III. csoportban, valamint a két S/V terápiában részesülő betegcsoport eredményei ebben a tekintetben is közel azonosak voltak. Az összesített másodlagos végpont (mortalitás + HTx + LVAD) vonatkozásában nem mutatkozott szignifikáns különbség a három csoport között. A fenti statisztikai eredményeket a Kaplan–Meier analízis is megerősítette (5. ábra).



5. ábra. (A) Eseménymentes túlélés minden okból bekövetkezett halálozás, szívelégtelenség miatti kórházi kezelés, szívátültetés (HTx) és bal kamrai segédeszköz (LVAD) implantáció tekintetében — kompozit végpont — Kaplan–Meier analízis. (B) Eseménymentes túlélés minden okból bekövetkezett halálozás tekintetében — Kaplan–Meier görbe a végpontokra. (C) Eseménymentes túlélés szívelégtelenség miatti kórházi kezeléseket tekintetében — Kaplan–Meier analízis. I. csoport (I.Cs.): CRT-NR + S/V; II. csoport (II.Cs.): CRT-NR + ACEi/ARB; III. csoport (III.Cs.): HFrEF CRT nélkül + S/V.

A kompozit végpontok elemzését kiegészítettük az ismételt szívelégtelenség miatti kórházi kezelések vizsgálatával is. A két vagy több rehospitalizáció előfordulása az I. csoportban (CRT-NR + S/V) 12,8%, a II. csoportban (CRT-NR + ACEi/ARB) 20%, míg a III. csoportban (HF_rEF + S/V) 10,3% volt. Ezek az eredmények összhangban állnak azzal a megfigyeléssel, hogy a II. csoportban – amely nem részesült S/V-terápiában – a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés gyakrabban fordult elő, míg a két S/V terápiában részesülő csoport klinikai kimenetelei ebben a tekintetben is hasonlóak voltak.

A többváltozós Cox-regressziós analízis – amelyben korrigáltunk életkor, nem, valamint pitvarfibrilláció, diabetes mellitus, krónikus vesebetegség és hipertónia jelenléte szerint – azt igazolta, hogy a CRT-n átesett nonreszponder betegek S/V kezelés mellett 64%-os relatív kockázatcsökkenést mutattak a kompozit végpont tekintetében az ACEi/ARB terápián maradt betegekkel összehasonlítva (HR = 0,36; 95% CI 0,21–0,60; p<0,001). Hasonlóan, az I. csoport betegeinél a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések kockázata is alacsonyabbnak bizonyult, mint a II. csoportban (HR = 0,61; 95% CI 0,34–0,86; p = 0,045). Ugyanakkor a halálozás + HTx + LVAD végpont vonatkozásában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között (HR = 0,69; 95% CI 0,36–1,70; p = 0,247).

Az I. csoportban a S/V kezelés megkezdésekor, illetve a 6–9 hónapos utánkövetés során mért bal kamrai ejekciós frakció és NT-proBNP értékeket az alapján is elemeztük, hogy a betegek hosszú távon átestek-e kompozit végpont eseményen vagy sem (5. táblázat). Mind a bal kamrai ejekciós frakció, mind az NT-proBNP szignifikáns javulást mutatott azoknál a betegeknél, akiknél nem következett be esemény. Az eseményt elszenvedőknél az NT-proBNP szintben mérsékelt, szignifikáns csökkenés volt kimutatható, azonban a bal kamrai EF értékei nem javultak számottevően. A funkcionális javulás klinikai jelentőségét jól mutatja, hogy a bal kamrai ejekciós frakció legalább 5%-os emelkedése 39/70 betegben (55,7%) volt kimutatható, és közülük 33 beteg (91,7%) eseménymentes maradt az utánkövetés végéig. Ezzel szemben azok közül, akiknél nem volt javulás ($\leq 5\%$ növekedés, n=31), 15 beteg (48,4%) szenvedett el kompozit eseményt. Az NT-proBNP szint <1000 pg/mL értéket ért el 27/70 betegnél (38,6%), és közülük 24 (88,9%) kompozit végpont-mentes túlélést mutatott.

	EF az S/V terápia kezdetén (%; median [IQR])	EF 6–9 hónappal az S/V terápia megkezdése után (%; medián [IQR])	<i>p</i> - <i>érték</i>	NT- proBNP az S/V terápia kezdetén (pg/mL; medián [IQR])	NT-proBNP 6–9 hónappal az S/V terápia megkezdése után (pg/mL; medián [IQR])	<i>p</i> - <i>érték</i>
Kompozit végpont nélküli betegek	25 (20- 29,7)	30 (25-36)	<0,001	1556 (1030- 4548)	989,7 (461- 2046)	<0,001
Kompozit végponttal rendelkező betegek	24 (20-28)	27 (19,5-30)	0,601	2559 (2273- 4869)	1723 (1102- 3193)	0,030

5. táblázat. Az I. csoportban mért EF és NT-proBNP értékek a szakubitril/valsartán (S/V) terápia megkezdésekor, valamint 6–9 hónappal a kezelés során, a kompozit végpont eseményt elszenvedő és az eseménymentes betegekben. IQR = interkvartilis tartomány (25–75. percentilis). EF (bal kamrai ejekciós frakció). NT-proBNP (N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid).

5. Megbeszélés

Vizsgálatunkban a szakubitril/valsartán kezelés hatását elemeztük a bal kamrai reverz remodellingre és a hosszú távú klinikai kimenetelre azon szívelégtelenségben szenvedő betegek körében, akik kardiális reszinkronizációs terápián estek át, de a reszinkronizációs kezelésre nem reagáltak megfelelő mértékben. Eredményeink alapján az S/V terápia szignifikáns javulást eredményezett mind a bal kamrai ejekciós frakció, mind az NT-proBNP szint tekintetében, továbbá kedvező tendenciát mutatott a reverz remodelling egyes echokardiográfiás paramétereiben is. Mindez arra utal, hogy a gyógyszer hatásmechanizmusa képes lehet ellensúlyozni a CRT-NR állapot kedvezőtlen prognózisát. A bal kamrai EF javulása és az NT-proBNP szignifikáns csökkenése – összhangban állnak azzal a kórélettani modellel, miszerint az ARNI-kezelés kettős hatásmechanizmusa (RAAS-gátlás + neprilizin-gátláson keresztüli NP-felfutás és cGMP–PKG aktiváció) neurohormonális tehermentesítést és afterload-csökkentést eredményez. Ez az artériás rendszer merevségének mérséklődésével és antifibrotikus hatással együtt olyan hemodinamikai környezetet teremt, amely a CRT-NR állapotban is elősegítheti a reverz remodellinget (19). Az NT-proBNP már rövid távon is képes jelezni a terápiás válasz mértékét, így az S/V kedvező hatása nemcsak statisztikailag, hanem prognosztikai szempontból is releváns. A klinikai végpontok tekintetében a hosszú távú követés során a kompozit végpont (halálozás, szívelégtelenség miatti hospitalizáció, szívtranszplantáció, LVAD implantáció) előfordulásának csökkenése szintén az S/V előnyét támasztja alá (16). Bár a vizsgálat megfigyeléses jellege nem teszi lehetővé az ok-okozati összefüggések egyértelmű bizonyítását, az eredmények konzisztensen arra mutatnak, hogy a gyógyszer klinikai szinten is képes érdemi előnyt nyújtani a CRT-NR populációban. A kapott adatok klinikai jelentőségét erősíti, hogy a hatások mértéke hasonló volt a CRT kezelésben nem részesülő, de HFrEF-ben szenvedő betegekhez képest. Ez azt sugallja, hogy az S/V hatásmechanizmusa független a CRT válaszkészségétől, és a nonreszponder státusz önmagában nem zárja ki a gyógyszer kedvező élettani és klinikai hatásait (19);(20).

5.1 Eredményeink az irodalmi adatok tükrében

A szakubitril/valsartán (S/V) hatását a szisztolés szívelégtelenség kezelésében számos nagyszabású, randomizált vizsgálat és regiszterelemzés értékelte, ugyanakkor a CRT-NR alcsoport eddig csak korlátozottan került a kutatások fókuszába.

A PARADIGM-HF vizsgálat (33) mérföldkőnek számít a HFrEF terápiájában: több mint 8400 beteg bevonásával igazolta, hogy az S/V 20%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris halál és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát az enalaprillal szemben, emellett szignifikáns előnyt mutatott a teljes halálozás tekintetében is. Bár alcsoport-elemzést a CRT-vel kezelt betegekről nem publikáltak, az eredmények megerősítik, hogy az S/V széles HFrEF populációban hatékony, és ennek fényében releváns, hogy saját vizsgálatunkban a nonreszponder alcsoportban is hasonlóan kedvező hatásokat észleltünk. A PROVE-HF vizsgálat (19) prospektív módon igazolta, hogy az S/V már 6 hónap alatt szignifikáns reverz remodelinget okoz: nőtt a bal kamrai ejekciós frakció, csökkentek a bal kamrai volumenek, és az NT-proBNP szint tartósan mérséklődött. Mindezek az eredmények összhangban állnak saját megfigyeléseinkkel, és arra utalnak, hogy az S/V kedvező remodeling-hatásai a CRT-válaszkészségtől függetlenül is érvényesülhetnek. Az akut dekompenzált szívelégtelenségben végzett PIONEER-HF (17) és TRANSITION (18) vizsgálatok azt mutatták, hogy az S/V terápia kórházi körülmények között is biztonságosan bevezethető, és már rövid távon jelentős NT-proBNP csökkenést eredményez. Bár ezek nem a CRT-populációra fókuszáltak, üzenetük fontos: az S/V kedvező hatása gyorsan érvényesül, ami különösen nagy jelentőségű a gyakran hospitalizált nonreszponder betegek esetében. Az EVALUATE-HF vizsgálat (20) a hemodinamikai és vaszkuláris hatásokra koncentrált. A szerzők kimutatták, hogy az S/V 12 hét alatt szignifikánsan javította az aortamerevséget és a centrális hemodinamikát, miközben csökkent a bal pitvari és kamrai volumen. Saját eredményeinkben a bal kamrai végszisztolés átmérő csökkenése és az EF javulása ennek a komplex hatásnak klinikai manifesztációjaként értelmezhető.

Az elmúlt években több kifejezetten CRT-nonreszponderekre fókuszáló közlemény is megjelent. Chun és munkatársai (2020) retrospektív elemzésükben kimutatták, hogy azoknál a CRT-NR betegeknél, akik S/V terápiában részesültek, alacsonyabb volt az ösztörtalitás és kedvező tendencia mutatkozott a szívelégtelenség miatti rehospitalizációk tekintetében is. Hasonló eredményekről számoltunk be mi is (34) a CRT nonreszponder betegeknél az EF növekedését, az LVESD csökkenését és az NT-proBNP szignifikáns mérséklődését találtuk, amelynek mértéke összevethető volt a CRT kezelésben nem részesülő HFrEF betegek csoportjában észleltekkkel. Egy másik vizsgálatban Chen és munkatársai (35) kimutatta, hogy az S/V-vel kezelt nonreszponder csoportban szignifikánsan csökkent a kardiális halálozás (log-rank $P = 0,029$), és kedvező tendencia mutatkozott a HF-hospitalizáció csökkenésére is. Egy újabb, 2023-ban publikált európai elemzés szintén arra utalt, hogy a CRT nonreszponderekben

az S/V mellett mért hospitalizációs és túlélési adatok összevethetők a hagyományos HFREF populációéval, ami azt sugallja, hogy a terápia hatása független a reszponder státusztól. Valóéletbeli regiszterekben is hasonló következtetésekre jutottak. A CHAMP-HF (36) adatai, valamint az ARIADNE regiszter (37) egyértelműen igazolták, hogy az S/V kezelés mellett jobb tünet kontroll, alacsonyabb rehospitalizációs arány és kedvezőbb funkcionális státusz érhető el heterogén európai populációkban is. A legújabb bizonyítékok közül a STRONG-HF (38) vizsgálat külön figyelmet érdemel. Ez a randomizált, prospektív vizsgálat akut dekompenzált szívelégtelenség után igazolta, hogy a gyors gyógyszer-titrálás és szoros utánkötés – beleértve az S/V terápiát is – jelentősen csökkenti a 180 napon belüli mortalitást és rehospitalizációt. Bár a vizsgálat nem specifikusan a CRT-nonreszponderekre fókuszált, eredményei arra utalnak, hogy a magas kockázatú alcsoportok, így a nonreszponderek is különösen profitálhatnak az agreszívebb és korai S/V bevezetésből.

Ezek az adatok összességében egységes képet rajzolnak: a CRT-NR állapot nem zárja ki a szakubitritil/valsartán előnyös hatásainak érvényesülését. Sőt, a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján e populációban a terápia különösen értékes lehet, hiszen olyan betegcsoportról van szó, amelynek prognózisa rendkívül kedvezőtlen. A módszertani korlátok (retrospektív design, heterogén nonreszponder definíciók) ugyanakkor hangsúlyozzák a prospektív, multicentrikus vizsgálatok szükségességét ezen speciális alcsoportban.

5.2 Eredményeink klinikai jelentősége

Eredményeink a napi klinikai gyakorlat számára fontos implikációt hordoznak. A szakubitritil/valsartán terápia a CRT-NR szívelégtelenségben szenvedő betegek körében olyan kedvező hatásokat mutatott, amelyek hagyományosan rendkívül rossz prognózisú populációban értelmezhetők. A nonreszponder státusz a betegek mintegy 20–40%-át érinti, és a reszponder társaikhoz képest magasabb halálozással, gyakoribb hospitalizációval, valamint rosszabb életminőséggel jár. Az S/V terápia mellett tapasztalt ejekciós frakció-növekedés, NT-proBNP-csökkenés és a reverz remodelling egyes jelei arra utalnak, hogy a gyógyszer képes lehet javítani az életkilátásokat és mérsékelni a kórházi felvételek számát ebben a magas kockázatú betegcsoportban.

A terápiás stratégia szempontjából az S/V különösen értékes, mivel késleltetheti a végstádiumú beavatkozások, például az LVAD-beültetés vagy a szívtranszplantáció szükségességét. Ez nemcsak a betegek számára jelenthet hosszabb, jobb életminőséggel eltöltött időszakot, hanem

az egészségügyi rendszer terheit is csökkentheti. Bár a jelenlegi ESC és ACC/AHA/HFSA irányelvek az ARNI-kezelést első vonalbeli terápiaként javasolják HFrEF-ben, a CRT nonreszponderekre vonatkozó specifikus ajánlások továbbra is hiányoznak. Az általunk megfigyelt kedvező hatások, valamint a regisztervizsgálatok és való-életbeli adatok, különösen, ha multicentrikus vizsgálatokban is megerősítést nyernek, specifikus ajánlást alapolhatnak meg ennek a nagyon rossz prognózisú beteg kohorszának a kezelésére vonatkozóan jövőbeni szakmai vezérfonalakban.

5.3 Vizsgálat korlátai

Eredményeink értelmezésekor elengedhetetlen a vizsgálat korlátainak részletes bemutatása, mivel ezek befolyásolják a következtetések általánosíthatóságát és bizonyító erejét.

Elsőként a minta nagyságát kell kiemelni: a vizsgálatba bevont betegek száma korlátozott volt, ami mérsékli a statisztikai erőt, különösen az alcsoport-analízisek során. Bár a fő végpontok tekintetében így is szignifikáns eredmények születtek, a kisebb betegszám miatt nagyobb a véletlen torzító hatások szerepe. Emellett a nemek aránya, az etiológiai háttér és az életkori megoszlás heterogenitása is befolyásolhatja az általánosíthatóságot.

A vizsgálat időtartama (2018–2021) alatt az ARNI-terápia hazai hozzáférhetősége jelentősen eltért a jelenlegitől, és ez lényeges metodikai korlátozó tényezőt jelentett. 2019 januárjáig a szakubitritil/valsartán-kezelés kizárólag NEAK egyedi méltányossági kérelem benyújtásával volt elérhető, ami jelentősen korlátozta a terápia megkezdésének lehetőségét, és csökkentette a potenciálisan bevonható betegek számát. 2019 januárjától a készítmény már támogatott indikációban volt rendelhető, azonban szigorú klinikai és adminisztratív feltételek teljesítéséhez kötötten (NYHA II–III tünetes HFrEF, LVEF <35%, legalább két korábbi rehospitalizáció, 12 hónapos optimális szívelégtelenségnek megfelelő gyógyszeres kezelés mellett fennálló állapotromlás, szisztolés vérnyomás >100 Hgmm, eGFR >30 ml/min, megfelelő káliumszint, emelkedett NT-proBNP; továbbá korlátozott felírhatósági jogosultság). Ezek a finanszírozási és adminisztratív korlátozások a klinikai gyakorlatban érdemben befolyásolhatták a kezelés megkezdésének időpontját, a dózistitrálás ütemét és a terápiában részesülő populáció nagyságát. A vizsgálat eredményeinek értelmezése során ezért figyelembe kell venni az ARNI-terápia hozzáférhetőségének ezen időszakra jellemző korlátozott voltát.

Második korlátként említhető az egycentrumhoz kötött vizsgálat. A betegpopuláció összetétele, a CRT-beültetés gyakorlata, az eszközválasztás és a gyógyszeres kezelés titrálásának stratégiája mind sajátos intézményi jellemzőket tükröznek, amelyek eltérhetnek más centrumokban vagy egészségügyi rendszerekben. Emiatt eredményeink nem illeszthetőek közvetlenül más populációkra, különösen olyan országokban, ahol a terápiás hozzáférés vagy a finanszírozási háttér eltérő. Harmadrészt a vizsgálat retrospektív, megfigyeléses jellegéből fakadó korlátokat kell hangsúlyozni. Ez a módszertan nem teszi lehetővé az ok-okozati összefüggések bizonyítását, eredményeink inkább hipotézisgeneráló értékkel bírnak. Ezzel szemben a prospektív, randomizált vizsgálatok – mint a STRONG-HF (38) – sokkal megbízhatóbb bizonyítékot nyújtanak, ezért a jövőben hasonló felépítésű, célzott vizsgálatok szükségesek a CRT-nonreszponderek körében is. További korlátot jelent a követési idő rövideje. Bár rövid- és középtávon kimutatható volt a bal kamrai ejekciós frakció javulása és az NT-proBNP szignifikáns csökkenése, nem áll rendelkezésünkre hosszú távú túlélési adat, illetve annak megítélése, hogy a reverz remodelling hatásai évek múlva is fennmaradnak-e. Ennek értékeléséhez hosszabb utánkövetést biztosító vizsgálatok szükségesek. Az echokardiográfiás vizsgálatok metodikai korlátai szintén befolyásolhatják eredményeinket. Az echoablakminőség, a vizsgáló tapasztalata, valamint az intra- és interobserver variabilitás mind hatással lehetnek a mért paraméterekre. A korszerűbb technikák – például a háromdimenziós echokardiográfia és a strain-analízis – pontosabb információt nyújtanának a reverz remodellingről, de ezek rutinszerű alkalmazása a vizsgálati időszakban nem állt rendelkezésre. Korlátot jelent továbbá a terápiás adherencia és dózisoptimalizálás kérdése. Nem minden beteg érte el az S/V maximálisan javasolt dózisát, ami befolyásolhatta az elért hatások mértékét. Retrospektív jelleg miatt az adherencia pontos mérése sem volt lehetséges, holott ez jelentősen alakíthatja a klinikai kimeneteket. Szintén figyelembe kell venni, hogy a vizsgálati időszakban a betegek gyógyszeres kezelése még nem egyezett meg a jelenlegi guideline-okban javasolt teljes terápiás palettával. Az SGLT2-gátlók akkoriban nem álltak minden beteg rendelkezésére (csupán diabetológiai indikációban) így az S/V mellett elért előnyök részben eltérhetnek a mai, kombinált terápiás környezetben tapasztalhatótól. Végül a generalizálhatóság korlátozottságát kell kiemelni. Eredményeink döntően európai populációból származnak, így nem biztos, hogy más etnikai csoportokban, illetve eltérő egészségügyi rendszerekben ugyanolyan mértékben reprodukálhatók. Az ARIADNE (37) regiszter például rávilágított arra, hogy az S/V alkalmazásának gyakorlata és eredményessége régióként jelentősen eltérhet.

Összességében a legfontosabb korlátok a kis betegszám, az egycentrumos és retrospektív jelleg, a rövid utánkövetés, valamint a módszertani és terápiás heterogenitás. Ezek ellenére eredményeink konzisztensen mutattak kedvező hatást, ami megalapozza a jövőbeli multicentrikus, randomizált vizsgálatok szükségességét a CRT-NR populációban.

5.4 Jövőbeli kutatási irányok

A jelen vizsgálat eredményei számos új kérdést vetnek fel, amelyek további kutatási irányokat jelölnek ki a szakubitril/valsartán alkalmazásával kapcsolatban a CRT-NR populációban. Bár adataink alátámasztják a terápia kedvező hatásait, ezek megerősítéséhez és a klinikai gyakorlatba való széleskörű integrálásához jól megtervezett, prospektív vizsgálatokra van szükség. Elsődleges fontosságú a nagy betegszámú, multicentrikus, randomizált kontrollált vizsgálatok megvalósítása. Ezek lennének képesek egyértelműen igazolni, hogy az S/V terápia milyen mértékben javítja a mortalitást, a hospitalizációs arányt és a klinikai státuszt kifejezetten a CRT-nonreszponderek körében. A STRONG-HF vizsgálat példája jól mutatja, hogy a prospektív, gyors titrálási stratégiákat alkalmazó tanulmányok megbízhatóbb bizonyítékot nyújtanak a megfigyeléses adatokhoz képest. Hasonló, célzottan nonreszponder populációban végzett randomizált kontrollált vizsgálatok hiánypótlóak lennének. Fontos kutatási irány a hosszú távú utánkövetés biztosítása is. Bár rövid- és középtávon kimutatható volt a bal kamrai funkció javulása és a biomarkerek csökkenése, nem ismert, hogy ezek a hatások évek távlatában mennyire tartósak, illetve milyen mértékben befolyásolják a túlélést. Többéves utánkövetés szükséges annak megértéséhez, hogy az S/V révén bekövetkező reverz remodelling stabilizálódik-e, vagy idővel visszarendeződés figyelhető meg. A biomarker-vezérelt terápiás stratégiák szintén ígéretesek lehetnek. Az NT-proBNP gyors és szignifikáns csökkenése arra utal, hogy a biomarkerek használhatók lehetnek a terápiás válasz monitorozására és a kezelési döntések személyre szabására. További vizsgálatokra van szükség annak meghatározására, hogy a biomarker-alapú dózismódosítás vagy kiegészítő kezelés bevezetése javítja-e a klinikai kimeneteket CRT nonreszponder betegekben. Kiemelt jelentősége van a fejlettebb képalkotó módszerek bevonásának is. A háromdimenziós echokardiográfia, a strain-analízis, valamint a kardiális MRI alkalmazása lehetővé tenné a myocardialis fibrosis és a funkcionális javulás pontosabb értékelését. Ezek a módszerek segíthetnek feltérképezni, hogy az S/V terápiás hatásai mely strukturális és funkcionális változások révén valósulnak meg, és kik profitálhatnak leginkább a kezeléssel. Egyre inkább előtérbe kerül a kombinált gyógyszeres stratégia vizsgálata is. Az SGLT2-gátlók (EMPEROR-Reduced, DAPA-HF), a vericiguat és az

omecamtiv mecarbil már bizonyították előnyeiket HFrEF-ben. Különösen fontos lenne megérteni, hogy az S/V és az újabb hatástani csoportok együttes alkalmazása milyen hatást fejt ki a CRT-NR populációban, és lehetséges-e szinergisztikus előny elérése. Szintén megválaszolatlan kérdés a költséghatékonyság. A CRT-beültetés jelentős költségekkel jár, és ha a beavatkozás nem hoz megfelelő klinikai javulást, az egészségügyi rendszer számára különösen nagy terhet jelent. Az S/V terápia költséghatékonyságának értékelése nonreszponderekben kulcsfontosságú lehet, hiszen a hospitalizációk csökkentésével és a prognózis javításával közvetlen gazdasági hasznot biztosíthat. Végül indokolt a specifikus alcsoportok célzott elemzése, például a pitvarfibrillációban szenvedők, illetve a multimorbid betegek. Ezek az elemzések segíthetnek azonosítani azokat a betegcsoportokat, amelyek a legnagyobb mértékben profitálhatnak az S/V kezelésből, és hozzájárulhatnak a személyre szabott terápiás stratégiák kialakításához.

Összefoglalva: a jövőbeli kutatásoknak arra kell irányulniuk, hogy nagy esetszámú, multicentrikus, randomizált vizsgálatokban értékeljék az S/V hosszú távú hatásait, bevonják a korszerű biomarker- és képalkotó módszereket, vizsgálják a kombinált terápiás megközelítéseket, valamint elemezzék a költséghatékonyságot és az alcsoport-specifikus hatásokat. Csak így érhető el, hogy a CRT-nonreszponderekben szerzett megfigyeléseink szilárd, irányelvekbe építhető bizonyítékokká váljanak.

5.5 Záró gondolatok

A jelen vizsgálat egyik legfontosabb üzenete, hogy a szakubitil/valsartán terápia a CRT-NR szívelégtelenségben szenvedő betegek körében is kimutathatóan kedvező hatásokat eredményezett. Az általunk észlelt bal kamrai funkciójavulás, az NT-proBNP szint szignifikáns csökkenése és a kedvezőtlen klinikai események mérséklődése azt jelzik, hogy az S/V képes részben ellensúlyozni a nonreszponder státusz okozta prognosztikai hátrányokat.

Eredményeink a nemzetközi szakirodalommal összhangban állnak, ugyanakkor új értéket képviselnek azzal, hogy egy olyan betegcsoportban igazolják a terápia előnyeit, amely eddig kevésbé került a kutatások fókuszába. Ez különösen fontos, mivel a CRT-nonreszponderek prognózisa hagyományosan kedvezőtlen, és terápiás lehetőségeik korlátozottak. Eredményeink hozzájárulnak ahhoz a szemléletváltáshoz, amely a szívelégtelenség terápiáját a személyre szabott, integrált kezelési stratégiák irányába mozdítja, és egyben reményt nyújtanak egy magas rizikójú, eddig korlátozott terápiás lehetőségekkel rendelkező betegcsoport számára

6. Új tudományos eredmények

- A szív-reszinkronizációs terápia (CRT) a szívelégtelenség kezelésének egyik legnagyobb előrelépése volt az elmúlt évtizedekben, azonban a betegek jelentős részénél a várható klinikai és funkcionális javulás elmarad. A CRT-NR populáció prognózisa továbbra is kedvezőtlen, amit a magas hospitalizációs arány, a progresszív funkcionális romlás és az alacsony, 50% alatti ötéves túlélés jellemez.
- Az ADVANCE CRT regiszter és több randomizált klinikai vizsgálatok is rámutattak arra, hogy a nonresponder státusz meghatározása nem egységes, és a kezelőorvosok körében gyakran tapasztalható terápiás passzivitás, különösen a gyógyszeres kezelés intenzifikálásának hiánya, mely hozzájárul a CRT-NR betegek rossz prognózisához.
- Vizsgálataink és a nemzetközi irodalom alapján a szakubitritil/valsartán (S/V) terápia új perspektívát nyit a CRT-nonresponder betegek kezelésében. Az S/V terápia bevezetése a CRT-NR, csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében kedvező strukturális és funkcionális remodellinget eredményezett.
- Az echokardiográfias paraméterek javulása és az NT-proBNP-szint csökkenése a szív pumpafunkció javulását és a reverz remodeling folyamatát jelezte, a hatás mértéke megegyezett az általános HFrEF populációban tapasztaltal.
- Az ACEi vagy ARB kezelésről szakubitritil/valsartánra történő váltás a CRT-NR betegekben szignifikánsan csökkentette a fő klinikai végpontok – a bármely okból bekövetkezett halálozás, szívtranszplantáció, az LVAD beültetés és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció – előfordulását.
- A hosszú távú utánkövetés során a kompozit végpont előfordulása 64%-kal, míg a szívelégtelenség miatti hospitalizáció relatív kockázata 39%-kal csökkent az ACEi/ARB terápian maradó betegekhez képest. Ezek az eredmények összhangban állnak a korábbi, HFrEF populációban (CRT nélkül) végzett vizsgálatokkal, annak ellenére, hogy a CRT-NR betegek klinikai profilja kedvezőtlenebb (idősebb kor, súlyosabb bal kamrai diszfunkció, magasabb NT-proBNP-szint, több társbetegség).
- A reverz remodeling jelei már 6–9 hónappal az S/V terápia megkezdése után kimutathatók voltak: javult a bal kamrai ejekciós frakció, csökkent a végszisztolés átmérő, és szignifikánsan mérséklődött a plazma NT-proBNP-szint. Ezek a strukturális és biomarker-változások szoros kapcsolatot mutattak a hosszú távú eseménymentes túléléssel.

- A legalább 5%-os ejekciós frakció-javulás 91,7%-os, míg az NT-proBNP <1000 pg/mL elérése 88,9%-os eseménymentes túlélést jósolt két éves utánkövetés során a CRT nonreszponder betegek esetében. Ez megerősíti a reverz remodeling prognosztikai jelentőségét a CRT-NR betegek körében.
- A klinikai hatások összemérhetőek voltak a PARADIGM-HF vizsgálatban kimutatott eredményekkel, amelyben az S/V a kompozit végpontot 20%-kal, a hospitalizációt 21%-kal, a mortalitást pedig 16%-kal csökkentette az enalaprilhoz képest. A jelen vizsgálataink arra utalnak, hogy e kedvező hatások a CRT-NR alcsoportban is érvényesülnek.
- Eredményeink alapján a szakubitril/valsartán terápia képes mérsékelni a nonreszponder státuszhoz társuló kedvezőtlen prognózist, ezáltal új kezelési lehetőséget biztosít egy olyan betegcsoport számára, amelyben eddig korlátozott terápiás opciók álltak rendelkezésre.
- Az S/V alkalmazását a legfrissebb HFrEF irányelvek is támogatják, akár ACEi/ARB helyettesítéseként, akár első vonalbeli terápiaként. Eredményeink megerősítik, hogy a S/V rutinszerű, korai bevezetése a CRT-NR betegek körében klinikailag releváns előnyökkel járhat.
- A reverz remodelling és a biomarkerek (pl. NT-proBNP) dinamikus követése lehetőséget ad a terápia hatékonyságának korai megítélésére, és prognosztikai információt szolgáltat a személyre szabott terápiás döntésekhez.
- A terápia optimalizálásának fontossága: az S/V nem „utolsó lehetőség”, hanem a modern HFrEF terápia kulcseleme, amely CRT-NR betegekben is bizonyítottan javítja a kimeneteket.
- Irányelvek szintjén eredményeink megerősítik, hogy az S/V korai és rutinszerű bevezetése a CRT-NR populációban is klinikailag releváns előnyökkel jár még ennél a rossz prognózisú előrehaladott betegcsoportba tartozó betegek esetében is.

7. Összefoglalás

Bevezetés: A szakubitril/valsartán (S/V) igazoltan javítja a bal kamrai funkciót és a klinikai kimenetelt csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben (HFrEF). Ugyanakkor kevés adat áll rendelkezésre a szívreszinkronizációs terápiára nem reagáló (CRT nonresponder, CRT-NR) betegek körében, akik prognózisa ismertén rosszabb. Vizsgálatunk célja a S/V hatásának felmérése volt CRT-NR betegekben, összehasonlítva ACEi/angiotenzin-receptor blokkoló (ACEi/ARB) kezelés mellett maradó CRT-NR betegekkel, valamint olyan HFrEF betegekkel, akiknél nem állt fenn CRT indikáció, de S/V terápiát kaptak.

Anyag és módszer: A szívelégtelenség regiszterből 275 beteget azonosítottunk. Az I. csoportba 70 CRT-NR beteg került, akiknél ACEi/ARB helyett S/V kezelést indítottunk. A II. csoportba 70 CRT-NR beteg tartozott, akik ACEi/ARB terápián maradtak. A III. csoport 135 HFrEF betegből állt, CRT indikáció nélkül, S/V terápiával. CRT-NR definíciója: a bal kamrai ejekciós frakció (EF) <10%-os javulása 6 hónappal CRT implantáció után. A medián utánkövetési idő 22 hónap volt a klinikai végpontok, és $7,5 \pm 1,8$ hónap az echokardiográfiás és biomarker elemzések esetén.

Eredmények: A kompozit végpont (minden okból bekövetkezett halál, szívtranszplantáció [HTx], bal kamrai assziszt eszköz [LVAD] beültetés vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció) 27/70 betegben (38,6%) fordult elő az I. csoportban, 43/70-ben (61,4%) a II. csoportban és 60/135-ben (44,4%) a III. csoportban. Szignifikáns különbség mutatkozott az I. és II. csoport között ($p=0,005$), valamint a II. és III. csoport között ($p=0,012$), míg az S/V-vel kezelt I. és III. csoport kimenetele hasonló volt ($p=0,465$). Szívelégtelenség miatti hospitalizáció 19/70 esetben (27,1%) jelentkezett az I. csoportban, 38/70 esetben (54,3%) a II. csoportban és 36/135 esetben (26,7%) a III. csoportban. Az I. és II. ($p=0,001$), valamint a II. és III. csoport között ($p=0,001$) szignifikáns különbség mutatkozott, míg az I. és III. csoport hasonló eredményt mutatott ($p=0,896$). A halálozás+HTx+LVAD kombinált végpontban nem volt különbség a három csoport között. Az EF viszont szignifikánsan emelkedett az I. csoportban ($25,2 \pm 5,7\% \rightarrow 29,4 \pm 6,7\%$; $p<0,001$) és a III. csoportban ($26,6 \pm 6,4\% \rightarrow 29,9 \pm 6,7\%$; $p<0,001$), míg a II. csoportban nem változott. Az NT-proBNP szint szignifikánsan csökkent az I. csoportban (2059 pg/mL [1041–4503] \rightarrow 1122 pg/mL [545–2541]; $p<0,001$) és a III. csoportban (2223 pg/mL [1233–4796] \rightarrow 1123 pg/mL [500–2651]; $p<0,001$), míg a II. csoportban nem változott.

Következtetés: A szakubitritil/valsartán kezelés CRT-NR betegekben javította a bal kamrai funkciót és csökkentette a szívelégtelenség miatti hospitalizációt, de nem befolyásolta a mortalitást. Az echokardiográfiás és biomarker javulás mértéke hasonló volt a CRT nélküli HFrEF betegekben megfigyelt eredményekhez.

8. Summary

Introduction: Sacubitril/valsartan (S/V) improves left ventricular function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). However, data are scarce in cardiac resynchronization therapy nonresponders (CRT-NRs), a group with poor prognosis. The aim of this study was to assess the effects of S/V in CRT-NRs compared with CRT-NRs maintained on ACEi/ARB therapy, as well as with HFrEF patients without CRT who received S/V.

Methods: From our HF registry, 275 patients were identified. Group I: 70 CRT-NRs treated with S/V instead of ACEi/ARB. Group II: 70 CRT-NRs remaining on ACEi/ARB. Group III: 135 HFrEF patients without CRT indication treated with S/V. CRT-NR was defined as <10% improvement in LVEF 6 months post-implantation. Median follow-up for clinical endpoints was 22 months; mean follow-up for echocardiographic and biomarker analyses was 7.5±1.8 months.

Results: The composite endpoint (all-cause mortality, heart transplantation [HTx], LVAD implantation, or HF hospitalization [HFH]) occurred in 27/70 patients (38.6%) in Group I, 43/70 (61.4%) in Group II, and 60/135 (44.4%) in Group III. Differences were significant between Groups I and II ($p=0.005$) and Groups II and III ($p=0.012$), while outcomes in Groups I and III were similar ($p=0.465$). HFH alone occurred in 19/70 (27.1%) of Group I, 38/70 (54.3%) of Group II, and 36/135 (26.7%) of Group III, with significant differences between Groups I and II ($p=0.001$) and II and III ($p=0.001$), but not between Groups I and III ($p=0.896$). The combined endpoint of mortality+HTx+LVAD showed no differences among groups. Echocardiographic findings demonstrated that LVEF increased in Group I ($25.2\pm 5.7\% \rightarrow 29.4\pm 6.7\%$; $p<0.001$) and Group III ($26.6\pm 6.4\% \rightarrow 29.9\pm 6.7\%$; $p<0.001$), but not in Group II. LV end-systolic diameter decreased in Group I ($56.6\pm 9.0 \text{ mm} \rightarrow 54.3\pm 8.7 \text{ mm}$; $p=0.004$) and Group III ($55.9\pm 9.9 \text{ mm} \rightarrow 54.3\pm 11.2 \text{ mm}$; $p=0.021$), but not in Group II. NT-proBNP levels significantly decreased in Group I ($2059 \text{ pg/mL} [1041\text{--}4503] \rightarrow 1122 \text{ pg/mL} [545\text{--}2541]$; $p<0.001$) and Group III ($2223 \text{ pg/mL} [1233\text{--}4796] \rightarrow 1123 \text{ pg/mL} [500\text{--}2651]$; $p<0.001$), but not in Group II.

Conclusion: In CRT-nonresponders, sacubitril/valsartan therapy improved LV function and reduced HF hospitalizations, though it did not affect mortality. Improvements in echocardiographic parameters and NT-proBNP levels were comparable to those observed in HFrEF patients without CRT.

9. Irodalomjegyzék

1. 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.* 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. PubMed PMID: 34447992.
2. 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 Heart J.* 2016;37(27):2129-200. Epub 20160520. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. PubMed PMID: 27206819.
3. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30-41. Epub 20101109. doi: 10.1038/nrcardio.2010.165. PubMed PMID: 21060326; PubMed Central PMCID: PMC3033496.
4. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013;113(6):646-59. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300268. PubMed PMID: 23989710; PubMed Central PMCID: PMC3806290.
5. Group CTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301. PubMed PMID: 2883575.
6. Investigators S, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501. PubMed PMID: 2057034.

7. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1667-75. doi: 10.1056/NEJMoa010713. PubMed PMID: 11759645.
8. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-7. PubMed PMID: 10376614.
9. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13. PubMed PMID: 10023943.
10. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1651-8. doi: 10.1056/NEJM200105313442201. PubMed PMID: 11386263.
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001. PubMed PMID: 10471456.
12. Rywik TM. [Summary of the article: Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al.; for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011; 364: 11-21]. *Kardiol Pol.* 2011;69(6):631-2. PubMed PMID: 21678313.
13. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. Epub 20190919. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. PubMed PMID: 31535829.
14. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. Epub 20200828. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. PubMed PMID: 32865377.

15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195. PubMed PMID: 37622666.
16. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. Epub 20140830. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. PubMed PMID: 25176015.
17. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539-48. Epub 20181111. doi: 10.1056/NEJMoa1812851. PubMed PMID: 30415601.
18. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(8):998-1007. Epub 20190527. doi: 10.1002/ejhf.1498. PubMed PMID: 31134724.
19. Januzzi JL, Jr., Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019;322(11):1085-95. doi: 10.1001/jama.2019.12821. PubMed PMID: 31475295; PubMed Central PMCID: PMC6724151.
20. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(11):1077-84. doi: 10.1001/jama.2019.12843. PubMed PMID: 31475296; PubMed Central PMCID: PMC6749534.
21. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. Epub 20220401. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063. PubMed PMID: 35363499.

22. Auricchio A, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art: cost versus benefit. *Circulation*. 2004;109(3):300-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000115583.20268.E1. PubMed PMID: 14744954.
23. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-53. doi: 10.1056/NEJMoa013168. PubMed PMID: 12063368.
24. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50. doi: 10.1056/NEJMoa032423. PubMed PMID: 15152059.
25. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49. Epub 20050307. doi: 10.1056/NEJMoa050496. PubMed PMID: 15753115.
26. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):1834-43. Epub 20081107. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.027. PubMed PMID: 19038680.
27. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38. Epub 20090901. doi: 10.1056/NEJMoa0906431. PubMed PMID: 19723701.
28. 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 "nonresponders". *Heart Rhythm*. 2014;11(3):412-6. Epub 20131128. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.11.025. PubMed PMID: 24291412.
29. Ruschitzka F. The challenge of nonresponders to cardiac resynchronization therapy: lessons learned from oncology. *Heart Rhythm*. 2012;9(8 Suppl):S14-7. Epub 20120420. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.04.024. PubMed PMID: 22521933.

30. Naqvi SY, Jawaid A, Goldenberg I, Kutuyifa V. Non-response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Curr Heart Fail Rep.* 2018;15(5):315-21. doi: 10.1007/s11897-018-0407-7. PubMed PMID: 30097910.
31. Varma N, Boehmer J, Bhargava K, et al. Evaluation, Management, and Outcomes of Patients Poorly Responsive to Cardiac Resynchronization Device Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(21):2588-603. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.043. PubMed PMID: 31748196.
32. Mullens W, Auricchio A, Martens P, et al. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: A joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2349-69. doi: 10.1002/ejhf.2046. PubMed PMID: 33136300.
33. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril/Valsartan: Nephilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail.* 2020;8(10):800-10. doi: 10.1016/j.jchf.2020.06.020. PubMed PMID: 33004114; PubMed Central PMCID: PMC8837825.
34. 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.* 2024;13(1):149-61. Epub 20240112. doi: 10.1007/s40119-023-00346-1. PubMed PMID: 38216822; PubMed Central PMCID: PMC10899553.
35. Chen W, Liu Y, Li Y, Dang H. Sacubitril/valsartan improves cardiac function in Chinese patients with heart failure: a real-world study. *ESC Heart Fail.* 2021;8(5):3783-90. Epub 20210622. doi: 10.1002/ehf2.13491. PubMed PMID: 34155812; PubMed Central PMCID: PMC8497197.

36. 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.* 2018;72(4):351-66. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070. PubMed PMID: 30025570.
37. Maggioni AP, Clark AL, Barrios V, et al. Outcomes with sacubitril/valsartan in outpatients with heart failure and reduced ejection fraction: The ARIADNE registry. *ESC Heart Fail.* 2022;9(6):4209-18. Epub 20220915. doi: 10.1002/ehf2.14014. PubMed PMID: 36106548; PubMed Central PMCID: PMC9773755.
38. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022;400(10367):1938-52. Epub 20221107. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1. PubMed PMID: 36356631.
39. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996;19(11 Pt 2):1748-57. doi: 10.1111/j.1540-8159.1996.tb03218.x. PubMed PMID: 8945034.
40. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9(3):e002744. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744. PubMed PMID: 26915374.
41. Szabo KM, Toth A, Nagy L, et al. Comparable Benefits in Heart Failure Hospitalization and Survival with Sacubitril/Valsartan Therapy in CRT Nonresponders and HFrEF Patients Without CRT Indication. *J Clin Med.* 2025;14(17). Epub 20250828. doi: 10.3390/jcm14176098. PubMed PMID: 40943860; PubMed Central PMCID: PMC12428858.
42. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll*

Cardiol. 2010;56(5):392-406. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.011. PubMed PMID: 20650361; PubMed Central PMCID: PMC4523221.

43. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(11):1264-72. Epub 20190304. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.018. PubMed PMID: 30846338; PubMed Central PMCID: PMC7955687.

44. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2425-36. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.931. PubMed PMID: 27908347.

45. Chun KH, Oh J, Yu HT, et al. The role of sacubitril/valsartan in the management of cardiac resynchronization therapy non-responders: a retrospective analysis. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):4404-7. Epub 20200911. doi: 10.1002/ehf2.12988. PubMed PMID: 32918402; PubMed Central PMCID: PMC7755012.

10.Saját közlemények címjegyzéke



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/519/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szabó Krisztina Mária
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szabó, K. M.**, Tóth, A., Nagy, L., Nagy, L. T., Sándorfi, G., Clemens, M., Nagy, A. C., Ráduly, A. P., Borbély, A., Barta, J., Csanádi, Z.: Comparable Benefits in Heart Failure Hospitalization and Survival with Sacubitril/Valsartan Therapy in CRT Nonresponders and HFrEF Patients Without CRT Indication.
J Clin Med. 14, 1-12, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm14176098>
IF: 2.9 (2024)
2. **Szabó, K. M.**, Tóth, A., Nagy, L., Rácz, V., Pólik, Z., Hódosi, K., Nagy, A. C., Barta, J., Borbély, A., Csanádi, Z.: 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. 13 (1), 149-161, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40119-023-00346-1>
IF: 2.7

További közlemények

3. Tóth, A. Z., Nagy, L., **Szabó, K. M.**, Rácz, V., Kiss, A., Sándorfi, G., Borbély, A., Nagy, T. L., Csanádi, Z.: Early occurrence of heart failure hospitalization or ventricular arrhythmia re-define the long-term prognosis after CRT.
ESC Heart Failure. 12 (4), 2780-2790, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.15274>
IF: 3.7 (2024)
4. **Szabó, K. M.**, Tóth, A. Z., Borbély, A., Csanádi, Z., Nagy, L.: A kardiális reszinkronizációs kezelésre adott válasz újraértelmezése és a terápiás hatékonyság javításának lehetősége.
Cardiol. Hung. 54 (3), 227-233, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2024.54.3.227>





5. **Szabó, K. M.**, Clemens, M.: Hiszed, vagy nem?
Cardiol. Hung. 54 (2), 135, 150, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2024.54.2.135>
6. Nagy, L., Tóth, A. Z., Kiss, A., **Szabó, K. M.**, Nagy, L. T., Csanádi, Z., Sándorfi, G.:
Pacemakerkezelés fizioológias ingerületvezetőrendszer-ingерléssel: múlt, jelen és jövő.
Cardiol. Hung. 53 (3), 225-233, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2023.53.3.225>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 9,3

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
5,6**

A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.09.10.



11. Táragszavak

- Szívelégtelenség (Heart failure)
- Szívelégtelenség csökkent ejekciós frakció (Heart Failure with reduced ejection fraction, HFrEF)
- Szívreszinkronizációs terápia (Cardiac resynchronization therapy, CRT)
- Szakubitritil/valsartán (Sacubitril/valsartan)
- NT-proBNP (NT-proBNP)
- Kórházi felvétel szívelégtelenség miatt (Heart failure hospitalization, HFH)
- Halálozás (Mortality)
- Klinikai végpontok (Clinical endpoints)

12. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném kifejezni őszinte és mély hálámat témavezetőmnek, **Csanádi Zoltán Professzor Úrnak**, aki a kezdetektől fogva figyelemmel kísérte munkámat, és szakmai útmutatásával, tanácsaival és inspirációjával végig segítette a tudományos munka elkészítését. Köszönöm a bizalmát, türelmét, valamint azt a rengeteg támogatást és segítséget, amellyel lehetővé tette számomra, hogy tudományos fejlődésem kiteljesedjen.

Hálás vagyok továbbá az **Elektrofiziológia és Szívelégtelenség Munkacsoport** minden tagjának, akik szakmai tudásukkal, közvetlen segítségükkel és mindennapi támogatásukkal nagymértékben hozzájárultak kutatásaim sikeréhez.

Köszönettel tartozom a **Kardiológiai Klinika** valamennyi munkatársának is, akik támogató és inspiráló légkört teremtettek számomra.

Végül, de nem utolsósorban szeretném megköszönni **családomnak** a feltétel nélküli szeretetet, bátorítást és támogatást. **Páromnak** pedig a türelmet, szeretetet és kitartó biztatást, amely nélkül e munka nem valósulhatott volna meg.

13. Kutatást támogató projektek

A kutatás és a publikáció előkészítése a TKP2021-EGA-18 azonosítószámú számú projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a TKP2021-EGA-pályázati program finanszírozásában valósult meg.

14. Függelék

A vizsgálatba olyan betegeket vontunk be, akik csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben szenvedtek, és korábban szívreszinkronizációs terápiában részesültek. CRT nonrespondereknek azokat a betegeket tekintettük, akiknél a bal kamrai ejekciós frakció a CRT beültetését követő 6 hónapban nem javult legalább 10%-kal. További beválasztási kritérium volt a legalább három hónapja stabil gyógyszeres kezelés, valamint az echokardiográfiás és laboratóriumi kontrolladatok rendelkezésre állása. Kizárási kritériumot jelentett a hiányos utánkövetés, az egy éven belüli várható túlélést jelentősen befolyásoló súlyos társbetegség, illetve a szakubitritil/valsartán kezelés ellenjavallata.

Az echokardiográfiás vizsgálatok során a bal kamrai ejekciós frakciót Simpson Biplane módszerrel határoztuk meg. A bal kamrai átmérőket a parasternalis hossz tengelyű nézetben mértük, a végszisztolés és végdiasztolés értékeket az Európai Echokardiográfiás Társaság ajánlásainak megfelelően határoztuk meg. A laboratóriumi vizsgálatok közül az NT-proBNP meghatározása történt Elecsys proBNP II immunoassay (Roche Diagnostics) segítségével. A mérések a kiinduláskor, majd átlagosan $7,5 \pm 1,8$ hónap elteltével ismételtén megtörténtek.

A klinikai végpontok közül elsődlegesnek tekintettük az összetett kimenetelt, amely magában foglalta a minden okból bekövetkezett halálozást, a szívtranszplantációt, LVAD beültetését, valamint a szívelégtelenség miatti hospitalizációt. A medián 22 hónapos utánkövetés során a kombinált végpont 27/70 betegben (38,6%) következett be a CRT-NR + szakubitritil/valsartán csoportban, 43/70 betegben (61,4%) a CRT-NR + ACEi/ARB csoportban, és 60/135 betegben (44,4%) a CRT nélküli HFrEF + szakubitritil/valsartán csoportban. A különbség szignifikánsnak bizonyult az I. és II. ($p=0,005$), valamint a II. és III. csoport között ($p=0,012$), míg az I. és III. csoport eredményei között nem volt érdemi eltérés ($p=0,465$). A szívelégtelenség miatti hospitalizáció külön elemzése során az események 19/70 (27,1%),

38/70 (54,3%) és 36/135 (26,7%) betegben fordultak elő az I., II. és III. csoportban; a különbség az I. és II. ($p=0,001$), valamint a II. és III. csoport között ($p=0,001$) is szignifikáns volt, míg az I. és III. csoport között nem ($p=0,896$). A mortalitás, HTx és LVAD kombinált végpontjában nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség.

A vizsgálat a Helsinki Nyilatkozat előírásainak megfelelően zajlott, és az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT TUKEB) jóváhagyásával történt (engedélyszám: BMEÜ/4388-1/2022/EKU).