

**GYÓGYSZERES ÉS ESZKÖZÖS KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK
ALKALMAZHATÓSÁGÁNAK VIZSGÁLATA CSÖKKENT EJEKCIÓS
FRAKCIÓJÚ SZÍVELÉGTELENSÉGBEN**

PhD téziszfüzet

Dr. Muk Balázs

Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest

Témavezető: Dr. Nyolczas Noémi PhD

Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest

Szegedi Tudományegyetem

Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

Szeged

2023

1.1 PUBLIKÁCIÓK

1.1.1 Tézishez felhasznált saját publikációk

I. Muk B, Vámos M, Bógyi P, Szabó B, Dékány M, Vágány D, Majoros Zs, Borsányi T, Duray GZ, Kiss RG, Nyolczas N. The impact of serum concentration-guided digoxin therapy on mortality of heart failure patients: A long-term follow-up, propensity-matched cohort study Clin Cardiol 2020 Dec;43(12):1641-1648. doi: 10.1002/clc.23500. Epub 2020 Nov 3.

IF: 2,882

II. Pilecky D, Muk B, Majoros Zs, Vágány D, Kósa K, Szabó M, Szögi E, Dékány M, Kiss RG, Nyolczas N. Proportion of Patients Eligible for Cardiac Contractility Modulation: Real-Life Data from a Single- Center Heart Failure Clinic. Cardiology. 2021;146(2):195-200. doi: 10.1159/000512946. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33582674

IF: 2,342

1.1.2 További publikációk

Bánfi-Bacsárdi F, **Muk B**, Pilecky D; Duray GZ, Kiss RG, Nyolczas N. The optimization of guideline-directed medical therapy during hospitalization among patients with heart failure with reduced ejection fraction in daily clinical practice. Cardiology (2022). 2022 Dec 5. doi: 10.1159/000528505.

IF: 2,342

Pozsonyi Z, Peskó G, Takács H, Csuka D, Nagy V, Szilágyi Á, Hategan L, **Muk B**, Csányi B, Nyolczas N, Dézsi L, Molnár JM, Csillik A, Révész K, Iványi B, Szabó F, Birtalan K, Masszi T, Arányi Z, Sepp R. (2021) Variant Transthyretin Amyloidosis (ATTRv) in Hungary: First Data on Epidemiology and Clinical Features. Genes (Basel). 2021 Jul 28;12(8):1152. doi: 10.3390/genes12081152. **IF: 4,14**

Cabac–Pogorevici I, **Muk B**, Rustamova Y, Kalogeropoulos A, Tzeis S, Vardas P. (2020) Ischaemic cardiomyopathy. Pathophysiological insights, diagnostic management and the roles of revascularisation and device treatment. Gaps and

dilemmas in the era of advanced technology Eur J Heart Fail. 2020 May;22(5): 789-799. doi: 10.1002/ejhf.1747. Epub 2020 Feb 5. **IF: 15,534**

Pilecky D, Vámos M, Bógyi P, **Muk B**, Stauder D, Rácz H, Nyolczas N, Duray GZ, Zacher G, Zima E. (2019) Risk of cardiac arrhythmias after electrical accident: a single-center study of 480 patients. Clin Res Cardiol, 108: 901-908.

IF: 5,268

Bógyi P, Vámos M, Bári Z, Polgár B, **Muk B**, Nyolczas N, Kiss RG, Duray GZ. (2019) Association of Remote Monitoring With Survival in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy: Retrospective Observational Study. J Med Internet Res, 21: e14142. **IF: 5,034**

Vámos M, Nyolczas N, Bári Z, Bógyi P, **Muk B**, Szabó B, Ancsin B, Kiss RG, Duray GZ. (2018) Refined heart failure detection algorithm for improved clinical reliability of OptiVol alerts in CRT-D recipients. Cardiol J, 25: 236-244.

IF: 1,743

Nyolczas N, Dékány M, **Muk B**, Szabó B. (2017) Combination of Hydralazine and Isosorbide-Dinitrate in the Treatment of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Adv Exp Med Biol. Adv Exp Med Biol. 2018;1067:31-45.

IF: 2,126

1.2 HÁTTÉR

A szívelégtelenség (SZE) egy olyan panaszokkal és tünetekkel járó klinikai szindróma, melyet a szív strukturális és/vagy funkcionális rendellenességei okoznak emelkedett intrakardiális nyomást és/vagy elégtelen perctérfogatot eredményezve nyugalomban és/vagy terhelés közben.

Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) 2021-ben publikált, az akut és krónikus szívelégtelenség diagnózisára és kezelésére vonatkozó legújabb irányelvében használt definíció fényében a szívelégtelenség a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) értékelése alapján sorolható különböző fenotípusokba. Ennek megfelelően azon betegek, akiknél az $LVEF \leq 40\%$, leggyakrabban echokardiográfiával mérve, azaz, akiknél a bal kamra szisztolés funkció jelentősen károsodott, a csökkent ejekciós frakciójú SZE (HFrEF) fenotípusába sorolhatóak.

Annak ellenére, hogy az elmúlt években publikált vizsgálatok eredményei alapján a HFrEF gyógyszeres és eszközös hatékony kezelései lehetőségei jelentősen bővültek, a kórkép még napjainkban is rossz prognózisúnak tekinthető. A SZE-ben szenvedők életkilátásai változatlanul összevethetőek számos rosszindulatú daganatos betegség kimenetelével.

Kezelésében, a prognózis javítása érdekében, a jelenleg érvényben lévő irányelvek által javasolt valamennyi terápiás lehetőség kiaknázása szükséges. A HFrEF farmakológiai terápiájának sarokköve még ma is a renin-angiotenzin-aldoszteron és a szimpatikus idegrendszer inhibíciója és modulációja. Mindezek alapján az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACEi), az angiotenzin-receptor neprilizin inhibitor (ARNI), a β -blokkolók (β B), a mineralokortikoid-receptor antagonisták (MRA), kiegészülve a nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátló (SGLT2i) dapagliflozinnal és empagliflozinnal, a HFrEF elsővonalbeli terápiáját képezik jelentős mortalitást és morbiditást csökkentő hatásuk miatt.

A HFrEF vonatkozásában stratégiai fontosságú valamennyi elsővonalbeli gyógyszer alkalmazása és dózisoptimalizációja mellett, ha szükséges, a másodvonalbeli szerek bevezetése is indokolt lehet a prognózis javítása érdekében. E tekintetben a digoxin optimális, precíz alkalmazása egy fontos példa.

A digoxin az egyik legrégebbi készítmény a szívelégtelenség kezelését illetően. A hatékonyságára vonatkozó első publikáció 1785-ben jelent meg William Withering tollából. Alkalmazásának fő indikációit a SZE és a pitvarfibrilláció (PF) jelenti. Bár a

digoxint az elmúlt évtizedekben széles körben alkalmazták SZE-ben, mind a mai napig csak egy randomizált, kontrollált vizsgálat (RCT) értékelt a HFREF prognózisára gyakorolt hatását. A "Digitalis Investigation Group" (DIG) vizsgálatban bevont HFREF betegek körében szinusz ritmus (SR) fennállása mellett, bár a digoxin alkalmazása nem javította a összhalálózást, ugyanakkor a súlyosbodó SZE okozta kórházi kezelések jelentős csökkenését eredményezte. Az alappublikációt követően számos obszervációs vizsgálat, RCT-k post-hoc elemzése, illetve metaanalízis került bemutatásra, amelyek a digoxin SZE és/vagy PF prognózisára gyakorolt hatását értékelték. Ezen nem randomizált publikációk többsége a digoxin potenciálisan káros hatását igazolta a halálozás szempontjából, bár a vizsgálatok jelentős részében nem, vagy csak ritkán ellenőrizték a kezelés mellett a szérumban digoxin koncentrációt (SDC). Ezen kutatási eredmények alapján azonban felmerül, hogy a digoxin mortalitást növelő hatása összefügghet az SDC ellenőrzésének hiányával és következésképpen az emelkedett SDC-vel.

A gyógyszeres terápia mellett a kardiális reszinkronizációs kezelés (CRT) és/vagy a beültethető kardioverter-defibrillátor (ICD) megfelelő alkalmazása a HFREF komplex kezelésének integrált, nélkülözhetetlen részévé vált. A "lege artis" alkalmazott gyógyszeres és eszközös terápia ellenére azonban a betegség prognózisa még mindig igen kedvezőtlen. Emiatt elengedhetetlen a kórkép prognózisának javítása érdekében az új, eddig még ki nem aknázott terápiás lehetőségek keresésére irányuló folyamatos törekvés.

A kardiális kontraktilitás moduláció (CCM) egy új, ígéretes, non-farmakológiai kezelést jelent szívelégtelenségben.

A CCM működési elve a szívizom endokardiális elektromos ingerlése annak refrakter periódusa alatt, ami az oxigénfogyasztás növekedése nélkül fokozza a szív kontraktilitását. A CCM terápia hatásában megfigyelt kezdeti pozitív, biztató akut hemodinamikai eredmények ismeretében, számos randomizált és nem-randomizált vizsgálat született meg és került bemutatásra, melyek a CCM hosszútávú hatását vizsgálták SZE-ben. Ezen tanulmányok eredményei alapján a CCM javíthatja a terhelhetőséget, a funkcionális kapacitást és az életminőséget. Emellett a CCM hatékonyságát iszkémiás és nem iszkémiás etiológiájú szívelégtelenségben is igazolták. Talán az egyik legfrissebb vonatkozó publikációban, a FIX-HF-5C vizsgálatban, a randomizált 160 beteg körében ($25 \leq \text{LVEF} \leq 45\%$, szinusz ritmus, New York Heart Association [NYHA] III-IV. funkcionális osztály, $\text{QRS} < 130 \text{ msec}$) a CCM

bevezetése 24 hét alatt jelentős javulást eredményezett a NYHA funkcionális osztályban, az életminőség és a funkcionális kapacitás tekintetében. Emellett jelentős javulás mutatkozott a kardiovaszkuláris halálozás és az SZE miatti kórházi kezelések kompozit végpontját illetően is. A jelenlegi klinikai adatok alapján a 25% alatti LVEF-fel rendelkező betegek nem profitálnak a CCM terápiából.

A fent említett pulikációk ismeretében a CCM terápia bekerült az ESC Szívelégtelenség Munkacsoportjának (ESC HFA) 2019-ben publikált Szakértői Konszenzus Dokumentumába, amely a CCM-et potenciálisan ígéretes terápiás alternatívának tekinti a szívelégtelenségben.

Mindamellet, hogy a CCM-mel kapcsolatosan egyre több ígéretes klinikai adat látott napvilágot, még nem vizsgálták, hogy a HFREF-ben szenvedő betegek mekkora arányban alkalmasak a CCM terápiára.

1.3 CÉL

1.3.1 A digoxin terápia HFrEF-ben szenvedő betegek túlélésére gyakorolt hatásának vizsgálata

- Az SDC által vezérelt digoxin terápia összhalálózásra gyakorolt hatásának felmérése a teljes HFrEF betegcsoportban.
- Az SDC-vezérelt digoxin terápia hatásának vizsgálata az összhalálózásra "propensity score matching" után.
- A szérum digoxin koncentráció és az összhalálózás összefüggésének értékelése.
- Az SDC-vezérelt digoxin terápia hatásának vizsgálata az összhalálózásra szinusz ritmusban és pitvarfibrilláció fennállása esetén.
- Az SDC-vezérelt digoxin terápia összhalálózásra gyakorolt hatásának felmérése a digoxint újonnan kapók körében.

1.3.2. A kardiális kontraktilitás modulációra alkalmas betegek arányának meghatározása

- Annak megbecslése, hogy a FIX-HF-5C vizsgálat besorolási kritériumai alapján a HFrEF-ben szenvedő betegek mekkora hányada lehet alkalmas CCM-re.

1.4 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

1.4.1 A digoxin terápia HFrEF-ben szenvedő betegek túlélésére gyakorolt hatásának vizsgálata

1.4.1.1 A vizsgált betegcsoport

A Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest, Magyarország, terciér kardiológiai osztályának Szívelégtelenség Ambulanciáján 2007.01.01. és 2017.12.31. között utánkövetett konszekutív HFrEF-ben szenvedő betegek adatait vizsgáltuk retrospektíven.

A betegeket HFrEF-ben szenvedőnek tekintettük, ha az LVEF<40% volt. Az LVEF-et echokardiográfiával, biplan Simpson-módszerrel határoztuk meg. A betegeket digoxint szedőknek minősítettük, ha a gondozás megkezdésekor már digoxint kaptak, és a digoxin terápiát megszakítás nélkül alkalmazták az utánkövetési időszak alatt. Azokat a betegeket, akik a Szívelégtelenség Ambulanciára történt referáláskor már digoxin kezelésben részesültek, de a terápiát ezt követően a követési időszak alatt megszakították, kizártuk a vizsgálatból. A betegeket akkor tekintettük "új digoxin használónak", ha a digoxin a gondozás kezdetén került bevezetésre. Azon betegeket, akik a vizsgálat kezdetén még nem kaptak digoxint, de a készítmény az utánkövetési időszak alatt került bevezetésre, kizártuk a vizsgálatból. A betegeket digoxint nem kapóknak tekintettük, ha a digoxin nem került bevezetésre a teljes utánkövetés ideje alatt. A digoxin kezdeti adagját standardizált módszerrel számítottuk ki. Ezt követően három havonta kontrolláltuk az SDC-t, és a dózist ennek megfelelően állítottuk be. Az SDC terápiás céltartományát 0,5 és 0,9ng/ml közöttinek tekintettük. Az SDC meghatározást általában a készítmény bevitelét követő 4-6 óra elteltével vizsgáltuk. Az utánkövetés során minden betegnél igyekeztünk az irányelvek által javasolt terápiát alkalmazni. A vizsgálat megfelel a Helsinki Nyilatkozat etikai irányelveinek.

1.4.1.2 Vizsgált paraméterek

Retrospektív elemzésünkben az összhalálozásig eltelt időt vizsgáltuk, melyet a digoxint használók és a nem használók között hasonlítottunk össze a teljes betegpopulációban, illetve "propensity score matching" (PSM) után a PSM-illesztett betegcsoportban is. A digoxint használókat a követés során mért maximális SDC alapján három csoportra osztottuk ($\text{maxSDC} < 0,9 \text{ ng/mL}$, $0,9 \leq \text{maxSDC} < 1,1 \text{ ng/mL}$, illetve $\text{maxSDC} \geq 1,1 \text{ ng/mL}$), és a túlélést PSM-et követően ezen alcsoportok között is összehasonlítottuk. Továbbá, az SDC-vezérelt digoxin terápia túlélésre kifejtett hatását vizsgáltuk az "új digoxint használók", valamint a PF-ben szenvedő és SR-t mutató betegek alcsoportjaiban is. A halálozási adatokat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisából nyertük.

1.4.1.3 Statisztikai módszerek

A statisztikai elemzést az SPSS Statistics szoftver 23.0 verziójával (IBM, Armonk, NY) végeztük. A folytonos változókat átlag \pm standard szórásban fejeztük ki, a különbségeket pedig kétmintás t-tesztel vagy Mann-Whitney U-tesztel hasonlítottuk össze. A kategorikus változókat számlálóként és százalékban fejeztük ki, a különbségeket pedig chi-négyzet tesztel értékeltük.

Az SDC-vezérelt digoxin túlélésre gyakorolt hatásának értékelésére Cox-regressziós modellt használtunk. A többváltozós regressziós elemzéshez a HFREF prognózisát befolyásoló legismertebb paramétereket vontuk be: nem, életkor, HFREF etiológia, PF, magasvérnyomás-betegség, diabétesz mellitusz, NYHA funkcionális osztály, LVEF, QRS-szélesség, szívfrekvencia, szérum-kreatininszint, hemoglobin szint, β B, ACEi/angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB), MRA, amiodaron, illetve az alkalmazott eszközös kezelés.

Elemzésünket a halálozásra vonatkozóan a PSM-illesztett betegcsoportban is megismételtük. A digoxint kapó betegeket 1:2 arányban párosítottuk a digoxinnal nem kezelt betegekkel (calliper: 0,2) az előbbieken felsorolt alapjellelmezők alkalmazásával. A PSM-el igazított betegcsoportban alcsoportokat létrehozva vizsgáltuk a digoxinnal történő kezelés hatását a túlélésre: a követés során mért maximális SDC által meghatározott alcsoportokban ($\text{maxSDC} < 0,9 \text{ ng/mL}$, $0,9 \leq \text{maxSDC} < 1,1 \text{ ng/mL}$, $\text{maxSDC} \geq 1,1 \text{ ng/mL}$), a kiinduláskor végzett EKG alapján igazolt SR-t vagy PF-t mutató betegek körében, valamint a gondozás kezdetekor indított digoxint kapó betegek, azaz az "új digoxin használók" vonatkozásában.

A túlélést Kaplan-Meier-módszerrel határoztuk meg, a többváltozós elemzéshez Cox-regressziós modellt, valamint Wald-tesztet használtunk. Az összes statisztikai tesztnél $p < 0,05$ értékeket (two-sided) tekintettük szignifikánsnak.

1.4.2 A kardiális kontraktilitás modulációra (CCM) alkalmas betegek arányának meghatározása

1.4.2.1 A vizsgált betegcsoport

A Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest, Magyarország terciér kardiológiai osztályának Szívelégtelenség Ambulanciájára HFrEF vagy enyhén csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFmrEF) miatt 2013.01.01. és 2017. 12.31. között beutalt, majd gondozott konzekutív betegek adatait értékeltük retrospektíven.

A HFrEF és a HFmrEF meghatározása a 2016-os ESC SZE-irányelvek szerint történt. A releváns klinikai, laboratóriumi, echokardiográfiás és elektrokardiográfiás paramétereket a gondozás kezdetén és a kezelés optimalizálása után vizsgáltuk. A HFrEF-ben szenvedő betegek esetében az irányelvek által javasolt, β -blokkolóból, ACEi/ARB-ból és MRA-ból álló neurohormonális antagonistá terápiát alkalmaztuk, az utánkövetés során az irányelvek által javasolt céldózisokig vagy maximálisan tolerálható dózisokig titráltuk a készítményeket. A diuretikumok adagját a szükséges minimális dózissig csökkentettük, és minden kontroll alkalmával a folyadékstátustól és a tünetektől függően módosítottuk. Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek az aktuális irányelvek indikációs kritériumainak, ICD vagy CRT-pacemaker/defibrillátor (CRT-P/D) rendszer beültetésére is sor került. A 40 és 49% közötti kiindulási LVEF-fel rendelkező betegek kezelése során megkíséreltük mind a kardiovaszkuláris, mind a nem kardiovaszkuláris társbetegségek terápiájának egyéni optimalizálását, különös tekintettel a magasvérnyomás-betegségre, a pitvarfibrillációra, a diabéteszre és a koszorúér-betegségre. Csak olyan, hiánytalan adatokkal rendelkező betegek adatait elemeztük, akiket a terápia optimalizálása során ambulanciánkon követtünk. Az LVEF-et Simpson-módszerrel határoztuk meg.

A FIX-HF-5C vizsgálat felvételi kritériumait (NYHA III/IV funkcionális osztály, $25\% \leq \text{LVEF} \leq 45\%$, $\text{QRS} < 130\text{msec}$, szinusz ritmus) alkalmaztuk, hogy meghatározzuk a CCM-re alkalmas betegek arányát az optimális kezelés mellett.

1.4.2.2 Vizsgált paraméterek

Vizsgáltuk azon betegek arányát, akik elsődleges eszközös terápiaként CCM-re alkalmasak lettek volna, valamint azok arányát, akiknél a CCM egy korábban beültetett eszköz használata mellett is lehetséges lett volna. A vizsgálatot a helyi etikai bizottság jóváhagyta (jóváhagyási szám: KKOO/182-1/2020), és a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően végeztük.

1.4.2.3 Statisztikai elemzés

Az adatokat a kórházi információs rendszerből és a betegnyilvántartásból nyertük, és anonimizált formában rögzítettük egy Microsoft Excel 2007 táblázatban (Microsoft, Redmont, WA, USA). A statisztikai elemzést az SPSS 21.0 statisztikai programcsomaggal (IBM, Armonk, NY, USA) végeztük. A kategorikus változók számított értékeit százalékos arányban, míg a folytonos változókat átlagukkal és standard deviációikkal ábrázoltuk. A változók összehasonlítására a terápia optimalizálása előtt és után a kategorikus változók esetében a McMahon-tesztet, a folytonos változók esetében pedig a párosított t-tesztet használtuk. Az összes statisztikai tesztnél a $p < 0,05$ értékeket (two-sided) tekintettük szignifikánsnak

1.5 EREDMÉNYEK

1.5.1 A digoxin terápia HFrEF-ben szenvedő betegek túlélésére gyakorolt hatásának vizsgálata

1.5.1.1 A betegek jellemzői

A teljes betegcsoportból (580 beteg) 185 betegnél alkalmaztak már digoxint a gondozásba vétel kezdetén. A várakozásoknak megfelelően a digoxint használók gyakrabban szenvedtek PF-ben, mint a digoxint nem kapók (41,1% vs. 21,3%; $p < 0,001$), emellett alacsonyabb ejekciós frakciójuk ($26,4 \pm 6,5\%$ vs. $28,0 \pm 6,6\%$; $p = 0,003$) és magasabb kiindulási pulzusszámuk volt ($89,0 \pm 20,0$ bpm vs. $85,1 \pm 19,2$ bpm; $p = 0,026$). Az iszkémiás etiológia (50,1% vs. 40,0%; $p = 0,023$) gyakoribb volt a digoxint nem kapók körében. A két csoport között jelentős különbség volt a kiindulási eszközhasználat tekintetében is; szignifikánsan több

digoxinnal kezelt betegnél került sor ICD vagy CRT-P/D-rendszer beültetésére, mint a nem használóknál (13,0% vs. 7,6%; $p=0,038$). A kiinduláskor alkalmazott gyógyszeres kezelést tekintve a betegek csak alacsony arányban részesültek az irányelvek által javasolt HFrEF terápiában. Többségük másodlagos ellátást nyújtó orvosok és házi orvosok beutalása alapján jelentkezett Ambulanciánkon. Következésképpen sokan a beutalás idején még specifikus kezelést nem kaptak, vagy alulkezelték voltak. A betegek 40,2%-a részesült β B, 40,3%-a ACEi/ARB, 36,7%-a pedig MRA kezelésben referáláskor. A három-hat hónapos terápiaoptimalizálási időszakot követően jelentősen megnőtt a neurohormonális antagonistákat kapó betegek aránya. A teljes csoportban a β B és az ACEi/ARB alkalmazási aránya egyaránt 88,4% volt, míg MRA-t 57,6%-ban kaptak a betegek. Hangsúlyoznunk kell, hogy az említett stratégiai szerek céldózisait kapók aránya is jelentősen emelkedett (a β B-vel kezelték 46,7%-a és az ACEi/ARB-val kezelt betegek 41,5%-a), amely eredmények lényegesen kedvezőbbek voltak, mint a közelmúltban publikált regiszterek elemzéseiben megfigyeltek. Az átlagos napi digoxin dózis a követés során $111\pm 50\mu\text{g}$ volt. A vizsgálati időszakban az angiotenzin-receptor neprilizin-inhibitor még nem volt elérhető Magyarországon. Az 1:2 arányú PSM-et követően 477 betegből álló csoport került létrehozásra (180 digoxinnal kezelt és 297 digoxinnal nem kezelt beteg). A teljes betegcsoporthoz képest a PSM illesztett kohorszba tartozók az összegyűjtött kiindulási kockázati tényezők tekintetében kiegyenlítetté váltak, azonban a digoxin kezelésben részesülő betegeknél nagyobb volt a pitvarfibrilláció előfordulása (39,4% versus 27,9%, $p=0,009$).

1.5.2 Az SDC-vezérelt digoxin terápia hatásának vizsgálata az összhalálózásra

1.5.2.1 Az SDC-vezérelt digoxin terápia összhalálózásra gyakorolt hatásának felmérése a teljes HFrEF betegcsoportban

A $7,1\pm 4,7$ éves átlagos követési idő alatt a teljes csoportból 351 beteg (60,5%) halt meg, a 185 digoxint kapó közül 131 (70,8%), a 395 digoxint nem használó beteg közül pedig 220 (55,7%). Az univariáns elemzés azt igazolta, hogy a digoxin használata az összhalálózás fokozott kockázatával járt együtt (Hazard ratio [HR]: 1,453; [95%-os konfidencia intervallum - CI -: 1,170-1,804]; $p=0,001$). A

többváltozós Cox-regressziós elemzésben a kiindulási digoxin alkalmazása továbbra is a halálozás független prediktora maradt (HR: 1,939; [95%-os CI: 1,512-2,487]; $p < 0,001$).

1.5.2.2 Az SDC-vezérelt digoxin terápia túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálata a PSM illesztett betegcsoportban

A PSM illesztett betegcsoportban a 180 digoxint kapó beteg közül 126 beteg (70,0%), a 297 digoxint nem használó beteg közül pedig 165 (55,6%) halt meg. A digoxin-használók összhalálása szignifikánsan magasabb volt, mint a nem használóké (propensity korrigált HR: 1,430; [95% CI: 1,134-1,804]; $p = 0,003$).

1.5.2.3 A szérum digoxin koncentráció és az összhalálozás összefüggése

Azoknál, akiknél a maxSDC 0,9 és 1,1ng/ml között volt ($n = 60$) és azoknál, akiknél a $\text{maxSDC} \geq 1,1 \text{ng/ml}$ ($n = 44$) volt, a digoxint nem használókkal összehasonlítva az összhalálozás kockázatának növekedését tapasztaltuk (propensity korrigált HR: 1,750; [95% CI: 1,257-2,436]; $p = 0,001$ és HR: 1,687; [95% CI: 1,153-2,466]; $p = 0,007$). Ez a megnövekedett halálozási kockázat azonban statisztikailag nem volt szignifikáns a $< 0,9 \text{ng/mL}$ maxSDC-vel rendelkező betegek alcsoportjában ($n = 76$) (propensity korrigált HR: 1,139; [95% CI: 0,827-1,570]; $p = 0,426$).

1.5.2.4 Az SDC-vezérelt digoxin terápia hatásának felmérése az összhalálozás tekintetében szinusz ritmusban és pitvarfibrilláció mellett

A túlélést a digoxin alkalmazás szerint a kiinduláskor SR-rel rendelkező betegek alcsoportjában értékelve megerősíthető volt, hogy a digoxin használata a halálozás fokozott kockázatával járt együtt (propensity korrigált HR: 1,553; [CI: 1,157-2,084]; $p = 0,003$). Ez a jelenség nem volt statisztikailag szignifikáns azok körében, akiknek a kiinduláskor PF-jük volt (propensity korrigált HR: 1,106; [CI: 0,756-1,619]; $p = 0,604$).

1.5.2.5 Az SDC-vezérelt digoxin terápia hatásának vizsgálata az "új digoxin használók" összhalálozását illetően

A digoxin hatását a 123 "új digoxin használó" körében, a digoxint nem

használókkal összehasonlítva, értékelve azt találtuk, hogy a digoxin bevezetése szignifikánsan megemelte az összehalálozás kockázatát (propensity korrigált HR: 1,371; [95% CI: 1,062-1,770]; p=0,016).

1.5.3 A kardiális kontraktilitás modulációra alkalmas betegek arányának meghatározása

Vizsgálatunkban 640 beteg adatait elemeztük, akik Intézetünk Szívelégtelenség Ambulanciáján kerültek gondozásba vételre HFrEF vagy HFmrEF miatt. E 640 beteg 48,1%-a (n=308) szenvedett koszorúér-betegségben, 28,0%-uknak pedig perzisztens vagy permanens pitvarfibrillációja volt. A teljes betegcsoportban az LVEF átlagértéke $29,0 \pm 7,9\%$ volt a gondozás kezdetén, és a betegek 63,1%-ánál volt a QRS < 130 msec. Az első megjelenéskor a betegek 43,9%-a kapott β -blokkolót, 38,1%-a ACEi/ARB-t és 38,3%-a MRA-t. A HFrEF-ben szenvedők (n=579) körében a gyógyszeres terápia optimalizálása mellett a HFrEF vonatkozásában stratégiai fontosságú készítményeket kapók aránya jelentősen megemelkedett (β -blokkoló, ACEi/ARB és MRA: 88,4%, 96,5%, illetve 57,0%).

A β -blokkolók és ACEi/ARB-k irányelvekben javasolt céldózisát a HFrEF-ben szenvedő betegek 46,8%-ánál, illetve 36,8%-ánál sikerült elérni. A kezelés optimalizálása után 424 betegnél (66,3%) legalább egy NYHA-osztály javulás volt megfigyelhető, így a súlyosan tünetes betegek (NYHA III-IV) aránya 77,0%-ról 18,6%-ra csökkent (p < 0,001). Az LVEF jelentősen, $36,3\% \pm 9,9\%$ -ra nőtt (p < 0,001). A $25\% \leq \text{LVEF} \leq 45\%$ -ot mutató betegek aránya pedig 69,7%-ról (n=446) 73,3%-ra (n=469) emelkedett (p < 0,001).

Megállapítható volt, hogy a FIX-HF-5C vizsgálat besorolási kritériumait alapul véve a CCM-terápiára alkalmas betegek aránya 23,0% (n=147) volt a gondozás kezdetén és 5,2% (n=33) a kezelés optimalizálása után. A 33 potenciális CCM-jelölt közül tíznél a CCM második eszközként kerülhetett volna beültetésre a korábban implantált eszköz mellett.

1.6 MEGBESZÉLÉS

1.6.1 A digoxin terápia HFrEF-ben szenvedő betegek túlélésére gyakorolt hatásának vizsgálata

1.6.1.1 Főbb megállapítások

Vizsgálatunk eredményei alapján megállapítható, hogy optimálisan kezelt HFrEF-ben szenvedő betegek körében az SDC-vezérelt digoxin terápia az összhalálozás fokozott kockázatával járt, különösen az $SDC \geq 0,9 \text{ ng/mL}$ -t mutató betegek esetén. Továbbá megállapítható, hogy az összhalálozás szignifikánsan emelkedett az SR-t mutató betegek és az "új digoxint használók" körében a digoxinnal nem kezeltékhez képest.

1.6.1.2 Az SDC-vezérelt digoxin terápia

A szívglükozidok alkalmazásának szűk terápiás ablaka jól ismert. A legtöbb publikáció azonban, amely a digoxinnal kapcsolatos megnövekedett halálozási kockázatot igazolta, nem közölt adatokat a napi digoxin dózisiról és/vagy a szérumszintekről. Még azokban a tanulmányokban sem végeztek szisztematikusan szérumszint méréseket, amelyek közöltek információkat a digoxin dózisokról, vagy az SDC-ről. A DIG vizsgálatban például az SDC-t csak a vizsgálat kezdetét követő négy hét és egy év múlva értékelték, a digoxin-toxicitást csak a tünetek és az EKG jelek alapján vizsgálták az utánkövetési idő alatt négyhavonta. Freeman és munkatársai 2891 újonnan diagnosztizált HFrEF-beteggel végzett vizsgálatában az SDC-t a betegek 70%-ánál egyáltalán nem, 27%-ánál pedig csak egyszer mérték meg. Következésképpen a rendszeres SDC-ellenőrzés hiánya és/vagy a magasabb SDC hozzájárulhatott a digoxin e vizsgálatban/vizsgálatokban megfigyelt kedvezőtlen halálozási hatásához.

Retrospektív vizsgálatunk azt igazolta, hogy még egy rendkívül szoros, minden betegnél szisztematikusan végzett digoxin utánkövetési stratégia mellett is csak a betegek 42%-ánál sikerült az SDC-t $0,9 \text{ ng/ml}$ alatt tartani a teljes követés során. Ez részben a digoxin farmakokinetikájának (elsősorban a vesén keresztül eliminálódik) és annak a ténynek tudható be, hogy a HFrEF-betegek vesefunkciója jellemzően károsodott.

Ezért tűnhet indokoltnak, hogy HFrEF és krónikus veseelégtelenség együttes fennállása esetén digoxin helyett digitoxint alkalmazzunk, annak hepatikus

eliminációja miatt. A digitoxin morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatásaira vonatkozó bizonyítékok, illetve a biztonságos terápiás tartományra vonatkozó adatok azonban még igen korlátozottak. Egy egycentrumos, 1020 ICD-vel rendelkező beteg körében végzett vizsgálatban a digoxinnal vagy digitoxinnal történő kezelés hasonlóan megnövekedett mortalitással járt a digitáliszt nem kapókhöz képest. A jelenleg is zajló "Digitoxin to improve outcomes in patients with advanced chronic heart failure" (DIGIT-HF) vizsgálat remélhetőleg tisztázza fogja a digitoxin helyét a HFrEF terápiájában. Ez a tanulmány azt a hipotézist vizsgálja, hogy a digitoxin - az alsó terápiás tartományba eső szérumszintekben - csökkenti-e a mortalitást és a morbiditást a HFrEF-ben szenvedő, PF-fel rendelkező vagy PF nélküli betegeknél.

1.6.1.3 A szérumszint digoxin koncentráció és a halálozás összefüggése

A DIG-vizsgálat post-hoc elemzése világított rá arra, hogy az emelkedett SDC ($\geq 1,2\text{ng/mL}$) az összhálózás és a kardiovaszkuláris halálozás növekedéséhez vezethet, és a digoxin kedvező hatása csak a 0,5 és 0,8ng/mL közötti SDC-vel rendelkező betegek esetében várható. Az "Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation" (ARISTOTLE) tanulmány közelmúltban közzétett post-hoc elemzésében a digoxin bevezetése nem járt együtt a halálozási kockázat növekedésével a digoxinnal nem kezelt betegekhez képest. A relatív halálozási kockázat 56%-os növekedését mutatták ki azonban azoknál, akiknél az $\text{SDC} \geq 1,2\text{ng/mL}$ volt, a digoxint nem kapókhöz képest. A vizsgálat lineáris összefüggést talált az SDC és az összhálózás között is: az SDC 0,5ng/ml-es növekedése 19%-kal növelte a halálozást. Ez a jelenség elemzésünkben is igazolódott; a szérumszint digoxin koncentráció minden 0,5ng/mL emelkedése esetén 14%-kal magasabb halálozás igazolódott. Az ARISTOTLE tanulmány fent említett post-hoc elemzésével szemben vizsgálatunk megerősítette a halálozási kockázat növekedését a teljes betegcsoportban a PSM illesztés előtt és után is. Ez a különbség a vizsgált betegpopulációk eltéréseivel is magyarázható: az ARISTOTLE vizsgálatban minden betegnek PF-je volt, 37,4%-uknak volt emellett kísérő betegségként szívelégtelensége, míg vizsgálatunkban minden beteg HFrEF-ben szenvedett, és csak 27,6%-uknak volt PF-je is. Az ARISTOTLE tanulmányban azon betegek közül, akiknek digoxin szintjét a kiinduláskor megmérték, 76,0%-nak volt 0,9ng/ml alatti

SDC-szintje. Ehhez képest a vizsgált betegcsoportunkban csak 42%-nak volt a maxSCD 0,9ng/mL alatt.

A DIG-tanulmánnyal ellentétben elemzésünkben a maxSCD<0,9ng/mL-t mutató betegek körében sem igazolódott kedvező túlélési mutató. Ez részben azzal magyarázható, hogy betegpopulációnk és az említett kohorszok között jelentős különbségek voltak (például a DIG-vizsgálattal ellentétben mi PF-ben szenvedő betegeket is vizsgáltunk). Ezenkívül a digoxint használók vizsgálatunkban súlyosabb szívelégtelenségben szenvedtek alacsonyabb bal kamrai ejekciós frakcióval, emellett a DIG tanulmányhoz képest magasabb volt a magasvérnyomás-betegségben vagy cukorbetegségben szenvedők aránya is. Végül azt is hangsúlyoznunk kell, hogy a HFrEF vonatkozásában stratégiai fontosságú, morbiditást és mortalitást csökkentő gyógyszeres és eszközös terápiákat nagyobb arányban és dózisban alkalmaztuk a DIG vizsgálatban tapasztaltakhoz képest, ami szintén módosíthatta a digoxin esetleges káros hatásait.

1.6.1.4 A digoxin mortalitásra gyakorolt hatásának vizsgálata pitvarfibrilláció és szinus ritmus fennállása esetén

A digoxin túlélésre gyakorolt hatását az SR-t mutató és PF-ben szenvedő HFrEF-betegek körében értékelő vizsgálatok eredményei meglehetősen ellentmondásosak. A Vámos és munkatársai által a közelmúltban publikált metaanalízisben a digoxin alkalmazása mellett mind SZE, mind PF esetén jelentősen megnövekedett halálozási kockázat volt megállapítható, bár a relatív halálozási kockázat magasabb volt a PF-es betegeknél (23% vs. 11%). Az ARISTOTLE tanulmány post-hoc elemzése szintén közvetlen összefüggést mutatott ki a szérum digoxin szint és az összhalálozás között a PF-ben szenvedő betegeknél, ami a SZE-ben szenvedők körében is konzisztens volt. Hallberg és munkatársai azonban elemzésükben nem találtak különbséget a digoxin alkalmazása mellett az egyéves halálozás vonatkozásában a PF-el rendelkező vagy PF nélküli SZE-ben szenvedők között. Vizsgálatunk a digoxinnal kezelt HFrEF betegek megnövekedett halálozását igazolta SR-t mutatók körében, ez a jelenség PF mellett nem volt igazolható. A "Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation" (RATE-AF) vizsgálat, amely a digoxin hatását értékelte permenens PF és SZE együttes fennállása esetén, az NT-proBNP-szint és a Európai Szívritmus Társaság (EHRA) osztályának javulását

igazolta a digoxin hatásában a bisoprololhoz képest. Ezenkívül a digoxin alkalmazása a RATE-AF vizsgálatban kevesebb nemkívánatos eseménnyel, mellékhatással járt együtt, mint a bisoprolol alkalmazása.

1.6.1.5 A digoxin túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálata az "új digoxin használók" körében

Az ARISTOTLE tanulmány post-hoc elemzéséhez és más korábbi publikációkhoz hasonlóan az "új digoxint használók" körében a digoxinnal nem kezelt betegekhez képest az összhalálozás jelentős emelkedését igazoltuk (propensity korrigált HR: 1,371; [95% CI: 1,062-1,770]).

1.6.2 A kardiális kontraktilitás modulációra alkalmas betegek arányának meghatározása

Elemzésünk eredményei alapján megállapítható, hogy a FIX-HF-5C vizsgálat besorolási kritériumait alapul véve, a CCM terápiára alkalmas betegek aránya 23,0% volt a Szívelégtelenség Ambulancián történő utánkövetés kezdetén a kezelés optimalizálása előtt, és 5,2% volt annak optimalizálása után.

A CCM alapja egy nem excitatorikus, viszonylag magas feszültségű (~7,5 V), hosszú időtartamú (~20 milliszekundum), kétfázisú elektromos ingerlés, amely a kamra abszolút refrakter periódusa alatt kerül leadásra. A készüléket (Optimizer rendszer - Impulse Dynamics, Orangeburg, NY) általában a jobb pektorális régióba ültetik be, és két standard pacemaker-vezetékhez csatlakozik, amelyeket vénás rendszeren keresztül a jobb kamrai szeptumba helyeznek, egymástól legalább 2 cm távolságra. A CCM jótékony hatásai molekuláris, sejtszintű és extracelluláris szinten is jelentkeznek. Úgy tűnik, hogy az intracelluláris Ca^{2+} szabályozó fehérjék remodellingjében bekövetkező pozitív változások és a miofilamentumok Ca^{2+} iránti érzékenységének növekedése a legfontosabb molekuláris változások, amelyek nemcsak a regionális, hanem a globális bal kamra kontraktilitás javulásához is vezetnek. Három prospektív randomizált vizsgálat bizonyította, hogy a CCM az optimalizált gyógyszeres terápia (OMT) mellett hatékonyan csökkenti a tüneteket, javítja a terhelhetőséget és az életminőséget NYHA III-IV osztály, $25\% \leq LVEF \leq 45\%$,

QRS<130msec és SR fennállása esetén, szemben az OMT-vel. Ezenkívül a közelmúltban publikált FIX-HF-5C vizsgálat a kardiovaszkuláris halálozás és a SZE miatti kórházi felvételek összetett végpontjának körülbelül 50%-os csökkenését mutatta ki hat hónapos utánkövetés alatt. A CCM klinikai hatékonysága a 35-45% közötti LVEF-el rendelkező betegek esetében a legmeggyőzőbb, míg a 25% alatti LVEF-et mutató betegek esetében nem tűnik ez a terápia előnyös hatásúnak. Emellett invazív jellege és költségei miatt precíz betegkiválasztásra és utánkövetésre van szükség.

Elemzésünk az egyik első olyan tanulmánynak tekinthető, amely vizsgálta a CCM-terápiára alkalmas betegek arányát egy mindennapi életből származó betegcsoportban. Azt találtuk, hogy betegeink 5,2%-a (n=33) felelt meg az indikációs kritériumoknak, és körülbelül egyharmaduk (n=10) lenne alkalmas CCM-re, mint második, korábban beültetett eszköz melletti terápiára.

Dulai és munkatársainak elemzésében a vizsgált, SZE miatt hospitalizált betegcsoportban, a CCM-re alkalmas betegek aránya 5,1%-a volt. Abi-Samra és munkacsoportja által végzett tanulmányban a CCM-re alkalmasak aránya 79% volt (NYHA II-III, és LVEF<35%).

Vizsgálatunkban a CCM-re alkalmas betegek viszonylag kis aránya több okból is adódik. A fő tényező az, hogy az irányelvekben javasolt terápia precíz optimalizálásával jelentősen csökkent a NYHA III-IV funkcionális osztályú betegek száma, és jelentősen javult az LVEF. Az a tény, hogy a komplex neurohormonális antagonist terápia céldózisait kapók aránya meglehetősen magas volt (jelentősen nagyobb, mint az ESC-HF-LT Regiszterében közöltek), magyarázhatja a NYHA-osztály és az LVEF látványos javulását. A CRT-t kapók viszonylag nagy száma szintén hozzájárulhatott a megfigyelt jelentős klinikai javuláshoz. Természetesen egycentrumos vizsgálatunk eredményei nem extrapolálhatók automatikusan a teljes krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegpopulációra, bár azt találtuk, hogy vizsgált betegcsoportunkban az alapjellemezők és a társbetegségek gyakorisága nagyon hasonló volt a magyar és más nagy multicentrikus szívelégtelenség-regiszterek adataihoz. A CCM kedvező hatására vonatkozó adatok jelenleg még igen korlátozottak. Amennyiben a szívelégtelenségben szenvedő betegek körében további kedvező eredményeket igazoló adatok látnak napvilágot, a jövőben valószínűleg nőni fog a CCM-re kandidáns betegek száma. Először is, a CCM biztonságos alkalmazását és hatékonyságát vizsgáló RCT-kben túlnyomórészt NYHA III-IV funkcionális

osztályú betegeket vontak be; NYHA II funkcionális osztályú betegek körében nem rendelkezünk adatokkal a hatékonyság vonatkozásában. Eredményeink alapján, a NYHA II funkcionális osztályú betegek bevonásával a CCM-re alkalmas betegek aránya 13,3%-ra nőtt. Másodszor, mivel kezdetben a CCM jelátviteli algoritmus a P-hullám és a kamrai jel együttes érzékelését igényelte, a permanens vagy perzisztens pitvarfibrillációban szenvedőket kizárták a randomizált vizsgálatokból. Az új generációs Optimizer Smart nem igényli pitvari elektróda beültetését, és olyan algoritmust tartalmaz, amely pitvarfibrilláció mellett is hatékony. Harmadszor, a CCM-terápia hatásait elsősorban keskeny vagy enyhén szélesebb QRS-sel (<130msec) rendelkezőknél vizsgálták. Két kis betegszámú vizsgálatban azonban a CCM hatékonyságát olyan betegek körében is értékelték, akiknek széles QRS-ük volt, és nem reagáltak a CRT-re. A szerzők a korábbi randomizált vizsgálatok eredményeihez hasonlóan az életminőség és a terhelhetőség javulását találták ezen betegek körében is. Mivel a CRT-implantáción átesett betegek mintegy 20-40%-a non-reszponder a CRT-re, a CCM alternatív terápiás lehetőség lehet számukra. Végül fontos megemlíteni azt is, hogy bár a CCM-re alkalmas betegek aránya viszonylag alacsony volt vizsgálatunkban, a betegség prevalenciája a teljes populációban a CCM-jelöltek magas összlétszámát jelentheti.

1.7 KÖVETKEZTETÉSEK

1.7.1 A digoxin terápia hatása a HFrEF-ben szenvedő betegek túlélésére

A digoxin az egyik legrégebbi gyógyszer a HFrEF kezelésének eszköztárában. Bár az elmúlt évtizedben számos megfigyeléses vizsgálat és nem randomizált adat eredményeként háttérbe szorult a HFrEF gyógyszeres terápiájában, a digoxint szedők aránya HFrEF-ben még mindig jelentős.

Az elmúlt években publikált elemzések alapján felmerülhet a gyanú, hogy a digoxin terápia potenciálisan káros hatása mögött részben a kedvezőtlenül magas SDC és/vagy a nem rendszeresen mért SDC állhat. Mindezek ismeretében elemzésünkben Szívelégtelenség Ambulancián gondozott HFrEF-ben szenvedő betegek körében vizsgáltuk az SDC által vezérelt digoxin terápia prognózisra gyakorolt hatását. Retrospektív, egycentrumos, vizsgálatunk PSM illesztett eredményei szerint a szérum koncentráció-vezérelt digoxin terápia az optimálisan kezelt HFrEF-betegeknél -

különösen $SDC \geq 0,9 \text{ ng/ml}$ esetén - fokozott összhalálozással járt együtt. Ki kell emelnünk, hogy a digoxin káros hatása nem volt jelen a $0,9 \text{ ng/ml}$ alatti SDC-vel rendelkező betegek körében. Azonban még precíz, rendszeresen, szisztematikusan mért SDC alapján alkalmazott digoxin terápia mellett is csak a vizsgált betegek 40%-ánál sikerült az SDC-t a terápiás tartományban tartani. Kiemelhetjük azt is, hogy a digoxin biztonságos, kedvezőtlen kimenetelhez nem vezető alkalmazása HF_rEF-ben aligha kivitelezhető.

1.7.1.1 Limitációk

Retrospektív nem-randomizált elemzésünkben a kimenetelt potenciálisan befolyásoló tényezők minimalizálására törekedtünk két különböző statisztikai módszer alkalmazásával (többváltozós Cox-regresszió és propensity score matching). Azonban ezen faktorokat teljesen kiszűrni szinte lehetetlen, ahogy erre Aguirre Dávila és munkatársai is rámutattak a DIG vizsgálat nemrég közzétett post-hoc elemzésében. A digoxinnak a vizsgálatunkban észlelt, az összhalálozásra gyakorolt semleges hatását az $SDC < 0,9 \text{ ng/mL}$ -es betegek alcsoportjában óvatosan kell fogadnunk a kis esetszám, korlátozott statisztikai erő miatt. Vizsgálatunk adatgyűjtése 2007-ben kezdődött. Azóta jelentős változások történtek a HF_rEF farmakológiai és eszközös kezelésével kapcsolatos ajánlásokban. Ezek a változások jelentősen módosíthatják a digoxin mortalitásra gyakorolt hatását. Egycentrumos elemzésünkben kizárólag kaukázusi rasszt vizsgálatunk. Ennek megfelelően a vizsgálat eredményei nem feltétlenül érvényesek az e csoporton kívüli betegekre.

1.7.2 A kardiális kontraktilitás modulációra alkalmas betegek arányának meghatározása

Az eszközös kezelés irányelvek szerint alkalmazása, amennyiben az optimalizált gyógyszeres terápia ellenére is súlyosan csökkent LVEF áll fenn, kulcsfontosságú a HF_rEF-ben szenvedő betegek komplex ellátásában. A HF_rEF kezelésének e folyamatosan fejlődő területén az ICD és/vagy CRT alkalmazás mellett a CCM ígéretes új terápiás lehetőségnek tűnik. Az elmúlt években számos kisebb, randomizált vagy megfigyeléses vizsgálat mutatta ki a CCM, mint kiegészítő terápia potenciálisan előnyös hatását a HF_rEF-ben. A közelmúltban publikált FIX-HF-5C vizsgálatban 24 hét utánkövetési idő alatt az életminőség és a funkcionális kapacitás jelentős javulása igazolódott a CCM alkalmazása mellett. Ezen túlmenően jelentős

javulás következett be a kardiovaszkuláris halálozás és a SZE-hospitalizációk kompozit végpontjában is. Nem ismert azonban, hogy a HFrEF betegek mekkora arányban alkalmasak a terápiára a mindennapi gyakorlatban. Rövidtávú, egycentrumos elemzésünk megerősítette, hogy a FIX-HF-5C tanulmány besorolási kritériumainak figyelembe vételével a kezelés optimalizálása után a HFrEF-betegek közel 5%-a alkalmas lenne a CCM-re. Amennyiben az összes tüneteket mutató HFrEF-beteget alkalmasnak tartottuk a terápiára, a CCM-re kandidáns betegek aránya 13,3%-ra emelkedett.

1.7.2.1 Limitációk

Elemzésünk egycentrumos jellege mellett munkánk fő korlátja, hogy betegcsoportban sem az angiotenzin-receptor neprilizin-inhibitor, sem az SGLT2i-k nem kerültek alkalmazásra, mivel ezen gyógyszerek az utánkövetési időszakban Magyarországon nem álltak rendelkezésre. További limitációt jelenthet elemzésünk rövid utánkövetési ideje, amely csak a kezelés optimalizálásának 3-6 hónapos időszakát foglalta magában. A betegség progresszív jellege miatt felmerülhet, hogy egyes betegek klinikai állapota az optimalizált gyógyszeres terápia ellenére idővel romlott volna, és ezáltal CCM-re alkalmassá váltak volna.

1.8 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani PhD témavezetőmnek, Nyolczas Noémi docensnek, akit orvosi pályafutásom kezdetétől fogva Mentoromnak tekinthetek mind a pályán, mind a klinikai kutatásban. Nem tudom eléggé kifejezni köszönetemet Neki és Kiss Róbert Gábor professzor úrnak, a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Kardiológiai Osztályának korábbi vezetőjének, hogy 2011-ben lehetőséget adtak nekem, hogy csatlakozhassak az osztály orvoscsapatához. Hálás vagyok Andréka Péter professzor úrnak, a Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet főigazgatójának, hogy 2021-ben az egyik legszínvonalasabb magyar kardiológiai központban folytathattam pályafutásomat. Nem tudom eléggé hangsúlyozni Vámos Máté docens úr szerepét PhD tanulmányaimban és orvosi gondolkodásom vonatkozásában. Hozzáállása, pontos, rendkívül hatékony és mindig segítőkész mentalitása meghatározó szerepet játszott PhD tanulmányaimban és orvosi pályám kezdetén. Szeretném kiemelni Pilecky Dávid érdemeit közös kutatásainkban, akinek hozzájárulása alapvetően meghatározó volt közös munkáinkban és PhD tanulmányaimban. Szeretném megragadni az alkalmat, hogy köszönetemet fejezzem ki Dékány Miklós docens úrnak, a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Szívelégtelenség Munkacsoportjának "Doyenjének", akinek lelkesedése, maximalista mentalitása, hihetetlen tudásszomja, proaktivitása egy életre szóló példát adott számomra. Szeretném megköszönni Bánfi-Bacsárdi Fanni és Leé Sarolta barátságát és támogatását. Köszönetemet szeretném kifejezni Zima Endre professzor úrnak, aki a Semmelweis Egyetemen folytatott tanulmányaim alatt mentorom volt a Tudományos Diákköri Programban, és aki megtanított a kutatás alapjaira, a csapatmunka fontosságára és értékére. Szeretném megköszönni Szabó Barna támogatását és véleményét, amely elengedhetetlen volt munkám minőségének javításához. Nagyrabecsülésemet kívánom kifejezni korábbi és jelenlegi kollégáimnak, különösen Majoros Zsuzsannának, Bógyi Péternek és Vágány Dénesnek a Magyar Honvédség Egészségügyi Központjában együtt töltött időért. Végül, de nem utolsósorban szeretném kifejezni hálámat Szüleimnek, Feleségemnek, Veronikának, valamint Gyermekeinknek, Flórának és Benedeknek, amiért olyan környezetet biztosítottak számomra, amely kulcsfontosságú volt ehhez a munkához, köszönöm szeretetüket és támogatásukat, valamint a PhD tanulmányaim befejezéséhez szükséges időt, még ha ez hatalmas áldozatot is jelentett számukra.

Társszerzői nyilatkozat

Dr. Nyolczas Noémi és Dr. Pilecky Dávid igazolom, hogy Dr. Muk Balázs "Gyógyszeres és eszközös kezelési lehetőségek alkalmazhatóságának vizsgálata csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben" című PhD tézisében szereplő alábbi közlemény tudományos anyagának elkészítésében, a vizsgálatok lefolytatásában, a tudományos adatgyűjtésben és az adatok feldolgozásában, a statisztikai elemzésekben és a közlésre bocsátásban Dr. Muk Balázs aktívan és önállóan vett részt.

Igazolom továbbá, hogy az alábbi cikk kizárólag ennek a PhD tézisnek a részét képezi.

Pilecky D, **Muk B**, Majoros Zs, Vágány D, Kósa K, Szabó M, Szögi E, Dékány M, Kiss RG, Nyolczas N. Proportion of Patients Eligible for Cardiac Contractility Modulation: Real-Life Data from a Single- Center Heart Failure Clinic. *Cardiology*. 2021;146(2):195-200. doi: 10.1159/000512946. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33582674

dr. Nyolczas Noémi med. habil. PhD
c. egyetemi docens, témavezető

dr. Pilecky Dávid
szakorvos