

Szegedi Tudományegyetem  
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar  
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola  
Szívbetegségek klinikai és experimentális vizsgálata Alprogram

**A csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség komplex  
kezelésének, illetve a terápia prognózisra kifejtett hatásának  
vizsgálata**

PhD Tézisfüzet  
Dr. Bánfi-Bacsárdi Fanni

Témavezető  
Dr. Muk Balázs PhD

Szeged  
2024

# 1 PUBLIKÁCIÓK

## 1.1 A tézishez felhasznált publikációk

1. **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*. 2023;148(1):27-37. doi: 10.1159/000528505.

**IF: 1.9**

2. **Bánfi-Bacsárdi F**, Pilecky D, Vámos M, Majoros Z, Török GM, Borsányi TD, Dékány M, Solymossi B, Andréka P, Duray GZ, Kiss RG, Nyolczas N, Muk B. The effect of kidney function on guideline-directed medical therapy implementation and prognosis in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Cardiol*. 2024;47(2):e24244. doi: 10.1002/clc.24244.

**IF: 2.7**

3. Muk B, **Bánfi-Bacsárdi F**, Vámos M, Pilecky D, Majoros Z, Török GM, Vágány D, Polgár B, Solymossi B, Borsányi TD, Andréka P, Duray GZ, Kiss RG, Dékány M, Nyolczas N. The Impact of Specialised Heart Failure Outpatient Care on the Long-Term Application of Guideline-Directed Medical Therapy and on Prognosis

in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Diagnostics* (Basel). 2024;14(2):131. doi: 10.3390/diagnostics14020131.

**IF: 3.6**

## 1.2 További publikációk

4. **Bánfi-Bacsárdi F**, Vámos M, Majoros Z, Török G, Pilecky D, Duray GZ, Kiss RG, Nyolczas N, Muk B. [The effect of kidney function on the optimization of medical therapy and on mortality in heart failure with reduced ejection fraction]. *Orv Hetil.* 2023;164(35):1387-1396. doi: 10.1556/650.2023.32836.

**IF: 0.8**

5. Solymossi B, Muk B, Sepp R, Habon T, Borbély A, Heltai K, Majoros Z, Járai Z, Vágány D, Szatmári Á, Sziliczei E, **Bánfi-Bacsárdi F**, Nyolczas N. Incidence and predictors of heart failure with improved ejection fraction category in a HFrEF patient population. *ESC Heart Fail.* 2024;11(2):783-794. doi: 10.1002/ehf2.14619.

**IF: 3.2**

6. Muk B, Pilecky D, **Bánfi-Bacsárdi F**, Füzesi T, Gergely GT, Komáromi A, Papp E, Szőnyi MD, Forrai Z, Kazay Á, Solymossi B, Vámos M, Andréka P, Piróth Z, Nyolczas N. [The changes in the

pharmacotherapy of heart failure with reduced ejection fraction and its effect on prognosis: experience in the Hungarian clinical practice].  
Orv Hetil. 2024;165(18):698-710. doi: 10.1556/650.2024.33045.

**IF: 0.8**

7. Gergely TG, **Bánfi-Bacsárdi F**, Komáromi A, Pilecky D, Boldizsár EM, Flegler D, Kazay Á, Füzesi T, Forrai Zs, Vértes V, Sayour VN, Andréka P, Piróth Zs, Nyolczas N, Muk B. [Rapid up-titration of guide-directed medical therapy after a heart failure hospitalisation].  
Orv Hetil. 2024;165(31):1197–1205. doi: 10.1556/650.2024.33081.

**IF: 0.8**

8. **Bánfi-Bacsárdi F**, Boldizsár EM, Gergely TG, Forrai Zs, Kazay Á, Füzesi T, Hanuska LF, Schäffer PP, Pilecky D, Vámos M, Gavallér Z, Keresztes K, Dékány M, Andréka P, Piróth Zs, Nyolczas N, Muk B. [The role of complex patient education program in heart failure care].  
Orv Hetil. 2024;165(37):1461-1471. doi: 10.1556/650.2024.33121.

**IF: 0.8**

9. **Bánfi-Bacsárdi F**, Ormos F, Muk B. [The importance of chronic kidney disease in the management of patients with heart failure].  
Cardiol Hung. 2024;54(3):206-211. doi:  
10.26430/CHUNGARICA.2024.54.3.206

## 2 HÁTTÉR

A szívelégtelenség (SZE) az egyik legjelentősebb kardiovaszkuláris betegség, amely világszerte több, mint 64 millió embert érint, prognózisa a javuló terápiás lehetőségek ellenére továbbra is kedvezőtlen.

A csökkent ejekciós frakciójú SZE (HFrEF) komplex ellátását illetően a farmakoterápia továbbra is a kezelés alapkövét jelenti. A HFrEF elsővonalbeli terápiája jelentősen átalakult az elmúlt évtizedben. Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) 2016-os SZE Irányelve a PARADIGM-HF vizsgálat alapján, perzisztáló SZE tünetek esetén a korábban alkalmazott renin-angiotenzin rendszer gátló (RASi) angiotenzin-receptor neprilizin-inhibitorra (ARNI) váltását javasolta. Emellett az ESC 2021-es SZE Irányelve további paradigmaváltást hozott a HFrEF gyógyszeres kezelésében. A hagyományos elsővonalbeli terápia, azaz a RASi-k (RASi: angiotenzin konvertáló enzim gátló [ACEi]/ ARNI/ ACEi és ARNI intolerancia esetén angiotenzin receptor blokkoló [ARB]),  $\beta$ -blokkolók ( $\beta$ B) és mineralokortikoid receptor antagonisták (MRA) együttese kiegészült a nátrium-glükóz kotranszporter 2 gátló (SGLT2i) dapagliflozin/empagliflozinnal a DAPA-HF és az EMPEROR-REDUCED vizsgálatok eredményei alapján. Így kontraindikáció/intolerancia hiányában ezen prognózismódosító,

elsővonalbeli gyógyszeres kezelés minden HFrEF-ben szenvedő beteg számára I. osztályú ajánlással javasolt. A terápiás lehetőségek arzenáljának bővülése mellett az ESC 2016-os SZE Irányelvében javasolt hierarchikus terápiafelépítési szemléletet felváltotta egy átfogóbb terápiaoptimalizálási stratégia, amely a HFrEF „pillérterápiájának” korai bevezetésére- (négyes terápia [QT]: RASi +  $\beta$ B + MRA + SGLT2i), illetve mielőbbi céldózisra titrálására törekszik. Az optimális gyógyszeres kezelés beállításáig eltelt idő is markáns hatással van a prognózisra. Ezért a klinikusoknak minden lehetőséget meg kell ragadniuk a gyógyszeres terápia mihamarabbi optimalizálására, beleértve a kórházi kezeléseket is, mivel ez is jelentősen befolyásolhatja a hosszútávú farmakoterápiát és a prognózist.

Az aktuális SZE Irányelvekben foglalt evidenciák és a terápia felépítésére vonatkozó egyértelmű útmutatás ellenére a prognózismódosító gyógyszeres kezelés alkalmazási rátája a mindennapi klinikai gyakorlatban gyakran igen alacsony marad. A stratégiai elsővonalbeli készítmények szuboptimális alkalmazási arányának-, illetve a klinikai inercia okainak keresése, azonosítása a közelmúltban került az érdeklődés középpontjába.

A társbetegségek nagy jelentőségűek SZE-ben is, hiszen számos ponton zavarhatják az alapbetegség, a SZE diagnózisát és komplex kezelését. Ezen kórképek a HFrEF gyógyszeres terápia bevezetését, illetve dózistitrálását is kedvezőtlenül befolyásolhatják. A

vesefunkció károsodása, az idült vesebetegség, talán az egyik legjelentősebb, de mégis az egyik leginkább aluldiagnosztizált társkórkép SZE-ben. Paradox módon azon a betegek, akik SZE mellett idült vesebetegségben is szenvednek és emiatt fokozott mortalitási és morbiditási rizikóval rendelkeznek, a mindennapi gyakorlatban kisebb valószínűséggel részesülnek a prognózismódosító gyógyszeres kezelésben.

A SZE Ambulancián történő gondozás (HFOC) stratégiai jelentőségét nem lehet eleget hangsúlyozni a HFrEF komplex, holisztikus szemléletű kezelésében. A jelenleg érvényben lévő nemzetközi irányelvek ellenére a HFOC világszerte széleskörben, így Magyarországon sem támogatott. A HFOC SZE-ben szenvedők prognózisára gyakorolt hatására vonatkozó adatok publikálását követően a HFrEF gyógyszeres kezelésében paradigmaváltás valósult meg. Ennek ismeretében hangsúlyoznunk kell, hogy a HFOC a modern HFrEF gyógyszeres kezelés alkalmazására, hosszútávú gyógyszeradherenciára, valamint a prognózisra kifejtett hatásának értékelése további vizsgálatokat igényel.

### **3 CÉLKITŰZÉSEK**

#### **3.1 A HFrEF miatt hospitalizált betegek terápiaoptimalizációja**

A SZE miatt hospitalizált, konsekutív HFrEF-betegcsoportban célul tűztük ki:

- a neurohormonális antagonistá terápia alkalmazási arányának értékelését a kórházi felvételtkor és elbocsátáskor,
- a konvencionális hármast terápia (TT: RASi [ACEi/ARB/ARNI] +  $\beta$ B + MRA) elbocsátáskori alkalmazásának független prediktorainak azonosítását,
- a HFrEF kezelésében új gyógyszeres terápiai lehetőségek (ARNI, SGLT2i, vericiguát) alkalmazhatóságának felmérését.

#### **3.2 A vesefunkció-károsodás szerepe a terápiaoptimalizációban és hatása a prognózisra HFrEF-ben**

A SZE miatt hospitalizált, konsekutív HFrEF-csoportban vizsgáltuk:

- a komplex neurohormonális antagonistá terápia (RASi: ACEi/ARB/ARNI,  $\beta$ B, MRA) alkalmazási rátáját a vesefunkció-károsodás súlyossága szerint a kórházi elbocsátáskor és az egyéves utánkövetés során,

- a céldózisú neurohormonális antagonisták kezelésében részesülő betegek arányát a vesefunkció-károsodás súlyossága szerint a kórházi elbocsátáskor és az egyéves utánkövetés során,
- a terápiaadherenciát az egyéves utánkövetés alatt,
- az egyéves prognosztikai mutatókat (összhalálozás, összhospitalizáció, kardiovaszkuláris okból történő-, valamint SZE miatti rehospitalizáció) a vesefunkció-károsodás teljes spektrumán,
- a TT elbocsátáskori alkalmazás független prediktorainak és az egyéves összhalálozás független prediktorainak azonosítását.

### **3.3 A HFOC gyógyszeres terápia hosszútávú alkalmazására és a prognózisra gyakorolt hatása HFrEF-ben**

A SZE miatt hospitalizált, konsekutív HFrEF-kohorszomban elemeztük:

- a HFOC hatását a gyógyszeres terápia alkalmazási arányára és az elért céldózisokra,
- a HFOC szerepét az egyéves összhalálozás és az összhospitalizáció összetett végpontjára,
- a HFOC hatását az egyéves összhalálozás és az összhospitalizáció összetett végpontjára „propensity-score matching” (PSM) illesztést követően,

- az egyéves összhalálozás és az egyéves összhospitalizáció független prediktorait.

## **4 A VIZSGÁLATOK FELÉPÍTÉSE**

### **4.1 A HFrEF miatt hospitalizált betegek terápiaoptimalizációja**

A Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Kardiológiai Osztályának SZE Részlegén 2019.01.01. és 2021.10.31. között SZE miatt hospitalizált konsekutív HFrEF-betegsoport adatainak retrospektív elemzését végeztük. A hospitalizáció során diagnosztizált akut koronária szindróma és a kórházon belüli halálozás kizárási kritériumot képezték. Az adatgyűjtési időszak alatt esetlegesen előforduló ismételt SZE miatti kórházi felvétel esetén az első eseményt vettük figyelembe, a redundancia elkerülése érdekében. A vizsgálatot a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá (engedélyszám: KK00/144-1/2022), és a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően végeztük.

A hagyományos neurohormonális antagonistá terápia alkalmazási arányát értékeltük a kórházi felvételkor és az elbocsátáskor alkalmazott gyógyszerek összehasonlításával. Annak ellenére, hogy a mérföldkőnek számító SGLT2i vizsgálatok eredményei csak a kutatási időszak alatt kerültek publikálásra, és az ESC 2021-es SZE Irányelvébe kerültek implementálásra, a dapa- és az

empagliflozin alkalmazási hányadát is vizsgáltuk. Az egyváltozós és többváltozós logisztikus regressziós elemzésben értékeltük a TT elbocsátáskori alkalmazását potenciálisan befolyásoló tényezőket. A HFrEF új gyógyszeres kezelési lehetőségeinek (ARNI, SGLT2i, vericiguát) potenciális alkalmazási arányát szintén felmértük.

#### **4.2 A vesefunkció-károsodás szerepe a terápiaoptimalizációban és hatása a prognózisra HFrEF-ben**

A Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Kardiológiai Osztályának SZE Részlegén 2019.01.01. és 2021.10.31. között SZE miatt kórházi kezelést igénylő, HFrEF-ben szenvedő betegek konzekutív csoportjának adatait elemeztük retrospektíven. A kórházon belüli halálozás kizárási kritérium volt. Abban az esetben, ha az adatgyűjtési időszak alatt az egyes betegek többször igényeltek SZE miatt kórházi kezelést, a redundancia elkerülése érdekében az első eseményt vettük figyelembe az elemzésben. Az utánkövetési időszak minden beteg esetében egy év volt. A vizsgálati protokollt a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (engedélyszám: KK00/144-1/2022), a vizsgálat megfelel a Helsinkai Nyilatkozatban foglalt elveknek.

Összhangban a „Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)” osztályozással, a betegeket öt, a vesefunkció-károsodás

súlyosságát jelző csoportba soroltuk a kórházi elbocsátáskor mért becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) paraméterek alapján: eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, eGFR = 60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, eGFR = 45-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, eGFR = 30-44 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Felmértük azon betegek arányát, akiknél az eGFR értéke jelentős csökkenést mutatott a hospitalizáció során (az eGFR értékének > 15%-os csökkenése a felvétel és az elbocsátás között). A neurohormonális antagonistá terápia alkalmazási arányát, céldózisú alkalmazási hányadát és az egyéves prognózist (összhalálozás, összhospitalizáció, kardiovaszkuláris okból történő-, valamint SZE miatti rehospitalizáció) a vesefunkciós károsodás súlyosságát jelző kategóriák szerint értékeltük. A terápiaadherenciát szintén elemeztük az egyéves utánkövetés során. A hármas terápia kórházi elbocsátáskor történő használatát és az egyéves összhalálozás független prediktorait is kutattuk.

### **4.3 A HFOC gyógyszeres terápia hosszútávú alkalmazására és a prognózisra gyakorolt hatása HFrEF-ben**

Retrospektív obszervációs vizsgálatunkban a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Kardiológiai Osztályának SZE Részlegén 2019.01.01. és 2021.10.31. között SZE miatt kezelt, konsekutív, nem szelektált HFrEF-csoport adatait elemeztük. A

kórházi halálozás kizárási kritériumot képezett. A vizsgált időszakban ismétlődő, SZE okán történő kórházi felvétel esetén a redundancia elkerülése érdekében az első kórházi felvételt vettük figyelembe. Az utánkövetési idő egy év volt. A kórházi elbocsátáskor minden betegnek felajánlottuk a HFOC-t, melynek elfogadása önkéntes volt. Vizsgálatunk protokollját a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (engedélyszám: KK00/144-1/2022), jelen vizsgálat megfelel a Helsinki Nyilatkozat etikai elveinek.

A klasszikus neurohormonális antagonistá terápia alkalmazási arányát és céldózisban történő használatukat hasonlítottuk össze a HFOC-, és a nem HFOC-betegek között egy évnél. Emellett az egyéves prognózist (összhalálozás, összhospitalizáció, akut SZE miatti rehospitalizáció, valamint az összhalálozás és az összhospitalizáció összetett végpontja) is elemeztük. Továbbá a HFOC-, és a nem HFOC-beteket 1:1 arányban illesztettük PSM módszerrel. A prognosztikai mutatókat PSM után is analizáltuk. Az egyéves összhalálozás és az összhospitalizáció független befolyásoló tényezőit is kutattuk.

## 5 EREDMÉNYEK

### 5.1 A HFrEF miatt hospitalizált betegek terápiaoptimalizációja

#### 5.1.1 A vizsgált betegcsoport

Az elemzésbe 238 beteg került bevonásra. A kohorsz 75%-a férfi volt, a medián életkor 66 (55-73) évnek adódott. A HFrEF hátterében iszkémiás etiológia 40%-ban volt azonosítható. A betegek 30%-ánál került "de novo" HFrEF diagnosztizálásra, a kohorsz 42%-a szorult már korábban kórházi kezelésre SZE miatt. A vizsgált kórházi kezelés medián időtartama 20 (12-27) nap volt; a hazabocsátás után a betegek 53%-a került SZE Ambulancián utánkövetésre. A bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) mediánja 25 (20-30) % volt. A felvételnél emelkedett N-terminális pro B-típusú nátriuretikus peptid (NT-proBNP) medián értéke (6243 (2719-12167) pg/ml) és a multimorbiditás (eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: 55%, diabétesz mellitusz: 41%, magasvérnyomás-betegség: 61%, pitvarfibrilláció/flutter: 48%) a vizsgált kohorsz súlyosságát tükrözik. A betegek 92%-ának legalább 1-, 61%-ának legalább 3 társbetegsége volt.

A kórházi felvételnél a betegcsoport 58%-a kapott ACEi/ARB-t, 10%-uk ARNI-t, 69%-uk  $\beta$ B-t, 61%-uk MRA kezelést, míg az SGLT2i dapa- és empagliflozint alkalmazási aránya 3% volt.

### **5.1.2 Gyógyszeres terápia a kórházi elbocsátáskor**

A kórházi elbocsátáskor a betegek szignifikánsan ( $p < 0,050$ ) nagyobb hányada részesült RASi (69% vs. 89% [felvételi vs. elbocsátási arány]; ACEi/ARB: 58% vs. 70%; ARNI: 10% vs. 19%),  $\beta$ B (69% vs. 85%) és MRA (61% vs. 95%) kezelésben. Így jelentősebb hányaduk kapott TT-t elbocsátáskor (43% vs. 77%,  $p < 0,001$ ). A dapagliflozin és az empagliflozin alkalmazási aránya is nőtt (3% vs. 11%,  $p < 0,001$ ), valamint a QT gyakorisága is (2% vs. 11%) ( $p < 0,001$ ).

Az elért céldózisokat illetően a betegek 25%-a kapott céldózisú RASi (ACEi/ARB: 26%, ARNI: 22%), 27%-a  $\beta$ B, és 69%-a MRA terápiát (az arányok csak az egyes gyógyszereket szedőkre vonatkoztak). A TT-t (8%) és QT-t (12%) kapók csak kis része kapta az összes gyógyszert az ajánlott céldózisban.

### **5.1.3 A TT kórházi elbocsátáskori alkalmazásának prediktív tényezői**

A többváltozós logisztikus regressziós elemzés alapján az idősebb életkor, a kórházi tartózkodás hosszabb időtartama, a kórházi felvételnél mért magasabb NT-proBNP-szint, az alacsonyabb eGFR-érték és a diabétesz mellitusz voltak a TT elbocsátási alkalmazásának negatív független befolyásoló tényezői.

#### **5.1.4 Az új terápiás lehetőségek (ARNI, SGLT2i, vericiguát) alkalmazhatósága HFrEF-ben**

Az ARNI-naivak alcsoportjában (n = 193) az ESC 2021-es SZE Irányelvének alkalmazhatósági kritériumai alapján (eGFR  $\geq$  30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: 82%, szisztolés vérnyomás [SBP]  $\geq$  90 Hgmm: 94%) a betegek 79%-ánál lett volna alkalmazható a szakubitril/valzartán. A teljes betegcsoportot – a már ARNI-terápiában részesülőket és az ARNI-naivakat – tekintve összességében 83%-uk lett volna alkalmas a szakubitril/valzartán kezelésre. Az SGLT2i-naiv alcsoportban (n = 211) a dapagliflozint 81%-uknál lehetett volna elkezdni az ESC 2021-es SZE Irányelvében foglalt alkalmazhatósági kritériumok alapján (eGFR  $\geq$  20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: 93%, SBP  $\geq$  95 Hgmm: 86%). Összességében a teljes kohorsz – a már SGLT2i-terápiában részesülők és az SGLT2i-naivak – 84%-a lett volna alkalmas az empagliflozin gyógyszeres kezelésre. A betegek 68%-a lett volna kandidáns a vericiguát terápiára, figyelembe véve a VICTORIA vizsgálat randomizációs kritériumait (LVEF < 45%: 100%, SBP  $\geq$  100 Hgmm: 78%, eGFR  $\geq$  15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: 97%, NT-proBNP  $\geq$  1000 pg/ml és pitvarfibrilláció esetén  $\geq$  1600 pg/ml: 89%, New York Heart Association [NYHA] II-IV funkcionális osztály: 100%, kórházi kezelés SZE miatt hat hónapon belül: 100%).

## **5.2 A vesefunkció-károsodás szerepe a terápiaoptimalizációban és hatása a prognózisra HFrEF-ben**

### **5.2.1 A vizsgált betegcsoport**

Egy 247 betegből álló kohorsz (75% férfi, medián életkor 66 (56-74) év) adatait elemeztük. 32%-uk "de novo HFrEF" betegként került diagnosztizálásra, míg a kohorsz 40%-a már korábban részesült SZE miatt kórházi kezelésben. A betegek 46%-ában a SZE háttérében – legalább részben – iszkémiás etiológia állt. A kohorsz 45%-a került SZE Ambulancián gondozásba vételre az elbocsátást követően. A medián LVEF súlyos fokban csökkent értéke (25 (20-30) %), a jelentősen emelkedett felvételi NT-proBNP (6531 (3350-11994) pg/ml) és gyakori társbetegségek (diabétesz mellitus: 40%, magasvérnyomás-betegség: 63%, pitvarfibrilláció/flutter: 46%, a kórházi felvételt megelőzően diagnosztizált idült vesebetegség: 20%, rendszeres hemodialízis: 1%) jellemezték a vizsgált betegpopuláció komplexitását.

Az elbocsátáskor mért eGFR-értékek alapján a kohorsz 53%-a rendelkezett 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> alatti eGFR-rel. A vesefunkció-károsodás súlyosságát jelző csoportokba tartozók aránya a következő volt:  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>: 15%, 60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: 32%, 45-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: 20%, 30-44 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: 21%,  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>: 12%.

A kórházi felvételkor a betegpopuláció 66%-a kapott RASi- (céldózisban: 21%), 68%-a  $\beta$ B- (céldózisban: 25%), 58%-a MRA-terápiát (céldózisban: 24%), míg 42%-uk TT-t (céldózisban: 6%). 15%-uk rendelkezett implatálható kardioverter defibrillátorral (ICD) (kardiális reszinkronizációs terápia [CRT] nélkül), míg 11%-uk kardiális reszinkronizációs pacemakerrel/defibrillátorral (CRT-P/CRT-D) a felvételkor.

Bár az eGFR medián értéke enyhe, de szignifikáns csökkenést mutatott a teljes kohorszban az egyéves utánkövetés alatt (eGFR: 61 (41-77) vs. 60 (43-79) vs. 55 (38-66) ml/min/1,73m<sup>2</sup>, p<0,001; felvétel vs. elbocsátás vs. egy év; azon 180 beteg adatai alapján, akiknél mindhárom időpontban meghatározásra került az eGFR értéke), a legsúlyosabb vesefunkció-károsodást jelző kategóriákba tartozók aránya nem nőtt.

### **5.2.2 A komplex neurohormonális antagonistá terápia alkalmazási aránya a vesefunkció-károsodás függvényében**

Kombinált TT a kórházi elbocsátáskor a betegek 77%-ánál került alkalmazásra (RASi: 89% [ACEI/ARB: 72%, ARNI: 17%],  $\beta$ B: 85%, MRA: 95%). A betegcsoport 10%-a kapott SGLT2i kezelést. Egy évnél a teljes kohorsz 73%-a kapott TT-t (RASi: 85% [ACEI/ARB: 62%, ARNI: 23%],  $\beta$ B: 89%, MRA: 83%).

A vesefunkció-károsodás súlyosságát jelző kategóriák teljes spektrumán igen magas arányban kerültek a neurohormonális antagonisták alkalmazásra. Az előrehaladott vesefunkció-károsodás jelenléte azonban kétségtelenül a TT szignifikánsan alacsonyabb alkalmazási arányához vezetett a kórházi elbocsátáskor (92%, 88%, 80%, 73%, 31%,  $p < 0,001$ ; eGFR  $\geq 90$ , 60-89, 45-59, 30-44,  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> csoport), valamint egy évnél (81%, 76%, 76%, 68%, 40%,  $p = 0,033$ ). A kórházi elbocsátáskor szignifikáns különbség volt a RASi-t kapók arányában, míg az MRA-terápiában részesülők aránya statisztikailag nem különbözött az egyes eGFR kategóriák között. Egy évnél a  $\beta$ B terápiát illetően kedvezőtlen tendencia volt megfigyelhető, míg a RASi,  $\beta$ B vagy MRA kezelés használatában nem volt különbség.

A betegek 18%-ánál az eGFR értéke szignifikánsan csökkent a kórházi kezelés alatt. Emellett figyelemre méltó, hogy a TT-t kapók (70% vs. 78%,  $p = 0,261$ ; eGFR-csökkenés  $> 15\%$  vs.  $\leq 15\%$ ) és a céldózisú TT-ben részesülő betegek (9% vs. 6%,  $p = 0,437$ ; eGFR-csökkenés  $> 15\%$  vs.  $\leq 15\%$ ) aránya nem különbözött az eGFR-csökkenést mutató és nem mutató betegek között.

### **5.2.3 A HFrEF-ben szenvedő betegek prognózisa a vesefunkció-károsodás súlyossága szerint**

A teljes kohorsz egyéves összhalálózása 23% volt, míg az összhospitalizáció a betegek 39%-át-, a kardiovaszkuláris rehospitalizáció a betegek 26%-át érintette, 17%-uk pedig akut SZE miatt került ismételt kórházi felvételre.

A súlyosabb vesefunkció-károsodás jelentősen magasabb egyéves összhalálózási rátát eredményezett (14%, 15%, 16%, 33%, 48%;  $p < 0,001$ ; eGFR  $\geq 90$ , 60-89, 45-59, 30-44,  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> csoport). Az egyéves összhospitalizáció- (30%, 35%, 40%, 43%, 52%,  $p = 0,028$ ) és az akut SZE miatt történő rehospitalizáció aránya (8%, 13%, 18%, 20%, 38%,  $p = 0,001$ ) szintén szignifikánsan gyakoribb volt az előrehaladottabb vesefunkció-károsodást mutatók körében. A kardiovaszkuláris okból történt ismételt kórházi kezelés arányában (16%, 23%, 28%, 31%, 38%,  $p = 0,064$ ) nem volt szignifikáns különbség a csoportok között, bár kedvezőtlen tendencia megfigyelhető volt.

### **5.2.4 Terápiaadherencia**

Az egyéves utánkövetési idő alatt a terápiaadherencia a teljes kohorszban kiemelkedően magasnak bizonyult. A neurohormonális

antagonista gyógyszeres kezelés csak a betegek 6-17%-ánál került elhagyásra egy év alatt (RASi: 11%,  $\beta$ B: 6%, MRA: 14%, TT: 17%). A kórházi elbocsátáskor az egyes készítményeket nem kapók körében a morbiditást és mortalitást csökkentő terápia mindössze 1-6%-ban került elindításra az egyéves utánkövetés során, és a teljes kohorsz még ennél is kisebb hányadában (0-1%) sikerült ezen esetekben a készítményeket céldózisra titrálni.

### **5.2.5 A TT elbocsátáskori alkalmazását és az egyéves összhalálózást befolyásoló tényezők**

A többváltozós logisztikus regressziós elemzésben a TT kórházi elbocsátáskori alkalmazásának független pozitív prediktorai a fiatalabb életkor, az alacsonyabb NT-proBNP-szint és a diabétesz mellitusz hiánya voltak. Az egyéves összmortalitást illetően a fiatalabb életkor, a magasabb SBP, a HFOC és a kórházi elbocsátáskor alkalmazott TT voltak azok a független paraméterek, amelyek csökkentették az egyéves halálózást.

## **5.3 A HFOC gyógyszeres terápia hosszútávú alkalmazására és a prognózisra gyakorolt hatása HFrEF-ben**

### **5.3.1 A vizsgált betegcsoport**

Retrospektív elemzésünkben 257 beteg adatai kerültek feldolgozásra. 74%-uk férfi volt, a medián életkor 65 (55-73) év volt. A betegek 40%-a már korábban igényelt kórházi kezelést SZE miatt, 32%-uk újonnan diagnosztizált „de novo” HFrEF-beteg volt. 45%-uknál a SZE legalább részben iszkémiás etiológiájú volt. A medián LVEF 25 (20-30) % volt. A betegpopulációt a társbetegségek magas aránya jellemezte (diabétesz mellitus: 40%, magasvérnyomás-betegség: 62%, pitvarfibrilláció/flutter: 46%). A betegek 93%-ának legalább 1-, míg 61%-ának legalább 3 társbetegsége volt.

A kórházi elbocsátáskor a kohorsz 89%-a kapott RASi terápiát (ACEi/ARB: 71%, ARNI: 18%), 85%-uk  $\beta$ B-, 95%-uk MRA kezelést, míg 77%-uk TT-t. Az SGLT2i alkalmazási rátája 11% volt. A kórházi elbocsátáskor elért céldózisok tekintetében a betegek 23%-a részesült céldózisú RASi, 22%-a  $\beta$ B, 68%-a MRA és 6%-a TT kezelésben. A betegek 19%-a rendelkezett CRT-P/CRT-D-vel, míg 22%-uknak volt ICD-je CRT nélkül. A kórházi elbocsátáskor a betegek 44%-a fogadta el a HFOC-ot (n = 114), míg 56%-uk (n = 143) személyes okokból elutasította azt.

A HFOC- és a nem HFOC-betegek alcsoportjainak kiindulási jellemzőit összehasonlítva jelentős eltérések mutatkoztak az életkor, a „de novo” HFrEF-betegek aránya, valamint a gyógyszeres és eszközös kezelés vonatkozásában a kórházi elbocsátáskor. A PSM alapján 84-84 beteget soroltunk a HFOC-, és a nem HFOC-csoportba, a releváns elbocsátási jellemzők és a terápia tekintetében ekkor már nem volt különbség a két csoport között.

### **5.3.2 A HFOC hatása a gyógyszeres terápia alkalmazására**

Az egyéves utánkövetési szakban a HFOC-betegek szignifikánsan nagyobb arányban kaptak RASi-t (94% vs. 78%,  $p=0,007$ ; HFOC- vs. nem HFOC-csoport), MRA-t (95% vs. 71%,  $p<0,001$ ) és TT-t (88% vs. 57%,  $p<0,001$ ). Továbbá a HFOC-betegek nagyobb arányban részesültek céldózisú ARNI (17% vs. 5%,  $p=0,011$ ),  $\beta$ B (54% vs. 19%,  $p<0,001$ ), MRA (66% vs. 50%,  $p=0,028$ ) és TT (24% vs. 8%,  $p=0,003$ ) terápiában.

Az egyéves utánkövetés alatt a neurohormonális antagonisták a HFOC-betegek 2-5%-ánál kerültek felfüggesztésre, ami szignifikánsan kevesebb ( $p<0,001$ ) volt, mint a nem HFOC-csoportban regisztrált 10-28%-os felfüggesztési ráta (RASi: 4% vs. 18%;  $\beta$ B: 2% vs. 10%; MRA: 5% vs. 23%; TT: 5% vs. 28%), ami arra utal, hogy a HFOC hatással volt a terápiaadherenciára is.

A PSM után végzett elemzés során egy évnél a RASi (96% vs. 79%,  $p=0,011$ ), az MRA (97% vs. 74%,  $p<0,001$ ) és a TT (91% vs. 66%,  $p<0,001$ ) kezelésben részesülők hányada magasabb maradt a HFOC-csoportban, illetve a HFOC esetén a  $\beta$ B-k céldózisú használata is jelentősen kedvezőbb volt (51% vs. 22%,  $p=0,002$ ). A HFOC kedvező tendenciát eredményezett egy évnél a céldózisú RASi, MRA és TT terápiában részesülők arányát tekintve.

### 5.3.3 A HFOC prognózisra kifejtett hatása

Az egyéves összhalálozás 23% volt a teljes kohorszban, míg az összhospitalizáció 39%-ukat érintette, és az akut SZE miatt történő ismételt kórházi kezelés 17%-uknál fordult elő. A teljes betegcsoportban a HFOC-ban részesülők egyéves halálozási aránya szignifikánsan alacsonyabb volt (14% vs. 30%, hazard ratio [HR]=0,412, 95% konfidenciaintervallum [CI]=0,228-0,744,  $p=0,003$ ), és kevesebb volt az összhospitalizáció aránya (34% vs. 43%, HR=0,619, 95% CI=0,410-0,934,  $p=0,022$ ); ebből következően az egyéves összhalálozás és összhospitalizáció kombinált végpontja is kedvezőbb volt (38% vs. 58%, HR=0,520, 95% CI=0,358-0,756,  $p=0,001$ ). Az akut SZE miatti ismételt kórházi felvételeket illetően a HFOC-csoportban kedvező tendencia volt megfigyelhető (14% vs. 20%, HR=0,566, 95% CI=0,302-1,061,  $p=0,076$ ).

A PSM után az egyéves összhalálozás és összhospitalizáció összetett végpontja szignifikánsan kedvezőbb volt a HFOC mellett, melynek alkalmazása 37,5%-os relatív kockázatcsökkenést eredményezett (42% vs. 57%, propensity korrigált HR=0,625, 95% CI=0,401-0,974, p=0,038). Amikor az összetett végpontelemeket külön-külön vizsgáltuk a HFOC függvényében, nem szignifikáns, kedvező tendenciát figyeltünk meg az egyéves összhalálozás tekintetében (17% vs. 28%, propensity korrigált HR=0,563, 95% CI=0,290-1,095, p=0,090). Az egyéves ismételt kórházi felvételek gyakorisága nem különbözött (37% vs. 42%, propensity korrigált HR=0,744, 95% CI=0,455-1,216, p=0,238). Az akut SZE miatt bekövetkező egyéves ismételt kórházi kezelés tekintetében nem volt jelentős eltérés (15% vs. 25%, propensity korrigált HR=0,522, 95% CI=0,255-1,068, p=0,075).

#### **5.3.4 Az egyéves összhalálozás és az összhospitalizáció független prediktorai**

A többváltozós Cox-regressziós modellben a fiatalabb életkor, a magasabb SBP, a HFOC és a TT alkalmazása kedvezően befolyásolta az egyéves összmortalitást. A kórházi elbocsátáskori TT szignifikánsan csökkentette az egyéves rehospitalizáció kockázatát, míg a HFOC kedvező tendenciát eredményezett.

## 6 KÖVETKEZTETÉSEK

A SZE napjainkban is kiemelkedő népegészségügyi probléma, amely jelentősen befolyásolja az érintett betegek várható élettartamát. Prognózisuk csak akkor javítható, ha folyamatos erőfeszítéseket teszünk a komplex prognózismódosító gyógyszeres kezelés bevezetésére és optimalizálására.

Vizsgálatunk bizonyítja, hogy az Irányelvek szerinti optimális gyógyszeres terápia bevezetése és használata még a kórházi kezelést igénylő, multimorbid, súlyos HFrEF-betegcsoportban is lehetséges. Eredményeink azt mutatják, hogy a HFrEF-betegek többsége alkalmas lenne az új gyógyszeres kezelési lehetőségekre (SGLT2i, ARNI és vericiguát), amelyek jelentősen befolyásolhatják a kórkép prognózisát és a betegek életminőségét. Ennek megfelelően a mindennapi klinikai gyakorlatban is fontos, hogy figyelmet fordítsunk bevezetésük lehetőségére. Elemzésünk megerősítette azt is, hogy a terápia optimalizálását a széles körben elterjedt társbetegségek, mint például a diabétesz mellitusz és a vesefunkció-károsodás is negatívan befolyásolják, ezzel is alátámasztva a SZE-ben szenvedők gondozásában a holisztikus, multidiszciplináris szemlélet stratégiai jelentőségét.

Eredményeink ismeretében a prognózismódosító gyógyszeres kezelés alkalmazására gyakorolt negatív hatás ellenére a TT biztonságosan bevezethető és optimalizálható a vesefunkció-

károsodással rendelkezők jelentős részénél is. Az előrehaladott vesefunkció-károsodásban szenvedő HFrEF-betegek körében a halálzási és rehospitalizációs mutatók azonban kedvezőtlenek, ami hangsúlyozza a HFrEF elsővonalbeli, mortalitás- és morbiditáscsökkentő gyógyszeres kezelésének fontosságát ezen magas kockázati csoportba tartozóknál is.

A HFOC alapvető fontosságú a gyógyszeres kezelés optimalizálásában és hosszútávú fenntartásában HFrEF-ben, amint azt vizsgálatunk eredményei is igazolták. A HFOC jelentősen javíthatja a prognózist, adataink alapján 37,5%-kal csökkentheti az összhalálozás és az összhospitalizáció kockázatát, már a gondozás első évében is. Ezért a mindennapi gyakorlatban törekednünk kell a HFOC széleskörű adaptálására, az ellátási struktúra javítására.

## 7 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt végtelen hálával és köszönettel tartozom **Dr. Muk Baláznak**, aki a klinikai orvoslás és a tudományos munka területén a témavezetőm, mentorom és példaképem. Nem tudok eléggé hálás lenni, hogy szilárdan megalapozta és folyamatosan képezi klinikai kardiológiai ismereteimet, és – időt, energiát és végtelen türelmét nem sajnálva – tanít a szívelégtelenségben szenvedő betegek holisztikus, betegközpontú, lelkiismeretes ellátásának biztos alapjaira. Neki köszönhetem a kardiológiával, szívelégtelenséggel kapcsolatos ismereteimet és az orvosláshoz való hozzáállásomat. Köszönöm neki, hogy megtanított a tudományos munka alapjaira, a valódi csapatmunka értékére és a folyamatos tanulás iránti elkötelezettségre. Az ő segítségével és támogató munkája nélkül sem a publikációim, sem az előadásaim, sem ez a Dolgozat nem jöhetett volna létre. Professzionalitása, precizitása, segítőkészsége, dinamizmusa, konstruktív gondolkodásmódja, a betegek és az orvostudomány iránt tanúsított alázata, kollegialitása, őszintesége és embersége igazi példaként szolgál. Végül szeretném megköszönni igaz barátságát, feltétlen bizalmát, bátorítását és folyamatos támogatását.

Nem tudom eléggé kifejezni hálámat **Dr. Kiss Róbert Gábor Professzor Úrnak**, aki lehetőséget adott arra, hogy a munkaközösségének, orvosi csapatának tagja lehettem, orvosi hivatásomat, rezidens éveimet a Magyar Honvédség Egészségügyi

Központ Kardiológiai Osztályán kezdetem meg, ahol orvosi gondolkodásom kialakult. Ezúton is szeretném megköszönni támogatását, éleslátását, utánozhatatlan humorát, és nem utolsósorban köszönöm, hogy emberileg és szakmailag támogatta közös tudományos munkánkat és kutatásainkat.

Hálás vagyok **Dr. Nyolczas Noémi Professzor Asszonynak**, aki bizalmat adott ahhoz, hogy a Gottsegen Országos Kardiovaszkuláris Központ Felnőtt Kardiológiai Osztályán folytathassam további képzésemet és utamat. Emellett értékes, mindig támogató, előremutató javaslataival is hozzájárult közös tudományos munkánkhoz. Továbbá köszönetemet szeretném kifejezni **Dr. Dékány Miklósnak** is, aki a Szabolcs Utcai Kórházban a szívelégtelen betegek modern, holisztikus ellátásnak úttörője és megalapítója volt, akinek szakmai gondolkodás módja későbbi kollégái révén nagy hatással volt rám, és aki szintén hozzájárult közös tudományos munkánkhoz.

Szeretném őszinte köszönetemet kifejezni **Dr. Andréka Péter Professzor Úrnak** és **Dr. Piróth Zsoltnak** a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet Szívelégtelenség Munkacsoportjának tudományos munkájának folyamatos támogatásáért.

Továbbá mérhetetlen hálával tartozom **Dr. Vámos Máténak** szakmai és emberi támogatásáért, illetve köszönöm **Dr. Pilecky Dávidnak** a segítségét, mivel tanácsaik mindig javították közös tudományos munkáink értékét. Köszönet illeti az Észak-Pesti Centrumkórház - Honvédkórház Kardiológiai Osztályának és a

Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet Felnőtt Kardiológiai Osztályának és Szívelégtelenség Ambulanciájának **munkatársait**, illetve Szívelégtelenség Munkacsoportunk orvostanhallgatóit, akik támogatták közös munkánkat. Hálás vagyok továbbá **Dr. Lux Árpádnak**, aki a Tudományos Diákköri munkámat vezette a Semmelweis Egyetemen orvostanhallgatóként.

PhD Dolgozatom nem lett volna lehetséges gondoskodó családom támogatása nélkül: **szüleim és húgom** nélkül, akik példaképeim voltak a kitartó, alázatos tanulásban és munkában, összetartásban, és támogatták tanulmányaimat.

Végül szeretném megköszönni **férjemnek, Bánfi Tamásnak**, hogy mindig hitt bennem, támogattott a legnehezebb pillanatokban, és szeretetével biztosította azokat az értékeket, amelyek igazán számítanak.

Köszönöm életem minden „biztos pillérének”, akik végtelen szeretete, barátsága, támogatása, határtalan türelme, a legnehezebb pillanatokban felém nyújtott keze és megbecsülése nélkül mindez nem valósulhatott volna meg, és nem lennék az, aki valójában vagyok. Szeretném Mindannyiuknak kifejezni szeretetemet, hálámat, elismerésemet és tiszteletemet. „Jól csak a szívével lát az ember. Ami igazán lényeges, az a szemnek láthatatlan.”