

Újabb prognosztikus tényezők krónikus szisztolés szívelégtelenségben kardiális reszinkronizációs kezelésben részeseülő betegeknel

Doktori értekezés

dr. Nagy Klaudia Vivien

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Merkely Béla D.Sc., egyetemi tanár
Dr. Széplaki Gábor Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Szabó Gergely PhD, egyetemi tanársegéd
Dr. Pap Róbert PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kempler Péter DSc, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Madách Krisztina PhD, egyetemi docens
Dr. Sággy László PhD, egyetemi adjunktus

Budapest
2018

1. Tartalomjegyzék

1.	Tartalomjegyzék	2
2.	Rövidítések jegyzéke	4
3.	Bevezetés	7
	3.1. A szívelégtelenség	7
	3.1.1 Definíció, epidemiológia, tünetek, kezelés	7
	3.1.2. Mortalitás prediktorok	12
	3.2. Kardiális reszinkronizációs terápia	14
	3.2.1 Disszinkrónia	14
	3.2.2. A kardiális reszinkronizációs terápia gyakorlata	15
	3.2.3. Hatásmechanizmus és prognosztikus tényezők	17
	3.2.4. Mérföldkő vizsgálatok a CRT kezelésben	21
	3.3. Jobb kamra funkció szerepe szívelégtelenségben	25
	3.4. Az életminőség felmérésének szerepe szívelégtelenségben	28
4.	Célkitűzések	30
5.	Módszerek	31
	5.1. Egycentrumos, prospektív, utánkövetéses vizsgálat	31
	5.1.1. Echokardiográfia és Speckle Tracking Strain analízis	33
	5.1.2. EuroQoL-5 dimenzió (EQ-5D) kérdőív segítségével meghatározott életminőség	35
	5.2. MADIT-CRT klinikai vizsgálat hosszú távú utánkövetése	39
	5.3. Statisztikai analízis	41
	5.3.1. Jobb kamra funkció prediktív szerepe a rövid és hosszú távú mortalitásra CRT implantációt követően	41
	5.3.2. Az EQ-5D kérdőív segítségével felmért életminőség prediktív szerepe a hosszú távú mortalitásra, klinikai válaszra és reverz remodellingre	42
	5.3.3. Az életminőség felmérésének prediktív szerepe MADIT-CRT klinikai vizsgálatban résztvevő betegekben	42
6.	Eredmények	44
	6.1. Jobb kamra funkció prediktív szerepe a rövid és hosszú távú mortalitásra CRT implantációt követően	44
	6.1.1. Klinikai alapparaméterek	44
	6.1.2. Bal kamrai echokardiográfias paraméterek	45
	6.1.3. Jobb kamrai echokardiográfias paraméterek	46
	6.1.4. A 6 hónapos és a 24 hónapos mortalitás független prediktorainak meghatározása	48
	6.2. Az életminőség felmérésének prediktív szerepe krónikus szisztolés szívelégtelenségben	52
	6.2.1 Az EQ-5D kérdőív segítségével felmért életminőség prediktív szerepe a hosszú távú mortalitásra, a klinikai válaszra és a reverz remodellingre	52
	6.2.2. Az életminőség felmérésének prediktív szerepe a MADIT-CRT klinikai vizsgálatban résztvevő betegekben	60
7.	Megbeszélés	75
	7.1. Jobb kamra funkció prediktív szerepe a rövid és hosszú távú	75

	mortalitásra CRT implantációt követően	
7.2.	Az életminőség felmérésének prediktív szerepe krónikus szisztolés szívelégtelenségben	78
7.3.	Limitációk	83
8.	Következtetések	84
9.	Összefoglalás	86
10.	Summary	87
11.	Irodalomjegyzék	88
12.	Saját publikációk jegyzéke	108
	12.1 Disszertációhoz kapcsolódó közlemények	108
	12.2 Disszertációban nem szereplő közlemények	109
13.	Köszönetnyilvánítás	111

2. Rövidítések jegyzéke

AA	aldoszteron antagonistá
ACC	American College of Cardiology
ACEi	Angiotenzin Konvertáló Enzim inhibitor
AHA	American Heart Association
AMI	akut miokardiális infarktus
ARB	Angiotenzin II Receptor Blokkoló
AUC	görbe alatti terület, area under the curve
BTSZB	bal Tawara szár blokk
BB	béta blokkoló
BMI	body mass index
BNP	agyi natriuretikus peptid
BSA	body surface area
BUN	Blood Urea Nitrogen
CARE-HF	Cardiac Resynchronization-Heart Failure
CHARM and	Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
CK	kreatin – kináz
CMP	kardiomiopátia
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure
CONTAK-CD	Contak Cardioverter Defibrillator
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRT-D	kardiális reszinkronizációs terápia defibrillátor
CRT-P	kardiális reszinkronizációs terápia pacemaker
CS	klinikai összesített pontérték
CW-Doppler	Folyamatos hullámú Doppler
DT	transzmitrális E hullám decelerációs idő
EKG	elektrokardiogram
EQ-5D	EuroQoL-5 dimenzió kérdőív
ESC	European Society of Cardiology
E/A	transzmitrális E-hullám és A-hullám hányados

E'	mitrális annulusz diasztolés szöveti Doppler hullám
FDA	Food and Drug Administration
FR	Frame rate
GFR	Glomeruláris Filtrációs Ráta
HR	hazard ratio
ISZB	Ischaemiás szívbetegség
IVCD	intraventriculáris vezetési zavar
JK	jobb kamra
JTSZB	jobb Tawara-szár blokk
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LAV	bal pitvari volumen
LVEDV	bal kamrai végdiasztolés volumen
LVEF	bal kamrai ejekciós frakció
LVESV	bal kamrai végszisztolés volumen
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy
MAP	mean arterial pressure
MI	mitrális insuficiencia
MIRACLE	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation
MLWHFQ	Minnesota Living with Heart Failure kérdőív
MR	mágneses rezonancia képalkotás
MRA	mineralokortikoid receptor antagonist
MUSTIC	Multisite Stimulation in Cardiomyopathies
NYHA	New York Heart Association
OR	odds ratio
p	szignifikancia jele
PASP	pulmonális artéria szisztolés nyomás
PATCH-CHF	PAcing Therapies in Congestive Heart Failure
PF	pitvarfibrilláció
PL	fizikai limitáció
PW-Doppler	pulzatis hullámú Doppler
RA	jobb pitvar
RAAS	renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
RAFT	Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure

REVERSE	Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction
RVGLS	jobb kamrai globális longitudinális strain
ROC	Receiver Operating Characteristic
RVEDA	jobb kamrai végdiasztolés area
RVESA	jobb kamrai végszisztolés area
RVFAC	jobb kamrai frakcionális area változás
RVFWS	jobb kamrai szabad fali strain
RVTD	jobb kamrai transzverzális átmérő
SBP	systolic blood pressure, szisztolés vérnyomás
SF-36	Short Form-36 kérdőív
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TDI	Tissue Doppler Imaging, Szöveti Doppler képalkotás
TI	trikuspidális inszufficiencia
VAS	vizuális analóg skála
VIGOR-CHF	Vigor congestive heart failure
VO2	oxigén térfogat
WHO	World Health Organisation
2D	kétdimenziós

Az értekezésben törekedtem arra, hogy a Magyar Tudományos Akadémia iránymutatásának megfelelően használjam a szakmai nyelvet. A vagylagos írású címszavak esetében a magyar helyesírás szabályai szerint jártam el. Olyan esetekben, ahol nem volt, vagy nem volt megfelelő magyar változat, az eredeti terminus technicust alkalmaztam.

3. Bevezetés

3.1. A szívelégtelenség

3.1.1. Definíció, etiológia, tünetek, kezelés

A szívelégtelenség egy klinikai szindróma, mely jellegzetes tünetekkel jár együtt és háttérében a szívizomzat strukturális, vagy funkcionális zavara áll. Lényege, hogy a szív nem képes a perifériás szövetek oxigénigényét kielégítő perctérfogat biztosítására normál töltőnyomás mellett (1).

Jelen definíció alapján akkor beszélhetünk szívelégtelenségről, ha ennek tünetei jelen vannak. Azonban a tünetek megjelenése előtt találkozhatunk olyan betegekkel, akiknek tünetmentes strukturális, vagy funkcionális kardiális diszfunkciója van (szisztolés vagy diasztolés bal kamra diszfunkció), ami a szívelégtelenség előszobájának tekinthető. Fontos ezen betegcsoport azonosítása, mert bal kamra diszfunkció jelenléte rossz prognózisra utal. Azonban megfelelő időben elkezdett kezelés mortalitás csökkentő hatással jár (2,3).

Szívelégtelenség a betegek széles, egymással részben átfedő spektrumát foglalja magában. Az Európai Kardiológus Társaság 2016-ban megjelent ajánlása alapján a háromféle bal kamra funkció alapján meghatározott szívelégtelenség kategória, így a megtartott (LVEF $\geq 50\%$), mérsékelten csökkent ($40\% \leq \text{LVEF} \leq 49\%$) és csökkent ejekciós frakciójú (LVEF $< 40\%$) elkülönítése azért fontos, mivel háttérükben különböző etiológia állhat, emellett különbözik a terápiás stratégia és a kezelésre adott válaszkészségük is. Azonban természetesen az etiológiák részben, vagy teljes egészében átfedőek is lehetnek, mivel egyazon betegcsoportról van szó (4). A kamrák elsődleges érintettsége alapján bal kamra elégtelenség, jobb kamra elégtelenség, vagy globális szívelégtelenség állhat fenn. A megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség diagnózisa gyakran okoz nehézségeket. Ilyenkor az echokardiográfia során normál bal kamrai üregátmérők mellett bal kamra hipertrófia, bal pitvari tágulat, kimutatható diasztolés diszfunkció lehet jelen.

A szívelégtelenség időbeli prezentációjának megfelelően megkülönböztetünk krónikus és akut szívelégtelenséget. Amennyiben a krónikus szívelégtelen beteg legalább egy hónapja megfelelő kezelésben részesül és általánosságban változatlan tünetekkel rendelkezik, stabil szívelégtelenségről beszélünk. Ha a krónikus, stabil szívelégtelen beteg tünetei romlanak, mely kialakulhat hirtelen, illetve fokozatosan, kardiális dekompenzációnak nevezzük, kialakulása esetén gyakran szükség van hospitalizációra, emellett prognosztikus szerepe is van.

Saját dolgozatomban a „szívelégtelenség” kifejezés az egyszerűség kedvéért a krónikusan csökkent ejekciós frakciójú, szisztolés szívelégtelenségre utal. Továbbiakban a krónikus szívelégtelenség ezen formájával foglalkozom.

A szívelégtelenség prevalenciája fejlett országokban a felnőtt népesség 1-2%-át érinti, azonban 70 éves kor felett előfordulása 10 % fölé emelkedik (5-7). Általánosságban elmondható, hogy fejlett országokban az életminőség javulása és következményes átlagéletkor növekedés miatt nő a szívelégtelenség prevalenciája (8). Az egész életre vonatkozó szívelégtelenség rizikó 55 éves korban 33% férfiak és 28 % nők esetén (7). A Framingham Heart Study alapján a szívelégtelenség prevalenciája 50-59 év közötti férfiakban és nőkben 8/1000 fő, míg 80-89 év között 66/1000 fő férfiakban és 79/1000 fő nőkben (8-10).

A szívelégtelenség incidenciája, akárcsak a prevalencia az életkor előrehaladtával növekszik. A Framingham Heart Study-ban a betegség incidenciája évtizedenként megduplázódott, 40 év felett a szívelégtelenség kialakulásának a valószínűsége a teljes élettartamra vonatkoztatva eléri a 20 %-ot (11).

A szívelégtelenség etiológiájában szerepelő tényezők gyakorisága különbözik aszerint, hogy mely földrajzi régióban vizsgáljuk. Nincs elfogadott, egységes klasszifikációs rendszer, emellett számos különböző kardiovaszkuláris és nem kardiovaszkuláris betegség együttes jelenléte is vezethet szívelégtelenséghez. Az etiológia tisztázása a diagnosztikus séma része, mert az etiológia szerint a kezelés eltérhet. Egy 13643 fős amerikai felmérésben 19 év utánkövetés során a szívelégtelenség kialakulásában az egyes etiológiai tényezők a következők voltak: koronária betegség 62 %, dohányzás 17 %, hipertónia 10 %, férfi nem 9 %, elhízás 8 %, diabétesz 3 %, billentyűbetegség 2 %. Továbbá rizikó tényezőt jelentenek az alacsony

iskolai végzettség 9 % és a fizikai aktivitás hiánya 8 % (12). A fentiekből következik, hogy a szívelégtelenség hátterében az esetek kétharmadában iszkémiás szívbetegség áll, ugyanakkor a hipertónia és diabétesz is jelentős kóroki tényező. A férfi nem, az elhízás és a fizikai aktivitás hiánya fokozott kockázatot jelent a szívelégtelenség kialakulására. Továbbá az etiológiai tényezők között szerepelhet az etiles eredet, illetve a kemoterápiás szerek kardio-toxicitása is. Előfordulhat, hogy a diagnózis felállításakor nincs ismert kiváltó ok. Egy eredetileg ismeretlen eredetű kardiomiopátiával diagnosztizált 1200 fős betegcsoportban a következő faktorok oki szerepére derült fény utólagosan: miokarditisz 9 %, iszkémiás szívbetegség 7 %, infiltráció 5 %, peripartum kardiomiopátia 4 %, hipertónia 4 %, humán immundeficiencia vírus fertőzés 4 %, kötőszöveti betegség 3 %, kábítószer fogyasztás 3 %, doxorubicin 1 %, idiopátiás eredet 50 % (13). Ezek alapján feltételezhető, hogy ismeretlen eredetű szívelégtelenséget az esetek 50 %-ában valójában egy definiálható tényező okoz, mely legtöbbször iszkémiás szívbetegség, vagy miokarditisz. (14).

A szívelégtelenség igazolása során fontos feladat a klinikai funkcionális stádium meghatározása. Az európai és amerikai szakmai társaságok iránymutatásai alapján két klasszifikációs rendszer terjedt el, mely a szívelégtelenséget súlyosság alapján sorolja kategóriákba. A New York-i Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság (New York Heart Association, NYHA) funkcionális klasszifikációja elsősorban a fizikai aktivitás és az ehhez kapcsolódó tünetek alapján osztályozza a szívelégtelen betegeket négy kategóriába (NYHA I-IV) (1,14). Az Amerikai Kardiológusok Kollégiuma (American College of Cardiology, ACC) és az Amerikai Szív Társaság (American Heart Association, AHA) által felépített osztályozási rendszerben (ACC / AHA) a betegség lefolyásának folyamata hangsúlyosabb, és kitér a prevenció és a kezelési stratégiára is (14,15).

A szívelégtelenség kivizsgálása során igazolni kell a betegség fennállását, meg kell határozni a beteg funkcionális állapotát, tisztázni kell az etiológiai tényezőket, meg kell tervezni a megfelelő terápiát, és mindezek alapján meg kell becsülni a prognózist (14). Az ESC legújabb ajánlása alapján a rutin laboratóriumi diagnosztika mellett a biomarker meghatározás, így a BNP/NT-proBNP mérése, emellett alapvető az EKG és a korai transztorakális echokardiográfia végzése (1,14).

Az EKG felfedhet kóros elváltozásokat (ritmus, tengelyállás, frekvencia, QRS szélesség), miokardiális iszkémiát (ST szakasz / T hullám eltérések, patológiás Q hullám), ritmuszavarokat (ventrikuláris és szupraventrikuláris), vezetési zavarokat (szárblokk, atrio-ventrikuláris blokk). Kiemelendő eltérések emellett a bal kamrai strain jelek, high-, illetve low-voltage és a P-hullám eltérések is. Legnagyobb jelentőségű a QRS szélesség megállapítása és a bal Tawara szár blokk jelenlétének azonosítása, ugyanis ezek a későbbi terápiát meghatározzák. Emellett szívelégtelen betegekben pitvarfibrilláció jelenlétének is prognosztikus szerepe van.

A transztorakális echokardiográfia legfontosabb feladata a szív anatómiai (volumen, geometria, izomtömeg) és funkcionális (bal és jobb kamra funkció, billentyű funkció, falmozgás zavar, pulmonális artériás nyomás, pericardium eltérései) feltérképezése, mely végső lépés a szívelégtelenség diagnózisának megállapításában. (1).

Az etiológiai tényezőkben közös, hogy közvetlenül, vagy közvetetten szívizom károsodást, krónikus gyulladást és neurohormonális aktivációt okoznak, melyek végső soron a szívelégtelenség kialakulásához vezetnek. A szívizomsejtek károsodása celluláris és extracelluláris folyamatokat indít be, melynek következtében a kamrák strukturális átrendeződésen és funkcionális változásokon mennek keresztül, azaz kóros kamrai remodelláció alakul ki. (16). A kamrai remodelláció celluláris változásainak hátterében kardiomiocita hipertrofia, nekrozis, apoptózis, valamint fibroblaszt proliferáció és fibrózis áll (17-21). A későbbiekben megjelenő kamrai tágulat, a dilatáció is kezdetben adaptív folyamat, ugyanis a Frank-Starling mechanizmus révén fokozza a kamrai összehúzódások erejét. A megnövekedett végdiasztolés volumen és nyomás azonban fokozott falfeszülést eredményez, nő a miokardium oxigén igénye és aktiválódik a szimpatikus idegrendszer és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS). Végül a kompenzációs mechanizmus kimerül, a maladaptáció révén csökken a pumpa funkció és szisztolés diszfunkció alakul ki, melyet csökkent perctérfogat és szöveti hipoperfúzió jellemez (14).

A szívelégtelenség kezelésének központjában a morbiditás (tünetek csökkentése, funkcionális státusz és életminőség javítása, hospitalizáció elkerülése) és a mortalitás csökkentése áll. A terápia során elsőként a kiváltó tényezők azonosítása és kezelése

szükséges. Ezt követi a szívelégtelenség specifikus farmakológiai és non-farmakológiai terápiája (1,14).

Az Európai Kardiológusok Társaságának (European Society of Cardiology, ESC) legújabb ajánlása alapján minden tünetes szívelégtelen betegnek béta blokkolót (BB) és angiotenzin konvertáz enzim inhibitor (ACE-I) kell kapnia maximálisan tolerálható dózisban. ACE-I intolerancia esetén angiotenzin receptor blokkoló (22) a választandó szer. Amennyiben a panaszok nem szűnnek és az $LVEF \leq 35\%$, akkor mineralokortikoid receptor antagonist (MRA) adása szükséges feltitrlva a maximális tolerálható dózisig. Ha a tünetek továbbra is perzisztálnak és a beteg korábban jól tolerálta az ACE-I / ARB terápiát, akkor azt angiotenzin receptor neprilizin inhibitorral kell helyettesíteni. Szinuszritmusban, maximális tolerálható BB kezelés ellenére is emelkedett nyugalmi frekvencia esetén ($> 70/\text{min}$) ivabradin adása is megfontolható. Perifériás ödéma, pulmonális pangás esetén bármikor adható kacs-, vagy tiazid típusú diuretikum a tünetek csökkentésére és a funkcionális státusz javítására (1).

A szívelégtelenség eszközös terápiája kiegészíti, de nem helyettesíti a farmakológiai kezelést. Primer prevenció implantálható karadioverter defibrillátor (implantable cardioverter defibrillator, ICD) beültetése ajánlott a hirtelen szívhalál és a mortalitás csökkentésére azon tünetes szívelégtelen betegeknek (NYHA II-III), akiknél az $LVEF \leq 35\%$, több, mint 3 hónapig részesültek optimális gyógyszeres kezelésben és iszkémiás szívbetegségük (≥ 40 nap eltelt a legutolsó szívinfarktus után), vagy non-iskémiás dilatatív kardiomiopátiájuk van több, mint 1 éves jó funkcionális állapotban való várható túléléssel (1). Amennyiben korábban tartós kamrai tahikardia, vagy kamrafibrilláció fordult elő a betegnél, szekunder prevenció ICD beültetésről beszélünk. A kardiális reszinkronizációs terápia (CRT) egy speciális pacemaker, mely a BTSZB következtében kialakuló mechanikus intraventrikuláris disszinkrónia megszüntetésére szolgál, ennek részleteit lásd később. Emellett léteznek rövid- és hosszú távú keringéstámogató eszközök, ún. műszívek. Rövid távú keringéstámogatásra alkalmazható az ECMO (extracorporeal membrane oxygenation). Közép-, illetve hosszú távú keringéstámogató eszközök segítségével lehetőség van csak bal (LVAD - left ventricular assist device), csak jobb (RVAD - right ventricular assist device), illetve mindkét kamra támogatására (BiVAD - biventricular assist device). (23,24)

3.1.2. Mortalitás prediktorok

A krónikus szívelégtelenség a halálozás egyik fő oka, modern gyógyszeres és non-farmakológiai kezelés ellenére mértéke éves szinten eléri a 20%-ot. A szívelégtelen betegek klinikai kimenetele azonban különbözik. Azoknak a faktoroknak a felmérése, melyek összefüggésben állhatnak a mortalitással és morbiditással igen fontos, mivel az így azonosított magasabb rizikójú betegek esetén intenzívebb utánkövetésre és agresszívebb kezelésre lehet szükség, beleértve az invazív, eszközös terápiás lehetőségeket is. Habár számos individuális faktorról kimutatták, hogy prognosztikus szerepe van szívelégtelenségben, a rizikó becsléshez több faktort egyidejűleg kell figyelembe venni és multivariábilis modellek felállítására van szükség ahhoz, hogy számszerűsítsük az előrejelző képességüket. (25)

A szívelégtelenség prognózisának fontos tényezője a magasabb életkor. Fontosságát kiemeli az általános és szívelégtelen populáció idősödése is. (26) Ennek hátterében szerepelhet, hogy az idősebb betegek általánosságban kevesebb terápiában részesülnek a fiatalabbaknál. (27) Iszkémiás etiológia és korábbi miokardiális infarktus szintén a rossz prognózis prediktorai. (28) Amennyiben ezen betegek revaszkularizációja kivitelezhető, azt el kell végezni, mert javítja a betegek kilátásait.

A testfelszínre indexált bal kamrai és bal pitvari volumenek, bal kamrai izomtömeg és ejekciós frakció szintén fontos prognosztikai faktorok, melyek egy 1024 beteget magában foglaló amerikai vizsgálatban kiváló korrelációt mutattak a halálozással és a szívelégtelenség miatti hospitalizációval. (29)

A diabetes mellitus jelenléte is emeli a halálozás rizikóját. Jelenléte csaknem duplájára növeli a mortalitást amennyiben inzulinnal kezelt, ha a beteg nem részesül inzulin kezelésben, akkor a halálozási rizikót mintegy 50%-al emeli. Így diabetes megelőzése, illetve megfelelő kezelése kiemelten fontos a szívelégtelen betegpopulációban. (30)

A vérnyomás szintén ismert prediktor szívelégtelenségben, általában fókuszban a szisztolés vérnyomás értéke van. Egy 2017-ben megjelent, 927 beteget magában foglaló tanulmány alapján az alacsony szisztolés vérnyomás a mortalitás prediktora, illetve annak az utánkövetési időszak során minden további 10 Hgmm-es csökkenése további halálozási rizikó emelkedéssel jár. (31)

A beszűkült vesefunkció, melyet leggyakrabban GFR csökkenésével karakterizálnak, illetve a kardiorenális szindróma jelenléte a mortalitás független prediktora szívelégtelenségben, emellett a progressziót is jelentősen gyorsítja. (32)

Az alacsony testtömeg index általánosságban minden krónikus megbetegedésben rossz prognózissal járt, így az obezitás paradoxon szívelégtelen betegekre is érvényes. Azonban a női nem a jobb prognózis független prediktora, jelenléte esetén alacsonyabb a halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizációk száma is. A MADIT-CRT vizsgálatba bevont 1820 enyhe tünetekkel rendelkező, vagy tünetmentes szívelégtelenségben szenvedő beteg közül 453 nő vett részt. A vizsgálat rövid távú utánkövetésének adataiból készült, nemeket összehasonlító alvizsgálat eredményei alapján CRT-D implantációt követően szignifikáns 72%-os mortalitás csökkenés volt látható a nők körében, miközben férfiak esetén szignifikáns mortalitás benefit nem volt kimutatható. (33,34)

Az intraventriculáris vezetési zavar és ennek következtében látható megnyúlt QRS szélesség szintén növelik a rizikót. (35) Ezen belül is a BTSZB jelenléte igen erős prognosztikus faktor. 2007-ben Tabrizi és munkacsoportja 21685 tünetes szívelégtelen betegben kimutatta, hogy a rövid és hosszú távú mortalitás BTSZB jelenléte esetén sokkal magasabb volt. (36)

Fenti rizikófaktorok figyelembe vételével több modellt hoztak létre a szívelégtelen betegek rizikóbecslésére. (37) Pocock és munkacsoportja a Candesartan in Heart Failure: Assesment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) vizsgálatba bevont 7601 bal kamrai EF-től független szívelégtelen betegben kereste a szívelégtelenség prognosztikai faktorait. Eredményei alapján rutin klinikai paraméterek, mint az életkor, női nem és a diabetesz jelenléte erős és független prediktorok voltak a negatív kimenetelre. (25) Egy másik nagy, 6975 krónikus szívelégtelen beteget magában foglaló olasz regiszterben 3,9 éves utánkövetés során 1969 beteg hunyt el. Ezen betegcsoportban a mortalitás 12 független prediktorát azonosították, melyből a 3 legerősebb az idősebb életkor, a magasabb NYHA stádium és az alacsony GFR által meghatározott beszűkült vesefunkció voltak. Modelljüket egy nomogram segítségével ábrázolták, melynek használatával kiszámítható a halálozás rizikója egy prognosztikus pontérték skála segítségével. (38) Ebben a modellben például, egy 70 éves, NYHA III funkcionális stádiumú, 30-as BMI-vel, 10-es hemoglobinnal, 40-es GFR-el, 25%-os EF-

el és COPD-vel rendelkező nőbeteg összpontszáma: $67+10+15+22+10+10+10=144$, így a két éves túlélés valószínűsége 0,8, a 4 éves túlélés valószínűsége 0,65.

Egy 2014-ben megjelent, 117 prognosztikus modellt magában foglaló meta-analízis, továbbá egy 64 modellt vizsgáló összefoglaló közlemény alapján azonban ezen modelleknek csak közepes fokú hatékonysága van a halálozás előrejelzésére, mely még alacsonyabb a halálozás és szívelégtelenség eseményekből képzett kombinált végpont és a szívelégtelenség események előrejelzése tekintetében. (39,40) Így ezek a predikciós modellek javításra szorulnak, talán a bal szívfél mellett kicsit jobban odafigyelve a jobb kamra funkcióra, továbbá egy kevésbé mechanisztikus szemlélet bevezetésével, a beteg saját maga által felmért egészségi állapotának figyelembe vételével javítható lenne ezen modellek pontossága a kimenetel előrejelzésében.

3.2. Kardiális reszinkronizációs terápia

3.2.1. Disszinkrónia

Amennyiben a normál kamrai ingerületvezetés károsodik, jelentős elektromos és mechanikai változás áll be a kamrák aktivációjában. Bal Tawara-szár blokkban az ingerület a jobb Tawara-száron fut le és a szeptum a jobb oldalról induló Purkinje-rostokon keresztül jön ingerületbe. A bal kamra így később fog ingerületbe kerülni, azaz a bal kamra szeptuma hamarabb fog aktiválódni, mint a laterális fal. Az ingerületvezetés késik, a QRS kiszélesedik és megjelenik az ún. elektromos disszinkrónia.

Ez az elektromos disszinkrónia természetesen mechanikus disszinkroniát is okoz, mely azt jelenti, hogy a bal kamra egyes falrészletei nem egy időben húzódnak össze, szignifikáns késés alakul ki a szeptum és a laterális fal kontrakciója között. Ez nagyobb miokardiális energia igényrel / oxigén fogyasztással, csökkent bal kamrai kontraktilitással, aszimmetrikus bal kamrai hipertrófiával és bal kamrai dilatációval jár. A diszkordáns mechanikai feszülés a miokardiális kalcium anyagcsere változását idézi elő, mely növeli az aritmiák előfordulását (41-43).

A BTSZB kialakulásáért döntően a bal kamra hipertrófia és a koronária betegség felel, de hipertóniában, billentyűbetegségekben, kardiomiopátiákban, és miokarditiszben is gyakori (42,43). A szívelégtelen betegek legalább 30 %-ában figyelhető meg bal kamrai disszinkrónia BTSZB miatt. A disszinkrónia kedvezőtlen hatása szívelégtelenségben a legkifejezettebb, ugyanakkor a BTSZB következményei nem korlátozódnak kizárólagosan szívelégtelenségre. Populációs, longitudinális vizsgálatok igazolták, hogy a BTSZB előfordulása növeli a kardiovaszkuláris mortalitást, a hirtelen szívhalál, valamint a koszorúérbetegség és a krónikus szívelégtelenség kockázatát (42,43). Egy vizsgálatban az izolált BTSZB jelenléte csökkent LVEF-el és kontraktilitási zavarral járt az egyébként egészséges populációban (44). Ezt alátámasztja a jobb kamrai ingerlés kedvezőtlen hemodinamikai hatása, mely során a BTSZB-hez hasonló intraventrikuláris disszinkrónia keletkezik (45).

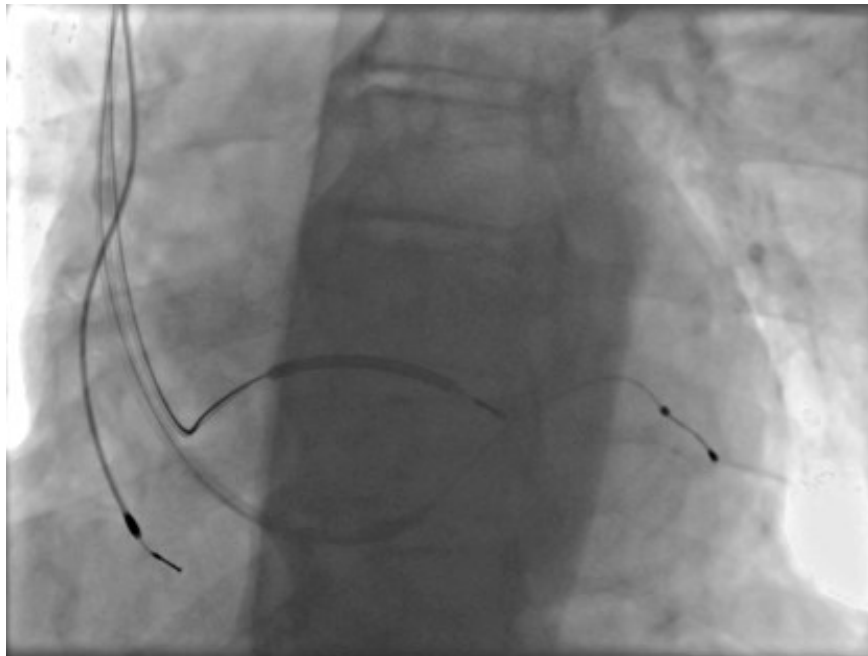
3.2.2. A kardiális reszinkronizációs terápia gyakorlata

A kardiális reszinkronizációs terápia egy speciális pacemaker, mely a BTSZB következtében kialakuló mechanikus intraventrikuláris disszinkrónia megszüntetésére szolgál, egy időben ingerületbe hozva a bal kamra szeptális és laterális falát, kisebb jelentőséggel, de a bal és a jobb kamra közötti interventrikuláris disszinkrónia megszüntetésében is szerepet játszik (46). Az első kutatások a biventrükuláris ingerléssel kapcsolatban az 1970-es években kezdődtek, melyek eredményeit az 1990-es években Franciaországban Cazeau és kutatócsoportja, míg Hollandiában Bakker és munkatársai ültették át a klinikai gyakorlatba (47,48).

A CRT rendszer részeit tekintve egy jobb kamrai elektródával, továbbá egy bal kamrai epikardiális, szinusz koronáriuszon át transzvenósan implantált elektródával és amennyiben a beteg nem permanens pitvarfibrilláló egy pitvari elektródával rendelkezik (1. ábra). A készülék beültetése során a véna szubklávián keresztül anterográd módon juttatják fel a jobb kamrai elektródát szeptális helyzetbe, a jobb pitvari elektródát a jobb pitvari fülcsébe pozícionálják. A bal kamrai elektróda pozícionálására venográfiát követően kerül sor. Amennyiben erre anatómiailag lehetőség van, az elektródát a

szinusz koronáriusz posztero-laterális, laterális oldalágába bazálisan pozícionálják, kerülve az anterior és apikális pozíciót (49).

A szinusz koronáriusz anatómiája nehezítheti a beültetést, előfordulhat, hogy a sztandard implantációs technika mellett nervusz frenikusz stimuláció, instabil elektróda pozíció, vagy magas ingerlési küszöb alakul ki. Kutatócsoportunk kidolgozott egy módszert ezen problémák áthidalására, az elektróda pozíció stabilizálását szinusz koronáriusz sztent implantációval. További lehetőség az endokardiális bal kamrai elektróda implantáció, amely eljárást Elektrofiziológiai Munkacsoportunk jelentős számú betegben sikeresen alkalmazta. Emellett bevezetésre került egy módszer, melynek során elektroanatómiai térképező rendszert használtunk a legkésőbb aktiválódó miokardium terület azonosítására az endokardiális bal kamrai elektróda megfelelő pozícionálásához. (50-52). Továbbá már rendelkezésre állnak speciális alakú bal kamrai elektrodák (S-, U-görcbület), illetve klinikai használatban vannak az ún. quadripoláris elektrodák, melyek segítségével megfelelő pólusokon ingerelve elkerülhető a nervusz frenikusz stimulációja és optimalizálható a CRT kezelés. (53)



1. ábra: A kardiális reszinkronizációs terápia

A véna szubklávián juttatják fel a jobb kamrai elektródát szeptális helyzetbe, amennyiben szükséges, jobb pitvari elektróda is beültetésre kerül a jobb pitvari fülcsébe. A bal kamrai elektródát a szinusz koronáriusz megfelelő oldalágába

pozícionálják. Venográfiát követően a bal kamrai elektródát egy posztero-laterális felületes vénába pozícionálják bazálisan, kerülve az apikális és az anterior elhelyezést. Az ábra a Városmajori Szív és Érgyógyászati Klinika archívumából származik.

3.2.3. Hatásmechanizmus és prognosztikai tényezők

Prognosztikai szempontból a CRT kezelés lényege, hogy a mortalitás egy igen erős prediktorának, a BTSZB-nek kiiktatásával a funkcionális állapot és a bal kamra funkció javítása mellett csökkenti a megfelelően megválasztott betegek morbiditását és mortalitását. (54,55)

Az ESC jelenleg érvényben lévő ajánlása alapján legerősebb, IA evidencia szinttel indikált a CRT kezelés optimális gyógyszeres terápia ellenére tünetes szívelégtelenségben, szinusz ritmus, QRS szélesség ≥ 150 msec, BTSZB morfológia és LVEF $\leq 35\%$ esetén a morbiditás és mortalitás csökkentésére. CRT kezelés aktuális indikációit krónikus szívelégtelen 35% alatti EF-el rendelkező, NYHA II-IV funkcionális sátdiumú, optimális gyógyszeres kezelésben részesülő betegekben az 1. táblázat tartalmazza. (56)

1. táblázat: CRT kezelés indikációi az Európai Kardiológus Társaság legújabb ajánlásai alapján krónikus szisztolés szívelégtelen, 35% alatti EF-el rendelkező, NYHA II-IV funkcionális sátdiumú, optimális gyógyszeres kezelésben részesülő betegekben.

Ajánlások	Osztály	Evidencia szint
BTSZB, QRS szélesség > 150 msec	I	A
BTSZB, QRS szélesség 130-150 msec között	I	B
Nem BTSZB, QRS szélesség > 150 msec	IIa	B
Nem BTSZB, QRS szélesség 130-150 msec között	IIb	B
PF esetén, NYHA III-IV, QRS ≥ 130 msec	IIa	B
QRS szélesség < 130 msec	III	B

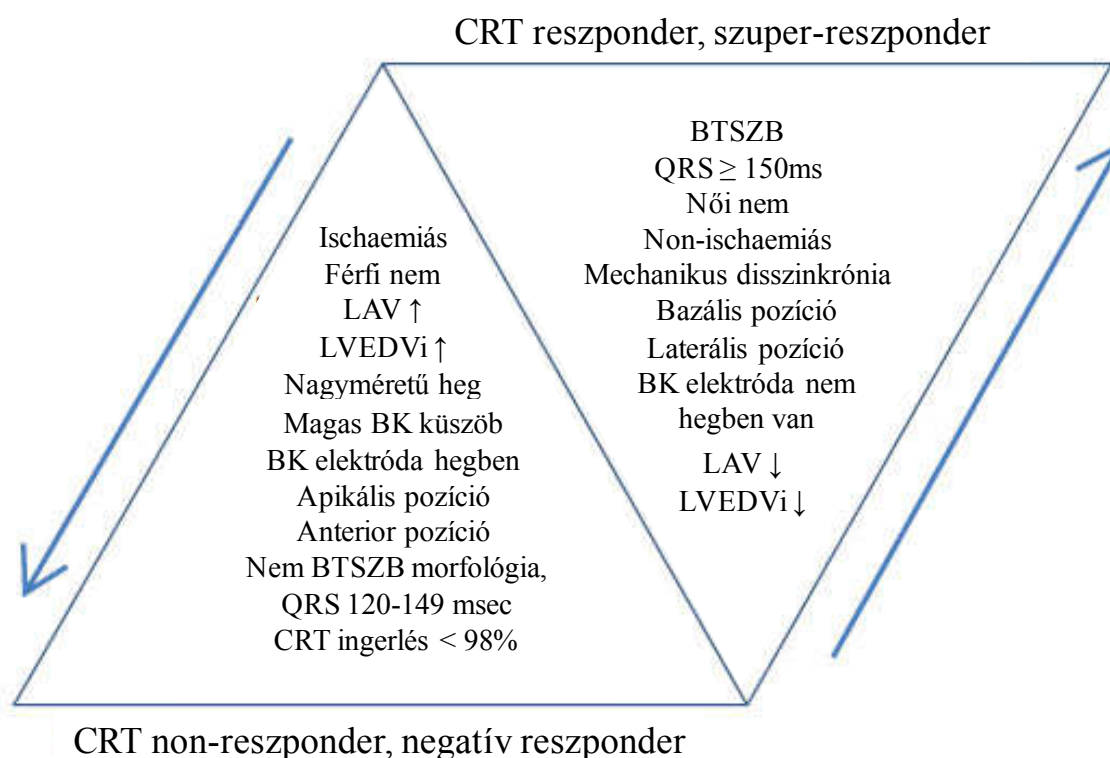
BTSZB: bal Tawara-szár blokk.

A táblázat az alábbi forrás módosításából származik: Ponikowski és munkatársai. 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, 37: 2129-2200.

A CRT beültetésen átesett betegek körülbelül 20%-a ún. "szuper-reszponder", ami azt jelenti, hogy a bal kamrai geometria és funkció normalizálódik CRT kezelés hatására. (54,57) Azonban megfelelő feltételek ellenére is a betegek egy része (kb. 40-50 %) nem reagál kellőképpen a kezelésre (58). Ezen betegeket „non-reszponder”-nek

nevezzük, náluk nem következik be a CRT hatására kialakuló, echokardiográfiával mérhető reverz remodelláció (bal kamrai volumenek csökkenése, LVEF növekedése), vagy a funkcionális javulás (NYHA státusz javulása, 6 perces járástávolság növekedése) 6 hónappal a beavatkozást követően. Ennek legvalószínűbb oka a miokardium olyan fokú szöveti remodellációja, fibrotikus átalakulása, hogy az ehhez kapcsolt elektromos disszinkronia megszüntetése önmagában már nem elégséges. (59) A 2. ábra foglalja össze azokat a paramétereket, melyek szerepet játszhatnak a válaszkészség elmaradásában. Számos tényező esetében korábban kimutatásra került, hogy prediktív a morbiditásra és a mortalitásra, továbbá a klinikai válasz és a reverz remodelling mértékére. Ischaemiás etiológiájú szívelégtelenségben a bal kamra funkciója kevésbé javul, mivel a miokardiumban heges területek vannak jelen, melyek nem képesek reverz remodellingre. (60) Azonban női nem esetén a válaszkészség nagyobb mértékű, mint férfiakban, melyben szerepet játszhatnak a kisebb testarányok és szív üregméretek. (61) A QRS szélesség szintén előrejelzi a responderitást, mely minden randomizált vizsgálatban bevonási kritérium is volt egyben. Számos nagy vizsgálat kimutatta, hogy BTSZB morfológia esetén a CRT-re adott válasz egyértelműen sokkal nagyobb mértékű, mint nem BTSZB morfológia esetén. Azonban, a BTSZB-vel rendelkező betegek QRS szélessége is általában hosszabb. Két nagy metaanalízis eredménye mutatja, hogy amennyiben a QRS szélességet számításba vesszük, a QRS morfológia, illetve etiológia szerepére már némileg kevesebb evidencia van a pozitív válaszkészség, morbiditás és mortalitás tekintetében. (54,62) Továbbá, a korábbi nagy, mérföldkő jellegű randomizált vizsgálatok közül egy esetében sem volt beválasztási, vagy kizárási kritérium a QRS morfológia, a nem, az ischaemiás etiológia. Így CRT IIaB evidencia szinttel indikált azon betegekben is, akik non-BTSZB EKG morfológiával rendelkeznek és QRS szélességük ≥ 150 msec, továbbá IIbB evidenciaszinttel, amennyiben QRS szélességük 130-149 msec között van. Az Echo-CRT vizsgálat, továbbá egy már korábban is említett metaanalízis kimutatta, hogy amennyiben a QRS 130 msec-nál keskenyebb, a CRT kezelés nem használ, hanem potenciálisan ártalmas lehet, ezért ezekben a betegekben a CRT beültetés kontraindikált (IIIa evidencia). (63) Csak két kisebb randomizált vizsgálatban hasonlították össze a CRT kezelést optimális gyógyszeres terápiával pitvarfibrilláló betegek esetében. Azonban számos vizsgálat kimutatta a CRT kezelés superioritását AV csomó ablációt követően. (64,65) De a

CRT kezelés önmagában nem indikálja az AV-csomó ablációt pitvarfibrilláció esetén, kivételt képeznek azok az esetek, mikor a kamra frekvencia kombinált és maximális gyógyszeres kezelés ellenére is magas marad. A RAFT vizsgálat egy alvizsgálatában, pitvarfibrilláló betegekben CRT-D beültetés nem volt előnyösebb ICD beültetéssel összehasonlítva, azonban a betegek több, mint felénél a biventrikuláris ingerlés aránya 90% alatt volt. (66) Emellett pitvarfibrilláció jelenléte esetén gyakoriak lehetnek a fúziós és pszeudofúziós ütések, mely valójában ineffektív biventrikuláris ingerlést jelent, azonban a készülék által számolt biventrikuláris ingerlési arányt hamisan megnövelhetik. (67) Obszervációs vizsgálati eredmények alapján 98%-nál alacsonyabb bal kamrai ingerlési arány jelenléte rontja a CRT-s betegek prognózisát. (65) Az alacsony bal kamrai ingerlési arány okai között szereplhet a pitvarfibrilláció, gyakori kamrai extraszisztolék, a BK elektróda nem megfelelő pozicionálása, illetve a súlyos fokú bal kamrai patológiás remodelláció.



2. ábra: A CRT kezelésre adott válaszkészség és ennek elmaradását előrejelző tényezők az irodalmi adatok alapján.

LAV: bal pitvari térfogat, LVEDVi: bal kamrai végdiasztolés térfogat index, BTSZB: bal Tawara szár blokk, BK: bal kamra, CRT: kardiális reszinkronizációs terápia.

A CRT kezelés hatására a bal kamra kontraktilitása fokozódik és reverz kamrai remodeláció alakul ki. A reverz remodeláció a szívelégtelenség progressziója kapcsán kialakult bal kamra dilatáció fiziológias viszonyokhoz közeli állapotba való visszatérése. A CRT javítja a bal kamrai kontraktilitást BTSZB-s, vagy non-specifikus intraventrikuláris vezetési zavarral (non-specific interventricular conduction delay, IVCD) rendelkező szívelégtelen betegekben a globális bal kamrai kontrakció hatásosabb koordinációja által. A kamrai kontraktilitás fokozását a CRT anélkül éri el, hogy közben növelné a miokardium oxigén igényét, ezáltal a miokardium perfúziója, metabolizmusa és energia gazdálkodása is javul (68). Fokozódik a szívindex, a pulmonális kapilláris éknyomás csökken és javul a diasztolés funkció (69-72). Ehhez hozzájárul a neurohormonális aktivációra történő közvetlen hatása. Megfigyelték, hogy CRT kezelés során csökken a szívfrekvencia variabilitásának mértéke, mely a szimpatikus-paraszimpatikus idegrendszeri aktivitás egyensúlyának legszenzitívebb markere (73,74).

A CRT implantációra kerülő betegek körültekintő kiválasztása kritikus fontosságú a terápiás haszon maximalizálása érdekében a rizikó minimalizálása mellett. Egyrészt olyan betegeket kell kiválasztani, akiknél érdemes a CRT implantáció, mert a beteg nem fragilis, motivált abban, hogy az állapota javuljon és ezért képes tenni, ami már megnyilvánul a mindennapi tevékenységek végzésében, a betegek mobilitásában, önellátásban, szokásos tevékenységek végzésében és általánosan abban, hogyan értékelik a jelen egészségi állapotukat. Másrészt pedig, olyan betegeket kell választani, akiknél a CRT kezelés előreláthatóan hatékony lesz, mert nincsenek olyan egyéb okok, melyeket a CRT kezelés nem tudna befolyásolni. Jó példa lehet erre a jobb szívfél funkciója, mert a JK funkcióra a CRT kezelésnek nagy valószínűséggel csak áttételesen van hatása.

3.2.4. Mérföldkő vizsgálatok a CRT kezelésben

A CRT terápia kapcsán létrehozott nagy randomizált klinikai vizsgálatok főbb jellemzőit a 2. táblázat tartalmazza.

Vizsgálatok	Betegek (n)	Női nem (%)	NYHA stádium	Primer végpontok	Szekunder végpontok	Etiológia (isch. %)	LVEF (%)	QRS (ms)
MIRACLE	453	32%	3-4	6 perces járás-teszt, NYHA, életminőség	Max VO ₂ , LVEF, LVEDD, MI, klinikai válasz	54%	22±6	166
MIRACLE ICD	555	23%	3-4	6 perces járás-teszt, NYHA, életminőség	PMax VO ₂ , LVEF, LV volumenek, MI, klinikai válasz	70%	24±6	164
COMPANION	1520	22%	3-4	Összhalálzás, vagy hospitalizáció	Összhalálzás, vagy CV halálzás	56%	21	159
CARE-HF	814	26%	3-4	Összhalálzás	NYHA, életminőség, LVEF, LVESV, hospitalizáció	38%	25	160
REVERSE	610	21%	1-2	SZE kompozit pontrendszer	LVESVi	54%	27±7	153
MADIT-CRT	1820	25%	1-2	SZE, vagy halálzás	LVESV, LVEDV változás, ismételt SZE	57%	24±5	162
RAFT	1798	17%	2-3	Összhalálzás, vagy hospitalizáció	Összmortalitás, CV mortalitás, hospitalizáció	67%	23±5	158

2. táblázat: Randomizált vizsgálatok CRT kezelésben.

A táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

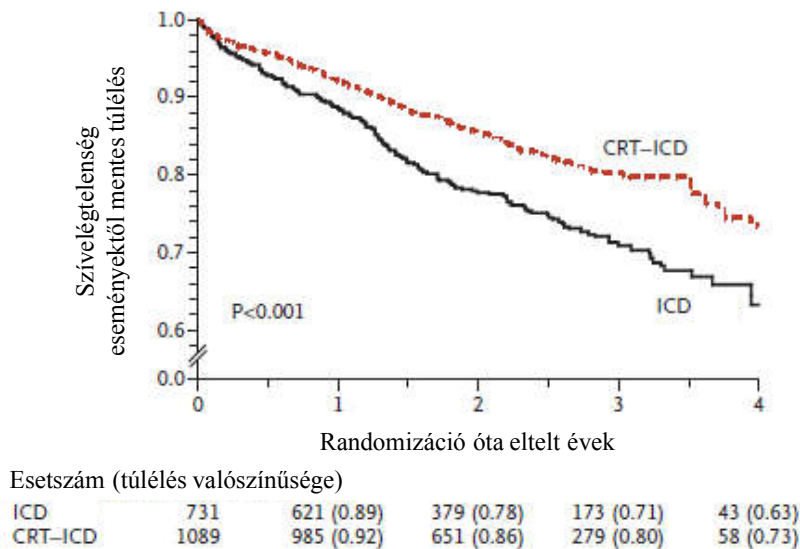
A Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) és Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) vizsgálatokban hasonlították össze a CRT kezelést az optimális gyógyszeres terápiával. (75,76) A többi nagy randomizált vizsgálatban CRT-D-t ICD-hez, illetve néhány vizsgálatban CRT-P kezelést háttér jobb kamrai ingerléshez hasonlították. A legtöbb vizsgálatban az LVEF 35% alatt volt, azonban a Resynchronisation-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) (77) és a Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial–Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) (78) vizsgálatokban az EF 30% alatti volt, továbbá a Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (79) (79) vizsgálatban 40% alatti. (54) A CARE-HF vizsgálatban a medián 25 %-os kiindulási LVEF 18 hónap elteltével 6,9 %-al és a medián 110 Hgmm-es szisztolés vérnyomás 6 Hgmm-el nőtt a CRT hatására (75). A Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) vizsgálatban a CRT a kontroll csoporthoz viszonyítva szignifikánsan csökkentette a bal kamrai végdiasztolés (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV) és a végszisztolés volumet (left ventricular end-systolic volume, LVESV), valamint mérsékelte a bal kamrai izomtömeg és a mitrális regurgitáció mértékét, mely jelentős reverz remodelációra utal (80).

Szívelégtelenségben szenvedő, bal kamra diszfunkcióval rendelkező betegek esetén a hirtelen szívhalál rizikója emelkedett, melyet az ICD implantáció csökkent. (81) Azonban, az életet meghosszabító defibrillátor kezelés növelheti az ismételt szívelégtelenség események kockázatát. (82) A MADIT-CRT klinikai vizsgálat célja volt, hogy megvizsgálja a CRT-D kezelés megelőzi-e a halálozást és a szívelégtelenség események kialakulását enyhe (NYHA I-II) szívelégtelenségben szenvedő betegekben összehasonlítva az ICD kezeléssel. (78) Tekintettel arra, hogy disszertációmban leírt eredményeim egy része a MADIT-CRT klinikai vizsgálatban résztvevő betegek hosszú távú utánkövetése során nyert adatokból származik, erről a klinikai vizsgálatról bővebben beszélek.

A 29 hónapos átlagos utánkövetési idő során a primer végpont az 1089 CRT-D implantáción átesett betegből 187 betegben (17,2%) és a 731 fős ICD-s betegcsoportból 185 betegben (25,3%) fordult elő. Ez 34%-os relatív rizikó csökkenést jelent a mortalitás és szívelégtelenség események szempontjából (bármelyik keletkezett előbb) a

CRT-D implantált betegcsoportban összehasonlítva az ICD-s betegekkel. A szívelégtelenség események kockázata 41%-al alacsonyabb volt a CRT-D-vel élő betegcsoportban (3. ábra).

A vizsgálat során összesen 127 haláleset történt, mely alacsony, 3%-os éves halálozási arányt jelent. CRT-D kezelés hatására szignifikánsan csökkentek a bal kamrai volumenek és javult az ejekciós frakció. (83) A primer eredmények közzlése után számos alvizsgálat készült, melyek kimutatták, hogy a CRT-D kezelés hatására létrejövő mortalitás csökkenés és szívelégtelenség események számának mérséklődése leginkább a BTSZB-vel rendelkező betegekben volt kimutatható. (84)



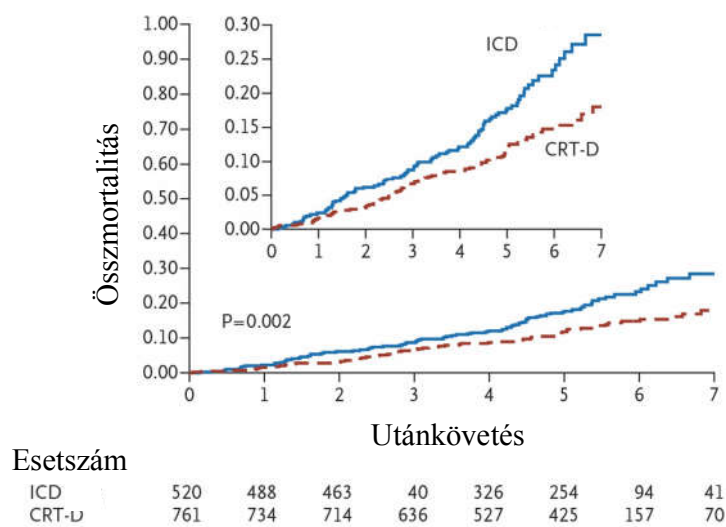
3. ábra: MADIT-CRT vizsgálat. Kaplan-Meier analízis a szívelégtelenség eseményektől mentes kumulatív túlélés összehasonlítására a két vizsgálati csoportban.

Az ábra az alábbi forrás módosításából származik: Goldenberg I és munkatársai. (2014) Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. N Engl J Med, 370: 1694-1701.

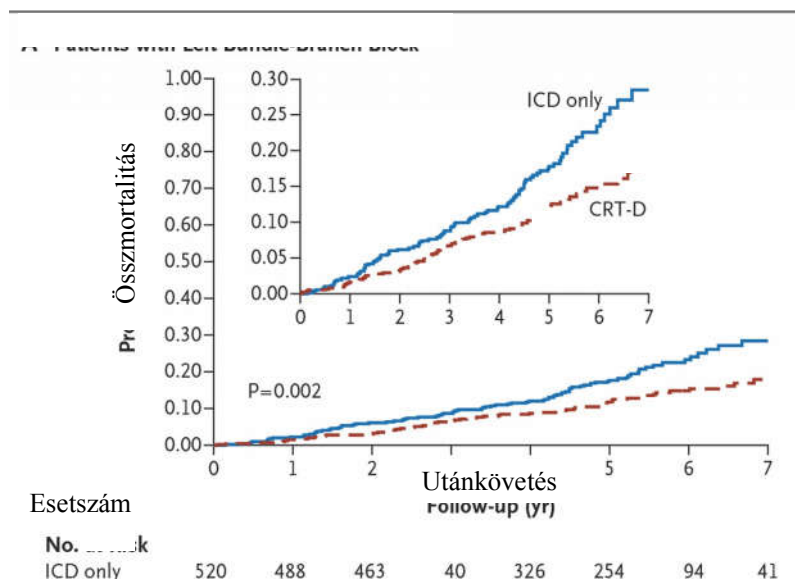
A MADIT-CRT vizsgálat lezárulása után hosszú távú utánkövetés indult el (55). A medián utánkövetési idő 5,6 év volt. Minden résztvevő beteg klinikai adatai rögzítésre kerültek a betegvizitek során, továbbá valamilyen kardiovaszkuláris esemény felléptekor. Goldenberg és munkacsoportja 2014-ben a New England Journal of Medicine-ben megjelent publikációjában a teljes betegcsoportból a BTSZB-vel rendelkező betegeket (70%) és a nem BTSZB-vel élő betegeket (összesen 30%, melyből 13% JTSZB, 17%, IVCD) hasonlította össze. Primer végpont az öszmortalitás volt, míg szekunder végpontok a mortalitás és a szívelégtelenség esemény kombinált

végpontja, illetve a szívelégtelenség események önmagukban voltak. Kaplan-Meier analízis során az ösztörtalitás rizikója 29% volt az ICD-s betegcsoportban, míg 18% a CRT-D-vel élő betegekben. Emellett a CRT-D-s betegekben a szívelégtelenség események előfordulásának rizikója is szignifikánsan alacsonyabb volt. Míg a nem-BTSZB morfológiával rendelkező betegek esetén a hosszú távú ösztörtalitás és szívelégtelenség események rizikója nem különbözött szignifikánsan az ICD-s betegcsoportétól. (4. ábra)

a.)



b.)



4. ábra: Kaplan-Meier túlélés analízis a MADIT-CRT vizsgálat hosszú távú utánkövetésébe bevont a.) BTSZB-os és b.) nem BTSZB-os betegek körében.

Az ábra az alábbi forrás módosításából származik: Goldenberg I és munkatársai. (2014) Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. N Engl J Med, 370: 1694-1701.

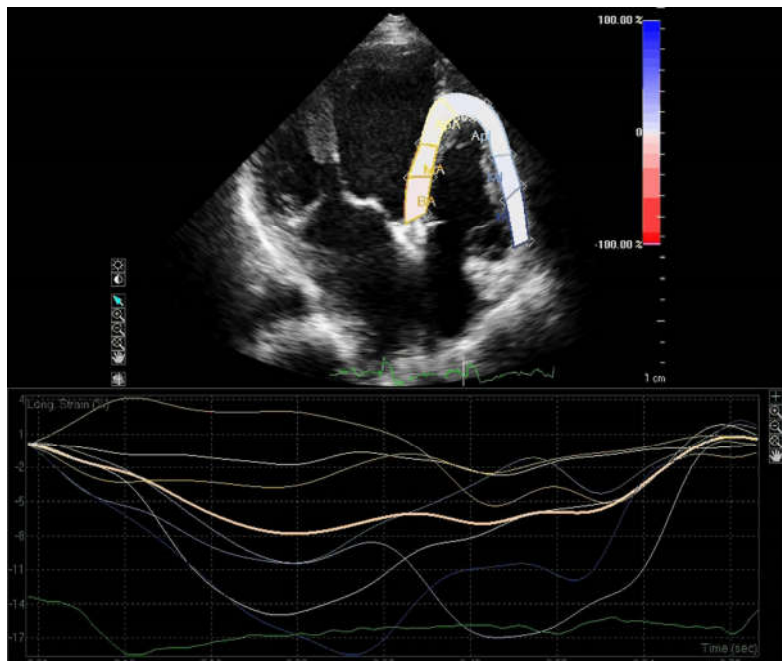
3.3. A jobb kamra funkció szerepe szívelégtelenségben

Korábbi vizsgálatokban kimutatásra került, hogy a jobb kamra funkció, a bal kamra funkció mellett, fontos prognosztikai faktor mérsékelt és súlyos szívelégtelenségben is. (85,86) Jobb kamra diszfunkció jelenléte szívelégtelen betegekben a negatív kimenetel előrejelzője és fontos szerepet játszik a gyógyszeres kezelésre adott válaszkészségben is. (87) Azonban kevesebb adat áll rendelkezésre a jobb kamra funkció szerepéről CRT implantált betegekben. (88,89) Valószínűsíthető, hogy a CRT kezelésnek csak áttételesen van szerepe a jobb kamra funkció befolyásolásában. Emellett Aktas és munkacsoportja közleményében 222 primer prevenciós ICD beültetésen átesett betegben kimutatta, hogy a jobb kamra diszfunkció prediktív az ICD terápiából és mortalitásból képzett kombinált végpontra, azonban ICD terápia nem mutatott összefüggést a JK diszfunkció jelenlétével. (90)

Tekintettel a komplex jobb kamrai geometriára és funkcióra jelenleg ezek meghatározásának pontos és jól reprodukálható "arany sztandard" módszere a szív MR vizsgálat, melynek segítségével 3-dimenziós információt nyerhetünk a JK-ról. (91) Alpendurada és munkacsoportja 60 konzekutív, CRT indikációval rendelkező beteget vizsgált meg szív MR segítségével CRT implantáció előtt, majd a betegeket 26 hónapig követte után. Ezekben a betegekben a JK diszfunkció jelenléte magasabb halálozással és alacsonyabb CRT kezelésre adott válaszkészséggel járt együtt. (92) Azonban szív MR vizsgálat igen költséges és időigényes diagnosztikai módszer, illetve utánkövetésre limitáltan alkalmazható még MR kondicionális készülék esetén is, tekintettel a jelentős műtermék képződésre. Másik lehetséges módszer a JK funkció vizsgálatára a radiofarmakonnal végzett ventrikulográfia, melyet napjainkban már igen ritkán alkalmazunk tekintettel a sugárterhelésre. (93)

Annak ellenére, hogy az echokardiográfia alap vizsgálatnak számít a szívelégtelenség diagnosztikájában és prognózisának felmérésében, a jobb kamra funkció vizsgálata nem kellő hangsúllyal történik, melynek oka a relatíve komplex morfológia és funkció. Irodalmi adatok alapján a jobb kamra funkció meghatározására leggyakrabban alkalmazott, rutin klinikai gyakorlatban is használt paraméter a TAPSE érték, mely a laterális trikuszipidális annulusz szisztolés elmozdulásának mm-ben megadott értéke. A rutin diagnosztika része továbbá a bazális JK átmérő meghatározása,

de emellett lemérhető még a JK hosszanti átmérője is. Klinikumban ritkábban használt módszer a JK frakcionális area változás (RVFAC) meghatározása. Az Európai Kardiológus Társaság legújabb, 2016-ban megjelent szívelégtelenség irányelvében a jobb kamra funkció meghatározásának ajánlott paramétereként a TAPSE mellett szerepel a szöveti Doppler analízis során mért trikuszipidális annulusz S hulláma. Azonban, korábbi kisebb, CRT implantáción átesett betegcsoportokon végzett, jobb kamra funkció prediktív szerepét vizsgáló tanulmányokban a trikuszipidális annulusz S hulláma nem mutatott összefüggést a mortalitással. (89) Továbbá a klinikumban jelenleg nem használatos, experimentális módszerként terjedt el a JK-i speckle tracking strain analízis, mely képes kvantifikálni a globális és regionális falmozgást és deformációt relatíve függetlenül a bal kamra kontrakciójából adódó passzív mozgásoktól és vongáló hatásoktól. (5. ábra) (94)



5. ábra: Jobb kamrai globális longitudinális strain meghatározása (saját ábra)
A görbék az egyes jobb kamrai szegmentumok longitudinális strain értékei az idő függvényében ábrázolva.

A CRT kezelés jobb kamra funkciót befolyásoló szerepéről részben egymásnak ellentmondó adatok állnak rendelkezésre. Az egyik legnagyobb beteganyagban végzett analízis a MADIT-CRT vizsgálat egy alvizsgálatában készült. Ebben a vizsgálatban CRT kezelés hatására javult az RVFAC segítségével meghatározott JK funkció. (95) Továbbá, az egy éves utánkövetés során a legnagyobb JK funkció javulást mutató

betegekben az összmortalitás és a szívelégtelenség események kombinált végpontja kevesebbszer fordult elő. Minden 5% növekedés az RVFAC értékében 22%-os rizikócsökkenéssel járt együtt. Azonban vizsgálatukban ezek a hatások nem voltak függetlenek a BK funkció javulásától. Donal és munkacsoportja szöveti Doppler és strain képalkotás segítségével vizsgálta a JK funkciót. A laterális tricuspidalis szöveti sebesség és a JK-i laterális fal bazális, továbbá midventrikuláris strain értéke alapján javuló JK-i kontraktilitásról számolt be CRT beültetés után. (96) Ezekben az értékekben mutatkozó javulás már 3 hónapos utánkövetés után látható volt, azonban más paraméterekben, így a TAPSE és a JK-i geometria tekintetében nem volt észlelhető változás. Egy másik vizsgálatban kimutatásra került, hogy CRT kezelés hatására JK-i reverz remodelling alakul ki, így csökken a JK mérete, a TI és a PASP mértéke. Ezek a hatások kifejezettebbek voltak azon betegekben, akiknél beültetés előtt nagyobb mértékű JK tágulat és BK-i intraventriculáris disszinkronia volt megfigyelhető, mely azt mutatja, hogy a betegebb JK-val rendelkező betegek is profitálhatnak CRT beültetésből. (97) Azonban születtek ennek ellentmondó eredmények is. Scuteri és munkacsoportja vizsgálatában CRT beültetés után nem javult sem a JK funkció, sem pedig a geometria. (98) Ehhez hasonlóan, a REVERSE vizsgálatban a TAPSE tekintetében nem volt észlelhető szignifikáns javulás a CRT-s csoportban a kontroll csoporthoz képest. (99) Továbbá a CARE-HF vizsgálat egy alvizsgálatában, a CRT-s betegcsoportban szintén nem volt kimutatható szignifikáns javulás a TAPSE, illetve a JK geometriája tekintetében. (100)

3.4 Az életminőség felmérésének szerepe szívelégtelenségben

A medicinában az életminőségi szempontok megjelenését az *Egészségügyi Világszervezet* 1946-os *egészségdefiníciója* alapozta meg, mely a biológiai tényezők mellett az egészség pszichoszociális dimenzióira is nagy hangsúlyt helyezett. A WHO megfogalmazásában az életminőség: *"az egyén észlelete az életben elfoglalt helyzetéről, ahogyan azt életterének kultúrája, értékrendszerei, valamint saját céljai, elvárásai, mintái és kapcsolatai befolyásolják. Szélesen értelmezett fogalom, amely bonyolult módon magába foglalja az egyén fizikai egészségét, pszichés állapotát, függetlenségének fokát, társadalmi kapcsolatait, személyes hitét, valamint a környezet lényeges jelenségeihez fűződő viszonyát."*

Ismert tény, hogy a szívelégtelenség negatívan befolyásolja a betegek életminőségét. (101) Emellett számos korábbi vizsgálat igazolta azt is, hogy az életminőségnek prognosztikus szerepe van szívelégtelen betegekben. (102) Mivel igazolt az életminőség prediktív szerepe, ezért fontos lenne azon betegek azonosítása, akiknek az életminősége alacsony, mivel ezen betegek mortalitásának csökkentésére egyéb, agresszív terápia bevezetésére és szorosabb utánkövetésre lehet szükség. Az életminőség mérése leggyakrabban a beteg által kitöltött, speciális kérdőívek segítségével történik. Ezek között léteznek az általános egészségi állapotra vonatkozó (pl. EuroQoL 5-dimenzió [EQ-5D]) és szívelégtelenség specifikus (pl. Kansas City Cardiomyopathy [KCCQ], Short Form-36 [SF-36], Minnesota Living With Heart Failure [MLwHFQ]) kérdőívek. Azonban, talán amiatt, hogy az életminőség kevésbé objektív marker a szívelégtelenség progressziójának utánkövetésére, ezen kérdőívek használata a rutin klinikai gyakorlatban nem terjedt el, leginkább a klinikai vizsgálatok protokolljának részét képezik.

Felmerülhet az igény olyan klinikai paraméterek azonosítására is, melyek javításával jobbá válhat a szívelégtelen betegek életminősége, és ezáltal a prognózisuk is. Hoekstra és munkacsoportja 661 beteg prospektív, egy centrumos, utánkövetéses vizsgálatában három különböző életminőség kérdőívet alkalmazott egyidejűleg. Vizsgálatukban azt találták, hogy szívelégtelen betegekben az alacsony életminőség magasabb halálozással járt együtt. Továbbá azok a betegek, akiknek életminősége rosszabb volt a kérdőívek alapján, gyakrabban voltak NYHA III-IV stádiumban, több

komorbiditással rendelkeztek, szívelégtelenségük régebb óta állt fenn, alacsonyabb GFR értékük volt és gyakrabban nem részesültek BB kezelésben. (103)

Korábbi vizsgálatokban szívelégtelenség specifikus kérdőívek alkalmazása során, leginkább a kérdőívek fizikai komponenseinek (betegek fizikális státusza, pl. mozgékonyosság) összefüggését írták le a halálozással. A Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) vizsgálat 5025 fős betegcsoportjában 36 hónapos utánkövetés alatt az életminőség felmérése során vizsgált napi aktivitás és általános egészségi állapot mind a halálozás, mind pedig a SZE miatti hospitalizációk független prediktorának adódott. (104,105)

A CRT implantációt követő pozitív klinikai válasz részeként a betegek életminősége is javul, melyet több korábbi vizsgálat is igazolt. (106,107) Azonban az életminőség prediktív szerepéről CRT implantáción átesett betegekben sokkal kevesebb adat áll rendelkezésre. Egy kisebb, egy centrumos vizsgálat során 97 CRT implantáción átesett betegben 2,5 éves utánkövetés során a halálozás, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a szívtranszplantáció kombinált végpontja szignifikánsan gyakoribb volt azon betegek körében, akiknek életminősége nem javult az utánkövetés során. Emellett az életminőség javulása összefüggést mutatott a klinikai válaszkészséggel is ezen betegcsoportban. (108)

4. Célkitűzések

A bevezetés során kifejtésre került, hogy szívelégtelenségben, illetve CRT implantációt megelőzően milyen tényezőknek van igazolt prognosztikus szerepe.

Kutatásunk elsődleges célja volt krónikus szisztolés szívelégtelen és kardiális reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek körében olyan új echokardiográfias paraméterek és klinikai tényezők azonosítása, melyek már az implantációt megelőzően előre jelezhetik a rossz prognózist, így a magasabb halálozási rizikót, továbbá a klinikai, illetve az echokardiográfias válasz elmaradását.

Ezen tényeket figyelembe véve vizsgálatunk során célul tűztük ki az alábbi kérdések megválaszolását:

1. Közepes és súlyos fokú szívelégtelenségben szenvedő (NYHA II-IVa) betegekben a CRT implantációt megelőzően meghatározott jobb kamra funkciónak van-e prediktív szerepe

- a) a rövid távú,
- b) és a két éves összmortalitásra.

2. Szintén közepes és súlyos fokú szívelégtelenségben szenvedő (NYHA II-IVa) betegekben a CRT beültetést megelőzően meghatározott életminőségnek, illetve az életminőség változásának a 6 hónapos utánkövetés során van a prediktív szerepe

- a) az 5 éves összmortalitásra,
- b) CRT beültetést követően 6 hónappal a klinikai válasz kialakulására és
- c) a reverz remodelling létrejöttére.

3. A MADIT-CRT randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálatba bevont, tünetmentes és enyhe fokú szívelégtelenségben szenvedő (NYHA I-II) nagyszámú betegcsoportban megvizsgáltuk, hogy a betegbevonás során meghatározott életminőségnek van-e prediktív szerepe

- a) a hosszú távú összmortalitásra,
- b) a szívelégtelenség események előfordulására, illetve
- c) a mortalitás vagy a szívelégtelenség események előfordulásából képzett kombinált végpontra.

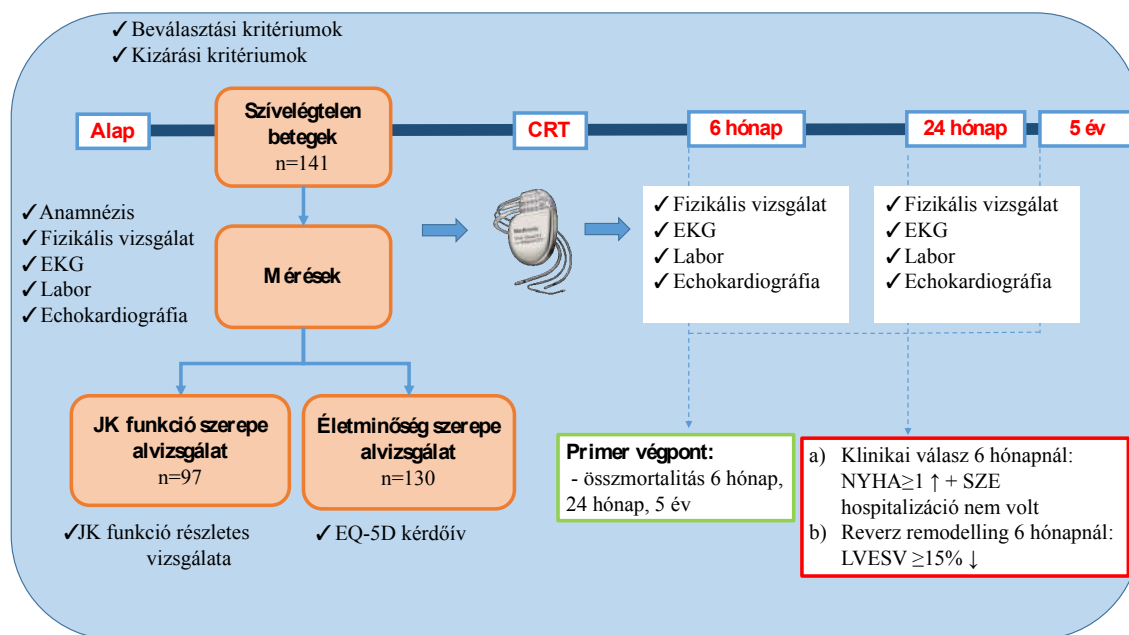
5. Módszerek

5.1. Egycentrumos, prospektív utánkövetéses vizsgálatunk kutatási terve

Prospektív, obszervációs, egy centrumos vizsgálatunkba 141 szívelégtelen beteget vontunk be, akik a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán 2009 szeptembere és 2010 decembere között CRT kezelésben részesültek az aktuális szakmai irányelvek szerint (46,109-111). A bevonás előtt minden beteg írásos beleegyező nyilatkozatot tett a kutatásban való részvételről, melyet a helyi etikai bizottság engedélyezett. A vizsgálati terv összhangban állt a Helsinki Nyilatkozatban lefektetett alapelvekkel. Kutatásunk az alábbi pályázatok támogatásával valósult meg: Országos Tudományos Kutatási Alapprogram, programvezető: Prof. Merkely Béla (OTKA K 105555), Semmelweis Egyetem Híd Projekt (TÁMOP-4.2.2-08/1/KMR-2008-0004), Semmelweis Egyetem Magiszter Program (TÁMOP-4.2.2./B10/1.-210-0013), Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (Dr. Széplaki Gábor részére). (112-116)

Beválasztási kritérium volt az előzetesen diagnosztizált és gyógyszeresen kezelt szívelégtelenség, az aktuálisan NYHA II-IV funkcionális stádium, 120 msec-nál szélesebb QRS az EKG-n, valamint az echokardiográfia során mért jelentősen csökkent LVEF ($\leq 35\%$) az akkor érvényben lévő aktuális ESC irányelveknek megfelelően. (110,117) Vizsgálatunk kizárási kritériumai voltak az akut és a krónikus gyulladós folyamatok, valamint az autoimmun, hematológiai és malignus betegségek jelenléte. (6. ábra) Ezek alapján összesen 4 beteget zártunk ki.

A CRT implantáció előtt minden beteg esetében anamnéziszfelvételt, fizikális vizsgálatot, laboratóriumi, EKG és echokardiográfias méréseket végeztünk. A betegek anamnézisében dokumentáltuk a korábbi betegségeket, gyógyszeres kezelést, a szociális faktorokat. A fizikális vizsgálat részeként vérnyomás, szívfrekvencia, testtömeg, testmagasság mérése történt, továbbá meghatároztuk a NYHA stádiumot és rögzítettük a kardiológiai státuszt. Közvetlenül a CRT beültetés előtt rutin laboratóriumi vizsgálatot végeztünk.



6. ábra: Prospektív, egycentrumos vizsgálatunk folyamatábrája.

Standard 12 elvezetéses EKG felvételt készítettünk (INNOMED Heartscreen 1120[®], Innomed Medical Developing and Manufacturing Inc., Magyarország) nyugalmi állapotban, 25 mm/sec sebességgel, 10 mm/mV erősítéssel. A QRS szélességként a QRS komplexum iniciális deflexiójától a J pontig tartó szakaszát határoztuk meg. Amennyiben a QRS szélessége \geq 120 msec volt és qS vagy rS komplexum mutatkozott a V1 elvezetésben és rsR' komplexum a V6 elvezetésben, BTSZB-t definiáltunk. Az ettől eltérő morfológiájú széles QRS (\geq 120 msec) variánsokat non-BTSZB-nek neveztük.

Minden beteg CRT-P, vagy CRT-D beültetésen esett át. A CRT implantációt Klinikánk sztandard protokollja alapján, lokális anesztéziában végeztük az alábbi módon. A jobb pitvari elektródát a jobb pitvari fülcsébe, illetve a jobb kamrai elektródát a jobb kamra mid-szeptális, vagy apikális régiójába ültettük. A bal kamrai elektródát venográfiát követően a szinusz koronáriusz oldalágába implantáltuk elsősorban laterális vagy posztero-laterális pozícióban, amennyiben erre anatómiailag lehetőség volt. A végleges elektródapozíciót dokumentáltuk. Minden beavatkozás sikeres volt, nem lépett fel jelentős akut komplikáció. CRT-D implantációban azon betegek részesültek, akik korábban bekövetkezett, dokumentált kamrai aritmiában szenvedtek, illetve válogatott esetekben primer prevenció céljával. A beültetett CRT készülékek az alábbi típusúak

voltak: Contak Renewal[®] (Guidant Corp., USA); Cognis[®] (Boston Scientific, USA); Stratos[®], Lumax[®] (Biotronik, Németország) és Insync III[®] (Medtronic Inc., USA).

A CRT beültetés után a 6 hónapos és a 24 hónapos utánkövetés során ismételt anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat, történt, továbbá laboratóriumi, EKG és echokardiográfiás méréseket végeztünk. Fontos kiemelni, hogy az implantációt megelőzően alkalmazott optimális gyógyszeres terápiában az utánkövetés során jelentős módosítás nem történt. A vizsgálatunkban résztvevő betegek utánkövetését 5 évig folytattunk. Elsődleges végpontnak tekintettük az ösztörtalitást, melyet az utánkövetési periódus során hat hónapnál (korai halálozás), 24 hónapnál (középtávú mortalitás) és öt évnél (hosszú távú mortalitás) értékeltünk. Emellett egyrészt meghatároztuk a klinikai választ, mely a legalább egy egységnyi NYHA stádium javulást és a szívelégtelenség miatti ismételt hospitalizáció hiányát jelentette. Másrészt megvizsgálatuk, hogy létrejött-e reverz remodelláció a 6 hónapos utánkövetés során, melyet az LVESV legalább 15 %-os csökkenéseként definiáltunk (118). A betegeket prospektíven követtük. Ha nem volt elérhető a beteg, a család vagy a házi orvos, akkor a túlélési adatokat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár Társadalmi Azonosító Jel autorizációs szolgáltatása kapcsán nyertük. Mivel túl alacsonyak voltak az esetszámok a mortalitás alcsoportok korrekt analizéséhez, ösztörtalitással számoltunk.

5.1.1. Echokardiográfia és Speckle Tracking Strain meghatározás

A transztorakális echokardiográfiás vizsgálatokhoz Philips iE33[®] (Philips Healthcare, Hollandia) készüléket használtunk, S5-1 transzducerrel (Philips Healthcare). Sztandard paraszternális rövid és hosszú tengelyű, valamint apikális felvételek készültek bal oldali laterális harántfekvésben. Minden mérést háromszor ismételtünk meg különböző szívciklusban, majd átlagot számoltunk. Echokardiográfiás alvizsgálatunkba a prospektív vizsgálatunkban résztvevő 137 betegből 97 beteget vontunk be, akik beleegyeztek részletes tudományos célú echokardiográfiás vizsgálat végzésébe és akiknek az echokardiográfiás felvételei hiánytalanul rendelkezésünkre álltak.

A bal kamrai végdiasztolés (LVEDV) és végszisztolés volument (LVESV) a bal kamrai ejekciós frakciót (LVEF) és a bal pitvari volument (119) Simpson biplane módszer szerint határoztuk meg. Iszkémiás etiológiájú szívelégtelenségben a regionális falmozgászavarok meghatározása a bal kamrát öt szegmentumra osztó modell

segítségével történt (szeptális, laterális, anterior, inferior és apikális) és az akinetikus falszegmentumokat használtuk a további analízisekhez.

A jobb kamrai geometria és funkció meghatározásához az Amerikai Echokardiográfus Társaság aktuális irányelveit használtuk (120). A jobb pitvari (RA) area meghatározása planimetria segítségével történt, az RA volument Simpson módszerrel mértük meg. A jobb kamrai endokardium manuális követésével történt a végdiasztolés (RVEDA) és a végszisztolés (RVESA) area meghatározása, a jobb kamrai frakcionális area változást (RVFAC) az alábbi képlet segítségével számoltuk ki: $[(RVEDA - RVESA)/RVEDA \times 100]$. A jobb kamra longitudinális (bázistól a csúcsig), szív ciklusonként létrejövő, szisztolés rövidülését a trikuszipidális sík szisztolés elmozdulásával (TAPSE) definiáltuk, melyet M-mód segítségével határoztunk meg.

A mitrális (MI) és a trikuszipidális regurgitáció (TI) súlyosságának megbecslése szemikvantitatíven történt egy négy pontos skála segítségével. Mértékét azzal a maximális távolsággal jellemeztük, melyet a szinkódolt Doppler vizsgálat során a regurgitáló véráram a billentyű orificiumától a pitvarban megtett. A pulmonális artéria szisztolés nyomás (PASP) meghatározása CW-Doppler segítségével, a TI maximális áramlási sebességének mérésével történt. A bal kamra diasztolés funkcióját PW-Doppler segítségével a transzmitrális beáramlási görbe karakterizációjával végeztük: meghatároztuk az E- és A-hullám maximális sebességét, továbbá az E-hullám decelerációs idejét (DT), majd a sebességek hányadosát (E/A) számoltuk. Pulzatilis szöveti Doppler (TDI) segítségével mértük a korai diasztolés annulusz sebességet (E') a mitrális annulusz laterális szélén. Ezt követően a bal kamrai töltőnyomás megbecsléséhez kiszámoltuk az E/E' hányadost. Az Amerikai Echokardiográfus Társaság 2016-ban megjelent, bal kamrai diasztolés funkció vizsgálatára vonatkozó ajánlása alapján csökkent bal kamra funkcióval rendelkező betegek esetén diasztolés diszfunkció is jelen van. Amennyiben az E/A hányados $\leq 0,8$, az E hullám $\leq 50\text{cm/s}$, a bal pitvari nyomás alacsony és I. fokú diasztolés diszfunkció van jelen. Amennyiben az E/A hányados ≥ 2 , a bal pitvari nyomás emelkedett és III. fokú diasztolés diszfunkcióról beszélhetünk. Ettől eltérő esetben a diasztolés diszfunkció mértékének megállapításához a mitrális annulusz e' hulláma, az E/e' hányados, a trikuszipidális regurgitáció maximális sebessége és a pulmonális vénás áramlási sebességek is szükségesek. Mivel jelen vizsgálatunkban a pulmonális vénás beáramlási sebességek mérése nem történt, a

diasztolés diszfunkció mértékét csak a fenti kritériumok teljesülése esetén tudtuk pontosan meghatározni. (121)

A jobb kamrai 2D speckle tracking analízishez EKG-kapuzott mozgókép felvételeket készítettünk apikális négyüregi pozícióban figyelmet fordítva arra, hogy a képváltás frekvenciája (FR) 60 és 100 f/sec között legyen. A jobb kamra megfelelő vizualizálása érdekében jobb kamrára optimalizált felvételeket készítettünk, ügyelve arra, hogy a teljes jobb kamra látótérbe kerüljön és jól követhető legyen a jobb kamrai endokardium. Az elkészült mozgókép felvételeket utólagosan értékelte egy tapasztalt echokardiográfus egy kereskedelmi forgalomban lévő elemző szoftver (QLab 9.0 verzió, Philips, Andover, MA, USA) segítségével. A regionális és globális JK funkció meghatározásához hét szegmentumos modellt hoztunk létre (bazális, mid és apikális JK szabad fal; csúcs; apikális, mid és bazális szeptális fal). A jobb kamrai globális longitudinális strain (RVGLS) az összes szegmentum szisztolés strain értékének átlagából számítottuk. A jobb kamrai szabadfali strain (RVFWS) számítása a három JK szabadfali strain átlagából történt. Fontos kiemelni, hogy az egyszerűbb érthetőség kedvéért a mért strain-ek abszolút értékét használtuk a további számításainkhoz. Azok a jobb kamrai falszegmentumok, melyek nem voltak adekvátan követhetők kizárásra kerültek, ebben az esetben a megfelelően követhető falszegmentumok strain átlagát vettük, egy mérés alkalmával maximálisan két szegmentumot zártunk ki az analízisből (122).

5.1.2. EuroQoL-5 dimenzió (EQ-5D) kérdőív segítségével meghatározott életminőség

Klinikai vizsgálatunkba bevont betegeink kitöltötték a hivatalos magyar nyelvű EQ-5D életminőség kérdőívet (www.euroqol.org) CRT implantációt megelőzően, majd azt követően a 6 hónapos utánkövetés során is. Az EQ-5D kérdőív kitöltése a vizsgálatban résztvevő 137 beteg közül összesen 130 beteg esetében volt hiánytalan, ezért a további analíziseinkhez ezeket a betegeket használtuk. Az EQ-5D kérdőív egy általános, a beteg által saját kezűleg kitöltött, validált segédeszköz az életminőség felmérésére. Különböző betegségekben és betegcsoportokban széles körben alkalmazzák, mivel egyszerű, könnyen értelmezhető módon, leíró jelleggel térképezi fel az egészségi állapotot és szívelégtelen betegek körében használhatóságát már korábban

bizonyították (123). A kérdőív öt alapvető probléma felmérését végzi: mozgékonyság, önellátás, szokásos tevékenységek végzése, fájdalom/rossz közérzet, szorongás/depresszió (124). Minden kérdés tekintetében három válasz adása lehetséges: nincs probléma/nincs jelen (1-es szint); van némi probléma/némileg jelen van (2-es szint); jelentős probléma van/ jelentős mértékben jelen van (3-as szint). Emellett a kérdőív tartalmaz egy vizuális analóg skálát (VAS) a jelen egészségi állapot felmérésére. A VAS-skálán a beteg individuálisan megjelölheti az aktuális egészségi állapotát egy 0 (elképzelt legrosszabb egészségi állapot) és 100% (elképzelt legjobb egészségi állapot) közötti skálán. (7. ábra a., b.)

Az alább szereplő kérdéscsoportok mindegyikében tegyen keresztet azon válasz melletti négyzetbe, amely legjobban jellemző az Ön mai egészségi állapotára.

Mozgékonyság

Nincs problémám a járással

Némi problémám van a járással

Ágyhoz vagyok kötve

Önellátás

Nincs problémám önmagam ellátásával

Némi problémám van a tisztálkodással vagy az öltözködéssel

Képtelen vagyok önállóan tisztálkodni vagy öltözködni

Szokásos tevékenységek (pl. munka, tanulás, házimunka, családi vagy szabadidős tevékenységek)

Nincs problémám a szokásos tevékenységeim elvégzésével

Némi problémám van szokásos tevékenységeim elvégzésével

Képtelen vagyok elvégezni szokásos tevékenységeimet

Fájdalom / Rossz közérzet

Nincs fájdalmam vagy rossz közérzetem

Mérsékelt fájdalmam vagy kissé rossz közérzetem van

Nagyon erős fájdalmam vagy nagyon rossz közérzetem van

Szorongás / Lehangoltság

Nem szorongok vagy nem vagyok lehangolt

Mérsékelt szorongok vagy kissé lehangolt vagyok

Nagyon szorongok vagy nagyon lehangolt vagyok

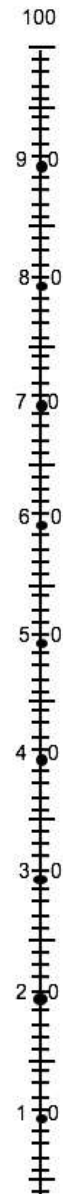
7. ábra a.: az Euro-QoL 5 dimenzió kérdőív magyar nyelvű verziója (1. oldal)
Az ábra az alábbi forrás módosításából származik: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-available-modes-of-administration/self-complete-on-paper/>

Azért, hogy az emberek könnyebben ki tudják fejezni, egészségi állapotuk mennyire jó vagy rossz, egy skálát készítettünk (amely leginkább egy hőmérőhöz hasonlít) amelyen az elképzelt legjobb egészségi állapotot "100", az elképzelt legrosszabb egészségi állapotot pedig "0" jelöli.

Kérjük, jelölje be ezen a skálán hogy véleménye szerint mai egészségi állapota mennyire jó vagy rossz. Ezt úgy tegye, hogy az alább szereplő négyzettől (melyben "Az Ön mai egészségi állapota" kijelentés olvasható) húzzon egy vonalat a skála azon pontjáig, amely a legjobban mutatja, hogy az Ön mai egészségi állapota mennyire jó vagy rossz.

**Az Ön mai
egészségi állapota**

Az elképzelt
legjobb
egészségi állapot



7. ábra b.: az Euro-QoL 5 dimenzió kérdőív magyar nyelvű verziója (2. oldal)
Az ábra az alábbi forrás módosításából származik: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-available-modes-of-administration/self-complete-on-paper/>

5.2. MADIT-CRT klinikai vizsgálat hosszú távú utánkövetése

A MADIT-CRT prospektív, multicentrikus randomizált klinikai vizsgálat vizsgálati terve és elsődleges eredményei már korábban publikációra kerültek (55,78,125). Az összesen 1820 beteg bevonásával végzett vizsgálat bevonási kritériumai voltak az iszkémiás, vagy non-iszkémiás kardiomiopátia, NYHA I-II funkcionális stádium, a bal kamrai EF alacsonyabb, mint 30%, 130 msec-nál szélesebb QRS és a sinus ritmus jelenléte. A betegek randomizációja 3:2 arányban CRT-D, vagy ICD ágra történt. A vizsgálatban összesen 110 észak-amerikai és európai centrum vett részt. A vizsgálati terv összhangban állt a Helsinkai Nyilatkozatban lefektetett alapelvekkel és elfogadásra került az összes résztvevő centrum helyi etikai bizottsága által. Minden beteg szóban és írásban beleegyezett a vizsgálatban való részvételbe minden vizsgálati procedúrát megelőzően.

Jelen alvizsgálatunkba a teljes 1820 fős MADIT-CRT betegcsoport bevonásra került, csak azokat a betegeket zártuk ki, akiknél az implantációt megelőzően az életminőség kérdőívek adatai nem álltak rendelkezésre. Így összesen 1791 beteg életminőség adatait használtuk fel további analízisre, akiknél rendelkezésre álltak mind az EQ-5D, mind pedig a KCCQ kérdőívek adatai beültetés előtt.

A MADIT-CRT klinikai vizsgálat 2004 december és 2010 szeptember között zajlott. Vizsgálat lezárulása után hosszú távú utánkövetés indult el 48 észak-amerikai centrumban (koordináció: Rochesteri Egyetem Klinikai Központ, Rochester, New York, USA) mivel az FDA vizsgálat során ennek szükségessége merült fel. Továbbá 23 európai centrum vett részt a hosszú távú utánkövetésben (koordináció: Kardiovaszkuláris Klinikai Vizsgálatokért felelős Izraeli Társaság, Sheba Klinikai Centrum, Tel Hashomer, Israel), melybe 854 beteg került bevonásra (55). A medián utánkövetési idő 5,6 év volt. Minden résztvevő beteg klinikai adatai rögzítésre kerültek a betegvizitek során, továbbá valamilyen kardiovaszkuláris esemény felléptekor.

A MADIT-CRT vizsgálatban résztvevő betegek két különböző életminőség kérdőívet töltöttek ki CRT implantációt megelőzően. Az első, általánosan és széles körben alkalmazott EQ-5D kérdőív leírását lásd a 2.1.2. alfejezetben. A másik, jelen vizsgálat során alkalmazott kérdőív a szívelégtelenség specifikus Kansas City Cardiomyopathy kérdőív (KCCQ) volt. Ez a kérdőív összesen 23 szívelégtelenség

specifikus kérdésből áll, mely öt fő kérdéscsoport köré szerveződik: tünetek stabilitása, tünetek gyakorisága, tünetek súlyossága, fizikai limitáció (PL), életminőség és szociális korlátozottság. Ezek alapján két összesített pontérték számítása lehetséges: funkcionális státusz (fizikai limitáció és tünetek alapján) és a klinikai összesített (CS) pontérték (funkcionális státusz, életminőség és szociális korlátozottság alapján) (126). Jelen vizsgálatunkban további analíziseinkhez a PL és a CS pontértékeket használtuk fel.

Primer végpontként az összmortalitást határoztuk meg. Szekunder végpontjaink voltak 1) az összhalálozás vagy szívelégtelenség esemény megjelenéséből képzett kombinált végpont, illetve 2) a szívelégtelenség események önmagukban. Szívelégtelenség eseményként definiáltuk a kongesztív szívelégtelenség tünetek megjelenését és 1) az intravénás diuretikum kezelés szükségességét hospitalizáció nélkül, vagy 2) a szívelégtelenség rosszabbodása miatti hospitalizációt.

A betegeket két alcsoportra osztottuk aszerint, hogy a bevonáskor kitöltött EQ-5D kérdőívben jeleztek-e mozgékonyság problémát. Továbbá három csoportra osztottuk a betegeket a bevonáskor kiszámolt KCCQ klinikai összesített pontértékük tercilisei alapján.

5.3. Statisztikai analízis

5.3.1. Jobb kamra funkció prediktív szerepe a rövid és hosszú távú mortalitásra CRT implantációt követően

A statisztikai próbák eredményeit $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak. Az adatok kiértékelését az IBM SPSS 22[®] (Apache Software Foundation, USA) és GraphPad Prism 6.03[®] (GraphPad Softwares Inc., USA) szoftverek segítségével készítettük. A statisztikai analízis első lépésenként meghatároztuk az általunk vizsgált paraméterek valószínűség eloszlását Shapiro-Wilks teszttel. Mivel a paraméterek jelentős többsége eltért a normál eloszlástól, így nem-paraméteres statisztikai eljárásokat alkalmaztunk. Eredményeinket a medián érték és az interkvartilis tartomány (25-75 %), illetve az esetszám és a százalékérték megadásával ábrázoltuk.

Két folytonos változó összehasonlítására non-paraméteres próbákat alkalmaztunk, független csoportok esetén a Mann-Whitney-féle U tesztet, míg függő csoportok esetén a Wilcoxon-féle tesztet, kategorikus változók esetén pedig a Chi²-tesztet alkalmaztuk. Az optimális vágópontok meghatározására (dichotomizáltuk a folytonos változókat) receiver operator characteristics (127) görbe analízist végeztünk az area under curve (127) megadásával úgy, hogy a klinikailag releváns lehető legmagasabb szenzitivitás értékhez a lehető legnagyobb specificitás tartozzon. A mortalitás jellemzésére long-rank tesztet végeztünk a Kaplan-Meier görbék ábrázolásával.

A mortalitás predikciójára egyváltozós és többváltozós Cox regressziót alkalmaztunk. A folytonos változókat 1 sztandard deviáció (standard deviation, SD) emelkedés alapján sztandardizáltuk (Z transzformáció), a kategorikus változók változatlan formában kerültek az analízisekbe. Két multivariábilis Cox modellt hoztunk létre: az első modellbe (M1) azokat a változókat tettük be, melyek az univariáns analízis során szignifikánsnak adódtak. A modell megfelelő kalibrálása érdekében az alapmodellbe épített paraméterek száma nem haladta meg az $n / 10$ -et, ahol az „n” az adott végpont száma volt. Második modellünkbe (M2) azokat a kovariánsokat helyeztük be, melyek bizonyított relevanciával rendelkeznek krónikus szívelégtelenségben.

Intraobszerver és interobszerver variabilitás tesztet végeztünk a jobb kamrai speckle tracking analízisre 10 random kiválasztott betegben Lin korreláció használatával. Minden érték meghaladta a 0,9-et (intraobszerver variabilitás: RVGLS:0,94; RVFWS: 0,91; interobszerver variabilitás: RVGLS: 0,91; RVFWS: 0,90), mely megfelelő megbízhatóságot és reprodukálhatóságot jelez.

5.3.2. Az EQ-5D kérdőív segítségével felmért életminőség prediktív szerepe a hosszú távú mortalitásra, klinikai válaszra és reverz remodelingre

A kategórikus változókat esetszám és százalék érték, a folyamatos változókat medián és interkvartilis tartományként adtuk meg. Az EQ-5D kérdőív kiértékelését egyszerűsítettük, ami azt jelenti, hogy az öt elem tekintetében a némi, illetve jelentős problémát nem vizsgáltuk külön, hanem egyben értelmeztük. Így két alcsoportot képeztünk minden elem tekintetében, 1) azon a betegek, akik nem jeleztek problémát, 2) azon betegek akik enyhe, vagy jelentős problémáról számoltak be. Az alcsoportokat Chi²-teszt segítségével hasonlítottuk össze. Ezen alvizsgálatunkban a változók eltértek a normál eloszlástól (Shapiro-Wilk teszt segítségével meghatározva). A mortalitás jellemzésére long-rank tesztet végeztünk a Kaplan-Meier görbék ábrázolásával.

Multivariáns Cox modellt hoztunk létre, kovariánsként azokat a változókat használtuk, melyek univariáns Cox analízis során szignifikánsnak adódtak és klinikailag relevánsak voltak. Előreható, lépcsőzetes modelleket használtunk a mortalitás független prediktorainak meghatározására. A klinikai válasz és a reverz remodeláció előrejelzésére univariáns és multivariáns logisztikus regressziós analíziseket készítettünk.

Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük. Statisztikai analíziseinket az IBM SPSS 22 (Apache Software Foundation, USA) szoftver segítségével végeztük.

5.3.3. Az életminőség felmérésének prediktív szerepe MADIT-CRT klinikai vizsgálatban résztvevő betegekben

A folyamatos változókat átlag \pm szórásként, a kategórikus változókat esetszám és százalékként adtuk meg. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Statisztikai analíziseinket SAS szoftver (9.4-es verzió, SAS Intézet, Cary, Észak-Karolina) segítségével végeztük.

Az EQ-5D kérdőív kiértékelését ezen analízisünben is egyszerűsítettük a korábbiakban leírtaknak megfelelően, így az öt elem tekintetében a némi, illetve jelentős problémát nem vizsgáltuk külön, hanem egyben értelmeztük. A klinikai alapparamétereket összehasonlítottuk azon betegek között, akik az EQ-5D kérdőívben mozgékonyság tekintetében problémát jeleztek, illetve nem jeleztek, továbbá összehasonlítottuk a bevonáskor kitöltött KCCQ kérdőív eredményeiből számított CS pontérték első (T1) és második (T2) tercilisével rendelkező betegeket a legmagasabb (T3) tercilisebe tartozó betegekkel. Ehhez Wilcoxon tesztet használtunk a folyamatos változók, illetve χ^2 -tesztet vagy Fisher egzakt tesztet a kategórikus változók esetén.

Az ösztörtalítás, a kombinált végpont, illetve a szívelégtelenség események előfordulásának kumulatív valószínűségét Kaplan-Meier módszerrel, log-rank teszt segítségével hasonlítottuk össze a bevonáskor mozgékonyság problémát jelző és nem jelző betegekben, továbbá a KCCQ kérdőív eredményei alapján számított CS és PL pontérték tercilisei alapján. Multivariáns Cox regressziós analízist végeztünk annak érdekében, hogy meghatározzuk a bevonáskor az EQ-5D kérdőív elemei tekintetében jelzett problémák, továbbá a KCCQ kérdőív eredményeiből számított PL és CS pontértékek független prediktív szerepét a primer és szekunder végpontokra. Multivariáns Cox regressziós modelljeinket illesztettük a releváns klinikai kovariánsokra. Továbbá modelljeinket adjusztáltuk a CRT-D terápiára, illetve BTSZB jelenlétére, melyek nem változtatták meg az eredeti hatásokat.

6. Eredmények

6.1. Jobb kamra funkció prediktív szerepe a rövid és hosszú távú mortalitásra CRT implantációt követően

6.1.1. Klinikai alapparaméterek

Az alap klinikai paramétereket a 3. táblázat tartalmazza. A medián életkor 67 (60-72) év volt, a bevont betegek többsége férfi (78%) volt, a betegek kb. fele (49%) esetében volt azonosítható ischaemiás eredet szívelégtelenségük hátterében. A társbetegségek közül a betegek 51%-ában hipertónia, 29%-ában diabétesz mellitusz, illetve 27% esetén pitvarfibrilláció volt jelen. Emellett a betegek 90%-ának volt BTSZB morfológiájú EKG-ja, a medián QRS szélesség 160 (150-180) msec volt. A beültetés előtt a bal kamrai ejekciós frakciója 29,7% (24,2-32,7) % volt. A betegek közül 43 esetében (46%) CRT-D, míg 50 beteg esetén (54%) CRT-P implantáció történt. A betegek részesültek a szívelégtelenség célzott gyógyszeres kezelésében a tolerálható maximális dózisban. Diuretikus terápiában a betegek 81%-a részesült.

A 6 hónapos utánkövetés során összesen 9 (9,6%) beteg, 24 hónapnál pedig 22 (23,6%) beteg hunyt el. Betegcsoportunkban a CRT implantációt megelőzően mért kisebb QRS szélesség a hat ($p=0,02$) és a 24 hónapos mortalitás $p=0,03$), továbbá BB kezelés hiánya ($p<0,01$) és az egyidejű AA kezelés hiánya ($p=0,04$) a 6 hónapos halálozás prediktorainak adódtak.

3. táblázat: klinikai alapparaméterek és univariáns Cox regressziós analízis a 6 és 24 hónapos mortalitásra vonatkozó prediktív szerepük meghatározására.

	Összes beteg	6 hónapos mortalitás				24 hónapos mortalitás			
		HR	95% CI	χ^2	p	HR	95% CI	χ^2	p
Kor (év)	67 (60-72)	1.25	0.58-2.66	0.34	0.55	1.07	0.69-1.67	0.10	0.74
Nem (férfi)	72 (78%)	2.23	0.44-11.75	0.96	0.33	1.62	0.45-5.83	0.55	0.46
ISZB	46 (49 %)	1.29	0.34-4.82	0.15	0.69	1.97	0.82-4.71	2.35	0.12
NYHA III/IV	81 (87%)	1.19	0.15-9.57	0.02	0.86	3.22	0.43-23.99	1.30	0.25
BTSZB	84 (90%)	0.45	0.09-2.18	0.96	0.32	0.42	0.15-1.16	2.78	0.09
QRS (ms)	160 (150-180)	0.41	0.19-0.91	4.77	0.02	0.59	0.36-0.97	4.30	0.03
CRT-D	43 (46%)	1.47	0.39-5.48	0.33	0.56	1.27	0.55-2.95	0.32	0.56
Optimális elektróda pozíció	68 (73%)	1.21	0.25-5.82	0.05	0.81	1.37	0.50-3.75	0.37	0.54
Diabetes mellitus	29 (31%)	1.09	0.27-4.39	0.01	0.89	1.92	0.83-4.64	2.35	0.12
Hipertónia	48 (51%)	0.45	0.11-1.81	1.24	0.26	0.62	0.26-1.46	1.16	0.28
PF	26 (27%)	1.25	0.31-5.00	0.10	0.75	1.28	0.51-3.18	0.29	0.58
BB	85 (91%)	0.15	0.03-0.62	6.89	0.009	0.49	0.14-1.67	1.27	0.25
ACEi/ARB	88 (94%)	0.24	0.05-1.19	3.01	0.08	0.56	0.13-2.44	0.58	0.44
Diuretikum	76 (81%)	1.79	0.22-14.31	0.30	0.58	2.15	0.50-9.28	1.07	0.30
AA	69 (74%)	0.25	0.06-0.93	4.21	0.04	1.03	0.38-2.81	0.00	0.94

HR értékek egy SD egység növekedésre vonatkoznak a folyamatos változók tekintetében. A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

6.1.2. Bal kamrai echokardiográfiás paraméterek

CRT beültetést megelőzően jelentősen csökkent bal kamra szisztolés funkció, számottevő bal kamrai és bal pitvari dilatáció volt megfigyelhető betegcsoportunkban, közepes fokú mitralis regurgitáció mellett. (4. táblázat) A diasztolés funkció tekintetében a transzmitrális E/A hányados és DT átlagértékét figyelembe véve 13 (14%) betegben tudtunk kimutatni restriktív diasztolés diszfunkciót és 5 (5,3%) betegben relaxációs zavart. Azonban a mitrális laterális annulusz TDI során mért E'

hullám 8,3 (6,1-10,2) cm/s értéke diasztolés diszfunkcióra, illetve az E/E' hányados 10,6 (8,0-14,0) értéke megnövekedett bal kamrai végdiasztolés nyomásra utalnak. CRT kezelés hatására a hat hónapos utánkövetés során szignifikáns javulás volt látható az LVEF [29,7 (24,2-32,7) vs. 39,4 (32,3-44,7) %, $p < 0,0001$] tekintetében, mely jelentős fokú LVEDV [238,7 (185,2-293,9) vs. 211,5 (159,4-255,4) ml, $p < 0,0001$] és LVESV [173,8 (135,5-217,1) vs. 129,9 (90,1-174,5) ml, $p < 0,0001$] csökkenéssel járt együtt. Emellett CRT kezelés hatására szintén csökkent a LAV [95,5 (71,2-121,9) vs. 129,9 (61,7-107,4) ml, $p = 0,02$]. A beültetés előtti LAV tágulat a 24 hónapos mortalitás szignifikáns prediktorának ($p = 0,04$) adódott.

4. táblázat: implantációt megelőző bal szívfél echokardiográfiás paraméterek és univariáns Cox regressziós analízis a 6 és a 24 hónapos mortalitásra gyakorolt prediktív szerepük meghatározására.

	6 hónapos mortalitás					24 hónapos mortalitás			
	Total cohort	HR	95% CI	χ^2	p	HR	95% CI	χ^2	p
LVEF (%)	29,7 (24,2-32,7)	1,08	0,54-2,13	0,05	0,82	0,83	0,55-1,26	0,71	0,39
LVEDV (ml)	238,7 (185-294)	0,67	0,31-1,42	1,07	0,30	0,69	0,43-1,11	2,31	0,12
LVESV (ml)	173,8 (135-217)	0,73	0,34-1,55	0,66	0,41	0,77	0,48-1,23	1,14	0,28
LAV (ml)	95,5 (71,2-122)	1,41	0,80-2,48	1,42	0,23	1,46	1,01-2,09	4,22	0,04
MI	2,0 (1,0-2,5)	1,19	0,57-2,49	0,22	0,63	1,48	0,95-2,31	3,03	0,08
E/A	1,08 (0,73-1,76)	1,36	0,66-2,79	0,73	0,39	1,22	0,81-1,83	0,93	0,33
DT	160,0 (123-200)	0,96	0,50-1,85	0,01	0,91	0,77	0,48-1,23	1,15	0,28
E'(cm/s)	8,3 (6,2-10,2)	1,08	0,54-2,14	0,04	0,82	0,90	0,57-1,40	0,21	0,64
E/E'	10,6 (8,0-14,0)	0,79	0,35-1,80	0,29	0,58	1,03	0,67-1,60	0,02	0,86

A HR értékek egy SD egység növekedésre vonatkoznak a folyamatos változók tekintetében. A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

6.1.3. Jobb kamrai echokardiográfiás paraméterek

CRT beültetést megelőzően enyhén tágult jobb kamra mellett közepesen tágabb jobb pitvar volt megfigyelhető. Az RVTD ($p = 0,22$), az RVEDA ($p = 0,74$), az RVESA ($p = 0,06$), továbbá a RAV [68,6 (48,8-102) vs. 69,2 (48,5-100,8), $p = 0,52$] tekintetében

nem volt látható szignifikáns javulás a 6 hónapos utánkövetés során. A csökkent jobb kamra funkció érzékeny paramétere az alacsony RVGLS [10,2 (7,0-12,8) vs. 19,5 (15,0-23,9) %, $p<0,0001$] és RVFWS [15,6 (10,0-19,3) vs. 17,4 (10,5-22,2) %, $p=0,04$] érték, melyekben jelentős javulás volt megfigyelhető a 6 hónapos utánkövetés során. Azonban a konvencionális jobb kamrai funkcionális paraméterek, így az RVFAC [41,1 (30,8-51,8) vs. 42,7 (35,9-51,2) %, $p=0,74$] és a TAPSE [17,5 (14,0-22,0) vs. 18,2 (14,7-22,0) mm, $p=0,66$] tekintetében nem volt látható szignifikáns javulás a 6 hónapos kontroll során. (5. táblázat)

5. táblázat: implantációt megelőző jobb szívfél echokardiográfiás paraméterek és változásuk a 6 hónapos utánkövetés során.

	CRT beültetés előtt (n=93)	6 hónapos utánkövetés (n=84)	p
RVTD (mm)	36,0 (32,0-43,0)	39,0 (34,0-42,0)	0,22
RAV (ml)	68,6 (48,8-102)	69,2 (48,5-100,8)	0,52
RVEDA (cm²)	22,5 (18,2-27,8)	22,5 (18,3-27,4)	0,74
RVESA (cm²)	13,1 (9,1-17,3)	12,9 (9,0-17,1)	0,06
RVFAC (%)	41,1 (30,8-51,8)	42,7 (35,9-51,2)	0,74
TAPSE (mm)	17,5 (14,0-22,0)	18,2 (14,7-22,0)	0,66
RVFWS (%)	15,6 (10,0-19,3)	17,4 (10,5-22,2)	0,04
RVGLS (%)	10,2 (7,0-12,8)	19,5 (15,0-23,9)	<0,0001

A statisztikai leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Az univariáns Cox regressziós analízis során amennyiben az alap RVGLS és RVFWS érték magasabb volt, a prognózis szignifikánsan jobb volt mind rövid távon ($p=0,03$), mind pedig a 2 éves utánkövetés során ($p\leq 0,01$). Továbbá, azon betegekben, akiknél a beültetés előtt az RVFAC és a TAPSE által meghatározott jobb kamra funkció kevésbé rossznak mutatkozott, szignifikánsan magasabb volt a 24 hónapos túlélés ($p\leq 0,01$). (6. táblázat)

6. táblázat: implantációt megelőző jobb szívfél echokardiográfiás paraméterek és univariáns Cox regressziós analízis a 6 és a 24 hónapos mortalitásra gyakorolt prediktív szerepük meghatározására.

	Total cohort	6 hónapos mortalitás				24 hónapos mortalitás			
		HR	95% CI	χ^2	p	HR	95% CI	χ^2	p
RVTD (mm)	36,0 (32,0-43,0)	1,35	0,73-2,46	0,94	0,33	1,34	0,90-1,99	2,11	0,14
RA area (cm²)	21,3 (17,4-28,3)	1,03	0,54-1,97	0,01	0,91	1,38	0,95-2,01	2,91	0,08
RAV (ml)	68,6 (48,8-102)	0,96	0,49-1,88	0,01	0,91	1,34	0,94-1,91	2,72	0,09
RVEDA (cm²)	22,5 (18,2-27,8)	1,22	0,67-2,21	0,42	0,51	1,20	0,80-1,79	0,84	0,35
RVESA (cm²)	13,1 (9,1-17,3)	1,39	0,80-2,41	1,37	0,24	1,42	0,99-2,04	3,76	0,05
RVFAC (%)	41,1 (30,8-51,8)	0,55	0,28-1,08	2,97	0,08	0,54	0,35-0,83	7,72	0,005
TAPSE (mm)	17,5 (14,0-22,0)	0,60	0,27-1,36	1,46	0,22	0,53	0,33-0,86	6,53	0,01
TI	1,0 (0,5-2,0)	1,15	0,56-2,36	0,16	0,68	1,45	0,98-2,15	3,46	0,06
PASP (Hgmm)	27,2 (20,9-37,0)	1,25	0,67-2,33	0,51	0,47	1,27	0,87-1,85	1,58	0,2
RVGLS (%)	10,2 (7,0-12,8)	0,46	0,22-0,95	4,41	0,036	0,50	0,32-0,79	8,85	0,003
RVFWS (%)	15,6 (10,0-19,3)	0,47	0,24-0,93	4,70	0,03	0,58	0,38-0,88	6,56	0,01

HR értékek egy SD egység növekedésre vonatkoznak a folyamatos változók tekintetében. A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

6.1.4. A 6 hónapos és a 24 hónapos mortalitás független prediktorainak meghatározása

A jobb kamrai strain paraméterek mortalitás előrejelzésében betöltött független prediktív szerepének meghatározására két multivariáns Cox regressziós modellt hoztunk létre. Az első modellben (M1) univariáns analíziseinkben szignifikáns prediktorként szereplő klinikai és bal kamrai echokardiográfiás paramétereket (6 hónapos mortalitás: QRS, BB és AA rendszeres szedése, 24 hónapnál: LAV) használtuk kovariánsként. (7. táblázat) A CRT beültetés előtt az RVGLS [HR=0,37 (0,15-0,90), p=0,02], illetve RVFWS [HR=0,42 (0,19-0,89), p=0,02] alacsonyabb értéke ebben a modellben a 6

hónapos mortalitás független prediktorainak bizonyultak. Továbbá az RVGLS [HR=0,53 (0,32-0,86), p=0,01] a 24 hónapos mortalításra is független prediktív változónak adódott, míg az RVFWS [HR=0,64 (0,40-1,00), p=0,05] tendenciaszerűen őrizte meg szignifikanciáját. Továbbá az RVFAC [HR=0,67 (0,42-1,06), p=0,09] nem tudta megtartani, azonban a TAPSE [HR=0,58 (0,35-0,96), p=0,03] megőrizte független prediktív szerepét M1 modellünkben a 24 hónapos mortalitás tekintetében.

7. táblázat: multivariáns Cox regressziós analízis a jobb kamra funkciót meghatározó paraméterek mortalításban betöltött független prediktív szerepének meghatározására. Modell 1 (M1): az univariáns analízis során prediktív klinikai és bal kamrai echokardiográfiás paraméterek bevonásával.

	M1								
	6 hónapos mortalitás				24 hónapos mortalitás				
	HR	95% CI	χ^2	p	HR	95% CI	χ^2	p	
RVGLS (%)	0.37	0.15-0.90	4.74	0.02	RVGLS (%)	0.53	0.32-0.86	6.58	0.01
RVFWS (%)	0.42	0.19-0.89	5.05	0.02	RVFWS (%)	0.64	0.40-1.00	3.70	0.054
					RVFAC (%)	0.67	0.42-1.06	2.84	0.09
					TAPSE (mm)	0.58	0.35-0.96	4.42	0.03

A HR értékek egy SD egység növekedésre vonatkoznak a folyamatos változók tekintetében. A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Második multivariáns modellünket (M2) az érvényben lévő ESC irányelvekben, a CRT beültetés indikációját képező paraméterek (NYHA III/IV stádium, QRS szélesség, BTSZB morfológia, továbbá a célzott szívelégtelenség gyógyszeres kezelés: BB, ACEi/ARB, és AA kezelés), mint kovariánsok bevonásával alakítottuk ki. Ebben a modellben az RVGLS [HR=0,55 (0,33-0,91), p=0,01] megőrizte független prediktív szerepét a 24 hónapos mortalításra. Eközben az RVFWS csak a 6 hónapos halálozás tekintetében bizonyult prediktívnek [HR=0,26 (0,07-0,96), p=0,04] (8. táblázat).

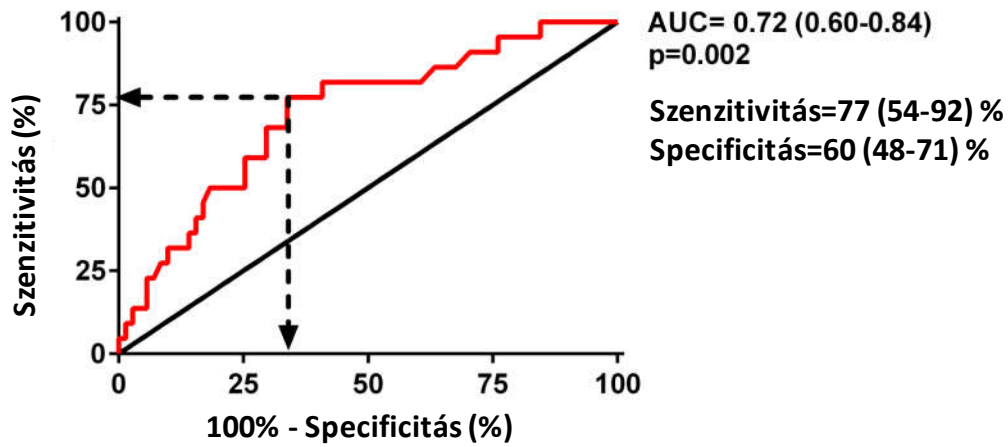
8. táblázat: multivariáns Cox regressziós analízis a jobb kamra funkciót meghatározó paraméterek mortalitásban betöltött független prediktív szerepének meghatározására. Modell 2 (M2): az érvényben lévő ESC ajánlások alapján (117) kiválasztott kovariánsok bevonásával.

	M2								
	6 hónapos mortalitás				24 hónapos mortalitás				
	HR	95% CI	χ^2	p	HR	95% CI	χ^2	p	
RVGLS (%)	0.29	0.07-1.15	3.09	0.07	RVGLS (%)	0.55	0.33-0.91	5.25	0.02
RVFWS (%)	0.26	0.07-0.96	4.06	0.04	RVFWS (%)	0.63	0.40-1.00	3.84	0.050
					RVFAC (%)	0.63	0.39-1.03	3.27	0.07
					TAPSE (mm)	0.63	0.37-1.05	3.04	0.08

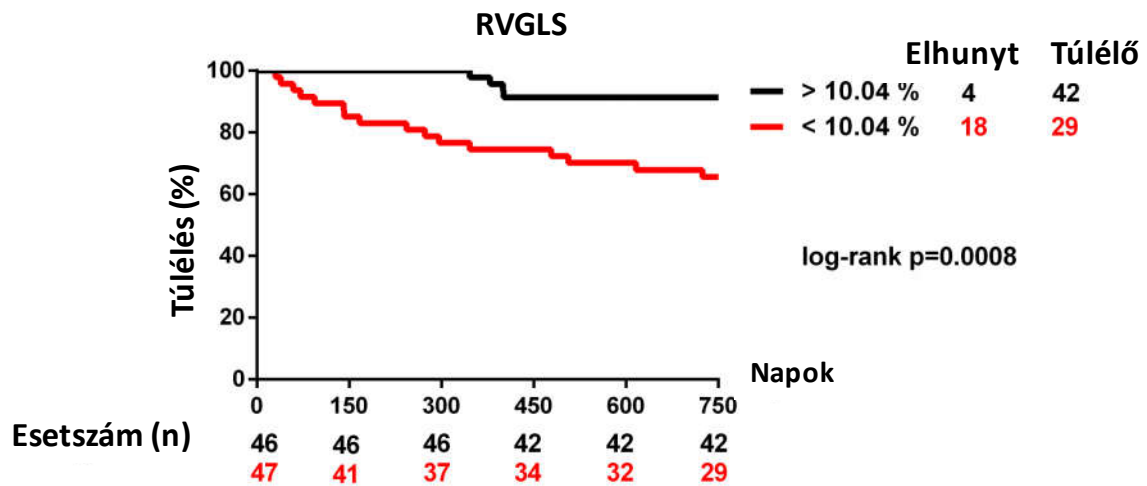
A HR értékek egy SD egység növekedésre vonatkoznak a folyamatos változók tekintetében. A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

ROC analízis segítségével meghatároztuk az RVGLS optimális vágópont értékét CRT implantációt megelőzően, mely 10,04%-nak adódott. (9. ábra a.) Kaplan-Meier analízis során a 24 hónapos túlélés szignifikánsan alacsonyabb volt azon betegekben, akiknél a beültetés előtti RVGLS érték 10,04%-nál [AUC=0,72 (0,60-0,84), p=0,002, szenzitivitás: 77 (54-92%), specificitás: 60 (48-71%), p=0,0008] alacsonyabb volt. (8. ábra b.)

a.)



b.)



8. ábra: a.) ROC analízis az optimális RVGLS vágópont meghatározására, b.) Kaplan-Meier analízis a 10,04% feletti, illetve az alatti CRT beültetés előtti RVGLS értékkel rendelkező betegek összehasonlítására.

AUC: area under the curve, RVGLS: jobb kamrai globális longitudinális strain

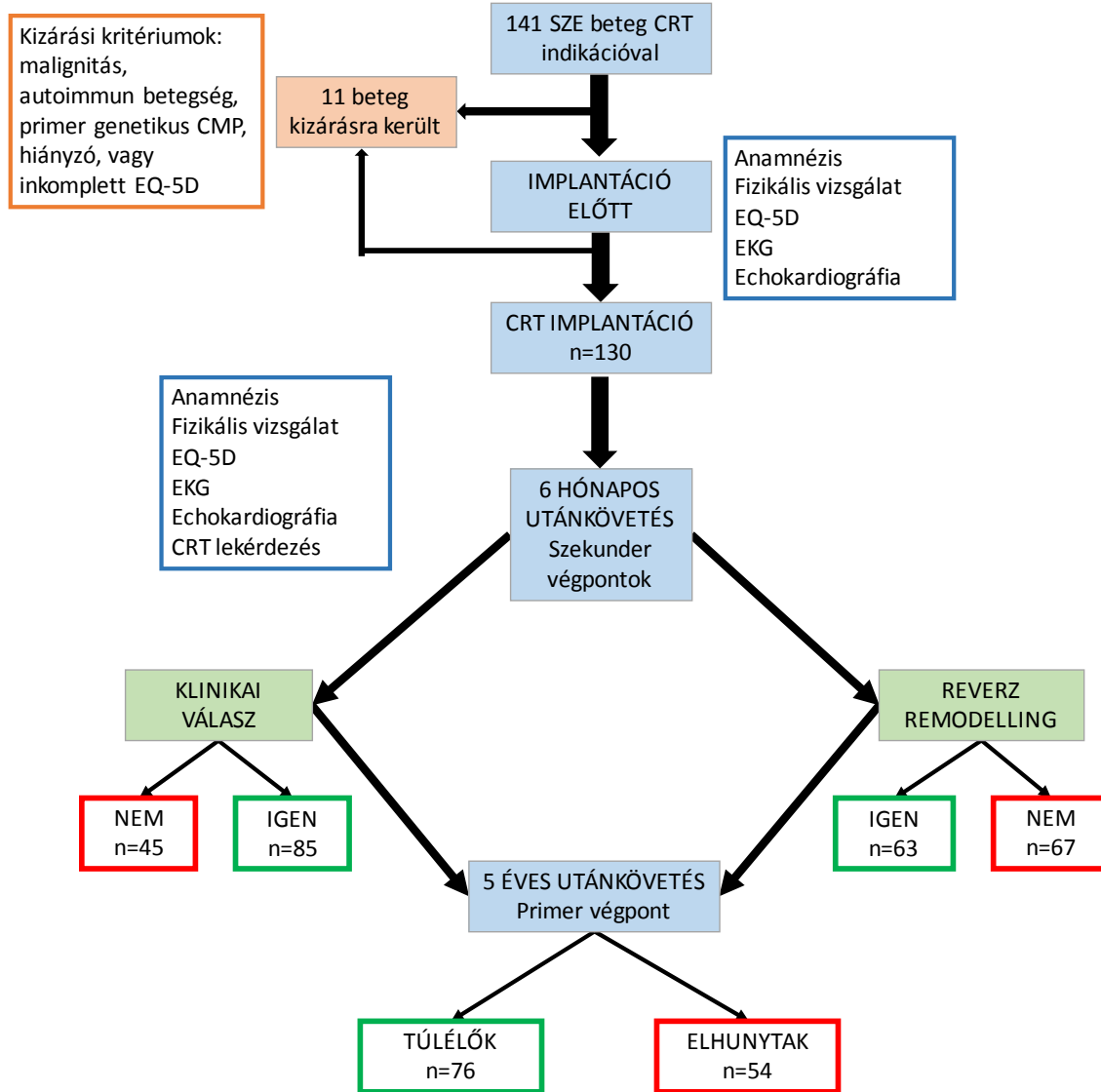
6.2. Az életminőség felmérésének prediktív szerepe krónikus szisztolés szívelégtelenségben

6.2.1 Az EQ-5D kérdőív segítségével felmért életminőség prediktív szerepe a hosszú távú mortalitásra, a klinikai válaszra és a reverz remodellingre

Vizsgálatunkba összesen 130 beteget vontunk be, a medián életkor 67 év volt, a betegek többsége férfi nembe (80%) tartozott. A betegcsoport több, mint felében iszkémiás etiológiájú szívelégtelenség, 87%-ában NYHA III-IV funkcionális stádium volt jelen beültetés előtt. Implantációt követően 6 hónappal 63 beteg (48,5%) esetében jött létre a 15%-nál nagyobb LVESV csökkenés által meghatározott reverz remodelling. Továbbá 85 betegnél (65,3%) észleltünk egy NYHA osztály javulás és hospitalizáció mentesség által jellemzett klinikai választ. Az öt éves utánkövetés során 54 beteg (41,5%) hunyt el (9. ábra).

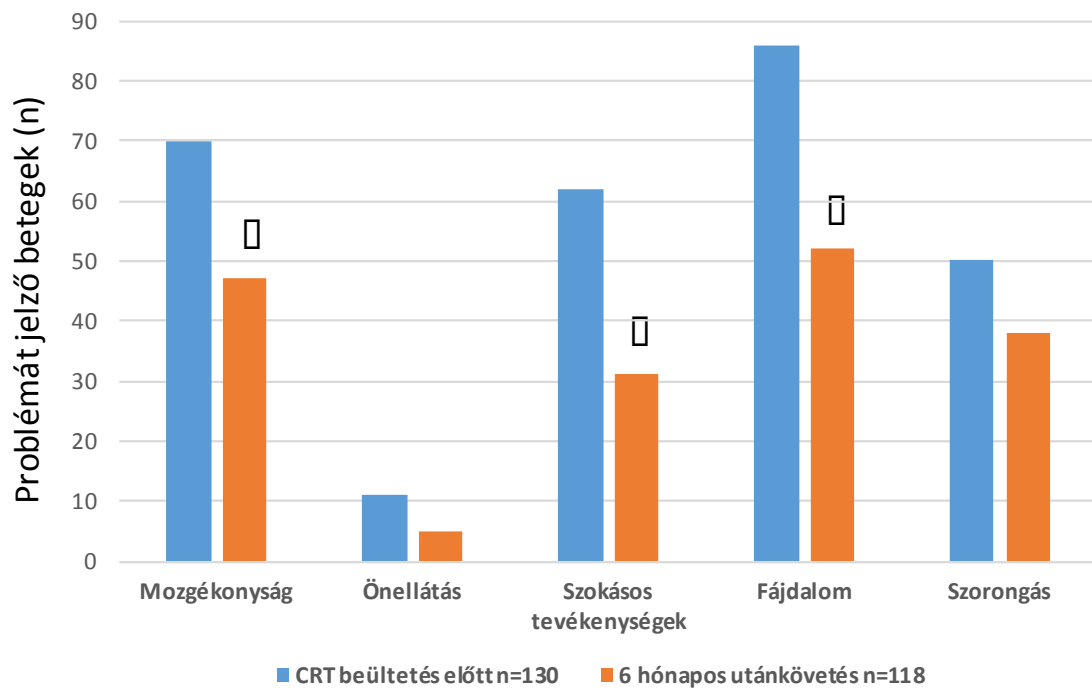
Univariáns Cox analízis segítségével meghatároztuk a betegek klinikai alapparamétereinek prediktív szerepét. A klinikai válaszkészség tekintetében, amennyiben iszkémiás etiológia (OR 2,08; 95% CI 0,45–0,97; $p=0,05$) volt jelen és alacsonyabb volt az LVEF (OR 1,51; 95% CI 0,45–0,97; $p=0,03$) a klinikai válasz elmaradása szignifikánsan gyakoribb volt. A reverz remodelling gyakrabban nem jött létre idősebb életkor (OR 0,56; 95% CI 0,37–0,85; $p=0,006$), NYHA III-IV funkcionális stádium (OR 0,19; 95% CI 0,05–0,72; $p=0,014$), továbbá nagyobb LVEDV (OR 0,65; 95% CI 1,06–2,27; $p=0,02$) esetén.

Az összmortalitás tekintetében a nem BTSZB morfológia (HR 2,56; 95% CI 0,21–0,971; $p=0,002$), a béta-blokkoló (HR 2,77; 95% CI 0,18–0,75; $p=0,006$), illetve a diuretikum kezelés hiánya (HR 3,40; 95% CI 1,23–9,43; $p=0,02$), továbbá a perzisztens pitvarfibrilláció jelenléte esetén (HR 1,90; 95% CI 1,11–3,25; $p=0,018$) a halálozás szignifikánsan magasabb volt.



9. ábra: Vizsgálatunk folyamatábrája, a primer és a szekunder végpontok

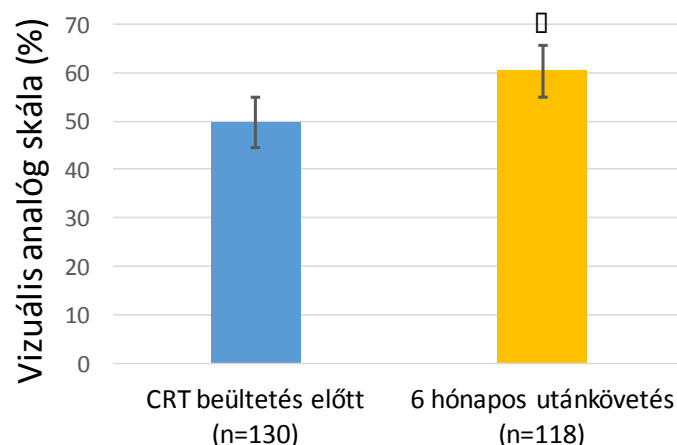
CRT implantációt megelőzően 70 beteg (54%) számolt be a mozgékonyság, 11 beteg (8,5%) az önellátás, 62 beteg (48%) a szokásos tevékenységek tekintetében problémáról, 86 beteg (66%) fájdalmat vagy rossz közérzetet, 50 beteg (38%) pedig szorongást, vagy depressziót jelzett. A hat hónapos utánkövetés során szignifikáns javulást észleltünk a szokásos tevékenységek ($p=0,03$) és a fájdalom/rossz közérzet ($p=0,03$) tekintetében. (10. ábra)



10. ábra: az egyes EQ-5D paraméterek tekintetében jelzett problémák CRT beültetés előtt és a 6 hónapos utánekvetés során. *: $p<0,05$.

A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

A VAS skála segítségével meghatározott medián általános egészségi állapot 50 % volt az implantációt megelőzően, mely átlagosan 10%-al javult a 6 hónapos utánekvetés során ($p<0,001$). (11. ábra)



11. ábra: VAS skálán jelzett általános egészségi állapot összehasonlítása CRT beültetés előtt és a 6 hónapos utánekvetés során. *: $p<0,05$.

A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

A klinikai válasz tekintetében univariáns Cox regressziós analízis során amennyiben a beültetés előtt a mozgékonyág tekintetében a beteg problémáról számolt be a klinikai válasz szignifikánsan alacsonyabb volt ($p=0,035$). Azon betegeknél, akik implantáció előtt az önellátás ($p=0,039$) és a mozgékonyág ($p=0,05$) tekintetében problémát jeleztek, a reverz remodelling kisebb eséllyel alakult ki. A többi paraméter, így a szokásos tevékenységek végzése, a fájdalom/rossz közérzet, a szorongás/depresszió és a VAS skála esetében nem találtunk szignifikáns összefüggést sem a klinikai válasszal, sem pedig a reverz remodelling kialakulásával (minden analízisben $p>0,05$). (9. táblázat)

9. táblázat: CRT beültetés előtt a különböző EQ-5D életminőség elemek tekintetében jelzett problémák prediktív szerepének vizsgálata a klinikai válaszkésztségre és a reverz remodellingre univariáns Cox analízis segítségével.

	Klinikai válasz				Reverz remodelling			
	OR	95% CI	χ^2	p	OR	95% CI	χ^2	p
Mozgékonyág	0,44	0,21-0,94	34,4	0,03	0,48	0,23-1,01	3,71	0,05
Önellátás	0,61	0,17-2,11	0,61	0,43	0,11	0,01-0,89	4,26	0,03
Szokásos tevékenységek	1,06	0,52-2,19	0,03	0,86	0,64	0,31-1,33	1,41	0,23
Fájdalom/rossz közérzet	0,71	0,32-1,54	0,75	0,38	0,82	0,38-1,75	0,26	0,61
Szorongás/depresszió	0,59	0,28-1,23	1,94	0,16	1,21	0,57-2,56	0,25	0,62
VAS skála	0,97	0,67-1,40	0,02	0,87	1,02	0,71-1,47	0,02	0,89

A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Ezután megvizsgáltuk az EQ-5D kérdőív elemeinek 5 éves halálózásra gyakorolt prediktív szerepét. Azon betegeknél, akiknél a beültetés előtt a mozgékonyág ($p=0,04$) és az önellátás ($p=0,04$) tekintetében problémák voltak, továbbá akiknél szorongás, vagy depresszió volt jelen ($p=0,01$), szignifikánsan alacsonyabb volt az 5 éves túlélés. Azonban a szokásos tevékenységek terén jelzett probléma, illetve a fájdalom/rossz közérzet jelenléte nem mutattak szignifikáns összefüggést az 5 éves mortalitással. (10. táblázat)

10. táblázat: CRT beültetés előtt a különböző EQ-5D életminőség elemek tekintetében jelzett problémák prediktív szerepének vizsgálata az 5 éves halálózásra univariáns Cox analízis segítségével.

	5 éves mortalitás			
	HR	95% CI	χ^2	p
Mozgékonyosság	1,75	1,00-3,03	3,89	0,04
Önellátás	2,22	1,00-4,92	3,85	0,04
Szokásos tevékenységek	1,13	0,66-1,93	0,21	0,65
Fájdalom/rossz közérzet	1,55	0,84-2,85	1,98	0,16
Szorongás/depresszió	1,92	1,12-3,27	5,67	0,01
VAS skála	0,87	0,66-1,13	1,09	0,29

A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Következő lépésben multivariáns Cox analízis során vizsgáltuk, hogy az EQ-5D kérdőív egyes elemeinek van-e független prediktív szerepe a klinikai válasz, továbbá a reverz remodelling kialakulására, illetve az 5 éves mortalitásra. Modellünket illesztettük a releváns klinikai paraméterekre, melyek az univariáns Cox analízis során szignifikáns összefüggést mutattak a fenti végpontjainkkal, így a klinikai válasz esetén: LVEF-re és iszkémiás etiológiára; reverz remodelling esetén: az életkorra és a NYHA stádiumra végeztük el modellünk adjusztálását. Analízisünk eredményei alapján a mobilitás tekintetében észlelt problémák ($p=0,01$) a klinikai válaszkészség hiányának, továbbá az önellátás tekintetében jelzett nehézségek ($p=0,04$) a reverz remodelling hiányának független prediktoraiként mutatkoztak. (11. táblázat) Az 5 éves mortalitás független prediktorainak meghatározásánál multivariáns modellünket BTSZB morfológiára, BB és diuretikum kezelésre, továbbá perzisztens PF jelenlétére illesztettük. Eredményeink alapján az önellátás problémák ($p=0,01$) és a szorongás/depresszió jelenléte ($p=0,04$) maradtak az 5 éves mortalitás független prediktorai.

11. táblázat: multivariáns Cox analízis a beültetés előtti életminőség klinikai válaszra, reverz remodellingre és 5 éves mortalitásra gyakorolt prediktív szerepének meghatározására.

Klinikai válasz				
	OR	95% CI	χ^2	p
Mozgékonyság	0,36	0,16-0,84	5,62	0,01
Reverz remodelling				
	OR	95% CI	χ^2	p
Önellátás	0,10	0,01-0,94	4,06	0,04
5-éves mortalitás				
	HR	95% CI	χ^2	p
Önellátás	2,39	1,17-4,86	5,78	0,01
Szorongás/depresszió	1,51	1,00-2,26	3,93	0,04

A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Mindemellett megvizsgáltuk azt, hogy a 6 hónapos utánkövetés során az EQ-5D kérdőív egyes elemei tekintetében észlelt, illetve a VAS skálán látható legalább 10%-os javulásnak van-e prediktív szerepe a hosszú távú mortalitásra. Analízisünkben azok a betegek, akiknél mozgékonyság ($p < 0,001$), önellátás ($p < 0,001$) tekintetében kevesebb probléma mutatkozott, továbbá a VAS skálán legalább 10%-os javulás ($p < 0,001$) volt megfigyelhető a 6 hónapos utánkövetés során, szignifikánsan jobb hosszú távú túlélést mutattak. (12. táblázat)

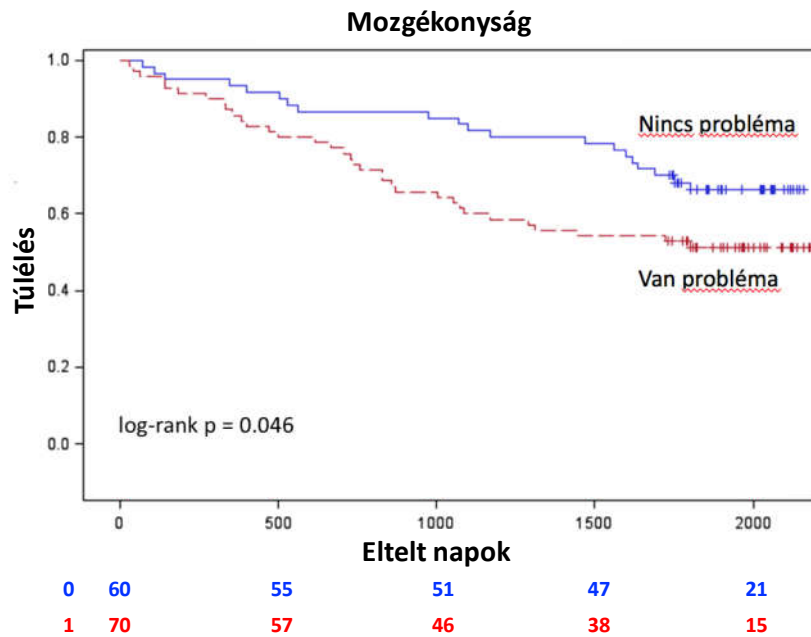
12. táblázat: az EQ-5D életminőség kérdőív elemeinek 6 hónapos változása és összefüggése az 5 éves halálozással.

5-éves mortalitás				
	HR	95% CI	χ^2	p
Mozgékonyság	0,25	0,12-0,53	13,53	<0,0001
Önellátás	0,13	0,04-0,44	10,82	0,001
Szokásos tevékenységek	0,53	0,24-1,16	2,51	0,11
Fájdalom/rossz közérzet	0,48	0,21-1,09	3,03	0,08
Szorongás/depresszió	0,91	0,38-2,18	0,04	0,83
VAS 10% javulás	0,45	0,25-0,78	7,77	0,005

A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Végezetül Kaplan-Meier analízist végeztünk az EQ-5D kérdőív egyes elemei

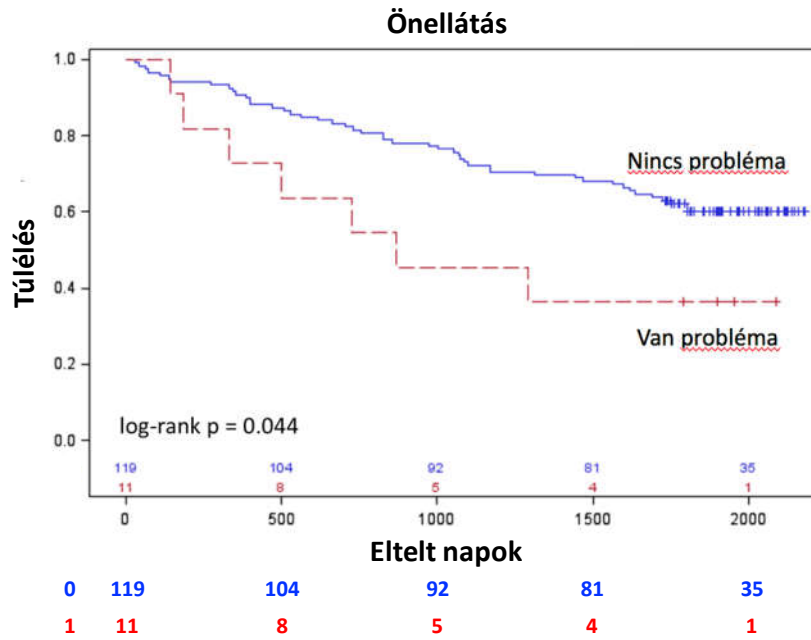
tekintetében problémát jelző, illetve nem jelző betegek túlélésének összehasonlítására. Az analízisek során az találtuk, hogy azon betegek körében akik CRT implantáció előtt mozgékonyság (p=0,04), önellátás problémákat (p=0,04) jeleztek, továbbá szorongás/depresszió volt jelen (p=0,01), szignifikánsan alacsonyabb volt az 5 éves túlélés (12. ábra, 13. ábra a., b.).



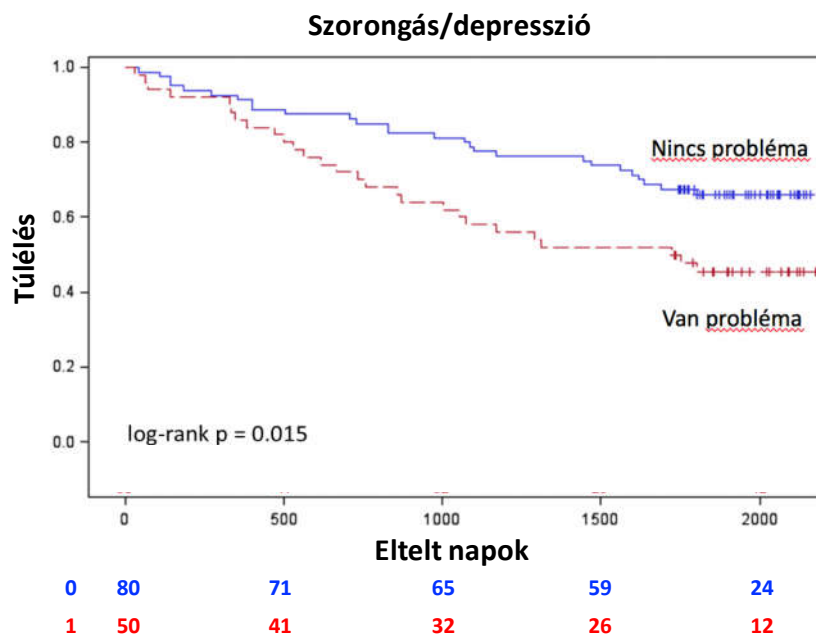
12. ábra: Kaplan-Meier túlélés analízis a CRT beültetés előtt jelzett EQ-5D kérdőívben jelzett mozgékonyság problémák jelenléte és hiánya esetén.

A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

a)



b)

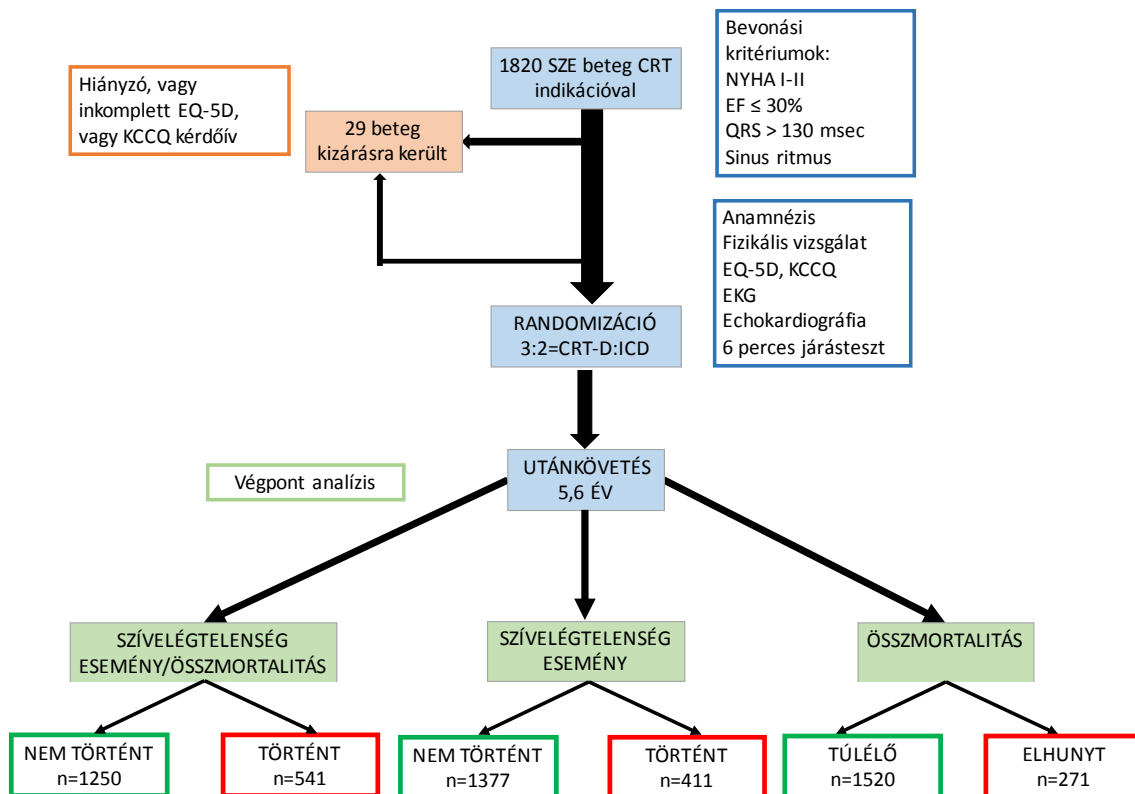


13. ábra: Kaplan-Meier túlélés analízis CRT beültetés előtt az EQ-5D kérdőívben jelzett a) önellátás problémák, illetve b) szorongás/depresszió jelenléte és hiánya esetén.

A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

6.2.2. Az életminőség felmérésének prediktív szerepe a MADIT-CRT klinikai vizsgálatban résztvevő betegekben

A MADIT-CRT multicentrikus, prospektív, randomizált klinikai vizsgálat jelen alvizsgálatába 1791 beteget vontunk be, az EQ-5D kérdőív eredményei 1791, míg a KCCQ kérdőív eredményei 1689 beteg esetén álltak hiánytalanul rendelkezésre. Alvizsgálatunk folyamatábráján (14. ábra) is látható, hogy az utánkövetési időszak alatt 171 beteg hunyt el (15,1%). Szívelégtelenség esemény 414 (23,1%) betegben fordult elő. Az összhalálozás és szívelégtelenség kombinált végpontot 541 (30,2%) beteg érte el.



14. ábra: MADIT-CRT alvizsgálatunk folyamatábrája és végpontjai

A teljes betegcsoportot tekintve 582 (32,5%) beteg számolt be implantációt megelőzően mozgékonyág problémákról. Az alap klinikai paraméterek vizsgálata során azon betegek, akik az implantáció előtt mozgékonyág problémát jeleztek idősebbek voltak, gyakoribb volt az ischaemiás etiológia ($p=0,03$), az előrehaladottabb

NYHA stádium ($p<0,001$), az obezitás ($p<0,001$), a JTSZB morfológia ($p<0,001$), kevesebb volt a BTSZB ($p<0,001$), gyakrabban fordult elő hipertónia ($p<0,001$) és diabétesz ($p<0,001$). A problémát jelző betegek közül továbbá kevesebben részesültek ACE inhibitor terápiaiban ($p=0,006$), viszont nagyobb számban kaptak ARB ($p=0,005$), illetve diuretikum kezelést ($p<0,001$). Ezen betegek átlagos szívrekvenciája is magasabb ($p=0,001$), míg a 6 perces járástávolság szignifikánsan rövidebb volt ($p<0,001$). Az echokardiográfiás paraméterek közül ezen betegek körében mind az LVEDV ($p=0,001$), mind pedig az LVESV ($p=0,004$) szignifikánsan nagyobbak mutatkoztak. (13. táblázat)

A következőkben összehasonlítottuk azon betegeket, akiknél a KCCQ kérdőív válasza alapján számolt klinikai pontérték (CS) az alacsonyabb T1 és T2 tercilisbe tartozott, azokkal, akiknél a CS a legmagasabb, T3 tercilisbe esett. Az alacsonyabb tercilisekbe eső betegek körében gyakoribb volt az obezitás ($p=0,01$), magasabb volt a nők aránya ($p<0,001$), az előrehaladottabb NYHA stádium ($p<0,001$), a hipertónia ($p<0,001$), a diabétesz ($p<0,001$), alacsonyabb számban részesültek optimális gyógyszeres kezelésben ($p\leq 0,01$), rövidebb volt a 6 perces járástávolság ($p<0,001$) és alacsonyabb volt az LVEF ($P=0,01$). (14. táblázat)

13. táblázat: a klinikai alapparaméterek összehasonlítása a mozgékonyág problémát jelző és nem jelző betegekben.

Klinikai paraméterek	Mozgékonyág van probléma	Mozgékonyág nincs probléma	P-érték 1-2
Betegszám, #	582	1209	
Női nem (n, %)	154(26)	290(24)	0.256
CRT-D kar (n, %)	353(61)	716(59)	0.563
Ischaemiás etiológia (n, %)	340(58)	639(53)	0,027
NYHA = 1 (n, %)	54(9)	204(17)	<0,001
NYHA = 2 (n, %)	528(91)	1005(83)	<0,001
BTSZB (n, %)	365(63)	891(74)	<0,001
JTSZB (n, %)	98(17)	130(11)	<0,001
IVCD (n, %)	118(20)	187(15)	0,011
Diabetesz (n, %)	226(39)	315(26)	<0,001
Hipertónia (n, %)	415(71)	719(60)	<0,001
ACE Inhibitor (n, %)	425(73)	954(79)	0,006
ARB (n, %)	144(25)	229(19)	0,005
BB (n, %)	535(92)	1134(94)	0,141
Diuretikum (n, %)	435(75)	776(64)	<0,001
Életkor (év)	65,3±10,6	63,9±10,8	0,016
QRS (ms)	156,9±19,4	158,5±19,9	0,091
Szívfrekvencia (min ⁻¹)	68,9±10,7	67,2±10,9	0,001
BMI (kg/m ²)	29,8±5,9	28,2±4,9	<0,001
Kreatinin (umol/l)	1,18±0,44	1,16±0,33	0,230
6 perces járástávolság (m)	320,0±109,1	378,8±99,9	<0,001
LVEF (%)	29,0±3,3	29,0±3,5	0,844
LVEDV (BSA indexált, ml)	120,4±27,1	124,9±29,1	0,001
LVESV (BSA indexált, ml)	85,9±21,7	89,1±23,6	0,004

A megadott értékek százalékosan, vagy átlag ± szórásaként szerepelnek. A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

14. táblázat: a klinikai alapparaméterek összehasonlítása a bevonáskor felvett KCCQ kérdőív klinikai pontértékének tercilisei (T1, T2, T3) alapján.

Klinikai paraméterek	KCCQCS T1	KCCQCS T2	KCCQCS T3	P-érték
Betegszám, #	590	600	600	
Női nem (n, %)	187(32)	151(25)	109(18)	<.001
CRT-D kezelés (n, %)	348(59)	366(61)	356(59)	0.749
Ischemiás etiológia (n, %)	322(55)	328(55)	332(55)	0.960
NYHA = 1 (n, %)	45(8)	60(10)	153(26)	<.001
NYHA = 2 (n, %)	545(92)	540(90)	447(75)	<.001
BTSZB (n, %)	397(67)	441(74)	422(70)	0.064
JTSZB (n, %)	85(14)	66(11)	75(13)	0.208
IVCD (n, %)	107(18)	93(16)	103(17)	0.471
Diabétesz (n, %)	229(39)	192(32)	123(21)	<.001
Hipertónia (n, %)	406(69)	381(64)	349(58)	<.001
ACE gátló (n, %)	431(73)	464(77)	485(81)	0.006
ARB (n, %)	143(24)	131(22)	97(16)	0.002
BB (n, %)	535(91)	567(95)	567(95)	0.010
Diuretikum (n, %)	456(77)	412(69)	340(57)	<.001
Életkor (év)	64.3±10.6	64.7±10.7	64.0±10.9	0.480
QRS (ms)	158.0±19.7	159.4±20.3	156.9±19.1	0.140
Szívfrekvencia (min ⁻¹)	69.6±11.0	67.6±10.9	66.1±10.5	<.001
BMI (kg/m ²)	29.6±6.0	28.5±4.9	28.2±4.9	0.002
Kreatinin (mg/dl)	1.18±0.45	1.17±0.34	1.14±0.31	0.148
6 perces járástávolság (m)	330.0±115.4	360.8±93.5	388.2±103.0	<.001
LVEF (%)	28.8±3.4	28.9±3.5	29.4±3.3	0.010
LVEDV (ml/m ²)	123.7±30.3	124.5±29.1	122.2±26.1	0.470
LVESV (ml/m ²)	88.6±24.6	89.0±23.6	86.6±20.9	0.266

A megadott értékek százalékosan, vagy átlag ± szórásaként szerepelnek. A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Első lépésben megvizsgáltuk az EQ-5D kérdőív elemeinek prognosztikus szerepét. Multivariáns Cox modellünket illesztettük a releváns klinikai kovariánsokra, így a pitvari ritmuszavarok, a BTSZB morfológia meglétére, a kezelés – BTSZB interakcióra, a 65 év feletti életkorra, a szérum kreatinin szintre, a diabétesz jelenlétére, az LVEF értékére, 150ms-nál szélesebb QRS-re, az LVESV index értékére és a beültetést megelőző szívelégtelenség miatti hospitalizációra. Az EQ-5D kérdőív öt kérdése közül bármely esetében, így a mozgékonyág, az önellátás, a szokásos tevékenységek végzése, a fájdalom/rossz közérzet és a szorongás/depresszió tekintetében jelzett probléma szignifikáns és független prediktornak adódott az 5 éves mortalitásra (minden analízisben $p < 0,05$). Azonban minden 10%-al magasabbnak jelzett VAS érték az összmortalitást 8%-al csökkentette ($p = 0,006$).

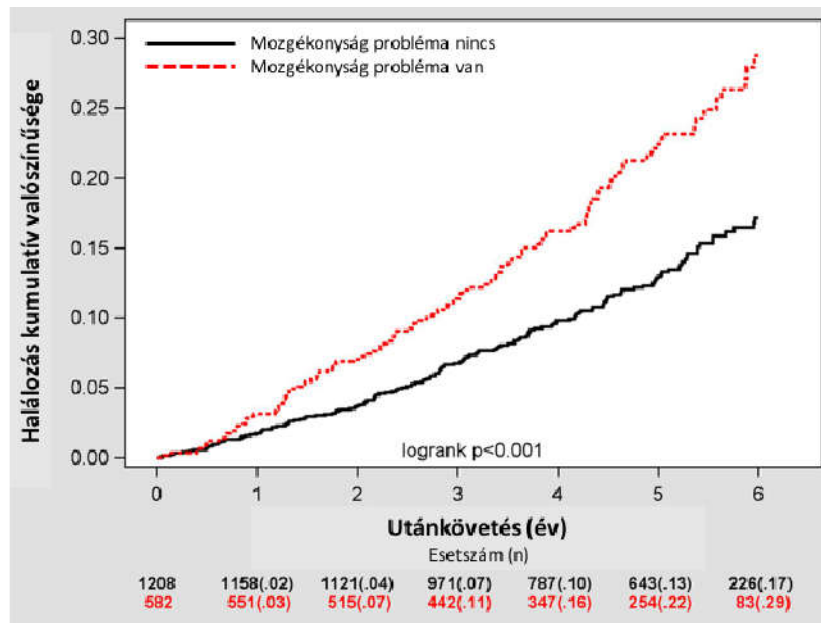
A halálozás és a szívelégtelenség eseményekből képzett kombinált végpont tekintetében a mozgékonyág ($p < 0,001$), a szokásos tevékenységek végzése ($p < 0,001$) és a szorongás/depresszió terén jelzett problémák adódtak független prediktornak ($p = 0,002$). Az utánkövetés során észlelt szívelégtelenség események előfordulását szignifikánsan és függetlenül előre jelezte az implantációt megelőző mozgékonyág ($p < 0,001$) és szokásos tevékenységek végzése során észlelt probléma ($p = 0,002$). (15. táblázat)

15. táblázat: Multivariáns Cox analízis a beültetés előtti EQ-5D domének tekintetében jelzett problémák, továbbá a VAS skála pontértékének összhálalozásra, kombinált végpontra és szívelégtelenség események előfordulásra kifejtett prediktív szerepének meghatározására.

Alap EQ-5D paraméterek és hosszú távú kimenetel			
Szívelégtelenség/összhálalozás (541/1791)			
Problémák reportálása	HR	95% CI	P érték
Mozgékonyosság	1,41	1,19-1,69	<0,001
Szokásos tevékenységek	1,41	1,18-1,68	<0,001
Önellátás	1,25	0,88-1,79	0,205
Fájdalom/rossz közérzet	1,16	0,98-1,37	0,092
Szorongás/depresszió	1,21	1,01-1,45	0,035
10% növekedés a VAS skálán	0,94	0,90-0,98	0,002
Szívelégtelenség események (414/1791)			
Problémák reportálása	HR	95% CI	P érték
Mozgékonyosság	1,42	1,16-1,73	<0,001
Szokásos tevékenységek	1,35	1,11-1,65	0,003
Önellátás	1,27	0,85-1,90	0,25
Fájdalom/rossz közérzet	1,13	0,93-1,37	0,215
Szorongás/depresszió	1,12	0,91-1,38	0,278
10% növekedés a VAS skálán	0,96	0,91-1,00	0,068
Összhálalozás (271/1791)			
Problémák reportálása	HR	95% CI	P érték
Mozgékonyosság	1,49	1,17-1,91	0,002
Szokásos tevékenységek	1,59	1,24-2,03	<0,001
Önellátás	1,78	1,15-2,76	0,01
Fájdalom/rossz közérzet	1,31	1,02-1,66	0,032
Szorongás/depresszió	1,31	1,02-1,69	0,038
10% növekedés a VAS skálán	0,92	0,87-0,98	0,006

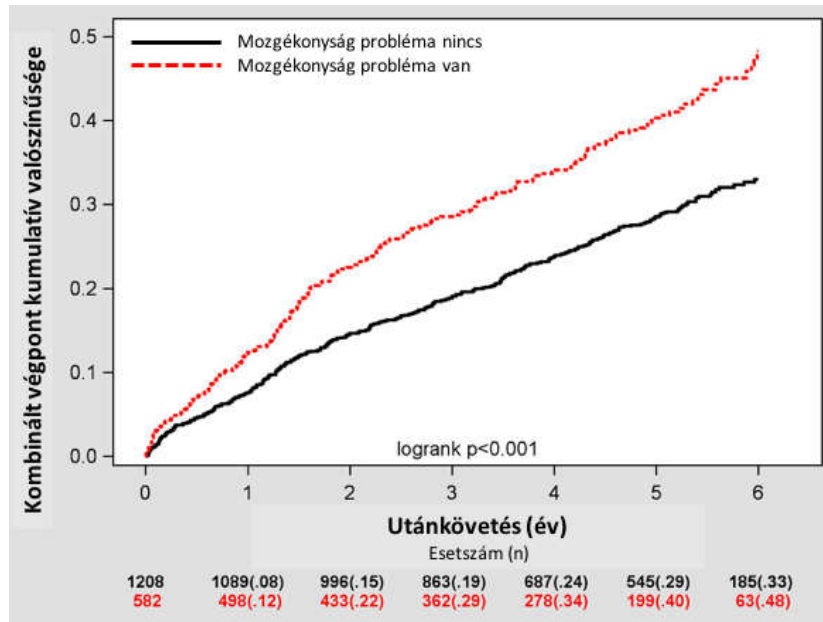
A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Következésképpen Kaplan-Meier analízis során összehasonlítottuk azon betegeket, akiknél a beültetés előtt mozgékonyág problémák voltak, azokkal, akik ezt nem jelezték, a végpontok szempontjából. A beültetés előtt mozgékonyág problémát jelző betegekben szignifikánsan alacsonyabb volt a hosszú távú túlélés ($p < 0,001$), gyakrabban jelentkezett a kombinált végpont ($p < 0,001$) és gyakoribbak voltak a szívelégtelenség események is ($p < 0,001$). (15. ábra, 16. ábra a, b)

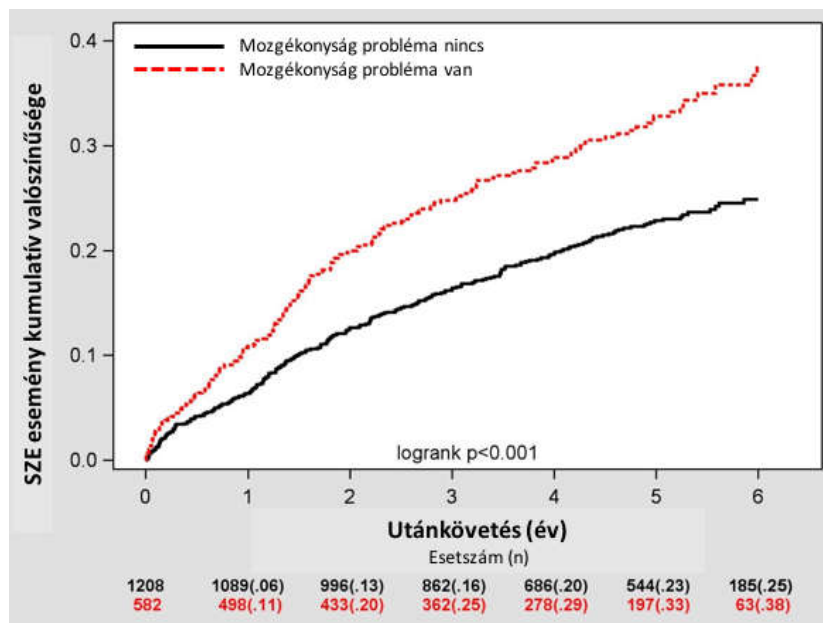


15. ábra: Kaplan-Meier analízis a teljes MADIT-CRT betegcsoportban CRT implantációt megelőzően az EQ-5D kérdőívben jelzett mozgékonyág problémák és az ösztörtalítás tekintetében.
A statisztikai analízis (log-rank teszt) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található.

a)



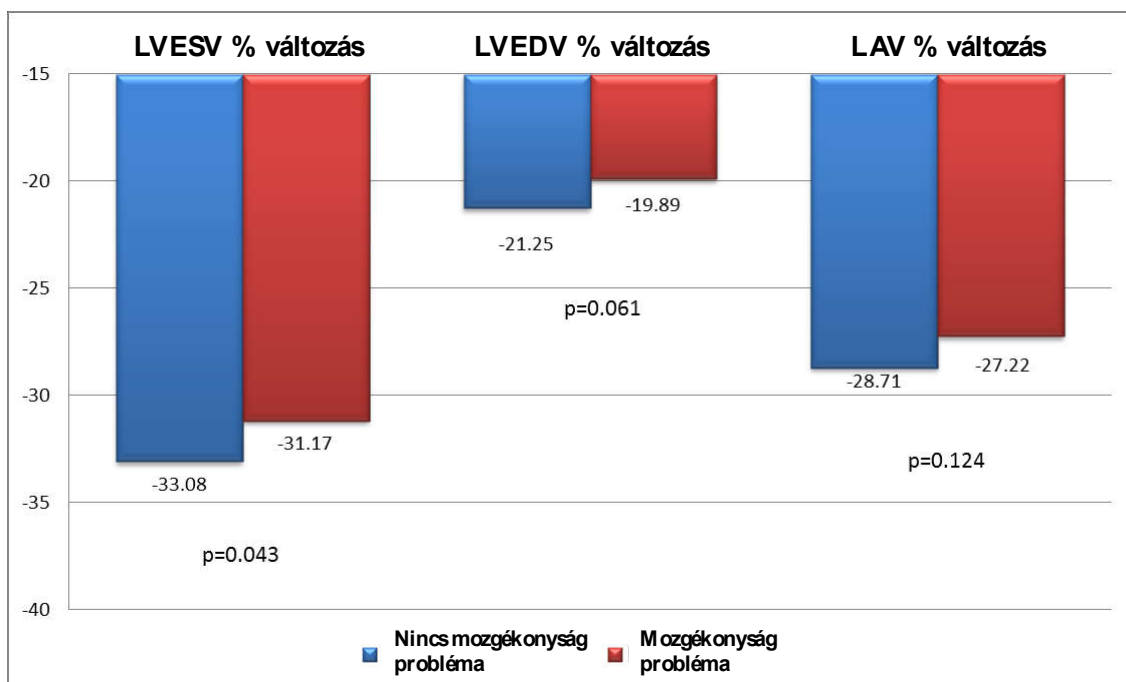
b)



16. ábra: Kaplan-Meier analízis a teljes MADIT-CRT betegcsoportban CRT implantációt megelőzően az EQ-5D kérdőívben jelzett mozgékonyág problémák és a) a szívelégtelenség és összhalálozás kombinált végpont és b) a szívelégtelenség események tekintetében.

A statisztikai analízis (log-rank teszt) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található.

Kiegészítésként megvizsgáltuk, hogy a 12 hónapos utánkövetés során volt-e különbség a bal kamrai reverz remodelling tekintetében azon CRT implantáción átesett betegekben, akik implantációt megelőzően mozgékonyág problémáról számoltak be, illetve azoknál, akik ilyen problémát nem jeleztek. A 17. ábrán láthatóan azon betegekben, akiknél beültetés előtt mozgékonyág probléma nem volt jelen, az LVESV szignifikánsan nagyobb százalékban csökkent a 12 hónapos utánkövetés során, az LVESV és LAV százalékos változása tekintetében nem találtunk különbséget a két csoport között.



17. ábra: A 12 hónapos utánkövetés során mért LVESV, LVEDV, és LAV értékek százalékos változásának összehasonlítása azon CRT implantáción átesett betegekben akik jelentettek, illetve akik nem jelentettek mozgékonyág problémát a CRT beültetést megelőzően.

A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Második lépésben a KCCQ kérdőív elemeinek prediktív szerepét vizsgáltuk. A releváns klinikai kovariánsok (pitvari ritmuszavarok, 65 év feletti életkor, szérum kreatinin, diabetesz, BTSZB, CRT-D kezelés, CRT – BTSZB interakció, QRS szélesség, LVESV index, bevonás előtti hospitalizáció szívelégtelenség miatt) figyelembe vételével multivariáns Cox regressziós analízist végeztünk. A teljes MADIT-CRT betegpopulációból azon betegekben, akiknél a klinikai összesített

pontérték és a fizikai limitációs pontérték a T1 és T2 tercilisekbe esett, az összmortalitás tekintetében 59% és 36%-os, illetve 93% és 62%-os, a szívelégtelenség esemény/összmortalitás kombinált végpont tekintetében 71% és 39%-os, illetve 76% és 36%-os, valamint a szívelégtelenség események előfordulása tekintetében 76% és 43%-os, illetve a PL pontérték T1 tercilise esetén 65%-os rizikó növekedéssel kell számolnunk a T3 tercilisbe tartozó betegek rizikójához képest (minden analízisben $p < 0,05$). (16. táblázat)

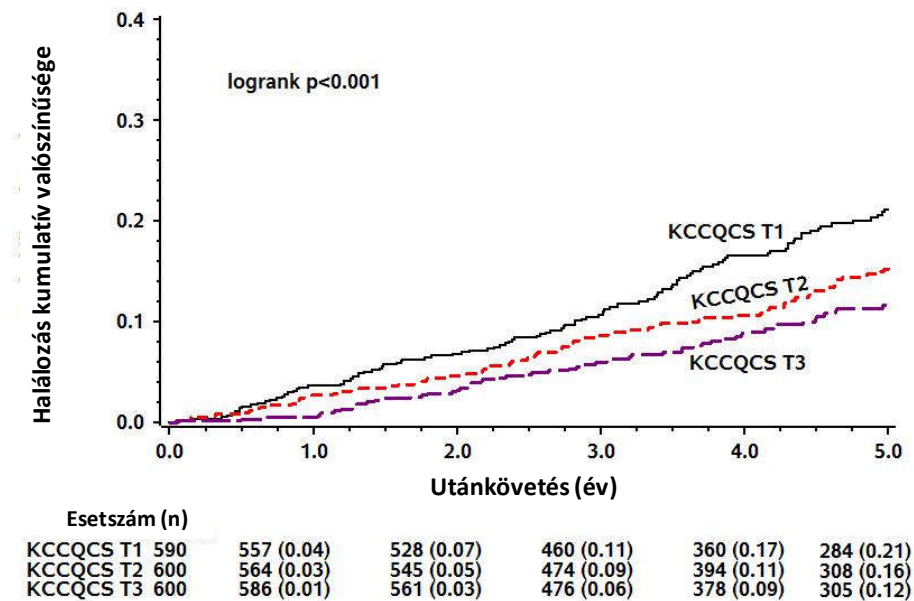
16. táblázat: Multivariáns Cox analízis a beültetés előtti KCCQ klinikai pontérték és fizikai limitációs pontérték T1 és T2 tercilisei prediktív értékének meghatározására összehasonlítva a T3 tercilissel, az összhalálózásra, kombinált végpontra és szívelégtelenség események előfordulásra.

Alap KCCQ pontértékek és hosszú távú kimenetel			
Szívelégtelenség/összhalálozás (541/1689 beteg)			
	HR	95% CI	P érték
KCCQ klinikai összesített pontérték T1 vs. T3	1.59	1.16-2.18	0.003
KCCQ klinikai összesített pontérték T2 vs. T3	1.36	0.99-1.87	0.05
KCCQ fizikai limitáció pontérték T1 vs. T3	1.93	1.40-2.65	<0.001
KCCQ fizikai limitáció pontérték T2 vs. T3	1.62	0.99-1.87	0.003
Szívelégtelenség események (414/1689 beteg)			
	HR	95% CI	P érték
KCCQ klinikai összesített pontérték T1 vs. T3	1.71	1.37-2.13	<0.001
KCCQ klinikai összesített pontérték T2 vs. T3	1.39	1.16-1.75	0.003
KCCQ fizikai limitáció pontérték T1 vs. T3	1.76	1.42-2.20	<0.001
KCCQ fizikai limitáció pontérték T2 vs. T3	1.36	1.08-1.70	0.007
Összmortalitás (271/1689 beteg)			
	HR	95% CI	P érték
KCCQ klinikai összesített pontérték T1 vs. T3	1.76	1.37-2.27	<0.001
KCCQ klinikai összesített pontérték T2 vs. T3	1.43	1.10-1.85	0.006
KCCQ fizikai limitáció pontérték T1 vs. T3	1.65	1.29-2.11	<0.001
KCCQ fizikai limitáció pontérték T2 vs. T3	1.25	0.97-1.61	0.08

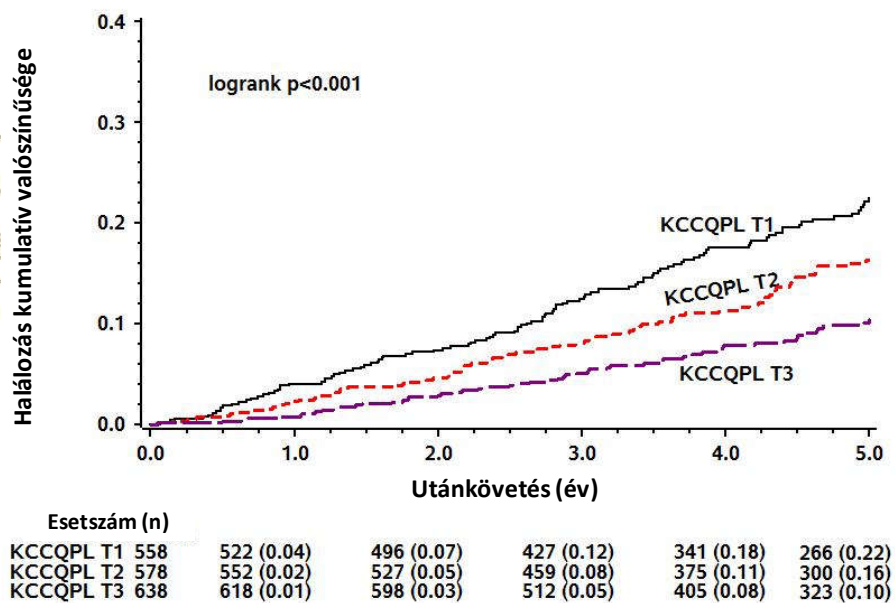
A statisztikai analízis leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Kaplan-Meier analízis során amennyiben a beültetés előtti KCCQ kérdőív eredményei alapján a teljes betegpopulációra vonatkoztatott számított klinikai pontérték és fizikai limitáció pontérték alacsonyabb tercilisekbe (T1, T2) esett, mind az összhalálozás, mind a kombinált végpont, mind pedig a szívelégtelenség események száma szignifikánsan magasabb volt (minden analízisben $p < 0,001$). (18., 19., 20. ábra)

a.)



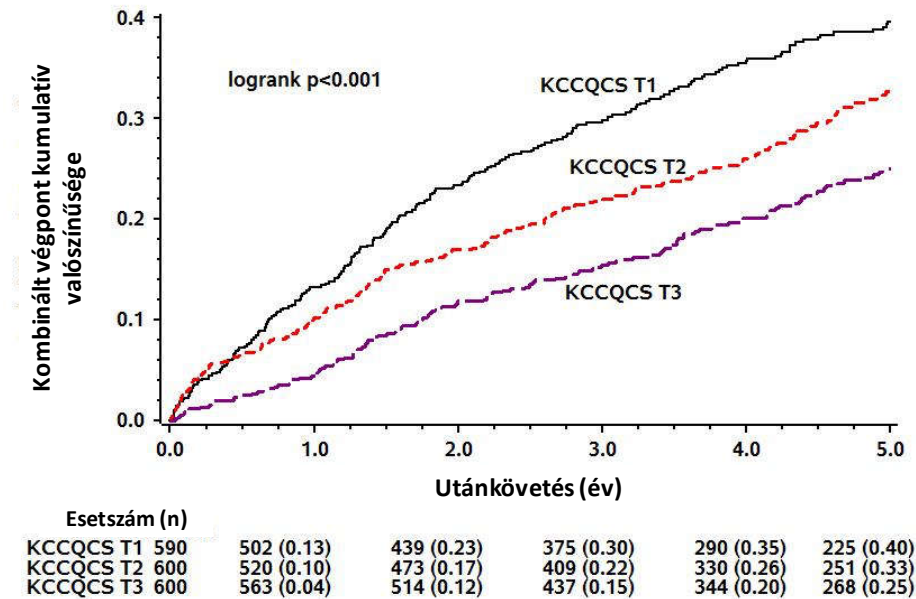
b.)



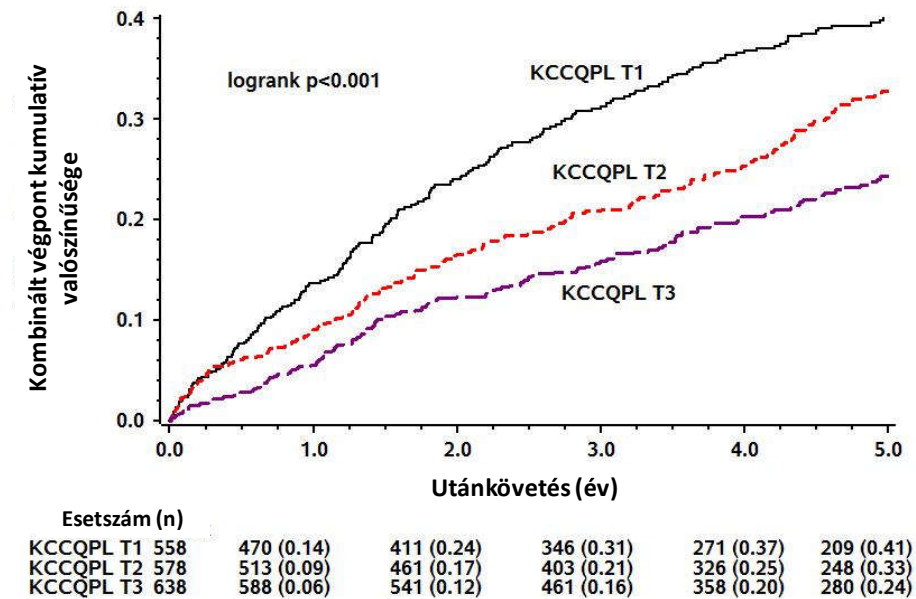
18. ábra: Kaplan-Meier analízis a teljes MADIT-CRT betegcsoportban CRT implantációt megelőzően a KCCQ kérdőívben jelzett a) klinikai, illetve b) fizikai limitációs pontérték tercilisei (T1, T2, T3) és az ösztörtalítás tekintetében.

A statisztikai analízis (log-rank teszt) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

a.)



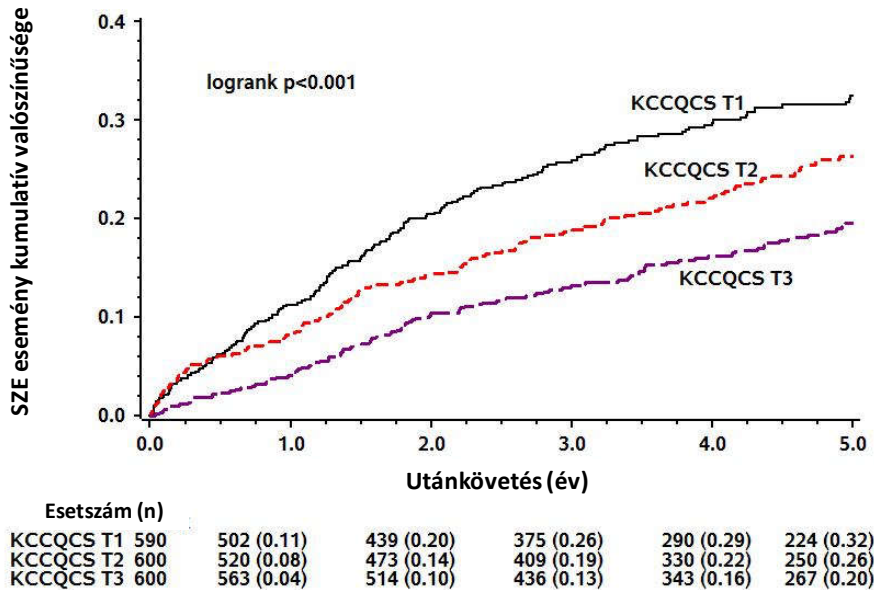
b.)



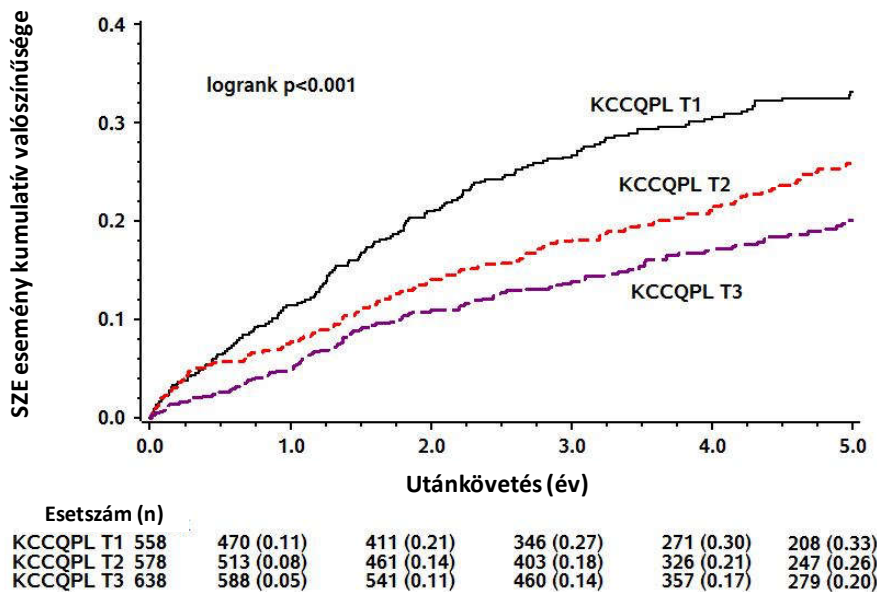
19. ábra: Kaplan-Meier analízis a teljes MADIT-CRT betegcsoportban CRT implantációt megelőzően a KCCQ kérdőívben jelzett a) klinikai, illetve b) fizikai limitációs pontérték tercilisei (T1, T2, T3) és a szívelégtelenség események és összhalálozás kombinált végpontja tekintetében.

A statisztikai analízis (log-rank teszt) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

a.)



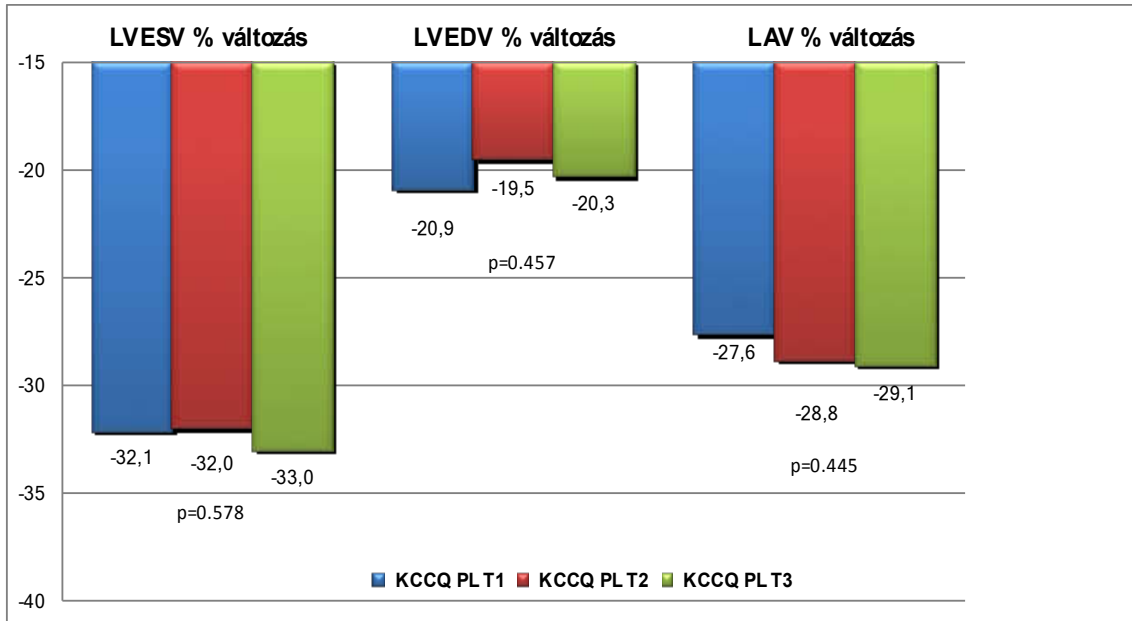
b.)



20. ábra: Kaplan-Meier analízis a teljes MADIT-CRT betegcsoportban CRT implantációt megelőzően a KCCQ kérdőívben jelzett a) klinikai, illetve b) fizikai limitációs pontérték tercilisei (T1, T2, T3) és a szívelégtelenség események tekintetében.

A statisztikai analízis (log-rank teszt) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Végezetül megvizsgáltuk, hogy volt-e különbség a 12 hónapnál mért reverz remodelling mértékében azon CRT implantáción átesett betegekben akiknél a beültetés előtti KCCQ fizikai limitációs (PL) pontérték terciliseibe esett. Azonban nem találtunk eltérést a három csoport között sem az LVESV, sem az LVEDV, sem pedig a LAV 12 hónapnál mért százalékos változása tekintetében (21. ábra).



21. ábra: A 12 hónapos utánkövetés során mért LVESV, LVEDV, és LAV értékek százalékos változásának összehasonlítása CRT implantáción átesett betegekben a beültetés előtti KCCQ fizikai limitációs (PL) pontérték tercilisei (T1, T2, T3) szerint.

A statisztikai leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

7. Megbeszélés

7.1. Jobb kamra funkció prediktív szerepe a rövid és hosszú távú mortalitásra CRT implantációt követően

Több korábbi vizsgálatban kimutatásra került, hogy jobb kamra diszfunkció esetén már a szívelégtelenség előrehaladott formája van jelen. Emellett számos vizsgálatban igazolódott az is, hogy szívelégtelenségben a jobb kamra funkciózavar jelenléte rossz prognosztikai faktor (85,86). Azonban csak néhány vizsgálat foglalkozott a jobb kamra diszfunkció szerepével CRT beültetésen átesett betegekben (88,89). A jobb kamra komplex alakja és volumen terheléstől függő volta miatt a jobb kamrai geometria és funkció adekvát, kvantitatív mérése sztandard transztorakális echokardiográfia segítségével sokszor nehézségeket okoz. Ennek eredményeképpen a szív MR vizsgálat vált a jobb kamra funkció meghatározásának "arany sztandard" módszerévé (92).

Konvencionális 2D echokardiográfia - mint széles körben alkalmazott és könnyen hozzáférhető képalkotó módszer - használata a jobb kamra funkció meghatározására jelenleg is kihívást jelent, azonban TAPSE mérése napjainkban is elfogadott a jobb kamra longitudinális funkciójának kvantifikálására (128). Egy 848 CRT implantáción átesett beteget magában foglaló retrospektív analízisben 44 hónapos medián utánkövetési idő során a 14 mm-nél alacsonyabb TAPSE érték az ösztmortalitás független prediktorának adódott (88). Ehhez hasonlóan a Cardiac Resynchronisation - Heart Failure (CARE-HF) multicentrikus, prospektív, randomizált klinikai vizsgálatban 688 beteg esetében vizsgálták a jobb kamra funkciót TAPSE segítségével. Ezen betegcsoportból 345 beteg randomizálódott CRT, míg 343 beteg optimális gyógyszeres terápia ágra. A CRT-s betegcsoportban alacsonyabb TAPSE magasabb mortalitással járt együtt (100). Jelen vizsgálatunkban is hasonló eredményekre jutottunk, a CRT beültetés előtti TAPSE érték megőrizte független prediktív szerepét a 24 hónapos halálozás előrejelzésében. Másrésztől, a TAPSE a komplex jobb kamra funkciójának csak egy aspektusát, a longitudinális funkciót reprezentálja, emellett rendkívül érzékeny a töltőnyomásra és a szív egyéb irányú mozgásaira is. Ezen megállapítások szerepelhetnek annak háttérében, hogy a 6 hónapos utánkövetés során a TAPSE tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a CRT beültetés előtti állapothoz

képest, annak ellenére, hogy az érzékeny strain paraméterekben szignifikáns javulást tapasztaltunk, emellett alkalmasak voltak a korai mortalitás előrejelzésére is.

A TAPSE használatának fentebb leírt limitációi miatt, a jobb kamra funkciót jellemző egyéb paraméterek is bevezetésre kerültek. Példaként egy kisebb, 77 CRT implantáción átesett beteget magában foglaló vizsgálatban meghatározták a jobb kamrai miokardium teljesítmény indexet (RV MPI, számítása: izovolumetriás kontrakciós idő és relaxációs idő hányadosa szorozva az ejekciós idővel). Alacsonyabb értéke esetén a halálozás és a szívtranszplantáció előfordulása gyakoribb volt (129). Ehhez hasonlóan, Vizzardi és munkacsoportja 93 CRT beültetésen átesett, klinikailag mérsékelt tüneteket mutató szívelégtelen betegben vizsgálta az RV MPI szerepét, utánkövetésüket öt évig folytatta. Vizsgálatában az RV MPI prediktív szerepe igazolódott az összmortalitásra és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció előfordulására (128). Egy másik, több korábbi analízisben is használt jobb kamra funkciót leíró paraméter az RVFAC, melynek prognosztikus szerepét szintén megvizsgálták. Cameli és munkacsoportja 41 szívtranszplantációra váró betegben az RVFAC kimenetelt előrejelző, független prediktív szerepét írta le (122). Továbbá, a MADIT-CRT vizsgálat egy retrospektív szub-analízisében leírásra került, hogy CRT beültetés után az RVFAC értékének minden 5%-os javulása 22%-al csökkent a halálozást és a szívelégtelenség események előfordulását. Azokban a betegekben volt legalacsonyabb a mortalitás, akik 12 hónapos utánkövetés során mérve a legjobb RVFAC értékkel rendelkeztek (95). Saját vizsgálatunkban, azon betegekben, akik 24 hónapos utánkövetés során elhunytak, szintén alacsonyabb kiindulási RVFAC értékeket találtunk. A TAPSE esetében, hasonlóan a fentebb leírt problémához, vizsgálatunkban a CRT kezelés nem befolyásolta szignifikánsan az RVFAC értékét a 6 hónapos utánkövetés során, emellett a korai mortalitás predikciójában sem bizonyult kellően szenzitív paraméternek.

Mindazonáltal, egy nem Doppler alapú, kétdimenziós, új echokardiográfias technológia, a speckle tracking képalkotás vonult be nemrég a klinikai gyakorlatba. Mivel a jobb kamrai miokardium nagyrészt hosszanti izomrostokból áll - melyek a jobb kamrai ejekció során a longitudinális rövidülésért felelősek - a jobb kamrai GLS egy ígéretes non-invazív paraméter lehet a jobb kamra funkció megbecslésére. Ennek megfelelően, Cameli és munkacsoportja korábban már említett, 41 súlyos szívelégtelen beteget magában foglaló vizsgálatában az RVGLS a kimenetel független prediktorának

adódott (122). Továbbá, egy nemrég megjelent publikációban, 120 CRT beültetésen átesett beteg 5 éves utánkövetése során a jobb kamra funkciót a TAPSE, az RVFAC, az RVGLS és az RVFWS segítségével határozták meg és arra az eredményre jutottak, hogy a 17%-nál kisebb RVFWS magas szenzitivitással és specificitással jelezte előre az 5 éves halálozást (89). Saját analízisünben a CRT beültetés előtti RVGLS érték jobb kamra diszfunkciót jellemző optimális vágópontjaként a 10,04% értéket határoztuk meg, így láthatóvá vált, hogy azon betegek is profitálhatnak CRT beültetésből, akik enyhén csökkent jobb kamra funkcióval rendelkeznek. Emellett elsőként mutattuk ki azt is, hogy a CRT implantációt megelőzően meghatározott jobb kamra funkciónak prognosztikus szerepe van a rövid távú, beültetést követő 6 hónapon belül bekövetkező halálozásra is. Így azon betegek, akik súlyosan csökkent jobb kamra funkcióval rendelkeznek, nem feltétlenül profitálnak a CRT beültetésből. Továbbá arra a következtetésre jutottunk, hogy speckle tracking képalkotás segítségével pontosabban és részletesebben karakterizálható a jobb kamra diszfunkció, összehasonlítva a konvencionális módszerekkel. Fentiek miatt fontos lenne azon betegek azonosítása, akiknél implantációt megelőzően jobb kamra funkciózavar van jelen a legjobb és a legérzékenyebb módszer, a speckle tracking echokardiográfia segítségével, mivel amellett, hogy magasabb halálozási rizikóval rendelkeznek, szükségtelen műtéti kockázatnak is ki vannak téve. Másrészt, a CRT implantáció céltalanul növeli meg az egészségügyi ellátás költségét. Fontos kiemelni, hogy ezen jelentősen csökkent jobb kamra funkcióval rendelkező betegek igen fragilisek, ezért esetükben az általános klinikai rutinnál gyakoribb betegvizitek, szorosabb obszerváció és az egyéb terápiás lehetőségek, így a műszív beültetés, vagy amennyiben arra lehetőség van, a szívtranszplantáció egyénre szabott mérlegelése szükséges. Így javítható lenne ezen súlyosan beteg betegcsoport életkilátása, a rendelkezésre álló anyagi erőforrások megfelelő allokációja mellett.

7.2. Az életminőség felmérésének prediktív szerepe krónikus szisztolés szívelégtelenségben

A kardiális reszinkronizációs kezelés kiváló terápiás lehetőség szívelégtelenségben, amennyiben a betegnek erre indikációja van, nemcsak a funkcionális státuszt és a kimenetelt javítja, de jelentősen jobb életminőséget is biztosít a betegek számára. Számos szívelégtelenség specifikus és nem specifikus kérdőívet fejlesztettek ki a betegek funkcionális és mentális státuszának felmérésére. Azonban használatuk nem került be a rutin klinikai gyakorlatba, mert az életminőséget általánosságban kevésbé objektív markernek tartják.

Számos korábbi leíró vizsgálat került publikációra, mely CRT beültetésen átesett betegekben vizsgálta az életminőséget és annak változását (106,130-132). A legtöbb vizsgálatban szívelégtelenség specifikus kérdőíveket használtak különböző klinikai stádiumú szívelégtelen populációkban, akik CRT indikációval rendelkeztek. Turley és munkacsoportja metaanalízisében megvizsgálta a CRT hatását a túlélésre és az életminőségre. Összesen 356 korábbi publikáció közül 9 közleményt, 4 randomizált, kontrollált vizsgálat eredményét (COMPANION, MUSTIC, CARE-HF és MIRACLE) és 5 korábbi metaanalízist vettek be vizsgálatukba. Minden számbavett vizsgálatban a CRT kezelés javította az életminőséget (133). Egy további vizsgálatban, melyet Becker és munkatársai végeztek el, 105 súlyos szívelégtelen, CRT beültetésen átesett beteg túlélését és életminőségét hasonlították össze 112 szívtranszplantáción átesett beteg ezen paramétereivel egy specifikus kérdőív segítségével (Medical Outcome Short Form 36 - SF-36), mely alapján nem találtak különbséget az egészséggel kapcsolatos életminőség tekintetében szívtranszplantáció, illetve CRT beültetés után. Arra a következtetésre jutottak, hogy előrehaladott szívelégtelenségben a modern beteg menedzsment és az optimális kezelés, melyhez megfelelő indikáció esetén a CRT beültetés is tartozik, elmossa a különbséget a szívtranszplantáció és a szívelégtelenség konzervatív kezelése között (134). Kicsit specifikusabb betegcsoportként idős, CRT indikációval rendelkező betegekben is megvizsgálták az egészséggel összefüggő életminőség szerepét. Ehhez egy szívelégtelenség specifikus kérdőív került felhasználásra CRT beültetés előtt, illetve 3 hónappal utána. Az utánkövetés során az életminőség szignifikánsan javult, azonban kimutatható volt a fiatalabb életkor

összefüggése az életminőség javulásával (135). Azon vizsgálatok száma, amelyekben előrehaladott szívelégtelenségben vizsgálták az életminőség és változásának prediktív szerepét a kimenetelre, igen alacsony. Ezért kutatásunknak jelentős klinikai szerepe van, mivel kimutattuk, hogy CRT beültetés előtti életminőségnek, illetve változásának az utánkövetés során prediktív szerepe van, nemcsak a kimenetel, de a CRT kezelésre adott válasz szempontjából is, így kiegészítő markerként a CRT-ből származó klinikai haszon felmérésére lehet alkalmas.

Már korábban kimutatásra került, hogy az EQ-5D kérdőív használható szívelégtelenségben is, az általános egészséggel összefüggő életminőség felmérésére. Calvert és munkacsoportja a CARE-HF vizsgálat egy életminőséget felmérő alvizsgálatát publikálta, ahol az EQ-5D-t egy szívelégtelenség specifikus kérdőívvel (Minnesota Living With Heart Failure - MLWH) validálta. (75) Vizsgálatukban az EQ-5D kérdőív elfogadható és hatékony eszköznek mutatkozott az életminőség felmérésére. Ugyanezen multicentrikus klinikai vizsgálat egy másik alvizsgálatában Cleland és munkatársai megvizsgálták a CRT kezelés hatását a hosszú távú életminőségre, melyet beültetés előtt, majd 3, 18 hónapos utánkövetés során és a vizsgálat befejezésekor mértek fel EQ-5D kérdőív segítségével. Az öt dimenzió és három szint alapján a betegeket 243 (3⁵) és két addicionális (eszméletlen, halott) egészségi státuszba klasszifikálták. Majd ezeket a státuszokat egy EQ-5D pontértékké számították át, mely -0.594 és 1.0 közé esett, referenciaként a brit egyesült királysági egészséges populációt használtak. Beültetés előtt csökkent EQ-5D pontértéket találtak, mely a 18 hónapos kontroll vizsgálat során jelentős javulást mutatott a CRT implantáción átesett betegekben, főként funkcionális kapacitásuk javulása eredményeképp.

Annak ellenére, hogy korábban számos leíró közlemény született a CRT beültetésen átesett betegek életminőségéről, igen kevés adat áll rendelkezésre az életminőség prediktív szerepéről ebben a betegcsoportban. Lenarczyk és munkacsoportja nemrég megjelent közleményében vizsgálta az életminőség szerepét a kimenetelre és a válaszkészségre CRT-s betegekben. A Triple-Site Versus Standard Cardiac Resynchronization Therapy Trial (TRUST-CRT) klinikai vizsgálat beteganyagát használta, ahonnan alvizsgálatába 97 beteget választott be. (108) A betegek szívelégtelenség specifikus MLWHF kérdőívet töltötték ki az implantáció előtt, majd azt követően 6 hónappal. Primer végpontként a major adverz kardiovaszkuláris

eseményeket (halálozás, szívelégtelenség miatti hospitalizáció, szívtranszplantáció) határozták meg, az utánkövetés 2,5 évig tartott. A betegek klinikai válaszkészsége összefüggésben volt az életminőség javulásával, azonban a reverz remodelling tekintetében hasonló összefüggést nem találtak. Azon betegekben, akiknél az utánkövetés során nem volt megfigyelhető javulás az életminőségben, szignifikánsan gyakoribb volt a major kardiovaszkuláris események előfordulása (61% és 32%) és a halálozás (44% és 18%) az utánkövetés során. Továbbá az életminőség javulásának elmaradása 2,7-szeresére növelte a jövőbeni major adverz események és 3,2-szeresére a halálozás előfordulását ezen betegcsoportban. Saját vizsgálatunkban hasonló eredményekre jutottunk, azonban egy egyszerű, általános kérdőív, az EQ-5D használatával, egy az előzőnél nagyobb méretű és tradicionális CRT beültetésen átesett betegcsoportban. A TRUST-CRT vizsgálatba bevont betegek esetén két bal kamrai elektróda került beültetésre, mely által egyidejűleg három helyről történt a bal kamra ingerlésre, ezért eredményeiket nem lehet extrapolálni a hagyományos CRT implantáción átesett betegcsoportra. Vizsgálatunk másik erőssége az előzőekben leírt vizsgálathoz képest, hogy betegeink hosszú-távú, 5 éves utánkövetésére volt lehetőségünk.

A MADIT-CRT klinikai vizsgálat hosszú távú utánkövetésének jelen alvizsgálatában kimutattuk, hogy enyhe tünetekkel rendelkező és tünetmentes szívelégtelen, CRT indikációval rendelkező betegekben az életminőségnek az összmortalitás, halálozás és szívelégtelenség események kombinált végpont, továbbá szívelégtelenség események előfordulásának előrejelzésében prediktív szerepe van. Fontos kiemelni, hogy nemcsak a szívelégtelenség specifikus KCCQ, de a széles körben alkalmazott EQ-5D általános életminőség kérdőív elemei is prediktívek voltak a hosszú távú kimenetelre. Azon betegek, akik az EQ-5D kérdőívben mozgékonyág problémát jeleztek, továbbá a KCCQ kérdőív eredménye alapján meghatározott klinikai összesített pontérték és a fizikai limitációs pontérték alacsonyabb volt, magasabb mortalitással rendelkeztek, továbbá a szívelégtelenség események száma és a halálozás/szívelégtelenség kombinált végpont előfordulása is szignifikánsan magasabb volt. Emellett, az EQ-5D kérdőív mind az öt kérdése tekintetében jelzett probléma független prediktornak adódott az összmortalitásra, míg a VAS skálán jelzett általános egészségi állapot minden 10%-os emelkedése az összmortalitás rizikóját 8%-al

csökkentette. Mindemellett, amennyiben az EQ-5D kérdőívben az implantációt megelőzően mozgékonyág problémát nem jelzett a beteg, szignifikánsan nagyobb mértékű reverz remodelling volt megfigyelhető a 12 hónapos utánkövetés során. Azonban a KCCQ kérdőív tekintetében a fizikai limitációs pontérték tercilisei alapján hasonló összefüggést nem tudtunk kimutatni, mely felvetheti a két kérdőív szerepének különbözőségét e tekintetben.

Ahogy már korábban kifejtésre került, számos korábbi, leíró jellegű vizsgálat született az életminőség és változásának felmérésére CRT indikációval rendelkező, tünetes szívelégtelenségben szenvedő betegekben, a legtöbb esetben szívelégtelenség specifikus kérdőívek használatával. Célzottan azon betegcsoportban, akik enyhe tünetekkel, vagy tünetmentes szívelégtelenséggel rendelkeznek, ezen vizsgálatok száma is igen alacsony. Továbbá, ezen betegek körében még nem született vizsgálat arra vonatkozóan, hogy az életminőségnek van-e prognosztikus szerepe a kimentelre. Veazie és munkacsoportja a MADIT-CRT vizsgálat egy korábbi alvizsgálatában csak a CRT-D beültetésen átesett, BTSZB EKG morfológiával rendelkező betegekben tudta kimutatni az életminőség javulását 12 hónapos utánkövetés során, összehasonlítva az ICD beültetésen átesett betegekkel (7,107). Azonban az életminőség javulása nem volt szignifikáns a teljes CRT-D betegcsoportban, melynek oka lehet az általánosságban jobb fizikális státusz a beületést megelőzően. A MADIT-CRT vizsgálat egy másik, költség-hatékonysági alvizsgálatában a CRT-D és ICD beültetés négy éves költség-hatékonyságát hasonlították össze, melynek egyik eleme az életminőség és változásának meghatározása volt. Implantációt megelőzően mindkét csoportban hasonló volt a KCCQ kérdőív által meghatározott életminőség, mely az utánkövetés során mindkét csoportban javult, azonban a CRT-D beültetésen átesett betegekben kimutatható javulás nagyobb mértékű volt az ICD csoporténál (136).

Ezen, enyhe szívelégtelenség tünetekkel rendelkező betegcsoportban sem született még vizsgálat arra vonatkozóan, hogy az életminőségnek van-e prognosztikus szerepe a kimentelre. Fentieket tekintve saját vizsgálatunk jelentős klinikai relevanciával rendelkezik, melynek indokait az alábbiakban foglalnám össze. Először is, ez a vizsgálat nagy számú beteganyagon készült, amely betegek egy multicentrikus, prospektív, randomizált klinikai vizsgálatba kerültek bevonásra. Tudomásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, mely az életminőség prediktív szerepét tudta kimutatni nagy

volumenű, NYHA I-II funkcionális stádiumú szívelégtelenséggel rendelkező betegcsoportban. Másodszor kimutattuk, hogy a beültetés előtt meghatározott életminőség hasonlóan prediktív a kimenetelre mind CRT-D, mind pedig ICD beültetésén átesett betegekben. Ez a prediktív szerep független volt a CRT kezeléstől és a BTSZB EKG morfológiától, mivel multivariáns Cox modelljeinket illesztettük mindkét fenti paraméterre (84). Így jelenleg közölt eredményeink általános érvényűek lehetnek nem csak a CRT indikációval rendelkező, de a teljes enyhe tüneteket mutató, vagy tünetmentes szívelégtelen betegcsoportra nézve is. Harmadszor, szignifikánsan nagyobb mértékű reverz remodellinget észleltünk azon betegcsoportban, akik beültetés előtt nem számoltak be mozgékonyág problémáról, habár a KCCQ kérdőív alapján számított fizikai limitációs pontérték tercilisei szerint nem volt különbség a reverz remodelling mértékében. Ezt magyarázhatja, hogy az EQ-5D kérdőív a betegek státuszát sokkal általánosabban írja le, mint a szívelégtelenség specifikus KCCQ kérdőív. Összességében eredményeink arra világítanak rá, hogy még enyhe szívelégtelenséggel és CRT-D indikációval rendelkező betegek körében is azok, akik az életminőség és az általános állapot tekintetében a legenyhébb paraméterekkel rendelkeznek profitálnak leginkább mind a reverz remodelling, mind pedig a kimenetel tekintetében. (83,137)

7.3. Limitációk

A Klinikánkon végzett utánkötéses, prospektív vizsgálatunk alvizsgálatai során felmerülő limitációk az alábbiak voltak. Tekintettel arra, hogy egy centrumos vizsgálatról van szó, a bevont betegszám viszonylag alacsony volt. A jobb kamra funkció speckle tracking strain analízise kapcsán szükséges megemlíteni, hogy ez a vizsgálat nagyban függ a képfelbontástól és a képváltás frekvenciájától (frame rate). Továbbá, az endokardium megjelölését manuálisan végeztük, mely szintén hiba lehetőségét hordozza magában. Mivel a jobb kamrai miokardium strain analíziséhez vizsgálatunk végzésekor dediktált szoftver még nem állt rendelkezésre, egy a bal kamra strain vizsgálatához kifejlesztett szoftvert alkalmaztunk. Emellett a jobb kamrai strain analízishez csúcsi négy üregi felvételeket használtunk, mivel ez volt az egyetlen olyan nézet, ahonnan a jobb kamra longitudinális deformációjáról információt nyerhettünk. Echokardiográfiás protokollunk nem tartalmazta 3 dimenziós felvételek készítését, így a jobb kamrai volumenekről és ejekciós frakcióról nem állt rendelkezésünkre információ.

Az életminőség szerepét meghatározó vizsgálataink során is felmerült néhány limitáló faktor szerepe. Mivel az EQ-5D és a KCCQ a beteg által saját kezűleg kitöltött kérdőívek, a beteg maga dönti el, hogy ezek elemei kapcsán valóban észlel-e problémát és ez a probléma milyen mértékű. Ezért annak meghatározása, hogy egy beteg egy adott problémát mikor érzel enyhének, vagy súlyosnak nem lehetséges teljes pontossággal. A MADIT-CRT-s beteganyagban végzett alvizsgálatunk limitációja továbbá, hogy a hosszú távú utánkötés során nem került megkülönböztetésre az összmortalitás és kardiovaszkuláris mortalitás.

8. Következtetések

1. A kardiális reszinkronizációs kezelésben részesülő betegekben a jobb kamra funkció meghatározása és prediktív szerepének vizsgálata során az alábbi következtetésekre jutottunk:
 - 1.1. Kardiális reszinkronizációs terápia hatására már 6 hónappal az implantációt követően javul az RVGLS és az RVFWS által meghatározott jobb kamra funkció.
 - 1.2. A CRT beültetés előtt mért RVGLS által jelzett csökkent jobb kamra funkció mind a rövid távú, 6 hónapon belüli, mind pedig a 24 hónapos halálozás erős és független prediktora.
 - 1.3. A CRT beültetést megelőzően mért, ROC analízis során vágópontként meghatározott 10,04% alatti RVGLS érték a 24 hónapos halálozás rizikóját ötszörösére emeli.

2. Közepes és jelentős tünetekkel (NYHA II-IVa) és CRT indikációval rendelkező szisztolés szívelégtelen betegekben az életminőség felmérése során az alábbi eredményeink születtek:
 - 2.1. CRT beültetés előtt az EQ-5D kérdőív elemei közül a mozgékonyaság problémák és szorongás jelenléte a hosszú távú össz mortalityás prediktorai.
 - 2.2. Továbbá azon betegekben, akiknél a 6 hónapos utánkövetés során nem volt észlelhető javulás a mozgékonyaság és önellátás terén, illetve nem jeleztek javuló általános állapotot a vizuális analóg skálán, rosszabb hosszú távú kimenetellel számolhattunk.
 - 2.3. Emellett az implantációt megelőzően jelen lévő mozgékonyaság probléma alacsonyabb klinikai válaszkészséggel, az önellátás problémák jelenléte kevesebb reverz remodellinggel járt együtt a 6 hónapos utánkövetés során.

3. Enyhe tünetekkel járó, vagy tünetmentes szisztolés szívelégtelenségben (NYHA I-II) szenvedő, a MADIT-CRT klinikai vizsgálatban résztvevő betegekben a

bevonáskor meghatározott életminőség prediktív szerepének felmérése során az alábbi megállapításokat tettük:

- 3.1. Az általános EQ-5D és a szívelégtelenség specifikus KCCQ kérdőívek elemei prediktívnek bizonyultak a hosszú távú összmortalitásra, a szívelégtelenség események és összmortalitás kombinációjából képzett végpontra és a szívelégtelenség eseményekre önmagukban, mely független volt CRT kezeléstől és BTSZB jelenlététől.
- 3.2. Továbbá, azon betegekben, akiknél mozgékonyág probléma volt jelen kisebb volt az LVESV százalékos változása alapján meghatározott reverz remodelling mértéke a 12 hónapos utánkövetés során.

9. Összefoglalás

Vizsgálatainkat krónikus szisztolés szívelégtelen betegekben végeztük, akik CRT indikációval rendelkeztek. Feltételeztük, hogy a jobb kamra funkcióinak, továbbá az életminőségnek prognosztikus szerepe van ebben a betegcsoportban. Kutatásunkat egyrészt a Városmajori Szív és Érgyógyászati Klinikán létrehozott prospektív, utánkötéses vizsgálatban résztvevő betegek körében, másrészt a randomizált, multicentrikus MADIT-CRT klinikai vizsgálat nagyszámú betegpopulációján végeztük.

Prospektív utánkötéses vizsgálatunkba 141 beteget vontunk be. A jobb kamra funkció meghatározását célzó alvizsgálatunkban 93 beteg vett részt. A CRT beültetés előtt mért RVGLS által jelzett jobb kamra diszfunkció mind a 6 hónapon belüli, mind pedig a közép távú kimenetel független prediktorának adódott. Ezen betegcsoportban az RVGLS meghatározásának klinikai relevanciája lehet a legfragilisabb betegek kiszűrésére, akik esetén más, vagy agresszívebb terápiás módszerek alkalmazása megfontolandó az igen rossz prognózis javítása érdekében.

Az életminőség szerepét célzó alvizsgálatunkba 130 beteget vontunk be. Az általános életminőséget felmérő EQ-5D kérdőív elemei közül a CRT beültetés előtt jelzett mozgékonyág problémák és szorongás a hosszú távú ösztörtalítás prediktorai. Továbbá amennyiben 6 hónapos utánkötés során nem volt észlelhető javulás a mozgékonyág és önellátás terén, továbbá a VAS skálán, rosszabb hosszú távú kimenetellel számolhattunk. Emellett az implantációt megelőzően jelen lévő mozgékonyág probléma alacsonyabb klinikai válaszkésztséggel, az önellátás probléma jelenléte kevesebb reverz remodelinél járt együtt.

Következő lépésben felmértük az életminőség prediktív szerepét általánosságban krónikus szisztolés szívelégtelenségben a MADIT-CRT klinikai vizsgálat 1791 fős teljes betegcsoportjában. A betegek bevonásakor kitöltött általános EQ-5D és szívelégtelenség specifikus KCCQ életminőség kérdőívek elemei prediktívnek bizonyultak a hosszú távú ösztörtalításra és a szívelégtelenség eseményekre, CRT kezeléstől és BTSZB jelenlététől függetlenül. Fentiek alapján, tekintve erős prognosztikus szerepüket, az életminőség kérdőívek rutin klinikumban történő alkalmazására szükség lenne nemcsak CRT indikációval rendelkező, de a teljes szívelégtelenség betegpopuláció esetén.

10. Summary

We investigated chronic systolic heart failure patients who underwent CRT implantation. We hypothesized, that right ventricular function and assessment of quality of life have prognostic significance in this population. First part of our studies were performed on patients enrolled to the single centre, prospective follow-up study at our Department, the second part of our investigation was made on the large patient population enrolled to the MADIT-CRT multicentre, prospective, randomised trial.

In our prospective, single-centre study 141 patients were enrolled. We performed a sub-investigation to evaluate right ventricular function including 93 patients. Right ventricular dysfunction characterised by RVGLS remained independent predictor of mortality both at 6 months and at 24 months. However, conventional RV parameters had only moderate prognostic value. Our study suggests that RV speckle tracking imaging would be a better option to characterize RV dysfunction to identify the most fragile patients, who need more effective therapies to reduce the very high risk of worse prognosis.

In our sub-study we aimed to investigate the prognostic value of quality of life, where we enrolled 130 patients. From the elements of the general EQ-5D health questionnaire baseline self-care difficulties, or more anxiety predicted worse long-term survival. At 6 months lack of problems with mobility, self-care, or $\geq 10\%$ visual analogue scale improvement anticipated better survival at 5-years. Furthermore, baseline issues with mobility were associated with lower clinical response and lack of reverse remodelling correlated with self-care issues at baseline.

Based on our previous results we aimed to investigate the prognostic value of quality of life in a general systolic heart failure patient population of 1791 patients enrolled in the MADIT-CRT trial. Parameters of quality of life assessment using general EQ-5D and heart failure specific KCCQ questionnaires were predictive of long-term outcomes of all-cause mortality or HF events, irrespective of CRT treatment and the presence of baseline LBBB. These sub-analyses suggest, that these simple but useful quality of life questionnaires could be integrated in the everyday clinical practice applied in all HF patients as an additional marker of outcomes.

11. Irodalomjegyzék

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. (2016) 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*, 37: 2129-2200.
2. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. (2003) Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*, 108: 977-982.
3. Investigators S, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN. (1992) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*, 327: 685-691.
4. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Shah SJ, Ahmed A, Bonow RO, Cleland JG, Cody RJ, Chioncel O, Collins SP, Dunnmon P, Filippatos G, Lefkowitz MP, Marti CN, McMurray JJ, Misselwitz F, Nodari S, O'Connor C, Pfeffer MA, Pieske B, Pitt B, Rosano G, Sabbah HN, Senni M, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Georgiopoulou VV, Gheorghiade M. (2014) Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail*, 2: 97-112.
5. Mosterd A, Hoes AW. (2007) Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93: 1137-1146.
6. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. (2003) Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*, 289: 194-202.

7. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. (2004) Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*, 25: 1614-1619.
8. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. (1993) The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*, 22: 6a-13a.
9. Zile MR, Brutsaert DL. (2002) New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*, 105: 1387-1393.
10. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Roger VL, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J. (2010) Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 121: e46-e215.
11. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. (2002) Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 106: 3068-3072.
12. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. (2001) Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*, 161: 996-1002.
13. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. (2000) Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 342: 1077-1084.
14. Temesvári A, Keltai M, Szili-Török T. Szívelégtelenség. In: Czuriga I, ed. *Kardiológia*. Budapest: Melania Kft; 2007, p 131-145.

15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. (2017) 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*, 70: 776-803.
16. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. (2006) Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*, 367: 356-367.
17. Reiss K, Capasso JM, Huang HE, Meggs LG, Li P, Anversa P. (1993) ANG II receptors, c-myc, and c-jun in myocytes after myocardial infarction and ventricular failure. *Am J Physiol*, 264: H760-769.
18. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. (1991) Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res*, 69: 1185-1195.
19. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, Quaini E, Di Loreto C, Beltrami CA, Krajewski S, Reed JC, Anversa P. (1997) Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med*, 336: 1131-1141.
20. Sadoshima J, Izumo S. (1993) Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res*, 73: 413-423.
21. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. (2014) The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci*, 71: 549-574.
22. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Roffi M, Alfieri O, Agewall S, Ahlsson A, Barbato E, Bueno H, Collet JP, Coman IM, Czerny M, Delgado V, Fitzsimons D, Folliguet T, Gaemperli O, Habib G, Harringer W, Haude M, Hindricks G, Katus HA, Knuuti J, Kolh P, Leclercq C, McDonagh TA, Piepoli MF, Pierard LA,

Ponikowski P, Rosano GMC, Ruschitzka F, Shlyakhto E, Simpson IA, Sousa-Uva M, Stepinska J, Tarantini G, Tchetché D, Aboyans V. (2017) Corrigendum to '2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease' [Eur J Cardiothorac Surg 2017;52:616-664]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 52: 832.

23. Hata H, Fujita T, Shimahara Y, Sato S, Yanase M, Seguchi O, Sato T, Nakatani T, Kobayashi J. (2015) Early and mid-term outcomes of left ventricular assist device implantation and future prospects. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 63: 557-564.

24. Grimm JC, Sciortino CM, Magruder JT, Dungan SP, Valero V, 3rd, Sharma K, Tedford RJ, Russell SD, Whitman GJ, Silvestry SC, Shah AS. (2016) Outcomes in Patients Bridged With Univentricular and Biventricular Devices in the Modern Era of Heart Transplantation. *Ann Thorac Surg*, 102: 102-108.

25. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB. (2006) Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 27: 65-75.

26. Rich MW, McSherry F, Williford WO, Yusuf S, Digitalis Investigation G. (2001) Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG study. *J Am Coll Cardiol*, 38: 806-813.

27. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snavely DB, Chang PI. (1997) Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*, 349: 747-752.

28. Anantharam B, Janardhanan R, Hayat S, Senior R. (2013) Ischaemic burden determined by myocardial contrast echocardiography predicts mortality in patients with new-onset shortness of breath, suspected heart failure and no previous coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 168: 1670-1671.

29. Ristow B, Ali S, Na B, Turakhia MP, Whooley MA, Schiller NB. (2010) Predicting heart failure hospitalization and mortality by quantitative echocardiography:

is body surface area the indexing method of choice? The Heart and Soul Study. *J Am Soc Echocardiogr*, 23: 406-413.

30. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, Haffner S, Katz R, Lindenfeld J, Lowes BD, Martin W, McGrew F, Bristow MR, Investigators B. (2003) The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol*, 42: 914-922.

31. Schmid FA, Schlager O, Keller P, Seifert B, Huang R, Frohlich GM, Luscher TF, Ruschitzka F, Enseleit F. (2017) Prognostic value of long-term blood pressure changes in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 19: 837-842.

32. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. (2016) Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*, 12: 610-623.

33. Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, Adams KF, Khan SS, Rosenberg YD, Yancy CW, Young JB, Goldman S, Peberdy MA, Lindenfeld J. (2003) Gender differences in advanced heart failure: insights from the BEST study. *J Am Coll Cardiol*, 42: 2128-2134.

34. Arshad A, Moss AJ, Foster E, Padeletti L, Barsheshet A, Goldenberg I, Greenberg H, Hall WJ, McNitt S, Zareba W, Solomon S, Steinberg JS, Committee M-CE. (2011) Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. *J Am Coll Cardiol*, 57: 813-820.

35. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN, Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart F. (2002) QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*, 143: 1085-1091.

36. Tabrizi F, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L, Stenestrand U. (2007) Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. *Eur Heart J*, 28: 2449-2455.

37. Ford I, Robertson M, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Tavazzi L, Swedberg K, Investigators S. (2015) Top ten risk factors for morbidity and mortality in patients with chronic systolic heart failure and elevated heart rate: The SHIFT Risk Model. *Int J Cardiol*, 184: 163-169.
38. Barlera S, Tavazzi L, Franzosi MG, Marchioli R, Raimondi E, Masson S, Urso R, Lucci D, Nicolosi GL, Maggioni AP, Tognoni G, Investigators G-H. (2013) Predictors of mortality in 6975 patients with chronic heart failure in the Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico-Heart Failure trial: proposal for a nomogram. *Circ Heart Fail*, 6: 31-39.
39. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. (2014) Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*, 2: 429-436.
40. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, Woodward M, Patel A, McMurray J, MacMahon S. (2014) Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail*, 2: 440-446.
41. Temesvári A, Keltai M, Szili-Török T. *Electrocardiographia*. In: Szili-Török T, ed. *Kardiológia*. Budapest: Melania Kft.; 2007, p 41-53.
42. Kumar V, Venkataraman R, Aljaroudi W, Osorio J, Heo J, Iskandrian AE, Hage FG. (2013) Implications of left bundle branch block in patient treatment. *Am J Cardiol*, 111: 291-300.
43. Francia P, Balla C, Paneni F, Volpe M. (2007) Left bundle-branch block--pathophysiology, prognosis, and clinical management. *Clin Cardiol*, 30: 110-115.
44. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. (1989) Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*, 79: 845-853.
45. Sweeney MO, Prinzen FW. (2006) A new paradigm for physiologic ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*, 47: 282-288.

46. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Guidelines ESCCfP, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrland S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. (2013) 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*, 34: 2281-2329.
47. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Mundler O, Daubert JC, Mugica J. (1994) Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 17: 1974-1979.
48. Bakker PF, Meijburg HW, de Vries JW, Mower MM, Thomas AC, Hull ML, Robles De Medina EO, Bredee JJ. (2000) Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol*, 4: 395-404.
49. Abraham WT, Smith SA. (2013) Devices in the management of advanced, chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 10: 98-110.
50. Szilagyi S, Merkely B, Roka A, Zima E, Fulop G, Kuttyifa V, Szucs G, Becker D, Apor A, Geller L. (2007) Stabilization of the coronary sinus electrode position with coronary stent implantation to prevent and treat dislocation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18: 303-307.

51. Kutiyifa V, Merkely B, Szilagyi S, Zima E, Roka A, Kiraly A, Osztheimer I, Molnar L, Szeplaki G, Geller L. (2012) Usefulness of electroanatomical mapping during transseptal endocardial left ventricular lead implantation. *Europace*, 14: 599-604.
52. Jais P, Douard H, Shah DC, Barold S, Barat JL, Clementy J. (1998) Endocardial biventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*, 21: 2128-2131.
53. Ozcan EE, Ozturk A, Ozel E, Senarslan O, Merkely B, Geller L. (2018) The impact of the left ventricular pacing polarity and localization during cardiac resynchronization therapy on depolarization and repolarization parameters. *Anatol J Cardiol*.
54. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. (2013) An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*, 34: 3547-3556.
55. Goldenberg I, Kutiyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. (2014) Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*, 370: 1694-1701.
56. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. (2016) [2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]. *Kardiol Pol*, 74: 1037-1147.
57. European Heart Rhythm A, European Society of C, Heart Rhythm S, Heart Failure Society of A, American Society of E, American Heart A, European Association of E, Heart Failure A, Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, Berger RD, Beshai JF, Breithard O, Brignole M, Cleland J, Delurgio DB, Dickstein K, Exner DV, Gold M, Grimm RA, Hayes DL, Israel C, Leclercq C, Linde C, Lindenfeld J, Merkely

B, Mont L, Murgatroyd F, Prinzen F, Saba SF, Shinbane JS, Singh J, Tang AS, Vardas PE, Wilkoff BL, Zamorano JL. (2012) 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Heart Rhythm*, 9: 1524-1576.

58. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, Suever JD, Gerritse B, Merlino JD, Fyfe DA, Leon AR, Oshinski JN. (2010) Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 121: 1985-1991.

59. Aiba T, Tomaselli GF. (2010) Electrical remodeling in the failing heart. *Curr Opin Cardiol*, 25: 29-36.

60. Cleland JG, Mareev Y, Linde C. (2015) Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J*, 36: 1948-1951.

61. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, Pina IL, Strauss DG. (2014) Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med*, 174: 1340-1348.

62. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. (2015) Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart*, 101: 1800-1806.

63. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Echo CRTSG. (2013) Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*, 369: 1395-1405.

64. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA, Group PS. (2005) Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16: 1160-1165.

65. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. (2012) Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*, 14: 1490-1497.

66. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. (2002) Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 23: 1780-1787.
67. Barold SS, Herweg B. (2015) Cardiac Resynchronization in Patients with Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*, 8: 1383.
68. Ukkonen H, Beanlands RS, Burwash IG, de Kemp RA, Nahmias C, Fallen E, Hill MR, Tang AS. (2003) Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation*, 107: 28-31.
69. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, Ritter P, Mabo P, Gras D, Pavin D, Lazarus A, Daubert JC. (1998) Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 32: 1825-1831.
70. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. (2003) Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 42: 1454-1459.
71. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, Pochet T, Salo R, Kramer A, Spinelli J. (2001) Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol*, 38: 1957-1965.
72. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, Chatterjee K, Kumar UN, Foster E. (2002) Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation*, 105: 1304-1310.
73. Fantoni C, Raffa S, Regoli F, Giraldi F, La Rovere MT, Prentice J, Pastori F, Fratini S, Salerno-Uriarte JA, Klein HU, Auricchio A. (2005) Cardiac resynchronization

therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate to severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 46: 1875-1882.

74. Aranda JM, Jr., Woo GW, Conti JB, Schofield RS, Conti CR, Hill JA. (2005) Use of cardiac resynchronization therapy to optimize beta-blocker therapy in patients with heart failure and prolonged QRS duration. *Am J Cardiol*, 95: 889-891.

75. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Cardiac Resynchronization-Heart Failure Study I. (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 352: 1539-1549.

76. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM, Comparison of Medical Therapy P, Defibrillation in Heart Failure I. (2004) Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 350: 2140-2150.

77. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL, Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial I. (2010) Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*, 363: 2385-2395.

78. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Investigators M-CT. (2009) Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*, 361: 1329-1338.

79. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C, Group RS. (2009) Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*, 54: 1837-1846.

80. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR. (2003) Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*, 107: 1985-1990.
81. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial III. (2002) Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 346: 877-883.
82. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Cannom DS, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial III. (2006) Causes and consequences of heart failure after prophylactic implantation of a defibrillator in the multicenter automatic defibrillator implantation trial II. *Circulation*, 113: 2810-2817.
83. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Vioria E, Brown MW, Hall WJ, Pfeffer MA, Moss AJ, Investigators M-C. (2010) Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 122: 985-992.
84. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, Cannom D, Daubert JP, Eldar M, Gold MR, Goldberger JJ, Goldenberg I, Lichstein E, Pitschner H, Rashtian M, Solomon S, Viskin S, Wang P, Moss AJ, Investigators M-C. (2011) Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*, 123: 1061-1072.
85. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nogue O, Marchandise X, Ducloux G, Lablanche JM. (1998) Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 32: 948-954.
86. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. (1995) Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 25: 1143-1153.

87. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, Dupuis J, Long CS, Rubin LJ, Smart FW, Suzuki YJ, Gladwin M, Denholm EM, Gail DB, National Heart L, Blood Institute Working Group on C, Molecular Mechanisms of Right Heart F. (2006) Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*, 114: 1883-1891.
88. Leong DP, Hoke U, Delgado V, Auger D, Witkowski T, Thijssen J, van Erven L, Bax JJ, Schalij MJ, Marsan NA. (2013) Right ventricular function and survival following cardiac resynchronisation therapy. *Heart*, 99: 722-728.
89. Sade LE, Ozin B, Atar I, Demir O, Demirtas S, Muderrisoglu H. (2013) Right ventricular function is a determinant of long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr*, 26: 706-713.
90. Aktas MK, Kim DD, McNitt S, Huang DT, Rosero SZ, Hall BW, Zareba W, Daubert JP. (2009) Right ventricular dysfunction and the incidence of implantable cardioverter-defibrillator therapies. *Pacing Clin Electrophysiol*, 32: 1501-1508.
91. Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S. (2005) Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*, 7: 775-782.
92. Alpendurada F, Guha K, Sharma R, Ismail TF, Clifford A, Banya W, Mohiaddin RH, Pennell DJ, Cowie MR, McDonagh T, Prasad SK. (2011) Right ventricular dysfunction is a predictor of non-response and clinical outcome following cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Magn Reson*, 13: 68.
93. Boriani G, Fallani F, Martignani C, Biffi M, Saporito D, Greco C, Ziacchi M, Levorato M, Pontone G, Valzania C, Diemberger I, Franchi R, Branzi A. (2005) Cardiac resynchronization therapy: effects on left and right ventricular ejection fraction during exercise. *Pacing Clin Electrophysiol*, 28 Suppl 1: S11-14.

94. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijmens B. (2004) Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*, 17: 788-802.
95. Campbell P, Takeuchi M, Bourgoun M, Shah A, Foster E, Brown MW, Goldenberg I, Huang DT, McNitt S, Hall WJ, Moss A, Pfeffer MA, Solomon SD, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy I. (2013) Right ventricular function, pulmonary pressure estimation, and clinical outcomes in cardiac resynchronization therapy. *Circ Heart Fail*, 6: 435-442.
96. Donal E, Thibault H, Bergerot C, Leroux PY, Cannesson M, Thivolet S, Barthelet M, Rivard L, Chevalier P, Ovize M, Daubert JC, Leclercq C, Mabo P, Derumeaux G. (2008) Right ventricular pump function after cardiac resynchronization therapy: a strain imaging study. *Arch Cardiovasc Dis*, 101: 475-484.
97. Bleeker GB, Schaliij MJ, Nihoyannopoulos P, Steendijk P, Molhoek SG, van Erven L, Bootsma M, Holman ER, van der Wall EE, Bax JJ. (2005) Left ventricular dyssynchrony predicts right ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 46: 2264-2269.
98. Scuteri L, Rordorf R, Marsan NA, Landolina M, Magrini G, Klersy C, Frattini F, Petracci B, Vicentini A, Campana C, Tavazzi L, Ghio S. (2009) Relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular function in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 32: 1040-1049.
99. Kjaergaard J, Ghio S, St John Sutton M, Hassager C. (2011) Tricuspid annular plane systolic excursion and response to cardiac resynchronization therapy: results from the REVERSE trial. *J Card Fail*, 17: 100-107.
100. Damy T, Ghio S, Rigby AS, Hittinger L, Jacobs S, Leyva F, Delgado JF, Daubert JC, Gras D, Tavazzi L, Cleland JG. (2013) Interplay between right ventricular function and cardiac resynchronization therapy: an analysis of the CARE-HF trial (Cardiac Resynchronization-Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*, 61: 2153-2160.

101. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Flather MD, Investigators S. (2009) Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*, 53: 2150-2158.
102. Mommersteeg PM, Denollet J, Spertus JA, Pedersen SS. (2009) Health status as a risk factor in cardiovascular disease: a systematic review of current evidence. *Am Heart J*, 157: 208-218.
103. Hoekstra T, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I. (2013) Quality of life and survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 15: 94-102.
104. Zuluaga MC, Guallar-Castillon P, Lopez-Garcia E, Banegas JR, Conde-Herrera M, Olcoz-Chiva M, Rodriguez-Pascual C, Rodriguez-Artalejo F. (2010) Generic and disease-specific quality of life as a predictor of long-term mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 12: 1372-1378.
105. Konstam V, Salem D, Pouleur H, Kostis J, Gorkin L, Shumaker S, Mottard I, Woods P, Konstam MA, Yusuf S. (1996) Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart failure. SOLVD Investigations. Studies of Left Ventricular Dysfunction Investigators. *Am J Cardiol*, 78: 890-895.
106. Chen S, Yin Y, Krucoff MW. (2012) Effect of cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator on quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Europace*, 14: 1602-1607.
107. Veazie PJ, Noyes K, Li Q, Hall WJ, Buttaccio A, Thevenet-Morrison K, Moss AJ. (2012) Cardiac resynchronization and quality of life in patients with minimally symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 60: 1940-1944.

108. Lenarczyk R, Jedrzejczyk-Patej E, Mazurek M, Szulik M, Kowalski O, Pruszkowska P, Sokal A, Sredniawa B, Boidol J, Kowalczyk J, Podolecki T, Mencil G, Kalarus Z. (2015) Quality of life in cardiac resynchronization recipients: association with response and impact on outcome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 38: 8-17.
109. Taylor J. (2010) Focused update of the ESC Guidelines on device therapy in heart failure. *Eur Heart J*, 31: 2559-2560.
110. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Committee for Practice Guidelines of the European Society of C, Guidelines ESCCfP. (2010) 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail*, 12: 1143-1153.
111. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Task Force for the D, Treatment of A, Chronic Heart Failure of the European Society of C, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonnet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P, Guidelines ESCCfP. (2012) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 14: 803-869.

112. Boros AM, Szeplaki G, Perge P, Jenei Z, Bagyura Z, Zima E, Molnar L, Apor A, Becker D, Geller L, Prohaszka Z, Merkely B. (2016) The ratio of the neutrophil leucocytes to the lymphocytes predicts the outcome after cardiac resynchronization therapy. *Europace*, 18: 747-754.
113. Boros AM, Perge P, Jenei Z, Karady J, Zima E, Molnar L, Becker D, Geller L, Prohaszka Z, Merkely B, Szeplaki G. (2016) Measurement of the Red Blood Cell Distribution Width Improves the Risk Prediction in Cardiac Resynchronization Therapy. *Dis Markers*, 2016: 7304538.
114. Szeplaki G, Boros AM, Szilagyi S, Osztheimer I, Jenei Z, Kosztin A, Nagy KV, Karady J, Molnar L, Tahin T, Zima E, Geller L, Prohaszka Z, Merkely B. (2016) Complement C3a predicts outcome in cardiac resynchronization therapy of heart failure. *Inflamm Res*, 65: 933-940.
115. Boros AM, Perge P, Nagy KV, Apor A, Bagyura Z, Zima E, Molnar L, Tahin T, Becker D, Geller L, Merkely B, Szeplaki G. (2017) The impact of cardiac resynchronization therapy on routine laboratory parameters. *Interv Med Appl Sci*, 9: 1-8.
116. Kosztin A, Kutyifa V, Nagy VK, Geller L, Zima E, Molnar L, Szilagyi S, Ozcan EE, Szeplaki G, Merkely B. (2016) Longer right to left ventricular activation delay at cardiac resynchronization therapy implantation is associated with improved clinical outcome in left bundle branch block patients. *Europace*, 18: 550-559.
117. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Guidelines ESCCfP. (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 29: 2388-2442.

118. Sebag FA, Martins RP, Defaye P, Hidden-Lucet F, Mabo P, Daubert JC, Leclercq C. (2012) Reverse electrical remodeling by cardiac resynchronization therapy: prevalence and clinical impact. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 23: 1219-1227.
119. Flaherty DC, Lavotshkin S, Jalas JR, Torisu-Itakura H, Kirchoff DD, Sim MS, Lee DJ, Bilchik AJ. (2016) Prognostic Utility of Immunoprofiling in Colon Cancer: Results from a Prospective, Multicenter Nodal Ultrastaging Trial. *J Am Coll Surg*, 223: 134-140.
120. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. (2010) Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 23: 685-713; quiz 786-688.
121. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD, Houston T, Oslo N, Phoenix A, Nashville T, Hamilton OC, Uppsala S, Ghent, Liege B, Cleveland O, Novara I, Rochester M, Bucharest R, St. Louis M. (2016) Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 17: 1321-1360.
122. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Tsioulpas C, Bernazzali S, Maccherini M, Sani G, Ballo P, Galderisi M, Mondillo S. (2012) Right ventricular longitudinal strain correlates well with right ventricular stroke work index in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *J Card Fail*, 18: 208-215.
123. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG. (2005) The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail*, 7: 243-251.

124. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bondel G, Badia X. (2011) Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*, 20: 1727-1736.
125. Moss AJ, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes M, Foster E, Greenberg HM, Hall WJ, Higgins SL, Klein H, Pfeffer M, Wilber D, Zareba W. (2005) Multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT): design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 10: 34-43.
126. Faller H, Steinbuchel T, Schowalter M, Spertus JA, Stork S, Angermann CE. (2005) [The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) -- a new disease-specific quality of life measure for patients with chronic heart failure]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 55: 200-208.
127. Obadia JF, Armoiry X, Iung B, Lefevre T, Mewton N, Messika-Zeitoun D, Cormier B, Berthiller J, Maucort-Boulch D, Boutitie F, Vaz B, Trochu JN, Vahanian A. (2015) The MITRA-FR study: design and rationale of a randomised study of percutaneous mitral valve repair compared with optimal medical management alone for severe secondary mitral regurgitation. *EuroIntervention*, 10: 1354-1360.
128. Vizzardi E, D'Aloia A, Bordonali T, Bugatti S, Piovanelli B, Bonadei I, Quinzani F, Rovetta R, Vaccari A, Curnis A, Dei Cas L. (2012) Long-term prognostic value of the right ventricular myocardial performance index compared to other indexes of right ventricular function in patients with moderate chronic heart failure. *Echocardiography*, 29: 773-778.
129. Field ME, Solomon SD, Lewis EF, Kramer DB, Baughman KL, Stevenson LW, Tedrow UB. (2006) Right ventricular dysfunction and adverse outcome in patients with advanced heart failure. *J Card Fail*, 12: 616-620.
130. De Marco T, Wolfel E, Feldman AM, Lowes B, Higginbotham MB, Ghali JK, Wagoner L, Kirlin PC, Kennett JD, Goel S, Saxon LA, Boehmer JP, Mann D, Galle E, Ecklund F, Yong P, Bristow MR. (2008) Impact of cardiac resynchronization therapy on exercise performance, functional capacity, and quality of life in systolic heart failure with QRS prolongation: COMPANION trial sub-study. *J Card Fail*, 14: 9-18.

131. Ford J, Sears S, Ramza B, Reynolds DW, Nguyen P, Fedewa M, House J, Kennedy P, Thompson R, Murray C. (2014) The Registry Evaluating Functional Outcomes of Resynchronization Management (REFORM): quality of life and psychological functioning in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 25: 43-51.
132. Gilliam FR, 3rd, Kaplan AJ, Black J, Chase KJ, Mullin CM. (2007) Changes in heart rate variability, quality of life, and activity in cardiac resynchronization therapy patients: results of the HF-HRV registry. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30: 56-64.
133. Turley AJ, Raja SG, Salhiyyah K, Nagarajan K. (2008) Does cardiac resynchronisation therapy improve survival and quality of life in patients with end-stage heart failure? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 7: 1141-1146.
134. Becker M, Erdmann N, Stegemann E, Benke D, Schauerte PN, Schaefer WM, Autschbach R, Kelm M, Koch KC. (2008) Survival and quality of life in patients with cardiac resynchronization therapy for severe heart failure and in heart transplant recipients within a contemporary heart failure management program. *J Heart Lung Transplant*, 27: 746-752.
135. Hoth KF, Nash J, Poppas A, Ellison KE, Paul RH, Cohen RA. (2008) Effects of cardiac resynchronization therapy on health-related quality of life in older adults with heart failure. *Clin Interv Aging*, 3: 553-560.
136. Noyes K, Veazie P, Hall WJ, Zhao H, Buttaccio A, Thevenet-Morrison K, Moss AJ. (2013) Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the MADIT-CRT trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 24: 66-74.
137. Moss AJ. (2000) Implantable cardioverter defibrillator therapy: the sickest patients benefit the most. *Circulation*, 101: 1638-1640.

12. Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó és disszertációban nem szereplő publikációk összesített impakt faktora: 38,633; citációk száma: 118; h-index: 4.

12.1. Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Nagy KV*, Széplaki G*, Perge P, Boros AM, Kosztin A, Apor A, Molnár L, Szilágyi S, Tahin T, Zima E, Kutyifa V, Gellér L, Merkely B. (2018) Quality of life measured with EuroQoL-five dimensions questionnaire predicts long term mortality, response and reverse remodelling in cardiac resynchronisation therapy patients. *Europace*. DOI: 10.1093/europace/eux342 7p. Impact factor: 4,521.

* megosztott első szerzőség

2. Nagy VK, Széplaki G, Apor A, Kutyifa V, Kovács A, Kosztin A, Becker D, Boros AM, Gellér L, Merkely B. (2015) Role of right ventricular global longitudinal strain in predicting early and long-term mortality in Cardiac Resynchronization Therapy patients. *PloS One*; 10: (12) e0143907 11p. Impact factor: 3,057.

3. Nagy VK*, Merkely B*, Gellér L, Kosztin A, McNitt S, Polonsky B, Goldenberg I, Zareba W, Kutyifa V. (2018) Quality of Life Predicting Long-Term Outcomes in Cardiac Resynchronization Therapy Patients Enrolled in MADIT-CRT. Submitted to the *European Journal of Heart Failure*.

* megosztott első szerzőség

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények összesített impakt faktora: 7,578

12.2. Disszertációban nem szereplő közlemények

1. Kutyifa V, Kloppe A, Zareba W, Solomon SD, McNitt S, Polonsky S, Barsheshet A, Merkely B, Lemke B, Nagy VK, Moss AJ, Goldenberg I. (2013) The Influence of Left Ventricular Ejection Fraction on the Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol.*, 61: 936-44. (IF: 15,343)
2. Kutyifa V, Gellér L, Bógyi P, Zima E, Aktas MK, Ozcan EE, Becker D, Nagy VK, Kosztin A, Szilágyi Sz, Merkely B. (2014) Effect of CRT-D versus CRT-P on Mortality in Heart Failure Patients - Results of a High-Volume, Single-Center Experience. *Eur J Heart Fail.*, 16(12):1323-30 (IF: 6,526)
3. Kosztin A, Kutyifa V, Nagy VK, Gellér L, Zima E, Molnár L, Szilágyi Sz, Ozcan EE, Széplaki G, Merkely B. (2015) Longer right to left ventricular activation delay at cardiac resynchronization therapy implantation is associated with improved clinical outcome in left bundle branch block patients. *Europace.* 18(4): 550-9. (IF: 4,521)
4. Kutyifa V, Merkely B, Nagy VK, Apor A, Zima E, Gellér L. (2011) Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography-guided atrial fibrillation ablation procedure. *Interv Med Appl Sci*, 3(3): 97-99.
5. Szegedi N, Széplaki G, Kovács A, Nagy KV, Németh T, Kutyifa V, Molnár L, Osztheimer I, Zima E, Szilágyi Sz, Özcan EE, Gellér L, Merkely B. (2011) Reszinkronizációs Terápia – Primer implantáció és upgrade. *Card Hu*, 45: 5–11.
6. Széplaki G, Boros AM, Szilágyi Sz, Osztheimer I, Jenei Z, Kosztin A, Nagy VK, Karády J, Molnár L, Tahin T, Zima E, Gellér L, Prohászka Z, Merkely B. (2016) Complement C3a predicts outcome in cardiac resynchronization therapy of heart failure. *Inflamm Res.*;65(12): 933-40. (IF: 2,659)

7. Kosztin A, Széplaki G, Kovács A, Földes A, Szokodi I, Nagy VK, Kutya V, Fórizs É, Végh EM, Gellér L, Becker D, Aradi D, Merkely B. (2017) Impact of CT-apelin and NT-proBNP on identifying non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Biomarkers.*; 22(3-4): 279-86. (IF: 2,006)
8. Salló Z, Szegedi N, Osztheimer I, Nagy VK, Piros K, Perge P, Tahin T, Ábrahám P, Merkely B, Gellér L. (2017) Successful radiofrequency pulmonary vein isolation in a patient with left-sided pneumonectomy. *Romanian J Cardiol.*; 27/1.
9. Kosztin A, Vámos M, Aradi D, Schwertner WR, Kovács A, Nagy VK, Zima E, Gellér L, Duray GZ, Kutya V, Merkely B. (2017) De novo implantation vs. upgrade cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* E-Pub. DOI 10.1007/s10741-017-9652-1.

A disszertációtól független közlemények összesített impakt faktora: 31,055

13. Köszönetnyilvánítás

Elsőként hálámat szeretném kifejezni témavezetőmnek Merkely Béla Professor Úrnak, aki már tudományos diákkörös korom óta egyengette pályafutásomat és akitől PhD hallgató és rezidens éveim alatt mind tudományos, mind pedig orvosi téren is rengeteg segítséget és útmutatást kaptam. Mindvégig magas követelményeket állított velem szemben, konstruktív bírálattal, orvosi és kutatói tevékenységem támogatásával járult hozzá eredményeim eléréséhez. Az élet egyedülálló lehetőséget nyújtott nekem azáltal, hogy Nemzetünk egyik kiemelkedő Orvosának tanítványa lehetek. Kivételes Tanítómesteremnek köszönhetem eredményeimet és azt, hogy ennyit fejlődhettem.

Továbbá hálával tartozom Széplaki Gábor Adjunktus Úrnak, kedves barátomnak aki szintén témavezetőmként munkámat irányította és maximálisan segítette.

Nagyon köszönöm dr. Kutayfa Valentinának, aki a kezdetektől fogva munkatársként és barátként is mellettem állt. Ez a baráti és munka kapcsolat a mai napig fennmaradt, ennek köszönhetően valósulhatott meg az a termékeny kollaboráció, melynek eredményei PhD disszertációm részét képezik.

Emellett szeretném megköszönni Geller László Professor Úrnak, áldozatos tanító munkáját, amivel irányította szakmai fejlődésemet az invazív elektrofiziológia terén és megtanulhattam Tőle ezt a nehéz, de rengeteg szépséget magában rejtő manuális szakmát. Mindezért és baráti támogatásukért hálával tartozom az elektrofiziológiai labor minden munkatársának, így közvetlen kollégáimnak, itt ismételten dr. Széplaki Gábornak, továbbá dr. Tahin Tamásnak, dr. Szegedi Nándornak, dr. Osztheimer Istvánnak és az Asszisztens és Műtős Kollégáknak, közülük is kiemelten Srej Mariannának, Bettenbuch Tündének és Utasi Katalinnak.

Mindemellett rengeteg hálával tartozom Kékesi Violetta Docens Asszonynak aki igen sok segítségnyújtással, baráti szeretettel, szinte második Anyaként mutatott nekem utat PhD tanulmányaim és az élet útvesztőjében és nagyban hozzájárult ahhoz, hogy disszertációm elkészülhessen.

Köszönetet szeretnék mondani a Szívelégtelenség Kutatócsoport tagjainak, dr. Boros Andrásnak, dr. Kosztin Annamáriának, dr. Perge Péternek, dr. Kovács

Attilának, dr. Apor Asztidnak, dr. Becker Dávidnak, dr. Zima Endrének és dr. Heltai Krisztinának, hogy aktív közreműködésükkel és munkájukkal hozzájárultak ahhoz, hogy a kutatások elkészülhessenek.

Végezetül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni Édesanyámnak, hogy rendkívüli áldozatkészségével és szeretetével támogatott egész életem során, az Ő segítségével nélkül most valószínűleg nem állhatnék PhD védésem kapujában. Emellett köszönöm, hogy mellettem állt kedves barátnőm és kollégám, dr. Sydó Nóra. Köszönettel tartozom továbbá dr. Garbaisz Dávidnak, akire tudom, hogy minden időben számíthatok.