

# A rezinkronizációs terápia kimenetelének előrejelzése új biomarkerek segítségével szívelégtelen betegekben

Doktori értekezés

**dr. Perge Péter**

Semmelweis Egyetem  
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Széplaki Gábor, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Szabó Gergely, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Vámos Máté, Ph.D., med. habil., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Igaz Péter, DSc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Járai Zoltán, Ph.D., c. egyetemi tanár

Dr. Kiss Levente, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2020

## Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	4
2. Bevezetés.....	8
2.1. A szívelégtelenség definíciója.....	8
2.2. A szívelégtelenség epidemiológiája.....	8
2.3. A szívelégtelenség diagnózisa.....	9
2.4. A szívelégtelenség kórétettana.....	11
2.4.1. Neurohormonális kompenzáló mechanizmusok.....	12
2.4.2. A gyulladáshoz kapcsolódó kaskád aktivációja.....	15
2.4.3. A bal kamrai remodelláció.....	16
2.4.4. A szívelégtelenség patomechanizmusához kapcsolódó, nem klasszikus biomarkerek szerepe.....	22
2.4.4.1. A hiperurikémia szerepe szívelégtelenségben.....	22
2.4.4.2. A D-vitamin hiány szerepe szívelégtelenségben.....	23
2.5. A csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség kezelése.....	25
2.5.1. A csökkent ejekciós frakcióval járó krónikus szívelégtelenség gyógyszeres kezelése.....	25
2.5.2. A krónikus szívelégtelenség nem-sebészeti eszközös kezelése.....	28
2.5.2.1. Az implantálható kardioverter defibrillátor szerepe a szívelégtelenség kezelésében.....	28
2.5.2.2. A reszinkronizációs terápia szerepe a szívelégtelenség kezelésében.....	28
2.5.2.3. A CRT hatékonyságát befolyásoló tényezők.....	31
2.6. A krónikus szívelégtelenség prediktív tényezői, a biomarkerek szerepe.....	34
2.7. A biomarkerek értékelésének statisztikai alapjai.....	38
3. Célkitűzés.....	40
4. Módszerek.....	42

4.1. A kutatási terv, a vizsgálatba bevont betegek jellemzői.....	42
4.2. Laboratóriumi mérések .....	45
4.3. Statisztikai analízis .....	46
5. Eredmények.....	48
5.1. A hiperurikémia előre jelzi a kedvezőtlen klinikai kimenetelt kardiális reszinkronizációs terápiát követően.....	48
5.1.1. A betegek jellemzői.....	48
5.1.2. Az öt éves halálozás előrejelzése .....	48
5.1.3. A hat hónapos klinikai válasz előre jelzése.....	50
5.2. A D-vitamin hiány előre jelzi a kedvezőtlen klinikai választ CRT implantáción átesett szívelégtelen betegekben .....	53
5.2.1. A betegcsoport bevonáskor felmért klinikai jellemzői, a CRT hatása.....	53
5.2.2. A kezdeti D-vitamin szint és a klinikai kimenetel összefüggése .....	55
5.2.3. Az öt éves halálozás és a kedvező klinikai válasz elmaradását előre jelző klinikai jellemzők.....	58
5.3. Új biomarkerek a kardiális reszinkronizációs terápiában: a hepatocytá növekedési faktor független prediktora a klinikai kimenetelnek.....	61
5.3.1. A vizsgálati betegcsoport jellemzői, a CRT hatásai az echokardiográfiás jellemzőkre és a biomarkerekre.....	61
5.3.2. A biomarker koncentrációk összefüggése a klinikai válasszal .....	63
5.3.3. A halálozás és a reverz remodeláció univariáns prediktorai.....	65
5.3.4. Multivariáns predikciós modellek a halálozás és a reverz remodeláció vizsgálatára.....	65
6. Megbeszélés .....	70
6.1. A hiperurikémia előre jelzi a kedvezőtlen klinikai kimenetelt kardiális reszinkronizációs terápiát követően.....	70
6.2. A D-vitamin hiány előre jelzi a kedvezőtlen klinikai választ CRT implantáción átesett szívelégtelen betegekben .....	71

6.3. Új biomarkerek a kardiális reszinkronizációs terápiában: a hepatocyta növekedési faktor független prediktora a klinikai kimenetelnek .....	72
6.4. Vizsgálataink erősségei és korlátai .....	75
6.5. Kutatásaink finanszírozását támogató projektek, pályázatok .....	76
7. Következtetések.....	77
8. Összefoglalás.....	78
9. Summary.....	79
10. Irodalomjegyzék .....	80
11. Saját publikációk jegyzéke .....	110
11.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények .....	110
11.2. A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények.....	110
12. Köszönetnyilvánítás .....	113

## 1. Rövidítések jegyzéke

ACCF	American College of Cardiology Foundation – Az Amerikai Kardiológus Kollégium Alapítványa
ACE	Angiotensine converting enzyme – angiotenzin konvertáz enzim
ACEi	Angiotensine converting enzyme inhibitor – angiotenzin konvertáz enzim gátló kezelés
AHA	American Heart Association – Amerikai Szív Társaság
aHR	Adjusztált rizikó hányados
AMI	Akut miokardiális infarktus
ANP	Atrial natriuretic peptide – pitvari nátriuretikus peptid
aOR	Adjusztált esély hányados
ARB	Angiotensine receptor blocker – angiotenzin receptor blokkoló kezelés
ARNI	Angiotenzin receptor nefrilizin inhibitor
ATP	Adenosine triphosphate – adenzin trifoszfát
AVP	Arginin-vazopresszin
AUC	Area under the curve – a görbe alatti terület
BB	Béta-blokkoló kezelés
BMI	Body mass index – testtömeg index
BNP	Brain netriuretic peptide – agyi nátriuretikus peptid
BTSZB	Bal Tawara-szár blokk
CA-125	Carbohydrate antigen-125 - karbohidrát antigén 125
CABG	Coronary artery bypass graft – koszorúér áthidaló műtét
CI	Confidence interval – konfidencia intervallum
CM	Kardiomiopátia
CRP	C-reaktív protein
CRT	Cardiac resynchronization therapy – kardiális reszinkronizációs terápia
CRT-D	Cardiac resynchronization therapy with defibrillator– kardiális reszinkronizációs terápia defibrillátorral

CRT-P	Cardiac resynchronization therapy pacemaker– kardiális reszinkronizációs terápia pacemaker funkcióval
DAG	Diacil-glicerol
ECM	Extracelluláris mátrix
EDTA	Ethylene-diamine-tetraacetic acid - etilén-diamin-tetraecetsav
EF	Bal kamrai ejekciós frakció
EKG	Elektrokardiográfia
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay – enzim-kötött immunoszorbens assay
ESC	European Society of Cardiology – Európai Kardiológus Társaság
GDF-15	Growth differentiation factor-15 – Növekedést differenciáló faktor-15
HFmrEF	Heart failure with mid-range ejection fraction – szívelégtelenség közepesen csökkent ejekciós frakcióval
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction – szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction – szívelégtelenség csökkent ejekciós funkcióval
HGF	Hepatocyte growth factor – hepatocita növekedési faktor
HL teszt	Hosmer-Lemeshow teszt
HR	Hazard ratio – rizikó hányados
ICD	Implantálható kardioverter defibrillátor
ICM	Ischemic cardiomyopathy – iszkémiás kardiomiopátia
IDI	integrated discrimination improvement - integrált diszkriminációs javulás
IL	Interleukin
IP3	Inositol triphosphate – Inozitol trifoszfát
Kat. sz.	Katalógus szám
LVEDV	Left ventricular end-diastolic volume – bal kamrai végdiasztólés volumen

LVESV	Left ventricular end-systolic volume – bal kamrai végszisztólés volumen
MAPK	Mitogén asszociált protein-kináz
MCP-1	Monocita kemotaktikus protein-1
MHC	Myosin heavy chain – miozin nehéz lánc
MMP	Matrix metalloproteinase – mátrix metalloproteináz
MRI	Magnetic resonance imaging - mágneses rezonancia képalkotás
MRA	Mineralokortikoid receptor antagonistá kezelés
NPV	Negative predictive value – negatív prediktív érték
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide - N-terminális agyi nátriuretikus propeptid
NRI	Net reclassification improvement - nettó reklassifikációs javulás
NYHA	New York Heart Association - New York-i Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság
Opt. el.	Optimális bal kamrai elektróda pozíció
OR	Odds ratio – esély hányados
PCI	Percutaneous coronary intervention – perkután koronária intervenció
PICP	I-es típusú prokollagén C-terminális propetid
PINP	I-es típusú prokollagén N-terminális propetid
PIIICP	III-as típusú prokollagén C-terminális propetid
PIIINP	III-as típusú prokollagén N-terminális propetid
PKC	Protein-kináz C
PLC	Phospholipase C – Foszfolipáz C
PPV	Positive predictive value – pozitív prediktív érték
PTX-3	Pentraxin-3
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system – Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
RDW	Red blood cell distribution width - vörösvértest eloszlási szélesség

ROC analízis	Receiver operating characteristic – statisztikai módszer a diagnosztikai tesztek hatékonyságának jellemzésére
ROS	Reactive oxigen species – reaktív oxigén gyökök
SD	Standard deviation – standard deviáció
ST-2	Supression of tumorigenicity-2
sTNFR	Szolubilis tumor nekrosis faktor receptor
TGF- $\beta$	Transforming growth factor- $\beta$ – Transzformáló növekedési faktor- $\beta$
TIMP	Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase – Szöveti mátrix metalloproteináz inhibitor
TNF- $\alpha$	Tumor nekrosis faktor- $\alpha$
$\beta$ -ARK1	$\beta$ -adrenerg receptor-kináz 1
$\chi^2$	Khi-négyzet

Speciális rövidítések, jelölések:

ns not significant, statisztikailag nem szignifikáns

\*  $0,01 \leq p < 0,05$

\*\*  $0,001 \leq p < 0,01$

\*\*\*  $p < 0,001$

\*\*\*\*  $p < 0,0001$

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



## **2. Bevezetés**

### **2.1. A szívelégtelenség definíciója**

Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) legújabb, 2016-os klinikai útmutatása alapján a szívelégtelenséget egy klinikai szindrómaként határozhatjuk meg, melyet tipikus tünetek (nehézlégzés, fáradékonyság, boka ödéma) jellemeznek és fizikális jelek (magnövekedett juguláris vénás nyomás, tüdő pangás, perifériás ödéma) kísérhetnek. A kórképet strukturális és/vagy funkcionális károsodás váltja ki, csökkent szív perctérfogatot és/vagy intrakardiális nyomásokat okozva nyugalomban vagy fizikai terhelés hatására (1).

A szívelégtelenség csoportosítására használt elsődleges terminológia a bal kamra szisztolés funkcióján [ejekciós frakció (EF)] alapul. Ez alapján megkülönböztethetünk megtartott ( $\geq 50\%$ ; HFpEF), csökkent ( $< 40\%$ ; HFrEF) és legújabban közepesen csökkent ( $40-49\%$ ; HFmrEF) EF-val járó szívelégtelenséget. Az elsődlegesen érintett szívüreg alapján feloszthatunk bal- és jobb kamra elégtelenséget, beszélhetünk szisztolés, diasztolés és kevert szívelégtelenségről. Az időbeni lefolyás alapján elkülöníthetünk akut vagy krónikus szívelégtelenséget (1).

### **2.2. A szívelégtelenség epidemiológiája**

A szívelégtelenség prevalenciája az alkalmazott definíciótól függően megközelítőleg 2% körül mozog a fejlett országokban, mely 10% fölé emelkedik a 70 évnél idősebb korcsoportban (2). Ötvenöt éves korban férfiaknál 33%, nőknél a 28% a szívelégtelenség előfordulásának rizikója a teljes élethosszra vetítve, ami 17,6 illetve 12,5 eset/1000 betegév incidenciának felel meg (3). A szívelégtelenség előfordulása a 2000-es évekig meredeken emelkedett elérve a 315/100000 betegév értéket (4), azonban a legújabb adatok alapján az incidencia enyhe csökkenést mutat, mely a HFrEF esetében a legkifejezettebb (5). A legfrissebb publikált adatok szerint Magyarországon a szívelégtelenség prevalenciája 1,6%, az incidencia átlagosan 350 / 100000 betegév volt (6). A halálozás ennek ellenére továbbra is magas, nem mutat érdemi csökkenést a korábbi adatokhoz viszonyítva (7). A vizsgálatok szerint a HFpEF aránya 22-73% között változik az alkalmazott definíciótól és a beválasztást jellemző klinikai helyzettől függően (8-10). A HFpEF és HFrEF betegek eltérő epidemiológiai és etiológiai profillal

rendelkeznek, HFpEF esetén gyakori az idősebb kor, a női nem, valamint a hipertónia, a pitvarfibrilláció és az elhízás az anamnézisben (11, 12).

### **2.3. A szívelégtelenség diagnózisa**

A szívelégtelenség diagnózisa a típusos tünetek és korábbi rizikófaktorként azonosítható társbetegségek feltárása mellett a szívultrahang és az elektrokardiográfia (EKG) vizsgálat, valamint a nátriuretikus peptidek szintjének meghatározásán alapul. Amennyiben a szívelégtelenséget igazoltuk, az etiológia, a beteg funkcionális státuszának és a betegség stádiumának meghatározása, ezt követően a megfelelő kezelés megtervezése szükséges (1).

A szívelégtelenség leginkább jellemző tünetei a légszomj, az ortopnoé, a csökkent terhelhetőség, a fáradékonyság és a boka ödéma, specifikusabb, azonban nehezebben azonosítható tünetek az emelkedett juguláris vénás nyomás, a harmadik szívhang (galopp ritmus) megjelenése és a kihelyezett szívcsúcslökézés. Gyakran azonban csak aspecifikus tüneteket észlelhetünk, így az elkülönítés egyéb kórképektől nem mindig könnyű a fizikális vizsgálat alapján (13-15). Különösen nehéz lehet a tüneteket és fizikális jeleket elhízott, idős vagy krónikus tüdőbetegségben szenvedőkben azonosítani (16, 17).

A fentiek alapján további vizsgálatok szükségesek a diagnózis felállításához. Kezdő lépésként hasznos a nátriuretikus peptidek szintjének meghatározása, mivel normál szintjük rendkívül magas negatív prediktív értékkel bír (94-98% a különböző vizsgálatokban). Ez alkalmas a diagnózis elvetésére és azon betegek kiszűrésére, akik nem igényelnek további célzott kivizsgálást szívelégtelenség irányában (18). Ezzel szemben a pozitív prediktív értékük krónikus (44-57%) és akut szívelégtelenség (66-67%) esetén is számottevően alacsonyabb, így a diagnózis egyértelmű meghatározására önmagukban nem elégségesek (19, 20). Ennek oka, hogy számos kardiovaszkuláris és nem kardiovaszkuláris kórkép vagy állapot esetében megemelkedik a szintjük. Ezek közül a legfontosabbak a pitvarfibrilláció, az idős kor valamint a beszűkült vesefunkció (19).

Szintén az elvégzendő alapvizsgálatok közé tartozik a 12-elvezetéses EKG, bár a specificitása alacsony (21). Az EKG-n észlelt eltérések a szívelégtelenség etiológiájára utalhatnak [akut miokardiális infarktus (AMI), aritmiák, QRS szélesség, kamrai terhelés jelei] vagy kiegészítő kezelést indikálhatnak (pitvarfibrilláció, bradikardia,

ingerületvezetési zavarok). A szívelégtelenség ritka teljesen normális EKG mellett (szenzitivitás 89%), így a rutin EKG főleg a szívelégtelenség kizárására javasolt (22).

Amennyiben a fenti módszerekkel szívelégtelenség gyanúja merül fel, a diagnózis megerősítésére az echokardiográfia a leghasznosabb eszköz. Azonnali információt biztosít az üregméretekről, a kamrai szisztólés és diasztólés funkcióról, a fal vastagságról, a billentyű funkciókról és a kisvérköri nyomásról. Ezen információk alapján a diagnózis a legtöbb esetben megerősíthető vagy elvethető, valamint a megfelelő kezelési terv felállítható (21-24). A szív mágneses rezonancia képalkotás (MRI) a bal és jobb kamrai volumenek, az izomtömeg, az ejekciós frakció mérésének és a szívizom strukturális eltérései azonosításának a gold standard módszere. Ennek megfelelően nem diagnosztikus értékű echokardiográfia, komplex kongenitális szívbetegségek és ritka etiológiai faktorok gyanúja esetén ez a választandó képalkotó módszer (1).

A szívelégtelenség diagnózisának felállítását követően alapvető fontosságú a funkcionális státusz, a szívelégtelenség súlyosságának meghatározása. Krónikus szívelégtelenségben két osztályozási rendszer terjedt el általánosan a nemzetközi klinikai gyakorlatban. A New York Heart Association (NYHA) klasszifikáció a funkcionális kapacitás, az Amerikai Kardiológus Kollégium Alapítványa/Amerikai Szív Társaság (ACCF/AHA) klasszifikáció a strukturális eltérések és tünetek alapján határozza meg a szívelégtelenség súlyosságát. Mindkét osztályozási rendszer négy stádiumot különít el (25). A NYHA klasszifikáció I. osztályába azon betegek tartoznak, akiknek a fizikális aktivitása nem korlátozott, a szokásos tevékenységek nem okoznak panaszt. A II. osztályban enyhén csökkent a terhelhetőség, nyugalomban nem jelentkeznek szívelégtelenség tünetek, azonban szokásos fizikai terhelésre igen. A III. osztályban jelentősen csökkent a terhelhetőség, nyugalomban panaszmentes a beteg, kis terhelésre azonban szívelégtelenség tünetek jelentkeznek. A legsúlyosabb stádiumot a IV. osztály jelzi, bármilyen aktivitást követő vagy nyugalmi szívelégtelenség tünetekkel (25). Az ACCF/AHA osztályozás szerinti A stádiumban nincsenek szívelégtelenség tünetek vagy strukturális szívbetegség, de a rizikó magas a kialakulásukra. A B stádiumban a strukturális szívbetegséghez nem társul szívelégtelenség tünet. A C stádiumban a strukturális szívbetegség mellé korábban vagy aktuálisan jelen lévő szívelégtelenség tünetek társulnak. A legsúlyosabb, D stádiumban a refrakter szívelégtelenség speciális ellátási igényt képez (25).

Az optimális kezelési stratégia felállításához elengedhetetlen az etiológiai tényezők feltárása, tekintettel arra, hogy számos reverzibilis kórállapot okozhat szívelégtelenséget, addicionális terápiás következménnyel. Az iszkémiás szívbetegség a legfontosabb etiológiai tényező a fejlett országokban, az esetek nagyjából feléért felelős. Ezzel átfedésben szintén jelentős a hipertónia szerepe, mely az esetek 75%-ában hozzájárul a szívelégtelenség kialakulásához (26). Ezen felül a billentyű-betegségek, a diszlipidémia, a fejlődő országokban a rheumás szívbetegség, a Chagas-kór és az anémia is számottevő etiológiai tényezőként szerepel. Szintén jelentős a genetikai hátterű strukturális szívbetegségek, a kardiomiopátiák és a tárolási betegségek etiológiai szerepe (27). A HFrEF esetek 20-30%-ában a pontos kiváltó faktor nem ismert, ezen eseteket non-iszkémiás, dilatatív vagy idiopátiás kardiomiopátiának is nevezik. Szívizomgyulladás, toxikus ártalmak, köztük kemoterápiás szerek, infiltratív szisztémás betegségek és különböző metabolikus betegségek is vezethetnek szívelégtelenséghez. Az idiopátiás eredetűnek véleményezett esetek egy részében később igazolható a lezajlott miokarditisz, vagy specifikus, elsősorban a citoskeletonot érintő genetikai eltérések (28).

#### **2.4. A szívelégtelenség kórélettana**

A szívelégtelenség kialakulása egy olyan összetett folyamatnak tekinthető, melynek kezdő lépése a szívizom károsodása. A működőképes szívizomsejtek számának vagy a miokardium kontrakciós és/vagy relaxációs képességének csökkenése akadályozza a kamra normális szisztolés és diasztolés funkcióját. A szívizom károsodását bármely, az előző fejezetben részletezett károsító tényező eredményezheti. A kiváltó októl függetlenül a következmény a szív pumpafunkciójának romlása. Az esetek nagyobb részében a betegek ezt követően egy ideig tünetmentesek maradnak, vagy csak enyhe tüneteket mutatnak. Ennek hátterében feltételezhetően az aktiválódó kompenzáló mechanizmusok állnak, melyek hatására a szív funkciója a fiziológias tartományban, vagy annak közelében marad. Így a betegek funkcionális kapacitása nem, vagy csak kissé csökken.

A HFrEF kóreredetében a korábban elsődlegesnek gondolt hemodinamikai modell helyett napjainkban a komplex molekuláris, sejt és szövet szintű változásokat helyezik előtérbe. A neurohormonális aktiváció és a bal kamrai átépülés szerepe elsődleges a betegség progressziójában, a kórkép összetett klinikai szindrómaként

határozható meg (29). A neurohormonális- és citokin-rendszerek tartós aktivációja, a fennálló krónikus gyulladási folyamatok azonban szöveti változásokat eredményeznek, melyet összefoglalóan bal kamrai átépülésnek, remodellációnak nevezünk. Ez a folyamat a későbbiekben a neurohormonális háztartás aktuális állapotától függetlenül is felelős a betegség további progressziójáért (30).

#### *2.4.1. Neurohormonális kompenzáló mechanizmusok*

A neurohormonális rendszer aktiválódásának következményeként fokozódik olyan biológiailag aktív anyagok termelődése, melyek felelőssé tehetők a szívelégtelenség progressziójáért (31). A szimpatikus idegrendszer és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktivációja a perifériás vazokonstriktió, a megnövelt kontraktilitás, a só- és vízretenció, valamint a szöveti repair- és kardiális remodelling-mechanizmusokért felelős gyulladási mediátorok szintézise révén fenntartja a perctérfogatot. A kompenzáló folyamatok több jelentős mediátora, köztük a noradrenalin és az angiotenzin II termelődik a miokardiumban is, így az endokrin funkció mellett parakrin és autokrin hatást is kifejtenek (32).

A szív perctérfogatának csökkenése a szimpatikus idegrendszer aktivációját okozza már a szívelégtelenség korai szakaszában és a paraszimpatikus idegrendszer aktivitásának egyidejű csökkenésével jár együtt. A szimpatikus aktiváció együttes következménye a gátló afferenciák csökkenésének és a serkentő afferenciák növekedésének. Előbbiért a sinus caroticus és az aortaív magasnyomású, valamint az alacsonynyomású kardiopulmonáris baroreceptorok felől érkező ingerület csökkenése, utóbbiért a perifériás kemoreceptorok és az izomban található metaboreceptorok közvetítette excitatorikus hatás növekedése a felelős (33).

A  $\beta_1$ -adrenerg receptorok aktivációja az emelkedő szívfrekvencia és kontraktilitás következtében a perctérfogat emelkedését eredményezi, az  $\alpha_1$ -receptorok perifériás vazokonstriktiót közvetítenek. Emelkedik a szívizom energia igénye, mely az oxigén-ellátottság beszűkülése esetén iszkémiához vezethet. Mindezen folyamatok aritmogén hatással is bírnak, kamrai ritmuszavarok, hirtelen szívhalál következhet be. A hosszútávú maladaptív következmények a pangásos szívelégtelenség kifejlődéséhez vezetnek a  $\beta$ -receptorok deszenzitizálódása, szívizomsejt-hipertrofia, -nekrózis, -apoptózis és

vaszkuláris hipertrófia révén. A veseerek konstriktója a RAAS aktivációját segíti elő (34).

A szimpatikus idegrendszerrel ellentétben a RAAS a betegség progressziója során későbbi szakaszban aktiválódik, részben pont a szimpatikus idegrendszer által közvetített stimulus hatására, mely a juxtaglomeruláris apparátus renin elválasztását serkenti. Ezen kívül feltételezhetően szerepet játszik még a renális hipoperfúzió és a macula densa sejtjeit elérő csökkent filtrált nátrium mennyiség is (34). A felszabadult renin a májból származó, keringő angiotenzinogén hasításával hozza létre a biológiailag inaktív angiotenzin I nevű decapeptidet. Az első sorban a tüdőben termelődő angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) az angiotenzin I további hasításával hozza létre a már biológiai hatással bíró angiotenzin II peptidet. Az ACE aktivitás túlnyomó része a szövetekben mutatható ki, a szolubilis forma aránya mindössze 10%. A szívelégtelenség progressziójában a szöveti ACE aktivitás növekedésének jelentőségét igazolták (35). Az angiotenzin II a miokardiumban is termelődik, a renin és az ACE hatásaitól részben függetlenül. Ezen útvonal esetében az angiotenzinogén a miokardiumban, a vaszkuláris szövetekben és az agyszövetben termelődik, hasítását a szöveti eredetű renin, a kallikrein és a katepszin G végzi. Az angiotenzin I-et a chymáz hasítja, aktív angiotenzin II-t eredményezve (32). Az angiotenzin II proteázok hatására további peptidekké hasadhat, az így létrejövő aktív fragmentek a vazokonstriktor hatású angiotenzin III és IV, és az angiotenzin II-vel ellentétes hatású angiotenzin 1-7 (36).

Az angiotenzin II a G-proteinhez kapcsolt AT1 és AT2 receptorokon fejti ki hatásait. Az érrendszerben főként az AT1 fordul elő, míg a szívizomban az AT2 van többségben. AT1 közvetítette hatás a vazokonstriktió, a kötőszöveti sejtek növekedése, osztódása és a catecholamin felszabadulás serkentése. Az AT2 receptor aktivációja vazodilatációt, negatív kötőszöveti hatásokat, nátriurézist és kallikrein felszabadulást okoz. Szívelégtelenségben az AT1 receptor aktivitásának csökkenését mutatták ki, míg az AT2 receptorsűrűség nem változik, így az AT1/AT2 arány csökken (32). Az angiotenzin II-nek direkt nátrium-visszaszívást serkentő hatása is van a proximális tubulusban, valamint emelkedett szintje az aldoszteron-szintézis fontos ingere. Ezen kívül stimulálja a szomjúság-központot a hipotalamuszban és növeli az arginin-vazopresszin vagy antidiuretikus hormon (AVP) szekréciót. Az angiotenzin II hatások alapvető fontosságúak a keringési rendszer homeosztázisának fenntartásában, de tartósan

emelkedett szintjük maladaptív és a szívizom, a vese és egyéb szervek fibrotikus átépüléséhez vezet. A szimpatikus idegrendszer és a zona glomerulosa aldosteron-szekréciónak serkentése pozitív visszacsatolás jellegű hatást fejt ki a neurohormonális kompenzációs mechanizmusokra, így a só-víz háztartás egyensúlyának progresszív felborulását és a szívelégtelenség súlyosbodását okozza (37).

Az aldosteron az angiotenzin II-höz hasonlóan részt vesz a keringés fiziológiás szabályozásában a nátrium visszaszívás és kálium szekréció fokozásával a disztális tubulusban és a gyűjtőcsatornában. A hosszan tartó fokozott aldosteron-szekréció azonban a szívizom és az érrendszer fibrózisához vezet a gyulladással kapcsolatos kaskád aktiválása révén, az érintett szervek mechanikus ellenállásának növekedését okozva. A folyamat fő mediátora a transzformáló növekedési faktor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), mely a fibroblasztok aktiválása és a kollagén lerakódás serkentése révén járul hozzá a szöveti fibrózishoz (38, 39). Mindezen hatásokon kívül az aldosteron-túlprodukciónak károsítja az endotél és a baroreceptorok funkcióját, valamint csökkenti a noradrenalin visszavételét az idegvégződésekbe, mely szintén a szívelégtelenség progressziójához vezet (37).

A szimpatikus idegrendszer és a RAAS káros hatásait ellensúlyozó rendszerek működését is igazolták. Szívelégtelenségben megemelkedik a vazodilatátor hatású prosztaglandin E<sub>2</sub> és a prosztaciklin szintje, ez utóbbi az AVP antidiuretikus hatását is módosítja. A legfontosabb ellenreguláló mediátorok közé tartozik a pitvari nátriuretikus peptid (ANP) és az agyi nátriuretikus peptid (BNP). A szekréciónak legfontosabb ingere a pitvari és kamrai szívizom feszülése, hatásuk a vese só- és víz szekréciónak növelésén, a renin és aldosteron szekréció, valamint a szimpatikus aktiváció csökkentésén keresztül valósul meg. Előrehaladott szívelégtelenségben szintjük lecsökken, így a túlaktiválódott RAAS ellensúlyozó tényezők nélkül marad. A csökkenés pontos oka nem ismert, feltételezhető a peptidok molekuláris átalakulása és a receptorsűrűség változása (40). A BNP az inaktív proBNP hasításával keletkezik. A melléktermék szintén biológiailag inaktív N-terminális agyi nátriuretikus propeptid (NT-proBNP), mely a szívelégtelenség diagnózisának és prognózisának gold standard biomarkere, a kardiális reszinkronizációs terápián (CRT) átesett betegeket is ideértve (41).

A nátriuretikus peptidokhoz nagyon hasonló módon, az NT-proBNP-vel szorosan korrelálva emelkedik meg szívelégtelenségben a karbohidrát antigén 125 (CA-125) szintje is (42). A nagy molekulású glikoproteint epitheliális eredetű sejtek termelik,

membrán kötött formája különböző ingerek (folyadékretenció, mechanikus stressz, gyulladáshoz vezető mediátorok) hatására válik szolubilissá. A klinikai gyakorlatban az ovarium karcinoma diagnózisának felállítására és a kezelés monitorozására használt biomarker (43). Szintje akut és krónikus szívelégtelenségben is emelkedett, szorosán korrelál a betegség súlyosságával, a szisztolés és diasztolés diszfunkciót jelző echokardiográfias paraméterekkel, valamint a prognózissal (44-48).

#### *2.4.2. A gyulladáshoz vezető kaskád aktivációja*

A gyulladáshoz vezető válasz a károsító behatást követő gyógyulási folyamat alapvető részét képezi. Azonban krónikus gyulladáshoz vezető válasz alakulhat ki, amennyiben a sérülés nem gyógyítható rövid időn belül. Ebben az esetben káros fibrotikus szövet szaporodik fel a sérülés helyén, az érintett szövet fiziológias működését gátolva (49). A krónikus szívelégtelenség klinikai szindrómájában is szisztémás, úgynevezett „low grade” gyulladáshoz vezető válasz alakul ki, mely hozzájárul a szív és a keringési rendszer károsodásához, a további progresszióhoz. A folyamatban résztvevő legfontosabb mediátorok a pro-inflammatórikus citokinek és receptoraik, valamint a makrofágok által szekretált szabályozó molekulák (50). Ezen gyulladáshoz vezető mediátorok a legtöbb esetben biomarkerként is szolgálnak, korrelációt mutatva a betegség súlyosságával és a prognózissal számos szívelégtelen populációban (50, 51).

A szívét ért stressz hatások következtében a szervezet válaszképpen során az egyik legkorábbi esemény a gyulladáshoz vezető kaskád aktivációja, a vaszkuláris és intercelluláris adhéziós molekulák szintjének, valamint a proinflammatórikus citokinek és kemokinek termelésének és kibocsátásának emelkedésével (52, 53). A kibocsátott citokinek és kemokinek aktivált gyulladáshoz vezető sejteket, elsősorban monocitákat vonzanak a keringésből a szív szöveteibe. Megnövekedett monocita infiltrációt mutattak ki a szívelégtelenség korai és késői stádiumában is (54). A kardiális szövetekbe kerülve a monociták makrofággá differenciálódnak és a szívizomzatban gyulladás, szövetkárosodás és fibrózis kialakulását segítik elő.

Az aktivált makrofágok számos gyulladáshoz vezető mediátort termelnek, köztük a monocita kemotaktikus protein-1-et (MCP-1) és a tumor nekrosis faktor- $\alpha$ -t (TNF- $\alpha$ ), valamint a már említett TGF- $\beta$ -t, ezáltal tovább serkentve a gyulladást és végül a fibrózis kialakulását (55, 56). A TGF- $\beta$  citokin szupercsalád tagja a növekedést differenciáló



faktor-15 (GDF-15), mely biomarkerként jelentős. HFrEF és HFpEF betegekben is emelkedett a szintje (57-59), diszkriminációs kapacitása az NT-proBNP-hez hasonlóan erős mindkét betegcsoportban (60). További szekrénum a galektin-3, mely szintén fibroblaszt proliferációt és kollagén depozíciót, ezáltal kardiális diszfunkciót okoz (61, 62). Jelentős gyulladást serkentő citokin még az interleukin-1 (IL-1), a IL-6, IL-18 és IL-33 (49). A fenti gyulladással mediátorok szintje arányos a szívelégtelenség súlyosságával (63, 64). Ezen felül a TNF- $\alpha$ , szolubilis receptorai, a szolubilis tumor nekrozis faktor receptor (sTNFR) -1 és sTNFR-2 valamint az IL-6 emelkedett szintje a halálozás megnövekedett rizikóját is előre jelezte (65, 66).

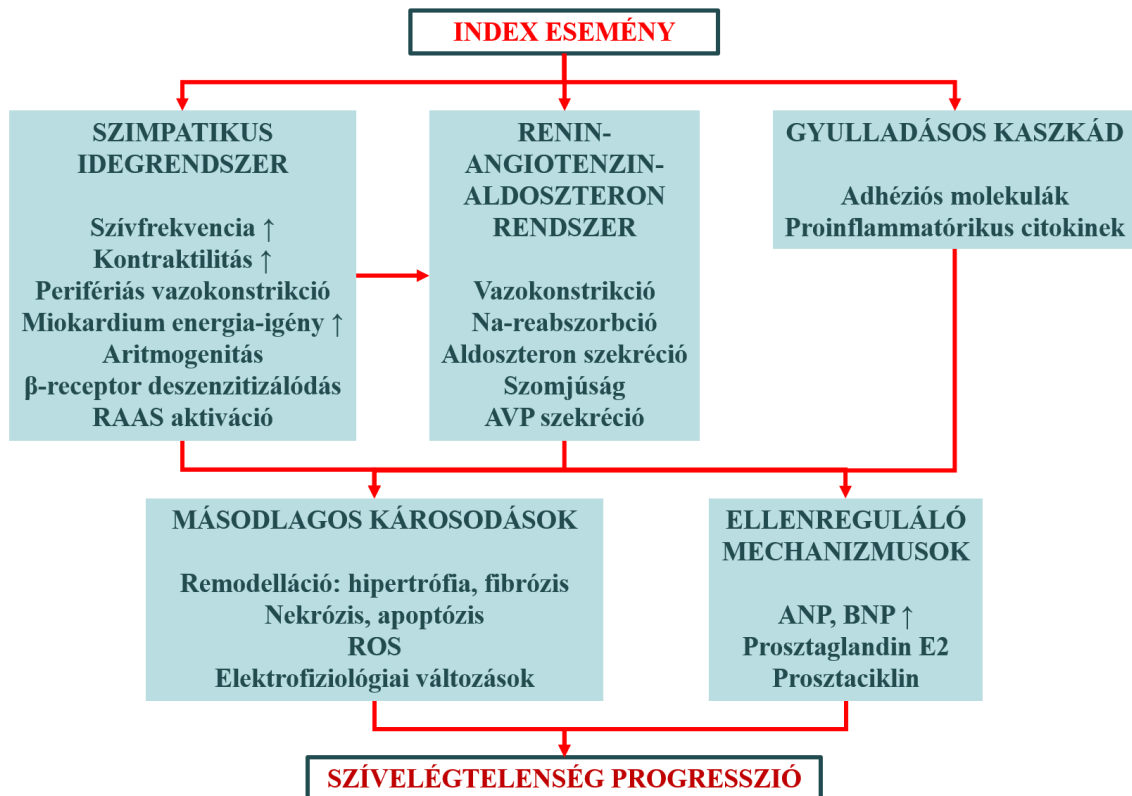
A pentraxin-3 (PTX-3), a C-reaktív proteinhez (CRP) hasonlóan a pentraxin citokin szupercsalád tagja, szintén fontos szabályozó szerepet tölt be a humorális immunitás szabályozásában. A gyulladás helyén termelődik számos sejtfeleség által (makrofágok, endotheliális sejtek, dendritikus sejtek). Emelkedett szintjét igazolták szívelégtelen betegekben, mely arányos a betegség súlyosságával HFrEF és HFpEF betegekben is, valamint előre jelzi a prognózist is akut és krónikus szívelégtelen betegekben (67-71).

A szívelégtelenségben kialakuló gyulladással válasz fontos komponense a multifunkcionális kemokin hatású fraktalkin, mely eltérő hatásokat fejt ki membrán-asszociált és szolubilis formában. A membrán-kötött forma adhéziós molekulaként funkcionál, míg szolubilis formában erőteljes kemoattraktáns hatással bír a citotoxikus immunsejtekre (72, 73). Szívelégtelenségben a szérum és miokardiális szintje is emelkedik, mely korrelál a betegség súlyosságával, súlyos szisztolés szívelégtelen betegekben a mortalitás független prediktora volt iszkémiás és non-iszkémiás etiológia esetén is (74).

#### *2.4.3. A bal kamrai remodelláció*

Bár a neurohormonális kompenzáló mechanizmusokat gátló gyógyszerek stabilizálják a szívelégtelenség háttérében álló maladaptív folyamatokat, egyes elemeiket visszafordítani is képesek, a betegek túlnyomó többségében a progresszió legfeljebb lelassul. Ezek a megfigyelések támasztották alá azt a feltételezést, hogy a bal kamrai átépülésnek a betegség lefolyására a neurohormonális tényezőktől független hatása is van (31). A remodelláció makroszkopos anatómiai következményei mellett, jelentősen

módosítja a szívizomsejtek molekuláris biológiai folyamatait és az egyes sejtek mikroszkópos anatómiai felépítését is. Módosul az excitáció-kontrakció csatolás, a kontraktilis és szabályozó fehérjék funkciója és a sejtvezetési szerkezeti elemei, valamint végbemegy a  $\beta$ -adrenerg receptorok deszenzitizációja és az extracelluláris mátrix (ECM) átépülése (31). A szívelégtelenség kialakulásában szerepet játszó mechanizmusokat az 1. ábrán foglaljuk össze vázlatosan.



**1. ábra** A szívelégtelenség kialakulásának vázlata

A szívelégtelenség kórereditében napjainkban a komplex molekuláris, sejt és szövet szintű változásokat helyezik előtérbe. A neurohormonális aktiváció és a bal kamrai átépülés szerepe elsődleges a betegség progressziójában. A neurohormonális- és citokin-rendszerek tartós aktivációja, a fennálló krónikus gyulladásos folyamatok azonban szöveti változásokat, másodlagos károsodásokat eredményeznek, melyet összefoglalóan bal kamrai átépülésnek, remodellációnak nevezünk. Ez a folyamat a későbbiekben a neurohormonális háztartás aktuális állapotától függetlenül is felelős a betegség további progressziójáért. Mann (75) alapján módosítva.

ANP: pitvari nátriuretikus peptid; AVP: arginin-vazopresszin; BNP: agyi nátriuretikus peptid; RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; ROS: reaktív oxigén gyökök.

A hemodinamikai terhelés okozta hipertrófia két alapvető mintázatot követhet. A nyomás-terhelés hipertónia vagy aorta billentyű szűkület miatt a szisztolés falfeszülést növeli, a sarcomerek száma párhuzamos elrendeződésben növekszik, a szívizomsejt keresztmetszete és a kamrafal vastagsága megnő. Ezt nevezik koncentrikus hipertrófiának. Volumen-terhelésben, mely leggyakrabban aorta vagy mitrális regurgitáció következménye, a diasztolés falfeszülés növekszik, a szívizomsejtek hossza nő és a kamra kitágul. Ez az excentrikus- vagy dilatációs típusú hipertrófia. A mindennapi gyakorlatban gyakran a két mechanizmus különböző arányú kombinációja észlelhető (76).

A szívizomsejtek hipertrófiája olyan magzati gének reaktiválódásával is együtt jár, melyek egészséges egyéneknél nem aktívak a post-natális életben. Ezzel szemben néhány, konstitutívan aktív gén represszálódik. Ezek a változások szerepet játszanak a szívelégtelenség esetén a sejtekben kialakuló kontraktilis diszfunkcióban. A genetikai átprogramozódás a szívizomsejtek feszülése, a neurohormonális kompenzáló rendszer elemei (noradrenalin és az angiotenzin II), a gyulladásos mediátorok és a kialakuló reaktív oxigén-gyökök (ROS) hatására következik be. Az  $\alpha$ -adrenerg agonista angiotenzin II és endothelin G-proteinhez kapcsolt receptoraik útján a foszfolipáz C (PLC) és a receptorokhoz kapcsolt kalcium-csatornák aktiválásával indítják el a jelátvitelt. A PLC két második hírvivő, az inozitol-trifoszfát (IP<sub>3</sub>) és a diacil-glicerol (DAG) szintjét emeli meg a citoplazmában. Az IP<sub>3</sub> kalciumot szabadít fel sejten belüli raktárakból, míg a DAG a protein-kináz C-t (PKC) aktiválja. Az intracelluláris kalcium-szint emelkedése a kalcium/kalmodulin függő kinázok és a calcineurin, míg a PKC a mitogén-asszociált protein-kináz (MAPK) kaszkád aktiválásával modulálja a génexpressziót. A citokinek és a peptid természetű növekedési faktorok leggyakrabban tirozin-kináz aktivitású receptorokhoz kötődnek, melyek szintén a MAPK kaszkád aktivációjához vezetnek. A mechanikai stressz az ECM és a plazmamembrán integrinjeinek interakciója útján aktivál számos szignál transzdukciós utat (77).

A hepatocita növekedési faktor (HGF) egy klasszikus, tirozin-kináz receptorhoz kötődő növekedési faktor, termelődését számos sejtféleségben kimutatták. Részt vesz a természetes fejlődési folyamatokban is, azonban szintje jelentősen megemelkedik a szívét érő különböző káros behatásokat (iszkémia, mechanikai stressz, toxikus ágensek) követően (78-80). A vizsgálatok alapján legfontosabb szerepe a kardiovaszkuláris

rendszerben van, ahol pleiotrop protektív ágensként angiogenetikus, antifibrotikus és antiapoptotikus hatásokat fejt ki (80). Ezen hatások klinikai jelentőségét számos gén transzfert használó állatkísérletes modell is igazolta (81-83). Emelkedett HGF szintet igazoltak akut és krónikus szívelégtelen csoportokban, ahol ez meglepő módon a kedvezőtlen klinikai kimenetelt jelezte előre (84, 85).

A szívelégtelenség progressziója során megnő az akciós potenciál időtartama, csökken a szívizomsejtek által generált erő és károsodik a relaxáció (86). Az intracelluláris kalcium-tranziens emelkedése lassul, a kalcium elégtelen transzportját jelezve a kontraktilis apparátushoz. Ezt a kalcium-szint elnyújtottabb csökkenése követi. Ezek a folyamatok a szívizomzat lassabb aktivációját, kontrakcióját és relaxációját eredményezik. A háttérben nagy valószínűséggel a SERCA, a foszfolamban, az L-típusú kalcium-csatorna, a ryanodin-receptor és a nátrium-kalcium transzport fehérjék, mennyisége és foszforilációs állapota változása áll, melyek a szívizomsejt kalcium-háztartásának kritikus szerepű proteinjei, (87).

Korábbi tanulmányok alapján a szívelégtelenségben elhunyt betegekben csökkent a miofibrillumok adenozin-trifoszfátáz-szintje. Az elváltozást számos állat-modell is igazolta, a jelenség okaként a miozin nehéz lánc (MHC) felnőttekre jellemző  $\alpha$ -MHC izotípusának csökkenő arányát feltételezik a magzati típusú  $\beta$ -MHC javára. A rágcsáló-modellekben leírt elváltozást egyre több humán vizsgálat eredménye is megerősíti (88). A szabályozó fehérjék expressziójának és aktivitásának változása is szerepet játszhat a kontraktilis diszfunkció kialakulásában, szívelégtelenségben megfigyelték a miozin könnyű lánc és a troponin T izotípus-eltolódását (89).

A citoskeleton fehérjéinek változásai is szerepet játszhatnak a szívelégtelenség kialakulásában és progressziójában. Az eddigi tanulmányok a titin csökkent, míg a citoskeletonális dezmin, valamint a membrán-asszociált vinkulin és disztrofin fehérjék megnövekedett mennyiségét mutatták ki (90).

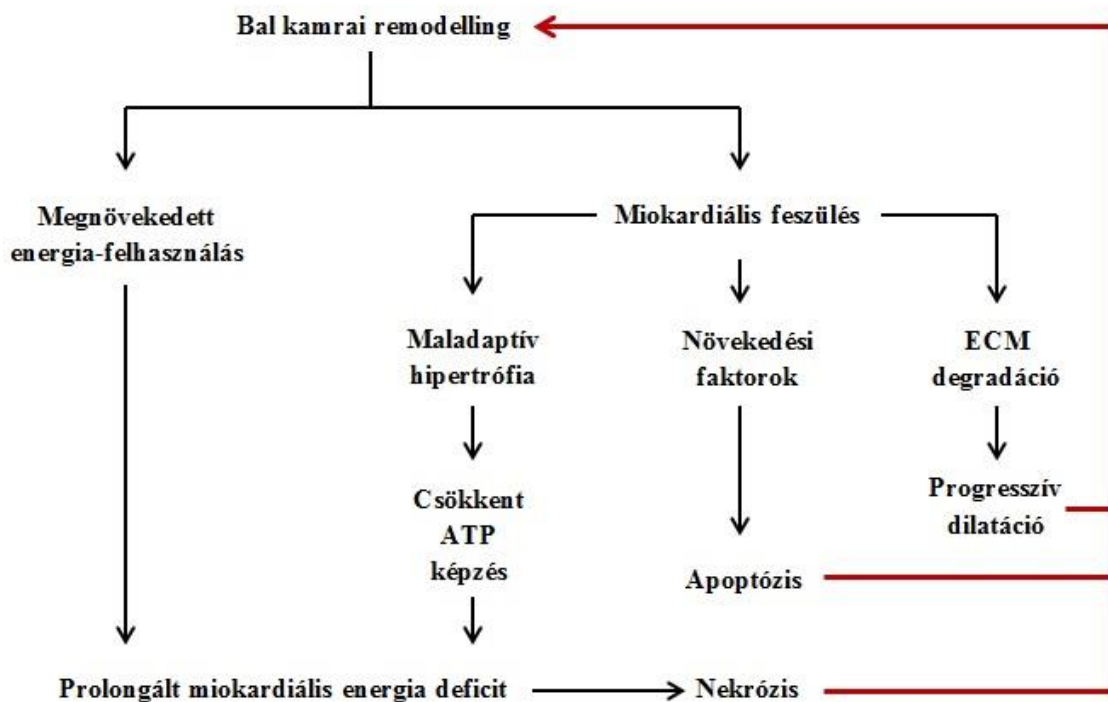
Szívelégtelen betegekben csökken a  $\beta$ -adrenerg receptor denzitás, az izoproterenol által kiváltható adenilát-cikláz aktiváció és a  $\beta$ -agonisták kontraktilitást növelő hatása is (91). A  $\beta$ -adrenerg receptorok aktivitásának csökkenése feltehetően a noradrenalin megemelkedett receptor-közeli koncentrációjának tudható be. Elsősorban a  $\beta_1$ -receptorok fehérjéi és mRNS-e érintett, a csökkenés arányos a szívelégtelenség súlyosságával. A  $\beta_2$ -receptorok fehérje és mRNS szintje nem változik. Ezen kívül

emelkedik a  $\beta$ -adrenerg receptor-kináz 1 ( $\beta$ -ARK1) expressziója is. A receptorok kötődése a  $\beta$ -arrestin-hez szétkapcsolja a receptort a heterotrimer G-fehérjétől és egyúttal kijelöli klatrin-burkos vezikulába történő internalizációra. Az internalizáció defoszforiláció révén a reaktiválódást is elősegítheti, de néhány esetben a vezikula a lizoszómák felé vándorol, ahol a receptor degradációjára kerül sor. A deszenzitizáció így kettős hatású: csökkenti a kontraktilitást, ugyanakkor az energia-felhasználást is és védi a szívizmot a tartósan fennálló  $\beta$ -adrenerg stimuláció fentebb részletezett káros hatásaitól (92). A deszenzitizáció a CRT hatására visszafordítható, a  $\beta$ -adrenerg jelátvitel normalizálódik (93).

A számos sejten belüli, molekuláris biológiai változáson kívül a szívizomban a sejtek és szövetek szintjén is jelentős változások figyelhetők meg, a szívizomsejtek száma valamint az extracelluláris mátrix mennyisége és összetétele is módosul. A szívizomsejtek számának folyamatos csökkenése nekrozis, apoptózis és autofágia útján hozzájárul a progresszív bal kamrai elégtelenséghez és kóros remodelációhoz (94-96). A sejt halálának módját meghatározza a sérülés intenzitása és gyorsasága, a pro-, és anti-apoptotikus fehérjék expressziójának aránya, a sejt kalcium-túlterhelésének nagysága és az intracelluláris adenosin-trifoszfát (ATP) szint (97).

A remodeláció egyik legfontosabb eleme az ECM módosulása, mely a fent részletezett gyulladással járó folyamatok végeredménye. A szív kollagén rostjai főként I-es és III-as típusú kollagénből épülnek fel, jelentős szerepük van a kapcsolódó szívizomsejtek struktúrális stabilitásának biztosításában, mely elengedhetetlen a miofibrillumok, a sejtvezeték, az integrinek és az ECM közötti szerkezeti és funkcionális kapcsolat fenntartásához. Szívelégtelenségben az I-es és a III-as típusú kollagén expressziója is fokozott (98). A kollagén koncentrációt számos fent részletezett stimulus befolyásolja, a mátrix metalloproteinázok (MMP) és a szöveti mátrix metalloproteináz inhibitorok (TIMP) expressziójának módosításán keresztül. A MMP és a TIMP aránya jellemezi a kollagén turnover mértékét, ezáltal a kóros remodelling progresszióját. Szívelégtelenségben az MMP-1 és a TIMP-1 szintje is megnő, arányuk összefüggésben van a bal kamrai dilatáció és a szisztolés diszfunkció mértékével (99). Az ECM felszaporodása több mintát követhet, előfordul diffúz miokardialis fibrózis (reaktív vagy intersticiális fibrózis mechanikai, toxikus, infekzív vagy autoimmun behatásokra) és helyettesítő fibrózis (szívinfarktus után). Az ECM miokardiális ödéma (szívizom

gyulladás esetén) vagy infiltratív betegségek miatt is felszaporodhat (amiloidosis). Az ECM növekedése összefüggést mutat az aritmiák, a hirtelen szívhalál és a szívelégtelenség kialakulásával különböző etiológiájú szívelégtelenség formáknál (100). A szívizomzat átépülése során változik a kollagén rostok szintézise és degradációja, csökken a keresztkötések mennyisége és a sejtkapcsoló struktúrák száma, aktiválódik a kollagén turnover (101). Az I-es típusú (PICP és PINP) és III-as típusú kollagén (PIIICP és PIIINP) C- és N-terminális propeptidjei a prokollagén érett kollagénná történő hasítása során keletkeznek, az ECM szintézis aktivitását jelzik. A szérumban PIIINP szintje a halálozás független prediktora DCM-ben szenvedő betegekben, etiológiától függetlenül (102). A kollagén lebontásáért ezzel szemben elsősorban a MMP-1, MMP-2 és az MMP-9 felelős (103). Az AMI-t követő remodellációban elsődleges a MMP-9 szerepe (104, 105), azonban DCM-ben szenvedő betegpopulációban is jelentősen emelkedett a szérumban szintje, ami a prognózis valamint a szisztolés és diasztolés diszfunkció független markere (106-108).



**2. ábra** A bal kamrai remodelling önrontó folyamatai.

A remodelláció hatására nő az utóterhelés, a szívizom energia-igénye, tovább stimulálva a hipertrófiát. Ez a szívizom krónikus energia-hiányos állapotát, nekrozist, apoptózist, az extracelluláris mátrix átépülését és így miokardiális fibrózist okoz.

Katz alapján módosítva (109). ATP: adenosin trifoszfát, ECM: extracelluláris mátrix.

A bal kamrai remodelláció fent részletezett mechanizmusai hosszú távon maladaptív reakciók és a folyamat önrontó progressziójához vezetnek. Az átépülés hatására nő az utóterhelés, növelve az szívizom energia-igényét, ezáltal tovább stimulálva a hipertrófiát a mechanikai feszülés indukálta növekedési faktorok útján. Ez a szívizom krónikus energia-hiányos állapotát okozza, mely a szintén elnyújtottan aktivált növekedési szignálokkal együtt nekrozist, apoptozist, az extracelluláris mátrix átépülését és így miokardiális fibrózist okoz (109) (2. ábra).

#### *2.4.4. A szívelégtelenség patomechanizmusához kapcsolódó, nem klasszikus biomarkerek szerepe*

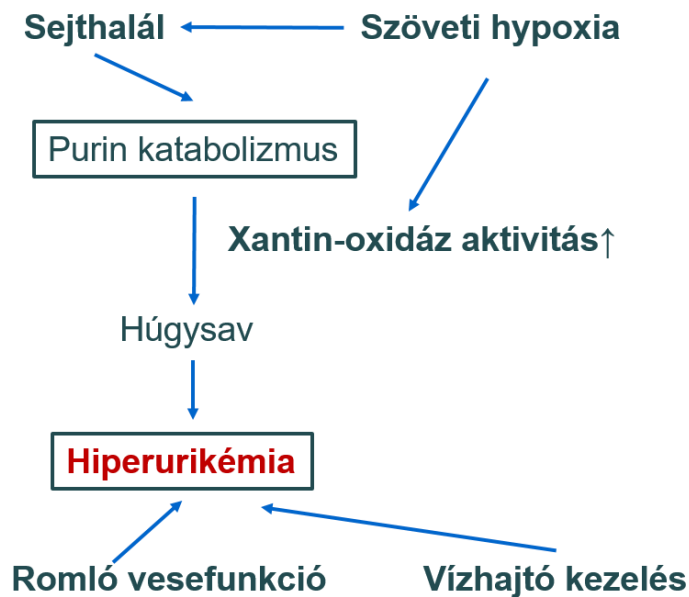
Vizsgálatunkban több, nem klasszikusan a szívelégtelenség pathomechanizmusa kapcsán a mindennapi klinikai gyakorlatba került, biomarkerként is szereplő faktort is vizsgáltunk. Ezen markerek szoros kapcsolata a szívelégtelenség kialakulásával és jelentős szerepük a prognózis megbecslésében az utóbbi évek vizsgálatai alapján vált nyilvánvalóvá.

##### *2.4.4.1. A hiperurikémia szerepe szívelégtelenségben*

A szívelégtelenség komplex szindrómájában a szív csökkenő funkciója a többi szervrendszer diszfunkcióját is kiváltja a betegség előrehaladtával. A volumen redistribúció a vese véráramlásának csökkenését és így a vesefunkció beszűkülését is okozza. A kialakuló veseelégtelenség tovább rontja a krónikus szívelégtelen betegek túlélését (110, 111), köztük a CRT-vel élő betegeket is (112, 113). Mindazonáltal a CRT kedvező hatásai ebben a betegcsoportban is érvényesülnek, a perctérfogat növelésével csökkenti a volumen felszaporodást és következményesen javítja a vesefunkciót (114).

A hiperurikémia gyakori szívelégtelenségben, melynek hátterében egyfelől a romló vesefunkció miatt csökkenő kiválasztás áll. Másfelől a diuretikus kezelés direkt és indirekt módon is növeli a húgysav reabszorpcióját. Növekszik ugyanakkor a húgysav termelődése is. A hypoxia, a katabolizmus, az inzulin rezisztencia és növekvő sejthalál miatt purin túlkínálat alakul ki. Ennek, valamint a gyulladáscitokinek és ROS direkt stimulációjának hatására a xantin-oxidáz aktivitása jelentősen megemelkedik (115, 116). A hiperurikémia a fentiek alapján szenzitív markere a szívelégtelenség progressziójának

(3. ábra). Korábbi vizsgálatok fontos prognosztikai szerepét igazolták konzervatív kezelésben részesülő szívelégtelen betegekben (115-118).



**3. ábra** A hiperurikémia kialakulásához hozzájáruló mechanizmusok vázlata krónikus szívelégtelenségben.

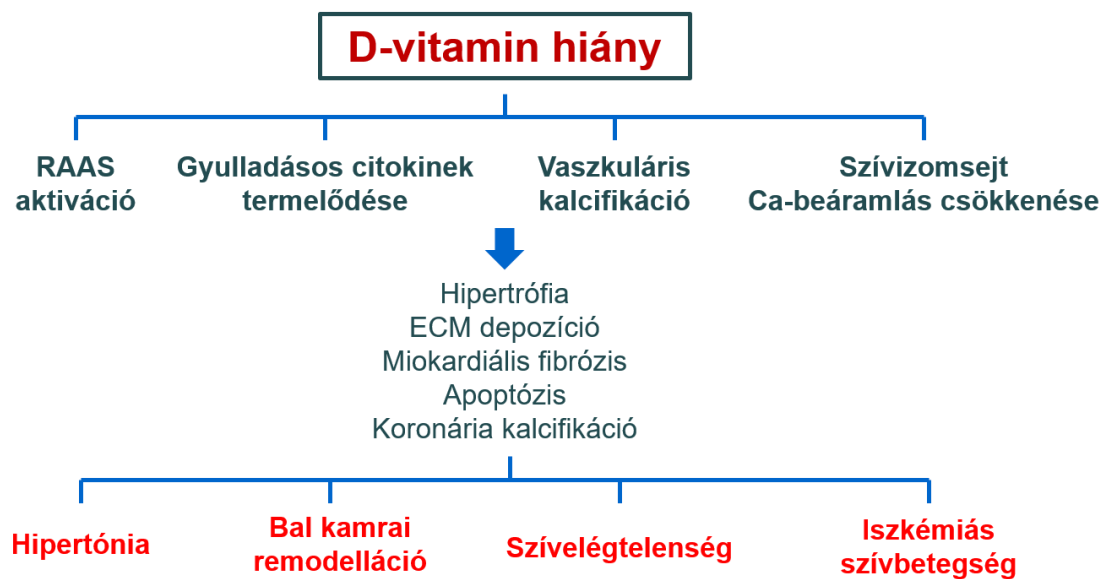
A romló vesefunkció miatt csökken a húgysav kiválasztása. A diuretikus kezelés direkt és indirekt módon is növeli a húgysav reabszorpcióját. Növekszik a húgysav termelődése is. A hypoxia, a katabolizmus, az inzulin rezisztencia és növekvő sejthalál miatt purin túlkínálat alakul ki. Ennek, valamint az gyulladásos citokinek és ROS direkt stimulációjának hatására a xantin-oxidáz aktivitása jelentősen megemelkedik Anker és munkatársai (115) alapján módosítva.

#### 2.4.4.2. A D-vitamin hiány szerepe szívelégtelenségben

A D-vitamin elsődlegesen a csontrendszer metabolizmusának egyik fő szabályozó hormonjaként került leírásra, azonban számos fontos extraszkeletális hatására is fény derült. A legfrissebb adatok alapján a D-vitamin fontos szabályozó szerepet tölt be a RAAS, a proinflammatorikus citokinek termelődése és az ECM turnover szabályozásában (119). A RAAS aktivációja csökken a D-vitamin hatására, ennek hátterében a renin termelődés szuppressziója az egyik legfontosabb mechanizmus (120). A D-vitamin a szívizomzat remodelációjában is fontos szerepet játszik. D-vitamin hiányban a TIMP-1 és TIMP-3 csökkent produkcióját mutatták ki, mely hozzájárul a kóros remodeláció fokozódásához. Ezen felül a gyulladásos citokinek termelődése is



emelkedik (121). A D-vitamin hiány növeli az endoteliális vérlemezke aggregációt és a kalcium depozíciót a vaszkuláris szövetekben. Emellett csökken a nitrogén-oxid szintáz aktivitás és a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor termelés (122) is. A D-vitamin a szívizomsejtek relaxációját és kontraktilitását is javítja a PKC és az adenilát-cikláz útvonalon keresztül (123). Ezek alapján a D-vitamin hiány közvetlenül hozzájárul a szívelégtelenség kialakulásához és progressziójához (4. ábra), a fenti szabályozó mechanizmusok kiesése révén, a szívizomzat kóros remodellációját okozva (124).



**4. ábra** A szívelégtelenség kialakulásában és progressziójában szerepet játszó, a D-vitamin hiánnyal összefüggő mechanizmusok vázlata.

A D-vitamin számos extraszkeletális funkcióval bír, változatos szabályozó szerepet tölt be a szívelégtelenség kialakulásában alapvető folyamatokban. D-vitamin hiány esetén nő a RAAS aktivitása, a gyulladásos citokinek termelődése, zavart szenved a szívizomsejt a kalcium háztartása. Ennek következményeként kóros remodelláció, szívelégtelenség alakul ki.

D'Amore és munkatársai (122) alapján módosítva. ECM: extracelluláris mátrix; RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer.

Számos keresztmetszeti és követéses vizsgálat igazolta, hogy a D-vitamin hiány a szívelégtelenség kialakulásának rizikóját megnöveli, ismerten szívelégtelen betegekben pedig jelentősen rosszabb prognózist vetít előre (122). Érdekes módon, a D-vitamin szupplementáció szerepe a szívelégtelenség primer vagy szekunder prevenciójában

ellentmondásos, nincs egyértelmű bizonyíték a D-vitamin kezelés különböző formáinak kedvező hatására (125).

## **2.5. A csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség kezelése**

A szívelégtelenség kezelésének célja a klinikai tünetek enyhítése, a funkcionális kapacitás és az életminőség javítása, a hospitalizáció elkerülésének lehetővé tétele és a halálozás csökkentése. A klinikai vizsgálatok nagyrészt ez utóbbira fókuszáltak, azonban mára ismertté vált, hogy a mortalitás csökkentésének elérése után a hospitalizáció elkerülése is ugyanilyen fontos a betegek és az egészségügy számára (126, 127). A fenti klinikai végpontok gyakoriságának csökkenése jelzi a kezelés képességét a szívelégtelenség progresszió lassítására vagy megállítására. Ez gyakran együtt jár a bal kamra strukturális változásainak normalizálódásával, azaz a reverz remodelációval és a nátriuretikus peptidek csökkenő plazma szintjével (128, 129). A tünetek enyhülése, az életminőség javulása és a funkcionális kapacitás növekedése szintén az eredményes kezelés hatásai közé tartozik (130).

### *2.5.1. A csökkent ejekciós frakcióval járó krónikus szívelégtelenség gyógyszeres kezelése*

A neurohormonális kompenzációt gátló gyógyszerek alapvető fontosságúak a szívelégtelenség lefolyásának megváltoztatásában és minden esetben javasolt használatuk, a kontraindikációk figyelembe vételével (1). Ezek a gyógyszerek az ACE-gátlók, a  $\beta$ -blokkolók, a mineralokortikoid-receptor antagonisták (MRA) és az angiotenzin receptor nefrilizin inhibitor (ARNI).

Az ACE-gátlók a RAAS legfontosabb gátlószerei, az ACE blokkolásán keresztül fejtik ki hatásukat. Gátolják a kinináz II-t is, a bradikinin felszaporodását okozva, mely tovább erősíti az angiotenzin szupresszióját. Ez ugyanakkor az ACE-gátlókkal szembeni intolerancia legfőbb oka lehet, mivel felelőssé tehető a kínzó, száraz köhögésért némely betegben. Hosszú távú klinikai hatásuk a remodeláció stabilizálása, a tünetek javítása, a hospitalizáció megelőzése és a túlélés növelése (131, 132). A kedvező hatásokat csupán három hónapos kezelés után és klinikailag tünetmentes betegekben is igazolták (133).

A  $\beta$ -blokkolók a szimpatikus idegrendszer tartós aktivációjának káros hatásait védik ki. Az adrenerg-receptorok mindegyike közvetítheti ezen hatásokat, de a maladaptív folyamatok többségét a  $\beta$ 1-receptorok aktivációja okozza (31). ACE-

gátlókkal együtt adva a  $\beta$ -blokkolók visszafordítják a bal kamra átépülését, mérsékelik a betegek tüneteit, megelőzik a hospitalizációt, javítják a túlélést. Jelentősen javítják az ejekciós frakciót, ezen kívül anti-iszkémiás és a hirtelen szívhalál rizikóját csökkentő hatásuk is van. A  $\beta$ 1-szelektív bisoprolol és az elnyújtott felszívódású metoprolol mellett az  $\alpha$ 1-receptor gátló hatással is rendelkező carvedilol és a kardioszelektív nebivolol csökkenti bizonyítottan a mortalitást (134-137).

A mineralokortikoid-receptor antagonisták, a spironolakton és az eplerenon a vese gyűjtőcsatorna  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  cserélő ioncsatornáját blokkolják, így növelik a  $\text{Na}^+$  és víz, csökkentik a  $\text{K}^+$  és a  $\text{H}^+$  exkréciót. A spironolaktonnak antiandrogén és progeszteron-szerű hatásai is vannak, így férfiakban ginekomasztíát, nőkben menstruációs zavarokat okozhat. Az eplerenon szelektívebben kötődik a gyűjtőcsatorna aldoszteron-receptorához a szteroid-receptoroknál, így a mellékhatásai sokkal enyhébbek. Mindkét vegyület kis hatáserősségű vízajtó, de jelentősen csökkentik a hospitalizáció gyakoriságát és a halálozást (138, 139). Ennek háttérében a RAAS aktiválódása során létrejövő fent részletezett hatások csökkentése áll.

A szívelégtelenség klinikai tüneteinek jelentős hányada a só- és volumen-retenció következtében alakul ki. Bár az ACE-gátlók és a szívglikozidok is emelik a nátrium-kiválasztást, csupán a betegek egy részében kontrollálható a só-víz háztartás diuretikumok nélkül. A rövid távú klinikai vizsgálatok igazolták a vena jugularis nyomásának, a pulmonális pangás, a perifériás ödéma és a testsúly csökkenését diuretikus kezelés mellett. A hatások a terápia kezdete után napokkal kialakultak. A középtávú hatások közé tartozik a pumpa-funkció javulása, a tünetek enyhülése és a terhelhetőség növekedése (140). Mindeztáig nem történt hosszú távú vizsgálat a vízajtók alkalmazásáról szívelégtelenségben, így a morbiditásra és mortalitásra kifejtett hatásaik nem pontosan ismertek. A kacsdiuretikumok a legnagyobb hatáserősségű vízajtók, szívelégtelenségben leginkább ezek használata terjedt el. A Henle-kacs felszálló szárán a  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -2  $\text{Cl}^-$  szimporter reverzibilis gátlószerei. Ezen kívül a furosemid venodilatátor hatása miatt intravénás adagolás mellett percekben belül csökkenti a jobb pitvari és a pulmonális nyomást. Ilyenkor a RAAS hirtelen aktiválódása miatt a perifériás rezisztencia emelkedése is fellép, a bal kamra afterload emelkedését okozva. A thiazid-típusú vízajtók a disztális kanyarulat csatorna  $\text{Na}^+$ - $\text{Cl}^-$  szimporterének gátlásáért

felelősek. Ez a csatorna gyakori az érrendszer sejtjeiben is, lehetséges magyarázatot kínálva a thiazidok kiváló antihipertenzív hatására (75).

A RAAS és a neutrális endopeptidáz rendszer gátlására kifejlesztett új hatásmechanizmusú gyógyszer-csoport az ARNI. Az elsőként bemutatott szer az LCZ696, mely a valsartan és a szakubitril molekulák kombinációjából áll, ez utóbbi a nefrilizin gátlószer. A nefrilizin gátlásával a nátriuretikus peptidek, a bradikinin és egyéb peptidek degradációja lassul. A magasabb ANP és BNP szinteknek köszönhetően a fent részletezett fiziológiás protektív hatások kifejezettebbé válnak. A nemrég lezárult PARADIGM-HF vizsgálatban az LCZ696 enalapril-lal összehasonlítva 20%-al csökkentette a hospitalizációk számát, 20%-al a kardiovaszkuláris halálozást, 16%-al javította az ösztörtalitást (141). Tekintettel arra, hogy eddig ez az egyetlen, az LCZ696 hatásait elemző vizsgálat, jelenleg a beválasztási kritériumoknak megfelelő betegekben javasolt az ARNI használata (1).

Az angiotenzin-receptor antagonisták (ARB) csak az ACE-gátlók alternatívájaként alkalmazandóak, azok intoleranciája esetén (1). ACE-gátló mellett fennálló szívelégtelenség tünetek esetén csak MRA intolerancia esetén ajánlott használatuk. Ezen válogatott esetekben kiegészítő kezelésként használhatóak ACE-gátló mellé, mert a MRA hatású gyógyszerek eredményesebbek ebben az esetben (1, 142).

Az ivabradin a szinusz-csomó If ion-csatornáját gátolja, ezáltal csökkenti a szívfrekvenciát szinusz ritmus esetén. Az optimális gyógyszeres kezelés ellenére 75/perc feletti nyugalmi szinusz ritmus esetén ajánlott használata, a SHIFT vizsgálat eredményei alapján (143).

A fent felsorolt gyógyszereken kívül számos olyan egyéb vegyület használatos, melyekről nem egyértelműen bizonyított a halálozást csökkentő hatás. A tüneteket csökkentő, hospitalizációt megelőző hatásukat egyes betegcsoportokban igazolták, így értékes kiegészítő szereik lehetnek a szívelégtelenség kezelésének.

A szívglikozidok a sejt- és a szarkolemma membrán  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPáz}$  bénításán keresztül fejtik hatásukat. A pompa gátlása megnöveli az intracelluláris  $\text{Ca}^{2+}$ -szintet és így a kontraktilitást. A szívglikozidok hatásában szerepet játszik az afferens vagus rostok  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPáz}$  aktivitásának szenzitizálása is, mely a vágusz tónus növekedésén keresztül ellensúlyozza a szimpatikus idegrendszer aktiválódását (75). Szívelégtelenség és rapid pitvarfibrilláció együttes fennállása esetén a kamrai frekvencia csökkentésére

használatosak. Tünetes szívelégtelenség esetében javíthatják a klinikai tüneteket, megakadályozzák a dekompenzáció súlyosbodását. Mortalitást csökkentő hatásuk nem mutatható ki (144), meta-analízisek alapján mortalitást növelő hatásuk merült fel, így használatuk csak speciális esetekben, nagy körültekintéssel vetődik fel (145).

A hydralazin mortalitást csökkentő hatása kérdéses (146). Izoszorbid-dinitráttal kombinációban kimutatták tüneteket javító, morbiditást és mortalitást csökkentő hatását afroamerikai betegekben (147).

A szívelégtelenség kezelésében jelenleg használatos gyógyszerek drámai mértékben javították a betegek életminőségét és élettartamát. Az utóbbi időben az intenzív kutatásoknak hála számos új típusú gyógyszer kifejlesztése és klinikai vizsgálata van folyamatban, melyek a jelenleg általános bázisterápián felül tovább javíthatják a szívelégtelen betegek prognózisát (148, 149).

### *2.5.2. A krónikus szívelégtelenség nem-sebészi eszközös kezelése*

#### *2.5.2.1. Az implantálható kardioverter defibrillátor szerepe a szívelégtelenség kezelésében*

A HFrEF-ben szenvedő betegek rizikója a hirtelen szívhalál bekövetkeztére hatszorosa-kilencszerese a normál populációhoz viszonyítva (150). A fent részletezett gyógyszeres kezelés hatására az incidencia csökken, azonban a rizikó még így is jelentős. Ennek megfelelően e betegek esetében javasolt a primer prevenció implantálható kardioverter defibrillátor (ICD) beültetése a hirtelen szívhalál megelőzése céljából. Ezen felül amennyiben a beteg már elszenvedett korábban malignus kamrai ritmuszavart, szekunder prevenció ICD beültetése javasolt (1).

#### *2.5.2.2. A reszinkronizációs terápia szerepe a szívelégtelenség kezelésében*

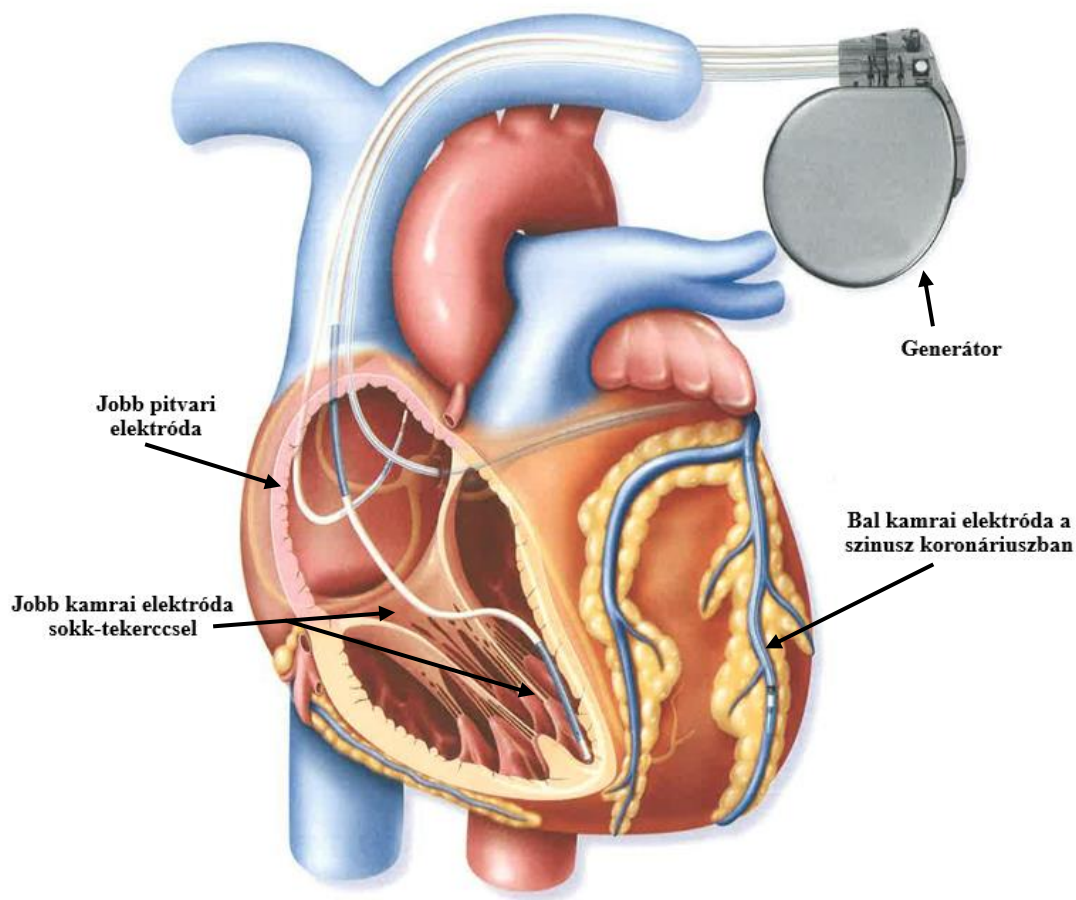
A krónikus szívelégtelenség kezelésében új korszak kezdődött 2001-ben, amikor a reszinkronizációs kezelést engedélyezte az FDA. Azóta a CRT a szívelégtelenség terápiájának integráns részét képezi.

Az ingerületvezetési rendellenességek gyakoriak a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegekben. Ezen rendellenességek közül a Tawara-szár blokk megváltoztatja a kamrai kontrakciók időzítését és mintázatát, további mechanikus hátrányokat okozva

az esendő szívnek. A HF<sub>r</sub>EF-ben szenvedő betegek megközelítőleg 30%-ában fordul elő bal Tawara-szár blokk (BTSZB), leggyakrabban korábbi iszkémiás szívbetegség vagy a kamra kóros remodellációja során létrejövő hegesedés a kiváltó ok (151). BTSZB esetében a bal kamra a jobb Tawara-száron és a szeptumon keresztül, késve kerül ingerületbe, a laterális fal válik a legkésőbb aktiválódó területté. Az EKG-n 120 ms-nál szélesebb QRS komplexum, valamint a V1 elvezetésben QS vagy rQ komplexum és a V6 elvezetésben rsR' vagy Rsr' komplexum ábrázolódik (152). A kamrai ingerületvezetés ilyen késése növeli a miokardium energia-igényét, csökkenti a kamrai telődést, kontraktilitást és paradox szeptális kontrakciókat okoz (153, 154). A kamrai funkció ezen változásait nevezzük összefoglalóan kamrai disszinkroniának.

A kamrai disszinkronia biventrikuláris pacemaker ingerléssel jelentősen javítható. A CRT egy biventrikuláris pacemaker (CRT-P), jobb pitvari és kamrai valamint bal kamrai elektródával. ICD funkciót is elláthat az eszköz (CRT-D) (4. ábra). Az elektródákat konvencionálisan transzjuguláris úton pozicionálják. A bal kamrai elektróda epikardiális pozicionálása a szinusz koronáriusz másod- vagy harmadrendű ágába történik, ideálisan posztero-laterális oldalágba (155).

Ha a szinusz koronáriuszon keresztül technikai nehézség miatt, vagy megfelelő véna hiányában megghiúsul a bal kamrai elektróda implantációja, az endokardiális elektróda implantáció is kivitelezhető. A véna femorális vagy szubklávia kanulálását követően transzszeptális punkció után érhető el a bal pitvar, majd a mitrális szájadékon áthaladva a bal kamra ürege (156). A transzapikális behatolás a bal kamra kamra direkt punkcióját jelenti (157). Az elektróda pozíció stabilizálását szinusz koronáriusz stent implantációval is lehet biztosítani (158). Napjainkban a többpólusú bal kamrai elektródák elterjedésével a stabil elektróda pozíció mellett optimális ingerlési paraméterek elérése az atípusos vénás anatómia mellett is sok esetben kivitelezhető (159). A perkután implantáció teljes sikertelensége esetén lehetőség van epikardiális implantációra a mellkas sebészi megnyitása, anterior vagy laterális mini-torakotómia illetve videotorakoszkópia segítségével (160). CRT-P beültetésekor szövődményként felléphet infektív endokarditisz, a pacemaker telep fekélye, a jobb kamra perforációja, valamint n. phrenicus ingerlés is. Az elektródák diszlokációja az ingerlés megszűnését okozhatja. A CRT-D ezen felül inadekvát sokkot is kiválthat.



**5. ábra** A CRT-D vázlatos felépítése (161)

Biventrikuláris pacemaker rendszer: jobb pitvari elektróda, jobb kamrai elektróda sokk-tekerccsel és bal kamrai elektróda a szinusz koronáriuszban.

CRT-D: kardiális reszinkronizációs terápia defibrillátorral.

Az 1990-es évek közepén először a CRT kedvező rövid-távú, majd hosszú-távú hatásairól is születtek bizonyítékok. Napjainkra számos randomizált, multicentrikus vizsgálat eredménye erősítette meg a kedvező hatásokat. Optimális programozás és elektródapozíciók esetén helyreállítja a kontrakciók atrioventrikuláris, interventrikuláris és intraventrikuláris szinkroniáját (162). A reszinkronizációs terápia hatására javul a betegek fizikai terhelhetősége, az életminőség, csökken a szívelégtelenség súlyossága (163). Csökken a morbiditás, így a hospitalizációt igénylő dekompenzációk száma, a

kórházi bent fekvések ideje, átlagos bekövetkezési időben kitolódik, valamint jelentősen csökken a halálozás is (164). Változás figyelhető meg a szív szerkezetében és funkciójában, a betegség progressziója visszafordul. Ezeket a változásokat összefoglalóan reverz remodelációnak nevezik. Jellemző paraméterei a bal kamrai végdiasztólés volumen (LVEDV) és bal kamrai végszisztólés volumen (LVESV), a funkcionális mitrális regurgitáció és a bal kamrai izomzat tömegének csökkenése valamint az ejekciós frakció növekedése (164). A korai vizsgálatok a NYHA III-IV-es stádiumú szívelégtelen betegekre terjedtek ki, ezt követően a morbiditás csökkenését és a reverz remodelációt NYHA II-es, legújabban tünetmentes, NYHA I-es stádiumú betegek körében is kimutatták (165).

A kedvező hatások hátterében több mechanizmus is szerepet játszik. Az ingerületvezetés, a szívüreg elektromechanikai aktivációjának fiziológiához közelítő állapotba történő helyreállítása az elsődleges. A pitvar és mindkét kamra megfelelően szinkronizált ingerlése összehangolja a szívüreg kontrakcióit, ami jelentős hemodinamikai előnyökkel jár. A megfelelően kiválasztott ingerlési pont a kamrákon belüli ingerületvezetés rendellenes mintázatait is kiküszöböli. Az elektromos aktiváció fiziológiához közelítő lefolyása magával vonja a kontrakciók szinkronizációját, a normális szív működést jellemző kontrakciós mintázat újbóli kialakulását. Magától értetődően ez jelentősen javítja a szív funkcióját. A bal kamrai telődési idő megnyúlása javítja az ejekciós frakciót, az intraventrikuláris mechanikus késés csökkentése koordinálja a bal és jobb kamrai kontrakciókat, az izovolumetrikus kontrakció rövidülése pedig az intraventrikuláris szinten koordinált kontrakciókat jelzi (166). A szív funkciójának javulása a kompenzáló mechanizmusok aktiváló ingereinek csökkenését jelenti, ezáltal csökkennek a maladaptív hatások, visszafordul a remodeláció. A bal kamra méretének csökkenése pedig önmagában is csökkenti a kardiovaszkuláris események rizikóját (167).

#### 2.5.2.3. A CRT hatékonyságát befolyásoló tényezők

Az eszköz implantációja a legújabb vizsgálatok szerint mintegy 95%-ban sikeres. A fent említett kedvező változásokat nem mutató, úgynevezett non-responder betegek aránya 25 és 40% között mozog a különböző vizsgálatokban (155). A klinikai választ a randomizált vizsgálatok legtöbb esetben a beültetést követően hat hónappal értékelték.



Jellemzésére a reverz remodeláció (az EF és az LVESV különböző mértékű növekedése illetve csökkenése) bekövetkeztét, a funkcionális státusz javulását (NYHA osztály, a hat perces járásteszt és az életminőség javulása) vagy ezek kombinációját alkalmazták (168). A klinikai válasz meghatározásának számos módja lehetséges, a különböző vizsgálatok által használt definíciók között nincsen elsődlegesen elfogadott a szakmai társaságok útmutatóiban (1, 169-171). A konkordancia az egyes kritériumrendszerek között, valamint az összefüggés a hosszú távú halálozással sok esetben gyenge. Ennek megfelelően egyik sem tekinthető a mortalitást helyettesítő, kemény végpontnak a CRT utáni prognózis becslésében (168).

A kezelés jelentős kezdeti költsége elkerülhetlenné teszi a költséghatékonyság vizsgálatát, különös tekintettel a túlélésre, morbiditásra és az életminőségre, rövid- és hosszú távon egyaránt. Az egészségügyre fordítható véges anyagi források és a beavatkozás potenciális szövődményei miatt szükséges a reszinkronizációs kezelésre várhatóan legkedvezőbben reagáló betegcsoportok és jellemző paramétereik azonosítása. Ezen felül jelentős klinikai szerepe van a kezelésre várhatóan kisebb mértékben reagáló betegek idejekorán történő azonosításának (172). A CRT alkalmazásával kapcsolatos számos klinikai vizsgálat, valamint ezek alcsoport és meta-analízisei alapján több olyan tényezőt sikerült azonosítani, melyek a CRT hatékonyságát jelentősen befolyásolják, úgymint a non-iszkémiás etiológiájú szívelégtelenség, női nem, 150 ms feletti QRS szélesség és a típusos BTSZB morfológia. Az eredmények alapján az indikációk köre is módosult a terápia bevezetése óta (1, 142, 169, 173-175).

A fent részletezett eredmények alapján elmondható, hogy a CRT a szívelégtelenség kezdeti, tünetmentes stádiumaiban is ugyanúgy effektív, mint előrehaladottabb, tünetes szívelégtelenségben (165, 176, 177).

Az optimális elektróda pozíció megválasztásakor a hatékonyság szempontjából kulcsfontosságú a bal kamra legkésőbb aktiválódó területének megállapítása. Ez invazív elektrofiziológiai módszerekkel, három-dimenziós aktiváció térképezéssel, vagy non-invazív képalkotó módszerek használatával is kivitelezhető. A szöveti Doppler, a két- és háromdimenziós speckle tracking, valamint speciális mágneses rezonancia vizsgálatok eredményesnek bizonyultak a bal kamra legkésőbb aktiválódó területének azonosításában, a jobb és bal kamra aktivációs késésének jelentőségét kutatócsoportunk is igazolta (178, 179). Szintén jelentős az azonosított lokalizációnak megfelelő véna

kiválasztása, valamint a terület heges átépülésének felmérése. Rontja a klinikai hatékonyságot, ha a bal kamrai elektróda nem a legkésőbb aktiválódó területet ingerli, vagy ha az ingerelt terület heges átépülése miatt az ingerlésre kevésbé, vagy egyáltalán nem válaszol (179).

Ezzel összefüggésben az iszkémiás etiológia rontja a klinikai választ, a heges miokardium sokkal kevésbé képes a reverz remodellációra (180). Ezzel ellentétben a női nem kedvezőbb prognózist vetít előre, feltehetően a kisebb test és szív méretekkel összefüggésben (181).

Kiemelendő a QRS szélesség és morfológia szerepe, a CRT hatásmechanizmusából adódóan a jelentős kamrai disszinkroniával és következményesen széles QRS komplexummal rendelkező betegek esetén várható a kedvező válasz, ennek megfelelően a klinikai vizsgálatok döntő többsége is ilyen betegcsoportokat vizsgált. Ezek meta-analízisei alapján 150 ms felett kedvezőbb kimenetel várható a morbiditás és a mortalitás tekintetében (182, 183). Az EchoCRT vizsgálat eredményei alapján 130 ms-nál keskenyebb QRS esetén a CRT kamrai disszinkronia esetén sem javítja a prognózist, kifejezetten káros, a halálozást növelő hatás igazolódott ebben a betegcsoportban (184, 185). A típusos BTSZB szerepe nem teljesen egyértelmű. Egy felől több vizsgálat alcsoport analízise igazolta, hogy non-BTSZB QRS morfológia esetén nem hatékony a CRT, a kedvező klinikai válasz a BTSZB-s betegek rezponziójából ered (186, 187), azonban típusos BTSZB esetén a QRS általában szélesebb. Két meta-analízis alapján nem egyértelmű, hogy a BTSZB kedvező prognosztikai szerepe mennyiben független a széles QRS hatásától (183, 188).

A CRT-P és CRT-D hatékonyságának direkt összehasonlítására randomizált vizsgálat nem született. A COMPANION vizsgálatban három ágra randomizált betegek vettek részt, csak optimális gyógyszeres kezelés, illetve CRT-P vagy CRT-D beültetése után. A reszinkronizációs terápia kedvező hatására derült fény, azonban a vizsgálat nem igazolt egyértelmű különbséget a két eszköz effektívitasában a morbiditás és a mortalitás tekintetében (189). További retrospektív vizsgálatok és regiszterek elemzése után nyert adatok azonban árnyalják ezt a képet. Kutatócsoportunk eredményei alapján az eszköz típusa önmagában nem befolyásolta a kimenetelt, iszkémiás etiológia esetén azonban a CRT-D hatásosabbnak bizonyult míg non-iszkémiás betegekben nem volt különbség a CRT-P és CRT-D implantáción átesett betegek prognózisa között (190). Ezt követő

retrospektív vizsgálatok alapján azonban etiológiától függetlenül kedvezőbb volt a CRT-D implantáció a költséghatékonyság és a halálozás csökkentése terén (191, 192).

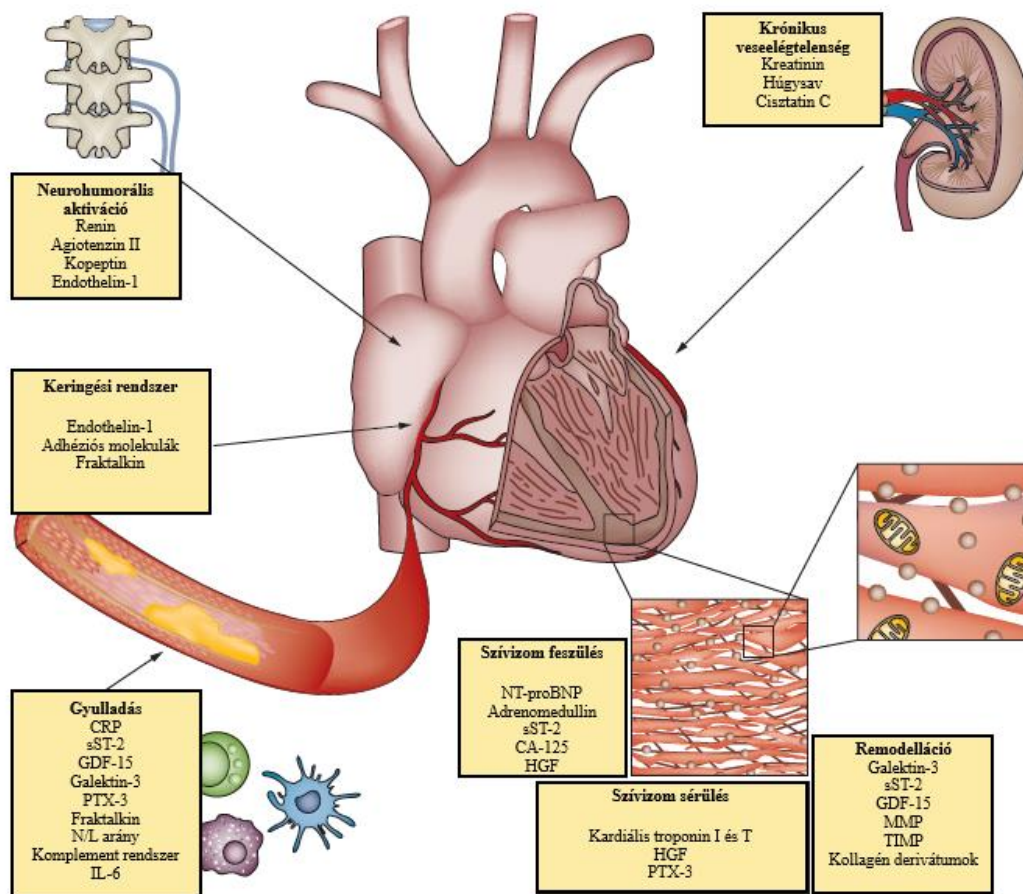
A fentieket figyelembe véve, az ESC jelenleg érvényes, 2016-ban kiadott útmutatása szerint a reszinkronizációs terápia az alábbi, optimális gyógyszeres terápia ellenére tünetes, 35% alatti EF-ú betegcsoportoknak ajánlott a morbiditás és mortalitás csökkentése céljából. Típusos BTSZB és 130 ms feletti QRS szélesség esetén javasolt a CRT. Non-BTSZB morfológia esetén 150 ms-nál szélesebb QRS-nél megfontolandó, míg 130-149 ms QRS szélesség között szóba jöhet a CRT. Pitvarfibrilláció együttes előfordulásakor a 130 ms-nál szélesebb QRS komplexum esetén megfontolandó a CRT amennyiben a szinusz ritmus helyreállítható, vagy a 100% közeli biventrikuláris pacerarány biztosítható (1).

## **2.6. A krónikus szívelégtelenség prediktív tényezői, a biomarkerek szerepe**

A biomarker egy biológiai rendszer olyan jellemzője, mely objektíven mérhető és az élettani vagy kórélettani folyamatok illetve terápiás intervenciókra adott válasz értékelésére alkalmas (193). A kardiovaszkuláris megbetegedésekben számos biomarker használata került be a klinikai gyakorlatba, a diagnózis felállítását, a prognózis becslését, a kezelés hatékonyságának felmérését segítő. A szívelégtelenség kórélettanának mind mélyebb megismerésének köszönhetően a betegséget egy komplex, szisztémás szindróma paradigmájának megfelelően fogjuk fel. Ezt a szindrómát a neurohormonális aktiváció, a krónikus vesefunkció károsodás, a krónikus gyulladás, a szöveti remodelláció, a biomechanikai stresszorok, a következményes kardiomiocita sérülés és a megváltozott metabolikus és táplálkozási folyamatok összessége jellemzi (194). A 2.4. fejezetben részletezett mechanizmusok számos részvevője került fel potenciális biomarkerként, a várható hasznosság szisztematikus analízise jelentős igényként merült fel. Morrow és de Lemos ennek megfelelően a megbízható, olcsó, gyors és költséghatékony kimutathatóságot határozta meg fő kritériumnak az új típusú biomarkerek vizsgálatokor. Ezen felül a biomarkernek olyan addicionális információt kell nyújtania, mely a tradicionális fizikális vizsgálattal és anamnézis felvétellel nem nyerhető, valamint a kapott információnak relevánsnak kell lennie a klinikai döntéshozatalban (195). Ezeket az elvárásokat a későbbi vizsgálatok alapján tovább pontosították. Fontos szempont még a biomarker in vivo és in vitro stabilitása, a kardiális specificitás, a kimutatás

automatizálhatósága, valamint a nemre, korra és etnikumra vonatkoztatott referenciaértékek elérhetősége (49).

Kutatásunkban olyan új szívelégtelenség biomarkereket vizsgáltunk, melyek a korábban részletesen bemutatott kórélettani folyamatokban jelentős szerepet játszanak, ezen felül prognosztikus értékük is széles körben igazolt krónikus szívelégtelenség esetén.



**6. ábra** Új biomarkerek szívelégtelenségben (196).

A szívelégtelenség komplex szindrómájának egyes kórélettani útvonalaihoz kapcsolódó új biomarkerek. CA-125: karbohidrát antigén 125; CRP: C-reaktív protein; GDF-15: növekedést differenciáló faktor-15; HGF: hepatocita növekedési faktor; IL-6: interleukin-6; MMP: mátrix metalloproteináz; N/L arány: neutrofil granulocita/limfocita arány; NT-proBNP: N-terminális agyi nátriuretikus propeptid; PTX-3: pentraxin-3; sST-2: suppression of tumorigenicity-2; TIMP: szöveti mátrix metalloproteináz inhibitor.

Biomarkerként szerepelhet azonban olyan faktor is melynek önmagában nincs biológiai aktivitása, azonban szintje szorosan korrelál valamely szabályozó faktoral,

legtöbbször a faktor metabolizmusának valamely kémiaiilag stabil köztes terméke (196-198). A 2.4. fejezetben részletesen bemutattuk a jelen vizsgálatunkban analizált, valamint a pathomechanizmus szempontjából legfontosabb és legerősebb prediktív értékkel bíró biomarkereket. Jelen fejezet tárgya a szívelégtelenségben jelentős további új biomarkerek ismertetése és a szívelégtelenség biomarker paradigmájának felvázolása (5. ábra).

A neurohormonális aktiváció a szívelégtelenség kialakuláskor az egyik elsőként kialakuló kompenzáló mechanizmus, mely a kezdeti stádiumban fenntartja a perctérfogatot, azonban később a maladaptív válaszok hozzájárulnak a szívelégtelenség progresszióhoz (194). A szívelégtelenség diagnózisának és a prognózis becslésének alappillére a BNP vagy az aktív BNP proBNP-ből történő hasítása során keletkező NT-proBNP (41), a termelődés fő ingere a miokardium feszülése.

Az antidiuretikus és vazokonstriktor hatású AVP szintje angiotenzin II hatására megemelkedik szívelégtelenségben. Rövid féléletideje miatt nem ideális biomarker, szemben a prekursor protein C-terminális fragmentjével, mely kopeptin néven ismert. Az emelkedett kopeptin szintek akut és krónikus szívelégtelenségben is prognosztikus értékűek voltak, korreláltak a NYHA osztállyal. A halálozás tekintetében prediktív értéke meghaladta az NT-proBNP-t is (199, 200).

Az adrenomedullin nevű nátriuretikus peptid a mellékvesevelőben került elsőként kimutatásra, azóta a keringési rendszer számos pontján igazolták termelődését. Jelentős pozitív inotróp, diuretikus, nátriuretikus és reverz remodelációt serkentő protektív hatása van (201). Emelkedett szintje posztinfarktuszos betegekben a szívelégtelenség kialakulása és a halálozás független markere volt (202).

Az endothelin-1 erőteljes vazokonstriktor profibrotikus hatásokkal, melyet elsősorban az endothel sejtek termelnek. Autokrin és parakrin hatásaival a RAAS aktivitását, valamint az AVP és ANP termelődését is befolyásolja. Prognosztikus szerepe sokáig kérdéses volt az ellentmondó eredmények miatt, melynek okaként a kedvezőtlen mérési tulajdonságait feltételezték. Ezt követően a prekursor protein fragment, az inaktív C-terminális pro-endothelin-1 szint szerepét vizsgálták, mely a BNP szintekhez képest is additív prognosztikus értékkel bírt krónikus szívelégtelen betegekben (203, 204).

A gyulladásos folyamatok integráns szerepe már széles körben elfogadott a szívelégtelenség pathomechanizmusában, a progresszióért részben a szívmot ért sérülést követően a citokin kaszkádok aktivációja felelős. Kezdetben számos citokin

adaptív és kompenzáló szerepet tölt be, azonban a hosszantartó és túlzott termelődés hozzájárul a szívelégtelenség súlyosbodásához (205). A CRP egy kis molekulású pentraxin, mely a májban termelődik, a gyulladás helyén fejt ki reguláló szerepét. Hosszú féléletideje és kémiai stabilitása miatt a szisztémás gyulladás egyik legfontosabb biomarkere (206). Ezen felül számos kardiovaszkuláris betegségben igazolták prognosztikus szerepét. Az emelkedett CRP szintek a vaszkuláris események, iszkémiás szívbetegekben a halálozás és a szívelégtelenség, stroke és diabetes mellitus kialakulásának emelkedett rizikóját jelezték előre. Szívelégtelenségben a CRP szintek korrelálnak a súlyossággal, a prognózissal, a szisztolés és diasztolés diszfunkció mértékével is (207, 208). Számos vizsgálat igazolta a CRP additív prognosztikus szerepét a BNP-hez viszonyítva (209).

Az ST-2 (suppression of tumorigenicity-2) protektív kardiális hatású citokin, az IL-33 receptora, mely membránhoz kötött és szolubilis formában (sST-2) fordul elő. A transzmembrán forma az IL-33 valódi receptora, mely a szívizmot ért stressz hatást követően termelődik és gátolja a remodelációt, a fibrózist és a hipertrofiát. Az sST-2 állandóan működik, szekvesztrálja az IL-33-at a keringésből, protektív hatásait ezáltal csökkentve. Szintje az IL-33-mal párhuzamosan emelkedik (210). A keringő sST-2 mennyisége korrelál a szívelégtelenség súlyosságával, a nátriuretikus peptidok szintjével, valamint fordítottan arányos az ejekciós frakcióval. Az sST-2 a mortalitás független prediktora, addicionális prognosztikus értékkel akut és krónikus szívelégtelenségben is (211, 212). Ennek megfelelően az ACCF/AHA ajánlásában szerepet kapott a szívelégtelenség komplex kezelésében (171).

A komplement rendszer a veleszületett és szerzett immunrendszer működését kapcsolja össze, számos kaskád szerűen aktiválódó tagból áll. Az anafilatoxin C3a összefüggést mutatott a szívelégtelen betegek emelkedett halálozásával (213), ezt az összefüggést munkacsoportunk CRT-vel kezelt betegekben is megerősítette (214).

Az immunrendszer effektor és koordináló funkcióját is ellátó fehérvérsejtek számának növekedése, a leukocitózis is összefüggésben van a szívelégtelenség prognózisával (215). Ezen belül a neutrofil granulociták számának növekedése és a limfociták csökkenése is előre jelezte a kedvezőtlen túlélést. Munkacsoportunk eredményei alapján CRT után a neutrofil granulocita/limfocita arány a CRT utáni reverz remodeláció és halálozás független prediktora, mely faktor az NT-proBNP szintekkel

kombinálva additív prognosztikai értékkel bír (216). Hasonló összefüggést igazoltunk a vörösvértest eloszlási szélesség (RDW) esetében is (217).

A kardiális troponin izoformák a szívizomsejtek sérülésének legszenzitívebb markerei, melyek a kontraktilis apparátus troponin-tropomiozin komplexének részei. A diagnosztikában a troponin I és T izoformák használatosak, magas szenzitivitású laboratóriumi tesztekkel kimutatva. Az akut koronária szindróma diagnosztikájában és az akut miokardiális infarktus definíciójában szerepük alapvető, ezen felül szívelégtelenségben is emelkedett troponin szinteket írtak le (218). Az emelkedett troponin szintek akut és krónikus szívelégtelenségben is a halálozás és a szívelégtelenség miatt ismételt hospitalizáció emelkedett rizikóját jelezték előre (209, 219).

A krónikus veseelégtelenség a krónikus szívelégtelenség miatt létrejövő célszerv károsodás egyik legfontosabb jele, fennállása rossz prognózist jelent. A cisztatin C egy „housekeeping” gén terméke, cisztein proteáz funkcióval, expressziója konstans a szervezetben. Szintje független a kor, a nem, az izomtömeg és a kóros állapotok változásaitól, a genetikai variancia is jelentősen kisebb, mint a kreatinin szintek esetében, így a vesefunkció és a filtrációs ráta rendkívül szenzitív markere (220). Krónikus szívelégtelenségben az emelkedő cisztatin C szintek és a betegség súlyossága, valamint a klinikai kimenetel szoros összefüggést mutattak, amely független volt a legfontosabb klinikai változóktól, a kreatinin szintet is beleértve (221).

A betegek általános állapotát jól tükrözi a különböző rendszerű kérdőívekkel felvett életminőség is. Kutatócsoportunk eredményei alapján a CRT előtti, valamint a CRT után hat hónappal újraértékelt rövidített, EuroQoL-5D kérdőív adatai alapján is következtethetünk a klinikai válaszra (222).

A klinikai válasz előre jelzésének új és ígéretes módszere a gépi tanulás alkalmazása. Kutatócsoportunk gépi tanulás algoritmusok segítségével olyan rizikó stratifikációs rendszert fejlesztett ki különböző klinikai változókból (SEMMELWEIS-CRT score), melynek kapacitása meghaladja a korábban széles körben használatos predikciós pontrendszereket (223).

## **2.7. A biomarkerek értékelésének statisztikai alapjai**

A szívelégtelenség kialakulásában szerepet játszó kóros folyamatok interakciója alapján olyan molekuláris ujjlenyomat létrehozásának lehetősége merült fel az egyes

útvonalakkal kapcsolatban álló biomarkerek segítségével, mely a hagyományos klinikai jellemzők kiegészítésével segítené a klinikai döntéshozatalt. Az útvonalak komplex aktivációjának megjelenítéséhez több biomarkerből épített multimarker modell használata lenne az optimális, mely könnyítené a diagnózist, a rizikó stratifikációt, a prognózist és a specifikus kezelés kiválasztásának és titrációjának kivitelezését (224). A multimarker stratégia legfőbb feladata azonban, hogy a klinikai döntéshozatalt olyan módon könnyítse meg, ami a klinikai kimenetel szignifikáns javulásával jár együtt, nem pusztán adatot generál (225).

Ennek megfelelően az AHA részletes kritérium-rendszert dolgozott ki a potenciális biomarkerek értékelésére (226). Elsődlegesen a biomarker szintek és a klinikai kimenetel összefüggésének igazolása szükséges, ezt követően a diszkrimináció, valamint a pontosság vizsgálata. A diszkrimináció a c-statisztikával vizsgálható, mely a vizsgált marker nélküli, és az azzal kiegészített predikciós modell esetén hasonlítja össze a görbe alatti területet (AUC) a DeLong teszt segítségével. A pontosság a modell kalibrációjával és teljesítményével jellemezhető. A kalibráció a megfigyelt (pl. vizsgált végpontok száma) és a kalkulált, vagy előre jelzett rizikó eltérését vizsgálja a Hosmer-Lemeshow (HL) teszt használatával. A teszt nem szignifikáns ( $p \geq 0,05$ ) eredménye a megfigyelt és kalkulált rizikók korrelációját jelzi, ezáltal a predikciós modell megfelelő kalibrációját. A predikciós modell teljesítményét a Nagelkerke féle  $R^2$  és a Brier pontszám változásai jelzik. Javul a teljesítmény, ha a változó hozzáadásával az alapmodellhez nő a Nagelkerke féle  $R^2$  értéke és egyúttal csökken a Brier pontszám. Ezt követően kerülhet sor a biomarker addicionális prediktív értékének vizsgálatára, az új reklassifikációs és diszkriminációs módszerekkel. A nettó reklassifikációs javulás (NRI) azt jelzi, hogy az összesített teljesítmény, az alap modell robusztussága mennyiben változik az új marker hozzáadásával. A diszkrimináció megítélése c-statisztikával is lehetséges, azonban ez a módszer gyakran alábecsüli a releváns faktorok hatását, ezért javasolt az integrált diszkriminációs javulás (IDI) módszer használata. Az IDI az alap modell és a vizsgált markerrel kiegészített modellhez tartozó diszkriminációs egyenesek meredekségének különbségét vizsgálja. A diszkriminációs egyenes a vizsgált marker által előre jelzett bekövetkezett és nem bekövetkezett események medián rizikójának különbsége (226-230).



### 3. Célkitűzés

Munkánk elsődleges célkitűzése olyan biomarkerek vizsgálata volt, melyek nem a szívelégtelenséggel összefüggésben kerültek be a mindennapi klinikai gyakorlatba, azonban az utóbbi időben fény derült jelentős szerepükre a szívelégtelenség kialakulásában és a betegség lefolyásának előre jelzésében. Az emelkedett húgysav szintek, valamint a csökkent D-vitamin szint jelentőségéről sem állt rendelkezésre elegendő adat reszinkronizációs kezelést követően, annak ellenére, hogy prognosztikai jelentőségük krónikus szívelégtelenségben már igazolódott.

Ezen felül kiemelt célunk volt, hogy megvizsgáljuk a szívelégtelenség komplex patomechanizmusának egyes útvonalait kapcsolatban álló, azok aktiválódását jelző új típusú biomarkerek szerepét a szívelégtelenség reszinkronizációs kezelésében. A korábbi irodalmi adatok alapján, a neurohumorális aktiváció, a keringési rendszert ért stresszfaktorok, a krónikus gyulladáshoz és szövet átépüléshez járó folyamatok, vagy a keringési rendszer protektív útvonalainak aktiválódását jelző biomarkerek emelkedett szintje összefüggésben van a krónikus szívelégtelen betegek morbiditásával és mortalitásával. Ezzel ellentétben nem állt rendelkezésre adat arról, hogy mennyiben képesek az új szívelégtelenség biomarkerek előre jelezni a klinikai választ CRT-t követően és amennyiben prognosztikus szerepük reszinkronizációs kezelés után is megmarad, van-e hozzáadott prediktív értékük a gold standard-ként használt NT-proBNP-hez és a CRT hatékonyságát befolyásoló, korábban azonosított faktorokhoz viszonyítva.

Ezek alapján részletes célkitűzéseink a következők voltak:

1. Meghatározzuk, hogy a kezelés előtti szérumban a húgysav szintek előre jelzik-e a klinikai kimenetelt CRT-ben részesülő szívelégtelen betegekben. Célunk volt ezen felül annak vizsgálata, hogy a húgysav prediktív értéke független-e az NT-proBNP-től és egyéb releváns klinikai faktoroktól.
2. Meghatározzuk a D-vitamin hiány prediktív szerepét a CRT utáni hosszú távú halálozásban, valamint megerősítjük a feltételezett összefüggést a középtávú klinikai válasszal.
3. Felmérjük, hogy a fraktalkin, a PTX-3, a HGF, a CA-125 és az MMP-9 képes-e előre jelezni a klinikai kimenetelt CRT-t követően. Ezen felül célul tűztük ki, hogy

amennyiben a fenti biomarkerek független és additív prognosztikai szereppel bírnak, ezt reklassifikációs modellek segítségével megerősítsük.

## 4. Módszerek

### 4.1. A kutatási terv, a vizsgálatba bevont betegek jellemzői

A prospektív, egy centrumos, obszervációs vizsgálatunkba 141 konsekutív krónikus szívelégtelenségben szenvedő beteget vontunk be. A bevonás előtt minden beteg írásos beleegyező nyilatkozatot tett, mellyel megerősítette a részvételi szándékát a vizsgálatban. A vizsgálat megfelelt a Helsinki Nyilatkozatban (231) részletezett irányelveknek, a vizsgálati protokollt a helyi Etikai Bizottság jóváhagyta.

A vizsgálatba 2009. szeptember és 2010. december között CRT implantáción átesett krónikus szívelégtelen betegeket vontunk be a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív és Érgyógyászati Klinikán, az aktuálisan érvényes, az ESC által kiadott szakmai útmutatónak megfelelően (173). A bevonási kritériumok a stabil, optimális gyógyszeres kezelés ellenére tünetes, a NYHA klasszifikáció alapján II-IVa stádiumú krónikus szívelégtelenség, a nyugalmi EKG-n 120 ms-nál szélesebb QRS komplexum és súlyosan csökkent, 35% alatti EF volt. A kizárási kritériumok a szisztémás gyulladással, autoimmun és hematológiai betegségek, valamint az aktív malignus folyamatok voltak.

A betegeket öt évig követtük, ellenőrző viziteket a beültetést követően hat hónappal és két évvel végeztünk. A CRT beültetés előtt részletes fizikális vizsgálatot és laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk, EKG és szívultrahang felvételeket készítettünk. Minden ellenőrző viziten ismételt felmértük a betegek funkcionális státuszát, az aktuális gyógyszeres kezelést és rögzítettük a releváns kardiovaszkuláris eseményeket. Ismételt laborvizsgálatot, EKG és szívultrahang felvételeket készítettünk a beültetést követően hat hónappal.

Elsődleges végpontnak minden vizsgálatunkban az öt éves össz-halálozást tekintettük, a túlélési adatokat a telefonos kapcsolatfelvétel sikertelensége esetén a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő Társadalmi Azonosító Jel ellenőrző alkalmazása segítségével verifikáltuk. A biomarker vizsgálatunkban másodlagos végpontnak a hat hónapos reverz remodelláció elmaradását tekintettük, melyet a LVESV legalább 15%-os relatív csökkenése elmaradása esetén állapítottunk meg. A hiperurikémia és D-vitamin hiány vizsgálatainkban a másodlagos végpont a kedvezőtlen hat hónapos klinikai válasz volt, az EF legalább 15%-os relatív növekedése elmaradásával definiálva.

A kutatásba 141 beteget vontunk be a fenti beválasztási kritériumok alapján, közülük 4 beteg esetében derült fény kizárási kritériumra, így adatbázisunkban 137 fő adatait rögzítettük. A biomarker és a D-vitamin hiány vizsgálatokban 1 fő echokardiográfiás adatsora nem volt teljes, így az elemzéseket 136 fő adataival végeztük, a hiperurikémia vizsgálatban a rutin laboratóriumi klinikai kémia profil ezen belül 129 beteg esetében volt teljes a CRT beültetés előtt, így az analízisbe az ő adataik kerültek be.

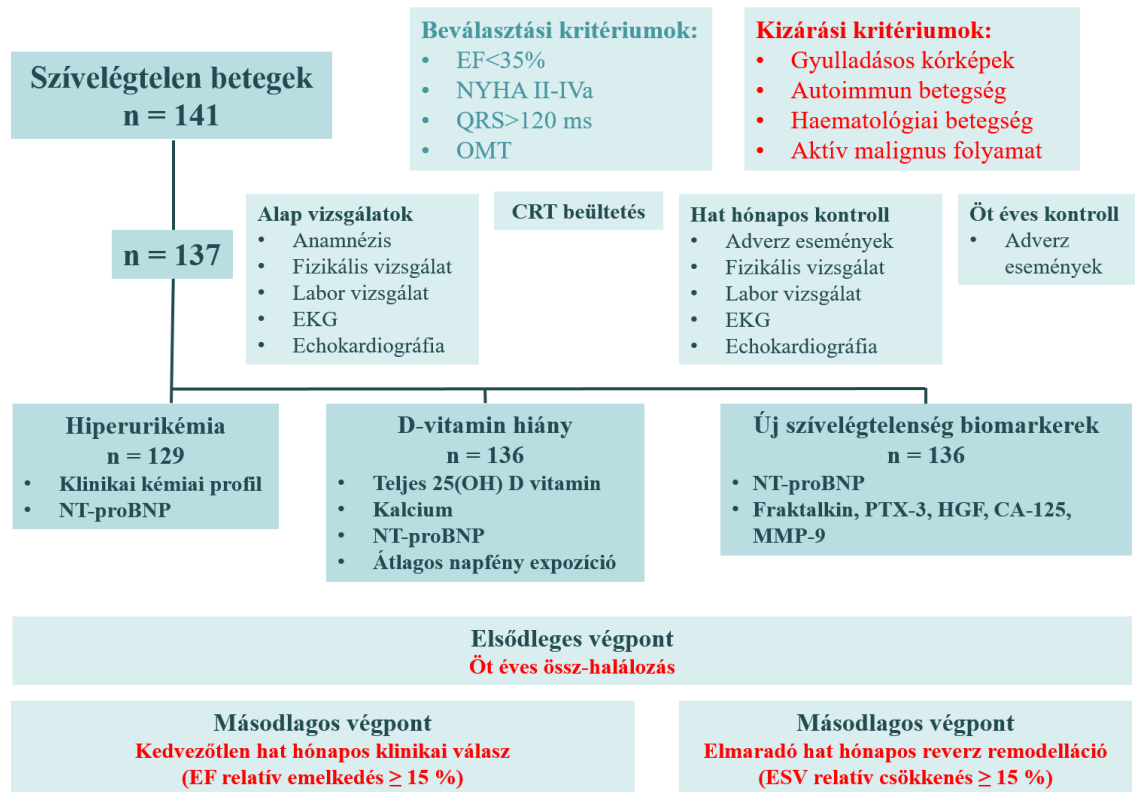
A részletes fizikális vizsgálat során felmértük a betegek funkcionális státuszát a NYHA klasszifikáció szerinti stádium rögzítésével, megmértük a testsúlyt, testmagasságot, a vérnyomást és a pulzust. A CRT beültetés előtt vénás vérmintát vettünk rutin laboratóriumi mérésekhez, illetve vérmintát tároltunk a biomarker szintek mérései céljából. Az anamnézis felvétel során rögzítettük a korábbi megbetegedéseket, műtéteket és az aktuális gyógyszeres kezelést.

A szívelégtelenség etiológiájaként iszkémiás kardiomiopátiát (CM) véleményeztünk, amennyiben a beteg korábban AMI-t szenvedett el, perkután koronária intervención (PCI) vagy koszorúér áthidaló (CABG) műtéten esett át. A D-vitamin mérések értékelésekor figyelembe vettük a napsütés szerepét. A napsütés expozíciós idejét a beültetést megelőző 30 nap napsütéses óráinak kumulatív idejével jellemeztük, az Országos Meteorológiai Szolgálat nyilvános adatbázisainak felhasználásával (232).

A nyugalmi 12-elvezetéses EKG felvételt a standard 25 mm/s papírsebességgel, 10 mm/mV jelerősítés mellett végeztük (INNOMED Heartscreen 1120®, Innomed Medical Developing and Manufacturing Inc., Magyarország). A QRS szélesség meghatározásakor a QRS kezdeti kitérése és a J-pont közötti szakaszt mértük meg. Típusos BTSZB morfológiát állapítottunk meg, amennyiben a QRS szélessége elérte a 120 ms-ot, valamint a V1 elvezetésben QS vagy rQ komplexum és a V6 elvezetésben rsR' vagy Rsr' komplexum ábrázolódt.

Az transztorakális echokardiográfiás méréseket Philips iE33® (Philips Healthcare, Hollandia) készülékkel, S5-1 transzducerrel (Philips Healthcare, Hollandia) végeztük, standard csúcsi két-, három és négyüregű, valamint paraszternális rövid- és hossz tengelyű felvételeket készítettünk. Az EF-t a Simpson biplán módszerrel, a LVESV-t és LVEDV-t Teicholz módszerrel számoltuk. A felvételeket független echokardiográfia specialista szakemberek végezték. A reprodukálhatóság igazolására inter- és intraobszerver variabilitást határoztunk meg 12-12 pár minta felhasználásával, a

Lin-féle konkordancia korreláció koefficiens segítségével, mely jelentős korrelációt igazolt [interobszerver variabilitás:  $\rho_c=0,956$  (0,89-0,98); intraobszerver variabilitás:  $\rho_c=0,96$  (0,89-0,97)]. A vizsgálati tervet a 7. ábrán foglaljuk össze grafikusan.



## 7. ábra A vizsgálati terv

CA-125: karbohidrát antigén 125; CRT: kardiális reszinkronizációs terápia; EF: bal kamrai ejekciós frakció; EKG: elektrokardiográfia; ESV: bal kamrai végszisztolés volumen; MMP-9: mátrix metalloproteináz-9; NYHA III-IV: New York Heart Association klasszifikáció III-IV-es stádium; NT-proBNP: N-terminális agyi nátriuretikus propeptid; OMT: optimális gyógyszeres kezelés; PTX-3: pentraxin-3; HGF: hepatocita növekedési faktor.

A CRT implantációt a standard intézeti protokollnak megfelelően, lokális érzéstelenítéssel végeztük. A jobb kamrai elektródát szeptális pozícióba, bal kamrai elektródát a szinusz koronáriusz oldalágába pozicionáltuk, lehetőség szerint a posztero-laterális pozícióba, ezen felül amennyiben szükséges volt jobb pitvari elektródát helyeztünk el magas laterális pozícióba, végül a telepet az infraclavicularis régióba implantáltuk. Az elektródák pozícióját Röntgen-átvilágítással és venográfiával ellenőriztük és dokumentáltuk. Az implantáció minden esetben sikeres volt, jelentős

komplikációt vagy szövődményt nem észleltünk. CRT-D készüléket implantáltunk, amennyiben az anamnézisben dokumentált tartós kamrai ritmuszavar szerepelt. Biotronik Stratos® és Lumax® (Biotronik, Németország), Boston Scientific Cognis® (Boston Scientific, USA), Guidant Contak Renewal® (Guidant Corp., USA) és Medtronic Insync III® (Medtronic Inc., USA) típusú CRT készülékeket ültettünk be.

#### **4.2. Laboratóriumi mérések**

A CRT beültetés előtt illetve a hat hónapos kontroll során a betegektől vénás vérmintát vettünk rutin laboratóriumi és biomarker szint mérések céljából. A szérum és etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA) plazma mintákat két órán belül feldolgoztuk, majd -80 C°-on tároltuk a későbbi biomarker szint meghatározáshoz. A laboratóriumi vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív és Érgyógyászati Klinika Központi Laboratóriumában és a III. Belgyógyászati Klinika Központi Laboratóriumában végeztük.

A vesefunkció laboratóriumi paramétereit és a szérum kalcium szinteket abszorpciós fotometriával határoztuk meg kémiai analizátorral [Cobas Integra 400 Plus® (Roche Diagnostics, Mannheim, Németország)]. A felhasznált Roche Diagnostics laboratóriumi reagensek a következők voltak: kreatinin [Katalógus szám (Kat. sz.): 04810716190]; húgysav (Kat. sz.: 03183807190); karbamid (Kat. sz.: 04460715190), kalcium (Kat. No.: 05061482190). Az NT-proBNP (Roche Elecsys NT-proBNP II Kit, Kat. sz.: 04842464190, Roche Diagnostics) és a teljes szérum 25(OH)-D-vitamin (Roche Elecsys Vitamin D total Kit, (Kat. sz.: 05894913190, Roche Diagnostics) szinteket Cobas e 411 (Roche Diagnostics) immunkémiai analizátor segítségével határoztuk meg immun kemilumineszcenciás módszerrel. Kereskedelmi forgalomban elérhető enzim-kötött immunoszorbens vizsgáló (ELISA) kitek segítségével határoztuk meg a fraktalkin (Human CX3CL1/Fractalkine Quantikine ELISA Kit, R&D Systems, Minneapolis, USA, Kat. sz.: RD-DCX310), a PTX-3 (Human Pentraxin3 / TSG-14 ELISA System, CosmoBio, Tokió, Japán, Kat. sz.: PPX-PP-PD03-E0), a HGF (Human HGF Quantikine ELISA Kit, R&D Systems, Kat. sz.: RD-DHG00) és az MMP-9 (Human MMP-9, Quantikine ELISA Kit, R&D Systems, Kat. sz.: RD-DMP900) plazma szinteket. A vizsgáló kitek érzékenysége, az intra- és inter-assay variációs koefficiensek a fraktalkin esetében 0,018 ng/ml, 2,57%, 6,64%; a PTX-3 esetében 0,12 ng/ml, 2,28%, 3,25%; az

MMP-9 esetében 0,156 ng/ml, 2,27%, 7,54%; a HGF esetében pedig 40 pg/ml, 5,57% és 6,97% voltak.

A CA-125 szinteket Liaison CA 125 II immuno kemilumineszcenciás módszerrel határoztuk meg (Kat. sz.: 314211) Liaison Analyzer segítségével (DiaSorin, Saluggia, Olaszország).

### 4.3. Statisztikai analízis

A számítások első lépésében Shapiro-Wilk teszt segítségével meghatároztuk a paraméterek valószínűségi eloszlását. A vizsgált paraméterek döntő többsége nem normális eloszlást mutatott, ezért további analíziseink során nem-paraméteres statisztikai eljárásokat használtunk. Az adatokat a folytonos változók esetén a medián érték és az interkvartilis tartományok (25-75%), a kategorikus változók esetén az esetszámok és százalékos arányok megadásával jellemeztük. Vizsgálatainkban a  $<0,05$  alatti p értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az analízisekhez IBM SPSS 22 (Apache Software Foundation, USA), GraphPad Prism 6.03 (GraphPad Software Inc., USA), PASS 2008 (NCSS, USA) és az R (R version 3.1.2, PredictABEL és pROC csomagok) szoftvereket használtuk.

A folytonos változók összehasonlítására független csoportok esetén a Mann-Whitney- féle U-próbát, összefüggő csoportok esetén a Wilcoxon-féle próbát használtuk. Kategorikus változók összehasonlítását a Khi-négyzet teszttel végeztük. Folytonos változók közötti összefüggés jellemzésére a Spearman-féle korrelációt használtuk.

Receiver operating characteristic (ROC) analízist használtunk az optimális vágópontok meghatározására az AUC megadásával, ennek megfelelően dichotomizáltuk a folytonos változókat, a vágópontok kiválasztásánál elsődleges szempontunk az volt, hogy a klinikai jelentőséggel bíró lehető legmagasabb szenzitivitási értékhez a lehető legmagasabb specificitási érték tartozzon. A halálozás elemzéséhez az ábrázolt Kaplan-Meier görbéket log rank teszt segítségével hasonlítottuk össze, a klinikai válasz vizsgálatakor oszlop diagramokat és kontingencia táblázatokat alkalmaztunk.

Univariáns logisztikus regressziót használtunk a klinikai válasz, univariáns Cox-regressziót a halálozás prediktorainak meghatározásához. A folytonos változókat 1 standard deviáció (SD) emelkedés alapján standardizáltuk. A multivariáns logisztikus és Cox-regressziós analízisekben az alap modellbe az univariáns analízis alapján releváns

változókat (biomarker vizsgálat:  $p < 0,05$ ; hiperurikémia és D-vitamin hiány vizsgálat:  $p < 0,1$ ) illesztettük. Az alap modellbe illesztett paraméterek száma nem haladta meg az  $n / 10$ -et, „n” az adott modellben vizsgált végpont események száma volt, ezzel biztosítva a modell megfelelő kalibrálását. A vizsgált biomarkereket az ezt követő lépésben („forward stepwise” módon) illesztettük a multivariáns modellbe, megadva Cox-regresszió esetén a rizikó hányadost (HR), logisztikus regresszió esetén az esély hányadost (OR), valamint ezek 95%-os konfidencia intervallumát (CI) (233). Minden lépésben ellenőriztük a változás és a teljes modell validitását a p és a Wald-féle Kínégyszet ( $\chi^2$ ) kiszámításával, ezt követően power analízist végeztünk. Modelljeink sikeresen azonosították a kapott regressziós koeficienseket, legalább 80%-os statisztikai erő mellett.

A modellek pontosságát a kalibráció és a teljesítmény vizsgálatával ellenőriztük; a kalibrációt a HL teszt segítségével vizsgáltuk, ábrázoltuk a kalibrációs görbéket, míg a teljesítményt a Nagelkerke-féle  $R^2$  és a Brier pontszám értékével jellemeztük. A diszkriminációt a c-statisztika és a DeLong teszt kiszámításával határoztuk meg. Ezt követően végeztük el a reklasszifikációs és diszkriminációs analíziseket a vizsgált biomarker hozzáadott predikciós értékének vizsgálatához (NRI, IDI).



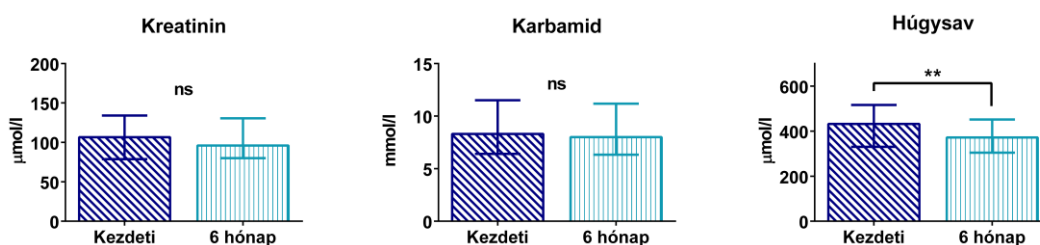
## 5. Eredmények

### 5.1. A hiperurikémia előre jelzi a kedvezőtlen klinikai kimenetelt kardiális reszinkronizációs terápiát követően

A hiperurikémia vizsgálat eredményeit kutatócsoportunk a Scandinavian Cardiovascular Journal című angol nyelvű folyóiratban publikálta, a disszertáció szerzője megosztott első szerzőként szerepel (234). A disszertációban szereplő eredmények megegyeznek az eredeti közlemény eredményeivel.

#### 5.1.1. A betegek jellemzői

A vizsgálatban szereplő betegek bevonáskor felmért kezdeti jellemzőit az 1. Táblázat tartalmazza. A laborparaméterek beültetés előtti szérumszintjei a következőképpen alakultak: kreatinin 79 (70-91)  $\mu\text{mol/l}$ , húgysav 432 (331-516)  $\mu\text{mol/l}$ , karbamid 5,9 (4,5-6,5)  $\text{mmol/l}$ , NT-proBNP 2608 (1331-5101)  $\text{pg/ml}$ . A kreatinin ( $p=0,74$ ) és karbamid szintek ( $p=0,95$ ) nem változtak szignifikáns mértékben hat hónap CRT-t követően (8. ábra), míg a húgysav szintek jelentősen csökkentek ( $p=0,003$ ).



### 8. ábra A kreatinin, húgysav és karbamid szintek változása hat hónap CRT után

ns: statisztikailag nem szignifikáns, \*\*:  $0,001 \leq p < 0,01$ .

#### 5.1.2. Az öt éves halálozás előrejelzése

A követés mediánja 1796 (922-2023) nap volt, ez alatt 55 beteg (43%) hunyt el. A túlélési esélyek szignifikánsan jobbak voltak azon betegek esetében, ahol a CRT beültetés előtt béta-blokkoló kezelést és típusos BTSZB-t észleltünk, míg a kacsdiuretikum kezelés szükségessége növelte a halálozást (1. Táblázat).

**1. táblázat** A kezdeti klinikai jellemzők, a hat hónapos klinikai válasz és az öt éves halálozás előrejelzése.

A kedvező klinikai választ hat hónappal a CRT beültetést követően, az EF legalább 15%-os relatív növekedése esetén határoztuk meg, túlélő betegek esetén. Kedvezőtlen klinikai választ 37 esetben véleményeztünk, a követés során 55 beteg hunyt el. A folytonos változókat a medián érték és az interkvartilis tartományok, a kategorikus változókat az esetszámok és százalékos arányok megadásával jellemeztük. A vizsgált betegek száma a klinikai válasz analízise során n=122, az öt éves halálozás analízise során n=129 volt. A statisztikai analízis (univariáns logisztikus- és Cox-regressziós analízis) részletes leírása a Módszerek fejezetben kerültek részletes leírásra.

ACEi: angiotenzin konvertáz enzim gátló kezelés; ARB: angiotenzin receptor blokkoló kezelés; BB: béta-blokkoló kezelés; BMI: testtömeg index; BTSZB: bal Tawara-szár blokk; CI: konfidencia intervallum; CM: kardiomiopátia; CRT-D: kardiális reszinkronizációs terápia defibrillátorral; OR: esély hányados; EF: bal kamrai ejekciós frakció; HR: rizikó hányados, LVEDV: bal kamrai végdiasztolés volumen; LVESV: bal kamrai végszisztolés volumen; MRA: mineralokortikoid receptor antagonistá kezelés; NYHA III, IV: New York Heart Association klasszifikáció III-IV-es stádium; Opt. el.: optimális bal kamrai elektróda pozíció.

	Betegek	Kedvezőtlen klinikai válasz				Halálozás			
		OR	95% CI	$\chi^2$	p	HR	95% CI	$\chi^2$	p
		OR	OR			HR	HR		
<b>Életkor (év)</b>	67 (60-73)	1,24	0,83-1,87	1,13	0,28	1,27	0,95-1,70	2,65	0,10
<b>Férfi nem</b>	105 (81%)	3,26	0,90-11,80	3,24	0,07	2,07	0,89-4,85	2,86	0,09
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27 (24-30)	1,14	0,77-1,66	0,45	0,49	0,82	0,62-1,08	1,92	0,16
<b>Iszkémiás CM</b>	74 (57%)	1,15	0,52-2,54	0,11	0,73	1,39	0,80-2,42	1,43	0,23
<b>BTSZB</b>	107 (82%)	0,52	0,16-1,68	1,17	0,27	<b>0,39</b>	<b>0,22-0,72</b>	<b>9,04</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>CRT-D</b>	21 (16%)	1,18	0,43-3,22	0,10	0,74	0,77	0,36-1,64	0,42	0,51
<b>Opt. el.</b>	94 (72%)	0,87	0,37-2,05	0,09	0,76	0,94	0,52-1,71	0,03	0,86
<b>QRS (msec)</b>	160 (150-180)	0,76	0,50-1,14	1,71	0,19	0,93	0,71-1,21	0,25	0,61
<b>EF (%)</b>	27 (23-33)	<b>3,39</b>	<b>1,96-5,87</b>	<b>19,1</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,96	0,73-1,27	0,06	0,80
<b>LVESV (ml)</b>	210 (154-268)	0,64	0,39-1,03	3,26	0,07	0,94	0,71-1,25	0,16	0,68
<b>LVEDV (ml)</b>	303 (242-351)	<b>0,65</b>	<b>0,42-1,00</b>	<b>3,76</b>	<b>0,05</b>	0,93	0,71-1,23	0,21	0,64
<b>NYHA III, IV</b>	111 (86%)	0,84	0,29-2,46	0,09	0,76	2,64	0,95-7,32	3,50	0,06
<b>Hipertónia</b>	71 (55%)	<b>2,23</b>	<b>0,99-5,02</b>	<b>3,79</b>	<b>0,05</b>	0,95	0,56-1,62	0,02	0,87
<b>Diabetes mellitus</b>	47 (36%)	0,83	0,36-1,89	0,18	0,66	1,41	0,82-2,42	1,57	0,21
<b>ACEi/ARB</b>	123 (95%)	0,56	0,06-5,21	0,25	0,61	0,53	0,19-1,49	1,41	0,23
<b>BB</b>	115 (89%)	0,62	0,16-2,36	0,47	0,49	<b>0,34</b>	<b>0,17-0,68</b>	<b>9,20</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>MRA</b>	92 (71%)	<b>0,31</b>	<b>0,13-0,72</b>	<b>7,39</b>	<b>0,01</b>	0,77	0,44-1,35	0,80	0,36
<b>Diuretikum kezelés</b>	101 (78%)	1,64	0,60-4,48	0,93	0,33	<b>3,12</b>	<b>1,27-8,06</b>	<b>6,16</b>	<b>0,03</b>
<b>Allopurinol kezelés</b>	23 (17%)	1,60	0,54-4,72	0,73	0,39	1,11	0,54-2,27	0,08	0,77

A laboratóriumi paraméterek univariáns Cox regressziós analízisét elvégezve az emelkedett NT-proBNP, kreatinin, karbamid és húgysav szintek jelezték előre az öt éves halálozást (2. táblázat). Multivariáns modellt hoztunk létre, melyben az NT-proBNP és a releváns klinikai jellemzők (BTSZB, béta-blokkoló és kacsdiuretikum kezelés, NYHA III-IV osztály, férfi nem és életkor) szerepeltek, ezt követően külön-külön illesztettük a kreatinin, karbamid és húgysav szintek prediktív értékét a fenti modellben (2. táblázat). Tekintettel a szignifikáns korrelációra a kezdeti húgysav szintekkel, a kreatinin ( $r=0,35$ ;  $p<0,001$ ) és karbamid szinteket ( $r=0,28$ ;  $p=0,0016$ ) nem illesztettük be a multivariáns modellbe. A CRT beültetés előtt mért  $386 \mu\text{mol/l}$ -nél magasabb húgysav koncentráció közel 2,4-szeresére emelte az öt éves halálozás rizikóját [aHR = 2,39 (1,30-4,39),  $p<0,01$ ], 73%-os negatív prediktív értékkel (9. ábra). Ezen felül a multivariáns illesztést követően a karbamid is előre jelezte az öt éves halálozást [aHR 1,39 (1,12-1,75),  $p<0,01$ ], míg a kreatinin elvesztette prediktív értékét.

## 2. táblázat A halálozás előrejelzése a kezdeti laboratóriumi paraméterek segítségével.

A statisztikai analízis (univariáns és multivariáns Cox-regressziós analízis) a Módszerek fejezetben került részletes leírásra.

aHR: adjusztált rizikó hányados; CI: konfidencia intervallum; HR: rizikó hányados; NT-proBNP: N-terminális agyi nátriuretikus propeptid.

	Univariáns Cox-regressziós analízis				Multivariáns Cox-regressziós analízis Klinikai jellemzők + NT-proBNP			
	HR	95% CI HR	$\chi^2$	p	aHR	95% CI aHR	$\chi^2$	p
<b>NT-proBNP</b>	<b>1,42</b>	<b>1,17-1,72</b>	<b>12,94</b>	<b>&lt;0,01</b>				
<b>Kreatinin</b>	<b>1,43</b>	<b>1,18-1,73</b>	<b>14,00</b>	<b>&lt;0,01</b>	1,46	1,11-1,91	7,46	0,06
<b>Húgysav</b>	<b>1,48</b>	<b>1,14-1,91</b>	<b>8,99</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>1,35</b>	<b>1,01-1,80</b>	<b>4,03</b>	<b>0,04</b>
<b>Karbamid</b>	<b>1,57</b>	<b>1,28-1,93</b>	<b>18,60</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>1,39</b>	<b>1,12-1,75</b>	<b>8,68</b>	<b>&lt;0,01</b>

### 5.1.3. A hat hónapos klinikai válasz előre jelzése

A megadott echocardiographiás kritérium alapján 85 beteg (70%) esetében észleltünk kedvező klinikai választ. A megelőző MRA kezelés szignifikáns összefüggést mutatott a kedvező klinikai válasszal. A csökkent kezdeti EF a kedvezőtlen klinikai

választ jelezte előre (1. táblázat), míg a férfi nem, hipertónia és a megnövekedett bal kamrai volumenek tendenciaszerű összefüggést mutattak ( $p < 0,1$ ).

**3. táblázat** A klinikai válasz előrejelzése a kezdeti laboratóriumi paraméterek segítségével.

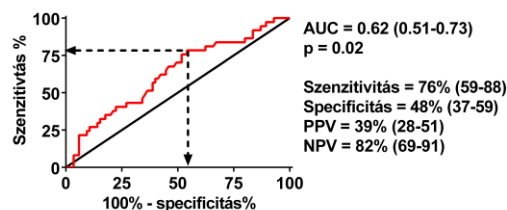
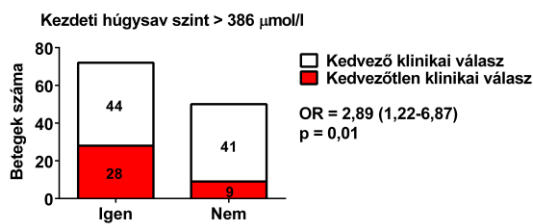
A kedvező klinikai választ hat hónappal a CRT beültetést követően, az EF legalább 15%-os relatív növekedése esetén határoztuk meg, túlélő betegek esetén. Kedvezőtlen klinikai választ 37 esetben véleményeztünk. A statisztikai analízis (univariáns és multivariáns logisztikus regressziós analízis) részletes leírása a Módszerek fejezetben került részletes leírásra.

aOR: adjusztált esély hányados; CI: konfidencia intervallum; NT-proBNP: N-terminális agyi nátriuretikus propeptid; OR: esély hányados.

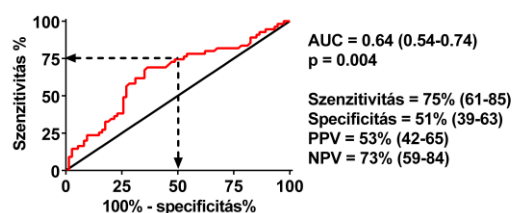
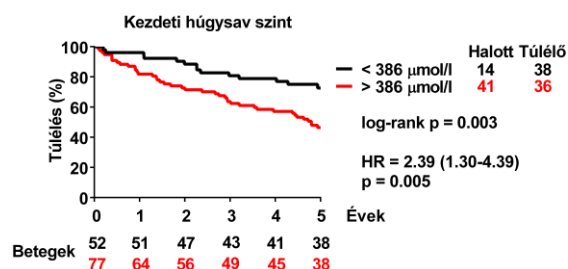
	Univariáns logisztikus regressziós analízis				Multivariáns logisztikus regressziós analízis				
					Klinikai jellemzők + NT-proBNP				
	OR	95% CI	OR	$\chi^2$	p	aOR	95% CI aOR	$\chi^2$	p
<b>NT-proBNP</b>	<b>1,28</b>	<b>1,01-1,87</b>	<b>3,66</b>	<b>0,04</b>					
<b>Kreatinin</b>	<b>1,83</b>	<b>1,19-2,82</b>	<b>7,68</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>1,84</b>	<b>1,03-3,26</b>	<b>4,30</b>	<b>0,04</b>	
<b>Húgysav</b>	<b>1,57</b>	<b>1,04-2,39</b>	<b>4,62</b>	<b>0,03</b>	<b>2,18</b>	<b>1,18-4,01</b>	<b>6,26</b>	<b>0,01</b>	
<b>Karbamid</b>	<b>1,65</b>	<b>1,10-2,46</b>	<b>6,11</b>	<b>0,01</b>	<b>1,77</b>	<b>1,04-3,03</b>	<b>4,38</b>	<b>0,04</b>	

Az univariáns logisztikus regressziós analízis alapján az emelkedett kezdeti NT-proBNP, kreatinin, karbamid és húgysav szintek előre jelezték a kedvezőtlen klinikai választ (3. táblázat). Multivariáns predikciós modellt hoztunk létre, melyben az NT-proBNP és a releváns klinikai jellemzők (EF, MRA kezelés, férfi nem és hipertónia) szerepeltek. Tekintettel a szignifikáns korrelációra a kezdeti ejekciós frakcióval, a bal kamrai végszisztólés- ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,001$ ) és végdiasztólés-volumeneket ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,001$ ) nem illesztettük be a multivariáns modellbe. Külön-külön végzett multivariáns illesztést követően az emelkedett kreatinin-, karbamid- és húgysav szintek is szignifikáns független prediktornak bizonyultak (3. táblázat). Tekintettel a szignifikáns korrelációra a kezdeti húgysav szintekkel, a kreatinin- ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,001$ ) és karbamid szinteket ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,0016$ ) nem illesztettük be a multivariáns modellbe. A CRT beültetés előtt mért 386  $\mu\text{mol/l}$ -nél magasabb húgysav koncentráció közel háromszorosára emelte a kedvezőtlen klinikai válasz rizikóját [OR = 2,89 (1,22-6,87),  $p < 0,01$ ], 82%-os negatív prediktív értékkel (9. ábra).

## A Klinikai válasz



## B Halálozás



**9. ábra** A hat hónapos klinikai válasz és az öt éves mortalitás előrejelzése a kezdeti szérum húgysav szint segítségével.

Az optimális vágópontot ROC analízis használatával határoztuk meg (jobb oldal).

A: A kedvező klinikai választ hat hónappal a CRT beültetést követően, az EF legalább 15%-os relatív növekedése esetén határoztuk meg, túlélő betegek esetén (bal oldal).

B: A Kaplan-Meier görbéket log-rank tesztek segítségével hasonlítottuk össze (bal oldal).

A statisztikai analízis (logisztikus- és Cox-regressziós analízis, log rank teszt) a Módszerek fejezetben, került részletes leírásra.

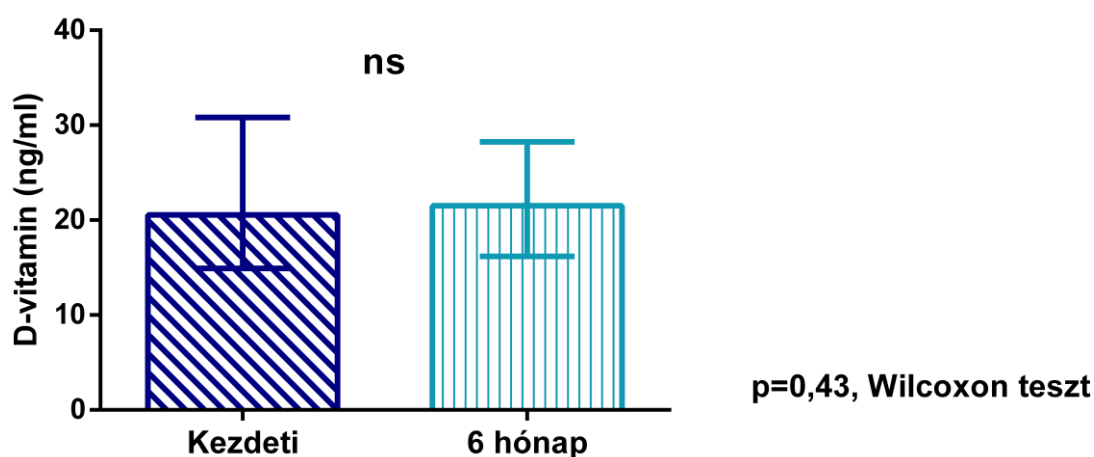
AUC: a görbe alatti terület; CRT: kardiális reszinkronizációs terápia; EF: bal kamrai ejekciós frakció; HR: rizikó hányados; NPV: negatív prediktív érték; OR: esély hányados; PPV: pozitív prediktív érték, ROC analízis: statisztikai módszer a diagnosztikai tesztek hatékonyságának jellemzésére.

## 5.2. A D-vitamin hiány előre jelzi a kedvezőtlen klinikai választ CRT implantációon átesett szívelégtelen betegekben

A D-vitamin hiány vizsgálat eredményeit kutatócsoportunk a Disease Markers című angol nyelvű folyóiratban publikálta, a disszertáció szerzője első szerzőként szerepel (235). A disszertációban szereplő eredmények megegyeznek az eredeti közlemény eredményeivel.

### 5.2.1. A betegcsoport bevonáskor felmért klinikai jellemzői, a CRT hatása

A vizsgált 136 beteg bevonáskor felmért klinikai jellemzőit valamint a túlélő és a követés során elhunyt betegek összehasonlítását a 4. táblázatban mutatjuk be részletesen. Az elhunyt betegeknek magasabb EF-t és NT-proBNP szinteket mértünk, míg a típusos BTSZB-os és béta-blokkoló kezelésben részesülő betegek aránya szignifikánsan alacsonyabb volt. A betegek kezdeti plazma D-vitamin szintje 20,9 (15,2-31,7) ng/ml volt, hat hónap CRT után nem észleltünk jelentős változást [6 hónap: 21,5 (16,2-28,3),  $p=0,43$ ] (10. ábra). A betegcsoport klinikai jellemzőit korábbi vizsgálatunkban részletesen ismertettük (236), CRT hatására az EF javult, a bal kamrai végszisztólés- és végdiasztólés volumenek szignifikánsan csökkentek.



10. ábra A D-vitamin szintek változása hat hónap CRT után

ns: statisztikailag nem szignifikáns

#### 4. táblázat Kezdeti klinikai jellemzők

A folytonos változókat a medián érték és az interkvartilis tartományok, a kategorikus változókat az százalékos arányok és esetszámok megadásával jellemeztük. A statisztikai analízis (Mann-Whitney teszt, Khi-négyzet próba) a Módszerek fejezetben került részletes leírásra. A napsütéses órák számát a beültetést megelőző 30 nap kumulatív expozíciós idejével jellemeztük.

ACEi: angiotenzin konvertáz enzim gátló kezelés; ARB: angiotenzin receptor blokkoló kezelés; BB: béta-blokkoló kezelés; BMI: testtömeg index; BTSZB: bal Tawara-szár blokk; CM: kardiomiopátia; CRT-D: kardiális reszinkronizációs terápia defibrillátorral; EF: bal kamrai ejekciós frakció; LVEDV: bal kamrai végdiasztolés volumen; LVESV: bal kamrai végszisztolés volumen; MRA: mineralokortikoid receptor antagonistá kezelés; NT-proBNP: N-terminális agyi nátriuretikus propeptid; NYHA III, IV: New York Heart Association klasszifikáció III-IV-es stádium; Opt. el.: optimális bal kamrai elektróda pozíció.

Klinikai jellemző	Összes beteg (n=136)	Túlélő betegek (n=78)	Elhalálozott betegek (n=58)	p érték
Kor (év)	67 (60-73)	67 (60-71)	70 (62-74)	0,067
Férfi nem	81% (110)	76% (59)	88% (51)	0,078
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 (24-30)	27 (25-30)	27 (23-29)	0,196
Iszkémiás CM	57% (78)	53% (41)	64% (37)	0,201
BTSZB	<b>82% (112)</b>	<b>91% (71)</b>	<b>71% (41)</b>	<b>0,003</b>
CRT-D	16% (22)	18% (14)	14% (8)	0,533
Opt. el.	74% (100)	73% (57)	74% (43)	0,896
QRS (msec)	163 (141-184)	164 (141-184)	163 (144-185)	0,691
EF (%)	<b>28 (23-33)</b>	<b>28 (23-32)</b>	<b>34 (25-40)</b>	<b>&lt;0,001</b>
LVESV (ml)	211 (154-276)	218 (160-276)	207 (141-268)	0,353
LVEDV (ml)	303 (251-361)	313 (251-382)	299 (242-343)	0,448
NYHA III- IV	86% (117)	82 (64)	91 (53)	0,138
Hipertónia	56% (76)	55% (43)	57% (33)	0,054
Hiperlipidémia	24% (33)	22% (17)	28% (16)	0,423
Diabetes mellitus	37% (50)	33% (26)	41% (24)	0,339
ACEi/ARB	96% (130)	97% (76)	93% (54)	0,277
BB	<b>90% (122)</b>	<b>95% (74)</b>	<b>83% (48)</b>	<b>0,022</b>
MRA	71% (96)	74% (58)	65% (33)	0,258
Kalcium (mmol/l)	2,43 (2,34-2,49)	2,43 (2,36-2,49)	2,41 (2,32-2,50)	0,922
NT-proBNP (pg/ml)	<b>2612 (1377-5124)</b>	<b>2101 (1000-3555)</b>	<b>4035 (2125-6479)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Napsütés (óra)	156 (67 – 241)	157 (102 – 241)	148 (66,7 – 221)	0,748

58 beteg (43%) hunyt el az öt éves követés során, a túlélő betegek kezdeti D-vitamin szintje szignifikánsan magasabb volt [23,07 (16,58-31,73) vs. 18,3 (13,81-23,75) ng/ml p=0,018]. 45 beteg (33%) esetében észleltük a kedvező klinikai válasz elmaradását

hat hónappal a CRT beültetést követően, a kedvező klinikai választ mutató betegek kezdeti D-vitamin szintje hasonlóképpen szignifikánsan magasabb volt [22,56 (15,6-31,87) vs. 18,12 (13,95-23,43) ng/ml,  $p=0,027$ ].

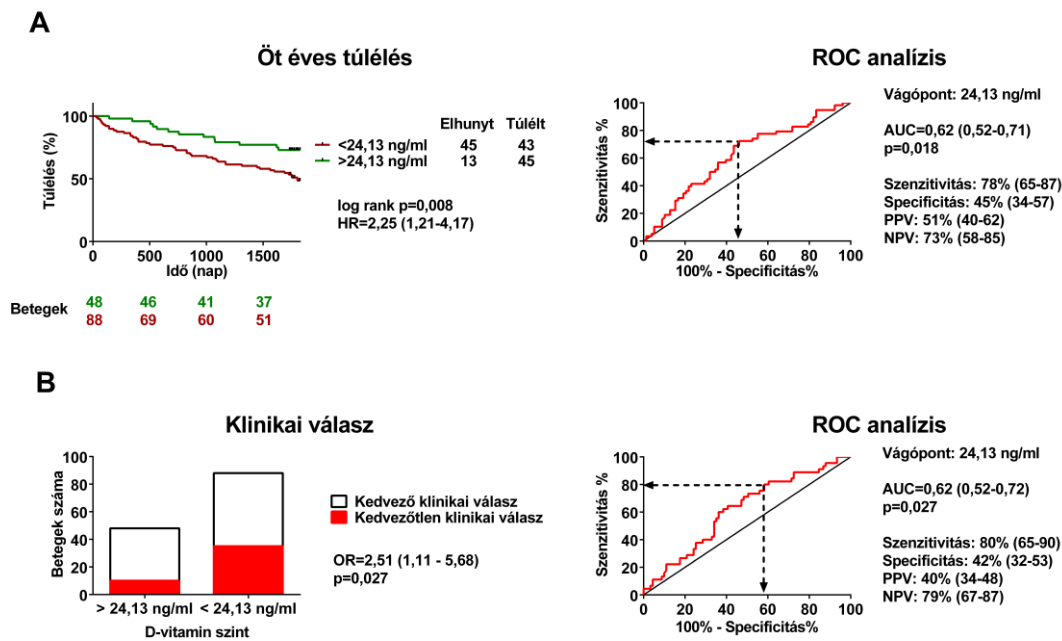
### 5.2.2. A kezdeti D-vitamin szint és a klinikai kimenetel összefüggése

ROC analízis segítségével optimális vágópontot határoztunk meg a klinikai kimenetel további analíziséhez. A 24,13 ng/ml alatti plazma D-vitamin szint megfelelő vágópontnak bizonyult az öt éves mortalitás [AUC=0,62 (0,52-0,71),  $p=0,018$ ; szenzitivitás: 78% (65-87); specificitás: 45% (34-58)], és kedvező hat hónapos klinikai válasz elmaradása [AUC=0,62 (0,52-0,71),  $p=0,027$ ; szenzitivitás: 80% (65-90); specificitás: 42% (32-53)] esetében is (11. ábra).

Ezt követően csoportosítottuk a betegeket a kezdeti D-vitamin szint alapján, összehasonlítottuk a 24,13 ng/ml alatti és feletti kezdeti plazma szinttel jellemezhető betegeket. A két csoport között a béta-blokkoló kezelés használatában találtunk szignifikáns különbséget, majdnem minden magasabb D-vitamin szinttel rendelkező beteg szedett béta-blokkolót (98% vs. 85%,  $p=0,015$ ). A napsütéses órák átlagos expozíciós ideje ( $p=0,56$ ) és a szérum kalcium szint ( $p=0,23$ ) sem különbözött a csoportok között.

A szívelégtelenség súlyosságát elemezve megállapítottuk, hogy kezdetben nem volt különbség a csoportok között az NT-proBNP szinteket [2626 (1683-5214) vs. 2518 (988-4791) pg/ml,  $p=0,18$ ] és a NYHA osztályt figyelembe véve ( $p=0,61$ ). Hat hónap CRT-t követően csak az alacsonyabb D-vitamin szinttel rendelkező betegek esetében maradt változatlanul magas az NT-proBNP szint [1216 (337-2214) vs. 2116 (927-3865)pg/ml,  $p=0,019$ ] (12. ábra). Ezen felül a funkcionális státuszuk (NYHA osztály) sem javult ( $p=0,001$ ) (13. ábra).





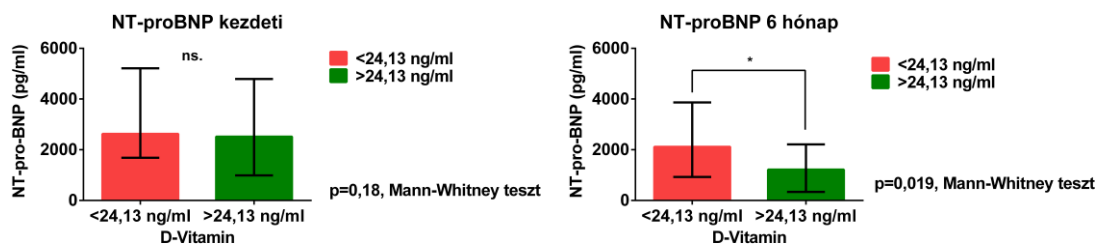
**11. ábra** A kezdeti D-vitamin szint hatása az öt éves túlélésre és a hat hónapos klinikai válaszra

Az optimális vágópontot ROC analízis használatával határoztuk meg (jobb oldal). A statisztikai analízis (logisztikus- és Cox-regressziós analízis, log rank teszt, ROC-analízis) a Módszerek fejezetben került részletes leírásra.

A: A betegek túlélésének összehasonlítása 24,13 ng/ml alatti és feletti kezdeti D-vitamin szint esetén

B: A kedvező klinikai válasz (az EF legalább 15%-os növekedése hat hónappal a CRT beültetést követően) összehasonlítása 24,13 ng/ml alatti és feletti kezdeti D-vitamin szint esetén.

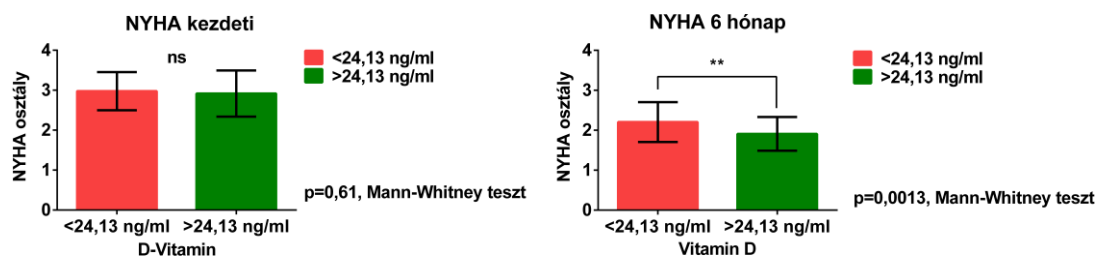
AUC: a görbe alatti terület; CRT: kardiális reszinkronizációs terápia; EF: bal kamrai ejekciós frakció; HR: rizikó hányados; NPV: negatív prediktív érték; OR: esély hányados; PPV: pozitív prediktív érték; ROC analízis: statisztikai módszer a diagnosztikai tesztek hatékonyságának jellemzésére.



### 12. ábra Az NT-proBNP szintek változása hat hónap CRT után

A kezdeti és hat hónap követés után mért NT-proBNP szintek összehasonlítása 24,13 ng/ml alatti és feletti kezdeti D-vitamin szint esetén. A statisztikai analízis (Mann-Whitney teszt) a Módszerek fejezetben került részletes leírásra.

NT-proBNP: N-terminális agyi nátriuretikus propeptid, ns: statisztikailag nem szignifikáns, \*:  $0,01 \leq p < 0,05$ .



### 13. ábra A szívelégtelenség súlyossága a CRT beültetés előtt és azt követően hat hónappal

A szívelégtelenség súlyosságának összehasonlítása a NYHA klasszifikáció használatával, a CRT beültetés előtt és azt követően hat hónappal, 24,13 ng/ml alatti és feletti kezdeti D-vitamin szint esetén. A statisztikai analízis (Mann-Whitney teszt) a Módszerek fejezetben került részletes leírásra.

NYHA: New York Heart Association klasszifikáció, ns: statisztikailag nem szignifikáns, \*:  $0,01 \leq p < 0,05$ .

### *5.2.3. Az öt éves halálozás és a kedvező klinikai válasz elmaradását előre jelző klinikai jellemzők*

Az öt éves össz-halálozást univariáns Cox-regresszió, míg a hat hónapos klinikai választ univariáns logisztikus regresszió segítségével analizáltuk. A 24,13 ng/ml-nél alacsonyabb kezdeti D-vitamin szint szignifikáns összefüggést mutatott a hosszú távú halálozás [HR: 2,25 (1,21-4,17),  $p=0,008$ ] és a kedvező klinikai válasz elmaradásának [OR: 2,51 (1,11-5,68),  $p=0,027$ ] emelkedett rizikójával (5. táblázat).

A korábban részletesen ismertetett eredményeink alapján a BTSZB ( $p<0,0001$ ), a béta-blokkoló kezelés ( $p=0,003$ ) hiánya és az emelkedő NT-proBNP ( $p<0,0001$ ) szintek jelezték előre az össz-mortalitást, a növekvő kor erős tendenciális összefüggést mutatott ( $p=0,07$ ). A kedvező klinikai válasz elmaradásával összefüggő releváns klinikai jellemzők a hipertónia ( $p=0,08$ ), hiperlipidémia ( $p=0,09$ ), a mineralokortikoid receptor blokkoló kezelés hiánya ( $p=0,06$ ) és az emelkedő NT-proBNP szintek ( $p=0,22$ ) voltak. Az univariáns Cox és logisztikus regressziós analízisek részletes eredményeit az 5. táblázatban mutatjuk be.

A csökkent D-vitamin szintek a halálozást függetlenül előre jelző szerepének vizsgálatához multivariáns Cox regressziós modellt hoztunk létre azon klinikai jellemzők használatával, melyek az univariáns analízis alapján relevánsnak ( $p<0,1$ ) bizonyultak. Ennek megfelelően a kor, a BTSZB, a béta-blokkoló kezelés és a kezdeti NT-proBNP szint alkotta a multivariáns modellt. A következő lépésben a D-vitamin szintet illesztettük a modellbe, a 24,13 ng/ml alatti D-vitamin szintek a multivariáns modellben is megőrizték prediktív értéküket [aHR=1.92 (1.02-1.45),  $p=0.045$ ].

**5. táblázat** A kezdeti klinikai jellemzők, a hat hónapos klinikai válasz és az öt éves halálozás előrejelzése.

A kedvezőtlen hat hónapos klinikai választ az EF legalább 15 %-os relatív növekedése elmaradása esetén állapítottunk meg. A statisztikai analízis (logisztikus regressziós analízis, Cox-regressziós analízis) a Módszerek fejezetben került részletes leírásra.

ACEi: angiotenzin konvertáz enzim gátló kezelés; ARB: angiotenzin receptor blokkoló kezelés; BB: béta-blokkoló kezelés; BMI: testtömeg index; BTSZB: bal Tawara-szár blokk; CI: konfidencia intervallum; CM: kardiomiopátia; CRT-D: kardiális reszinkronizációs terápia defibrillátorral; EF: bal kamrai ejekciós frakció; HR: rizikó hányados; LVEDV: bal kamrai végdiasztolés volumen; LVESV: bal kamrai végszisztolés volumen; MRA: mineralokortikoid receptor antagonistá kezelés; NT-proBNP: N-terminális agyi nátriuretikus propeptid; NYHA III, IV: New York Heart Association klasszifikáció III-IV-es stádium; Opt. el.: optimális bal kamrai elektróda pozíció; OR: esély hányados,

Betegek (n=136)	Kedvezőtlen klinikai válasz (n=45)				Öt éves halálozás (n=58)			
	OR	95% CI OR	$\chi^2$	p	HR	95% CI HR	$\chi^2$	p
<b>Klinikai jellemzők</b>								
<b>Kor (év)</b>	1,27	0,87-1,85	1,46	0,23	1,30	0,97 - 1,73	3,25	0,07
<b>Férfi nem</b>	1,83	0,68-4,94	1,43	0,23	1,87	0,85 - 4,14	2,44	0,11
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	1,18	0,83-1,69	0,83	0,36	0,85	0,65 - 1,11	1,40	0,23
<b>Iszkémiás CM</b>	0,97	0,47-2,01	0,01	0,94	1,42	0,83 - 2,43	1,68	0,19
<b>BTSZB</b>	1,60	0,59-4,37	0,85	0,36	<b>0,36</b>	<b>0,20 - 0,63</b>	<b>12,25</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>CRT-D</b>	1,19	0,46-3,08	0,13	0,72	0,72	0,34 - 1,53	0,70	0,40
<b>Opt. el.</b>	1,17	0,52-2,66	0,14	0,71	1,00	0,55 - 1,81	0,00	0,98
<b>QRS (msec)</b>	0,81	0,56-1,17	1,28	0,26	0,95	0,73 - 1,23	0,12	0,72
<b>EF (%)</b>	<b>3,37</b>	<b>2,01-5,66</b>	<b>21,0</b>	<b>&gt;0,001</b>	0,97	0,74 - 1,27	0,03	0,86
<b>ESV (ml)</b>	0,71	0,48-1,05	2,91	0,09	0,92	0,70 - 1,21	0,32	0,57
<b>EDV (ml)</b>	0,71	0,48-1,05	3,00	0,08	0,92	0,71 - 1,21	0,30	0,57
<b>NYHA III-IV</b>	0,83	0,30-2,26	0,14	0,71	2,07	0,83 - 5,20	2,44	0,11
<b>Hipertónia</b>	1,96	0,93-4,12	3,13	0,08	1,05	0,62 - 1,76	0,03	0,85
<b>Hiperlipidémia</b>	2,02	0,91-4,54	2,95	0,09	1,13	0,63 - 2,01	0,17	0,67
<b>Diabetes mellitus</b>	0,93	0,44-1,95	0,04	0,84	1,49	0,88 - 2,51	2,28	0,13
<b>ACEi/ARB</b>	0,98	0,17-5,61	0,01	0,99	0,54	0,19 - 1,50	1,38	0,24
<b>BB</b>	0,63	0,20-1,93	0,66	0,42	<b>0,35</b>	<b>0,17 - 0,69</b>	<b>8,98</b>	<b>0,003</b>
<b>MRA</b>	0,48	0,22-1,03	3,57	0,06	0,72	0,42 - 1,24	1,39	0,23
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	1,24	0,88-1,75	1,52	0,22	<b>1,43</b>	<b>1,19 - 1,72</b>	<b>15,03</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>D-vitamin &lt; 24,13 ng/ml</b>	2,51	1,11-5,68	4,87	0,027	<b>2,25</b>	<b>1,21-4,17</b>	<b>6,64</b>	<b>0,008</b>

A klinikai válasz vizsgálatakor is a fenti módszer szerint jártunk el. Első lépésben a releváns klinikai jellemzőket illesztettük a multivariáns modellbe, úgy mint: hipertónia, hiperlipidémia, MRA kezelés és emelkedő NT-proBNP szintek. A következő lépésben illesztettük a kezdeti D-vitamin szintet a modellbe. A halálózashoz hasonlóan a csökkent D-vitamin szint a kedvező klinikai válasz elmaradásának független prediktora volt [aOR=2,62 (1,01-6,25), p=0,03]. Az multivariáns Cox és logisztikus regressziós analízisek részletes eredményeit az 6. táblázatban mutatjuk be.

**6. táblázat** Multivariáns predikciós modellek, az összes szignifikáns klinikai változó modellbe illesztésével.

A kedvezőtlen hat hónapos klinikai választ az EF legalább 15 %-os relatív növekedése elmaradása esetén állapítottunk meg. A klinikai válasz vizsgálatakor az alap modellbe a hipertónia, hiperlipidémia, MRA és az emelkedő NT-proBNP szintek kerültek beillesztésre. Az öt éves halálozás (n=58) vizsgálatakor az alap modellbe a kor, a BTSZB, beta-blokkoló kezelés és az emelkedő NT-proBNP szintek kerültek beillesztésre. Ezt követően illesztettük a 24,13 ng/ml alatti D-vitamin szint predikciós értékét az alap modellre ‘forward stepwise’ módon. A statisztikai analízis (logisztikus regressziós analízis, Cox-regressziós analízis) a Módszerek fejezetben került részletes leírásra.

aHR: adjusztált rizikó hányados, aOR: adjusztált esély hányados; CI: konfidencia intervallum; HR: rizikó hányados; OR: esély hányados.

	Kedvezőtlen hat hónapos klinikai válasz (n=45)				Öt éves halálozás (n=58)			
	aOR	95% CI	$\chi^2$	p érték	aHR	95% CI	$\chi^2$	p érték
<b>D-vitamin &lt; 24,13 ng/ml</b>	<b>2,62</b>	<b>1,01-6,25</b>	<b>4,72</b>	<b>0,03</b>	<b>1,92</b>	<b>1,02-1,45</b>	<b>2,62</b>	<b>0,045</b>

### **5.3. Új biomarkerek a kardiális reszinkronizációs terápiában: a hepatocita növekedési faktor független prediktora a klinikai kimenetelnek**

Az új szívelégtelenség biomarkerek vizsgálat eredményeit kutatócsoportunk a *Revista Española de Cardiología* című angol nyelvű folyóiratban publikálta, a disszertáció szerzője megosztott első szerzőként szerepel (236). A disszertációban szereplő eredmények megegyeznek az eredeti közlemény eredményeivel.

#### *5.3.1. A vizsgálati betegcsoport jellemzői, a CRT hatásai az echokardiográfiás jellemzőkre és a biomarkerekre*

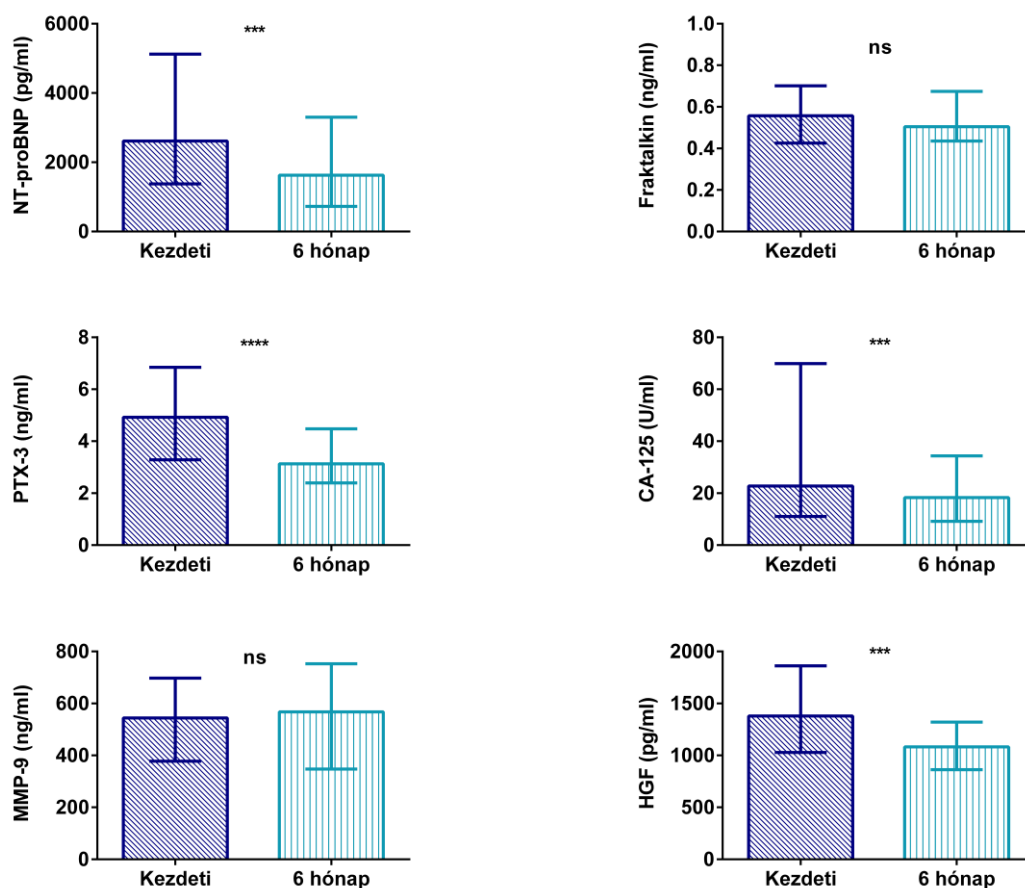
A betegek medián életkora 67 (60-73) év volt, 80% volt férfi. A medián QRS szélesség 163 (141-184) msec volt, a betegek 82%-ában észleltünk típusos BTSZB-ot a nyugalmi EKG-n (7. táblázat). Hat hónappal a CRT-t követően az EF szignifikánsan nőtt [28% (23-33) vs 37% (31-41),  $p < 0,0001$ ], míg a bal kamrai volumenek csökkentek [LVEDV: 303 (251-351) ml vs. 259 (203-332) ml,  $p < 0,0001$ ; LVESV: 303 (154-276) vs. 167 (116-242) ml,  $p < 0,0001$ ].

Elemeztük a vizsgált biomarkerek változását hat hónap követés után. Szignifikánsan alacsonyabb PTX-3 [4,92 (3,29-6,84) ng/ml vs. 3,13 (2,39-4,48) ng/ml,  $p < 0,0001$ ], NT-proBNP [2612 (1377- 5124) pg/ml vs. 1626 (725-3300) pg/ml,  $p < 0,001$ ], HGF [1379 (1029-1863) pg/ml vs. 1083 (862-1328) pg/ml,  $p < 0,001$ ] és CA-125 [22,75 (11,05-69,90) vs 18,30 (9,15-34,35) U/ml,  $p < 0,001$ ] szinteket észleltünk hat hónap CRT után. A fraktalkin [0,49 (0,39-0,67) vs. 0,51 (0,44-0,68) ng/ml,  $p = 0,74$ ] és MMP-9 [545 (374-689) vs. 568 (348-753) ng/ml,  $p = 0,053$ ] plazma szintek nem változtak statisztikailag jelentős mértékben (14. ábra).

## 7. táblázat A betegcsoport kezdeti jellemzőinek vizsgálata a hat hónapos reverz remodeláció és az öt éves halálozás előre jelzésében

A reverz remodelációt az LVESV hat hónap CRT után legalább 15%-os relatív csökkenésével határoztuk meg. A statisztikai analízis (univariáns logisztikus regressziós és Cox-regressziós analízis) a Módszerek fejezetben került részletes leírásra. ACEi: angiotenzin konvertáz enzim gátló kezelés; ARB: angiotenzin receptor blokkoló kezelés; BB: béta-blokkoló kezelés; BMI: testtömeg index; BTSZB: bal Tawara-szár blokk; CA-125: karbohidrát antigén 125; CI: konfidencia intervallum; CM: kardiomiopátia; CRT-D: kardiális reszinkronizációs terápia defibrillátorral; EF: bal kamrai ejekciós frakció; HGF: hepatocita növekedési faktor; HR: rizikó hányados; LVEDV: bal kamrai végdiasztolés volumen; LVESV: bal kamrai végszisztolés volumen; MMP-9: mátrix metalloproteináz-9; MRA: mineralokortikoid receptor antagonistá kezelés; NT-proBNP: N-terminális agyi nátriuretikus propeptid; NYHA III, IV: New York Heart Association klasszifikáció III-IV-es stádium; PTX-3: Pentraxin-3; Opt. el.: optimális bal kamrai elektróda pozíció; OR: esély hányados.

	Betegek (n=136)	Elmaradó hat hónapos reverz remodeláció (n=66)				Öt éves halálozás (n=58)			
		OR	95% CI OR	$\chi^2$	p	HR	95% CI HR	$\chi^2$	p
<b>Klinikai jellemzők</b>									
Kor (év)	67 (60-73)	<b>1,79</b>	<b>1,21-2,65</b>	<b>8,48</b>	<b>0,004</b>	1,30	0,97-1,73	3,25	0,07
Férfi nem	110 (80%)	2,03	0,83-4,94	2,43	0,11	1,87	0,85-4,14	2,44	0,11
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 (24-30)	0,82	0,58-1,16	1,21	0,27	0,85	0,65-1,11	1,40	0,23
Iszkémiás CM	78 (57%)	1,14	0,58-2,26	0,15	0,069	1,42	0,83-2,43	1,68	0,19
BTSZB	112 (82%)	0,61	0,25-1,51	1,10	0,29	<b>0,36</b>	<b>0,20-0,63</b>	<b>12,25</b>	<b>&lt;0,0001</b>
CRT-D	22 (16%)	0,55	0,21-1,41	1,58	0,21	0,72	0,34-1,53	0,70	0,40
Opt. el.	100 (74%)	1,07	0,50-2,30	0,03	0,85	1,00	0,55-1,81	0,00	0,98
QRS (msec)	163 (141-184)	0,46	0,32-1,34	0,73	0,39	0,95	0,73-1,23	0,12	0,72
LVEF (%)	28 (23-33)	1,09	0,77-1,54	0,27	0,60	0,97	0,74-1,27	0,03	0,86
LVESV (ml)	210 (153-276)	0,66	0,45-0,95	4,81	0,02	0,92	0,70-1,21	0,32	0,57
LVEDV (ml)	303 (250-361)	0,64	0,44-0,93	5,33	0,02	0,92	0,71-1,21	0,30	0,57
NYHA III- IV	117 (86%)	<b>4,22</b>	<b>1,32-13,5</b>	<b>5,92</b>	<b>0,01</b>	2,07	0,83-5,20	2,44	0,11
Hipertónia	76 (56%)	1,01	0,51-1,99	0,00	0,96	1,05	0,62-1,76	0,03	0,85
Hiperlipidémia	50 (37%)	1,61	0,73-3,56	1,41	0,23	1,13	0,63-2,01	0,17	0,67
Diabetes mellitus	33 (24%)	1,24	0,62-2,50	0,38	0,53	1,49	0,88-2,51	2,28	0,13
ACEi/ARB	130 (96%)	0,94	0,18-4,83	0,00	0,94	0,54	0,19-1,50	1,38	0,24
BB	122 (90%)	0,48	0,15-1,53	1,50	0,22	<b>0,35</b>	<b>0,17-0,69</b>	<b>8,98</b>	<b>0,003</b>
MRA	96 (71%)	0,51	0,24-1,09	2,94	0,08	0,72	0,42-1,24	1,39	0,23
<b>Laboratoriumi markerek</b>									
NT-proBNP (pg/ml)	2612 (1377-5124)	<b>2,01</b>	<b>1,25-3,23</b>	<b>8,43</b>	<b>0,004</b>	<b>1,43</b>	<b>1,19-1,72</b>	<b>15,03</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Fraktalkin (ng/ml)	0,55 (0,42-0,70)	<b>1,51</b>	<b>1,01-2,26</b>	<b>4,07</b>	<b>0,04</b>	<b>1,24</b>	<b>1,04-1,48</b>	<b>5,71</b>	<b>0,01</b>
PTX-3 (ng/ml)	4,92 (3,28-6,84)	<b>1,60</b>	<b>1,09-2,34</b>	<b>5,95</b>	<b>0,01</b>	1,19	0,96-1,49	2,58	0,10
CA-125 (U/ml)	22,7 (11,0-69,9)	1,25	0,87-1,80	1,46	0,22	1,13	0,91-1,40	1,35	0,24
MMP-9 (ng/ml)	544,5 (377,9-697,5)	1,30	0,92-1,84	2,25	0,13	<b>1,29</b>	<b>1,01-1,66</b>	<b>4,15</b>	<b>0,04</b>
HGF (pg/ml)	1379 (1029-1863)	<b>1,92</b>	<b>1,14-3,24</b>	<b>6,07</b>	<b>0,01</b>	<b>1,38</b>	<b>1,15-1,66</b>	<b>12,15</b>	<b>&lt;0,0001</b>



**14. ábra** A biomarkerek szintjének változása hat hónap CRT után.

CA-125: karbohidrát antigén 125; HGF: hepatocita növekedési faktor; MMP-9: mátrix metalloproteináz-9; NT-proBNP: N-terminális agyi nátriuretikus propeptid; PTX-3: Pentraxin-3.

### 5.3.2. A biomarker koncentrációk összefüggése a klinikai válasszal

Összesen 70 beteget (51%) tekintettünk responder-nek, 66 beteg (49%) volt non-responder a meghatározott kritérium alapján (az LVESV legalább 15%-os relatív csökkenése). Az NT-proBNP szintek szignifikánsan magasabbak voltak a non-responder betegekben a beültetés előtt ( $p=0,0002$ ) és hat hónappal azt követően is ( $p<0,0001$ ). A követés alatt csak a responder betegekben csökkent szignifikánsan az NT-proBNP szintje ( $p=0,0001$ ). A PTX-3 és CA-125 szintek jelentősen magasabbak voltak non-responder betegekben a beültetés előtt (PTX-3:  $p=0,0005$ ; CA-125:  $p=0,001$ ) és hat hónap követés után is (PTX-3:  $p=0,02$ ; CA-125:  $p=0,002$ ). Hat hónap CRT-t követően azonban a



responder (PTX-3: p=0,0001; CA-125: p=0,01) és non-responder (PTX-3: p<0,0001; CA-125: p=0,02) betegekben is szignifikánsan csökkentek a fenti biomarkerek szintjei. Azon betegeknel, akik esetében elmaradt a reverz remodeláció hat hónap CRT után szignifikánsan magasabb kezdeti HGF (p=0,001) és fraktalkin (p=0,004) szinteket mértünk. A HGF szintek jelentősen csökkentek CRT után mindkét csoportban (responder: p=0,003; non-responder: p=0,01), míg a plazma fraktalkin szintek nem változtak a követés során. A MMP-9 szintek nem különböztek a csoportok között, azonban responder betegekben szignifikánsan nőtt a plazma szint hat hónap CRT után (p=0,003). A fenti eredményeinket a 8. táblázatban részletezzük.

### 8. táblázat. Az új szívelégtelenség biomarkerek változása hat hónap CRT után a responder és non-responder betegekben

A folytonos változókat a medián érték és az interkvartilis tartományok megadásával jellemeztük. Responder betegeknek tekintjük azon betegeket, akiknél a reverz remodeláció (az LVESV legalább 15%-os relatív csökkenése hat hónap CRT után) végbement. n (responder betegek) = 70, n (non-responder betegek) = 66. A statisztikai analízis (Mann-Whitney és Wilcoxon tesztek) a Módszerek fejezetben került részletes leírásra.

CA-125: karbohidrát antigén 125; HGF: hepatocita növekedési faktor; Kezdeti = a CRT beültetés előtti; MMP-9: mátrix metalloproteináz-9; Non-resp. = non-responder betegek; NT-proBNP: N-terminális agyi nátriuretikus propeptid; PTX-3: Pentraxin-3; Resp. = responder betegek; 6 hó = hat hónappal a CRT beültetés után.

	CRT beültetés előtt		Hat hónap CRT után		p értékek			
	Responder betegek	Non-responder betegek	Responder betegek	Non-responder betegek	Resp. vs. Non-resp.		Kezdeti vs. 6 hó	
					Kezdeti	6 hó	Resp.	Non-resp.
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	2262 (989-3580)	3598 (1828-6451)	924 (321-2565)	2445 (1609-4693)	<b>0,0002</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,15
<b>Fraktalkin (ng/ml)</b>	0,50 (0,38-0,60)	0,61 (0,46-0,76)	0,50 (0,42-0,64)	0,50 (0,44-0,69)	<b>0,004</b>	0,39	0,19	0,43
<b>PTX-3 (ng/ml)</b>	3,95 (2,76-5,78)	5,63 (4,15-7,91)	2,73 (2,20-3,85)	3,52 (2,72-4,92)	<b>0,0005</b>	<b>0,02</b>	<b>0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>CA-125 (U/l)</b>	19,3 (9,7-36,6)	33,6 (13,9-112,3)	14,0 (8,1-22,5)	26,6 (14,0-51,5)	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>0,01</b>	<b>0,02</b>
<b>MMP-9 (ng/ml)</b>	551,3 (370,5-677,9)	542,0 (404,1-757,1)	605,8 (385,2-785,9)	533,9 (331,7-703,3)	0,44	0,17	<b>0,003</b>	0,62
<b>HGF (pg/ml)</b>	1266 (938-1717)	1444 (1136-2565)	1074 (849-1294)	1083 (865-1430)	<b>0,001</b>	0,51	<b>0,003</b>	<b>0,01</b>

### 5.3.3. A halálozás és a reverz remodeláció univariáns prediktorai

Az öt éves össz-halálozást univariáns Cox-regressziós analízissel, a hat hónapos reverz remodelációt univariáns logisztikus regressziós analízissel vizsgáltuk (7. táblázat). Az öt éves követés során 58 beteg (43%) hunyt el. Az össz-halálozás szignifikánsan magasabb volt amennyiben a BTSZB EKG-morfológia ( $p < 0,0001$ ) vagy béta-blokkoló kezelés ( $p = 0,003$ ) nem volt jelen, valamint az emelkedő NT-proBNP szintek esetén ( $p < 0,0001$ ), a növekvő életkor esetében erős tendenciális összefüggést állapítottunk meg ( $p = 0,07$ ). Az új biomarkerek közül az emelkedő fraktalkin ( $p = 0,01$ ), HGF ( $p < 0,0001$ ) és MMP-9 ( $p = 0,04$ ) szintek jelezték előre az öt éves halálozást.

70 beteg (51%) esetében állapítottunk meg reverz remodelációt hat hónap követés után az echokardiográfiás kritérium alapján. A növekvő életkor ( $p = 0,004$ ), NYHA III-IV stádiumú szívelégtelenség ( $p = 0,01$ ) és az emelkedő NT-proBNP szintek ( $p = 0,004$ ) jelezték előre a hat hónapos reverz remodeláció elmaradását. Erős tendenciális összefüggést észleltünk az iszkémiás eredetű kardiomiopátia ( $p = 0,069$ ), a MRA kezelés ( $p = 0,08$ ) és a remodeláció elmaradása között. Az emelkedő fraktalkin ( $p = 0,04$ ), PTX-3 ( $p = 0,01$ ) és HGF szintek ( $p = 0,01$ ) jelezték előre a kedvezőtlen klinikai választ.

### 5.3.4. Multivariáns predikciós modellek a halálozás és a reverz remodeláció vizsgálatára

Az új biomarkerek és a halálozás kapcsolatának további vizsgálata céljából multivariáns modellt hoztunk létre, melybe minden, az univariáns analízisek alapján releváns klinikai jellemzőt beillesztettünk. A multivariáns modellben a kor, a BTSZB morfológia, a béta-blokkoló kezelés és az NT-proBNP szintek szerepeltek. A következő lépésben az új biomarkereket külön-külön illesztettük a modellbe „forward stepwise” módon. Egyedül a HGF jelezte előre a halálozást a multivariáns modellben [aHR=1,35 (1,11-1,64),  $p = 0,003$ , minden 1 SD emelkedésre] (9. táblázat).

Hasonló módon elemeztük a reverz remodelációt is. Minden releváns változót a multivariáns modellbe illesztettünk, szerepelt a kor, az iszkémiás kardiomiopátia, a NYHA III-IV osztály, a MRA kezelés és az NT-proBNP szintek. Az új szívelégtelenség biomarkereket külön-külön illesztettük a modellbe „forward stepwise” módon. A halálozás előre jelzéséhez hasonlóan csak a HGF igazolódott az elmaradó reverz

remodelláció független prediktorának [aOR=1,83 (1,10-3,04), p=0,01, minden 1 SD emelkedésre] (9. táblázat).

**9. táblázat** Az új biomarkerek multivariáns predikciós modelljei, minden releváns klinikai jellemzővel az alap modellbe illesztve.

A reverz remodellációt (n=70) hat hónap CRT után az LVESV legalább 15%-os relatív csökkenéseként határoztuk meg. A reverz remodelláció vizsgálatok az alap modellbe a kor, az iszkémiás kardiomiopátia, a NYHA III-IV osztály, a MRA kezelés és az NT-proBNP, míg a halálozás vizsgálatok a kor, a BTSZB, a béta-blokkoló kezelés és az NT-proBNP került beillesztésre. A statisztikai analízis (multivariáns logisztikus regressziós és Cox-regressziós analízisek) a Módszerek fejezetben került részletes leírásra.

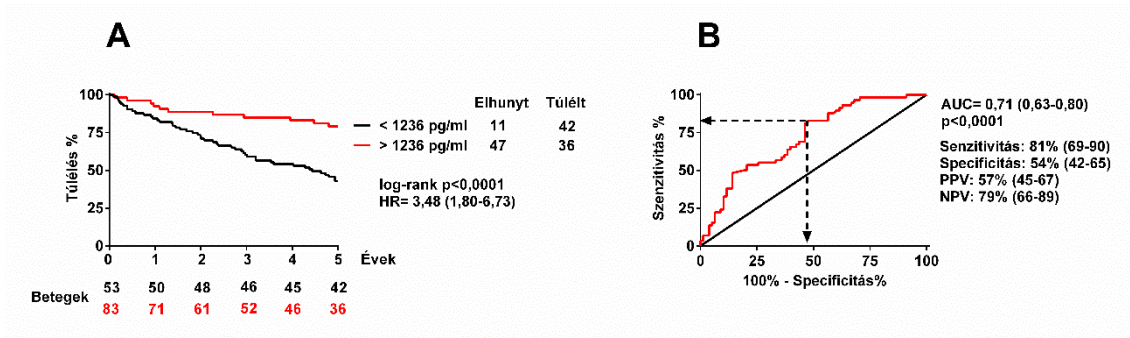
aHR: adjusztált rizikó hányados, aOR: adjusztált esély hányados; CA-125: karbohidrát antigén 125; CI: konfidencia intervallum; HGF: hepatocita növekedési faktor; HR: rizikó hányados; MMP-9: mátrix metalloproteináz-9; NT-proBNP: N-terminális agyi nátriuretikus propeptid; OR: esély hányados; PTX-3: Pentraxin-3.

Szívelégtelenség biomarker	Multivariáns predikciós modellek							
	Elmaradó hat hónapos reverz remodelláció (n=66)				Öt éves halálozás (n=58)			
	aOR	95% CI	$\chi^2$	p	aHR	95% CI	$\chi^2$	p
<b>Fractalkin (ng/ml)</b>	1,36	0,90-2,07	2,15	0,14	1,18	0,94-1,49	2,06	0,15
<b>PTX-3 (ng/ml)</b>	1,37	0,89-2,10	2,10	0,14	1,11	0,85-1,44	0,60	0,43
<b>CA-125 (U/ml)</b>	1,18	0,80-1,74	0,74	0,38	1,08	0,85-1,37	0,44	0,50
<b>MMP-9 (ng/ml)</b>	1,33	0,89-1,98	1,99	0,15	1,25	0,97-1,61	3,20	0,07
<b>HGF (pg/ml)</b>	<b>1,83</b>	<b>1,10-3,04</b>	<b>5,47</b>	<b>0,01</b>	<b>1,35</b>	<b>1,11-1,64</b>	<b>8,95</b>	<b>0,003</b>

### 5.3.5. A HGF addicionális szerepének vizsgálata a klinikai kimenetel előre jelzésében

A görbe alatti területeket ROC analízis segítségével határoztuk meg, az optimális vágópontot kiválasztása céljából. A célunk olyan, klinikailag is releváns vágópont meghatározása volt, mely viszonylag magas szenzitivitás mellett a legnagyobb specificitással jellemezhető.

Az 1236 pg/ml feletti plazma HGF szintet optimális vágópontnak értékeltük [AUC=0,71 (0,63-0,80), p<0,0001; szenzitivitás: 81% (69-90); specificitás: 54% (45-65)] (15. ábra). Az 1236 pg/ml feletti HGF szintek a hosszú távú halálozás jelentősen emelkedett rizikójával jártak együtt [HR=3,48 (1,80-6,73), p<0,0001] (15. ábra).



**15. ábra** A kezdeti HGF szint hatása az öt éves halálózásra

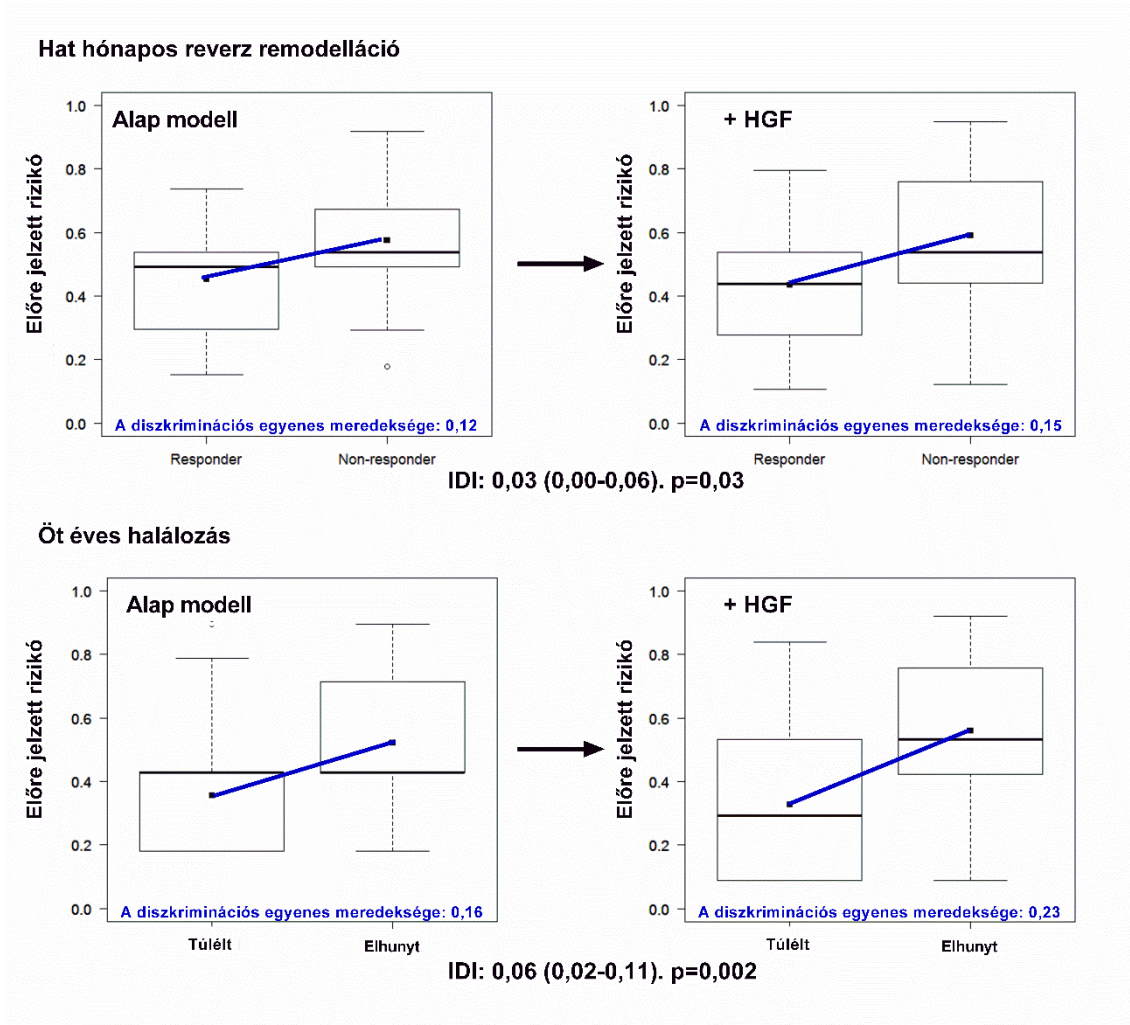
A: Az öt éves túlélés összehasonlítása 1236 pg/ml alatti és feletti kezdeti plazma HGF szint esetén.

B: ROC analízis segítségével határoztuk meg az optimális vágópontot a kezdeti plazma HGF szintekhez.

A statisztikai analízis (log rank teszt, ROC analízis) a Módszerek fejezetben került részletes leírásra.

AUC: a görbe alatti terület; HGF: hepatocita növekedési faktor; HR: rizikó hányados; NPV: negatív prediktív érték; PPV: pozitív prediktív érték; ROC analízis: statisztikai módszer a diagnosztikai tesztek hatékonyságának jellemzésére.

A HGF-et a halálózás [NRI=0,69 (0,39-0,99),  $p < 0,0001$ ; IDI=0,06 (0,02-0,11)] és reverz remodelláció [NRI=0,39 (0,07-0,71),  $p = 0,01$ ; IDI=0,03 (0,00-0,06)] multivariáns predikciós modelljébe illesztve szignifikánsan javuló reklasszifikációt és diszkriminációt igazoltunk (10. táblázat). A HGF-et az alap modellhez hozzáadva a predikciós modellek diszkriminációs egyenesének meredeksége nőtt (0,12-ről 0,15-re a reverz remodelláció, 0,16-ről 0,23-ra a halálózás esetében) (16. ábra). Az előre jelzett és megfigyelt rizikó a Hosmer-Lemeshow teszttel vizsgálva nem különbözött szignifikánsan az egész analízis-sorozat alatt, mely megfelelő kalibrációt igazolt és megerősítette az eredmények pontosságát (10. táblázat). A Brier érték csökkenése és a Nagelkerke-féle  $R^2$  növekedése a javuló predikciós kapacitásra utalt.



**15. ábra** A predikciós modellek javuló diszkriminációs kapacitása.

A diszkriminációs egyenes (kék vonal) a két csoport rizikójának átlagára felvett egyenes, meredeksége a rizikók közti különbséget jelzi. A HGF biomarker hozzáadása az alap modellhez növeli a predikciós modell diszkriminációs egyenes meredekségét. A diszkriminációs egyenes meredeksége különbsége adja az IDI értékét. A statisztikai analízis (IDI) a Módszerek fejezetben került részletes leírásra.

HGF: hepatocita növekedési faktor, IDI: integrált diszkriminációs javulás.

## 10. táblázat Validáció, kalibráció és a reklassifikációs analízisek.

A reverz remodeláció vizsgálatok az alap multivariáns logisztikus regressziós modellbe a 75 év fölötti kor, az iszkémiás kardiomiopátia, a NYHA III-IV osztály, a MRA kezelés és az 1919 ng/ml feletti NT-proBNP, míg halálozás vizsgálatok az alap multivariáns Cox-regressziós modellbe a 75 év fölötti kor, a BTSZB, a beta-blokkoló kezelés és az 1919 ng/ml feletti NT-proBNP került beillesztésre. Ezt követően illesztettük a 1236 ng/ml feletti HGF értékeket az alap modellre, „forward stepwise” módon. A statisztikai analízis (multivariáns logisztikus- és Cox-regresszió, HL teszt, Nagelkerke-féle  $R^2$ , Brier pontszám, c-statisztika, NRI, IDI) a Módszerek fejezetben került részletes leírásra.

CI: konfidencia intervallum; HGF: hepatocita növekedési faktor; HL teszt: Hosmer-Lemeshow teszt; IDI: integrált diszkriminációs javulás; NRI: nettó reklassifikációs javulás; OR: esély hányados.

	Hat hónapos reverz remodeláció (n=70)		Öt éves halálozás (n=58)	
	Alap modell	Alap modell + HGF	Alap modell	Alap modell + HGF
<b>Logisztikus regresszió</b>				
OR HGF		<b>0,42 (0,19-0,93)</b>		<b>4,01 (1,68-9,58)</b>
p (HGF)		<b>0,03</b>		<b>0,002</b>
<b>Validáció</b>				
p (teljes)	0,003	<b>0,001</b>	<0,0001	<b>&lt;0,0001</b>
p (változás)		<b>0,03</b>		<b>0,001</b>
<b>Kalibráció</b>				
p (HL teszt)	0,35	<b>0,58</b>	0,91	<b>0,96</b>
<b>Teljesítmény</b>				
Nagelkerke-féle $R^2$	0,16	<b>0,21</b>	0,21	<b>0,30</b>
Brier pontszám	0,22	<b>0,21</b>	0,20	<b>0,18</b>
<b>Reklassifikáció</b>				
c-statisztika	0,68 (0,60-0,75)	0,71 (0,63-0,80)	0,74 (0,66-0,82)	0,77 (0,69-0,84)
p (c-statisztika)		0,20		0,32
NRI (95% CI)		<b>0,39 (0,07-0,71)</b>		<b>0,69 (0,39-0,99)</b>
p (NRI)		<b>0,01</b>		<b>&lt;0,0001</b>
IDI (95% CI)		<b>0,03 (0,00-0,06)</b>		<b>0,06 (0,02-0,11)</b>
p (IDI)		<b>0,02</b>		<b>0,002</b>

## 6. Megbeszélés

### 6.1. A hiperurikémia előre jelzi a kedvezőtlen klinikai kimenetelt kardiális reszinkronizációs terápiát követően

Krónikus szívelégtelenségben a volumen redisztribúciónak köszönhetően csökken a vese vérátáramlása (237). A vesefunkció csökkenését jelzi a szérum kreatinin, karbamid és húgysav szintjének emelkedése (110, 111, 116). CRT hatására javul a perctérfogat, így a volumen túlterhelés és redisztribúció csökken, ennek következményeként a vese vérátáramlása és a filtráció emelkedik, mely elősegíti a kreatinin, a karbamid és a húgysav exkrécióját (238).

Vizsgálatunkban a kezdeti NT-proBNP és vesefunkciós paraméterek (kreatinin, húgysav, karbamid) emelkedett szintjei előre jelezték a kedvezőtlen klinikai választ és a halálozást is CRT implantációt követően, mely egybevág a korábbi adatokkal (114, 238-240). Mivel az NT-proBNP tekinthető a szívelégtelenség gold standard biomarkerének, ezért ezt választottuk a predikciós modellek viszonyítási pontjának. A multivariáns analízisek során az emelkedett húgysav szint a klinikai kimenetel független prediktora volt.

Krónikus szívelégtelenségben széles körben ismert a húgysav szint prognosztikus szerepe, részét képezi a Seattle Heart Failure Model, MHF prognózis score és a SENIORS rizikó stratifikációs rendszereknek is (115, 117, 118). Ennek ellenére CRT beültetésen átesett szívelégtelen beteg körében nem vizsgálták a húgysav lehetséges prognosztikus szerepét. A hiperurikémia gyakori szívelégtelenségben, mivel a csökkent vese véráramlás csökkenti a húgysav kiválasztását, míg a megnövekedett szimpatikus aktivitás és a kacsdiuretikumok használata emeli a reabszorpciót, a purin túlkínálat pedig a termelődését (241-243). A fentiek alapján a hiperurikémia szorosan követi a szívelégtelenség progresszióját.

Klinikai vizsgálatok friss eredményei alapján a kezdeti húgysav szint korrelál az echokardiográfiás paraméterekkel és összefüggésben van a klinikai válasszal (244, 245). Munkacsoportunk korábbi eredményeivel megerősítettük és kibővítettük ezen adatokat, igazolva, hogy a CRT hatására csökken a szérum húgysav szint és ez a csökkenés összefüggésben van a klinikai válasszal (246). Jelen vizsgálatunkban a kreatinin és a karbamid prediktív szerepének megerősítése után igazoltuk, hogy a kezdeti húgysav

szintek is előre jelzik a kedvezőtlen klinikai választ és a hosszú távú halálozást CRT után. A 386  $\mu\text{mol/l}$  feletti kezdeti szérumban húgysav szintek háromszorosára növelik a kedvezőtlen hat hónapos klinikai választ, míg 2,4-szeresére az öt éves halálozás rizikóját. A vizsgálatunkban használt vágópont klinikai relevanciáját már munkacsoportunk korábbi vizsgálatában is megerősítettük (246). Ezen felül a húgysav az NT-proBNP és kreatinin szintektől független prognosztikus tényezőnek bizonyult korábbi vizsgálatokban is (247, 248).

## **6.2. A D-vitamin hiány előre jelzi a kedvezőtlen klinikai választ CRT implantáció után átesett szívelégtelen betegekben**

A D-vitamin a kalcium és foszfor háztartás valamint a csont mineralizáció legfontosabb szabályozó faktoraként ismert. A csont anyagcsere regulációján felül a D-vitamin azonban számos extraszkeletális funkcióval is bír. Változatos szabályozó szerepet tölt be számos olyan folyamatban, melyek alapvetőek a szívelégtelenség kialakulásában (249). A D-vitamin csökkenti a renin expresszióját és a RAAS aktivációját (120), modulálja az ECM turnover-t a MMP inhibitorok termelődésének serkentésével (121) és experimentális vizsgálatok eredményei alapján javítja a szívizom sejtek kontrakcióját és relaxációját a kalcium beáramlás módosításával (123). D-vitamin hiány esetén, a fenti szabályozó mechanizmusok kiesésével hipertrófia, ECM depozíció és miokardiális fibrózis jelenhet meg.

Klinikai vizsgálatok is megerősítették, hogy a D-vitamin jelentős szereppel bír szívelégtelenségben. Alacsony D-vitamin szintek esetén a szívelégtelenség kialakulásának rizikója megemelkedett longitudinális vizsgálatokban, míg szívelégtelen betegek körében a D-vitamin hiány gyakori előfordulását észlelték (122). Ezen felül a D-vitamin hiány szignifikánsan kedvezőtlenebb prognózissal járt együtt (250, 251).

Bár a D-vitamin hiány számos részletesen leírt szabályozó mechanizmus útján járul hozzá a szívelégtelenség kialakulásához, a D-vitamin szupplementáció egyértelműen kedvező hatása vita tárgyát képezi a legfrissebb randomizált vizsgálatok eredményei alapján (252, 253). További randomizált vizsgálatok szükségesek konzisztens beválasztási kritériumokkal a kedvező hatás igazolása céljából.

Korábbi, kis betegpopuláción végzett klinikai vizsgálatok felvetették, hogy az alacsony D-vitamin szint előre jelzi a kedvezőtlen klinikai választ CRT beültetést



követően (254, 255), azonban a hosszú távú mortalitásra kifejtett hatás eddig ismeretlen volt. Vizsgálatunkban igazoltuk a D-vitamin szerepét a CRT utáni kedvező klinikai válasz elmaradásának előrejelzésében. A 24,13 ng/ml alatti kezdeti D-vitamin szint szignifikáns összefüggést mutatott a kedvezőtlen klinikai válasszal, mely független volt az összes releváns prediktortól. Az alacsony kezdeti D-vitamin szint 2,5-szeres rizikót jelentett a kedvezőtlen hat hónapos klinikai válaszra.

Ezen felül kimutattuk az alacsony D-vitamin szint prognosztikus szerepét a CRT utáni hosszú távú, öt éves halálozás esetében is, mely szintén független volt minden szignifikáns prognosztikus értéket mutató klinikai változótól. A 24,13 ng/ml alatti D-vitamin szintek a követés során a halálozás kétszeres rizikóját jelezték előre.

A klinikai válasz további analiziséhez a NYHA klasszifikációt és az NT-proBNP szinteket használtuk kiegészítő végpontként. Érdekes módon a beültetés előtt nem volt különbség a 24,13 ng/ml alatti és fölötti D-vitamin szinttel jellemezhető betegek csoportjai között. Hat hónap CRT után az alacsony kezdeti D-vitamin szintű betegek NT-proBNP szintje és NYHA osztálya szignifikánsan magasabb volt, súlyosabb stádiumú szívelégtelenséget, előrehaladott progressziót és kedvezőtlen klinikai választ jelezve.

A populációs vizsgálatok eredményei alapján (256) az Endocrine Society 2011-es klinikai ajánlást fogalmazott meg, eszerint a 30 ng/ml alatti 25(OH)-D-vitamin szintek hiányállapotot jeleznek (257). A vizsgálatunkban alkalmazott statisztikailag is verifikált vágópont, mely a D-vitamin hiány tartományában van, szintén megerősíti a korábbi vizsgálatok alapján kialakult nézetet, miszerint az alacsony D-vitamin szintek szoros összefüggést mutatnak a prognózissal szívelégtelenségben.

### **6.3. Új biomarkerek a kardiális reszinkronizációs terápiában: a hepatocytá növekedési faktor független prediktora a klinikai kimenetelnek**

A krónikus szívelégtelenség egy komplex klinikai szindróma, melyet számos kórélettani folyamat befolyásol. A gyulladással járó folyamatok, a fibrózis és a neuro-humorális aktiváció mind a szívelégtelenség kialakulásának és progressziójának integráns részét képezik. Ennek következtében számos olyan biomarker szerepét vizsgálták a diagnózis felállításában, a kezelés vezetésében vagy a prognózis meghatározásában, melyek a fenti folyamatok aktivációját tükrözik (49).

A szívelégtelenség komplex kezelésének jelentős fejlődése ellenére a morbiditás és mortalitás továbbra is magas, mely jelentős terhet ró az egészségügyre világszerte (194). Emiatt a betegszelekciót jelentősen finomították a CRT klinikai gyakorlatba kerülése óta, azonban a betegek megközelítőleg egyharmada nem reagál megfelelően a kezelésre (258). A klinikai választ és a halálozást előre jelző biomarkerek ezért jelentős segítséget nyújthatnak azon nagy rizikójú betegek korai azonosításában, akik várhatóan speciális kezelést igényelnek.

Vizsgálatunkban olyan új szívelégtelenség biomarkereket vizsgáltunk, melyek a progresszió különböző kórélettani útvonalaiival vannak összefüggésben. Ezen biomarkerek szoros összefüggést mutattak a szívelégtelenség súlyosságával és prognózisával csak gyógyszeres kezelésben részesülő betegekben (44, 71, 74, 85, 106). A gyulladáshoz köthető mediátor fraktalkin szintje emelkedett szívelégtelenségben, mely a prognózis független prediktora is (74). A PTX-3 a veleszületett humorális immunitás fontos eleme, emelkedett szintje összefüggésben van a kimenetellel és a betegség súlyosságával HFrEF és HFpEF betegekben is (71). A tumor marker CA-125 az ovarium karcinóma szűrésében, diagnosztikájában és a kezelés monitorozásában használatos, de több malignus folyamat, ascites, pleurális flúidum és egyéb perifériás ödémák esetében is emelkedett a szintje. Ezen felül jelzi mindkét szívfél hemodinamikai státuszát, összefüggésben van a volumen terheléssel és a szívelégtelenség prognózisával (44, 259) is. Az MMP-9 kulcsszerepet játszik a miokardium remodellációjában az ECM proteinjeinek degradálása révén. Egyéb markerekkel együtt a DCM és az iszkémiás kardiomiopátia (ICM) prognózisában is prediktív szerepe van (106, 107).

A HGF klasszikus növekedési faktor, számos sejtféleségben termelődik, angiogenetikus, antifibrotikus és antiapoptotikus hatásai révén multipotens kardioprotektív faktornak tekinthető (81). A protektív szerepet számos állatmodellben igazolták, különböző gén transzfer eljárások használatával (81, 82). Emelkedett HGF szinteket írtak le akut és krónikus szívelégtelen betegekben is, ami meglepő módon a kedvezőtlen prognózis prediktora volt (84, 85). A fenti adatokat figyelembe véve, a jelentősen emelkedett HGF szintek a kardiovaszkuláris rendszer protektív útvonalainak kimerülését jelezhetik, ezáltal a leginkább instabil klinikai- és legmagasabb rizikó státuszban lévő betegeket azonosítva.

Vizsgálatunkban a CRT kedvező hatásait igazoltuk a klinikai kimenetelre, azonban a betegek klinika válasza enyhén elmaradt a korábbi randomizált vizsgálatok adataival összevetve. Ez magyarázható a magyar népességre jellemző, a magas jövedelmű országokhoz viszonyítva jelentősen magasabb kardiovaszkuláris mortalitás és rövidebb várható élettartam figyelembe vételével (260).

Analízisünkben a PTX-3 a reverz remodeláció elmaradásának, az MMP-9 a hosszú távú mortalitásnak, míg a fraktalkin mindkét végpont esetében szignifikáns prediktornak bizonyult az univariáns analízisekben. Ezen biztató eredmények ellenére minden fenti biomarker elvesztette a prediktív szerepét a multivariáns analízisek során. A HGF volt az egyetlen vizsgált biomarker, mely minden szignifikáns klinikai változótól függetlenül előre jelezte az elmaradó reverz remodelációt és az öt éves mortalitást.

Ezen felül a HGF prediktív kapacitását reklasszifikációs analízisekkel is vizsgáltuk, mely statisztikailag szignifikáns mértékben javuló reklasszifikációt és diszkriminációt igazolt mindkét vizsgált végpont esetén, így jelezve a HGF felvetődő hasznosságát a CRT beültetésen áteső betegek rizikó stratifikációjában. Eredményeink párhuzamba állíthatóak Richter és munkatársai vizsgálati eredményeivel, ahol a HGF volt a kardiovaszkuláris mortalitás legerősebb prediktív tényezője súlyos szívelégtelenségben a vizsgált számos új biomarker között (261). A lehetséges magyarázat feltehetően az, hogy a HGF egy növekedési faktor, mely direkt génszintű hatásokkal bír, melyek triggere a non-specifikus kardiovaszkuláris distressz. Ezáltal nyújthat átfogóbb képet a szívelégtelenség komplex kórélettanáról, mint azok a biomarkerek, melyek egy adott patofiziológiai útvonal aktivációjához kapcsolódnak.

Eredményeink alapján a HGF hasznos lehet a kedvezőtlen klinikai kimenetel legnagyobb rizikójával jellemezhető CRT-ben részesülő betegek azonosításában. Azon betegek, akik nem mutatnak kedvező választ CRT után speciális szívelégtelenség gondozást igényelnek és szükséges a szívtranszplantáció vagy hosszú távú keringéstámogató eszköz elbírálása. A HGF jelentős predikciós kapacitását figyelembe véve, hasznos lehet a potenciális non-responder betegek idejekorán történő azonosításában, így a további eszközös kezelés bevezetésére kedvezőtlen klinikai válasz esetén.

#### 6.4. Vizsgálataink erősségei és korlátai

Klinikai vizsgálataink egyik legfőbb erőssége a vizsgált biomarkerek klinikai jelentőségében rejlik. Az új biomarkerek alvizsgálatban olyan, a szívelégtelenség különböző kórélettani útvonalait reprezentáló, ígéretes szívelégtelenség biomarkereket vizsgáltunk, melyek prediktív szerepét változatos szívelégtelen betegcsoportokban igazolták korábbi vizsgálatok. A húgysav és a D-vitamin pedig a mindennapi orvosi gyakorlatban és diagnosztikában használt biomarkerek, melyek prognosztikus értékét a szívelégtelenségben szintén friss kutatások erősítették meg. Ennek megfelelően a húgysav és D-vitamin széles körben elérhetően, automatizált laboratóriumi diagnosztikai módszerekkel kimutatható biomarkerek, míg a HGF is analizálható kereskedelmi forgalomban elérhető ELISA kitek segítségével. Mindezek ellenére kutatócsoportunk elsőként vizsgálta a fenti biomarkerek jelentőségét CRT implantáción átesett betegcsoportban. A hosszú távú, öt éves utánkövetési időszaknak köszönhetően megfelelő számú analizálható végpontot rögzítettünk, a viszonylag alacsony elemszám ellenére. A húgysav, a D-vitamin és a HGF esetében is az összes releváns kezdeti prediktortól független prognosztikus értéket igazoltunk, míg a biomarker vizsgálatban a reklassifikációs analízis használatával a HGF additív prognosztikus szerepét is illusztráltuk.

Számottevő korlátnak tekinthető az egycentrumos vizsgálati elrendezés, valamint a viszonylagosan alacsony elemszám, bár az univariáns Cox regressziós analízis 80% feletti statisztikai erőt igazolt a mortalitás előrejelzésében. Vizsgálatainkban az összhalálózást tekintettük elsődleges végpontnak, a kardiovaszkuláris halálózást az elemszám miatt nem értékeltük külön. A LVESV és LVEDV a Teicholz módszer szerint került kiszámításra, jelen vizsgálati populációban a Simpson módszer feltételezhetően pontosabb lett volna. A vizsgálat biomarkerek viszonylagosan alacsonyabb szenzitivitást és specificitást mutattak, azonban a negatív prediktív érték (NPV) minden esetben megfelelő volt, mely a prognosztikus biomarkerek esetében a legfontosabb paraméter. A D-vitamin vizsgálatban használt, a betegek napsütés expozíciós idejét jellemző változó csak közelítő értéket jelent, mivel a beültetést megelőző 30 nap napsütéses óráinak kumulatív idejét határoztuk meg.

A fentieket figyelembe véve vizsgálati eredményeink a szakirodalomban elsőként igazolt, gondolatébresztő szerepe az elsődleges, ezek validálása szükséges nagyobb mintaszámú, multicentrikus vizsgálatokkal.

#### **6.5. Kutatásaink finanszírozását támogató projektek, pályázatok**

A kutatásaink finanszírozását a 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 és Dr. Gellér László részére), Országos Tudományos Kutatási Alapprogram (OTKA K 105555), a Semmelweis Egyetem Doktori Iskola kutatási keret állami ösztöndíjas hallgatók (Dr. Boros András Mihály és Dr. Perge Péter) részére és „Az orvos-, egészségtudományi- és gyógyszerészképzés tudományos műhelyeinek fejlesztése” (EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009; Dr. Perge Péter részére) pályázatok támogatták.

## 7. Következtetések

A fent részletezett, a szakirodalomban elsőként közölt eredményeink alapján az alábbi következtetések vontuk le:

1. A kezdeti húgysav szintek szoros összefüggést mutatnak a klinikai kimenetellel CRT-t követően. A 386 mmol/l feletti szérumszintek a kedvezőtlen klinikai válasz háromszorosan és a halálozás közel 2,4-szeresen emelkedett rizikóját jelezték előre az NT-proBNP-től és az összes azonosított releváns klinikai változótól függetlenül.
2. A csökkent kezdeti D-vitamin szintek kedvezőtlen kimenetelt, csökkent funkcionális kapacitást és klinikai választ jeleznek előre CRT beültetésén átesett szívelégtelen betegekben. A hosszú távú halálozás szignifikánsan rosszabb a megfelelő kezdeti D-vitamin szinttel jellemezhető betegekkel összehasonlítva. A 24,13 ng/ml alatti kezdeti D-vitamin szintek a kedvezőtlen klinikai válasz közel kétszeres, a hosszú távú mortalitás több mint 2,5-szeres rizikóját jelezték előre az összes releváns klinikai változótól függetlenül.
3. A kezdeti, emelkedő HGF szintek az elmaradó reverz remodeláció és a hosszú távú halálozás emelkedett rizikóját jelezték előre CRT után, függetlenül az NT-proBNP szintektől és az összes releváns klinikai prediktortól. A reklassifikációs analízisek alapján a HGF hozzáadása az alap modellhez javuló predikciót, teljesítményt, diszkriminációt és reklassifikációt eredményez a predikciós modellben, így addicionális prognosztikus értékkel bír. Az 1236 pg/ml feletti kezdeti HGF szintek az elmaradó reverz remodeláció közel kétszeres, a hosszú távú mortalitás közel 3,5-szeres rizikóját jelezték előre.

## 8. Összefoglalás

Vizsgálatunk során olyan biomarkereket kerestünk, melyek képesek a kedvezőtlen klinikai válasz előre jelzésére kardiális reszinkronizációs terápiában (CRT) részesülő betegekben és prediktív szerepük független az ismert prognosztikus szereppel bíró klinikai változóktól, köztük a szívelégtelenségben gold standard biomarkerként használt NT-proBNP-től. Feltételeztük, hogy a klinikai gyakorlatban elterjedt biomarkerek, a húgysav és a D-vitamin, melyek szerepére szívelégtelenségben is fény derült, prognosztikus szereppel bírnak CRT beültetésen átesett szívelégtelen betegek körében is. Ezen felül vizsgáltuk az új szívelégtelenség biomarkerek egy olyan csoportját, melyek a patomechanizmus különböző útvonalainak aktiválódását jelzik és prediktív szerepüket szívelégtelen betegcsoportokban már igazolták. Célkitűzésünk CRT beültetésen átesett szívelégtelen betegek körében a húgysav és a D-vitamin prediktív szerepének igazolása, valamint az új típusú szívelégtelen biomarkerek esetleges additív prognosztikus szerepének tisztázása volt.

Prospektív, obszervációs, egy centrumos klinikai vizsgálatunkba 141 CRT implantáción átesett krónikus szívelégtelen beteget vontunk be. A követési időszak öt év volt, a beültetés előtt, valamint azt követően hat hónappal felmértük a betegek klinikai és fizikális státuszát, szívultrahangos és laboratóriumi méréseket végeztünk. Elsődleges végpontnak az öt éves halálozást tekintettük. Másodlagos végpontjainkat hat hónap CRT után határoztuk meg. A hiperurikémia és a D-vitamin hiány szerepének vizsgálatakor a kedvezőtlen klinikai választ értékeltük másodlagos végpontnak, az ejekciós frakciós 15%-os növekedésének elmaradása esetén. Az új szívelégtelenség biomarkerek prognosztikus szerepének analízise során az elmaradó reverz remodeláció szerepelt másodlagos végpontként, melyet a bal kamrai végszisztolés volumen 15%-os csökkenésének elmaradásakor állapítottunk meg. A statisztikai analízis során a biomarkerek prediktív értékét uni- és multivariáns regressziós modellekben vizsgáltuk, az additív prognosztikus kapacitást reklasszifikációs analízissel validáltuk.

Eredményeink alapján a hiperurikémia, a D-vitamin hiány és az emelkedő HGF szintek az NT-proBNP-től és a releváns klinikai változóktól függetlenül előre jelzik a hosszú távú halálozást és a kedvezőtlen klinikai választ, elmaradó reverz remodelációt CRT implantációt követően. Az emelkedett HGF szintek a reklasszifikációs analízis alapján additív prognosztikus értékkel bírnak.

## 9. Summary

The aim of our study was to identify novel biomarkers that are able to predict unfavourable clinical response after cardiac resynchronization therapy (CRT) independent of the NT-proBNP, which is considered to be the gold standard biomarker in heart failure. We hypothesized, some biomarkers that are widely used in the everyday practice and recently showed to correlate with heart failure, such as uric acid and Vitamin D, bear a prognostic role in heart failure patients undergoing CRT. Moreover, we investigated a group of novel heart failure biomarkers which reflect the activation of different pathways of heart failure pathophysiology, previously showed to predict outcomes in heart failure patients. The purpose of our study was to verify the predictive role of uric acid and Vitamin D in patients undergoing CRT and to clarify the potential additive prognostic value of novel heart failure biomarkers.

We enrolled 141 chronic heart failure patients undergoing CRT to our single centre, prospective, observational study. The follow up lasted for five years we conducted follow visits at baseline, and after six months and five years after CRT implantation. We performed detailed physical examination, echocardiography and laboratory measurements. Our primary endpoint was 5-year all-cause mortality throughout the analyses. Secondary end-points were investigated after six months of CRT. We used poor clinical response as secondary end-point, defined as lack of 15% relative improvement of left ventricular ejection fraction, when assessing the role of hyperuricaemia and Vitamin D deficiency. We regarded the lack of reverse remodelling as the secondary end-point, defined as lack of 15% relative decrease in the left ventricular end-systolic volume in the analysis of the prognostic capacity of novel heart failure biomarkers. During the statistical analyses, we investigated the predictive value of biomarkers with univariate and multivariate regression models, the additive prognostic capacity was verified with reclassification analyses.

Based on our results, hyperuricaemia, Vitamin D deficiency and increasing levels of HGF predict long term mortality and unfavourable clinical response after CRT, independently of NT-proBNP and other relevant baseline predictors. Increased HGF levels showed additive prognostic value based on the reclassification analyses.



## 10. Irodalomjegyzék

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, 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. *European Journal of Heart Failure*, 37 (27): 2129-2200.
2. Mosterd A, Hoes AW. (2007) Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93: 1137-1146.
3. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Wittteman 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.
4. 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.
5. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS. (2019) Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139: e56-e528.
6. Nagy V. (2013) [Epidemiology and treatment of chronic heart failure; use of bisoprolol]. *Orv Hetil*, 154: 1731-1734.

7. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. (2015) A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*, 175: 996-1004.
8. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, Hoes AW. (2012) High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 55: 2154-2162.
9. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebelt H, Kluttig A, Kors JA, Thiery J, Bruegel M, Haerting J, Werdan K. (2013) Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study. *PLoS One*, 8: e59225.
10. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. (2014) Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*, 16: 772-777.
11. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. (2006) Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 355: 251-259.
12. Berry C, Doughty R, Granger C, Køber L, Massie B, McAlister F, McMurray J, Pocock S, Poppe K, Swedberg K, Somaratne J, Whalley G, Ahmed A, Andersson B, Bayes-Genis A, Berry C, Cowie M, Cubbon R, Doughty R, Ezekowitz J, Gonzalez-Juanatey J, Gorini M, Gotsman I, Grigorian-Shamagian L, Guazzi M, Kearney M, Køber L, Komajda M, di Lenarda A, Lenzen M, Lucci D, Macín S, Madsen B, Maggioni A, Martínez-Sellés M, McAlister F, Oliva F, Poppe K, Rich M, Richards M, Senni M, Squire I, Taffet G, Tarantini L, Tribouilloy C, Troughton R, Tsutsui H, Whalley GA, Doughty RN, Earle N, Perera K, Poppe K, Whalley GA, Dobson J, Pocock S, Poppe K, Doughty R, Whalley G, Andersson B, Hall C, Richards AM, Troughton R, Lainchbury J, Berry C, Hogg K, Norrie J, Stevenson K, Brett M, McMurray J, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Östergren J, Yusuf S, Køber L, Torp-Pedersen C, Ahmed A, Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Komajda M, Gotsman I, Zwas D, Planer D, Azaz-Livshits T, Admon D, Lotan C, Keren A, Grigorian-Shamagian L, Varela-Roman A, Mazón-Ramos P, Rigeiro-Veloso P, Bandin-Dieguez MA, Gonzalez-Juanatey JR, Guazzi M, Myers J, Arena R, McAlister FA, Ezekowitz J, Armstrong PW, Cujec B,

Paterson I, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Martínez-Sellés M, Robles JA, Prieto L, Muñoa MD, Frades E, Díaz-Castro O, Almendral J, Tarantini L, Faggiano P, Senni M, Lucci D, Bertoli D, Porcu M, Opasich C, Tavazzi L, Maggioni AP, Kirk V, Bay M, Parner J, Krogsgaard K, Herzog TM, Boesgaard S, Hassager C, Nielsen OW, Aldershvile J, Nielsen H, Kober L, Macín SM, Perna ER, Canella JP, Alvarenga P, Pantich R, Ríos N, Farias EF, Badaracco JR, Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brons J, Husum D, Mortensen LS, Bayes-Genis A, Vazquez R, Puig T, Fernandez-Palomeque C, Bardají A, Pascual-Figal D, Ordoñez-Llanos J, Valdes M, Gabarrus A, Pavon R, Pastor L, Gonzalez-Juanatey JR, Almendral J, Fiol M, Nieto V, Macaya C, Cinca J, Bayes de Luna A, Newton JD, Blackledge HM, Squire IB, Wright SP, Whalley GA, Doughty RN, Kerzner R, Gage BF, Freedland KE, Rich MW, Huynh BC, Rovner A, Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Taffet GE, Teasdale TA, Bleyer AJ, Kutka NJ, Luchi RJ, Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Takeshita A, MacCarthy PA, Kearney MT, Cubbon R, Nolan J, Lee AJ, Prescott RJ, Shah AM, Brooksby WP, Fox KA, Varela-Roman A, Gonzalez-Juanatey JR, Basante P, Trillo R, Garcia-Seara J, Martinez-Sande JL, Gude F. (2012) The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*, 33: 1750-1757.

13. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, Zuithoff NP, Rutten FH, Hoes AW. (2011) Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail*, 13: 518-527.

14. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. (2011) The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*, 124: 2865-2873.

15. Fonseca C. (2006) Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev*, 11: 95-107.

16. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW, Hoes AW. (2005) Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic

obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ*, 331: 1379.

17. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. (2009) Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*, 11: 130-139.

18. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, Mant J. (2015) The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*, 350: h910.

19. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. (2008) State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*, 10: 824-839.

20. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SM, Dargie HJ, Cowie MR. (2005) The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*, 7: 537-541.

21. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. (2007) How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 28: 2539-2550.

22. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. (2009) Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*, 13: 1-207.

23. Gimelli A, Lancellotti P, Badano LP, Lombardi M, Gerber B, Plein S, Neglia D, Edvardsen T, Kitsiou A, Scholte AJ, Schroder S, Cosyns B, Gargiulo P, Zamorano JL,

- Perrone-Filardi P. (2014) Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J*, 35: 3417-3425.
24. Garbi M, McDonagh T, Cosyns B, Bucciarelli-Ducci C, Edvardsen T, Kitsiou A, Nieman K, Lancellotti P. (2015) Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16: 147-153.
25. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 128: 1810-1852.
26. 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.
27. Levy D, Larson MG, Vasani RS, Kannel WB, Ho KK. (1996) The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama*, 275: 1557-1562.
28. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasani RS. (2002) Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*, 347: 1397-1402.
29. Mann D. Management of heart failure patients with reduced ejection fraction. . In: Bonow RO MD, Zipes DP, Libby P (szerk.), Braunwald's heart disease A textbook of cardiovascular medicine. ed. Elsevier Inc., Philadelphia, 2012: 543-577.
30. Mann DL. (1999) Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation*, 100: 999-1008.
31. Mann DL, Bristow MR. (2005) Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*, 111: 2837-2849.
32. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JA, Smith RD. (1993) Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev*, 45: 205-251.

33. Floras JS. (2003) Sympathetic activation in human heart failure: diverse mechanisms, therapeutic opportunities. *Acta Physiol Scand*, 177: 391-398.
34. Nohria A, Cusco J, Creager M. Neurohormonal, renal and vascular adjustments in heart failure. In: Colucci W (szerk.), *Atlas of heart failure*. ed. Current Medicine, Philadelphia, 2005: 105.
35. Dell'Italia L, Sabri A. Activation of the renin-angiotensin system in hypertrophy and heart failure. In: Mann D (szerk.), *Heart failure: A companion to Braunwald's Heart disease*. ed. Saunders, Philadelphia, 2004: 129-143.
36. Haulica I, Petrescu G, Slatineanu SM, Bild W, Mihaila CN, Ionita T. (2004) New bioactive angiotensins formation pathways and functional involvements. *Rom J Intern Med*, 42: 27-40.
37. Schrier RW, Abraham WT. (1999) Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*, 341: 577-585.
38. Seeland U, Schaffer A, Selejan S, Hohl M, Reil JC, Muller P, Rosenkranz S, Bohm M. (2009) Effects of AT1- and beta-adrenergic receptor antagonists on TGF-beta1-induced fibrosis in transgenic mice. *Eur J Clin Invest*, 39: 851-859.
39. Unverferth DV, Baker PB, Swift SE, Chaffee R, Fetters JK, Uretsky BF, Thompson ME, Leier CV. (1986) Extent of myocardial fibrosis and cellular hypertrophy in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 57: 816-820.
40. Burnett JC Jr C-BL, Boerrigter G. Alterations in the kidney in heart failure: The cardiorenal axis in the regulation of sodium homeostasis. In: DL M (szerk.), *Heart failure: A companion to Braunwald's Heart disease*. ed. Saunders, Philadelphia, 2004: 279-289.
41. Maisel AS, Daniels LB. (2012) Breathing not properly 10 years later: what we have learned and what we still need to learn. *J Am Coll Cardiol*, 60: 277-282.
42. Vizzardi E, D'Aloia A, Curnis A, Dei Cas L. (2013) Carbohydrate antigen 125: a new biomarker in heart failure. *Cardiol Rev*, 21: 23-26.
43. Yilmaz MB, Nikolaou M, Cohen Solal A. (2011) Tumour biomarkers in heart failure: is there a role for CA-125? *Eur J Heart Fail*, 13: 579-583.
44. Kouris NT, Zacharos ID, Kontogianni DD, Goranitou GS, Sifaki MD, Grassos HE, Kalkandi EM, Babalis DK. (2005) The significance of CA125 levels in patients with chronic congestive heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters. *Eur J Heart Fail*, 7: 199-203.

45. Vizzardì E, Nodari S, D'Aloia A, Chiari E, Faggiano P, Metra M, Dei Cas L. (2008) CA 125 tumoral marker plasma levels relate to systolic and diastolic ventricular function and to the clinical status of patients with chronic heart failure. *Echocardiography*, 25: 955-960.
46. Yilmaz MB, Zorlu A, Tandogan I. (2011) Plasma CA-125 level is related to both sides of the heart: a retrospective analysis. *Int J Cardiol*, 149: 80-82.
47. Folga A, Filipiak KJ, Mamcarz A, Obrebska-Tabaczka E, Opolski G. (2012) Simultaneous predictive value of NT-proBNP and CA-125 in patients newly diagnosed with advanced heart failure: preliminary results. *Arch Med Sci*, 8: 637-643.
48. Vizzardì E, D'Aloia A, Pezzali N, Bugatti S, Curnis A, Dei Cas L. (2012) Long-term prognostic value of CA 125 serum levels in mild to moderate heart failure patients. *J Card Fail*, 18: 68-73.
49. Passino C, Barison A, Vergaro G, Gabutti A, Borrelli C, Emdin M, Clerico A. (2015) Markers of fibrosis, inflammation, and remodeling pathways in heart failure. *Clin Chim Acta*, 443: 29-38.
50. Hartupee J, Mann DL. (2013) Positioning of inflammatory biomarkers in the heart failure landscape. *J Cardiovasc Transl Res*, 6: 485-492.
51. Bozkurt B, Mann DL, Deswal A. (2010) Biomarkers of inflammation in heart failure. *Heart Fail Rev*, 15: 331-341.
52. Borthwick LA, Wynn TA, Fisher AJ. (2013) Cytokine mediated tissue fibrosis. *Biochim Biophys Acta*, 1832: 1049-1060.
53. Wynn TA, Ramalingam TR. (2012) Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med*, 18: 1028-1040.
54. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. (1990) Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 323: 236-241.
55. Glezeva N, Baugh JA. (2014) Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Fail Rev*, 19: 681-694.
56. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Takeya M, Takeshita A, Egashira K, Imaizumi T. (2004) Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? *Hypertension*, 43: 739-745.

57. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskamper A, Dungen HD, Luers C, Binder L, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R. (2010) The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 12: 1309-1316.
58. Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, Peter T, Allhoff T, Klein G, Drexler H, Johnston N, Wallentin L, Wollert KC. (2007) Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem*, 53: 284-291.
59. Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, Kuskowski M, Cohn JN, Drexler H, Wollert KC. (2010) Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*, 122: 1387-1395.
60. Santhanakrishnan R, Chong JP, Ng TP, Ling LH, Sim D, Leong KT, Yeo PS, Ong HY, Jaufeerally F, Wong R, Chai P, Low AF, Richards AM, Lam CS. (2012) Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 14: 1338-1347.
61. Kai H, Kuwahara F, Tokuda K, Imaizumi T. (2005) Diastolic dysfunction in hypertensive hearts: roles of perivascular inflammation and reactive myocardial fibrosis. *Hypertens Res*, 28: 483-490.
62. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, Andre S, Crijns HJ, Gabius HJ, Maessen J, Pinto YM. (2004) Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*, 110: 3121-3128.
63. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. (1996) Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol*, 27: 1201-1206.
64. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, Sawyer DB, Levy D, Wilson PW, D'Agostino RB. (2003) Inflammatory markers and risk



of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 107: 1486-1491.

65. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD. (2000) Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 102: 3060-3067.

66. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. (2001) Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*, 103: 2055-2059.

67. Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, Sagara M, Kubota I. (2008) Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J*, 155: 75-81.

68. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. (2010) An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol*, 28: 157-183.

69. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, Sugamura K, Konishi M, Ohba K, Matsuzawa Y, Akiyama E, Yamamoto E, Sakamoto K, Nagayoshi Y, Kaikita K, Sumida H, Kim-Mitsuyama S, Ogawa H. (2011) Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 57: 861-869.

70. Ferratini M, Ripamonti V, Masson S, Grati P, Racca V, Cuccovillo I, Raimondi E, Capomolla S, Macchi C, Coruzzi P, Vago T, Calvo M, Mantovani A, Latini R. (2012) Pentraxin-3 predicts functional recovery and 1-year major adverse cardiovascular events after rehabilitation of cardiac surgery patients. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 32: 17-24.

71. Latini R, Gullestad L, Masson S, Nymo SH, Ueland T, Cuccovillo I, Vardal M, Bottazzi B, Mantovani A, Lucci D, Masuda N, Sudo Y, Wikstrand J, Tognoni G, Aukrust P, Tavazzi L, Investigators of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (GI-HF). (2012) Pentraxin-3 in chronic heart failure: the CORONA and GISSI-HF trials. *Eur J Heart Fail*, 14: 992-999.

72. Husberg C, Nygard S, Finsen AV, Damas JK, Frigessi A, Oie E, Waehre A, Gullestad L, Aukrust P, Yndestad A, Christensen G. (2008) Cytokine expression profiling of the myocardium reveals a role for CX3CL1 (fractalkine) in heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, 45: 261-269.

73. Altin SE, Schulze PC. (2011) Fractalkine: a novel cardiac chemokine? *Cardiovasc Res*, 92: 361-362.
74. Richter B, Koller L, Hohensinner PJ, Rychli K, Zorn G, Goliasch G, Berger R, Mortl D, Maurer G, Huber K, Pacher R, Wojta J, Hulsmann M, Niessner A. (2012) Fractalkine is an independent predictor of mortality in patients with advanced heart failure. *Thromb Haemost*, 108: 1220-1227.
75. Mann D. Pathophysiology of heart failure. In: Bonow RO MD, Zipes DP, Libby P (szerk.), *Braunwald's heart disease A textbook of cardiovascular medicine*. ed. Elsevier Inc., Philadelphia, 2012: 487-504.
76. Gjesdal O, Bluemke DA, Lima JA. (2011) Cardiac remodeling at the population level--risk factors, screening, and outcomes. *Nat Rev Cardiol*, 8: 673-685.
77. Sawyer BD CW. Molecular and cellular events in myocardial hypertrophy and failure. In: WS C (szerk.), *Atlas of heart failure*. ed. Current Medicine, Philadelphia, 2005: 62-70.
78. Boccaccio C, Gaudino G, Gambarotta G, Galimi F, Comoglio PM. (1994) Hepatocyte growth factor (HGF) receptor expression is inducible and is part of the delayed-early response to HGF. *J Biol Chem*, 269: 12846-12851.
79. Birchmeier C GE. (1998) Developmental roles of HFG SF and its receptor, the c-Met tyrosine kinase. *Trends Cell Biology*, 8: 404-410.
80. Nakamura T MS, Matsumoto K, Sawa Y, Matsuda H, Nakamura T. (2000) Myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by endogenous and exogenous HGF. *J Clin Invest*, Dec;106: 1511-1519.
81. Li Y, Takemura G, Kosai K, Yuge K, Nagano S, Esaki M, Goto K, Takahashi T, Hayakawa K, Koda M, Kawase Y, Maruyama R, Okada H, Minatoguchi S, Mizuguchi H, Fujiwara T, Fujiwara H. (2003) Postinfarction treatment with an adenoviral vector expressing hepatocyte growth factor relieves chronic left ventricular remodeling and dysfunction in mice. *Circulation*, 107: 2499-2506.
82. Jayasankar V WY, Pirolli TJ, Bish LT, Berry MF, Burdick J, Gardner TJ, Sweeney HL. (2005) Induction of angiogenesis and inhibition of apoptosis by hepatocyte growth factor effectively treats postischemic heart failure. *J Card Surg*, 20 (1): 93-101.
83. Wang W, Yang ZJ, Ma DC, Wang LS, Xu SL, Zhang YR, Cao KJ, Zhang FM, Ma WZ. (2006) Induction of collateral artery growth and improvement of post-infarct

heart function by hepatocyte growth factor gene transfer. *Acta Pharmacol Sin*, 27: 555-560.

84. Ueno S, Ikeda U, Hojo Y, Arakawa H, Nonaka M, Yamamoto K, Shimada K. (2001) Serum hepatocyte growth factor levels are increased in patients with congestive heart failure. *J Card Fail*, 7: 329-334.

85. Rychli K, Richter B, Hohensinner PJ, Kariem Mahdy A, Neuhold S, Zorn G, Berger R, Mortl D, Huber K, Pacher R, Wojta J, Niessner A, Hulsmann M. (2011) Hepatocyte growth factor is a strong predictor of mortality in patients with advanced heart failure. *Heart*, 97: 1158-1163.

86. Houser SR, Margulies KB. (2003) Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure? *Circ Res*, 92: 350-358.

87. Margulies K, Houser S. Myocyte abnormalities. In: DL M (szerk.), *Heart failure: A companion to Braunwald's Heart Disease*. ed. Saunders, Philadelphia, 2004: 41-56.

88. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, Minobe WA, Larrabee P, Ferguson D, Wolfel EE, Lindenfeld J, Tsvetkova T, Robertson AD, Quaipe RA, Bristow MR. (2002) Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med*, 346: 1357-1365.

89. Nassar R, Malouf NN, Mao L, Rockman HA, Oakeley AE, Frye JR, Herlong JR, Sanders SP, Anderson PA. (2005) cTnT1, a cardiac troponin T isoform, decreases myofilament tension and affects the left ventricular pressure waveform. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 288: H1147-1156.

90. Vatta M, Stetson SJ, Perez-Verdia A, Entman ML, Noon GP, Torre-Amione G, Bowles NE, Towbin JA. (2002) Molecular remodelling of dystrophin in patients with end-stage cardiomyopathies and reversal in patients on assistance-device therapy. *Lancet*, 359: 936-941.

91. Bristow MR. (2000) beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*, 101: 558-569.

92. Penela P, Murga C, Ribas C, Tutor AS, Peregrin S, Mayor F, Jr. (2006) Mechanisms of regulation of G protein-coupled receptor kinases (GRKs) and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*, 69: 46-56.

93. Chakir K, Daya SK, Aiba T, Tunin RS, Dimaano VL, Abraham TP, Jaques-Robinson KM, Lai EW, Pacak K, Zhu WZ, Xiao RP, Tomaselli GF, Kass DA. (2009)

Mechanisms of enhanced beta-adrenergic reserve from cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 119: 1231-1240.

94. Garg S, Narula J, Chandrashekar Y. (2005) Apoptosis and heart failure: clinical relevance and therapeutic target. *J Mol Cell Cardiol*, 38: 73-79.

95. Kostin S, Pool L, Elsasser A, Hein S, Drexler HC, Arnon E, Hayakawa Y, Zimmermann R, Bauer E, Klovekorn WP, Schaper J. (2003) Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts. *Circ Res*, 92: 715-724.

96. Guerra S, Leri A, Wang X, Finato N, Di Loreto C, Beltrami CA, Kajstura J, Anversa P. (1999) Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. *Circ Res*, 85: 856-866.

97. Foo RS, Mani K, Kitsis RN. (2005) Death begets failure in the heart. *J Clin Invest*, 115: 565-571.

98. Pauschinger M, Knopf D, Petschauer S, Doerner A, Poller W, Schwimmbeck PL, Kuhl U, Schultheiss HP. (1999) Dilated cardiomyopathy is associated with significant changes in collagen type I/III ratio. *Circulation*, 99: 2750-2756.

99. Jensen LT, Host NB. (1997) Collagen: scaffold for repair or execution. *Cardiovasc Res*, 33: 535-539.

100. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. (2011) Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*, 57: 891-903.

101. Deschamps AM, Spinale FG. (2005) Matrix modulation and heart failure: new concepts question old beliefs. *Curr Opin Cardiol*, 20: 211-216.

102. Zannad F, Dousset B, Alla F. (2001) Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension*, 38: 1227-1232.

103. Malemud CJ. (2006) Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci*, 11: 1696-1701.

104. Kelly D, Khan SQ, Thompson M, Cockerill G, Ng LL, Samani N, Squire IB. (2008) Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodelling and prognosis after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 29: 2116-2124.

105. Wagner DR, Delagardelle C, Ernens I, Rouy D, Vaillant M, Beissel J. (2006) Matrix metalloproteinase-9 is a marker of heart failure after acute myocardial infarction. *J Card Fail*, 12: 66-72.
106. Bajraktari G, Miccoli M, Buralli S, Fontanive P, Elezi S, Metelli MR, Baggiani A, Dini FL. (2012) Plasma metalloproteinase-9 and restrictive filling pattern as major predictors of outcome in patients with ischemic cardiomyopathy. *Eur J Intern Med*, 23: 616-620.
107. Franz M, Berndt A, Neri D, Galler K, Grun K, Pormann C, Reinbothe F, Mall G, Schlattmann P, Renner A, Figulla HR, Jung C, Kuthe F. (2013) Matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, B(+) tenascin-C and ED-A(+) fibronectin in dilated cardiomyopathy: potential impact on disease progression and patients' prognosis. *Int J Cardiol*, 168: 5344-5351.
108. Chu JW, Jones GT, Tarr GP, Phillips LV, Wilkins GT, van Rij AM, Williams MJ. (2013) Plasma active matrix metalloproteinase 9 and indices of diastolic function in patients with preserved systolic function. *Int J Cardiol*, 167: 1242-1246.
109. Katz AM. Heart failure. In: Katz AM (szerk.), *Heart failure: Pathophysiology, Molecular Biology, and Clinical Management*. ed. Lipincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
110. Macedo E, Mehta R. (2010) Prerenal azotemia in congestive heart failure. *Contrib Nephrol*, 164: 79-87.
111. Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, Flonaes B, Grundtvig M, Gullestad L, Hole T, Os I. (2010) Renal function in outpatients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 16: 374-380.
112. Ábrahám P, Földesi C, Kardos A, Mihálcz A, Temesvári A, Bálint H, Szili-Török T. (2014) Renal failure confers higher mortality despite more frequent defibrillator implantation in patients with cardiac resynchronisation. *Card Hung*, 44: 155-160.
113. Bazoukis G, Letsas KP, Korantzopoulos P, Thomopoulos C, Vlachos K, Georgopoulos S, Karamichalakis N, Saplaouras A, Efremidis M, Sideris A. (2017) Impact of baseline renal function on all-cause mortality in patients who underwent cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm*, 33: 417-423.

114. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, Sutton MG, Heublein DM, Kruger KM, Hill MR, McCullough PA, Burnett JC, Jr. (2008) Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail*, 14: 539-546.
115. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, Davos CH, Ciccoira M, Shamim W, Kemp M, Segal R, Osterziel KJ, Leyva F, Hetzer R, Ponikowski P, Coats AJ. (2003) Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*, 107: 1991-1997.
116. Doehner W, Jankowska EA, Springer J, Lainscak M, Anker SD. (2016) Uric acid and xanthine oxidase in heart failure - Emerging data and therapeutic implications. *Int J Cardiol*, 213: 15-19.
117. Manzano L, Babalis D, Roughton M, Shibata M, Anker SD, Ghio S, van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Coats AJ, Poole-Wilson PP, Flather MD. (2011) Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 13: 528-536.
118. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL, Packer M. (2006) The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*, 113: 1424-1433.
119. Rai V, Agrawal DK. (2017) Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 46: 1039-1059.
120. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. (2002) 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*, 110: 229-238.
121. Weber KT, Weglicki WB, Simpson RU. (2009) Macro- and micronutrient dyshomeostasis in the adverse structural remodelling of myocardium. *Cardiovasc Res*, 81: 500-508.
122. D'Amore C, Marsico F, Parente A, Paolillo S, De Martino F, Gargiulo P, Ferrazzano F, De Roberto AM, La Mura L, Marciano C, Dellegrottaglie S, Trimarco B, Perrone Filardi P. (2017) Vitamin D deficiency and clinical outcome in patients with chronic heart failure: A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 27: 837-849.

123. Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. (2007) Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 103: 521-524.
124. Norman PE, Powell JT. (2014) Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*, 114: 379-393.
125. Jiang WL, Gu HB, Zhang YF, Xia QQ, Qi J, Chen JC. (2016) Vitamin D Supplementation in the Treatment of Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Cardiol*, 39: 56-61.
126. Gheorghide M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GM, Taylor S, Kupfer S, Misselwitz F, Sharma A, Fonarow GC. (2013) Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin*, 9: 285-290.
127. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. (2002) The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail*, 4: 361-371.
128. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, Benza RL, Gottlieb SO, Kleemann TD, Rosconi F, Vandervoort PM, Cohn JN. (2002) Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 40: 970-975.
129. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN. (2008) Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol*, 52: 997-1003.
130. Ekman I, Cleland JG, Andersson B, Swedberg K. (2005) Exploring symptoms in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 7: 699-703.
131. Group TCTS. (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*, 316: 1429-1435.
132. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. (1999) Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*, 100: 2312-2318.

133. Garg R, Yusuf S. (1995) Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *Jama*, 273: 1450-1456.
134. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. (2005) Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*, 26: 215-225.
135. Committees C-IIa. (1999) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 353: 9-13.
136. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. (2001) Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 344: 1651-1658.
137. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. (2000) Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*, 283: 1295-1302.
138. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 341: 709-717.
139. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. (2011) Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 364: 11-21.
140. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. (2012) Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2: Cd003838.



141. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 371: 993-1004.
142. 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, 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 Heart J*, 33: 1787-1847.
143. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. (2010) Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 376: 875-885.
144. Hood WB, Jr., Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. (2004) Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*, 10: 155-164.
145. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. (2015) Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*, 36: 1831-1838.
146. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, et al. (1991) A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*, 325: 303-310.
147. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. (2004) Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*, 351: 2049-2057.
148. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. (2019) Heart failure drug treatment. *Lancet*, 393: 1034-1044.
149. Custodio JS, Jr., Duraes AR, Abreu M, Albuquerque Rocha N, Roever L. (2018) SGLT2 inhibition and heart failure-current concepts. *Heart Fail Rev*, 23: 409-418.

150. Uretsky BF, Sheahan RG. (1997) Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol*, 30: 1589-1597.
151. Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. (2000) How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J*, 21: 1246-1250.
152. 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.
153. Littmann L, Symanski JD. (2000) Hemodynamic implications of left bundle branch block. *J Electrocardiol*, 33 Suppl: 115-121.
154. Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG. (1992) Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*, 68: 403-407.
155. Abraham WT, Smith SA. (2013) Devices in the management of advanced, chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 10: 98-110.
156. Kutuyifa V, Merkely B, Szilagy S, Zima E, Roka A, Kiraly A, Osztheimer I, Molnar L, Szeplaki G, Geller L. (2012) Usefulness of electroanatomical mapping during transeptal endocardial left ventricular lead implantation. *Europace*, 14: 599-604.
157. Kassai I, Foldesi C, Szekely A, Szili-Torok T. (2009) Alternative method for cardiac resynchronization: transapical lead implantation. *Ann Thorac Surg*, 87: 650-652.
158. Szilagy S, Merkely B, Roka A, Zima E, Fulop G, Kutuyifa 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.
159. Boriani G, Connors S, Kalarus Z, Lemke B, Mullens W, Osca Asensi J, Raatikainen P, Gazzola C, Farazi TG, Leclercq C. (2016) Cardiac Resynchronization Therapy With a Quadripolar Electrode Lead Decreases Complications at 6 Months: Results of the MORE-CRT Randomized Trial. *JACC Clin Electrophysiol*, 2: 212-220.
160. Mair H, Jansens JL, Lattouf OM, Reichart B, Dabritz S. (2003) Epicardial lead implantation techniques for biventricular pacing via left lateral mini-thoracotomy, video-assisted thoracoscopy, and robotic approach. *Heart Surg Forum*, 6: 412-417.
161. <http://www.ahvc.com.sg/service/crt-d/>.

162. Abraham WT, Hayes DL. (2003) Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation*, 108: 2596-2603.
163. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC. (2001) Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*, 344: 873-880.
164. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. (2002) Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 346: 1845-1853.
165. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. (2008) Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*, 52: 1834-1843.
166. 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.
167. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, Anderson JL, Yusuf S. (2002) The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*, 39: 30-36.
168. 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.
169. 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, Tendra 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, Faerstrand 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.

170. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NA, 3rd, Ferguson TB, Jr., Hammill SC, Karasik PE, Link MS, Marine JE, Schoenfeld MH, Shanker AJ, Silka MJ, Stevenson LW, Stevenson WG, Varosy PD, American College of Cardiology F, American Heart Association Task Force on Practice G, Heart Rhythm S. (2013) 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 61: e6-75.

171. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 128: e240-327.

172. van Veldhuisen DJ, Maass AH, Priori SG, Stolt P, van Gelder IC, Dickstein K, Swedberg K. (2009) Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008. *Eur J Heart Fail*, 11: 1143-1151.

173. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M, European Society of C,

- European Heart Rhythm A. (2007) Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 28: 2256-2295.
174. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. (2009) 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 53: 1343-1382.
175. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, 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 Heart J*, 31: 2677-2687.
176. Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. (2002) Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail*, 4: 311-320.
177. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. (2002) Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*, 40: 111-118.
178. Kosztin A, Kutuyifa 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.
179. Morgan JM, Delgado V. (2009) Lead positioning for cardiac resynchronization therapy: techniques and priorities. *Europace*, 11 Suppl 5: v22-28.
180. Cleland JG, Calvert MJ, Verboven Y, Freemantle N. (2009) Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the CARDiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J*, 157: 457-466.

181. Linde C, Stahlberg M, Benson L, Braunschweig F, Edner M, Dahlstrom U, Alehagen U, Lund LH. (2015) Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace*, 17: 424-431.
182. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. (2011) Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 171: 1454-1462.
183. 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.
184. 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. (2013) Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*, 369: 1395-1405.
185. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. (2015) The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J*, 36: 1983-1989.
186. Goldenberg I, Kutiyafa 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, Pfeiffer 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.
187. 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. (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.

188. 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.
189. 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. (2004) Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 350: 2140-2150.
190. Kutuyifa V, Geller L, Bogyi P, Zima E, Aktas MK, Ozcan EE, Becker D, Nagy VK, Kosztin A, Szilagyi S, Merkely B. (2014) Effect of cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillator versus cardiac resynchronization therapy with pacemaker on mortality in heart failure patients: results of a high-volume, single-centre experience. *Eur J Heart Fail*, 16: 1323-1330.
191. Tomini F, Prinzen F, van Asselt AD. (2016) A review of economic evaluation models for cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillators in patients with heart failure. *Eur J Health Econ*, 17: 1159-1172.
192. Morani G, Gasparini M, Zanon F, Casali E, Spotti A, Reggiani A, Bertaglia E, Solimene F, Molon G, Accogli M, Tommasi C, Paoletti Perini A, Ciardiello C, Padeletti L. (2013) Cardiac resynchronization therapy-defibrillator improves long-term survival compared with cardiac resynchronization therapy-pacemaker in patients with a class IA indication for cardiac resynchronization therapy: data from the Contak Italian Registry. *Europace*, 15: 1273-1279.
193. Legrand M, Gayat E. (2013) Novelties in biomarkers for the management of circulatory failure. *Curr Opin Crit Care*, 19: 410-416.
194. Braunwald E. (2013) Heart failure. *JACC Heart Fail*, 1: 1-20.
195. Morrow DA, de Lemos JA. (2007) Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*, 115: 949-952.
196. Ahmad T, Fiuzat M, Felker GM, O'Connor C. (2012) Novel biomarkers in chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 9: 347-359.
197. Gaggin HK, Januzzi JL, Jr. (2013) Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta*, 1832: 2442-2450.
198. Ueland T, Gullestad L, Nymo SH, Yndestad A, Aukrust P, Askevold ET. (2015) Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure. *Clin Chim Acta*, 443: 71-77.

199. Stoiser B, Mortl D, Hulsmann M, Berger R, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Pacher R. (2006) Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest*, 36: 771-778.
200. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Moertl D, Berger R, Pacher R. (2008) Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol*, 52: 266-272.
201. Yanagawa B, Nagaya N. (2007) Adrenomedullin: molecular mechanisms and its role in cardiac disease. *Amino Acids*, 32: 157-164.
202. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. (2010) Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*, 55: 2062-2076.
203. Jankowska EA, Filippatos GS, von Haehling S, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Cicoira M, Schefold JC, Rozentryt P, Ponikowska B, Doehner W, Banasiak W, Hartmann O, Struck J, Bergmann A, Anker SD, Ponikowski P. (2011) Identification of chronic heart failure patients with a high 12-month mortality risk using biomarkers including plasma C-terminal pro-endothelin-1. *PLoS One*, 6: e14506.
204. Masson S, Latini R, Carbonieri E, Moretti L, Rossi MG, Ciricugno S, Milani V, Marchioli R, Struck J, Bergmann A, Maggioni AP, Tognoni G, Tavazzi L. (2010) The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial. *Eur J Heart Fail*, 12: 338-347.
205. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. (1996) Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail*, 2: 243-249.
206. Ridker PM. (2003) Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 107: 363-369.



207. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, Hsia J, Gersh BJ, Rifai N, Ridker PM, Pfeffer MA, Braunwald E. (2007) Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*, 115: 1528-1536.
208. Tang WH, Shrestha K, Van Lente F, Troughton RW, Martin MG, Borowski AG, Jasper S, Klein AL. (2008) Usefulness of C-reactive protein and left ventricular diastolic performance for prognosis in patients with left ventricular systolic heart failure. *Am J Cardiol*, 101: 370-373.
209. Liquori ME, Christenson RH, Collinson PO, Defilippi CR. (2014) Cardiac biomarkers in heart failure. *Clin Biochem*, 47: 327-337.
210. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, Rouleau JL, Lee RT. (2002) Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*, 106: 2961-2966.
211. Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, Poelz W, Pacher R, Haltmayer M. (2008) Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem*, 54: 752-756.
212. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL, Jr. (2008) Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 52: 1458-1465.
213. Gombos T, Forhecz Z, Pozsonyi Z, Szeplaki G, Kunde J, Fust G, Janoskuti L, Karadi I, Prohaszka Z. (2012) Complement anaphylatoxin C3a as a novel independent prognostic marker in heart failure. *Clin Res Cardiol*, 101: 607-615.
214. 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.
215. Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, Domanski MJ. (1999) White blood cell count and mortality in patients with ischemic and nonischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]). *Am J Cardiol*, 84: 252-257.

216. 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.
217. 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.
218. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. (2003) Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*, 108: 833-838.
219. Masson S, Anand I, Favero C, Barlera S, Vago T, Bertocchi F, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Cohn JN, Latini R. (2012) Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials. *Circulation*, 125: 280-288.
220. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. (1998) Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem*, 44: 1535-1539.
221. Tang WH, Van Lente F, Shrestha K, Troughton RW, Francis GS, Tong W, Martin MG, Borowski AG, Jasper S, Starling RC, Klein AL. (2008) Impact of myocardial function on cystatin C measurements in chronic systolic heart failure. *J Card Fail*, 14: 394-399.
222. Nagy KV, Szeplaki G, Perge P, Boros AM, Kosztin A, Apor A, Molnar L, Szilagyi S, Tahin T, Zima E, Kutyifa V, Geller L, Merkely B. (2018) Quality of life measured with EuroQol-five dimensions questionnaire predicts long-term mortality, response, and reverse remodelling in cardiac resynchronization therapy patients. *Europace*, 20: 1506-1512.
223. Tokodi M, Schwertner WR, Kovacs A, Toser Z, Staub L, Sarkany A, Lakatos BK, Behon A, Boros AM, Perge P, Kutyifa V, Szeplaki G, Geller L, Merkely B, Kosztin A. (2020) Machine learning-based mortality prediction of patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the SEMMELWEIS-CRT score. *Eur Heart J*, In press.

224. Gianniessi D. (2011) Multimarker approach for heart failure management: perspectives and limitations. *Pharmacol Res*, 64: 11-24.
225. Allen LA. (2010) Use of multiple biomarkers in heart failure. *Curr Cardiol Rep*, 12: 230-236.
226. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, Go AS, Harrell FE, Jr., Hong Y, Howard BV, Howard VJ, Hsue PY, Kramer CM, McConnell JP, Normand SL, O'Donnell CJ, Smith SC, Jr., Wilson PW. (2009) Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 119: 2408-2416.
227. Steyerberg EW, Harrell FE, Jr., Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. (2001) Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*, 54: 774-781.
228. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. (2008) Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*, 27: 157-172; discussion 207-112.
229. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, Pencina MJ, Kattan MW. (2010) Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*, 21: 128-138.
230. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Steyerberg EW. (2011) Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*, 30: 11-21.
231. Rickham PP. (1964) HUMAN EXPERIMENTATION. CODE OF ETHICS OF THE WORLD MEDICAL ASSOCIATION. DECLARATION OF HELSINKI. *Br Med J*, 2: 177.
232. Éghajlati adatsorok: 2009, 2010. Országos Meteorológiai Szolgálat, [http://www.met.hu/eghajlat/magyarorszag\\_eghajlata/eghajlati\\_adatsorok/Budapest/adatok/napi\\_adatok/](http://www.met.hu/eghajlat/magyarorszag_eghajlata/eghajlati_adatsorok/Budapest/adatok/napi_adatok/).
233. Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. (1996) Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*, 15: 361-387.

234. Perge P, Boros AM, Zima E, Geller L, Merkely B, Szeplaki G. (2018) Hyperuricemia predicts adverse clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy. *Scand Cardiovasc J*, 52: 250-255.
235. Perge P, Boros AM, Gellér L, Osztheimer I, Szilágyi S, Tahin T, Apor A, Nagy KV, Zima E, Molnár L, Merkely B, Széplaki G. (2019) Vitamin D Deficiency Predicts Poor Clinical Outcomes in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. *Dis Markers*, 2019: 1-6.
236. Perge P, Boros AM, Szilagyi S, Zima E, Molnar L, Geller L, Prohaszka Z, Merkely B, Szeplaki G. (2018) Novel Biomarkers in Cardiac Resynchronization Therapy: Hepatocyte Growth Factor Is an Independent Predictor of Clinical Outcome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 72 (1): 48-55.
237. Silverberg D. (2003) Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant*, 18 Suppl 2: ii7-12.
238. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan I, Chan YS, Kong SL, Sanderson JE, Lam CW. (2005) Improvement of serum NT-ProBNP predicts improvement in cardiac function and favorable prognosis after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *J Card Fail*, 11: S42-46.
239. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Barsheshet A, Gray D, Andrews ML, Brown MW, Zareba W, Sze E, Solomon SD, Pfeffer MA. (2010) Relation between renal function and response to cardiac resynchronization therapy in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial--Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Heart Rhythm*, 7: 1777-1782.
240. Kamioka M, Suzuki H, Yamada S, Kamiyama Y, Saitoh S, Takeishi Y. (2012) High sensitivity C-reactive protein predicts nonresponders and cardiac deaths in severe heart failure patients after CRT implantation. *Int Heart J*, 53: 306-312.
241. Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J. (1997) Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther*, 280: 839-845.
242. Reginato AM, Mount DB, Yang I, Choi HK. (2012) The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*, 8: 610-621.
243. Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD, Mujib M, Aban IB, Love TE, Sanders PW, Pitt B, Anker SD, Ahmed A. (2011) Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and

outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J*, 32: 712-720.

244. Radovanovic S, Savic-Radojevic A, Pekmezovic T, Markovic O, Memon L, Jelic S, Simic D, Radic T, Pljesa-Ercegovac M, Simic T. (2014) Uric acid and gamma-glutamyl transferase activity are associated with left ventricular remodeling indices in patients with chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 67: 632-642.

245. Rinkuniene D, Bucyte S, Ceseviciute K, Abramavicius S, Baronaite-Dudoniene K, Laukaitiene J, Kazakevicius T, Zabiela V, Sileikis V, Puodziukynas A, Jurkevicius R. (2014) Predictors of positive response to cardiac resynchronization therapy. *BMC Cardiovasc Disord*, 14: 55.

246. 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.

247. Kim H, Shin HW, Son J, Yoon HJ, Park HS, Cho YK, Han CD, Nam CW, Hur SH, Kim YN, Kim KB. (2010) Uric Acid as prognostic marker in advanced nonischemic dilated cardiomyopathy: comparison with N-terminal pro B-type natriuretic peptide level. *Congest Heart Fail*, 16: 153-158.

248. Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, Stevenson JC, Coats AJ. (1997) Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J*, 18: 858-865.

249. Pourdjabbar A, Dwivedi G, Haddad H. (2013) The role of vitamin D in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol*, 28: 216-222.

250. Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, Hellman Y, Keren A, Lotan C, Admon D. (2012) Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *Eur J Heart Fail*, 14: 357-366.

251. Gruson D, Ferracin B, Ahn SA, Zierold C, Blocki F, Hawkins DM, Bonelli F, Rousseau MF. (2015) 1,25-Dihydroxyvitamin D to PTH(1-84) Ratios Strongly Predict Cardiovascular Death in Heart Failure. *PLoS One*, 10: e0135427.

252. Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, Gillott RG, Barnes SA, Chumun H, Kearney LC, Greenwood JP, Plein S, Law GR, Pavitt S, Barth JH, Cubbon RM, Kearney MT. (2016) Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF: The VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol*, 67: 2593-2603.

253. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, Berthold HK, Pilz S, Gouni-Berthold I, Gummert JF. (2017) Vitamin D supplementation and bone turnover in advanced heart failure: the EVITA trial. *Osteoporos Int*, 29: 579-586.
254. Separham A, Pourafkari L, Kazemi B, Haghizadeh Y, Akbarzadeh F, Toufan M, Sate H, Nader ND. (2017) Vitamin D deficiency and functional response to CRT in heart failure patients. *Herz*, 44: 147-154.
255. Sunman H, Ozkan A, Yorgun H, Canpolat U, Maharjan N, Asil S, Kaya EB, Bayrak T, Tokgozoglul L, Ozkara A, Aytemir K, Oto A. (2016) Vitamin D levels predict the response to cardiac resynchronization therapy in patients with systolic heart failure. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 44: 670-676.
256. Holick MF. (2017) The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*, 18: 153-165.
257. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 1911-1930.
258. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, Thibault B, Wells G, Tang A. (2013) Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*, 6: 1190-1198.
259. Nagele H, Bahlo M, Klapdor R, Schaeperkoetter D, Rodiger W. (1999) CA 125 and its relation to cardiac function. *Am Heart J*, 137: 1044-1049.
260. Tzoulaki I, Elliott P, Kontis V, Ezzati M. (2016) Worldwide Exposures to Cardiovascular Risk Factors and Associated Health Effects: Current Knowledge and Data Gaps. *Circulation*, 133: 2314-2333.
261. Richter B, Koller L, Hohensinner PJ, Zorn G, Brekallo M, Berger R, Mortl D, Maurer G, Pacher R, Huber K, Wojta J, Hulsmann M, Niessner A. (2013) A multi-biomarker risk score improves prediction of long-term mortality in patients with advanced heart failure. *Int J Cardiol*, 168: 1251-1257.

## **11. Saját publikációk jegyzéke**

### **11.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények**

Perge P, Boros AM, Zima E, Geller L, Merkely B, Szeplaki G. (2018) Hyperuricemia predicts adverse clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy. *Scand Cardiovasc J*, 52: 250-255.

Impakt faktor: 1,286.

Perge P, Boros AM, Gellér L, Osztheimer I, Szilágyi S, Tahin T, Apor A, Nagy KV, Zima E, Molnár L, Merkely B, Széplaki G. (2019) Vitamin D Deficiency Predicts Poor Clinical Outcomes in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. *Dis Markers*, 2019: 1-6.

Impakt faktor: 2,761.

Perge P, Boros AM, Szilágyi S, Zima E, Molnar L, Geller L, Prohaszka Z, Merkely B, Szeplaki G. (2018) Novel Biomarkers in Cardiac Resynchronization Therapy: Hepatocyte Growth Factor Is an Independent Predictor of Clinical Outcome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 72 (1): 48-55.

Impakt faktor: 5,078.

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények összesített impakt faktora: 9,125.

### **11.2. A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények**

Széplaki G, Perge P, Merkely B. (2014) A terápia rezisztencia áttörése hipertóniában: a szimpatikus tónus csökkentésének eszközös lehetőségei. *Háziorvosi Továbbképző Szemle*, 19: 399-402.

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.

Impakt faktor: 4,521.

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.

Impakt faktor: 2,348.

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.

Piros K, Herczeg S, Szegedi N, Salló Z, Osztheimer I, Széplaki G, Tahin T, Nagy K, Perge P, Bettenbuch T, Srej M, Merkely B, Gellér L. (2017) ALARA-elv alkalmazásával jelentősen csökkenthető a katéterablációs kezelések során használt ionizáló röntgensugárzás mennyisége. *Card Hung*, 47: 179-182.

Salló Z, Szegedi N, Osztheimer I, Nagy K, 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. *Rom J Card*, 27: 33-34.

Nagy KV, Szeplaki G, Perge P, Boros AM, Kosztin A, Apor A, Molnar L, Szilagyi S, Tahin T, Zima E, Kutyifa V, Geller L, Merkely B. (2018) Quality of life measured with EuroQol-five dimensions questionnaire predicts long-term mortality, response, and reverse remodelling in cardiac resynchronization therapy patients. *Europace*, 20: 1506-1512.

Impakt faktor: 5,047.

Piros K, Nagy K, Szegedi N, Osztheimer I, Salló Z, Perge P, Herczeg S, Merkely B, Gellér L. (2019) Atrio-ventricularis reentry tachycardia az AV-csomó kihagyásával, avagy kettős járulékos köteg fiatal, egészséges betegeknél. *Card Hung*, 49: 178-183.

Zabel M, Schlogl S, Lubinski A, Svendsen JH, Bauer A, Arbelo E, Brusich S, Conen D, Cygankiewicz I, Dommasch M, Flevari P, Galuszka J, Hansen J, Hasenfuss G, Hatala R, Huikuri HV, Kentta T, Kucejko T, Haarmann H, Harden M, Iovev S, Kaab S, Kaliska G, Katsimardos A, Kasprzak JD, Qavoq D, Luthje L, Malik M, Novotny T, Pavlovic N, Perge P, Rover C, Schmidt G, Shalghanov T, Sritharan R, Svetlosak M, Sallo Z, Szavits-Nossan J, Traykov V, Vandenberg B, Velchev V, Vos MA, Willich SN, Friede T, Willems R, Merkely B, Sticherling C. (2019) Present criteria for prophylactic ICD



implantation: Insights from the EU-CERT-ICD (Comparative Effectiveness Research to Assess the Use of Primary Prophylactic Implantable Cardioverter Defibrillators in Europe) project. *J Electrocardiol*, 57S: S34-S39.

Impakt faktor: 1,166.

Tokodi M, Schwertner WR, Kovacs A, Toser Z, Staub L, Sarkany A, Lakatos BK, Behon A, Boros AM, Perge P, Kutuyifa V, Szeplaki G, Geller L, Merkely B, Kosztin A. (2020) Machine learning-based mortality prediction of patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the SEMMELWEIS-CRT score. *Eur Heart J*, In press.

Impakt faktor: 24,889.

A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények összesített impakt faktora: 37,971.

## 12. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Széplaki Gábornak, aki kutatómunkámat mindvégig irányította és segítette, biztatott és nógatott a nehezebb időszakokban. Köszönettel tartozom Dr. Merkely Béla Professzor Úrnak, aki kutatásomat lehetővé tette, minden szükséges feltételt biztosított az eredményes munkához, értékes szakmai tanácsaival vezette, segítette kutatásunkat. Köszönöm Dr. Boros András Mihály barátom éveken át tartó támogatását, segítségét a közös tudományos munkánk során.

Hálámat szeretném kifejezni a Szívelégtelenség Kutatócsoport minden tagjának, szerzőtársaimnak, Dr. Apor Astridnak, Prof. Dr. Gellér Lászlónak, Dr. Kosztin Annamáriának, Dr. Kovács Attilának, Dr. Molnár Leventének, Dr. Nagy Klaudia Vivennek, Dr. Osztheimer Istvánnak, Prof. Dr. Prohászka Zoltánnak, Dr. Szilágyi Szabolcsnak, Dr. Tahin Tamásnak és Dr. Zima Endrének, akik nélkül a dolgozatom alapját adó tudományos közlemények nem készülhettek volna el. Köszönöm Dr. Liptai Csillának, hogy megismertetett a klinikai kutatómunkával, megalapozta kutatói szemléletemet. Külön köszönetem a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika Központi Laboratórium minden munkatársának, kiemelten Fórizs Évának a laboratóriumi mérésekben nyújtott felbecsülhetetlen segítségéért.

Köszönöm Dr. Skopál Judit és Dr. Ábrahám Pál hasznos észrevételeit, segítő szándékú kritikáit, akik jelentősen hozzájárultak dolgozatom tökéletesítéséhez. Hálával tartozom Dr. Szabó Gergely és Dr. Vámos Máté opponensi munkájáért. Külön köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Kékesi Violetta docens asszonynak, aki a fokozatszerzés rögzös útján mindvégig segített.

Köszönetet szeretnék mondani ezen felül a klinikai vizsgálatainkban részt vevő minden betegnek, valamint a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika minden munkatársának.

Végezetül hálásan köszönöm a családomnak és barátaimnak a támogatást, biztatást és szeretetet, valamint a szükséges noszogatót a több éves kutatómunkám során.