

Válasz Dr. Szokodi István egyetemi tanár, az MTA doktora MTA doktori értekezéséről adott opponensi véleményére

Elöljáróban szeretném megköszönni Dr. Szokodi István Professzor Úr gondos, lelkiismeretes munkáját, elgondolkodtató kérdéseit és tudományos tevékenységéről alkotott kedvező véleményét.

Válaszok az opponens által feltett kérdésekre

1. A Jelölt változatos kísérletes modelleken igazolta, hogy a vizsgált antioxidáns vegyületek csökkentették az amiodaron toxikus hatásait, miközben a szer antiaritmiás hatását egyes esetekben még fokozták is. Klinikai körülmények között is rendelkezhetnek az antioxidáns vegyületek ilyen típusú előnyös tulajdonságokkal? Az eredményeik 2000-es évek eleji publikálása óta történtek ilyen irányú klinikai vizsgálatok?

Természetesen azt gondolom, remélem, hogy az antioxidánsok amiodaron toxicitásra kifejtett, kísérleteinkben igazolt előnyös hatása klinikai vizsgálatban is igazolható lesz, részben ezért is kísérletes vizsgálatainkban is olyan antioxidánsok hatását vizsgáltuk, amelyek klinikai vizsgálatban is alkalmazhatóak. Az amiodaronnal együttadott antioxidánsok amiodaron toxicitásra gyakorolt esetleges védőhatását igazoló vizsgálatot szerettem volna elvégezni, erre tettem is kísérletet a kandidátusi értekezésem elkészítése előtt, de ez főként szervezési okok, az akkor krónikusan amiodaront szedő betegek viszonylag kis száma és compliance problémák miatt lényegében nem sikerült. Csak egy kis előkísérletet tudtunk végezni, amit a kandidátusi értekezésemben írtam le, amelynek során 21 krónikusan amiodaront szedő beteg vérmintáiból végeztünk néhány oxidatív stressz illetve antioxidáns védelem jelenlétére utaló vizsgálatot. Az antioxidánsok amiodaron toxicitással szembeni védőhatását igazolni próbáló humán vizsgálat elvégzéséről nem mondtam le, a jövőben, ha adódik rá lehetőség, még szeretném elvégezni, úgy, hogy az amiodaron adás kezdetétől mind a silymarin, mind az E-vitamin amiodaronnal történő együttadását vizsgálnám. A legjobb tudomásom szerint más szerzők által végzett ilyen irányú vizsgálat eddig nem történt.

2. Vizsgálataik szerint az ibutilid intraperikardiális alkalmazása nem volt képes megszüntetni a tartós pitvarfibrillációt kutya modellen. Az ibutilidtől eltérően az amiodaron intraperikardiális adása védő hatást fejtett ki azonos modellen (Ayers és mtsai, 2018; ref. 93). Mivel magyarázható a tapasztalt különbség? Miként fokozható az intraperikardiálisan alkalmazott

ibutilid hatékonysága?

Az ibutilid hatástalansága a tartós pitvarfibrillatio általunk alkalmazott kutya-modelljén más szerzők (MTA doktori értekezés Ref. 216-225) később végzett vizsgálatai alapján egyértelműen annak tulajdonítható, hogy a III-as osztályú antiarrhythmias szerek, amilyen az ibutilid is, nem hatékonyak a gyors pitvari aktiváció következtében remodelingen átesett pitvarban sem humán, sem állatkísérletes (gyors pitvari paceléssel vagy vagus tónus fokozással kiváltott pitvarfibrillatio modellek) vizsgálatokban, viszont hatékonyak a krónikus szívelégtelenség által kiváltott pitvarfibrillatio kutya modelljében. Ennek a megfigyelésnek a valószínű részletesebb magyarázatát is ismertettem a Megbeszélésben (5.2.3. alfejezet), amit itt nem ismétel meg. Az ibutilidtól eltérően Ayers és mtsai (MTA doktori értekezés Ref. 93) vizsgálatában az IP adott amiodaron azért lehetett védőhatású azonos modellen, mert az amiodaron gátolja a gyors pitvari frekvencia (gyors pitvari paceléses pitvarfibrillatio modell) által kiváltott pitvari elektromos remodelinget, ami a pitvari effektív refrakter periódus (ERP) csökkenésével jár, szemben az I-es osztályú (flecainid) illetve a csak III-as osztályú (dofetilid) antiarrhythmias szerekkel (MTA doktori értekezés Ref. 218). Szemben az ibutiliddal, aminek döntően III-as osztályú I_{Kr} csatorna blockoló antiarrhythmias hatása van (ezen kívül még úgy tűnik, hogy lassú befelé irányuló Na csatorna aktiváló hatással is rendelkezik), az amiodaron, (bár a III-as osztályú antiarrhythmias szerek közé sorolják), rendkívül összetett antiarrhythmias hatással rendelkezik, mind a 4 osztályba sorolható antiarrhythmias hatásán kívül, még egyéb hatásokkal (pl. α -receptor blockoló hatás, szelektív cardialis hypothyreosis előidéző hatás a T_3 szívizomra kifejtett hatásának szelektív gátlásával, perifériás $T_4 \rightarrow T_3$ átalakulást gátló hatás, foszfolipáz gátló hatás, közvetlen coronaria tágító hatás stb.) (1-6) is rendelkezik. Shinasawa és mtsai (MTA doktori értekezés Ref. 218) igazolták, hogy az amiodaron gyors pitvari paceléses pitvarfibrillatio modellen létrejövő pitvari elektromos remodelinget megelőző hatását a pitvari tachycardia által létrehozott pitvari ERP csökkenés gátlásával és az L-típusú Ca^{2+} csatorna α_{1C} -alegység fehérje expresszió csökkenésének gátlásával érte el, amelyben fontos szerepe lehet a T-típusú Ca^{2+} csatorna blockoló hatásának, de az amiodaron rendkívül összetett antiarrhythmias hatása miatt a pitvari elektromos remodelinggel szembeni védőhatásának pontos hatásmechanizmusa nem teljesen ismert.

3. A DEFEAT-HF vizsgálat kedvezőtlen eredményei tükrében (Zipes és mtsai, 2016; ref. 239) miként ítéli meg a Jelölt a torakális gerincvelő stimulálás esetleges alkalmazását a szívelégtelenség kezelésében?

A DEFEAT-HT vizsgálat csalódást keltő eredményei miatt valóban kérdésessé vált a korábbi meggyőző eredmények alapján ígéretesnek látszó thoracalis SCS alkalmazása a csökkent ejectió frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) kezelésében. Arra a kérdésre, hogy a thoracalis SCS-nek milyen szerepe lehet a HFrEF kezelésében, csak további vizsgálatok eredményeinek ismeretében lehet majd választ adni. Biztosan nem tudjuk, hogy mi a magyarázata a HFrEF-ben eddig thoracalis SCS alkalmazásával végzett két vizsgálat, az SCS HEART vizsgálat és a DEFEAT-HF vizsgálat egymásnak ellentmondó kedvező illetve kedvezőtlen eredményeinek. Azt feltételezik, hogy az ellentmondó eredményeket magyarázhatja az, hogy az SCS HEART vizsgálatban napi 24 órán át, míg a DEFEAT-HF vizsgálatban csak napi 12 órán át alkalmazták a thoracalis SCS-t, valamint az, hogy az SCS HEART vizsgálatban az SCS-t T1-T3 szinten, míg a DEFEAT-HF vizsgálatban T2-T4 szinten végezték (7, 8). Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a T4 szinten végzett SCS-nek antiarrhythmias hatása, míg a T1 szinten SCS-nek vagus tónust fokozó hatása van (9), az utóbbi megfigyelést a mi vizsgálatunk is igazolta. Ahogy a Bevezetés, előzmények részben (1.2. alfejezet) említettem a T1-T5 pozícióban végzett SCS, amely valószínűleg kiegyenlített autonóm idegrendszeri modulációt (mind parasymphaticus mind symphaticus stimulációt) eredményezett, a gyors pitvari paceléssel indukált pitvarfibrillatio előfordulását illetve indukálhatóságát is csökkentette kutyákban (MTA doktori értekezés Ref. 31).

4. Keresztmetszeti vizsgálatok során a Jelölt összefüggést keresett a bal kamra tömege, a diasztolés funkció, illetve a szisztolés funkció között. Az elvégzett utánkövetéses vizsgálatok során a változatlan és a romló bal kamrai diasztolés funkciójú betegek csoportjaiban miként alakult a vérnyomás, a bal kamrai tömeg, illetve a bal kamrai szisztolés funkció (pl. az EF(S)/LVM/BMI)? Milyen változások voltak tapasztalhatóak a fenti paraméterekben, amennyiben a hipertóniás betegeket az EF(S)/LVM/BMI index alapján változatlan és romló bal kamrai szisztolés funkciójú csoportokra osztja? Időben hogyan viszonyul egymáshoz a bal kamrai hipertrófia progressziója, a diasztolés és a szisztolés diszfunkció megjelenése, illetve romlása a hipertóniás szívbetegekben?

Az opponens nagyon előremutató, indokolt kérdéseire a bal kamra izomtömege (LVM) és a diasztolés és systolés bal kamra funkció közötti összefüggésekre vonatkozóan, amelyek még jobban megvilágíthatnák a hipertóniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetét, sajnos nem tudok pontos választ adni, mert az LVM-re vonatkozóan minden betegnél csak egy adatunk van, a beteg 1. vizsgálata során mért LVM-e. Ezért, mivel a 4. kérdés mindegyik alkérdésének megválaszolásához szükség lenne az LVM időbeli változásának ismeretére, a

kérdésekre nem tudok pontos választ adni. Bár az LVM-et minden beteg, minden vizsgálata (első és követéses vizsgálatok) során mértük, az a magyarázata annak, hogy minden betegünkönél végül is csak 1 LVM mérési eredményünk van, hogy csak a vizsgálat lezárása előtt rövid idővel, amikor már lényegében az összes beteget megvizsgáltuk, derült ki, hogy az echocardiographiás berendezésünkben rossz képlet volt beállítva a mért M-mód adatokból az LVM Devereux képlettel történő kiszámítására, ezért az összes addig elvégzett mérésünk hamis LVM eredményeket adott. Amikor ez kiderült, először az echocardiographiás berendezést átállítottuk, hogy a helyes képlettel számítsa ki az M-mód mérések alapján az LVM-et, majd minden betegnél a korábban mért M-mód értékekkel újabb szimulált M-mód mérést végeztünk, és így a berendezéssel a javított, helyes képlettel újra kiszámoltattuk az LVM-et. Tekintettel arra, hogy ez jelentős plusz munkát jelentett, ezért az LVM újra történő kiszámítását a helyes képlettel csak a betegek 1. vizsgálatai során mért adatokból végeztük el, ezért csak ezek állnak rendelkezésünkre. Elvben tudnék válaszolni az opponens kérdéseire akkor, ha a fent említett szimulációs méréseket az összes beteg, összes elvégzett vizsgálatának adataival elvégezném, ez azonban igen jelentős többlet munkát és időt (legalább 2 hónapot) igényelne, ezért ezt most, az opponens megértését kérve és remélve, nem végeztem el.

Azonban a vizsgálatunk során elvégzett statisztikai analízis segítségével részben mégis tudok választ adni az opponens LVM, bal kamrai diastolés és systolés funkció közötti összefüggésre vonatkozó kérdéseire. Vizsgálatunk alapján a systolés bal kamra funkciót jellemző GLS és GLS/BMI valamint az EF(S)/LVM/BMI abszolút értékei szignifikáns vagy trendszerű csökkenést mutattak egyenes arányban az LVH mértékével a hypertóniás LVH(+) csoportban, és a hypertóniás LVH(-) csoportban is a kontrollhoz képest. Többszörös logisztikus regressziós analízissel a kor, nem, LV diastolés funkció független változókat vizsgálva a férfi nem és az LV diastolés dysfunctio voltak az EF(S)/LVM/BMI-vel jellemzett LV systolés dysfunctio független előrejelzői. Hypertóniás betegekben az LV diastolés dysfunctio bizonyult a GLS/BMI-vel jellemzett systolés dysfunctio független előrejelzőjének. A GLS, GLS/BMI, circumferenciális strain, radialis strain nem különbözött a HT LVH(-) és a HT LVH(+) csoportokban egymástól, de a kontrollénál kisebbek voltak a hypertóniás betegek GLS és GLS/BMI abszolút értékei, és az EF(S)/LVM/BMI kisebb volt a HT LVH(+) csoportban mind a HT LVH(-) csoportéhoz, mind a kontroll csoportéhoz képest, és a HT súlyos LVH csoportban kisebb volt a HT enyhe LVH csoportéhoz képest. Kimutattuk, hogy az LVM növekedésével nő az LV diastolés dysfunctio mértéke és csökken az EF(S)/LVM/BMI és a GLS abszolút értéke is trendszerűen csökken az LVH és az LV diastolés dysfunctio mértékének növekedésével, ami arra utal, hogy a hypertensív szívbetegség HFpEF-be történő

átmenete során az LVM növekedése és az LV systolés funkció enyhe-mérsékelt progresszív rosszabbodása jön létre. Tehát összefoglalva eredményeink alapján azt lehet mondani, hogy az LVM növekedésével és az LV diastolés funkció rosszabbodásával csökkent az LV systolés funkció, és az LVM növekedésével fokozódik a LV diastolés dysfunctio. A fenti adatok az MTA doktori értekezés Eredmények és Megbeszélés alfejezeteiben szerepelnek.

5. A Jelölt eredményei szerint a HFpEF patogenezisében fontos szerepet játszhatnak a gyulladós folyamatok, valamint a NOS szétkapcsolódás miatti fokozott oxidatív stressz. Az antioxidáns vegyületekkel folytatott nagy klinikai tanulmányok, mint a magas kardiiovaszkuláris kockázatú betegek bevonásával folytatott HOPE vizsgálat (Yusuf és mtsai, N Engl J Med. 2000;342:154-160), csalódást okoztak. Milyen terápiás lehetőségekre lát lehetőséget HFpEF-ben? Meglátása szerint mely ponton volna a legcélravezetőbb beavatkozni ezen kórállapotban?

Az opponens jogosan veti fel, hogy bár eredményeink alapján a gyulladás és a myocardialis NOS szétkapcsolódás miatt létrejövő oxidatív stressz fontos szerepet játszhat a HFpEF pathogenesisében, a HFpEF kezelése egyelőre nem megoldott, nincs evidenciákon alapuló, kemény végpontokra ható hatásos kezelése, és az antioxidánsokkal különböző betegcsoportokon végzett nagy, randomizált vizsgálatok pedig általánosságban csalódást keltő eredményeket hoztak. Ez utóbbi csalódást keltő eredmények egyik fő magyarázata az lehet, hogy még azokban a betegségekben, amelyekben az oxidatív stressz primer kóros szerepe bizonyított, sem ismerjük általában az oxidatív stressz létrejöttének pontos biokémiai mechanizmusát. A pontos biokémiai pathomechanizmusra ható antioxidáns kezeléssel tudnánk sikeresen kezelni az ilyen betegségeket, nem pedig általános antioxidáns hatást kifejtő vegyületekkel. Ha antioxidáns adunk az oxidatív stresszt előidéző biokémiai reakcióút pontos ismerete nélkül, nem tudhatjuk, hogy az antioxidáns egyáltalán eljut-e az oxidatív stresszt előidéző biokémiai reakció helyére, abba a szervbe, szövetbe, ahol a reakció létrejön, és ha el is jut, nem tudjuk, hogy képes-e befolyásolni a reakciót, mert az egyes antioxidánsok különböző szabad gyököket képesek befogni, különböző módon képesek védelmet nyújtani a reaktív szabad gyökökkel szemben. Ezt kiválóan példázzák olyan állatkísérletes vizsgálatok elegáns eredményei, amelyeket az MTA doktori értekezésben is ismertettem (MTA doktori értekezés Ref. 73, 74), amelyek során hypertoniás egér HFpEF modellben csak a tetrahydrobiopterin (BH₄) kezelés, de nem az antihypertensív szer (hydralazin) vagy a nem specifikus, NOS szétkapcsolódásra nem ható antioxidánsok (Tempol és tetrahydroneopterin) voltak képesek visszafordítani a myocardialis NOS szétkapcsolódás

következtében kialakuló bal kamra hypertrophiát, fibrosist és diastolés dysfunctiót, mivel a fenti eltéréseket specifikusan a myocardialis NOS szétkapcsolódás következtében létrejövő oxidatív stressz okozza, és nem a hypertonia vagy az oxidatív stressz általában.

Ugyanakkor nem biztos, hogy egy bizonyos antioxidáns adása képes a szervezet teljes antioxidáns védelmét kedvező irányban befolyásolni, ezért felvetődött az, hogy esetleg egyszerre több, egymással szinergista hatást kifejtő antioxidánst (pl. E-vitamin + C-vitamin) kellene együtt adni. A szervezet oxidatív stresszel szembeni védelme meglehetősen bonyolult, részt vesznek benne endogén antioxidánsok (pl. albumin, bilirubin, glutathion), exogén antioxidánsok (tocopherolok, carotinoidok, C-vitamin) és antioxidáns enzimek (superoxid dismutase, catalase, glutathion peroxidase), ezért könnyen átlátható, hogy egyfajta antioxidáns adásával az oxidatív stressz elleni védelmet nem biztos, hogy számottevően kedvező irányban tudjuk befolyásolni.

Egy másik lényeges ok az lehet, hogy a szabad gyök reakciókra általában csak úgy gondolunk, hogy károsító hatást fejtenek ki, ez általában igaz a magasabb koncentrációban jelenlévő szabad gyökökre, azonban alacsony koncentrációban a szabad gyökök számos fiziologiás reakcióút szabályozásában vesznek részt, ezáltal a fiziologiás szabad gyök reakcióknak fontos szerepe van a szervezet normális működésében. Az oxidatív stressz pontos pathomechanizmusának ismerete nélkül adott antioxidánsok ezeket a fiziologiás szabad gyök reakciókat gátolva káros hatásokat is kifejthetnek. (10-12).

A HFpEF-nél is az a fő probléma, hogy bár sok adat van a betegség pathogenesisében szerepet játszó fontos tényezőkkel kapcsolatban, mégsem ismerjük eléggé pontosan a betegség pathogenesisének azokat a döntő lépéseit, amelyeknél gyógyszeres kezeléssel beavatkozva sikeresen kezelhetjük a betegséget. Többen azt is kétségbe vonják, hogy a HFpEF önálló entitás, inkább csak a jellemző társbetegségekkel járó eltérések heterogén kombinációjának tartják, én azonban azokkal a szerzőkkel értek inkább egyet, akik a HFpEF-et önálló kórképnek gondolják, amely valószínűleg a különböző társbetegségek által létrehozott systemás gyulladási állapot, oxidatív stressz következtében létrejött egységes pathomechanizmusú betegség (MTA doktori értekezés 18-19 old., MTA doktori értekezés Ref. 53-56)

Saját eredményeink és az irodalmi adatok szerint az egyik ígéretesnek tűnő kezelési lehetőség a HFpEF-ben a NOS cofactor tetrahydrobiopterin (BH₄) adása lehet, mert ennek depleciója döntő szerepet játszhat a myocardialis NOS szétkapcsolódás következtében létrejövő oxidatív stresszben, és állatkísérletes vizsgálatokban (MTA doktori értekezés Ref. 73, 74). BH₄ adással nemcsak megelőzni lehetett a HFpEF kialakulását, hanem a már

kialakult HFpEF-et is vissza lehetett fordítani. Mindezek alapján a szobahőn instabil BH₄ klinikai használatra engedélyezett stabilabb származékának a sapropterinnek az adása HFpEF-ben kedvező hatású lehet.

Más szerzők (13) is védőhatásúnak találták a BH₄ adagolását HFpEF aorta leszorítással előidézett egér modelljén a kóros hypertrophiás remodeling kivédésében, de azt igazolták, hogy a BH₄ nem a myocardialis NOS szétkapcsolódás által előidézett oxidatív stressz csökkentésével fejt ki kedvező hatását. A vad típusú egértörzset tartalmazó csoport mellett egy myocardialis GTP cyclohydrolase-1 (GTPCH-1) fokozott expressziójával járó genetikailag módosított egértörzsből álló csoportot is használtak, amelyben a myocardialis BH₄ szint jelentősen fokozott volt, mivel a GTPCH-1 a de novo BH₄ szintézis rate-limiting enzime. Az a következtetés, hogy a BH₄ adás nem a myocardialis NOS szétkapcsolódás megszüntetésével fejt ki védőhatását, vizsgálatukban két megfigyelésen alapult. Annak ellenére, hogy a genetikailag módosított mGTPCH-1 egerekben az emelkedett myocardialis BH₄ szint miatt nem jött létre NOS szétkapcsolódás, mégis az aorta leszorítás hatására hasonló dysfunctio, fibrosis, remodeling és oxidatív stresszre jellemző biokémiai eltérések jöttek létre mint a vad típusú egerekben. Ezen kívül a külső BH₄ pótlás mind a vad típusú, mind a genetikailag módosított mGTPCH-1 egerekben védőhatást fejtett ki, anélkül, hogy hatása lett volna a NOS szétkapcsolódásra az mGTPCH-1 egerekben. Azt találták, hogy a külső BH₄ adagolás csökkenti egyes gyulladásos neutrophil és macrophag felszíni marker gének (CXCR2, LGALS3), és cytokinek (IL-6, IL-1β) mRNS expresszióját, valamint az aorta leszorítás után már korán létrejövő myocardialis macrophag accumulációt, amely a gyulladásos infiltrációs folyamat része. Mivel a gyulladásnak is szerepe lehet a NOS szétkapcsolódásban, a szerzők eredményei szerint az exogén BH₄ adás védőhatása inkább a gyulladásos reakcióutak és a myocardialis macrophag infiltráció gátlásán alapulhat.

6. Az új EKG alapú diszszinkrónia kritériumok alkalmazása javította a szív reszinkronizációs terápiára (CRT) történő betegkiválasztást. 6 hónapos utánkövetési adatok alapján minősítették a betegeket reszpondernek, illetve nonreszpondernek. Rendelkeznek már hosszabb távú utánkövetési adatokkal? Miként alakul a mortalitás bal Tawara szárblokk, illetve nonspecifikus intraventriculáris vezetési zavar mellett? Milyen további lehetőségeket lát a Jelölt a betegkiválasztás javítására a CRT várományos betegek körében?

A két új interventricularis és bal kamrai intraventricularis EKG dyssynchronia kritériummal kapcsolatos retrospektív vizsgálatunkban a 6 hónapos követésen túl további követés nem volt, így hosszabb távú utánkövetési adatokkal ebben a vizsgálatban nem rendelkezünk.

Azonban egészen frissen kaptam a hírt, hogy Dr. Kutyifa Valentina vezetésével, aki retrospektív vizsgálatunkban is részt vett a VSZÉK-ban, és időközben már több éve a Rochesteri Egyetem Orvosi Központjának Kardiológiai Részlegén dolgozik, megvizsgálták az általam kidolgozott új EKG dyssynchronia kritériumok diagnosztikus értékét a Rochesteri Egyetemen végzett eddigi legnagyobb CRT vizsgálat, a MADIT-CRT vizsgálat (14) betegein, és kemény végpontokat is vizsgálva biztató, pozitív eredményeket kaptak. Pontosabban az eredményeket nem ismertethetem, mert a Heart Rhythm Society 2020-as Kongresszusára elfogadott abstractban szerepelnek, és a kongresszusi előadás előtt nem nyilatkozhatok róluk.

Bár a CRT úgy tűnik, hogy csak olyan mechanikus dyssynchronia megszüntetésében hatékony, amelynek háttérében elektromos dyssynchronia áll (15), és ezért véleményem szerint az EKG-nak fontosabb szerepe lehet a CRT-re potenciálisan reagáló dyssynchronia kimutatásában mint a képalkotó vizsgálatoknak, a képalkotó vizsgálatok által igazolt dyssynchronia is segíthet a betegek CRT-re történő jobb kiválasztásában. Az echocardiographiás dyssynchronia kritériumok szerepe a csalódást keltő PROSPECT vizsgálat (16) után egyelőre nem bizonyított a CRT-re történő betegkiválasztásban, és az ajánlások nem is javasolják alkalmazásukat erre a célra (17, 18, MTA doktori értekezés Ref. 82). Azonban vannak újabb echocardiographiás dyssynchronia kritériumok, amelyek a PROSPECT vizsgálatban nem szerepeltek, és amelyekkel részben vannak biztató eredmények, ilyenek az anteroseptalis és posterior bal kamra fal maximális radialis strain értékeiig eltelt idők különbsége, bal Tawara szár blockban a septalis flash, apicalis rocking jelenléte, a szív által végzett negatív és pozitív munka becslése és a QRS kezdetétől a 16 bal kamrai segmentum maximális longitudinális strain-jeiig eltelt idők szórásával jellemzett mechanikus dispersio (17, 18), ezeknek a paramétereknek a lehetséges szerepét a CRT-re történő jobb betegkiválasztásban a folyamatban levő EuroCRT vizsgálatban (19) tesztelik.

Még egyszer szeretném megköszönni Dr. Szokodi István Professzor Úrnak értekezésem alapos bírálatát, és azt, hogy értekezésem nyilvános vitára bocsátását javasolta. Tisztelettel kérem válaszaim szíves elfogadását.

Budapest, 2020.02.24.

Dr. Vereckei András

egyetemi docens

SE III. sz. Belgyógyászati Klinika

Irodalomjegyzék

1. Darbar D. Standard antiarrhythmic drugs. in: Zipes DP, Jalife J, Stevenson WG. Cardiac electrophysiology. From Cell to bedside. 7th Edition. Elsevier 2018, p. 1062-1083
2. Miller JM, Zipes DP. Therapy for cardiac arrhythmias. in: Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7th Edition. Elsevier Saunders 2005, p. 713-757
3. Vereckei A. A szabad gyök reakciók szerepe az amiodaron mellékhatások pathogenesisében. Kandidátusi értekezés 1990, 30-33 old.
4. Vaughan Williams EM. Critique of class III. antiarrhythmic action: past experience and future directions. in: Control of cardiac arrhythmias by lengthening repolarization. Ed.: Singh BN. Futura Publishing Comp., Mount Kisco New York, 1988, p. 577-585
5. Mason JW. Amiodarone. N Engl J Med 1987; 316: 455-466
6. Singh BN. Amiodarone: historical development and pharmacological profile. Amer Heart 1983; 106: 788-797
7. Wagner BR, Frishman WH. Devices for autonomic regulation therapy in heart failure with reduced ejection fraction. Cardiology in Review 2018; 26: 43-49
8. Devgun J, Jobanputra YB, Arustamyan M, Chait R, Ghumman W. Devices and interventions for the prevention of adverse outcomes on tachycardia on heart failure. Heart Failure Reviews 2018; 23: 507-516
9. Devgun J, Jobanputra YB, Arustamyan M, Chait R, Ghumman W. Devices and interventions for the prevention of adverse outcomes on tachycardia on heart failure. Heart Failure Reviews 2018; 23: 507-516
10. Leopold JA. Antioxidants and coronary artery disease: from pathophysiology to preventive therapy. Coronary Artery Dis 2015; 26: 176-183

11. Münzel T, Gori T, Bruno RM, Taddei T. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? *European Heart Journal* 2010; 31: 2741-2748
12. Siti HN, Kamisah Y, Kamisah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascular Pharmacology* 2015; 71: 40-56
13. Hashimoto T, Sivakumaran V, Carnicer R, Zhu G, Hahn VS, Bedja D, Recalde A, Duglan D, Channon KM, Casadei B, Kass DA. Tetrahydrobiopterin protect against hypertrophic heart disease independent of myocardial nitric oxide synthase coupling. *J Am Heart Assoc* 2016 Mar 21;5(3):e003208. doi: 10.1161/JAHA.116.003208.
14. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac Resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-38
15. Gorcsan III J, Soogard P, Bax JJ, Singh JP, Abraham WT, Borer JS, Dickstein K, Gras D, Krum H, Brugada J, Robertson M, Ford I, Holzmeister J, Ruschitzka F. Association of persistent or worsened echocardiographic dyssynchrony with unfavourable clinical outcomes in heart failure patients with narrow QRS width: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *European Heart Journal* 2016; 37: 49-59
16. Bax JJ, Gorcsan J 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1933-1943
17. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *European Heart Journal* 2017; 38: 1463-1472
18. Poulidakis E, Aggeli C, Kappos K, Manolis AS, Sideris S, Gatzoulis K, Oikonomou E, Tousoulis D. Echocardiography for the management of patients with biventricular pacing: possible roles in cardiac resynchronization therapy implementation. *Hellenic J Cardiol* 2018; 59: 306-312

19. Donal E, Delgado V, Magne J, Bucciarelli-Ducci C, Leclercq C, Cosyns B, Sitges M, Edvardsen T, Sade E, Stankovic I, Agricola E, Galderisi M, Lancelotti P, Hernandez A, Plein S, Muraru D, Schwammenthal E, Hindricks G, Popescu BA, Habib G. Rational and design of EuroCRT: an international observational study on multi-modality imaging and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J-Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 1120-1127