

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA



Számunk tartalmából:

Ritmuszavarok
hypertoniában

ARNI kezelés
szívelégtelenségben
és hypertoniában

Szűrőprogram – hypertonia

Echodiagnosztika
szívelégtelenségben

Kiadja:

30
éve
LITERATURA MEDICA
1890 1920
az orvostudomány
szolgálatában



HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

SZERKESZTŐSÉG

FŐSZERKESZTŐ:

ALFÖLDI SÁNDOR

FELELŐS SZERKESZTŐ:

KÉKES EDE

VEZETŐ SZERKESZTŐK:

VÁLYI PÉTER (MHT)

DEÁK GYÖRGY (MANET)

NEMCSIK JÁNOS (MHT)

DOLGOS SZILVESZTER (MANET)

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKEI:

JÁRAI ZOLTÁN (MHT)

REUSZ GYÖRGY (MANET)

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

Ábrahám György, Balla József, Barna István, Benczúr Béla,
Császár Albert, Cseppekál Orsolya, Farkas Katalin,
Haris Ágnes, Iványi Béla, Kárpáti István, Koller Ákos,
Kovács Tibor, Kökény Gábor, Kulcsár Imre,
Ladányi Erzsébet, Lelbach Ádám, Mátyus János, Páll Dénes,
Rempert Ádám, Rosivall László, Szabó András, Szegedi János,
Székács Béla, Tamás Ferenc, Tislér András, Tory Kálmán,
Tulassay Tivadar, Várbíró Szabolcs, Wittmann István

A NEMZETKÖZI SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

Bojan Jelakovic, Stevo Julius, Markus Ketteler,
Stephane Laurent, Gerard London, Giuseppe Mancía,
Molnár Miklós Zsolt, Luis Martins, Franz Messerli, Mucsi István,
Krzysztof Narkiewicz, Pacher Pál, Andrzej Wiećek

ALAPÍTÓ FŐSZERKESZTŐK:

FARSANG CSABA

NAGY JUDIT

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

RADÓ JÁNOS

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA
A Magyar Hypertonia Társaság
és a Magyar Nephrologiai Társaság
hivatalos lapja
ISSN 1418-477X

A szerkesztőség címe:
Szent Imre Oktatókórház,
Kardiometabolikus Centrum,
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
Telefon: +36-1-464-8600/1107 mellék
Fax: +36-1-210-6549
E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com

Megjelenik kéthavonta.

A társaságok tagjai számára ingyenes.
Éves előfizetési díj: 9500 Ft + postaköltség
Példányonkénti ár: 2250 Ft + postaköltség

© LITERATURA MEDICA

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója
Felelős kiadó: Cserni Tímea
ügyvezető igazgató

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi
írásos és képi anyag közlési joga
a kiadót illeti, a megjelent anyagnak, illetve
egy részének bármilyen
formában történő másolásához,
ismételt megjelentetéséhez a kiadó
hozzájárulása szükséges.

A kiadó címe:
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: +36-1-316-4556
Fax: +36-1-316-9600
E-mail: hypertonia@lam.hu
Weboldal: www.elitmed.hu


Kiadói szerkesztő: Borda Tímea
Tervező és tördelő: Balázs Ádám
Kézirat-előkészítés: dr. Ácsné Tamás Éva
Korrektor: Kulcsár Gabriella

Címlapkép: Gál Csongor

Hirdetésfelvétel: Kapócs Panka
(kapocs.panka@lam.hu)

A kiadó a folyóiratban megjelent hirdetések
tartalmáért nem vállal felelősséget.

Terjeszti a Magyar Posta Zrt.
Postacím: 1900 Budapest

 Magyar Nyomdaipari Munkák
nyomda- és papírgazdasági szervezetek
Pauker Nyomdaipari Kft.



A kiadvány a Magyar
Tudományos Akadémia
támogatásával készült.

Tartalomjegyzék/Contents

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK/REVIEW ARTICLES

Az angiotenzinreceptor-neprilysin inhibitor (ARNI) kezelés lehetősége hypertóniában	253
Possibility of ARNI (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) treatment in hypertension	
Kékes Ede	
Ritmuszavarok hypertóniában	261
Arrhythmias in hypertension	
Zámolyi Károly	
Az angiotenzinreceptor-neprilysin inhibitor (ARNI) kezelés eredményessége a szívelégtelenség kezelésében. 2020 ARNI, VIDI, VICI...	269
The efficiency of angiotensin receptor blocker/neprilysin inhibitor (ARNi) treatment in heart failure 2020 ARNI, VIDI, VICI...	
Várallyay Zoltán	

EREDETI KÖZLEMÉNY/ORIGINAL ARTICLE

Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramjának (MÁESZ) hypertónia vonatkozásai – első 10 év	275
Hypertension aspects of Hungary's Comprehensive Health Screening Program (MÁESZ) – The first 10 years	
Barna István, Kékes Ede, Daiki Tennó, Dankovics Gergely	

A SZERKESZTŐSÉG KÉRDEZ

A mindennapos klinikai gyakorlatban a szigorú terápiás célkitűzések a nagy és igen nagy rizikójú egyéneknél megvalósíthatók? Válaszol: Bajnok László	280
--	-----

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Hyperkalaemia VI. rész	283
Deák György, Pató Éva, Kékes Ede	

KÉPES DIAGNOSZTIKA

Bal kamrai remodeling és a szívelégtelenség echokardiográfiás megítélése	289
Hati Krisztina	

TÁRSASÁGI HÍREK

Radó János 90 éves	293
--------------------	-----

Referátumok	259, 267
-------------	----------

Akkreditált továbbképzés	296
--------------------------	-----

Tisztelt Olvasóink!

Nehéz helyzetben, a Covid-pandémia második hullámában elkészült lapunk ez évi utolsó száma. Összefoglaló közleményeink sorában *Zámolyi Károly* a hypertóniában előforduló ritmuszavarok legfontosabb kérdéseit tárgyalja. Igen szemléletes módon mutatja be a hypertóniában kialakuló balkamra-hypertrophia patofiziológiai szerepét a pitvari és kamrai ritmuszavarok kialakulásában. Kiemelten foglalkozik a pitvarfibrilláció klinikumával, a kockázatokkal, szövődményekkel és a kezeléssel. *Kékes Ede* és *Várallyay Zoltán* az új hatású, sikeres eredményeket adó gyógyszer, az ARNI- (angiotenzinreceptor-neprilysin inhibitor) kezelés sikerét szívégtelenségben, lehetőségeit hypertóniában mutatják be. Részletesen ismertetik a kettős hatású szer előnyös tulajdonságait, a bonyolult hatásmechanizmust és az eddig elért terápiás sikereket. Az ARNI-t már az új irányelvek is javasolják szívégtelenségben, reméljük, hogy a terápiás engedélyezés hypertóniában is belátható időn belül megszületik. A népegészségügyi szűrések haszna a mindennapos orvosi gyakorlatban, valamint a populáció egészségvédelme szempontjából nagy jelentőséggel bír. Hazánk legnagyobb, humanitárius formában működő, ingyenes egészségvédelmi programja (MÁESZ) már 10. éve sikeresen működik, jelentősége abban is megnyilvánul, hogy a kistélepülésekhez is eljut. Az első 10 év összegzését *Barna István* és munkatársai mutatják be. Kiemeljük, hogy míg a szűrésen megjelentek esetében a hypertónia százalékos előfordulása 2010-től 2019-ig nőknél 47,4%-ról 73,1%-ra, férfiaknál 39,1%-ról 66,1%-ra emelkedett, addig a mért szisztolés vérnyomás átlaga nőknél 139 Hgmm-ről 127 Hgmm-re, férfiaknál 146 Hgmm-ről 137 Hgmm-re csökkent. Ebből következik, hogy az előfordulás növekedése mellett a kezelés feltehetően sikeresebb lett hazánkban. Igen hasznosnak tartjuk *Bajnok László* kommentárját, amelyben választ adott szerkesztőségünk kérdésére, nevezetesen, hogy a 2019. évi új nemzetközi dyslipidaemia-irányelvben megfogalmazott szigorú terápiás célkitűzések a nagy és igen nagy rizikójú egyéneknél megvalósíthatók-e a klinikai gyakorlatban. Idéznünk kell szavait, amely serkentő lehet orvostársadalmunk számára: „A koleszterincsökkentés a preventív medicina – egyik, ha nem a – legnagyobb frusztrációja. Ennek fő oka az egyértelmű bizonyítékokkal homlokegyenest ellenkező, igen erős és hatékony (legbizarrabb formában egyidejűleg valami csodaszert promotáló, pénzalapú) propaganda-hadjárat. Ezen (chemtrail-nél alig több valóságallappal rendelkező) összeesküvés-elmélet nemcsak a laikusokat, hanem az orvostársadalmat is fertőzi (beszélhetnénk chemchol-ról). A koleszterincsökkentőkkel és védőoltásokkal szembeni szkepszis, illetve elutasítás a polarizálódó világ egyik mentalitásának két megnyilvánulása.” Érdemes odafigyelnünk ezen bölcs szavakra! Hyperkalaemia-sorozatunk utolsó részében a *Deák-Pató-Kékes* trió a gastrointestinalis traktusban ható, káliumkötő gyógyszerekről, azok hatásairól, javallatairól és a kezelési eredményekről számolnak be. Sajnos, hazánkban még mindig az egyetlen hozzáférhető szer csak a káliumcserélő gyanta (Resonium). Képes diagnosztika rovatunkban *Hati Krisztina* a hypertóniában kialakuló bal kamrai remodeling és a szívégtelenség típusainak echokardiográfiás megjelenési formáit és az egyes fázisokat mutatja be igen szemléletes módon. Most sem nélkülözzük *Vályi Péter* kiváló referátumait.

A Hypertonia & Nephrologia szerkesztősége szeretettel köszönti *Radó Jánost*, emeritus főszerkesztőnkét 90. születésnapja alkalmából és egyúttal bemutatjuk a 2020. június 3-ára, az Uzsoki Kórház és a Magyar Nephrologiai Társaság által tervezett, de a Covid-19-járvány miatt elmaradt ünnepségen, az általa megírt „Tudományos munkásságom” című előadását.

Minden olvasónknak boldog karácsonyi ünnepeket és vírusmentes, sikerekben gazdag új évet kívánunk!

Vigyázzatok magatokra!

Alföldi Sándor
főszerkesztő

Kékes Ede
felelős szerkesztő

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Az angiotenzinreceptor-neprilysin inhibitor (ARNI) kezelés lehetősége hypertóniában

KÉKES Ede

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai Tanszék, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS – A natriureticus peptid (NP) egy fontos endokrin, autokrin és parakrin rendszer, amely állandó interakcióban van a RAAS-sal és a szimpatikus idegrendszerrel annak érdekében, hogy a cardiorenalis homeosztázis folyamatosan biztosított legyen. Kóros körülmények között – amennyiben a szívben nyomás/volumen terhelés alakul ki vagy változik az értónus, illetve megbomlik a nátrium-víz háztartás egyensúlya – az NP-rendszer elindítja a szervezet védekezőmechanizmusát. A neutrális endopeptidáz (NEP) inaktiválja a vasodilatator NP-ken túl a bradikinint, másrészt a vasoconstrictor hatású angiotenzin-II-t és endothelin-I-et is. Ebből az ismeretből indult ki a gondolat, hogy a NEP-hatás gátlása (NEPg) potenciális kedvező lehetőséget nyújt a szív-elégtelenség és a hypertonia kezelésében, csak az angiotenzin-II-serkentő hatást szükséges blokkolni. Hosszas keresés után jutottak el egy kettős hatású molekulához, amelyben érvényesült a NEP-gátlás (szakubitril) és az angiotenzin-II AT1-receptor-antagonista valzartán (ARNI) kedvező hatása. Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy az ARNI önmagában és más antihipertenzív szerekkel kombinálva szignifikánsan csökkenti az SBP-t és a DBP-t hypertóniás betegekben. Hatása izolált szisztolés hypertóniában és krónikus vesebetegségben is érvényesül. ACE-inhibitorral együtt adni nem szabad. Az eddigi klinikai tapasztalatok alapján jogos remény van, hogy a közeljövőben az ARNI-t is besorolják az alkalmazható antihipertenzív szerek közé.

Kulcsszavak: neuroendopeptidáz, neutrális endopeptidáz, neprilysingátlás, szakubitril/valzartán, hypertonia, antihipertenzív szerek

Possibility of ARNI (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) treatment in hypertension

Kékes E.

Summary – The natriuretic peptide (NP) is an important endocrine, autocrine and paracrine system that is in constant interaction with RAAS and the sympathetic nervous system in order to ensure a continuous cardio-renal homeostasis. In abnormal conditions – if the pressure/volume load develops in the heart or there are some disorder in the vascular tone or in sodium-water balance, the NP system triggers the body's defense mechanism. The neutral endopeptidase (NEP) inactivates the vasodilator NPs, bradykinin and vasoconstrictor angiotensin II and endothelin I as well. From this knowledge, the idea that inhibition of the effect of NEP (NEPg) offers a potentially beneficial option in the treatment of heart failure and hypertension was initiated, only the stimulatory effect of angiotensin II needs to be blocked. After a lengthy search, they arrived at a dual-acting molecule with a beneficial effect of NEP inhibition (secubitrile) and the angiotensin II AT1 receptor antagonist valsartan (ARNI). Several clinical studies have shown that ARNI alone and in combination with other antihypertensive agents significantly reduces SBP and DBP in hypertensive patients. Its effect is also present in isolated systolic hypertension and in chronic kidney disease with high risk. Do not administer with an ACE inhibitor. Based on clinical experience to date, there is a logic expectation that ARNI will also be classified as a useful antihypertensive agent in the near future.

Keywords: neuro-endopeptidase, neutral endopeptidase, neprilysin inhibition, secubitrile/valsartan, hypertension, antihypertensive drugs

Levelezési cím:

Dr. Kékes Ede

E-mail: kekesede@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.24.025>

Hypertonia és Nephrologia
2020;24(6):253-9.

A natriureticus peptidok – kapcsolatuk a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerrel

A natriureticus peptid (NP) egy fontos endokrin, autokrin és parakrin rendszer, amely fenntartja a cardiovascularis homeosztázist. Három strukturálisan egymáshoz hasonló peptidből áll, funkciójuk azonban különböző: pitvari NP (ANP), amely elsősorban a pitvarokban szintetizálódik és a pitvari dilatáció az ingerlő tényező. A B típusú natriureticus peptid (BNP) a kamrai volumenterhelésre és falfeszülésre reagálva a szívizom-myocytából szintetizálódik. A C típusú peptid (CNP) az erek endothelialis sejtjeiből áramlik ki és súrlódási stresszre, acetilkolinra, valamint citokinekre (IL-1, TNF) reagál. Ismert egy, a vesetubulusokban szintetizálódó hormon is, az urodilatin, amelyet renalis natriureticus peptidnek (RNP) neveznek, ami a natriuresis és diuresis egyik szabályozója a vesében (1–4) (1. táblázat).

Az NP-rendszer állandó interakcióban van a RAAS-sal és a szimpatikus idegrendszerrel azért, hogy a cardiorenalis homeosztázis folyamatosan biztosított legyen. Ennek érdekében – az egyes szubsztátumok súlya szerint – aktuálisan folyamatosan változnak a két rendszer által kiváltott effektusok. Kóros körülmények között, mint a szív vonatkozásában a kialakuló nyomásvolumen-terhelés a következményekkel (LVH, fibrosis) vagy az értónus változása, illetve a nátrium-víz háztartás egyensúlyának megbomlása elindítja a szervezet védekezőmechanizmusát, azaz az NP-rendszer igyekszik helyreállítani az egyensúlyt. Ha az átlagos artériás vérnyomás emelkedik, nő az NP-hormon-szint a distalis tubulusokban és a gyűjtőcsatornában is. Krónikus veseelégtelenségben csökkenti a szérumkreatinin-szintet, fokozza a vizeletkiáramlást (4–7) (1. ábra).

A neutrális endopeptidáz (NEP) és NEP (neprilysin) gátlása

Amint az 1. táblázat mutatja, mindegyik natriureticus peptidet a neutrális endopeptidáz (más néven neprilysin) bontja. A NEP egy transzmembrán cinkfüggő metallopeptidáz, amely sok epithelialis szövetben jelen van, de elsősorban a vese proximális tubulusainak lumenális oldalán magas a szintje. A NEP inaktíválja a vasodilatator NP-ken túl a bradikint, a szubsztancia-P-t, másrészt a vasoconstrictor hatású angiotenzin-II-t és endothelin-I-et is. Fontos tudnunk, hogy a NEP az urodilatint (RNP) is inaktíválja. A NEP-effektus tehát kétirányú és az aktuális hatás attól függ, hogy a NEP különféle szubsztátjainak milyen a dominanciája. A tiszta, aktuális fiziológiai NEP-hatás attól függ, milyen az egyensúly a peptidekre (ANP, BNP, CNP) gyakorolt hatásban (4–8).

Ebből az ismeretből indult ki a gondolat, hogy a NEP-hatás gátlása (NEPg) potenciális lehetőséget nyújt a szívelégtelenség és a hypertonia kezelésében. A NEPg megnöveli az endogén NP-k szintjét. A probléma abból adódott, hogy a NEPg egyúttal az angiotenzin-II- és az endothelin-1-szint emelkedését is eredményezi, így az Ang-II-dependens utak (AT1-receptor révén) aktiválódnak, ami semmiképpen nem hasznos és kerülendő (2. ábra).

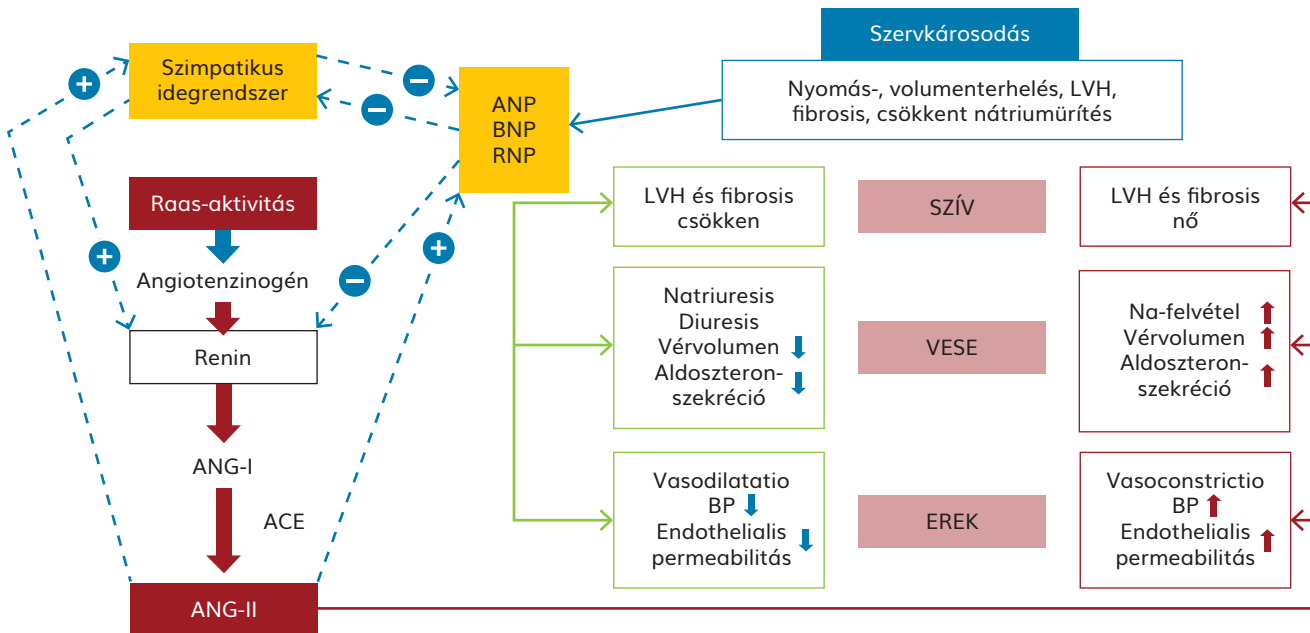
Fentiek alapján logikus, hogy a NEP-gátlás okozta Ang-II-növekedést ACE-inhibitorral vagy angiotenzinreceptor-blokkolóval (ARB) kell megakadályozni. Az ACEI blokkolja az Ang-II keletkezését, míg az ARB gátolja az Ang-II kötődését az AT1-receptorhoz. Az első tesztelt NEP- és ACE-gátló szer, az omapatrilat nagyobb vérnyomáscsökkentő hatást idézett elő, mint egy ACE-inhibitor vagy kalciumantagonista szer, azonban

1. táblázat. Az ismert natriureticus peptidok alapvető tulajdonságai

Natriureticus peptid	ANP	BNP	CNP	RNP (renalis NP)
Szintézis helye	pitvarok	szívkamrák	érendothelsejt	renalis tubulusok
Ingerlés	pitvarok tágulása	kamrafalfeszülés	citokinek, acetilkolin	csökkent Na ⁺ -ürítés
Szerepe	fiziológiás hormon	nyomásvolumen-terhelésre adott szívizomfeszülés, stressz	érrendszer szabályozása	a nátrium- és vízhomeosztázis intrarenalis szabályozója
Fiziológiás hatás	natriuresis, diuresis, vasodilatatio, RAAS és SNS elnyomása, myocardialis relaxáció, veseáramlás nő, antihypertrophicus, antifibroticus hatás, gyulladáscsökkentő hatás, endothel permeabilitás nő, lipidmobilizáció	natriuresis, diuresis, vasodilatatio, RAAS és SNS elnyomása, myocardialis relaxáció, veseáramlás nő, lipidmobilizáció, antifibroticus hatás	vasodilatatio, antihypertrophicus-antifibroticus hatás, antithromboticus hatás, gyulladás elleni hatás, csontnövekedés szabályozása	natriuresis, diuresis, vasodilatatio a vese-, coronaria- és pulmonalis erekben
Receptor	NPR-A	NPR-A	NPR-B	NPR-A vese tubulusban
Enzimbontás	NEP	NEP	NEP	NEP

NEP = neutrális endopeptidáz vagy neprilysin

1. ábra. A RAAS-rendszer és az NP-rendszer egymásra gyakorolt hatásai és a hatások érvényesülése a szívben, a vesében és az erekben



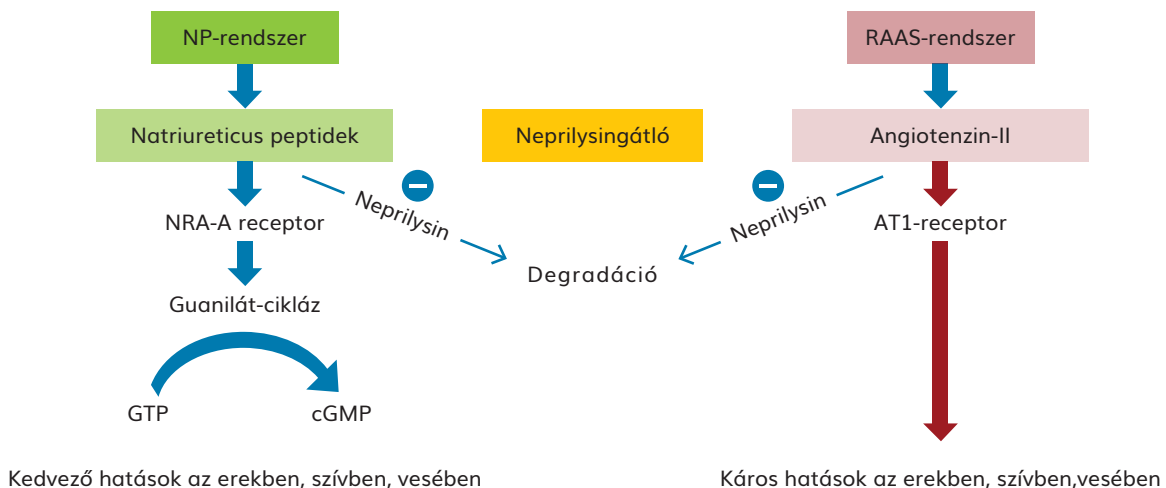
nagyon nagy volt az angiooedema megjelenésének kockázata, ezért ezt a formulát elvetették (9) és az ACE-inhibitor helyett egy ARB-szert, a valzartánt használták a NEP-gátló mellé. Az ARB megakadályozza az Ang-II indította vasoconstrictiót, aldoszteronkiáramlást, a szimpatikus idegrendszer stimulálását, illetve a vascularis és myocardialis remodeling kiépülését és a Na⁺-reabszorpciót (9–11). A koncepció alapján ezen kettős hatás (NEP-gátlás és AT1-receptor-blokkolás) együttes érvényesülését szívélgtelenségben és hypertóniában egyaránt hasznosítani lehet (9–12).

Az előállított új gyógyszer egy prodrugból (AHU377 – szakubitril, amely gyorsan metabolizálódik aktív neprilysingátlóvá: LBQ657 – szakubitrilát) és az ismert ARB valzartánból állt.

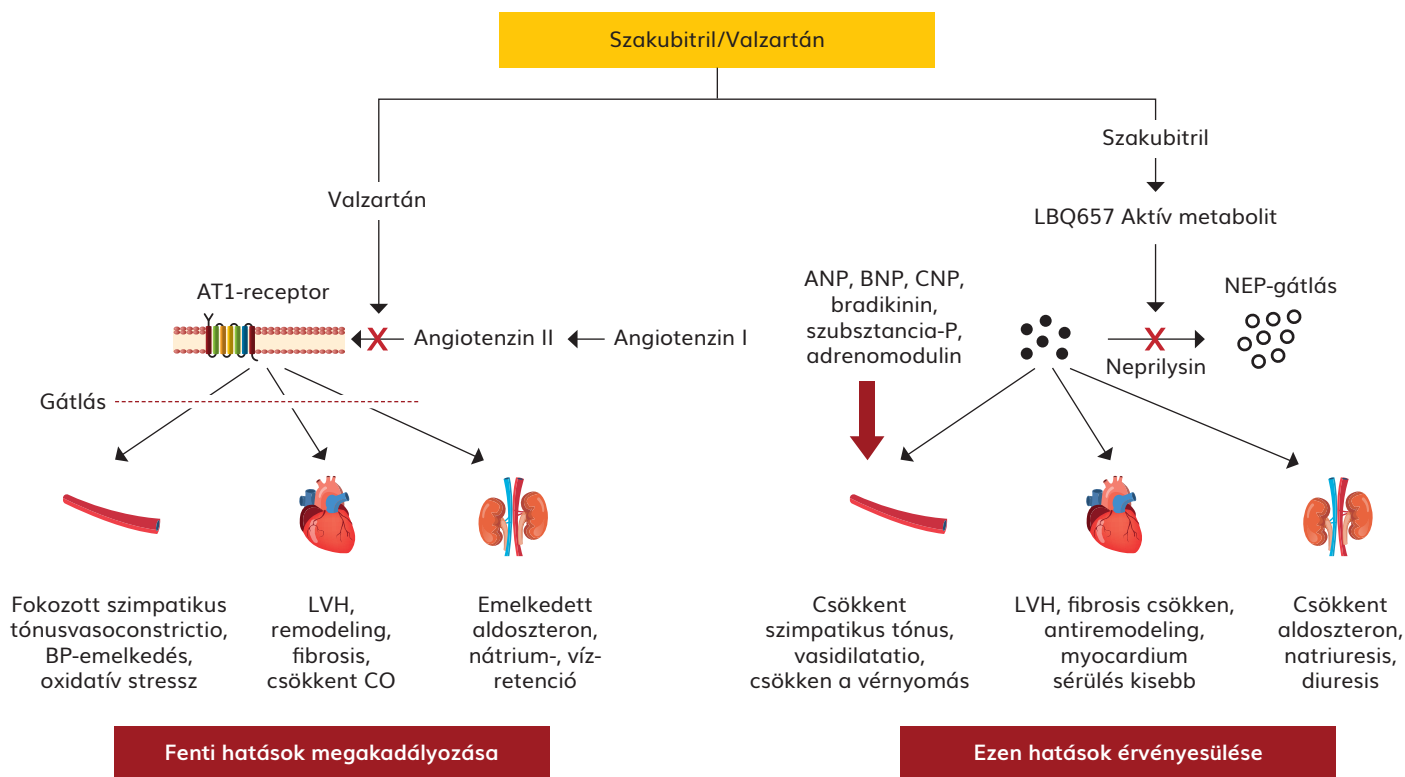
A két molekulakomponens 1:1 arányban van az új orális készítményben. A szakubitrilát felezési ideje 11,5 óra, a valzartáné 9,9 óra (12, 13). Az új gyógyszer a szakubitril/valzartán hatásmechanizmusát a 3. ábrán szemléltetjük.

A szakubitril/valzartán (továbbiakban ARNI – angiotenzinreceptor/neprilysin inhibitor) a fentiek alapján egy kettős hatású molekula, amelynek használata esetén érvényesül a NEP-gátlás (szakubitril) és az angiotenzin-II AT1-receptor-antagonista valzartán kedvező hatása. Ennek eredményeképpen jobban csökkenti a vérnyomást, mint a monoterápiában adott vérnyomáscsökkentők, a betegek jól tolerálják (11, 12). A kettős hatás vasodilatatót, megnövelt diuresist, natriuresist okoz és csökkenti a perifériás vascularis rezisztenciát, így nem meglepő, hogy

2. ábra. A neprilysingátlók (NEP) hatása az NP- és RAAS-rendszerre



3. ábra. A szakubitril/valzartán (hazai forgalomban: Entresto 49 mg/51 mg tablettá) kettős hatásmechanizmusa



csökkenti a vérnyomást és egyúttal javítja a szívelégtelenség (SZE) tüneteit is (8–12). Az FDA az Amerikai Egyesült Államokban engedélyezte a forgalmazását SZE kezelésére, és vizsgálják az antihipertenzív kezelés indikációját is. Az EMA (European Medicines Agency) ugyancsak engedélyezte az Entresto forgalmazását Európában az SZE kezelésére (EMA 649986/2015). Az SZE-ben történő alkalmazásáról lapunk másik közleményében részletesen írunk.

Klinikai vizsgálatok hipertóniában

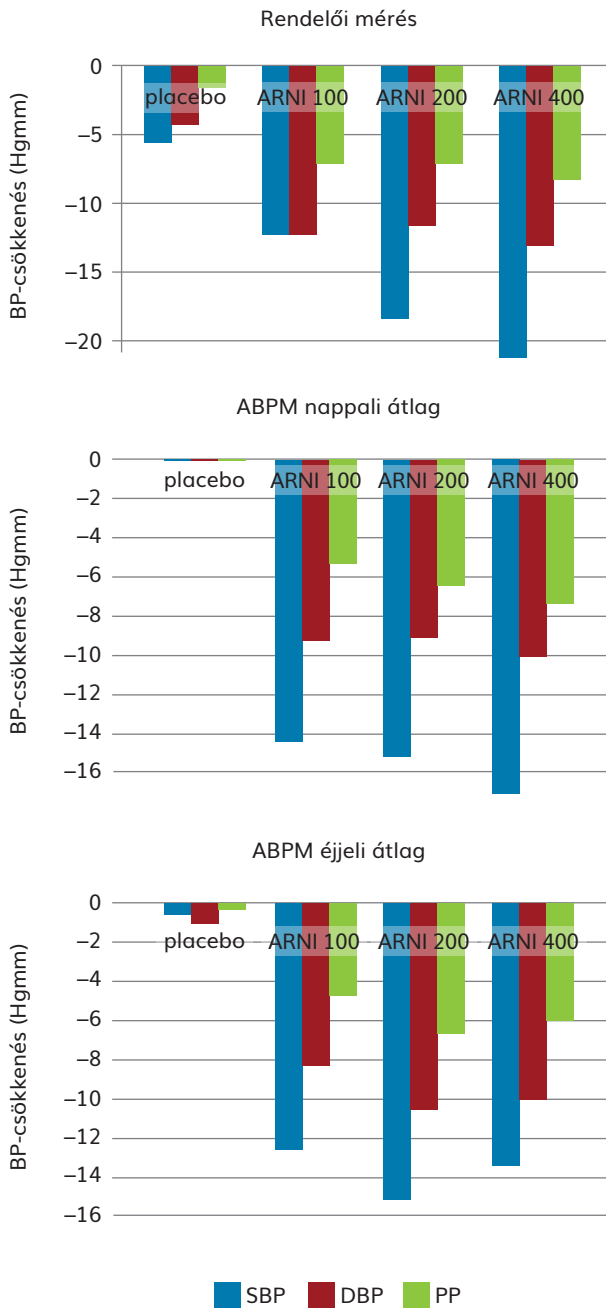
Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy az ARNI önmagában és más antihipertenzív szerekkel kombinálva szignifikánsan csökkenti az SBP-t és a DBP-t hipertóniás betegeknél (11–18). A vérnyomáscsökkentés mértéke szignifikánsan nagyobb, amikor más monoterápiában adott gyógyszerrel hasonlították össze.

Kario és munkatársai (13) randomizált, dupla vak vizsgálatban 389, nem komplikált hipertóniában igazolta különböző dózisokban az ARNI vérnyomáscsökkentő hatását placeboval szemben. A rendelői mérés mellett az ABPM naplali és éjjeli átlagvérnyomást is vizsgálta (4. ábra). Az ARNI – dózisfüggő – a placebokontrollhoz képest erősen szignifikáns mértékben ($P < 0,001$) csökkentette az SBP-t, a DBP-t és a pulzusnyomást (PP). Ugyanez a munkacsoport (14) egy nyolchetes vizsgálatnál súlyos hipertóniában (stádium II–III) is szignifikáns vérnyomáscsökkentést ($P < 0,001$) ért el, és a betegek 40%-a elérte a 140/90 Hgmm-es célértéket. Igazolták, hogy az önmagában adott ARB-szereknél (olmezartán, valzartán) hatásosabb

volt az ARNI vérnyomáscsökkentő hatása (17, 18). Külön említjük a PARAMETER vizsgálatot (18), amely több szempontból is tanulságos. A kettős vak, randomizált, kontrollált vizsgálatban a 65 év feletti szisztolés hypertóniás betegeket (PP > 60 Hgmm) két csoportra osztották: az egyik ágban ARNI-t (200–400 mg/nap), a másik ágban olmezartánt (20–40 mg/nap) kaptak. A brachialis, centrális BP-t, a PP-t és az artériás stiffneszt (PWV-vel) 12 hetes megfigyelés után – amennyiben nem érték el a betegek a célvérnyomást (< 140 Hgmm) – amlodipint (2,5–5 mg/nap) és thiazidot (6,25–25 mg/nap) kaptak. Az értékelés a 12. és 52. héten történt. A 12. heti értékelésnél a centrális aorta-SBP-csökkenés 3,7 Hgmm-rel ($P < 0,01$), a centrális pulzusnyomás-csökkenés 2,4 Hgmm-rel ($P < 0,01$) volt nagyobb az ARNI-csoportban. Az átlagos 24 órás ABPM SBP 4,1 Hgmm-rel volt alacsonyabb az ARNI-ágon ($P < 0,001$). Az éjjeli periódusban a különbség nagyobb volt. Az 52. héten a vérnyomás-paraméterek a két csoportban egyformák voltak, de az ARNI-ágon csak 32%-ban kellett kiegészítő terápiát (amlodipin/thiazid) adni szemben az olmezartán-ágon (42%). Chrysant 2018-ban összegyűjtötte az eddigi klinikai tapasztalatokat az ARNI antihipertenzív hatásáról (6) (2. táblázat). Az ARNI biztonságosan adható, mellékhatások tekintetében egyező az előfordulás az ARB-szerekkel, igen alacsony, angiooedema nem fordult elő (6, 9, 18).

Az eddigi vizsgálatok alapján még szükség volt megfelelő információkra az idős hipertóniás betegek (izolált szisztolés hypertonia – ISH) esetében, mert már a szívelégtelenség kezelése közben is felmerült, hogy az agyi neprilysin tartós gátlása

4. ábra. A különböző dózisú ARNI hatása a rendelőben mért vérnyomásra és az ABPM nappali és éjszakai értékeire. Kario (13) adatai nyomán. PP = pulzusnyomás



enyhe kognitív diszfunkciót okozhat ezen betegek körében (19). Ennek tisztázása érdekében 2019-ben egy metaanalízist tettek közzé, amelyben összegyűjtötték az erre vonatkozó összes eddigi klinikai tapasztalatokat (20). Elemezték az 55 év feletti hipertóniás betegeknél az ARNI antihipertenzív hatását és megbízhatóságát. Végül csak öt randomizált, kontrollós, kettős vak vizsgálatot vettek figyelembe. Az elemzés során az ARNI (100–400 mg között) hatását három olmezartán- (20–40 mg között) és két valzartán- (320 mg) vizsgálat adataival hasonlították össze (16, 18, 21–23). Az átlagos követési idő 95±82 nap (me-

dán 70 nap) volt. Elsődleges végpont az átlagos SBP- és DBP-csökkenés (ülő helyzetben), illetve az ambuláns átlagos SBP- és DBP-csökkenés volt. Értékelést a 12. és 52. héten végeztek. Az értékelt vizsgálatok alapadatait a 3. táblázatban mutatjuk be.

A 12. hét végén végzett első elemzés során mind az öt vizsgálatban egyértelműen és együttesen az ARNI-ágban szignifikánsan erősebb volt az antihipertenzív hatás szemben az ARB-szerekkel. Az ülő helyzetben mért, valamint az ABPM 24 órás SBP- és DBP-értékek csökkenését a két ágban, illetve különbséget az 5. ábrán mutatjuk be.

2. táblázat. A legfontosabb klinikai tanulmányok az ARNI vérnyomáscsökkentő hatásáról. Chrysent adatai alapján (6)

Szerző	Gyógyszer	Dózis	iSBP* (Hgmm)	BP-esés	iDBP* (Hgmm)	BP-esés
Ruilope (11)	ARNI	100 mg	155	-3,2	100	4,7
	ARNI	200 mg	169	-11	100	-6,1
	ARNI	400 mg	172	-12,5	100	-6,9
Kario (13)	ARNI	100 mg	156	-11,5	100	-4,7
	ARNI	200 mg	156	-11	100	-6,5
	ARNI	400 mg	154	-12,5	100	-7,8
Kario (14)	ARNI	200 mg	173	-23,1	112	-14
	ARNI	400 mg	173	-35,3	112	-22,1
Ito (15)	ARNI	100 mg	152	-13,4	87	-5,2
	ARNI	200 mg	152	-19,4	87	-7,8
	ARNI	400 mg	152	-20,7	87	-8,4
Wang (16)	amlodipin	5 mg	140	-8	86	-0,3
	amlodipin +ARNI	5/200 mg	138	-13,9	86	-0,8
Wang (17)	valzartán	320	148	-5,8	90	-4,2
	ARNI	400	147	-13,3	90	-6,2
Williams (18)	olmezartán	40 mg	159	-9,9	90	-4,9
	ARNI	400 mg	158	-13,7	87	-5,9

*i: induló alapérték

Az SBP-csökkenés nagyobb méretű volt, mint a DBP esése a kiinduló értékhez viszonyítva. Ennek megfelelően a különbségek is nagyobbak voltak. Az 52 hetes vizsgálat során a szisztolés vérnyomásesés még kifejezettebb volt. Az ABPM-vizsgálatokban a 24 órás szisztolés-diasztolés vérnyomás csökkenése hasonló méretű volt, az éjszakai értékek nagyobb mértékben estek (20).

Fontos tanulmány a UK HARP-III trial (United Kingdom Heart and Renal Protection-III) (24, 25), amely randomizált, kettős vak vizsgálat a szakubitril/valzartán vesefunkcióra gyakorolt hatását vizsgálta krónikus vesebetegségben (414 beteg, eGFR 20–60 ml/min/1,73 m² között) szemben

3. táblázat. Az időskori ISH-vizsgálatok alapadatai

Adatok	Williams (18)	Supasyndh (22)	Schmieder (23)	Wang (16)	Izzo (21)
Forma	RCT-KV	RCT-KV	RCT-KV	RCT-KV	RCT-KV
Gyógyszer	ARNI/olmezartán	ARNI/olmezartán	ARNI/ARNI +amlodipin olmezartán	ARNI/valzartán	ARNI/valzartán
Betegszám	454	588	114	72	285
Életkor (év)	68,2	70,5	60,5	55,7	61
Alap-SBP (átlag), Hgmm	160,4	159,5	160,3	158,5	>140
Alap-DBP (átlag), Hgmm	85,8	85,5	86,7	85,2	<90

az irbezartánnal. A 12 hónapos kezelés után a szakubitril/valzartán hasonló hatást gyakorolt a vesefunkcióra (eGFR és albuminuria), mint az irbezartán, azonban az SBP- és DBP-értékekre gyakorolt csökkentő effektusa szignifikánsan nagyobb volt. Ezen túlmenően az N-terminal pro-B-type natriuretic peptid szint (ng/l) szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent. Ez azt jelenti, hogy nagy kockázatú krónikus vesebetegségben sikeresen adható az ARNI.

Összefoglalás

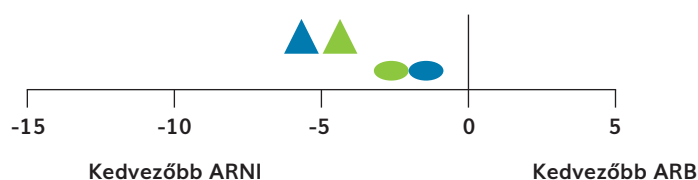
Összegezve állíthatjuk, hogy az ARNI önmagában és kombináltan amlodipinnel vagy thiaziddal megbízhatóan és tartósan csökkenti az SBP-t és DBP-t. Időskori szisztolés hipertóniában is hatásos. ACE-inhibitorral együtt adni nem szabad. Nagy cardiovascularis kockázatú krónikus vesebetegségben is sikeresen befolyásolja az emelkedett vérnyomást. Az eddigi klinikai tapasztalatok alapján jogos remény van, hogy a közeljövőben besorolják az alkalmazható antihipertenzív szerek közé.

Irodalom

1. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol 2007;50:2357-68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.021>
2. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. Handb Exp Pharmacol 2009;191:341-66. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5_15
3. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. Int J Cardiol 2014;176:630-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.032>
4. Forssmann W, Meyer M, Forssmann K. The renal urodilatin system: clinical implications. Cardiovasc Res 2001;51(3):450-62. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00331-5](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00331-5)
5. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. European Heart Journal 2013;34:886-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs262>
6. Uijl E, Roksnor LC, Hoorn EJ, Danser AH. From ARB to ARNI in cardiovascular control. Curr Hypertens Rep 2016;18(12):86. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0694-x>
7. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. 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 2008;52:266-72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.050>

5. ábra. Az öt időskori, izolált szisztolés hipertóniás betegekben végzett összehasonlító vizsgálat antihipertenzív hatása az adatok összesítése alapján (20)

	HT-kezelés ARNI		HT-kezelés olmazertán vagy alzertán	Átlagos különbség	Különbség súlya
SBP-csökkenés (Hgmm)	-19,53	▲	-14,22	-5,41	100%
DBP-csökkenés (Hgmm)	-8,33	●	-7,07	-1,22	100%
ABPM 24 h SBP-csökkenés (Hgmm)	-13,34	▲	-8,91	-4,58	100%
ABPM 24 h DBP-csökkenés (Hgmm)	-7,25	●	-5,22	-2,17	100%



8. *Langenickel TH, Dole WP.* Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today* 2012;9:e131-9. <https://doi.org/10.1016/j.ddstr.2013.11.002>
9. *Bavishi C, Messerli FH, Kadosh B, Ruilope LM, Kario K.* Role of neprilysin inhibitor combinations in hypertension: insights from hypertension and heart failure trials. *European Heart Journal* 2015;36:1967-73. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv142>
10. *Unger T, Li J.* The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* 2004;5(Suppl1):S7-S10.
11. *Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, et al.* Blood pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010;375:1255-66.
12. *Andersen MB, Simonsen U, Wehland M, et al.* LCZ696 (valsartan/sacubitril) – A possible new treatment for hypertension and heart failure. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2016;118:14-22. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12453>
13. *Kario K, Sun N, Chiang FT, et al.* Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension* 2014;63:698-705. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002>
14. *Kario K, Tamaki Y, Okino N, et al.* LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor-neprilysin inhibitor: the first clinical experience in patients with severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18:308-14. <https://doi.org/10.1111/jch.12667>
15. *Ito S, Satoh M, Tamaki Y, et al.* Safety and efficacy of LCZ696, first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction. *Hypertens Res* 2015;38:269-75. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.1>
16. *Wang TD, Tan RS, Lee HY, et al.* Effects of sacubitril/valsartan (LCZ696) on natriuresis, diuresis, blood pressure, and NT-ProBNP in salt-sensitive hypertension. *Hypertension*. 2017;69:411-20. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08484>
17. *Wang JG, Yukisada K, Sibuto A, et al.* Efficacy and safety of a sacubitril/valsartan (LCZ696) add-on to amlodipine in Asian patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy. *J Hypertens* 2017;35:877-85. <https://doi.org/10.3233/JIFS-171591>
18. *Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al.* Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension. The PARAMETER study. *Hypertension* 2017;69:411-20. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556>
19. *Todd PA, Heel RC.* Enalapril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1986;31(3):198-248. <https://doi.org/10.2165/00003495-198631030-00002>
20. *De Vecchis R, Soreca S, Ariano C.* Anti-hypertensive effect of sacubitril/valsartan: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiology Research* 2019;10:24-33. <https://doi.org/10.14740/cr813>
21. *Izzo JL, Zappe DH, Jia Y, Hafeez K, Zhang J.* Efficacy and safety of crystalline valsartan/sacubitril (LCZ696) compared with placebo and combinations of free valsartan and sacubitril in patients with systolic hypertension: the RATIO study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017;69(6):374-81. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000485>
22. *Supasindh O, Wang J, Hafeez K, Zhang Y, Zhang J, Rakugi H.* Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with olmesartan in elderly Asian patients (>=65 years) with systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2017;30(12):1163-9. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx111>
23. *Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, Delles C, Ott C, Keicher C, Hrabak-Paar M, et al.* The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study. *Eur Heart J* 2017;38(44):3308-17. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx525>
24. *UK HARP-III Collaborative Group.* Randomized multicentre pilot study of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease: United Kingdom Heart and Renal Protection (HARP)-III-rationale, trial design and baseline data. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(12):2043-51. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw321> PMID: 27646835; PMCID: PMC5837485
25. *Haynes R, Judge PK, Staplin N, et al.* Effects of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease. A randomized double-blind trial. *Circulation* 2018;138:1505-14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034818>

REFERÁTUM

A rezerpin jelentősen csökkenti a refrakter hypertóniában szenvedő betegek vérnyomását: egy koncepciót bizonyító tanulmány eredményei

Siddiqui M, Bhatt H, Judd EK, Oparil S, Calhoun DA. Reserpine substantially lowers blood pressure in patients with refractory hypertension: A proof of concept study. *Am J Hypertens.* Előzetes elektronikus közlés: 2020.03.17. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa042>.

A refrakter hypertónia (RfHTN) az antihypertensív kezelés elégtelenségének a megnyilvánulása, amit a nem felügyelt automata rendelői vérnyomás $\geq 130/80$ Hgmm-es értéke és az ambuláns vérnyomás-monitorozáskor az ébrenlét idején mért $\geq 130/80$ Hgmm-es vérnyomás jellemző ≥ 5 vérnyomáscsökkenő gyógyszer ellenére, beleértve a tiazid típusú diuretikumot és a mineralokortikoidreceptor-antagonistát is. A korábbi tanulmányok eredményei arra utalnak, hogy az RfHTN-ben jelentős szerepe lehet a megnövekedett szimpatikus idegrendszeri aktivitásnak. A tanulmányban azt vizsgálták, vajon a rezerpin – egy hatékony sympatholyticus gyógyszer – csökkenti-e az RfHTN-ben szenvedő betegek vérnyomását. RfHTN gyanúja miatt vizsgált egymás utáni 45 páciens közül 21-nél lehetett azt bizonyítani, hogy teljes mértékben betartja a vérnyomáscsökkentő kezelés előírásait. Hét személy járult hozzá, hogy részt vegyen a klinikai vizsgálatban, akik közül hat egyén fejezte be a vizsgálatot. Más típusú sympatholyticus hatású gyógyszert, például klonidint vagy guanfacint fokozatosan leépítettek, majd elhagytak, mielőtt elkezdték a rezerpin adását. Nyílt elrendezésben naponta 0,1 mg rezerpint adtak négy héten

keresztül. Minden vizsgálati személynél AOBP-t és 24 órás vérnyomás-monitorozást végeztek az alapvizsgálatkor és a négyhetes kezelés után. A rezerpin az AOBP átlagos szisztolés értékét $29,3 \pm 22,2$, az átlagos diasztolés értékét $22,0 \pm 15,8$ Hgmm-rel csökkentette. A 24 órás átlagos szisztolés vérnyomás $21,8 \pm 13,4$ Hgmm-rel, a 24 órás átlagos diasztolés vérnyomás $15,3 \pm 9,6$ Hgmm-rel csökkent. Az ambuláns vérnyomás-monitorozáskor az átlagos ébrenlégi szisztolés vérnyomás csökkenése $23,8 \pm 11,8$ Hgmm, a diasztolés vérnyomásé $17,8 \pm 9,2$ Hgmm volt. A 24 órás vérnyomás-monitorozás idején az alvás alatt az átlagos szisztolés vérnyomás $21,5 \pm 11,4$, az átlagos diasztolés vérnyomás $1,7 \pm 6,4$ Hgmm-rel mérséklődött. A vizsgálat eredményei alapján a rezerpin egy hatásos sympatholyticus gyógyszer, csökkenti azoknak a pácienseknek a vérnyomását, akiknél az addigi maximális antihypertensív gyógyszeres kezelés ellenére a vérnyomás magas maradt, ami alátámasztja azt a feltételezést, hogy a fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitás fontos szerepet játszhat az RfHTN kialakulásában.

dr. Vályi Péter

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Ritmuszavarok hipertóniában

ZÁMOLYI Károly

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, IV. Belgyógyászati-Kardiológiai Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – A hipertónia a cardiovascularis betegségek – szívelégtelenség, coronariabetegség, stroke és krónikus veseelégtelenség – fő és leggyakoribb rizikófaktora. A hipertóniás szívbetegség egyik klinikai manifesztációja a különböző ritmuszavarok megjelenése, amely a myocardium strukturális és funkcionális patofiziológiai változásával magyarázható. Hipertóniában a leggyakoribb ritmuszavar a pitvarfibrilláció, de más supraventricularis és kamrai arrhythmikák is előfordulnak főleg balkamra-hypertrophia vagy szívelégtelenség esetén.

Kulcsszavak: hipertónia, arrhythmia, pitvarfibrilláció, balkamra-hypertrophia

Arrhythmias in hypertension
Zámolyi K.

Summary – Hypertension has been recognized as the principal and most common risk factor and underlies many cardiovascular (CV) conditions, including heart failure, coronary artery disease, stroke, and chronic renal failure. Different cardiac arrhythmias have been recognized as clinical manifestations of hypertensive heart disease, related to structural and functional pathophysiological changes of the myocardium, which may predispose to arrhythmias, most commonly atrial fibrillation. Both supraventricular arrhythmias and ventricular arrhythmias may occur in the hypertensive patients, especially when associated with left ventricular hypertrophy or heart failure.

Keywords: hypertension, arrhythmias, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy

Levelezési cím:

Dr. Zámolyi Károly
1162 Budapest, Bekecs u. 5.
E-mail: zamolyika1@t-online.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.24.024>

Hypertonia és Nephrologia
2020;24(6):261-7.

Patomechanizmus

Hypertóniában az aritmogenezis patofiziológiájában több tényező játszik szerepet: hemodinamikai változások, neuroendokrin faktorok, pitvari és strukturális remodeling (például myocardialis fibrosis), megnyúlt QT-intervallum, a balkamra-hypertrophia proarrhythmogen elektrofiziológiai fenotípusa (1. ábra) (1, 2).

Balkamra-hypertrophiában a ritmuszavar patomechanizmusának három fő eleme van (2. ábra):

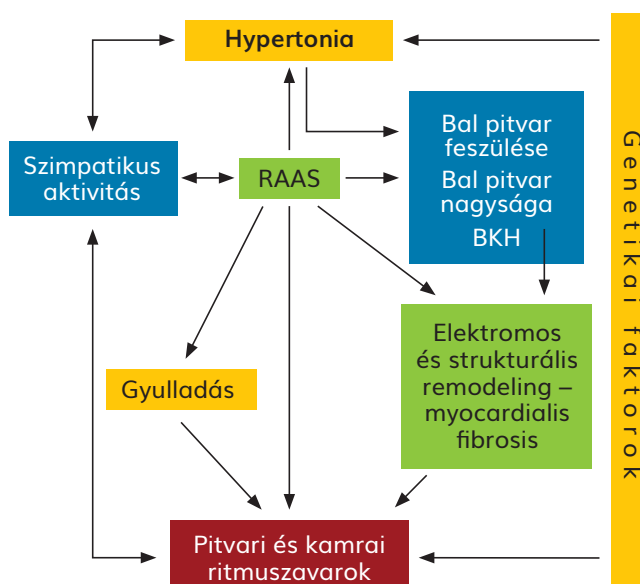
1. Akciós potenciál időtartamának növekedése.
2. Intracelluláris kalciumion-növekedés.
3. Ingerületvezetési késés vagy blokk.

Ad 1. A ritmuszavarok patomechanizmusában balkamra-hypertrophia esetén az akciós potenciál időtartamának a megnövekedése az egyik fontos tényező (3).

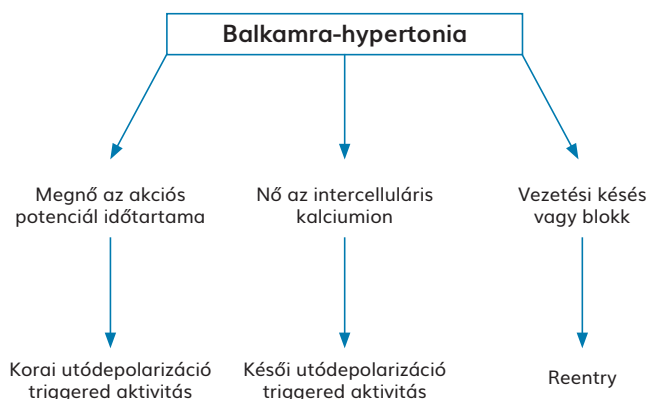
Ennek okai a következők:

1. a befelé irányuló kalcium- és nátriumion növekedése;
2. a kifelé irányuló káliumáram csökkenése;
3. változás a nátriumion/kalciumion cserében;
4. a befelé irányuló áramok késői inaktívációja vagy a kifelé irányuló áramok késői aktivációja.

1. ábra. A ritmuszavarok patomechanizmusa hipertóniában



2. ábra. Balkamra-hypertrophia és a ritmuszavar patomechanizmusa



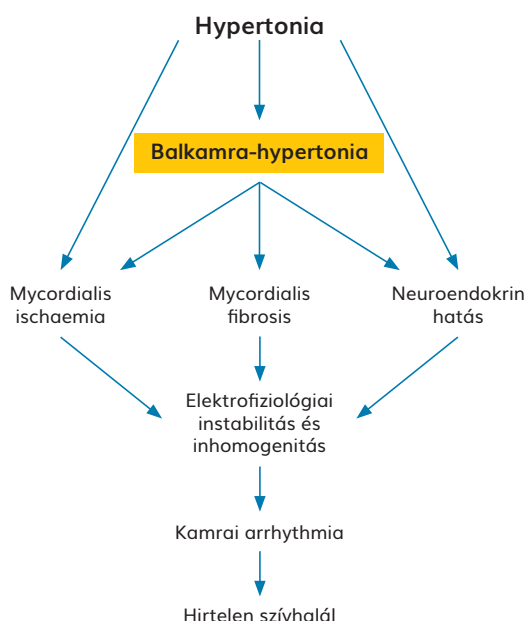
Az akciós potenciál időtartamának növekedése korai utódepolarizációt, triggered aktivitást, triggered aktivitású ritmuszavarokat okozhat.

Ad 2. A szívizomsejtbe történő fokozott kalciumion-beáramlás korai és késői utódepolarizációt okoz, aminek szintén triggered aktivitás a következménye.

Ad 3. A hypertrophizált szív strukturális változása különböző arrhythmiamechanizmusokat generálhat. Fibrosisban az ingerületvezetés késik vagy blokkolódik, ami reentryt eredményez. A gap junctiók csökkenése miatt a sejt-sejt összeköttetés facilitálódik, ami kóros impulzuspropagációhoz és reentry mechanizmusú ritmuszavarhoz vezethet (4).

Kamrai arrhythmiák patomechanizmusában a myocardialis ischaemia, fibrosis és a neuroendokrin hatások – főleg a fokozott szimpatikus és RAAS-aktiváció – elektrofiziológiai instabilitáshoz és inhomogenitáshoz vezetnek (3. ábra) (1).

3. ábra. Balkamra-hypertrophia három mechanizmuson keresztül vezet kamrai arrhythmiákhoz



Balkamra-hypertrophiában csökken a kapillárisűrűség, az izomtömeg növekedésével párhuzamosan csökken a coronariaarteriolák vasodilatator kapacitása, a coronariarezisztencia megnő (5–7). Az erek intramyocardialis kompressziója szintén megnő. A bal kamra diasztolés nyomásának a növekedésével a coronariaáramlás csökken, az autoreguláció gátlóttá válik (8).

Hypertoniás szívbetegségben obstruktív coronaria-betegség nélkül is lehet ischaemia. Emellett hypertonia endothelsérülés révén atheroscleroticus coronariabetegséget is okozhat.

Hypertoniában a falfeszülés önmagában arrhythmiára hajlamosító tényező (9). Az első fázisban, amikor még nincs hypertrophia, több az arrhythmia, mint a balkamra-hypertrophia megjelenésekor, mert akkor a falfeszülés csökken. A patológias hypertrophia fázisában újra több ritmuszavar jelentkezik, ami a szívelégtelenségre is jellemző. A vérnyomás-fluktuáció során a bal kamra terhelése hirtelen változik, ami hatással van a feszítés aktivált ioncsatornára, az intracelluláris ionáramok változnak, ami növekedett automációt eredményez.

Ritmuszavarok

Sinustachycardia a hypertoniás betegek 30-40%-ában fordul elő, ami a coronariabetegség és szívelégtelenség szempontjából inkább rizikómarker, mint rizikófaktor (10).

Supraventricularis és kamrai ectopiás ütések és non-sustained kamrai tachycardia gyakran fordulnak elő hypertoniás betegeken balkamra-hypertrophia esetén (11). Gyakori pitvari ES-ek esetén a pitvarfibrilláció kialakulásának a rizikója nagyobb.

Egy friss metaanalízis szerint – amiben 10 vizsgálat 27 141 betege vett részt – supraventricularis tachycardia (főleg pitvari tachycardia, pitvarfibrilláció és flutter) incidenciája balkamra-hypertrophia esetén 11,1% volt a hypertrophia nélküli betegek 1,1%-ával szemben ($P < 0,001$) (12).

Különböző ingerületvezetési zavarok (inter- és intraatrialis vezetési késés, balszár-blokk, fragmentált QRS, sinuscsomó-betegség, atrioventricularis [AV] blokkok) gyakran fordulnak elő és a cardiovascularis mortalitás, hirtelen halál, szívelégtelenség növekedett rizikóját képezik (13).

Az éjszakai bradyarrhythmiák az obstruktív alvási apnoéval is kapcsolatban vannak.

Pitvarfibrilláció

Pitvarfibrilláció a leggyakoribb arrhythmia hypertoniás betegeken. A rossz vérnyomáskontroll a diasztolés diszfunkció, a balpitvar-terhelés és remodeling révén rontja az ilyen betegek prognózisát. Az epidemiológiai vizsgálatokban a pitvarfibrilláló betegek >70%-ában hypertonia van jelen, a randomizált pitvarfibrilláció-vizsgálatokban ez az arány 49-90%. A hypertonia a pitvarfibrillációnak vagy a progressziójának, a pitvarfibrillációval összefüggő stroke-nak, a néma lacunaris infarctusnak és mortalitásnak a független rizikófaktora. A relatív rizikó 1,45 minden 40 g/m^2 balkamra-hypertrophia indexnövekedése esetén.

Mivel a hypertonia és a pitvarfibrilláció szoros kapcsolata nagy klinikai jelentőséggel bír, ezért ezzel a ritmuszavarral foglalkozunk részletesebben.

A pitvarfibrilláció epidemiológiája

A pitvarfibrilláció jelentőségét az adja, hogy egy életminőséget rontó gyakori népbetegségről van szó, amely jelentős morbiditás- és mortalitásnövekedéssel jár. A Global Burden of Disease (GBD) projekt adatai szerint 2010-ben legalább 33,5 millió beteg szenvedett a világon pitvarfibrillációban, amely a föld népességének 0,5%-a. Európában és az Amerikai Egyesült Államokban a pitvarfibrilláció prevalenciája 1-3%, de ez a szám valójában magasabb a sok fel nem ismert ritmuszavar miatt. A betegek fele permanens pitvarfibrillációban szenved, a másik felén egyformán osztozik a paroxysmalis és perzisztens forma. A prevalenciája megjósolhatóan jelentősen nőni fog, az Amerikai Egyesült Államokban 2050-re több mint két és félszerezésével több lesz a betegek száma (14). 40 éves kor felett minden negyedik férfi vagy nő pitvarfibrillációban fog szenvedni. Arrhythmia miatt pitvarfibrilláció esetén van legtöbbször szükség kórházi felvételre. A mortalitás rizikóját kétszerezésére, a hospitalizáció rizikóját két-háromszorosára növeli. A legrettegettebb szövődménye a stroke, aminek a rizikója ötszörösére nő a pitvarfibrilláló betegeken a nem fibrillálókéhoz képest. Az ischaemiás stroke hátterében 15-20%-ban pitvarfibrilláció áll. A stroke rizikója a kor előrehaladtával nő, a Framingham vizsgálatban 80 év felett minden negyedik stroke oka pitvarfibrilláció. A pitvarfibrilláció okozta stroke sokkal súlyosabb, nagyobb az infarktus nagysága, gyakoribb a súlyos vérzéses transzformáció és magasabb a mortalitás. Fontos hangsúlyozni, hogy a stroke-rizikó tünetmentes pitvarfibrilláció esetén is perzisztál. A betegek 11%-ában legalább egy néma cerebrális infarctust találtak. A pitvarfibrilláció és a szívelégtelenség között is szoros korreláció áll fenn, NYHA IV. stádiumban a betegek felében pitvarfibrillációt észleltek. Ugyanakkor a pitvarfibrilláció – főleg magasabb kamrafrekvencia esetén – is tud úgynevezett tachycardiomyopathiát okozni.

Mi változott a pitvarfibrilláció megítélésében?

A legfontosabb, amit rendszerint nem vesznek figyelembe a kezelés során az, hogy a pitvarfibrilláció egy progresszív betegség (15). Paroxysmalis formával kezdődik, majd az idő előrehaladtával perzisztenssé válik, és később megy át permanens formába. A pitvarfibrilláció az első évben 10%-ban rekurál, majd a rekurrencia aránya 5%/év. Évtizedek alatt a betegek mindössze 2-3%-a marad a paroxysmalis formában, öt év elteltével a betegek 70%-a permanens pitvarfibrillációt mutat. A kanadai pitvarfibrillációs regiszter 755 betegének adatai alapján megállapították, hogy a paroxysmalis forma 10 éven belül >50%-ban progrediál perzisztens formává. Ennek legfontosabb faktorai a növekvő kor, mitralis regurgitatio, aortastenosis, balkamra-hypertrophia és a bal pitvar dilatációja (16).

A betegség lefolyása teljesen egyéni, nem random módon jelentkezik. A kezelés attól függ, hogy a beteg a ritmuszavar melyik stádiumában van. A korai paroxysmalis formában a vena pulmonalis ectopiás fókusz működése dominál, amely beindítja a pitvarfibrillációt. Ilyenkor nagy sikerrel választhatjuk a katéteres ablatiót, amelynek során a vena pulmonalisok izolációja történik. A progresszivitás következő szintje a perzisztens forma, aminek az ismételt megszüntetése cardioversióval történik. Az

idő előrehaladtával azonban a szubsztrátban – a pitvarban – anatómiai átalakulások történnek, amit szubsztrátremodellációnak hívunk. Ennek háromféle formája zajlik:

1. a pitvarfibrilláció saját maga okozta remodeláció,
2. a cardiovascularis betegség okozta remodeláció,
3. a beteg korának előrehaladásával normálisan is bekövetkezett szubsztrátváltozás.

Előrehaladott állapotban, vagyis évek óta jelentkező perzisztens, illetve permanens forma esetén a pitvarban olyan anatómiai elváltozások alakulnak ki (elsősorban fibrosis), amelyek csak kiterjesztett ablatiós módszerrel lényegesen kisebb sikerrel kezelhetők. Ilyenkor legtöbbször gyógyszerrel sem tudjuk tartósan a sinusrythmust fenntartani, ezért frekvenciakontrollt és antikoagulálást kell végeznünk.

A pitvarfibrilláció patomechanizmusa ma sem teljesen ismert, mostanában új elméletek is napvilágot láttak. Kugler és munkatársai kitűnő összefoglalójára hivatkozom (17).

A pitvarfibrilláció patofiziológiájában két fő mechanizmus együttesen játszik szerepet:

1. Megnövekedett automatia egy vagy több rapidan depolarizáló fókuszban.
2. Egy vagy több kört involváló reentry.

A pitvarfibrilláció fellépéséhez és fennmaradásához három tényezőre van szükség:

- trigger – ez legtöbbször egy vena pulmonalis ectopiás góc – a ritmuszavar indításában és fenntartásában játszik szerepet;
- szubsztrát – ami lehet egy pitvari hegesezés, myocarditis stb.;
- moduláló faktor – elektrolit- és központi idegrendszeri tonusváltozás.

Az izolált fókusz önálló működése és az önálló, fókusz nélküli, úgynevezett szubsztrátfibrilláció között több átmenet lehetséges.

A rapidan kisülő pitvari fókusz – amely leggyakrabban a superior vena pulmonalisban található – indítja el a pitvarfibrillációt. Ez a fókusz a jobb pitvarban, ritkán a vena cava superiorban és sinus coronariusban és a bal pitvar egyéb helyein is előfordulhat. A fókuszok ablatiója kuratív lehet.

A funkcionális reentry körök nagyságát a refrakteritás és az ingerületvezetési sebesség határozza meg. Ez utóbbi kettő szorzata a hullámhossz, amely a pitvari izomtömeg nagyságával a reentry körök számát határozza meg. Minimum hat reentry körnek kell lennie ahhoz, hogy a pitvarfibrilláció kialakuljon és fennmaradjon. Minél nagyobbak a pitvarok és minél kisebb a hullámhossz, annál több reentry kör jelentkezik és annál valószínűbb a pitvarfibrilláció tartós fennmaradása. A pitvarfibrillációnak tehát a rövid refrakteritás és a lassú vezetési sebesség kedvez. Emellett az ingerületvezetés inhomogenitása (fokozott anizotropia) és az inhomogén repolarizáció is szerepet játszik. Újabban a rotorelmélet is ismertté vált. A rotorok a funkcionális reentry specifikus formái, amelyeket úgynevezett rotorablatióval eliminálni lehet.

A pitvarfibrilláció egy progresszív elektrofiziológiai és anatómiai átalakulást, változást, úgynevezett remodelinget eredményez a pitvarokban. Ennek a remodeling folyamatnak a lényege az, hogy a pitvarfibrilláció fennállási idejével arányosan a pitvar refrakter periódusa csökken a pitvarfibrilláció átlagos ciklushosszával együtt. Állatkísérletekben azt találták, hogy ez a rövidülés hat napig tartott és 120 ms volt az a kritikus fibrillációs intervallum, amelynél

a pitvarfibrilláció fennmaradásának ideje exponenciálisan megnőtt. Ezzel párhuzamosan a pitvari elektrogramok morfológiája is megváltozik, a nagy amplitúdójú, jól elkülönülő jelekből kis amplitúdójú fragmentált elektrogramok keletkeznek. A refrakter periódus első napokban történő csökkenése a klinikai gyakorlat számára azt jelenti, hogy törekedni kell a sinusrhythmus minél korábban – 24-48 óra – történő helyreállítására. Az idő múlásával egyre kisebb a valószínűsége a pitvarfibrilláció spontán megszűnésének, és a régóta fennálló pitvarfibrilláció kardioverziója is nehezebben vihető végbe. A refrakter periódus rövidülésének több feltételezett oka van:

1. Az autonóm idegrendszer aktivitásának a változása – fokozott vagustónus profibrillációs hatása.
2. Fokozott pitvari nyomás okozta falfeszülés.
3. Pitvari ischaemia rövidíti az akciós potenciál időtartamát.
4. Fokozott natriureticus peptid képződik.
5. Káliumcsatornák változása, a pitvari sejtek szapora depolarizációja miatt.

Az elektromos remodeling másik fontos eleme a pitvari refrakteritás fordított frekvenciaadaptációja. Normálisan a frekvencia növekedésével a refrakter periódus rövidül és fordítva. Pitvarfibrilláció esetén a sinusrhythmus helyreállásakor az alacsonyabb frekvencián a várt refrakteritásnövekedés, illetve normalizálódás csak lassan, körülbelül egy hét múlva következik be.

Az anatómiai remodeling lényege az, hogy a pitvarfibrilláció a pitvarok kitágulását eredményezi, amihez fibroticus elváltozások társulnak, amelyek mértéke meghatározhatja az ablatio sikerességét. Újabban az atrioopathia kifejezést is használják, amely a thrombogenesis szempontjából is fontos patológiai tényező. A folyamatban a RAAS-aktivitásnak, a gyulladáshoz kapcsolódó citokineknek és az oxidatív stressznek is nagy jelentősége van.

Az elektromos és anatómiai remodeling időbeli lefolyásának ismerete azért fontos, mert a folyamat befejeződése után a sinusrhythmus helyreállítására kicsi az esély, illetve nincs szükség. Ez az idő általában egy év.

Az AV-csomónak fontos szerepe van pitvarfibrillációban a kamrafrekvencia csökkentésében. Ezt a következő mechanizmusokkal végzi:

1. Az AV csomóban szignifikánsan kevesebb az ingerelhető sejtek száma, mint a környező pitvari myocardiumban. A refrakter periódus az AV csomóban relatíve hosszabb.
2. Az AV csomó dekrementális vezetést mutat, ami azt jelenti, hogy az akciós potenciál amplitúdója és a meredeksége sejtről sejtre progresszíven csökken. Fokozatosan csökken az a képesség, hogy az akciós potenciál a mellette lévő sejtben egy újabb akciós potenciált indukáljon.
3. Rejtett vezetés – a korai elektromos impulzus nem vezetődik át a csomón, de lassítja egy másik impulzus átvételét. A vezetési idő fordítottan arányos a megelőző impulzus kapcsolási idejével, a rövid pitvari ciklus hosszabb AV nodalis vezetési intervallumot eredményez és fordítva. Ez az oka annak, hogy ha a pitvari frekvencia relatíve lassú, akkor a kamrafrekvencia nő és fordítva.

Az AV csomó elektrofiziológiai tulajdonságait az autonóm idegrendszer befolyásolja, a vagus-, illetve szimpatikus tónustól függ az AV csomó vezetése.

Thromboembolia

Bár az ischaemiás stroke és szisztémás artériás occlusio oka pitvarfibrillációban a bal pitvarban képződött thrombusból származó embolia, a thromboembolia patogenezeise komplex (18). Thrombus elsősorban a bal pitvari fülcsében keletkezik, ahol az áramlás csökken. A korábbi ismereteink szerint körülbelül 48 óra kell a thrombus kialakulásához, de a TEE-vizsgálatok szerint rövidebb idő is elegendő. A stasis mellett az endotheldiszfunkció a másik fontos tényező a thrombus keletkezésében. A Willebrand-faktor szisztémás és pitvari szöveti szintje néhány betegen megemelkedik. Pitvarfibrillációban több biokémiai marker jelzi a szisztémás hypercoagulabilis állapotot (19). Mind a perzisztáló, mind a paroxysmalis pitvarfibrillációban megnő a fibrinogén és fibrin D-dimer-szintje, ami aktív intravascularis thrombogenesisre utal. Thrombocytaktivációra a magas tromboglobulin és a thrombocyt 4-es faktor utal. Olyan betegeken, akik mitralisballon-valvuloplasticán estek át, figyelték meg az úgynevezett regionális coagulopathiát, ami azt jelenti, hogy a bal pitvarban aktiválódott a koagulációs kaszkád, szemben a jobb pitvarral és vena femoralissal. A bal pitvarban megnő a fibrinopeptid A, trombin/antitrombin III komplex és a protrombin fragment F1.2 szintje. Mitralis regurgitatio esetén kisebb a bal pitvari fülcsében a stasis és nem olyan kifejezett a koagulációs aktivitás sem. Pitvarfibrillációban a spontán echokontraszt független prediktorai a következők: bal pitvar nagysága, a bal pitvari fülcsében az áramlási sebesség, a balkamra-diszfunkció, a fibrinogénszint, a hematokrit és az aorta atherosclerosis. A hypertonia és a stroke között erős összefüggés van pitvarfibrillációban, ami részben a bal pitvari fülcséből származó embóliából adódik.

A legnagyobb problémát a néma pitvarfibrilláció felismerése jelenti. A 2016-os európai ajánlás I/B indikációval javasolja a 65 év feletti betegek pulzustapintással történő opportunistaszűrését (20). Erre a betegeinket meg kell tanítani. A palpitatio okának a tisztázására egycsatornás EKG többféle módszerrel készíthető. Elterjedőben van például az Apple Watch óra alkalmazása, amely egy 600 személyen végzett vizsgálatban 98,3%-os pontossággal észlelte a pitvarfibrillációt. Hasonló mondható el a WIWE Mobil EKG-készülekről is.

Kezelés

Mivel a pitvarfibrilláció kezelése még nem megoldott, a terápia középpontjába nem az EKG-n észlelt ritmuszavart, hanem a beteget kell helyezni. Ez azt jelenti, hogy a beteg panaszai a döntőek. Létezik teljesen panaszmentes beteg, és sokan jelentős életminőség-romlással élnek meg a ritmuszavart. A kezelés célja az úgynevezett pitvarfibrillációs burden (terhelés) csökkentése, aminek három eleme van: a ritmuszavar-epizódok gyakorisága, időtartama és az alatta észlelt tünetek. Ha ezeket kedvezően tudjuk befolyásolni, akkor ez már sikert jelent. A legfontosabb a megfelelő kamrafrekvencia elérése és az antikoaguláció.

A pitvarfibrillációban szenvedő beteg kezelésének a megkezdésekor egy kezelési stratégiát kell felállítani. A beteg állapota, kora, a pitvarfibrilláció fennállási ideje, a rekurálás gyakorisága, az alapbetegség, a balkamra-funkció és az embólia rizikófaktorai alapján dönteni kell arról, hogy cardioversiót

végezzünk-e vagy a pitvarfibrilláció fenntartása mellett a kamrafrekvenciát normalizáljuk. A ritmuskontroll vagy a frekvenciakontroll előnyösebb-e, ezt több klinikai vizsgálat döntötte el. A legnagyobb közülük az AFFIRM vizsgálat volt, amely az ösztörtalitás vonatkozásában a két kezelési csoport között nem mutatott szignifikáns különbséget (21).

A többi négy vizsgálat (HOT CAFÉ, PIAF, RACE, STAF) is hasonló eredményre jutott, azzal a fontos megjegyzéssel, hogy a túlélés azok körében nőtt meg szignifikánsan, akik sinusrhythmusban voltak és antikoagulálásban részesültek. Ez a gyakorlat számára azt jelenti, hogy nem kell mindenáron a sinusrhythmus fenntartására, a ritmuskontrollra törekedni, a frekvenciakontroll is választható, azzal a megjegyzéssel, hogy a betegek terhelési kapacitása, életminősége természetesen sinusrhythmusban jobb. A két kezelési stratégia között a döntést egyénileg kell meghozni, a fő szempontot a beteg panasza kell, hogy jelentse.

Thromboembolia-profilaxis

A pitvarfibrilláció legsúlyosabb szövődménye a stroke. Mitralis stenosisban és műbillentyű esetén a magas thromboemboliarizikó régóta ismert. Azonban a nem valvularis pitvarfibrilláció esetén az ischaemiás stroke rizikója magas. A pitvarfibrilláció önmagában egy hypercoagulabilis állapot, ami független a pitvarfibrilláció etiológiájától és az alapbetegségtől. A pitvarfibrillációban szenvedő betegek rizikóstratifikációja a thromboembolia szempontjából alacsony, és magas rizikóra alapvetően meghatározza a thromboembolia profilaxisát. A CHA₂DS₂-VASC score-t vesszük alapul (1. táblázat).

1. táblázat. CHA₂DS₂-VASC score

Rizikófaktor	Score
Pangásos szívelégtelenség/balkamra-diszfunkció	1
Hypertonia	1
Kor ≥75 év	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thromboembolia	2
Vascularis betegség	1
Kor 65–74 év	1
Női nem	1
Maximális pontszám	9

0 score esetén nem kell antithromboticus kezelést alkalmazni, 1-es score esetén az antikoaguláns kezelés megfontolandó (IIa ajánlás). Férfi esetében 2, nő esetében 3-as score esetén I/A ajánlással antikoaguláns kezelést kell alkalmazni, még akkor is, ha a beteg sinusrhythmusban van (22).

Nagy, randomizált vizsgálat multivariációs analízise szerint a stroke rizikója független a pitvarfibrilláció paroxysmalis vagy perzisztáló jellegétől. 21 768 olyan beteg adatait elemezték, akiknek beültetett elektromos eszköze volt. A készülékek lekérdezésével fontos információt nyertek a pitvarfibrilláció időtartama és a stroke-rizikó közötti összefüggésről. >1%/év stroke-rizikó 2-es CHA₂DS₂-VASC score esetén >23,5 óra pitvarfibrilláció,

3-4-es score esetén >6 perc ritmuszavar-időtartam esetén jelentkezett. 5-nél magasabb score esetén ez a stroke-rizikó pitvarfibrilláció nélkül is felléphet (23).

Az ajánlás az új antikoagulánsokat (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) helyezi előtérbe, a K-vitamin-antagonisták alternatívaként szerepelnek. Az oralis antikoaguláns kezeléskor a vérzéses score-t (HAS-BLED) is figyelembe kell venni. Az aszpirin vagy az aszpirin + klopidoegrél kezelés stroke/thromboembolia megelőző hatékonysága nem éri el az antikoaguláns kezelés hatékonyságát, ezért a két kezelés egymással nem helyettesíthető. Ha a beteg vérzéses mellékhatások miatt nem tud antikoaguláns szert szedni, akkor csak aszpirint kapjon, mert az aszpirin + klopidoegrél okozta vérzéses rizikó egyezik az antikoagulánséval. 75 év felett a vérzéses komplikációkban a warfarin és az aszpirin között nincs különbség.

Orális antikoagulánsok

A hagyományos, évtizedek óta alkalmazott K-vitamin-antagonisták (acenokumarol, warfarin) limitáló tényezői jól ismertek. Emiatt új antikoagulánsok (NOAC vagy DOAC) kifejlesztésére került sor. Jelenleg mind a négy kapható Magyarországon (dabigatran, rivaroxaban, apixaban és edoxaban). Több előnnyel rendelkeznek a K-vitamin-antagonistákhoz képest: a csúcshatás pár óra múlva jelentkezik, körülbelül fél nap a felezési idejük és nem kell INR-kontroll. Warfarinnal történt nagy összehasonlító vizsgálatokban (RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF TIMI 48) stroke, szisztémás embolisatio vonatkozásában non-inferiornak bizonyultak kevesebb vérzéses – főleg intracranialis – szövődménnyel. Az antidotumok is rendelkezésünkre állnak (idarucizumab, andexanet-alfa). Fontos megjegyezni, hogy INR helyett a vesefunkció (GFR) ellenőrzése szükséges. A NOAC-ok alkalmazása szigorú protokoll szerint történik, közülük egyénre szabottan kell választanunk. Utalunk a nagyszámú összefoglaló közleményre és az alkalmazási előíratokra.

A K-vitamin-antagonisták helye ma az antikoaguláns kezelésben (24)

1. Compliance hiánya – időskor.
2. Veseelégtelenség – GFR 15 vagy 30 alatt.
3. Mechanikus műbillentyű.
4. Reumás mitralis stenosis.
5. Hypertrophiás cardiomyopathia.
6. Antifoszfolipid-szindróma.
7. Gyerek és fiatal felnőtt.
8. Balesetveszélyes munkahely – antidotum elérhetősége?
9. Terhesség (warfarin: <5 mg/nap).
10. Onkológiai kezelés (Riva esetleg lehet).
11. NOAC-ra intoleráns beteg.
12. Stabil INR – NOAC-ár.

Katéteres ablatio

A pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelésének korlátozott sikeressége miatt a technika fejlődésének eredményeként a katéteres ablatio előtérbe került (25). A katéteres ablatio

alapját a vena pulmonalis szájadékok körkörös izolációja jelenti (point-by-point és a single-shot technika). Gyógyszer nélkül az egyéves sikerarány 70% alatt marad, még ismételt beavatkozás esetén is. A beavatkozás rádiófrekvenciás módon vagy kriotechnikával végezhető. Elektroanatómiai térképezéssel a pitvarok több helyéről kiinduló triggeret is azonosítottak, amelyek fokális ablatióval eliminálhatók. Perzisztens pitvarfibrilláció esetén komplex frakcionális pitvari elektrogramok (CFAE) ablatióját végzik. A bal pitvarban a sikerarány növelése céljából ablatiós vonalakkal egészíthetik ki a beavatkozást. Gyakorlott elektrofiziológus kezében a beavatkozás minimális szövődémmel végezhető. A sikerarány egyik fő meghatározója a pitvari fibrosis mértéke, amit késői kontraszthalmozásos szív-MR-vizsgálattal meg lehet határozni. A CABANA (The Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) trial kérdésselvetése az volt, hogy az ablatio csökkenti-e a morbiditást és mortalitást a gyógyszeres ritmus- vagy frekvenciakontrollal összehasonlítva. A vizsgálatban 1100, 67 éves átlagéletkorú beteg vett részt, akiknek több mint a fele perzisztens vagy long-standing perzisztens pitvarfibrillációban szenvedett. Az ötéves utánkövetés során az intention-to-treat analízis a primer összetett végpontokban (halál, rokkantsággal járó stroke, súlyos vérzés, szívmegállás) nem mutatott különbséget a két csoport között. A szekunder végpont a halál vagy cardiovascularis hospitalizáció volt, amelyben az ablatio szignifikánsan jobbnak bizonyult. Ez vonatkozik a betegek életminőségére is (26).

A gyakorló klinikus számára a legfontosabb kérdés a kateéteres ablatio indikációja. Akkor jön szóba, amikor tünetes pitvarfibrillációról van szó és a beteg döntését is figyelembe vesszük. Panaszmentes betegnek ne ajánljuk fel ezt a kezelési lehetőséget, és több tényezőt figyelembe véve döntsünk. Paroxysmalis formában I/A indikáció akkor áll fenn, amikor az I. és III. osztályú antiarrhythmiaszerekre a beteg refrakter vagy intoleráns. IIa indikációval a beteggel egyetértésben gyógyszeres próbálkozás nélkül is lehet ablatiót végezni. Perzisztens formában az ablatio csak IIa indikációval ajánlott, long-standing rezisztens forma esetén pedig gyenge IIb indikáció áll fenn. Csökkent bal kamrai ejectió funkció esetén a tünetes beteg pitvarfibrillációs ablatiója IIb indikációval ajánlható a mortalitás és az ismételt hospitalizáció csökkentése érdekében (22). A CASTLE-AF vizsgálatban az ablatio-sikerarány szívelégtelen betegen 63%-os volt (27). Szívelégtelenségben a pitvarfibrilláció ablatiójának a sikerességét több tényező határozza meg, amiket feltétlenül figyelembe kell vennünk: nem régóta fennálló szívelégtelenség, új keletű pitvarfibrilláció magas kamrafrekvenciával, idiopathiás cardiomyopathia, EF >25%, <55 mm-es bal pitvar, 10% alatti fibrosismérték, 65 év alatti kor, komorbiditás hiánya, tapasztalt nagy volumenű centrum (28).

Pitvarfibrillációval társult krónikus szívelégtelenségben a pitvari systole és disztenziabilitás károsodott és érintett a neurohormonális moduláció is. A meglévő fibroticus pitvarban long-standing perzisztens pitvarfibrilláció miatt végzett ablatio pitvari myocyták vesztésével jár, aminek a helyére hegszövet lép. Ez tovább rontja a pitvari funkciókat és egy „stiff left atrial syndrome” alakul ki (29).

Összefoglalás

Hypertoniabetegségben a ritmuszavarok gyakran jelentkeznek, ezek közül a legnagyobb jelentősége a pitvarfibrillációnak van. A pitvarfibrilláció nagyon gyakori, multifaktoriális, különböző patomechanizmusú, progresszív betegség. A beteg kezelése során egyéni megfontolt döntésre van szükség, figyelembe véve a betegség stádiumát, a beteg panaszait és a kezelés várható előnyeit és hátrányait. Legfontosabb a frekvenciakontroll és az antikoagulálás a megfelelő vérnyomáskontroll mellett. Az alapbetegség kezelése, a rizikófaktorok befolyásolása, a testsúly csökkentése eredményesebb lehet a direkt antiarrhythmias kezelésnél. Az ablatio indikációját megfontolt döntéssel hozzuk meg, figyelembe véve az új fogalmat – pitvari cardiomyopathia – is.

Irodalom

1. Yiu KH, Tse HF. Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *J Hum Hypertens* 2008;22:380-8. <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.10>
2. Lip GYH, Coca A, Kahan T, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovascular Pharmacotherapy* 2017;3:235-50. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pxv019>
3. Savelieva I, Yap YG, Yi G, et al. Relation of ventricular repolarisation to cardiac cycle length in normal subjects, hypertrophic cardiomyopathy, and patients with myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1999;22:649-54. <https://doi.org/10.1002/clc.4960221011>
4. Tribulova N, Okruhlicova L, Novakova S, et al. Hypertension-related intermyocyte junction remodelling is associated with a higher incidence of low-K(+)-induced lethal arrhythmias in isolated rat heart. *Exp Physiol* 2002;87:195-205. <https://doi.org/10.1113/eph8702336>
5. Ohtsuka S, Kakiyama M, Watanabe H, et al. Alterations in left ventricular wall stress and coronary circulation in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1966;14:1349-55. <https://doi.org/10.1097/00004872-199611000-00014>
6. Burke AP, Farb A, Liang YH, et al. Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary artery morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 1966;94:3138-45. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.12.3138>
7. Erdogan D, Yildirim I, Ciftci O, et al. Effects on normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on coronary microvascular function. *Circulation* 2007;115:593-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650747>
8. Müller-Brunotte R, Kahan T, López B, et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). *J Hypertens* 2007;25:1958-66. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282170ada>
9. Matoltsy A. Hypertonia és balkamra-hypertrophia. *Hypertonia és Nephrologia* 2016;20(4):179-84.
10. Kolloch R, Legler UF, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandorapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008;29:1327-34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn123>
11. Novo S, Barbagallo M, Abrignani MG, et al. Increased prevalence of cardiac arrhythmias and transient episodes of myocardial ischemia in hypertensives with left ventricular hypertrophy but without clinical history of coronary heart disease. *Am J Hypertens* 1997;10:843-51. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(97\)00127-1](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(97)00127-1)
12. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol* 2014;114:1049-52. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.015>

13. Li Z, Dahlof B, Okin PM, et al. Left bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2008;26:1244-9. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282fcc23c>
14. Chugh SS, Havmoeller R, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
15. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>
16. Padfiels GJ, Steinberg C, et al. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm* 2017;14:801-7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.01.038>
17. Kugler Sz, Duray G, et al. Új felismerések a pitvarfibrilláció genézisében és fenntartásában: az egyéni szabott kezelés lehetőségei. *Orv Hetil* 2018;159(28):1135-45. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31087>
18. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988;19:937-41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.19.8.937>
19. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, et al. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 1990;21:47-51. <https://doi.org/10.1161/01.STR.21.1.47>
20. Kirchhof P, Benussi S, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
21. AFFIRM Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2002;347:1825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021328>
22. Calkins H, Chen LY, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2019;140:e125-51. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>
23. Kaplan RM, Koehler J, et al. Stroke Risk as a Function of atrial fibrillation duration and CHA2DS2-VASc score. *Circulation* 2019;140:1639-46. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.041303>
24. Wann LS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1330-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.010>
25. Calkins H, Hindricks G, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *J Arrhythm* 2017;33(5):369-409. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2017.08.001>
26. Packer DL, Mark DB, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321(13):1261-74. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0693>
27. Malhi N, Hawkins MN, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29(7):1049-58. <https://doi.org/10.1111/jce.13497>
28. Richter S, Di Biase L, et al. Atrial fibrillation ablation in heart failure. *Eur Heart J* 2019;40:663-72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy778>
29. Packer M. Effect of catheter ablation on pre-existing abnormalities of left atrial systolic, diastolic, and neurohormonal functions in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2019;40:1873-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz284>

REFERÁTUM

A kamrai septum bazális részének a hypertrophiája magasvérnyomás-betegségben

Loncaric F, Nunno L, Mimbbrero M, Marciniak M, Fernandes JF, Tirapu L, et al. Basal ventricular septal hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2020;125(9):1339-46. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.045>

Az interventricularis septum anterobazális részének a hypertrophiája (basal septal hypertrophy – BSH) gyakran látható magasvérnyomás-betegségben szenvedő személyekben és általában a fokozott utóterheléssel tartják kapcsolatosnak. Nem tisztázott, hogy a körülírt hypertrophia hogyan befolyásolja a bal kamra és a bal pitvar működését. A tanulmányban azt vizsgálták, vajon a BSH a magas vérnyomásnak a szív működésére gyakorolt jelentősebb hatásának a jele-e a hypertóniás szívbetegség korai szakában. Echokardiográfiát végeztek 163, jól beállított vérnyomású hypertóniás páciensnél és 22 egészséges személynél. A BSH definíciója a septum basalis és középső része vastagságának a $\geq 1,4$ aránya volt. Vizsgálták a bal kamra méreteit és tömegét. A bal kamra globális és regionális deformációját kétdimenziós (2D) speckle tracking echokardiográfiával vizsgálták, a bal kamra diasztolés funkcióját 2D és Doppler-módszerrel. A bal pitvar funkcióját a 2D és a háromdimenziós térfogatokból számított fázikus térfogatindexekkel jellemezték,

illetve speckle tracking echokardiográfiával vizsgálták. A vizsgált személyek 54%-a volt férfi, az átlagéletkor 57 (53–60) év volt. BSH-t láttak a magas vérnyomásos páciensek 20%-ánál ($n = 32$). Azoknál a személyeknél, akiknél BSH-t mutattak ki, csökkent volt a bal kamra regionális szisztolés deformációja, károsodott volt a bal kamra relaxációja és nagyobb arányban lehetett a nem eldönthető súlyosságú diasztolés funkciót látni, valamint a bal pitvar funkciókárosodását, amit rezervoárterhelés csökkenése és a bal pitvar funkcionális dinamikájának a megváltozása jellemezett. A tanulmány eredményei alapján azokban a betegekben, akiknél a bal kamra korai átépülése és lokalizált hypertrophiája mutatható ki, a jól beállított magas vérnyomás esetén is látható a bal kamra és a bal pitvar károsodása. A BSH kimutatása hasznos lehet, mert a hypertóniás szívbetegséggel összefüggő egészségkárosodásnak a korai jele.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Az angiotenzinreceptor-neprilysin inhibitor (ARNI) kezelés eredményessége a szívelégtelenség kezelésében. 2020 ARNI, VIDI, VICI...

VÁRALLYAY Zoltán

Karolina Kórház, Belgyógyászati Mátrix, Kardiopulmonológiai Egység, Hypertonia Decentrum, Mosonmagyaróvár

ÖSSZEFOGLALÁS – Az ARNI- (valsartán/szakubitritil) terápia egy új típusú hatás-tani csoport tagjaként számos klinikai evidenciával rendelkezik a szívelégtelenség szinte teljes spektrumában, különösen csökkent balkamra-funkció és társult hypertonia esetén. Bemutatjuk az ARNI-kezeléssel foglalkozó, legfontosabb és megfelelő evidenciával rendelkező alapvető tanulmányokat és a kezelés eredményességét szívelégtelenségben. A vizsgálatok kedvező eredményei alapján a szakmai irányelvekben egyre meghatározóbb ajánlásként jelenik meg indikációja. Alkalmazása a mindennapi klinikai gyakorlatban hatékony, biztonságos terápiás segítséget jelent az ismerten rossz prognózissal bíró szívelégtelen betegek számára. A szer már hazánkban is elérhetővé vált.

Kulcsszavak: ARNI, neprilysingátlás, szívelégtelenség kezelése

The efficiency of angiotensin receptor blocker/neprilysin inhibitor (ARNI) treatment in heart failure 2020 ARNI, VIDI, VICI...
Várallyay Z.

Summary – A new compound ARNi (valsartan/sacubitril) – as a member of a new pharmacotherapeutic group – has several clinical evidences almost in the whole spectrum of heart failure, especially in case of reduced left ventricular ejection fraction and hypertension. The most important and essential evidence based studies and the efficiency of the treatment with ARNi in heart failure have been demonstrated in this overview. Due to the favorable results of the studies the recommendations of ARNi indication are increasingly dominant in the clinical guidelines. The usage provides effective, safe therapeutic help for the poor life expectancy heart failure patients in the everyday clinical practice. The treatment is already available in Hungary.

Keywords: ARNI, neprilysin inhibition, heart failure treatment

Bevezető gondolatok

Amikor a szív elő- és utóterhelése (preload és afterload) megemelkedik, a pitvarok és a kamrák falfeszülése nő, előbb a natriureticus peptid (NP) prekursorai (pro-ANP, pro-BNP) áramlanak ki, majd megjelennek az aktív NP-k. Három NP-t ismerünk: pitvari A típus (ANP), agyi B típus (BNP) és a C típusú NP (CNP). A két fő peptid (ANP és BNP) a megnőtt telődési nyomás hatására natriuresist, diuresist és vasodilatációt eredményez. A BNP vagy az NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptid) hasznos a krónikus szívelégtelenség (SZE) prognózisa, illetve annak súlyossága megítélésében, sőt újabban a szűrések esetén is hasznosítják a rejtett bal kamrai diszfunkció vagy SZE felderítésében (1, 2). Az SZE progressziója során az NP kedvező hatása csökken (gyengülő hatás, rezisztencia az NP-vel szemben) (3). A neutrális endopeptidáz (NEP) inaktíválja a vasodilatator NP-ken túl a

bradikinint, a szubsztancia-P-t, másrészt a vasoconstrictor hatású angiotenzin-II-t és endothelin-I-et is. Fontos tudnunk, hogy a NEP az urodilatint (RNP) is inaktíválja. A NEP-effektus tehát kétirányú, és az aktuális hatás attól függ, hogy a NEP különféle szubsztátjainak milyen a dominanciája. A tiszta, aktuális fiziológiai NEP-hatás attól függ, milyen az egyensúly a peptidekre (ANP, BNP CNP) gyakorolt hatásban (2, 4–7). Ezen elméleti ismeretek alapján vetődött fel a NEP-hatás gátlása (NEPg), potenciális lehetőséget nyújtva a szívelégtelenség kezelésében. A NEP-gátlás okozta Ang-II-növekedést ACE-inhibitorral vagy angiotenzinreceptor-blokkolóval (ARB) lehet megakadályozni. A kettős hatás (NEP-gátlás és AT1-receptor-blokkolás) együttes érvényesülését szívelégtelenség kezelésében lehet hasznosítani. A klinikai gyakorlatban ez vezetett az ARNI-kezelés bevezetéséhez szívelégtelenségben (8, 9). Az elméleti háttérrel lapunk előző közleményében számoltunk be (10).

Levelezési cím:

Várallyay Zoltán,
9200 Mosonmagyaróvár,
Régi vámház tér 2–4.
E-mail: vzoles@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.24.026>

Hypertonia és Nephrologia
2020;24(6):269-74.

Az alábbiakban az ARNI- (valzartán/szakubitril) terápiával szívelégtelenségben végzett számos klinikai vizsgálat áttekintését és – a jelenleg rendelkezésre álló evidenciák alapján – a szívelégtelenség kezelésének irányelveiben és a kezelési stratégiákban történt változásokat foglaltuk össze.

Klinikai vizsgálatok szívelégtelenségben megtartott balkamra-funkció (EF \geq 50%) mellett (HFpEF)

- A PARAMOUNT (Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion) egy fázis 2, randomizált (1:1), paralel csoportos, kettős vak, multicentrikus vizsgálat. Megtartott balkamra-funkcióval kísért szívelégtelen (NYHA II-III, EF: \geq 45%, NT-proBNP >400 pg/ml) betegeknek feltitrált, 36 hétig tartó 2 \times 200 mg LCZ696 vs. 2 \times 160 mg valzartánkezelés hatását vizsgálták (11). A 301 bevont HFpEF-beteg 93%-a hypertoniás volt. Az ARNI- vs. valzartánkezelés mellett a 12. héten az átlagos szisztolés (–9,3 vs. –2,9 Hgmm, $p = 0,001$), átlagos diasztolés (–4,9 vs. –2,1 Hgmm, $p = 0,09$) vérnyomás csökkenését észlelték. Az érdemi különbség a 36. héten is megmaradt az LCZ696 javára. A kiindulási és a 12. héten mért átlagos NT-proBNP-szint aránya az LCZ696-csoportban szignifikánsan csökkent a valzartáncsoporthoz képest: 783 \rightarrow 605 vs. 862 \rightarrow 835 pg/ml ($p = 0,005$). Az adverz események száma hasonló volt: az LCZ696-csoportban 15% vs. 20% a valzartáncsoportban (12). *Üzenet: Az átlagos NT-proBNP-szint szignifikánsan alacsonyabb lett, a vérnyomás csökkent.*
- A PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI With ARB Global Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) randomizált (per os napi 2 \times 97/103 mg ARNI vs. 1 \times 160 mg valzartán) paralel vizsgálatban \geq 50 év, NYHA II-IV, EF \geq 45% (HFpEF), emelkedett BNP-szint, igazolt strukturális szívbetegséggel bíró (bal pitvari megnagyobbodás vagy balkamra-hypertrophia) személy bevonása történt. 4822 beteg (átlagéletkor: 73 év, nő: 52%, diabetes: 44%) 35 hónapos követése történt. Elsődleges végpontként a cardiovascularis halálozás vagy SZE miatti hospitalizáció eseményszám: ARNI- 12,8 vs. valzartáncsoport 14,6/100 beteg/évnek ($p = 0,06$, NS) bizonyult, amely a várakozásokhoz képest csalódást keltő nem szignifikáns előny. A másodlagos végpontok kedvezően alakultak: NYHA-állapotjavulás: 15,05% ARNI vs. 12,6% valzartán ($p < 0,05$); vese kompozit kimenetel: 1,4% ARNI vs. 2,7% valzartán ($p < 0,05$) (11). *Üzenet: HFpEF-betegeknél az ARNI csak non-inferiority hatású a valzartánhoz képest.*
- A PARALLAX egy 24 hetes, multicentrikus, paralel, aktív kontrollos, kettős vak, fázis 3 vizsgálat, amelyben 2569 krónikus, stabil HFpEF (\geq 45 éves, EF >50%, NYHA II-IV, >220 [pitvarfibrillációban >600] pg/ml NT-proBNP-szint, bal pitvari tágulat vagy balkamra-hypertrophia) beteget randomizáltak LCZ696 vs. hagyományos individualizált terápiára, amelynek hatásait értékelik: elsődleges végpontként az NT-pro-BNP-szint és terhelési kapacitás (hatperces járásteszt) változásait; másodlagos végpontként a tüneteket (SZE, életminőség-kérdőívek, NYHA-stádium) és a biztonságosságot. A prestudy ACEi- terápián lévő betegek LCZ696 vs. enalapril; a korábbi ARB-t alkalmazók LCZ696 vs. valzartán, RAAS-gátlót nem szedők LCZ696 vs. placebo

ágra kerültek. Az ARNI-terápia titrálása napi kétszer per os 50 \rightarrow 100 \rightarrow 200 mg szintekre történt (enalapril: kétszer per os 2,5 \rightarrow 5 \rightarrow 10 mg, valzartán: kétszer per os 40 \rightarrow 80 \rightarrow 160 mg titráció mellett) (13). A 2019. novemberben befejezett vizsgálat eredményeinek bemutatása 2020-ban várható.

Jelentős klinikai vizsgálatok szívelégtelenségben csökkent balkamra-funkció (EF <40%) mellett (HFrEF)

- A PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEi to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial) randomizált, fázis 3, multicentrikus (47 ország), kettős vak vizsgálat csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval (EF \leq 35%) jellemzett krónikus szívelégtelen (NYHA II: 70%, III: 24%, IV: 0,7%) betegekben. 8442 betegnél hasonlította össze a szokásos terápia mellé per os adott napi 2 \times 10 mg enalapril és 2 \times 200 mg LCZ696 hatékonyságát a mortalitásra és a morbiditásra. További bevonási kritériumok: kórosan emelkedett BNP- vagy NTproBNP-szint, vagy 12 hónapon belül SZE miatti hospitalizáció során emelkedett NTproBNP-szint, valamint legalább négy hete stabil dózissú β -blokkoló és ACEi/ARB bázisterápia. A vizsgálat első enalapril run-in fázisában egyszeri vak módon 2 \times 10 mg enalapril adása történt átlagosan 15 napig. Ezt követően 29 napos titrálás során 2 \times 100 mg, majd 2 \times 200 mg LCZ696 alkalmaztak. 8442 fő került randomizálásra. Hasonló kiindulási jellemzők az ARNI/enalapril csoportban: életkor: 63,8/63,8 év; női nem: 21/22,6%; SBP (Hgmm): 122/121; szívfrekvencia(/min.): 72/73, EF(%): 29,6/29,4; NTproBNP (pg/ml): 1631/1594. Alapbetegségek előfordulása ARNI/enalapril csoportok szerint: hypertonia: 70,9/70,5%; diabetes: 34,7/34,6%; pitvarfibrilláció: 36,2/37,4%; hospitalizált SZE: 62,3/63,3%; ISZB: 59,9/60,1%, szívinfarktus: 43,4/43,1%; stroke: 8,5/8,8%. A vizsgálati gyógyszert az ARNI-ágon 17,8, az enalaprilágon 19,8% hagyta el; az átlagos ARNI-dózis 375 mg, az enalapril 18,9 mg volt. Az elsődleges végpontok közül az összesített cardiovascularis halálozás és SZE miatti első hospitalizáció kompozit gyakorisága: 21,8/26,5%, $p < 0,001$, S; a cardiovascularis halálozás: 13,3/16,5%, $p < 0,001$, S; az első hospitalizáció SZE miatt: 12,8/15,6%, $p < 0,001$, S bizonyult az ARNI/enalapril csoportokban. A másodlagos végpontok szintén kedvezően alakultak: összhála: 17,0/19,8%, $p < 0,001$, S; klinikai állapotváltozás (kérdőív): –2,99/–4,63, $p = 0,001$, S; nővum pitvarfibrilláció gyakorisága: 3,1/3,1%, $p = 0,83$ (NS); végállapotú veseelégtelenség: 8/16%, $p = 0,11$; vesefunkció romlása: 2,2/2,6%, $p = 0,28$, NS (14). Biztonságosság az ARNI/enalapril csoportokban: tünetes hypotonia előfordulása: 14,0/9,2%, $p < 0,001$; szérumkreatinin-szint: \geq 3,0 mg/dl: 1,5/2,2%, $p = 0,10$; szérumkáliumszint: >5,5 mmol/l: 16,1/17,3%, $p = 0,15$, >6,0 mmol/l: 4,3/5,6%, $p = 0,007$; köhögés: 11,3/14,3%, $p < 0,001$; angiooedema: kezelés nélkül/antihisztaminra szűnt: 0,2/0,1%, $p = 0,19$; katecholamin/szteroid szükséges: 0,1/0,1%, $p = 0,52$; hospitalizáció légúti szűkület nélkül: 0,1/0,1%, $p = 0,31$; légúti elzáródás: 0/0. Az öt évre tervezett vizsgálatot, a 27. hónapban történt interim értékelés során észlelt statisztikailag szignifikáns, kedvező eredmények miatt, idő előtt leállították (14, 15). *Üzenet:*

A csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval ($EF \leq 35\%$) jellemzett krónikus szívelégtelen (NYHA II-IV) betegekben a szokásos terápia mellé orálisan adott 2×200 mg ARNI sokkal hatékonyabb, mint a napi 2×10 mg enalapril. Mindezt igazolta a cardiovascularis halálozás rizikójának, az SZE okozta kórházi kezelések számának, valamint az összhálalozás és a klinikai tüneteknek a csökkenése, illetve a fizikai terhelhetőség javulása.

- PIONEER-HF: 881 fő heveny dekompenzált szívelégtelenséggel észlelt beteg (átlagéletkor: 61 év, nő: 28%, átlag-EF: 25%, átlag-NT-proBNP: 4800 pg/ml) 1:1 arányú napi per os ARNI $2 \times 24/26$ mg vagy $49/51$ mg vs. enalapril $2 \times 2,5$ vagy 5 mg terápiás randomizációja történt nyolchetes követéssel. Az értékelt elsődleges végpont (ARNI vs. enalapril) az NT-proBNP változása: $-46,7\%$ vs. $25,3\%$ ($p < 0,001$ S) mutatkozott. A másodlagos végpontok (ARNI vs. enalapril): a myocardiumsérülést jelző troponin T-változás: $-36,6\%$ vs. $25,2\%$ ($p < 0,05$ S); vesefunkcióromlás: $13,6$ vs. $14,7\%$ (NS); hyperkalaemia: $11,6\%$ vs. $9,3\%$ (NS); hypotonia: $15,0\%$ vs. $12,7\%$ (NS) bizonyult. Az SZE miatti rehospitalizációk gyakorisága: $8,0\%$ vs. $13,8\%$ ($p < 0,05$); cardiovascularis halálozás vagy rehospitalizáció SZE miatt: $9,2\%$ vs. $15,2\%$ ($p = 0,007$, S) volt, amely az ARNI effektivitását igazolta (16). Üzenet: Heveny dekompenzált szívelégtelenségben előnyösebb hatás az enalaprilhoz képest biomarkerek és klinikai végkimenetel tekintetében is.
- A TRANSITION (Comparison of Pre- and Post-discharge Initiation of LCZ696 Therapy in HFrEF Patients After an Acute Decompensation Event) tanulmány egy randomizált, multicentrikus, nyílt összehasonlító vizsgálat, amelyben 1002 fő kórházi felvételt igénylő, akut dekompenzált SZE, $EF \leq 40\%$, NYHA: II: 64%, III: 34%, IV: 1% beteg bevonása történt (16). A randomizáció a kezelési mód kezdetének időzítése szerint történt: ≥ 12 órával az elbocsátás előtt vs. 1–14 nappal az elbocsátás után. Az alkalmazott kezdő adag $2 \times 24/26$ mg (88–85%) vagy $2 \times 49/51$ mg (12–15%) LCZ696 (sz. e. előtte 36 órás ACEI-kimosási periódus) volt. Ezt követően 10 hét alatt titrálta a maximum tolerábilis vagy $2 \times 97/103$ mg céldózisig. A korábbi RAAS-gátló-használat (76%) vagy hiánya (24%) alapján arányosan válogattak a két csoportba. Elsődleges

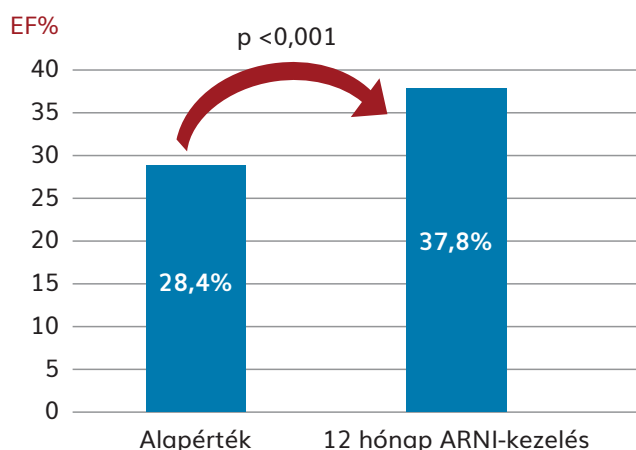
végpont a 10. héten elért $2 \times 97/103$ mg ARNI-céldózis: elbocsátás előtti kezdő adagolású csoport: $45,4\%$ vs. elbocsátás utáni kezdő adagolású csoportban: $50,7\%$ $p = 0,099$, NS érte el a célt, amely érdemi különbséget nem mutat. Másodlagos végpontok: feltitrált és a 10 hét alatt legalább két hétig tolerált $2 \times 49/51$ mg vagy $2 \times 97/103$ mg adag: $62,1$ vs. $68,5\%$, $p = 0,034$, S; bármilyen dózis a 10 hét alatt legalább két hétig tolerálva: $86,0$ vs. $89,6\%$, $p = 0,089$, NS; tartósan elhagyott terápia: $7,3\%$ vs. $4,9\%$, $p = 0,117$, NS. A kezelés biztonságos az észlelt $11,1\%$ hypotonia, $11,3\%$ hyperkalaemia, $4,1\%$ vesefunkció-romlás előfordulása alapján (17). Üzenet: Sikeres ARNI igazolt prediktorai akut dekompenzált szívelégtelenségben: fiatalabb életkor, új keletű SZE, megtartott vesefunkció, normális vagy emelkedett vérnyomás, pitvarfibrilláció hiánya, $2 \times 49/51$ mg kezdeti dózis.

- A PROVE-HF (Effects of Sacubitril/Valsartan Therapy on Biomarkers, Myocardial Remodeling and Outcomes in HFrEF) fázis 4, prospektív, multicentrikus, open-label vizsgálat során 794 HFrEF-betegnél (átlagéletkor: 65,1 év, nő: $28,5\%$, LVEF: $28,2\%$, NYHA II: $70,3\%$, III: $28,0\%$, IV: $1,8\%$) ARNI-terápia feltitrálása történt a maximális még tolerábilis vagy $97/103$ mg céldózisra, majd 52 hetes követés. A medián kiindulási 816 pg/ml NT-proBNP-szint az 52. hétre 455 pg/ml-re csökkent ($p < 0,001$) (1. ábra).
- Az elsődleges végpont \log_2 -NT-proBNP-koncentráció-változás korrelált ($p < 0,001$) a bal kamra szívultrahanggal mért paramétereivel: ejekciós frakció (EF), végdiasztolés volumenindex (EDVI), végszisztolés volumenindex (ESVI) és a bal pitvari volumenindex (LAVI), illetve a töltőnyomást jellemző E/e' hányadossal. Az indulási vs. 12. hónapban észlelt változások szignifikánsak, a bal kamra és pitvar kóros táguatának csökkenését jelzik: EF: $28,2\%$ vs. $37,8\%$; EDVI: $86,93$ vs. $74,15$ ml/m², ESVI: $61,68$ vs. $45,46$ ml/m², LAVI: $37,76$ vs. $29,31$ ml/m², E/e': $11,7$ vs. $10,2$ (18) (2. ábra). Mellékhatáseselemény-gyakoriság: hypotonia: $17,6\%$, szédülés: $16,8\%$, hyperkalaemia: $13,2\%$, vesefunkció-romlás: $12,3\%$ (18) (1. ábra).

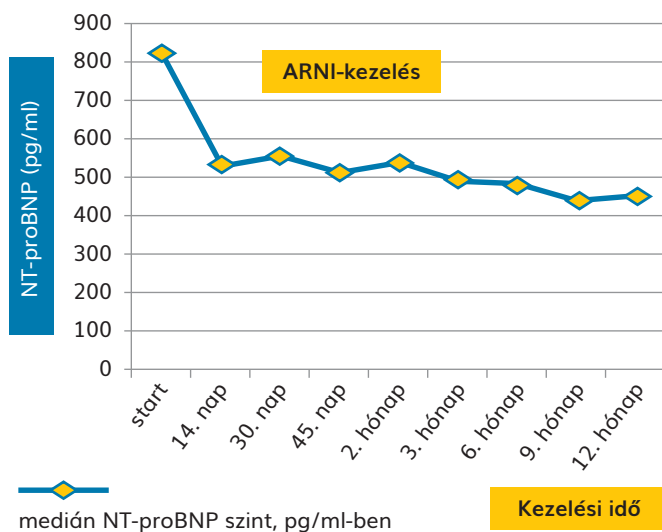
Üzenet: Reverz myocardialis remodeling és javuló prognózis jeleként értékeljük az ARNI-terápia mellett észlelt strukturális, funkcionális és biomarker-változásokat.

1. ábra. A cardialis remodeling jellemzőinek változása 12 hónapos ARNI-kezelés hatására (19)

Jellemző	n	Alapérték (átlag)	Változás 12 hónap alatt	p-érték
LVEDV (ml/m ²)	618	86,51	-12,39	<0,001
LVESV (ml/m ²)	618	61,06	-15,41	<0,001
LAV (ml/m ²)	590	36,78	-7,54	<0,001
E/E'	432	11,2	-1,35	<0,001



2. ábra. Az NT-proBNP-szint változása a 12 hónapos ARNI-kezelés hatására (19)

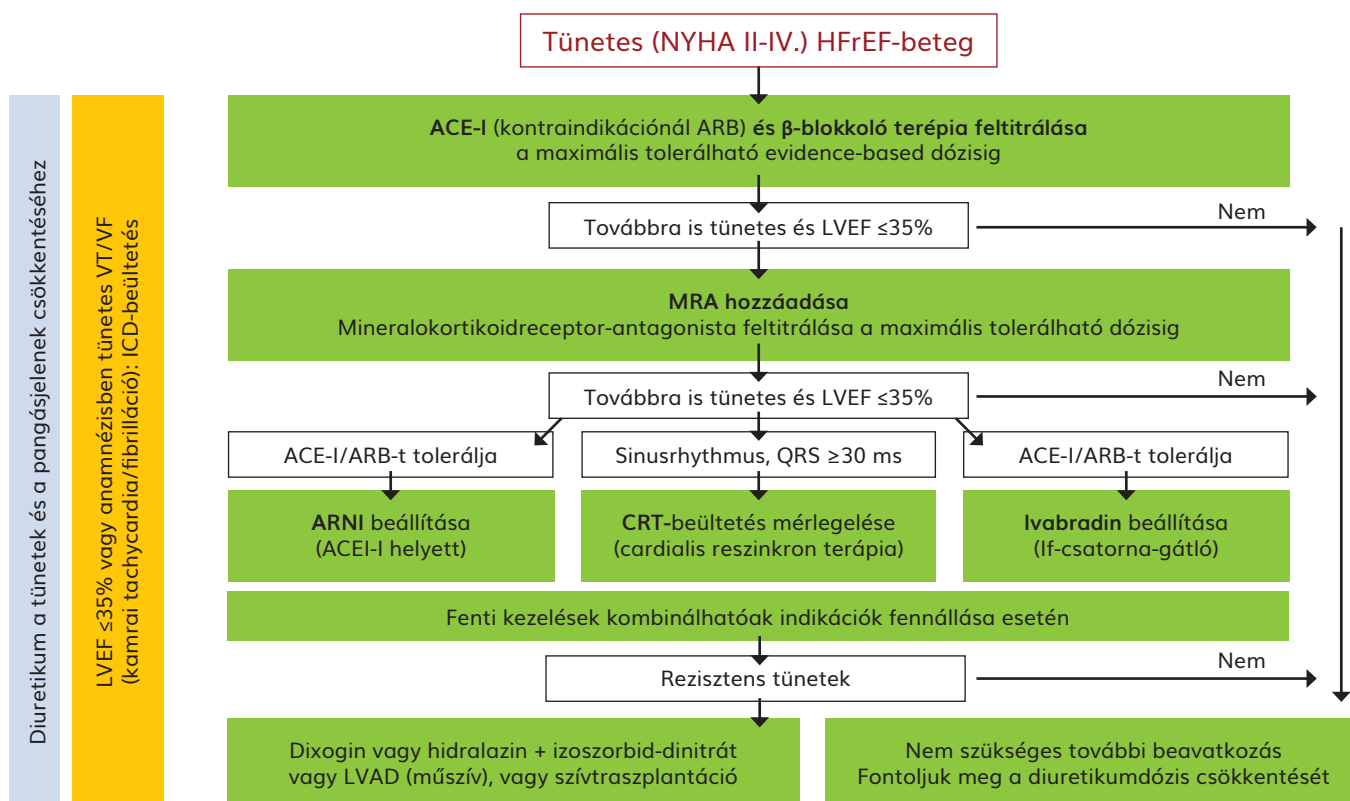


- Az EVALUATE-HF (Effect of Sacubitril-Valsartan vs. Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) paralel vizsgálatba 1:1 arányban randomizáltak ARNI (2 × 97/103 mg) vs. enalapril (2 × 10 mg) terápiára 464 fő, EF <40% szívelégtelen beteget (átlagéletkor: 68 év, NYHA II: 64%, III: 34%), majd 12 hetes követés történt. Az elsődleges végpont a centrális aortamerevség (Zc-impedancia, dyne × s/cm⁵) változása nem

szignifikánsnak bizonyult: -2,9 vs. -0,7 (p = 0,78, NS) az ARNI- vs. enalaprilcsoportban. A másodlagos végpontok közül a laborértékek változása kedvezően alakult: Δ NT-proBNP: -37% vs. -5% (p<0,001, S). Szívultrahang-paraméterek változásának (Δ) értékelése is történt az ARNI- vs. enalaprilcsoportban: Δ EF: 1,9 vs. 1,3 (p = 0,24, NS); Δ EDVI: -5,2 vs. -3,2 ml/m² (p = 0,02, S); Δ ESVI: -4,9 vs. -3,3 ml/m² (p = 0,045, S); Δ LAVI: -2,2 vs. 0,6 ml/m², p<0,001, S); Δ E/e': -1,4 vs. 0,3 (p = 0,001, S). Adverz események: ARNI vs. enalapril: hypotonia: 1,7% vs. 3,9% (p = 0,001, S) (19). *Üzenet: 12 hét kezelés alatt a centrális aortastiffness nem javult (rövid követés, a fő terápiás hatáspont más lehet), a prognosztikai jelentőséggel bíró kontraktilis balkamra-funkció nem javult, de a cardialis remodeling (kamrai és pitvari volumenek) és az aktuális klinikai állapottal korreláló becsült töltőnyomás paraméterei javultak az enalaprilcsoportéhoz képest, jó tolerálhatóság mellett.*

- A TITRATION dupla vak vizsgálatban 429, HFrEF-beosztású szívelégtelenségben szenvedő beteg esetében napi 2 × 50 mg ARNI fokozatos emelését 2 × 200 mg-ig vizsgálták különböző dózisztitrálási módszerrel hat héten keresztül és az eredményeket ekvivalens ACEI/ARB (valzartán vagy enalapril) dózisztitrálással hasonlították össze, és elemezték a kialakuló mellékhatásokat is. Megfelelő titrálással növelni lehetett a céldózis elérését – mellékhatás-növekedés nélkül – azokban a betegekben, akik előzetesen alacsonyabb dózissal ACEI/ARB kezelést kaptak (20). *Üzenet: Sikeresen lehet a céldózszt beállítani, megfelelő mellékhatásprofil mellett.*
- A PRIME (Pharmacological Reduction of Functional, Ischemic Mitral Regurgitation) prospektív, multicentrikus, dupla vak,

3. ábra. Kezelési séma a 2016-os ESC akut és krónikus szívelégtelenség kezelési irányelve alapján



1. táblázat. ARNI-terápia szívelégtelenségben a fontosabb nemzetközi irányelvek és megállapításai alapján

Irányelv	Ajánlás	Osztály	Szint
ESC diagnózis és kezelés akut és krónikus szívelégtelenségben, 2016	Válogatott tünetes szívelégtelen (HFrEF, NYHA II-IV) betegek gyógyszeres kezelése: szakubitritil/valzartán ajánlott ACEI-terápia váltására a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és halálozás rizikójának további csökkentésére járóbeteg HFrEF-betegeknél, akik tünetesek maradnak az optimalizált ACEI-, BB-, MRA-terápia ellenére is.	I	B
2017 ACC/AHA/HFSA célzott kiegészítése a 2013 ACCF/AHA irányelvnek	Ajánlások RAAS-gátlásra ACEI-, ARB- vagy ARNI-terápiával: A krónikus HFrEF-betegek morbiditásának és mortalitásának csökkentése céljából javasolt klinikai stratégia a RAAS-gátlás ACEI- vagy ARB-, vagy ARNI-terápiával az evidenciákkal igazolt hatékonyságú β -blokkoló és aldoszteronantagonista szerekkel szelektált betegeknél.	I	B-R
	Tüneteket mutató krónikus HFrEF NYHA II-III betegeknél, akik tolerálják az ACEI- vagy ARB-terápiát, amely átváltható ARNI-terápiára a további morbiditás és mortalitás csökkentése céljából.	I	B-R
	ARNI nem adagolható együtt ACEI-terápiával vagy utoljára 36 órán belül adott ACEI-terápiával.	III	B-R
	ARNI nem adható angiooedémás anamnézisű betegeknél.	III	C-EO
2019 ESC/EASD diabetes, prediabetes és cardiovascularis betegségek irányelve	Szívelégtelenség kezelésének javaslati diabeteses betegeknél: szakubitritil/valzartán indikált ACEI-terápia helyett, amely tovább csökkenti a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és halálozás rizikóját azoknál a HFrEF+diabeteses betegeknél, akik az ACEI-, BB- és MRA-terápia ellenére is tüneteket mutatnak.	I	B
2020 ISH globális gyakorlati irányelvek hypertóniában	Hypertóniás betegek komorbiditásai és a hypertóniabetegek komplikációi: Hypertónia és szívelégtelenség: ARNI indikált HFrEF-betegek kezelésében ACEI vagy ARB alternatívájaként hypertóniás populációban. Ugyanez a kezelési stratégia alkalmazható HFpEF-betegeknél, még ha az optimális kezelési stratégia nem is ismert (kellő evidenciák hiánya).	említés	

Osztály: I: bizonyíték és/vagy általános konszenzus a hatékonyságról: indikált; II: ellentmondásos bizonyítékok és/vagy eltérő vélemények a hatékonyságról (IIa: többnyire hasznos: erősen megfontolandó, IIb.: kevésbé hatékony: ajánlható), III: bizonyíték és/vagy általános konszenzus alapján ártalmas és/vagy nem hatékony: nem ajánlott. **Szint:** A: randomizált, kontrollált vizsgálat(ok) vagy metaanalízis(ek); B: randomizált (B-R), kontrollált vizsgálat vagy több nagy, nem randomizált vizsgálat; C: szakmai konszenzus, szakértők egybehangzó véleményei (C-EO) vagy regiszter, retrospektív vagy kisebb vizsgálatok alapján

aktív kontrollós vizsgálatba 118 szívelégtelen (NYHA II: 88%, III: 12%), balkamra-diszfunkcióval (átlag EF: 34%) társult krónikus funkcionális mitralis elégtelenséggel (ép mitralis apparátus + regionális vagy globális falmozgászavar + EROA [effektív regurgitációs orificiumterület] $>0,1 \text{ cm}^2$) kísért beteg (átlagéletkor: 62 év, 61% férfi, átlag-EROA: $0,2 \text{ cm}^2$, RV: 35 ml) randomizálása történt szívtultrahang-követéssel (9). A 12 hónapos $2 \times 49/51 \text{ mg}$ ARNI vs. $2 \times 80 \text{ mg}$ valzartán céldózisú terápia során az elsődleges végpont mitralis EROA változása kedvezően alakult: $-0,058 (0,195 \rightarrow 0,137)$ vs. $-0,018 \text{ cm}^2 (0,210 \rightarrow 0,192)$, $p = 0,032$, S. A regurgitációs volumen intenzívebben javult az ARNI-ágon: átlagos diffúzió: $-7,3 \text{ ml} (34,7 \rightarrow 23,1 \text{ vs. } 35,9 \rightarrow 31,6 \text{ ml})$; $p = 0,009$, S), ez elmondható az EDVI átlagos diffúzió: $-7,0 \text{ ml/m}^2$ ($p = 0,044$, S), LAVI (diffúzió: $-8,9 \text{ ml/m}^2$; $p = 0,002$, S) és az E/E' arányra (diffúzió: $-2,7$; $p = 0,037$, S) is (9). Az ESV: $-15,6$ vs. $-9,9 \text{ ml}$ $p = 0,28$, NS volt. A szisztolés és diasztolés vérnyomásváltozásban ($-7,1/-6,2$ vs.

$-3,3/-2,7 \text{ Hgmm}$) és a súlyos adverz események (12/16%, $p = 0,54$, NS) tekintetében nem volt szignifikáns különbség (21). Hypotónia, angiooedema, vesefunkció-romlás, hyperkalaemia tekintetében nincs érdemi differencia. *Üzenet: Szívelégtelenségben a balkamra-diszfunkcióhoz társult funkcionális mitralis elégtelenség hatékonyabban javult ARNI-kezelés mellett.*

ARNI-terápiára vonatkozó nemzetközi irányelvek megállapításai szívelégtelenségben

A számos sikeres klinikai vizsgálat evidenciái alapján az ARNI kikövetelte a helyét az irányelvekben és a kezelési stratégiában (1. táblázat, 3. ábra) a szívelégtelenség kezelésében (22–25). A későbbiekben a halmozódó klinikai evidenciák alapján az irányelvekben az ajánlási szint további erősödése is elképzelhető szívelégtelenségben.

Irodalom

1. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol* 2014;176:630-9.
2. Forssmann W, Meyer M, Forssmann K. The renal urodilatin system: clinical implications. *Cardiovasc Res* 2013;51(3):450-62. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00331-5](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00331-5)
3. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68.
4. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *European Heart Journal* 2013;34:886-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs262>
5. Ujjl E, Roksnoer LC, Hoorn EJ, Danser AH. From ARB to ARNI in cardiovascular control. *Curr Hypertens Rep* 2016;18(12):86. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0694-x>
6. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. 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* 2008;52:266-72.
7. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today* 2012;9:e131-9.
8. FDA approved new drug to treat heart failure. Entresto®. Food and Drug Administration 7 July 2015.
9. Entresto®. European Medicines Agency. EMEA. Retrieved 24 April 2016.
10. Kékes E. Az ARNI (angiotenzinreceptor-neprilysin inhibitor) kezelés lehetősége hypertóniában. *Hypertonia&Nephrologia* 2020;24(6):00 (in press).
11. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, et al. (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-95.
12. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al., on behalf of the PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-20.
13. A Randomized, Double-blind Controlled Study Comparing LCZ696 to Medical Therapy for Comorbidities in HFpEF Patients (PARALLAX). *ClinicalTrials.gov*. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03066804>
14. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
15. Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation The Paradigm-HF Trial. *JACC: HEART FAILURE* 2016;4:817-22. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.05.002>
16. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380(6):539-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>
17. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21(8):998-1007. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1498>
18. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction [published online ahead of print, 2019 Sep 2]. *JAMA* 2019;322(11):1-11. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12821>
19. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al.; for the EVALUATE-HF Investigators. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12843>
Published online September 2, 2019
20. Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail* 2016;18(9):1193-202. <https://doi.org/10.1002/ejhf.548>
21. Kang D, Park S, Shin S, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation: PRIME Study. *Circulation* 2019;139:1354-65.
22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2016;37:2129-200.
23. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure *Circulation* 2017;136:e137-e161. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
24. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *European Heart Journal* 2020;41:255-323.
25. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
<https://www.ahajournals.org/journal/hyp>

EREDETI KÖZLEMÉNY

Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramjának (MÁESZ) hypertonia vonatkozásai – első 10 év

BARNA István¹, KÉKES Ede², DAIKI Tennó³, DANKOVICS Gergely⁴

ÖSSZEFOGLALÁS – A szűrővizsgálatok a háziorvosi gyakorlatban ismertek, ugyanakkor nagy jelentőségű a vizsgálóhelyektől távol élő lakosság számára a szűrések elérhetősége és ennek során a nyerhető információ megismerése. Magyarországon és a világon is egyedülálló kezdeményezés a Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja 2010–2020. Hazánk legnagyobb, humanitárius formában működő egészségvédelmi programja, amely a lakosság számára ingyenesen biztosítja a szűrővizsgálatok elvégzését a legmodernebb eszközökkel, szem előtt tartva a megelőzés fontosságát. A program 76 szakmai szervezet összefogásával, európai uniós irányelvek alapján a Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ) által koordinált szív- és érrendszeri betegségek megelőzésének és gyógyításának nemzeti programjával, konszenzusos együttműködésével valósul meg (1–6). Jelen közleményünkben a 2010–2019 közötti időszak hypertóniával összefüggő adatait mutatjuk be.

Kulcsszavak: Magyarország átfogó egészségvédelmi programja, hypertonia, szűrés

Hypertension aspects of Hungary's Comprehensive Health Screening Program (MÁESZ) – The first 10 years

Barna I, Kékes E, Daiki T, Dankovics G.

Summary – Screening tests are known in GP practice, but it is also important for the population living away from the test sites to have access to screenings and to know the information that can be obtained. Hungary's Comprehensive Health Screening Program 2010-2020 is a unique initiative in Hungary and in the world. It is the largest health protection program in Hungary, operating in a humanitarian form, which provides the population with free-of-charge screening with the most modern tools, keeping in mind the importance of prevention. The program is performed by the cooperation of 76 professional organizations, the national program for the prevention and treatment of cardiovascular diseases coordinated by the Association of Hungarian Medical Companies and Associations (MOTESZ) on the basis of European Union directives, and by consensual cooperation. In this publication, we present some hypertension-related data performed among 2010-2019.

Keywords: Hungary's Comprehensive Health Screening Program, hypertension, screening

Módszer

A 76 szakmai szervezet által összeállított komplex szűrés elvégzésére külön erre a célra kialakított szűrőkamiont készítettek.

A szűrésre kerülő egyének, illetve a szűrésre nem kerülő látogatók számára számos kiegészítő lehetőséget biztosít a program: 30 életmódponton területek szerinti életmódtanácsadás, elsősegélynyújtás-ismeretek, látványos anatómiai bemutató, virtuális technológia az anatómiában, 3D-s moziátor (1. ábra). A MÁESZ Programban elvégzett vizsgálatokat a 2. ábra mutatja (1–9).

A MÁESZ 2010–2019. évi, hypertóniára vonatkozó (rész)adatai

A MÁESZ Program elmúlt 10 évének tevékenységét az 1. táblázatban foglaltuk össze. Az elmúlt 10 évben közel 230 000 fő vett részt az 1886 helyszínen tartott szűrővizsgálatokon, illetve csaknem 562 000 felnőtt látogató vette igénybe a szűrések helyszínein tartott életmód-tanácsadást. A résztvevők átlagéletkora számottevően nem változott az elmúlt 10 év során, bár nők esetében 2019-ben enyhe emelkedést tapasztaltunk (2. táblázat) (10–12).

¹ Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja 2010–2020–2030 (MÁESZ Program) szakmai bizottság elnöke; Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

² Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja 2010–2020–2030 (MÁESZ Program) szakmai programbizottság, Pécs

³ Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja 2010–2020–2030 (MÁESZ Program) szakmai bizottság; ELTE Média és Oktatásinformatikai Tanszék, Budapest

⁴ Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja 2010–2020–2030 (MÁESZ Program) szakmai bizottság; programigazgató, Budapest

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.24.027>

Hypertonia és Nephrologia
2020;24(6):275-9.



1. ábra. A szűrés helyszíné

Családi kórtörténet

A családban előforduló betegségek listáját a magasvérnyomás-betegség vezeti, a nők 73, a férfiak 66%-ának családjában van hypertoniás beteg. Szinte valamennyi rákérdezett betegség előfordulási gyakorisága nagyobb volt 2019-ben, mint az azt megelőző években (3. táblázat).

A magas vérnyomás szövődményeire való rákérdezés során a kérdezettek közel negyedénél előfordult a családban stroke.

Átlagvérnyomás és -pulzusszám

2019-ben 7279 nő és 6241 férfi adatait értékeltük a mért vérnyomásértékek alapján. A nők átlagvérnyomás- és -pulzusértékei (SBP/DBP/pulzus) 127/81 Hgmm, 79/perc, a férfiaké 137/84 Hgmm, 77/perc. Az elmúlt évekhez viszonyítva mindkét nemből magasabb szisztolés vérnyomásértékeket mértünk, a diasztolés átlagérték és a pulzusszám átlagértéke lényegében megegyezik a korábbi években mért értékekkel (4. táblázat).

Testparaméterek

A testparaméterek közül kiemelhető a testsírtartalom, amely mind a nők, mind a férfiak több mint 60%-ában tér el a normális értéktől, és a haskörfogat is mindkét nemből meghaladja a normális értéket (5. táblázat). Szoros összefüggést találtunk a haskörfogat, a testsírtartalom és a vérnyomásértékek közt (13).

Az összefoglaló adatokból érdemes kiemelni, hogy rendkívül nagy a családi anamnézisben a magasvérnyomás-betegség, a daganatos megbetegedés és az anyagcsere-betegség aránya a résztvevők körében (a két utóbbi kikerült a táblázatból) (14).

A program éves szinten országosan közel 200 helyszínen érhető el ingyenes formában az állampolgárok részére: kiemelt fesztiválokon, önkormányzati családi napokon, a magyar gazdaságot meghatározó nagyvállalatok prevenció napjain, szakmai kongresszusokon, világnapi eseményeken. A célkitűzés szerint 18 év feletti kortól, lakhelytől és foglalkozástól függetlenül, lehetőséget kell biztosítani minden látogatónak saját egészségi állapotának felmérésére, és felhívni a figyelmet az egészséges életmód lehetőségeire.

Magyarország legnagyobb humanitárius egészségvédelmi programjának keretében 38 vizsgálatra van lehetőség. Nagyon fontos, hogy az emberek szembesüljenek egészségi állapotukkal, és ha kell, változtassanak életmódjukon, hiszen köztudott, hogy az életmódra vonatkozó káros tényezők (dohányzás, mozgásszegény életmód, egészségtelen táplálkozás) elkerülése mindenkinek a saját felelőssége. Nem szabad elfelejteni, hogy akik a szűréseken részt vesznek, azok a kezükbe vehetik a saját egészségi állapotukról készült kockázatfelmérést, amelyet megoszthatnak családorvosukkal. A program a szűrések mellett külön figyelmet fordít a társadalom egészségét fenyegető kockázati tényezőkre – dohányzás, alkohol, mozgásszegény életmód, helytelen táplálkozás, elhízás –, amelyek életmód-tanácsadással megelőzhetőek. Az életmód-tanácsadás részeként

1. táblázat. Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramjának nyilvános adatai 2010–2020–2030

Nyilvános adatok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Összes
Helyszínek száma	144	191	193	197	194	204	192	190	191	190	1886
Szűrővizsgálatokon részt vevők száma	20185	21968	23114	23462	23386	23764	23845	23931	22874	21547	228076
Életmód-tanácsadáson részt vevők száma	39568	44932	48464	59684	59714	61822	61695	60637	63879	61478	561873
Gyermekprevenciós programok. Utazás az egészség birodalmában	–	–	–	–	–	–	–	–	12657	64857	77514
Vizsgálatok száma	423885	654874	739648	774246	798574	831740	882265	897947	846338	797239	7646756
Anatómiai filmsátor látogatóinak száma	–	–	–	–	21961	23964	24933	23987	26857	72548	194250
Összesen megtett kilométer	14356	21557	22894	24890	24650	25765	24875	24348	25847	25147	234329
A vizsgálatra/ megelőzésre fordított órák száma	1361	1689	1747	1914	1865	1938	1937	1825	1883	1687	17846
A programban részt vevő személyzet száma	1440	1910	2123	2167	2328	2448	2688	2660	2784	2965	23513
A kérdőívekre adott válaszok száma	1049624	1142336	1525524	1622412	1519432	2372436	2385144	2488824	2310274	2379147	18795149
A családoknak nyújtott prevenciós információs csomagok száma	–	42823	49648	49769	49650	49863	49857	49587	50748	50864	442809

a program szakmai és civil szervezetek együttműködésével érinti és bemutatja a lakosságnak az elsősegélynyújtás főbb elemeit, az újraélesztéstől az otthoni égési sebek ellátásáig. Segít megismerni és megelőzni olyan, a magyar társadalmat kiemelten érintő jelenségeket, mint például a szív- és érrendszeri megbetegedés, szívinfarktus, magas vérnyomás, magas koleszterinszint, cukorbetegség, légúti megbetegedések, asztma és allergia, dohányzás és nem utolsósorban az elhízás. Bemutatja az egészséges táplálkozás lehetőségeit, a pihenéssel, rekreációval és az egészségtudatos életmóddal kapcsolatos lehetőségeket. Kóros eredmények esetén a szűréseken jelenteket az egészségügyi személyzet a háziorvosukhoz irányítja, de azonnali kérdések megválaszolására is van lehetőség a helyszíni orvos tanácsadó által. A MÁESZ Program első tíz éve alatt 1886 helyszínen 560 000 látogatót fogadott, 7 millió ingyenes vizsgálatot végzett, 16 000 órát fordított prevencióra, 1 200 000 egészségkönyvet adott ki, 391 000 információs prevenciós

csomagot biztosított a családok ezrei részére. A megvalósításban több mint 20 000 szakember (házi orvosok, egészségügyi szakdolgozók, dietetikusok, védőnők, egészségfejlesztési irodák, kormányhivatalok népegészségügyi főosztályai, Országos Rendőr-főkapitányság Országos Balesetmegelőzési Bizottsága, Szociális és Gyermekvédelmi Főigazgatóság, civil szervezetek) vett részt, segítve több ezer magyar állampolgárnak, felnőtteknek és gyermekeknek egyaránt. Éves szinten 2400 szakember összehangolt munkájával valósult meg a program. A megvalósításban részt vesznek a Magyar Egészségügyi Szakdolgozói Kamara egészségügyi szakdolgozói, háziorvosok, üzemorvosok, dietetikusok, védőnők és a rendőrség munkatársai.

A vizsgálatok elvégzéséhez a Magyar Egészségügyi Szakdolgozói Kamara szervezte a szakasszisztenseket, a programszervezők pedig kapcsolatot teremtettek a település/munkahely egészségügyi ellátójával (önkormányzat, háziorvos) a kiszűrtek további vizsgálatára.

2. táblázat. A résztvevők átlagéletkora nemek szerinti bontásban

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Nők	44,2	41,8	41,2	42,3	41,8	42,5	41,8	42,6	42,6	44,8
Férfiak	42,1	40,0	38,8	40,3	40,4	40,3	39,8	39,1	39,6	40,9

2. ábra. A MÁESZ Program vizsgálatai



3. táblázat. A szívinfarktus, a hypertonia és a stroke előfordulási gyakorisága a résztvevők családi kórtörténetében (a kérdezettek százalékában)

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Szívinfarktus (%)										
Nők	21,2	20,1	30,5	28,8	29,0	30,2	29,5	29,1	29,5	37,5
Férfiak	16,9	16,9	26,4	23,5	24,1	24,5	23,6	24,3	24,8	24,1
Magasvérnyomás-betegség (%)										
Nők	47,4	45,5	70,0	68,1	69,1	70,2	68,9	67,7	69,4	73,1
Férfiak	39,1	39,6	64,4	60,2	61,3	62,4	61,4	63,0	63,7	66,1
Stroke (%)										
Nők	10,8	10,0	22,9	21,2	22,2	23,5	23,5	23,2	25,3	26,6
Férfiak	7,5	8,0	17,1	15,1	16,0	18,1	18,0	19,1	19,4	21,9

4. táblázat. Átlagvérnyomás és pulzusszám nemek szerinti bontásban

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Nők										
SBP (Hgmm)	139	133	123	124	123	124	125	123	120	127
DBP (Hgmm)	83	82	79	81	80	81	82	81	81	81
Pulzus (ütés/perc)	78	78	79	79	78	78	79	79	79	79
Férfiak										
SBP (Hgmm)	146	143	133	133	133	133	134	132	129	137
DBP (Hgmm)	86	86	82	84	84	84	84	85	84	84
Pulzus (ütés/perc)	77	77	76	77	77	77	76	77	77	77

5. táblázat. Testparaméterek

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Testtömeg (kg)										
Nők	70,2	69,5	69,2	69,3	70,1	70,2	70,6	70,7	70,6	71,5
Férfiak	85,1	86,1	85,3	86,6	87,2	86,9	87,4	87,2	88,4	86,9
Haskőrfogat (cm)										
Nők	88,3	89,1	88,2	88,5	87,1	88,1	88,7	89,2	89,3	89,3
Férfiak	96,1	97,9	96,2	97,5	97,0	97,1	97,4	97,3	97,7	97,4
Testzsírtartás (%)										
Nők	62,7	63,2	60,5	60,8	62,0	62,3	64,9	64,8	63,9	65,6
Férfiak	61,3	61,1	59,3	59,4	61,2	61,7	63,2	60,9	60,0	62,1

Irodalom

- Barna I, Kékes E, Dankovics G, Daiki T, Kiss I. Hypertonia lakossági vizsgálata Magyarországon – 2011. *Hypertonia és Nephrologia* 2012;16(Suppl.3.):23.
- Halmy L, Kiss I, Barna I, Daiki T, Dankovics G, Kékes E, Halmy E. A testzsírarány összefüggése a BMI-vel – MÁESZ program 2010–2020. *Hypertonia és Nephrologia* 2012;(Suppl.3.):55.
- Kiss I, Dankovics G, Barna I, Daiki T, Kékes E. A MÁESZ Programbizottság nevében: Népegészségügyi prevenció Magyarországon: azt tesszük, amit kell? Eredmények és tapasztalatok a „Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja 2010–2020” (MÁESZ Program) 2010–2012. évi tevékenységéből. *Lege Artis Medicinae* 2013;23(2):107-11.
- Barna I, Daiki T, Dankovics G, Kékes E, Kiss I. A hypertonia lakossági vizsgálata Magyarországon – 2011. *Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrővizsgálata 2010–2020*. *Hypertonia és Nephrologia* 2013;17(1):28-33. <https://doi.org/10.24121/dh.2020.S1.2>
- Kékes E, Barna I et al. A metabolikus szindróma „Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja 2010–2020” 2010–2012. évi tevékenységének tükrében. *Hypertonia és Nephrologia* 2013;17(2):75-81.
- Kiss I, Barna I, Dankovics G, Daiki T, Kékes E, a MÁESZ Programbizottság nevében. Népegészségügyi prevenció Magyarországon II: megalapozott módszerekkel, megfelelő információval, valódi szűrési eredmények. „Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja 2010–2020” (MÁESZ) – négyéves eredmények. *Lege Artis Medicinae* 2014;24(1-2):43-8. <https://doi.org/10.24121/dh.2020.S1.2>
- Kiss I, Barna I, Daiki T, Dankovics G, Kékes E, a MÁESZ Szakmai Bizottsága nevében. *Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramjának (MÁESZ) öt éves eredményei*. *Lege Artis Medicinae* 2015;25(1-2):31-4.
- Barna I, Daiki T, Dankovics G, Kékes E, Kiss I. Nationwide Comprehensive Health Screening Program in Hungary between 2010–2014. *Journal of Hypertension* 2015;33(eSuppl.1):e395. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000468613.30326.12>
- Barna I, Daiki T, Dankovics G, Kékes E, Kiss I. Population based study of hypertension in Hungary - 2015. *Nationwide Comprehensive Health Screening Program in Hungary 2010–2015*. *Journal of Hypertension* 2016;34(e-Suppl.2):e150. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000491745.94209.17>
- Kiss I, Barna I, Daiki T, Dankovics G, Kékes E, a MÁESZ Szakmai Bizottsága nevében. *Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramjának (MÁESZ) 2015. évi eredményei*. *Lege Artis Medicinae* 2016;26(1-2):19-24.
- Kiss I, Barna I, Daiki T, Dankovics G, Kékes E. A népegészségügyi stratégiák és szűrővizsgálatok megvalósulása „Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja (MÁESZ) eredményeinek tükrében (2010–2017)”. *Lege Artis Medicinae* 2018;28(3):99-105.
- Kékes E, Barna I, Daiki T, Dankovics G, Kiss I. Kardiometabolikus tényezők Magyarországi Átfogó Egészségvédelmi szűrőprogramjában. *Metabolizmus* 2017;15:241-8.
- Kiss I, Barna I, Daiki T, Dankovics G, Kékes E. *Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramjának (MÁESZ) 2016. évi és 2010–2016 közötti összefoglaló adatai*. Prevenció, kockázatfelmérés és egészségmegőrzés – a szűrővizsgálatok jelentősége és haszna. *Lege Artis Medicinae* 2017;27(1-2):25-30.
- Barna I, Kékes E, Halmy E, et al. *Magyarország átfogó egészségvédelmi szűrőprogramjának (MÁESZ) 2019. évi és 2010–2019 közötti összefoglaló adatai*. *Lege Artis Medicinae* 2020;30:89-102. <https://doi.org/10.33616/lam.30.009>

A SZERKESZTŐSÉG KÉRDEZ

A 2019. évi ESC/EAS irányelv (1) igen keményen fogalmazza meg a cardiovascularis kockázatot, valamint az LDL-K-szint-célértékre vonatkoztatott kezelési stratégiát különböző cardiovascularis kockázat esetében elsődleges, illetve másodlagos prevencióban (1–3. táblázat)

A szerkesztőség kérdése:

A mindennapos klinikai gyakorlatban a szigorú terápiás célkitűzések a nagy és igen nagy rizikójú egyéneknél megvalósíthatók?

Válaszol: Bajnok László

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszék, Pécs

Levelezési cím:

Prof. dr. Bajnok László,
7624 Pécs, Ifjúság út 13.
E-mail: bajnok.laszlo@pte.hu

Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) és az Európai Ateroszklerózis Társaság (EAS) 2019-es dyslipidaemiaajánlása alapján igen nagy cardiovascularis kockázatú kategóriába sorolódnak: 1. az atheroscleroticus cardiovascularis betegek (klinikai manifesztációval vagy szignifikáns plakkal); 2. azon diabetesesek, akiknél célszervkárosodás vagy legalább három major kockázati tényező van, illetve húsz évnél régebben fennálló 1-es típusú diabetesben szenvednek; továbbá 3. 30 ml/min/1,73 m² alatti eGFR-értékűek; 4. 10%-ot elérő SCORE-értékűek; illetve 5. azon heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiások (FH-sok), akiknél egyéb major rizikófaktor is fennáll (1). Nagy kockázatúak a súlyos hypercholesterinaemiások (LDL-C \geq 4,9 mmol/l) vagy a 3. fokozatú hypertoniások, a major kockázati tényezővel nem terhelt FH-sok, azon diabetesesek, akiknél célszervkárosodás nincs, de legalább tíz évnél régebben fennáll a diabetes vagy major kockázati tényező is jelen van; illetve a 30 és 59 ml/min/1,73 m² közötti eGFR-értékűek és az 5–9 közötti SCORE-értékűek. Mérsékelt a kockázat 1–4% SCORE mellett vagy olyan fiatal(abb) diabetesesek esetén (1-es típusnál 35 év alattiak, 2-esnél 50 évesnél fiatalabb), akiknél tíz évnél rövidebb ideje áll fenn a diabetes és nincs egyéb kockázati tényező. Alacsony kockázatról az ESC szerint csak SCORE <1 esetén beszélhetünk.

Az európai ajánlás szerint a koleszterincsökkentő kezelés javallatát az LDL-C-szint és a cardiovascularis kockázat együttese határozza meg, míg az LDL-C-célértékeket csak az adott kockázati kategória. Az utóbbi lényege, hogy valamennyi, 4,9 mmol/l-t elérő LDL-C-szintű felnőtt esetében javasolt az intenzív koleszterincsökkentő gyógyszeres kezelés, mert az LDL-C-célérték 1,8 mmol/l alatt van. (Itt a legalább 50%-os LDL-C-csökkenés társzcélérték alárendelt jelentőségű, mert legalább 63% csökkentésre van szükség, ami maximális intenzitású sztatinnal is kevesebb, mint 50%-ban valósítható meg – a fennmaradó esetek többségénél ezetimib [lenne] indokolt, általánosan.) Ha az LDL-C 4,9 mmol/l alatti, alacsony kockázatnál 3,0 mmol/l spon-tán LDL-C-től, mérsékeltnél 2,6 mmol/l-től megfontolandó a

gyógyszeres koleszterincsökkentés, ha az életmódkezelés nem elegendő (márpedig ez általában nem elegendő a koleszterin és a kockázat érdemi csökkentéséhez). Magas kockázatnál 2,6 mmol/l-től egyértelműen javasolt az intenzív sztatín- és szükség esetén ezetimibkezelés (1,8–2,59 mmol/l között megfontolandó), ami igen magas kockázat fennállásakor primer prevencióban már 1,8 mmol/l-től, szekunderben 1,4 mmol/l-től szükséges. (Megfontolandó előbbi kategóriában 1,4–1,79 között, míg utóbbiban pedig 1,4 mmol/l alatt is.)

Az LDL-C-célértékeket és azok elérésének a stratégiáját (lényegében) két másik 2019-es ESC-ajánlás, a diabetesesek cardiovascularis betegségét és a krónikus coronariaszindróma ellátását tárgyaló is átvette (2, 3). Az első két lépés általános, kockázattól (elvileg) független: maximálisan tolerált adagú, nagy intenzitású sztatín adása javasolt a rizikóstatusznak megfelelő célérték eléréséhez (I/A ajánlás), illetve ha így a cél nem elérhető, ezetimibbel kell kombinálni a sztatint (I/B ajánlás). (A „maximálisan tolerált” fogalom azt sugallja, mintha a „sztatínintolerancia” egzakt valami és dózisfüggése kellően bizonyított lenne, holott a véletlen besorolásos vizsgálatok ez ellen szólnak, és maga a sztatínintolerancia is nehezen definiálható, bizonytalanságokkal terhelt, mint azt egy néhány évvel ezelőtti nagy szakértői elemzés részletesen elemezte [4].)

Az LDL-C kockázat szerinti célértékeit és a gyógyszeres stratégia várható sikerét az 4. táblázatban összegeztük, extrapolálva egy korábbi szimulációt (5). Látható, hogy megfelelő gyógyszeres kezelés mellett/ellenére a célérték elérésének az aránya – a kockázati szinttől függően – a „szinte mindenkinél” – a „szinte senkinél” pólusok között mozog. Nagy kockázat esetén intenzív sztatín-monoterápiával az esetek egyharmadában, igen nagy kockázat esetén pedig felében nem érhető el az LDL-C-célérték, amikor ezetimibkezelés is indokolt. Így az arány javítható, de messze nem optimális mértékben. Ilyenkor, igen nagy kockázat esetén, ha a cardiovascularis betegségből adódik vagy FH-s betegnél egyéb major kockázati tényező is fennáll, PCSK9-gátlóval történő kiegészítés javasolt (1).

1. táblázat. A cardiovascularis kockázat meghatározása

Igen nagy kockázat	Dokumentált ACVB (klinikai): AKS, stabil angina, coronaria- vagy érrevascularisatiós beavatkozás, stroke, TIA, PAB. Dokumentált ACVB (képalkotói): koronarográfia, CT-scan: plakk vagy >50% stenosis, carotis-UH (>50% stenosis, plakk), DM szervkárosodással vagy ≥ 3 nagy RF-fel, vagy korai kezdetű DM1T (>20 év), vagy súlyos KVB (eGFR <30 ml/perc/1,73 m ²), kalkulált heart SCORE >10% fam. HK ACVB-vel, vagy egy nagy RF
Nagy kockázat	Egy nagyon káros RF (Kol-t: >8 mmol/l, LDL-K >4,9 mmol/l, BP >180/110) DM szervi károsodás nélkül, vagy >10 év időtartam, vagy egyéb RF. Mérsékelt KVB (eGFR 30–59 ml/perc/1,73 m ² eGFR-rel. Kalkulált heart SCORE $\geq 5\%$ és <10% között
Közepes kockázat	Fiatál DM-beteg (DM1T <35 év, DM2T <50 év) DM-időtartam <10 év, nincs egyéb RF Kalkulált heart SCORE $\geq 1\%$ és <5% között
Kis kockázat	Kalkulált heart SCORE <1%

ACVB = atheroscleroticus cardiovascularis betegség; AKS = akut coronariaszindróma; BP = blood pressure, vérnyomás; KVB = krónikus vesebetegség; CT = komputertomográfia; DM = diabetes mellitus; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FH = familiáris hypercholesterinaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterolin; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; Kol-t = összkoleszterin; TIA = átmeneti agyi ischaemiás attack; szervi károsodás = microalbuminuria, retinopathia vagy neuropathia

2. táblázat. Elsődleges prevenció. Kezelési stratégia és LDL-K-szint-célérték különböző cardiovascularis kockázat esetében

Kockázat SCORE	<1,4 mmol/l	1,4–<1,8 mmol/l	1,8–<2,6 mmol/l	2,6–<3,0 mmol/l	3,0–<4,9 mmol/l	$\geq 4,9$ mmol/l
Kis kockázat SCORE <1%	életvitel-ajánlás	életvitel-ajánlás	életvitel-ajánlás	életvitel-ajánlás	életvitel-ajánlás + gyógyszer, ha nem kontrollált	életvitel-ajánlás + gyógyszer javasolt
Osztály/szint	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
Közepes kockázat SCORE $\geq 1\%$ –<5%	életvitel-ajánlás	életvitel-ajánlás	életvitel-ajánlás	életvitel-ajánlás + gyógyszer, ha nem kontrollált	életvitel-ajánlás + gyógyszer, ha nem kontrollált	életvitel-ajánlás + gyógyszer javasolt
Osztály/szint	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
Nagy kockázat SCORE $\geq 5\%$ –<10%	életvitel-ajánlás	életvitel-ajánlás	életvitel-ajánlás + gyógyszer, ha nem kontrollált	életvitel-ajánlás + gyógyszer javasolt	életvitel-ajánlás + gyógyszer javasolt	életvitel-ajánlás + gyógyszer javasolt
Osztály/szint	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
Igen nagy kockázat SCORE $\geq 10\%$	életvitel-ajánlás	életvitel-ajánlás + gyógyszer, ha nem kontrollált	életvitel-ajánlás + gyógyszer javasolt	életvitel-ajánlás + gyógyszer javasolt	életvitel-ajánlás + gyógyszer javasolt	életvitel-ajánlás + gyógyszer javasolt
Osztály/szint	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A

3. táblázat. Másodlagos prevenció. Kezelési stratégia és LDL-K-szint-célérték különböző cardiovascularis kockázat esetében

Kockázat SCORE	<1,4 mmol/l	1,4–<1,8 mmol/l	1,8–<2,6 mmol/l	2,6–<3,0 mmol/l	3,0–<4,9 mmol/l	$\geq 4,9$ mmol/l
Igen nagy kockázat SCORE $\geq 10\%$	életvitel-ajánlás + gyógyszer, ha nem kontrollált	életvitel-ajánlás + gyógyszer javasolt	életvitel-ajánlás + gyógyszer javasolt	életvitel-ajánlás + gyógyszer javasolt	életvitel-ajánlás + gyógyszer javasolt	életvitel-ajánlás + gyógyszer javasolt
Osztály/szint	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

A címben feltett kérdéshez visszatérve, az adott európai LDL-C-célérték nagy és igen nagy rizikójú egyének jelentős részénél a klinikai gyakorlatban is elérhető (volna – csak ez a volna ne volna!). Bár ezen rizikó kategóriákban a tablettás koleszterincsökkentés mellett a célértéket el nem érők aránya inherens módon magasabb, mint a hipertonia vonatkozásában a rezisztens esetek hányada, a klinikai gyakorlatban ennél sokkal nagyobb problémát jelent, hogy míg mára általánosan elfogadott – mind a beteg, mind az orvos számára –, hogy a szükséges vérnyomáscsökkentőket szedni kell, ugyanez nem mondható el (ilyen határozottsággal) a koleszterincsökkentőről. Így, míg a magas vérnyomás kezelése méltán – az egyik, ha nem – a legfontosabb gyógyszeres terápia és orvosi sikertörténet, a másik, hasonlóan robusztus pillér, a koleszterincsökkentés (ami a stroke kockázatát ugyan kevésbé mérsékeli, de

a szívrohamét markánsabban [6, 7]) a preventív medicina – egyik, ha nem a – legnagyobb frusztrációja. Ennek fő oka az egyértelmű bizonyítékokkal homlokegyenest ellenkező, igen erős és hatékony (legbizarrabb formában egyidejűleg valami csodaszert promotáló, pénzalapú) propaganda-hadjárat. Ezen (chemtrail-nél alig több valóság lappal rendelkező) összeesküvés-elmélet nemcsak a laikusokat, hanem az orvostársadalmat is fertőzi (beszélhetnénk chemchol-ról). A koleszterincsökkentőkkel és védőoltásokkal szembeni szkepszis, illetve elutasítás a polarizálódó világ egyik mentalitásának két megnyilvánulása. Reményem szerint ez a hozzászólás érv lehet kétkedő orvosok meggyőzésében; a laikusok számára pedig a Wikipédia „sztatin” szócikkét dolgoztuk ki magyarul – a részletezett európai szellemben. (A Wikipédia időközben eltávolította az ellenőrizetlen tartalomra vonatkozó figyelmeztetését.)

4. táblázat. Az Európai Kardiológiai Társaság és az Európai Ateroszklerózis Társaság (ESC/EAS) 2019-es dyslipidaemia-irányelveinek (1) cardiovascularis kockázati kategóriái, az ennek megfelelő LDL-C-célértékek és elérésük valószínűsége intenzív sztatin-monoterápiával, illetve ezetimib kombinációval. Recidív esemény*: maximálisan tolerált sztatinterápia ellenére két éven belül újabb vascularis esemény

Cardiovascularis kockázat	LDL-C-érték	Ajánlás osztálya	Célértékelérés valószínűsége	
			Intenzív sztattinnal	+ ezetimibbel
Alacsony	<3,0 mmol/l	megfontolható	<95%	<99%
Mérsékelt	<2,6 mmol/l	megfontolandó	75%	99%
Nagy	<1,8 mmol/l	javasolt	66%	75%
Igen nagy	<1,4 mmol/l		50%	66%
Recidív esemény*	<1,0 mmol/l	megfontolható	14%	16%

Irodalom

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.
- Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)
- Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, et al. Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017;2:959-66. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2289>
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665. <https://doi.org/10.1136/bmj.b1665>
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7404):1423. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1423>

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Hyperkalaemia VI. rész

DEÁK GYÖRGY¹, PATÓ Éva¹, KÉKES Ede²¹Uzsoki Utcai Kórház, III. Belgyógyászati-Nefrológiai Osztály, Budapest²Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Tanszék, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Pató Éva

E-mail: patoe@uzsoki.hu

A hat részből álló összefoglaló bemutatja a hyperkalaemia epidemiológiáját, diagnózisát, patogenezisét és kezelését.

A gastrointestinalis traktusban ható, káliumkötő gyógyszerek

Akut hyperkalaemiás esetekben a szívben a membránpotenciál stabilizálása, a kálium intracelluláris térbe való juttatása, a renalis káliumkiválasztás fokozása mellett, kiegészítő terápiaként, adható a gastrointestinalis traktusban ható káliumkötő gyógyszer (1) (lásd cikksorozatunk V. rész, 5. táblázat).

Krónikus hyperkalaemia hátterében legtöbbször a renalis káliumkiválasztás elégtelensége áll. A renalis káliumkiválasztás 15 ml/min/1,73 m² GFR-érték alatt jelentősen csökken, ugyanakkor a széklettel való káliumkiválasztás – egyes egyéneknél különböző mértékben – emelkedik, akár megháromszorozódhat. Ezért a vesefunkciók beszűkülésekor a hyperkalaemia kezelésében a diéta, az acidosis korrekciója és a diuretikumok alkalmazása mellett a gastrointestinalis traktuson keresztül való káliumexkréció forszírozása nagyobb hangsúlyt kap.

A kálium nagyobb része a vékonybelekben passzívan abszorbeálódik paracelluláris úton, a káliumkoncentráció és a kálium pozitív töltése szerint. A kálium szekréció-abszorpció finomhangolása a colonban történik, amelyben a kortikoszteroidoknak, ezen belül az aldoszteronnak jelentős szerep jut. Diétás káliumterhelésben a colonban káliumszekréció, míg diétás káliumhiányban káliumabszorpció zajlik (2).

A proximális colonra jellemző káliumszekréció a kalciumdependens, nagy vezetőképességű káliumcsatornákon (BK channel) keresztül valósul meg (3). A kálium distalis colonban történő abszorpciója a hidrogén-kálium ATP-áz által mediált (4). Újabb vizsgálatokban igazolták, hogy a túlzott diétás káliumbevitel a distalis colonban fokozza a BK chanellek működését, így konvertálva az abszorpciót szekrécióba (5), míg káliumhiányban a hidrogén-kálium ATP-áz működése kerül előtérbe, következményes káliumabszorpcióval (6).

A gastrointestinalis traktusban ható, káliumexkréciót fokozó gyógyszerek között ma már három készítményt tarthatunk számon:

A nátrium-polisztrirén-szulfonát és a kalcium-polisztrirén-szulfonát ioncserélő gyanták az 1950-es évek kezdetétől több mint 50 éven át egyedüli alternatívát jelentettek (7). A két új készítmény közül a patiromer az Amerikai Egyesült Államokban 2015-ben, számos európai országban 2017-ben került forgalomba. A nátrium-cirkónium-cikloszilikátot (SZC) pedig 2018-ban engedélyezték mind az Amerikai Egyesült Államokban, mind Európában.

Az új készítmények engedélyezésének, alkalmazásának nemcsak egészségügyi, hanem gazdasági haszna is várható. Az Amerikai Egyesült Államokban készült tanulmány szerint a hyperkalaemiás cardiorenalis szindrómás beteg kórházi ellátása kétszer annyiba kerül, mint az ugyanezen betegség miatt kezelt normokalaemiás betegeké (8).

Nátrium-polisztrirén-szulfonát

A nátrium- (szódium-) polisztrirén-szulfonát (SPS) erősen savas ioncserélő gyanta gyöngypolimer formában. A distalis colonban nátrium-kálium csere révén növeli a széklet káliumtartalmát, így csökkentve a szérumkálium szintjét. Az 1950-es években, az SPS gyógyszerként való megjelenésekor a káliumürítés forszírozásának szinte egyetlen lehetősége volt. (A kacsdiuretikum furoszemid 1965-ben került klinikai alkalmazásra, a dialíziskezelés széles körben nem volt hozzáférhető, és hatékonysága, biztonságossága sem érte el a mai szintet.) Az FDA 1958-ban engedélyezte a forgalomba hozatalát. (Új gyógyszer bevezetéséhez szükséges szigorú előírásokat csak 1962-ben vezettek be.) Magyarországon az SPS 1985 óta hozzáférhető Resonium néven.

Az SPS szintetikus oldhatatlan polimert tartalmazó kationcserélő gyanta. Az ioncsere nem abszolút szelektív, kalcium, magnézium, ammónium megkötésére is alkalmas, a kationok kötésereőségének a sorrendje: H+ <Na+ <NH₄⁺ <K+ <Mg²⁺ <Ca²⁺ <Al³⁺. Ezért a nátriumnak 33%-a cserélődik ki a bélben lévő káliummal. A Resonium 1 grammja 0,1 gramm (4,1 maEq) nátriumot tartalmaz. Egy mérce Resonium 15 gramm, a benne lévő 1,5 gramm nátriumnak 33%-a (0,5 gramm) cserélődik ki a bélben lévő káliummal.

A Resonium 1 grammja in vitro 3,1 maEq káliumot köt meg, de a 33%-os hatékonyság miatt ez in vivo átlagban 1 maEq kálium megkötését jelenti. Hatása a beadástól számított egy-két órán belül várható. A szérumkálium-csökkentő hatás dózisdependens, maximum napi négy alkalommal egy-egy mércével adható. (A mindennapi gyakorlatunkban a leggyakrabban alkalmazott napi adag egy mérce.) Napi három mérce (45 gramm) SPS adása már 4,5 gramm nátriummal terheli a szervezetet, amely folyadékretencióval járó betegségekben (terápiarezisztens hypertonia, szívelégtelenség, veseelégtelenség) a beteg állapotromlásához vezethet. Alkalmazása során szoros klinikai és laboratóriumi kontrollt igényel, a nátriumterhelésen túl hypokalaemia, rebound hyperkalaemia,

hypocalcaemia, hypomagnesaemia irányába. Nem adható együtt magnézium-hidroxiddal, alumínium-hidroxiddal, amelyek nem abszorbeálódó kationt leadó anyagok. Csökkenti a lítium és tiroxin abszorpcióját. Fokozza a digitális hatását. Per os adva és rectalis enema formájában is alkalmazható.

2010-ig sem az SPS-sel, sem az egyes országokban forgalmazott kalcium-polisztrén-szulfáttal (CPS) nem készült randomizált, placebokontrollált tanulmány, de 1961-től széles körű alkalmazása során a mellékhatások felismerésre kerültek. A súlyos mellékhatások (felső gastrointestinalis traktus nyálkahártya-sérülései, gastrointestinalis vérzés, bélnekrózis) elsősorban a lassú gastrointestinalis tranzit elkerülése céljából bevezetett 70%-os szorbittal való együttes adása során alakultak ki. (Emiatt az FDA 2009 szeptemberétől 70% helyett 33% szorbittal engedélyezte az ioncserélő gyanta forgalmazását. Magyarországon csak a szorbitmentes por került forgalomba.) Azonban szorbit nélküli alkalmazása során is megjelentek obstipatióról, székletimpaktációról, sőt bélnekrózisról szóló esetszerűségek még a 2000-es években is. Bár a colon a leggyakrabban érintett bélszakasz, az esetek 30%-ában a gastrointestinalis traktus proximálisabb szakaszai, az oesophagus, gyomor és vékonybél is sérülhetnek (9). A mellékhatások súlyossága részben függ a társbetegségektől, a gyomor-bél rendszert érintő korábbi műtétektől, a bélrendszer motilitását befolyásoló egyéb gyógyszerektől és az alkalmazott SPS-dózistól. Krónikus veseelégtelenségben az emelkedett reninszint, az AgII mediálta vasoconstrictión keresztül nonocclusiv mesenterialis ischaemiát okozhat, de veszélyt jelent a hypotonia is. A poszttranszplantációs immunszuppresszió akadályozza a gastrointestinalis sejtek normál protektív és reparatív mechanizmusát, fokozva a gastrointestinalis mellékhatások lehetőségét. A reszekciós bélműtéten átesett és a gyulladós bélbetegség miatt kezelt betegeknél, valamint ischaemiás colitisben, nagyfokú obstipációban, ileusban a káliumkötők kerülendők!

A gyógyszer aspirációja során kialakult pneumonitisről is beszámoltak (10). A 2010 után készült retrospektív vizsgálatokban a súlyos mellékhatások előfordulási aránya igen különböző (11–13). A leghosszabb időszakot átfogó irodalmi áttekintésben, 1948 és 2011 között (63 év vs. több tízmillió adag!) Kanadában és az Amerikai Egyesült Államokban 30 cikkben összesen 58 esetben fordult elő SPS adása során előfordult súlyos gastrointestinalis mellékhatás (ebből 41 esetben szorbittal alkalmazott SPS) (14). Egy retrospektív kohorsz tanulmányban 123 391 kórházi beteg esetében az SPS-asszociált colonnekrózis kumulatív incidenciája 0,14% volt, az SPS-t nem kapók 0,07%-ával szemben (RR 2,10; P = 0,2). A különbség nem volt szignifikáns (15). Hasonló eredményt mutatott a 11 409 hemodializált beteg retrospektív vizsgálata. A betegek 20%-a kapott SPS-t, esetükben a bélnekrózis markereként értékelt colonműtét 0,6%-ban fordult elő, a gyógyszert nem kapók körében pedig 1%-ban (16). *Weir* 2016-ban a *Kidney International*-ben megjelent, a patiromert gyártó AstraZeneca által támogatott összefoglalójában úgy foglalt állást, hogy megfelelő bélfunkciók esetén az SPS alkalmazható (17).

SPS-sel randomizált, kettős vak vizsgálatot elsőként 2015-ben Kanadában *Lepage* és munkatársai végeztek 33 ambuláns, mérsékelten hyperkalaemiás, krónikus vesebetegben. A hétnapos vizsgálat befejezésekor az SPS-csoport 73%-a volt

normokalaemiás, a kontrollcsoportban 38%, a különbség nem volt szignifikáns (P = 0,07). A szerzők véleménye szerint az SPS hatásossága és költsége miatt szerepet kaphat az első vonalbeli káliumszint-csökkentő terápiában a gyógyszert toleráló betegek esetében (18). *Laureati* és munkatársai 2019-ben megjelent munkájukban szorbitmentes SPS-t legalább egy éven át kapó, 3690, IV. stádiumú krónikus vesebeteg 10 éves követése során súlyos gastrointestinalis mellékhatást (ulceratio, perforáció, thrombosis) 202 esetben, minor gastrointestinalis mellékhatást 1149 esetben észleltek. A major mellékhatások incidenciája 25%-kal, a minor mellékhatásoké 11%-kal volt több a nagyobb adag SPS-t szedők esetében (kétszer-négyszer 15 gramm/nap). (A szerzők számos gyógyszergyártóval állnak kapcsolatban, többek között az új káliumkötő szerek gyártóival is) (19). A legnagyobb SPS retrospektív vizsgálatot Kanadában végezték. 65 év feletti 20 020, SPS-t nem szedő beteg adatait vetették össze 20 020, SPS-t szedő beteg adataival (az SPS felírását követő 30 nap után fellépett) hospitalizációt igénylő súlyos gastrointestinalis mellékhatás tekintetében. A leggyakrabban intestinalis ischaemia/thrombosis fordult elő, az SPS-csoportban magasabb rizikóval (HR: 1,94) (20).

A polisztrén-szulfonát ötvenéves egyeduralma után az elmúlt években új, biztonságosabb, jól tolerálható, a hyperkalaemia kezelésére alkalmas, a gastrointestinalis traktusban ható anyagok jelentek meg. Két új hatóanyag, a patiromer és a cirkónium-cikloszilikát is klinikai bevezetésre került, mindkettőt engedélyezte a Food and Drug Administration és a European Medicines Agency is. Ezekről a gyógyszerekről remélhető a RAASI-terápia optimális adagban való alkalmazása, amely számos betegségben, különösen szívelégtelenségben, diabetesben és krónikus veseelégtelenségben javíthatja az életkilátásokat.

Mind a patiromer (patiromer-szorbitex-kalcium Veltassa néven), mind a cirkónium-cikloszilikát (Lokelma néven) hatékonyságát és tolerálhatóságát jól dokumentált tanulmányok igazolták rövid és hosszú távon egyaránt.

Patriomer

A patiromer egy szintetikus, oldhatatlan, kis molekulású gyöngyökből álló, a vizet minimálisan kötő, nem felszívódó polimer, amely a colonban az ott kiválasztott káliumot kalciumra cseréli. Az ioncsere elsősorban a distalis colonban valósul meg, ahol a kálium koncentrációja a legmagasabb. A gastrointestinalis traktuson áthaladva nem metabolizálódik és nem abszorbeálódik. Káliumcsökkentő hatása átlagban 7 óra múlva következik be, és ez a hatás 48 órán át fennmarad. Az SPS-hez képest a káliumkötő kapacitása 1,5-2,5-szer nagyobb (21). Hűtőszekrényben való tárolást igényel, alkalmazása során nem szabad felmelegíteni, meleg italokhoz adni. Az FDA más gyógyszereknek a patiromer bevétele előtt vagy után három órával való szedését javasolja (22), míg az EMA szintén háromórás intervallumot javasolt más gyógyszerek bevitelét illetően. Interakciós figyelmeztetés három gyógyszerre maradt: ciprofloxacín, levofloxacín és metformin (23). 1 gramm patiromer káliumkötő kapacitása in vitro 8,5-8,8 mEq kálium. Napi egyszeri adagolásban a javasolt kezdő adag 8,4 gramm, a dózis a szérumkáliumtól függően titrálható. Fázis 3 vizsgálatban a maximális adag 21,4 gramm volt (24). A patiromerhatás elvesztését észlelték 12 hét elteltével, különösen azon fiatalabb betegeknél, akik négy hét

patiomerterápia után normokalaemiások voltak. Fentiek ismeretében normokalaemia elérése esetén három nap gyógyszer-szünetet javasolnak és csak a szérumkáliumszint újbóli emelkedése esetén ajánlják a patiomer ismételt bevezetését (25, 26). Egy összesen huszonöt, egyféle RAASi-t szedő, hyperkalaemiás, krónikus vesebetegét involváló nyílt tanulmányban az 5,5–6,5 mmol/l közötti hyperkalaemia már az első 8,4 mg dóziszú patiomer bevétele után 7 órával 0,2 mmol/l-rel csökkent. A továbbiakban a betegek napi 2×8,4 mg patiomerrel kaptak két napot át. 24 óra múlva a betegek 80%-ának a szérumkáliumszintje <5,5 mmol/l volt. A post hoc analízisben az <5,5 mmol/l szérumkáliumszintet átlagosan 12,7 óra alatt érték el (27). A patiomer biztonságosságát és hatásosságát három nagy tanulmányban vizsgálták olyan hyperkalaemiás krónikus vesebeteg, 2-es típusú diabeteses, hypertóniás, illetve szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében, akik legalább egyféle RAAS-inhibitor szedtek. A PEARL-HF (Evaluation of Patiomer in Heart Failure Patients) tanulmányban (fázis 2b, négyhetes, randomizált, kettős vak vizsgálat, 104 szívelégtelen beteg) a patiomerrel kapó betegek esetében a betegek 91%-ánál lehetett a spironolaktont 50 mg-ra feltrájni, míg a placebo csoportban 74%-ánál (28). Az AMETHYST-DN (Patiomer in the Treatment of Hyperkalaemia in Patients With Hypertension and Diabetic Nephropathy) tanulmány igazolta a patiomer hosszú távú hatékonyságát és biztonságos alkalmazhatóságát. Az 52 hetes multicentrikus, nyitott, randomizált vizsgálatban 304, enyhe és mérsékelt hyperkalaemiás, RAAS-inhibitor (ACEI/ARB + spironolaktin) terápiában részesülő 2-es típusú diabeteses vesebeteg vett részt, akiknek körülbelül harmada NYHA I-II. stádiumú szívbeteg is volt. A szérumkáliumszint-csökkenés mindkét csoportban dóziszfüggő és statisztikailag szignifikáns volt (29). Az OPAL-HK (A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiomer for Treatment of Hyperkaemia) tanulmányban 237, III-IV. stádiumú, krónikus, RAAS-inhibitor szedő, hyperkalaemiás, diabeteses, szívelégtelen vagy coronariabetegségben is szenvedő vesebetegét vizsgáltak. A patiomer csoportban a betegek 94%-a tudta folytatni a RAAS-terápiát, míg a placebo csoportban a betegek 56%-ánál volt szükség a RAAS-terápia felfüggesztésére hyperkalaemia miatt (30). Sajnos a NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenek, akik a legtöbbet profitálnak az optimális RAAS-gátló kezeléssel, a fenti klinikai vizsgálatokba nem kerültek be (31, 32). A patiomer vizsgálatok metaanalízise alapján háromnapos kezelést követően -0,36 mmol/l, négyhetes kezelést követően -0,7 mmol/l (n = 603) mértékű csökkenést eredményezett a szérumkáliumszintben. A 28 napos kezelés során hypokalaemia 3%-ban, az 52 hetes vizsgálatban 5,6%-ban fordult elő és általában enyhe fokú volt. A metaanalízis eredménye szerint a betegek 74-95%-ánál a szérumkálium szintje hosszú távon normáltartományban tartható volt, és a betegek 93%-ánál lehetővé tette a RAAS-gátlók bevezetését, titrálását és a terápiában való megtartását (33). Az AMBER studyban 146 krónikus vesebeteg rezisztens hypertóniája eredményesen kezelhető volt patiomerrel párhuzamosan alkalmazott spironolaktinnal (34). A kálium-kalcium ioncsere következtében a bélbe jutó kalcium foszfátot tud megkötni, ez a dializált vesebeteg hyperphosphataemiáját kedvezően befolyásolja (35). A bélben való kalcium-kálium csere alapján 25,2 g patiomer adása során átlag napi 73 mg kalcium abszorbeálódik (36), elméletileg várható volt hypercalcaemia kialakulása, de a nagy tanulmányokban ez nem fordult elő.

A krónikus vesebeteg, kiemelt csoportot alkotnak a hyperkalaemia szempontjából. Közel 37 000 hemodializált vesebeteg adatait vizsgálva, négyéves időszakot felölelő retrospektív tanulmányban, a hétvégi kétnapos interdialitikus időszakot követően hyperkalaemia 2,0-2,4-szer gyakrabban fordult elő, mint az egynapos interdialitikus intervallumban, és az özmortalitás rizikója 1,37-ra emelkedett (37). Több vizsgálat is igazolta a patiomer kedvező hatását anuriás, hemodializált, hyperkalaemiás betegekben, akiknél nemcsak a szérumban, hanem a székletben is vizsgálták az elektrolitok koncentrációjának változását (38, 39). Transzplantációt (37 beteg, vese-, vese-pancreas, máj- és tüdőtranszplantált) követően kialakult hyperkalaemia eseteiben is sikeres alkalmazásról számoltak be. Fontos megfigyelés volt a takrolimusz szérumszintjének emelkedése. A ciklosporinszint nem változott. A mellékhatások között a leggyakoribb a hypomagnesaemia volt, obstipációt 8%-ban tapasztaltak (40). A patiomer leggyakoribb mellékhatásai gastrointestinalisak: flatulatio, diarrhoea, obstipatio és vomitus. Mellékhatások miatt megszakított patiomerkezelés 8%-ban fordult elő (33). A patiomer, a kálium mellett, más kationokat is meg tud kötni, mindhárom tanulmányban észleltek hypomagnesaemiát. Az AMETHYST-DM vizsgálatban a veseelégtelenség progressziója 9,2%-ban fordult elő. Kontrollcsoport hiányában azonban ezeket az eredményeket nem könnyű értelmezni. Az is lehetséges, hogy ebben a nagy rizikójú betegcsoportban a már meglévő vesebetegség progrediált. A hypertonia progresszióját 7,9%-ban észlelték (29).

Nátrium- (szodium-) cirkónium-cikloszilikát (ZS-9 vagy SZC)

Az SZC cirkónium- és szilikátatomoknak inorganikus mikroszkopikus keveréke, 8% nátriumtartalommal. Az egyéb káliumkövekkel ellentétben az SZC nem ioncserélő gyanta. Anorganikus, háromdimenziós kristály, rácsos szerkezetű cirkónium, szilikon és oxigén alkotja, amelyek ionkötő pórusokat képeznek. Olyan ionkötő pórusokkal tervezték, amely elsősorban a káliumiont ejti csapdába a 3 angstromnyi méretének köszönhetően, mivel a nem hidratált káliumion átmérője megközelítőleg 2,98 angstrom. Ennek következtében az SZC szelektivitása a káliumion tekintetében nagyon kifejezett, sokkal inkább, mint az SPS-é. A fiziológiás káliumcsatornához hasonlóan szelektíve csak a kálium számára átjárható. A gastrointestinalis traktusba bejutva a káliumot nátriumra (10 gramm SZC 1000 mg nátriumot tartalmaz) vagy hidrogénionra cserélve növeli a székletben a kálium kiválasztását. Orális alkalmazását követően a káliumcsökkentő hatás egy órán belül észlelhető. A magas káliumion-szelektivitás következtében hatása az egész gastrointestinalis traktusban érvényre jut. A hatásfok az adott gyomor-bél traktus káliumkoncentrációjának és pH-jának emelkedésével nő, maximális hatását a distalis colonban fejti ki. Nem abszorbeálódik, a székletben kiválasztódik (41). A nátrium-cirkónium-cikloszilikát szagtalan, íztelen por, orálisan alkalmazható. Vízzel keverve szuszpenziót alkot, a befejezett klinikai tanulmányokban étellel együtt kapták a betegek. Tabletta formájában is kapható, krónikus ellátásban napi egyszeri adagolása elégséges (42).

1. táblázat. Káliumcsökkentő szerek (50)

	Szodium-polisztiirén-szulfonát (SPS)	Patiromer	Szodium-cirkónium-cikloszilikát (SZC)
Márkanév	Kayexalate, Resonium	Veltassa	Lokelma
Hatásmechanizmus	a gastrointestinalis traktusban a káliumot megköti és elősegíti a széklettel való kiválasztást	a gastrointestinalis traktusban a káliumot megköti és elősegíti a széklettel való kiválasztást	a gastrointestinalis traktusban a káliumot megköti és elősegíti a széklettel való kiválasztást
Szelektivitás	nem szelektív, kalciumot és magnéziumot is megköt	szelektív, de magnéziumot is megköt	nagyfokban szelektív, az SPS-hez képest a káliummegkötő kapacitása kilencszeres, és az ammóniumot is megköti
Nátriumtartalom	1500 mg nátrium per 15 g SPS	nem tartalmaz nátriumot	megközelítően 1000 mg nátrium/10 g SZC
Szorbitoltartalom	20 g szorbitol/15 g SPS tartalmazhat (Magyarországon szorbitolmentes)	4 g szorbitol/8,4 g patiromer	nem tartalmaz szorbitolt
Hatáskezdet	2-6 óra	7-48 óra	1-6 óra
Hatástartam	6-24 óra	12-24 óra	4-12 óra
Adagolás	15 g per os, napi 1-4 alkalommal	8,4 g per os kezdő adag, naponta egyszer étkezéskor, a megfelelő hatás eléréséhez 25,2 g/nap titrálható	10 g per os, háromszor naponta étkezéskor akut ellátásban; 5, 10 vagy 15 g per os napi egyszer reggelivel a krónikus ellátásban
Gyógyszerkészítmény/adagolás	folyadék vagy szuszpenzió elkészítéséhez való por, vízzel elkeverni (3-4 ml/g) és 24 órán belül felhasználni	szuszpenzió elkészítéséhez való por, 90 ml vízzel elkeverni, hűtőben tárolható 2-8 Celsius-fok között; hűtőből kivéve három hónapig felhasználható	szuszpenzió elkészítéséhez való fehér, íztelen por, 240 ml vízben kell elkeverni és alaposan összerázni és azonnal felhasználni

Fázis 2 és fázis 3 tanulmányokban vizsgálták az SZC hatékonyságát és biztonságosságát. Prospektív, randomizált, kettős vak, placebokontrollált fázis 2 tanulmányban 90 veseelégtelen, enyhe-közepes mértékben hyperkalaemiás betegnél napi $3 \times 0,3$ gramm, 3 gramm vagy 10 gramm SZC adása 48 óra alatt szignifikánsan csökkentette a kiindulási szérumszén-kálium-értéket, és az elért szintet az utolsó adag SZC bevétele után 3,5 nappal is tudták tartani (43). Az első fázis 3 (prospektív, randomizált, kettős vak, placebokontrollált, kétlépcsős) vizsgálat 48 órás bevezető fázisában 754 szívelégtelen, veseelégtelen és diabeteses beteg, a 12 napos terápiás fázisában 543 beteg vett részt. A placebocsoport mellett négy különböző SZC-adagot kapó csoport volt. A szérumszén-kálium-csökkenés mértéke az egyes SZC-csoportokban statisztikailag szignifikáns és dózisdependens volt. Az SZC hatékonysága a különböző mértékű hyperkalaemiában éppúgy igazolódott, mint az egyes betegcsoportokban (44). A HARMONIZE vizsgálatban négy héten át vizsgálták az SZC hatékonyságát és biztonságosságát 258 hyperkalaemiás ambuláns betegen. A 48 órás indukciós fázist 28 napos randomizált kezelési fázis követte. A betegek nagyobb hányada krónikus vesebeteg vagy szívelégtelen beteg volt, 70 százalékuk szedett a vizsgálat kezdetekor RAAS-gátlót.

A bevezető 48 órás nyitott indukciós fázisban az SZC első 10 grammos adagja után egy órával a szérumszén-kálium statisztikailag szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető. Normokalaemiát 24 óra alatt a betegek 84%-ánál, 48 óra alatt 98%-ánál értek el. Az ezt követő 28 napos kezelési időszakban a szérumszén-kálium valamennyi SZC-csoportban szignifikánsan csökkent a placebocsoportéhoz képest, a csökkenés mértéke dóziszfüggő volt (4,8 mmol/l, 4,5 mmol/l és 4,4 mmol/l az 5, 10, 15 grammos dózisok esetén). A placebocsoportban a szérumszén-kálium 5,1 mmol/l volt ($P < 0,001$). Ez az eredmény a teljes randomizált fázisban következetes volt. A normokalaemia aránya 80%, 90%, 95% volt sorrendben az 5 gramm, 10 gramm, 15 gramm SZC-adag estében és 46% volt a placebocsoportban ($P < 0,001$). Az SZC káliumcsökkentő hatása minden alcsoportban következetes volt (45).

A DIALIZE vizsgálatban igazolták, hogy a dialízismentes napon 5-15 g adagban alkalmazott SZC mérsékli a predialízis-hyperkalaemiát, így elkerülhető a 2,0 mmol/l káliumkoncentrációjú dializálóoldattal való kezelés, ezzel is csökkentve a kardialis arhythmia előfordulását (46). Az SZC sürgősségi esetekben történt eddigi vizsgálatai egyelőre szerényebb eredményekkel zárultak, mint az várható lett volna (47, 48). Transzplantált

(vese-, vese-máj, vese-szív, máj- és vesetranszplantáció, 35 beteg) hyperkalaemiás betegeknel hétnapos terápia után a szérumkálium átlag 1,3 mmol/l-rel csökkent. A takrolimusz szérumszintcsökkenése nem volt szignifikáns, a bikarbonát-szintben mérsékelt emelkedés következett be. A kezelés felfüggesztését a hyperkalaemia megszűnése és a szulfametoxazol/trimetoprim terápia befejezése indokolta. Enyhe oedemát két esetben észleltek (49). Az SZC mellékhatásai közül kiemelkedő az oedemahajlam. A HARMONIZE vizsgálatban a leggyakrabban jelentkező mellékhatás az oedema volt, leginkább a 15 gramm SZC-t kapó csoportban, azon belül is magasabb szívfrekvenciával járó szívelégtelenségben, 60 ml/min/1,73 m² alatti eGFR esetén és magasabb BNP-értékek mellett volt észlelhető. A gastrointestinalis mellékhatások közül a diarrhoea és obstipatio gyakoriak voltak, de súlyos gastrointestinalis mellékhatás (például colonnecrosis) nem fordult elő. Nem volt szignifikáns eltérés a vérnyomásban, testsúlyban és a vizeletben való nátriumkiválasztásban. Nagyobb adag SZC mellett a hypokalaemia előfordulási aránya nagyobb volt, de a hypokalaemia mértéke enyhe volt. Szignifikáns gyógyszer-interakciót nem tapasztaltak.

Magyarországi lehetőségek

1985 óta eltelt több mint 30 évben Magyarországon súlyos SPS-mellékhatásról nem jelent meg beszámoló. A várható élettartam növekedésével, a nemzetközi irányelvek szerint kezelt diabeteses, illetve szív- és vesebetegek számának emelkedésével, továbbá a mindenki számára hozzáférhető dialíziskezeléssel az egyetlen hozzáférhető káliumcserélő Resonium iránti igény inkább nő, mint csökken. Hazai gyakorlatunkban általában kis dózisokat (heti három-négy napon 15 g/nap) alkalmazunk, amelynek hatásosságát sokszor tapasztaljuk. Enyhe gastrointestinalis mellékhatásokról betegek is gyakran beszámolnak. Amíg hazánkban széles körben elérhetőek lesznek az új káliumkötő gyógyszerek, addig megfelelő laboratóriumi és klinikai kontrollal közepesúlyos-súlyos hyperkalaemia esetén a terápia SPS-sel való kiegészítése segítséget jelenthet.

A három káliumcsökkentő szer alapvető tulajdonságait és adagolási módját az 1. táblázatban mutatjuk be (50).

Irodalom

- Varallo FR, Trombotto V, Lucchetta RC, Mastroianni PC. Efficacy and safety of the pharmacotherapy used in the management of hyperkalaemia: a systemic review. *Pharmacy Practice* 2019;17(1):1361.
- Foster ES, Sandle GI, Hayslett JP, Binder HJ. Dietary potassium modulates active potassium absorption and secretion in rat distal colon. *Am J Physiol* 1986;251(15pt1):G619-26.
- Sausbier M, Matos JE, Sausbier U, et al. Distal colonic K(+) secretion occurs via BK channels. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(5):1275-82.
- Del Castillo JR, Rajendran VM, Binder HJ. Apical membrane localization of quabain sensitive K(+) activities in rat distal colon. *Am J Physiol* 1991;261(6pt1):G1005-G1011.
- Perry MD, Rajendran VM, MacLennan KA, Sandle GI. Segmental differences in upregulated apical potassium channels in mammalian colon during potassium adaptation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016;311(5):G785-G793.
- Sangan P, Kolla SS, Rajendran VM, Kashgarian M, Binder HJ. Colonic H-K-ATPase beta subunit: identification in apical membranes and regulation by dietary K depletion. *Am J Physiol* 1999;276(2pt1):C350-C360.
- Evans BM, Hughes Jones NC, Milne MD, Yellowless H. Ion-exchange resins in the treatment of anuria. *Lancet* 1953;265:791-5.
- Desai NR, Reed P, Alvarez P, et al. The economic implications of hyperkalaemia in a medicaid managed care population. *Am Health Drug Benefits* 2019;12(7):352.
- Abraham SC, Bhagavan BS, Lee LA, Rashid A, Wu TT. Upper gastrointestinal tract injury in patients receiving Kayexalate (sodium polystyrene sulfonate) in sorbitol: Clinical, endoscopic, and histopathologic findings. *Am J Surg Pathol* 2001;25:637-44.
- Idowu MO, Mudge M, Ghatak NR. Kayexalate (sodium polystyrene sulfonate) aspiration. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:125.
- Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:733-5.
- McGowan CE, Saha S, Chu G, Resnick MB, Moss SF. Intestinal necrosis due to sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) in sorbitol. *South Med J* 2009;102:493-7.
- Chernin G, Gal-Oz A, Ben-Assa E, et al. Secondary prevention of hyperkalemia with sodium polystyrene sulfonate in cardiac and kidney patients on renin-angiotensin-aldosterone system inhibition therapy. *Clin Cardiol* 2012;35:32-6.
- Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. 2013;126(3):264.e9-24.
- Watson MA, Baker TP, Nguyen A, Sebastianelli ME, Stewart HL, Oliver DK, Abbott KC, Yuan CM. Association of prescription of oral sodium polystyrene sulfonate with sorbitol in an inpatient setting with colonic necrosis: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012;60(3):409-16.
- Jaodul M, Karaboyas A, Goodkin DA, et al. Potassium binding resins: associations with serum chemistries and interdialytic weight gain in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2014;39:252-9.
- Weir MR. Current and future treatment options for managing hyperkalemia. *Kidney International Supplements* 2016;6:29-34.
- Lepage L, Dufour AC, Doiron J, et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:2136-42.
- Laureati P, Xu Y, Trevisan M, et al. Initiation of sodium polystyrene sulfonate and the risk of gastrointestinal adverse events in advanced chronic kidney disease: a nationwide study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;1-9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft150>
- Noel J, Bota S, Petrcich W, et al. Risk of hospitalization for serious adverse gastrointestinal events associated with sodium polystyrene sulfonate use in patients of advanced age. *JAMA Intern Med* 2019;179(8):1025-33.
- Relypsa, Inc. Analyst briefing presentation: January 2015. Available at: http://www.relypsa.com/filecfm/1/docs/Relypsa_2015_Analyst_Day_Presentation.pdf. Accessed May 22, 2015.
- Relypsa I. Veltassa (Patiromer) for Oral Suspension [Package Insert] 2016. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205739s000lbl.pdf.
- Lesko LJ, Offman E, Brew CT, Garza D. Evaluation of the potential for drug interactions with patiromer in healthy. *Volunteers J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017;22(5):343-6.
- Bushinsky DA, Spiegel DM, Gross C, et al. Effect of patiromer on urinary ion excretion in healthy adults. *Clin Am J Soc Nephrol* 2016;11:1769-76.
- Weir MR, Bushinsky DA, Benton WW, et al. Effect of patiromer on hyperkalemia recurrence in older chronic kidney disease patients on renin-angiotensin-aldosterone-system inhibitors. *Am J Med* 2017;131(5):555-64.
- Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015;372:211-21.
- Bushinsky DA, Williams GH, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Garza D, Stasiv Y, Li E, Berman L, Bakris GL. Patiromer induces rapid and sustained potassium lowering in patients with chronic kidney and hyperkalaemia. *Kidney Int* 2015;88:1427-33.
- Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, Christ Schmidt H, Berman L, Weir MR. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1057-65.
- Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:151-61.

30. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015;372:211-21.
31. Pitt B. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (The Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996;78:902-7.
32. Pitt B, Bushinsky D, Garza D, et al. 1-year safety and efficacy of patiromer for hyperkalemia in heart failure patients with chronic kidney disease on renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(10S). [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(15\)60855-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(15)60855-5).
33. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic review and meta-analysis of patiromer and sodium zirconium cyclosilicate: a new armamentarium for the treatment of hyperkalemia. *Pharmacotherapy* 2017;37:401-11.
34. Agarwal R, Rossignol P, Garza D, et al. Patiromer to enable spironolacton use in the treatment of patients with resistant hypertension and chronic kidney disease: rationale and design of the AMBER study. *Am J Nephrol* 2018;48:172-80.
35. Bushinsky DA, Rossignol P, Spiegel DM, et al. Patiromer decreases serum potassium and phosphat levels in outpatients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 2016;44:404-10.
36. Bushinsky DA, Spiegel DM, Gross C, et al. Effect of patiromer on urinary ion excretion in healthy adults. *Clin Am J Soc Nephrol* 2016;11:1769-76.
37. Akeem A, Yusuf, Yan HU, Bhupinder Singh, et al. Serum potassium levels and mortality in hemodialysis patients: A retrospective cohort study. *Am J Nephrol* 2016;44:179-86.
38. Bushinsky DA, Rossignol P, Spiegel DM, Benton WW, Yuan J, Block GA, Wilcox CS, Agarwal R. Patiromer decreases serum potassium and phosphates levels in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 2016;44:404-10.
39. Amdur RL, Paul R, Barrows ED, et al. The potassium regulator patiromer affects serum and stool electrolytes in patients receiving hemodialysis. *Kidney International* 2020;98:1331-40.
40. Singh P, Winters H, Pesavento TE, Schnelle K. Largest experience of safety and efficacy of patiromer in solid organ transplants (SOT). Presented at the American Transplant Society 2020 virtual congress held May 29 to 31. *Am J Transplant* 2020;20(Suppl.3.). Abstract 609.
41. Yang A, Lean A, Nuttall M, et al. In vitro exchange capacity and selectivity of ZS-9, a novel, selective cation trap for the treatment of hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 2014;63:A115. (abstract)
42. Stavros F, Yang A, Leon A, Nuttall M, Rasmussen HS. Characterization of structure and function of SZC, a Kp selective ion trap. *PLoS One* 2014;9:e114686.
43. Ash SR, Singh B, Lavin PT, Stavros F, Rasmussen HS. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, SZC, is safe and efficient. *Kidney Int* 2015;88:404-11.
44. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, Qunibi W, Pergola P, Singh B. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015;372:222-31.
45. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz B, Packham D, Roger SD, Yang A, Lerma E, Singh B. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the harmonize randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2223-33.
46. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, et al. A Phase 3b, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1723-33.
47. Kosiborod M, Peacock WF, Packham DK. Sodium zirconium cyclosilicate for urgent therapy of severe hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015;372:1577-8.
48. Peacock WF, Rafique Z, Vishnevskiy K, et al. Emergency Potassium Normalization Treatment Including Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (ENERGIZE). *Academic Emergency Medicine* 2020;27(6). www.aemj.org
49. Winstead R, Demehin M, Yakubu I, Song C, et al. Sodium zirconium cyclosilicate use in solid organ transplant recipients and its effect on potassium and immunosuppression. *Am J Transplant* 2020;20(suppl.3):abstractD-220.
50. Beccari MV, Meaney CJ. Clinical utility of patiromer, sodium zirconium cyclosilicate, and sodium polystyrene sulfonate for the treatment of hyperkalemia: an evidence based review. *Dove Press Journal Core Evidence* 2017;12:11-24.

Új adatok a Covid-pandémia alatt viselt arcmaszkokról

Antibakteriális/antivirális arcmaszk

Tang és munkatársai olyan új pamutanyagot terveztek, amely reaktív oxigénfajokat (ROS – molekuláris oxigénből származó, kémiaailag reaktív molekulák) bocsát ki, ha napfénynek teszik ki, így megöli az anyag felszínéhez tapadó mikrobákat. Kutatásuk során a hagyományos pamutanyaghoz 2-dietil-aminoetil-klorid (DEAE-Cl) pozitív töltésű láncait kötötték. Ezt a módosított pamutanyagot megfestették egy negatív töltésű fényérzékenyítő oldatban (egy olyan vegyületben, amely fény hatására kibocsátja a reaktív oxigénfajokat), amelyet erős elektrosztatikus kölcsönhatásban kötöttek a DEAE-láncokhoz. A napfény az általuk létrehozott anyagra telepített baktériumok 99,999 százalékát 60 percen belül megölte és 30 percen belül semlegesítette a T7 bakteriofágot, egy vírust, amely egyes koronavírusoknál is ellenállóbb a reaktív oxigénfajoknak. Az anyag mosható, újrafelhasználható és biztonságos használója számára. Az előállított alapanyag ígéretes, többször használatos antibakteriális/antivirális arcmaszkok és védőruhák készítéséhez.

Forrás:

1. Tang P, Zhang Z, El-Moghazy AY, et al. Daylight-induced antibacterial and antiviral cotton cloth for offensive personal protection. *ACS Appl Mater Interfaces* 2020;12(44):49442-51. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c15540>

Háromrétegű arcmaszk

A közmédiában elterjedt, hogy a nem sebészi maszkok viselése légzési nehézséget okoz, különösen idős beteg embereknél. A szerzők ezt kívánták cáfolni, amikor 25 idős, krónikus betegségben szenvedő egyén esetében – akik háromrétegű pamutmaszkot viseltek (átlagéletkor 76,5 év) – vizsgálták a maszkviselés előtt, közben és utána a vér O₂-szaturációját (SpO₂) (1. táblázat).

Igazolták, hogy a nem orvosi háromrétegű arcmaszk nem jár a vér O₂-szaturációjának romlásával.

1. táblázat. A maszkviselés hatása a vér O₂-szaturációjára

Létszám 25 idős egyén, átlagéletkor 76,5 ± 6,1 év	Maszkviselés előtt	Maszkviselés alatt	Maszkviselés után
SPO ₂ % átlag (95% CI)	96,1 (95,5–96,7)	96,5 (96,1–97)	96,3 (95,8–96,8)

Forrás:

1. Tang P, Zhang Z, El-Moghazy AY, et al. Daylight-induced antibacterial and antiviral cotton cloth for offensive personal protection. *ACS Appl Mater Interfaces* 2020;12(44):49442-51. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c15540>

KÉPES DIAGNOSZTIKA

Bal kamrai remodeling és a szívelégtelenség echokardiográfiás megítélése

HATI Krisztina

Karolina Kórház és Rendelőintézet, Kardiológia-Hypertonia Decentrum, Mosonmagyaróvár

Levelezési cím:

Dr. Hati Krisztina

Karolina Kórház és Rendelőintézet, Kardiológia-Hypertonia Decentrum;
9200 Mosonmagyaróvár, Régi Várház tér 2.

E-mail: anitszirk22@gmail.com

Bevezetés

A cardiovascularis betegségek száma ugrásszerűen emelkedik, amelynek következtében a krónikus szívelégtelenség is egyre nagyobb terhet ró az egészségügyre. A szívbetegségek közös végső prognosztikai útja szívelégtelenséghez vezet, amelynek öt éves mortalitása az 50%-ot is elérheti.

A bal kamra a különféle ártalmakra többféle válaszreakcióra képes, amelyet patológiás remodelingnek nevezünk. Ez a szívműködésben végbemenő komplex transzkripcionális, jelátviteli, strukturális, elektrofiziológiai és funkcionális folyamatok tetőzésének az eredménye. A bal kamra egyéb sejtes összetevői, mint a fibroblastok, a kiserek simaizomszövetjei, vascularis endothelsejtek és a fehérvérsejtek mind hozzájárulnak a patológiás remodelingválaszhoz. A káros hatásokra adott válaszreakciók csak rövid távú hasznot hoznak, hosszú távon maladaptívak, és elősegítik a cardiovascularis morbiditást és mortalitást (1).

A szívelégtelenség definíciója

A szívelégtelenség egy klinikai szindróma, amelyet típusos és fizikális eltérésekkel jellemezhetünk. Tünetei lehetnek a nehézlégzés, bokaduzzanat, gyengeség; a fizikális eltérések közül a pulmonalis szörtyözések, oedemák, emelkedett jugularis vénás nyomás emelhetők ki (2).

Strukturális és funkcionális kardiális eltérések eredményeképpen nyugalomban vagy terhelésre csökkent a bal kamrai kiáramlás és/vagy emelkedik az intracardialis nyomás, amely szívelégtelenséget hoz létre (2).

Egyéb cardiovascularis betegségek (például pulmonalis hypertonia, billentyűbetegségek, pericardiumbetegségek) detektálható bal kamrai myocardiumbetegség nélkül is tudnak szívelégtelenséget okozni.

Extracardialis okok (például tüdőbetegségek, májbetegség, anaemia) is járhatnak hasonló tünetekkel, illetve ronthatják a már meglévő szívelégtelenség-szindrómát (2).

Balkamra-hypertrophia előfordulása

A Framingham study óta ismert, hogy egészséges populáción belül a balkamra-hypertrophia aránya nagy. A balkamra-hypertrophia echokardiográfiás megítélése megbízhatóbb és

prevalensebb volt az EKG-val történő megítéléshez képest. A vizsgálati kritérium szerint az izomtömeg/magasság arányát tekintve nőknél 17,4%, férfiak között 24%-os volt a tünetmentes balkamra-hypertrophia előfordulása (3).

Balkamra-remodeling kialakulása

A szívét érő hemodinamikai ártalom hatására a szerv három úton tud kompenzálni. A Frank–Starling-mechanizmus alapján a keresztidák képződésére a szív nagyságát tekintve limitáltak a lehetőségek, és a neurohormonális folyamatok kialakulása is lassú, krónikus folyamat. Harmadik lehetőségként az izomtömeg növekedése tudja leggyorsabban kompenzálni a hemodinamikai túlterhelést. A szívműködés-hypertrophia elsősorban a szívműködés hypertrophiáját jelenti, és nem a hyperplasiát, ugyanis a cardiomyocyták születés után gyorsan differenciálódnak (4).

Nyomásterhelésre (mint például az aortastenosis, hypertonia) a sarcomerek és a myocyták szélessége növekszik, amely a bal kamra falvastagodását okozza. Ez a remodeling koncentrikus hypertrophiát eredményez, növelve a falvastagság/kamraüreg arányát.

Volumenterhelésre (mint például krónikus aortaregurgitatio, mitralis regurgitatio, anaemia) a sarcomerek replikációjával a myocyták hossza növekszik, és ez a kamrai volumen fogja emelni (dilatáció). Az excentrikus hypertrophia (falvastagság/kamraüreg aránya csökken) először kompenzatorikus, amely a bal kamra biztosítani tudja a szükséges vérömlenyt. A krónikus hypertrophia azonban káros lehet, mert szívelégtelenséget és korai szívhalált provokálhat.

A hypertrophia a mechanikai szignálok és feed-backeken keresztül tökéletesen van szabályozva, a radius, az izomfalvastagság és a nyomásváltozások vezénylése mellett a falra ható stressz állandó, normalizált maradhat. A Laplace-törvény szerint: a nyomás \times kamra sugara/2 \times falvastagság kiegyenlített.

Néhány betegségben ettől eltérő változások alakulhatnak ki.

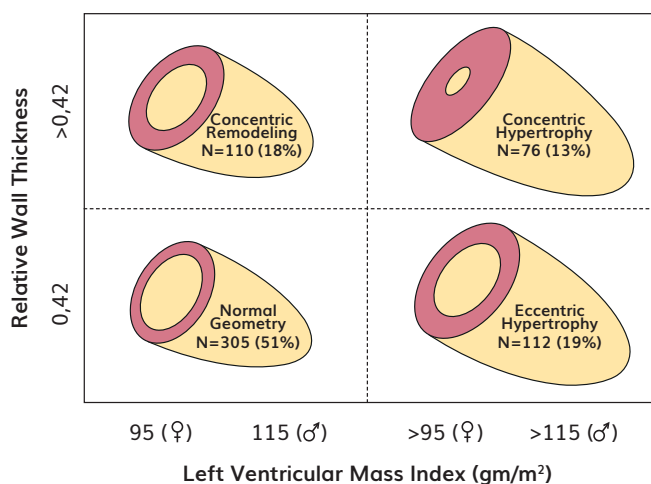
Nagy kiterjedésű myocardialis infarctusban a maradék myocardium a volumenterhelésre kitágulással válaszol, amely a bal kamrai izomtömeget jelentősen emeli. A kezdeti dilatáció a stroke-volumen fenntartásában kompenzatorikus (Starling-törvény), de gyakran adverse remodeling következik be, a bal kamra gömbszerű lesz, a fal stressz megnő, állandósítva a tárgulatot (4, 5).

Idősebb hypertoniás vagy aortastenosisos betegnél (különösen nőknél) a balkamra-hypertrophia extrém, a fal stressz csökkent, és az ejekciós frakció szupernormális lehet (4).

Fiziológias remodeling két esetben valósulhat meg, az első tréning hatására, a másik terhességben. Az „atlétaszív” ritkán patológiás mértékű és irreverzibilis, de a tréning befejezése után általában visszafejlődik a hypertrophia (6, 7).

A bal kamrai relatív falvastagság (RWT) és a bal kamrai tömegindex (LVMI) alapján jól szemléltethetők a geometriai változások a bal kamrában (1. ábra).

1. ábra. Bal kamrai remodeling típusai

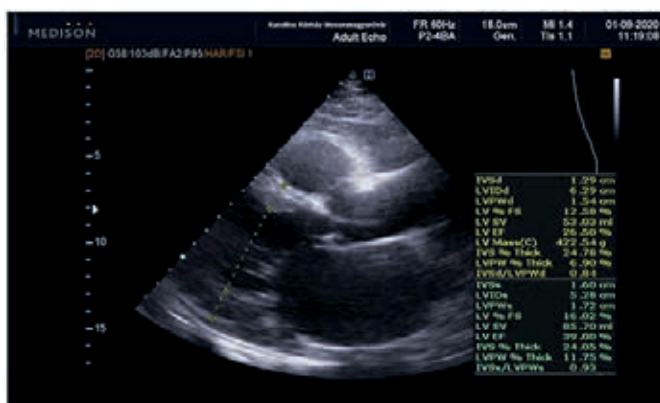


A szívelégtelenség típusai

A korábbi szisztolés és diasztolés típusú szívelégtelenség fogalma helyett 2016-tól jól definiált nomenklatúrát használunk a szívelégtelenség osztályozására, amelynek alapkritériuma az ejekciós frakció (EF) mérésén alapul, kiegészítve egyéb klinikai és strukturális tényezőkkel (2).

A megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HfpEF) kritériumához a még mindig korlátozottan hozzáférhető emelkedett natriureticuspeptid-szinten kívül több diasztolés funkcióra vonatkozó paraméter is tartozik. A diasztolés funkció megítélése echokardiográfias módszerrel történik, a pulzatis Dopplerrel mért mitralis beáramlási görbe és mitralis anulus szöveti Doppler-vizsgálata alapján (6).

2. ábra. LVM meghatározása



A szürke zóna-mid range (HFmrEF) a 40-50% közötti ejekciós frakciójú szívelégtelenség, amelyben a diasztolés funkciózavarra utaló eltéréseket ugyanúgy azonosítani kell.

A csökkent pumpafunkciójú szívelégtelenségben (HFrEF) a 40% alatti ejekciós frakció a mérvadó, amely számos szívizmot ért károsodástól származhat. Mortalitás tekintetében a legrosszabb prognózisú szívelégtelenség. A HFrEF éves mortalitása 19% a megtartott pumpafunkciójú szívelégtelenség 9%-ához képest (2) (1. táblázat).

1. táblázat. A szívelégtelenség típusai

Kritériumok	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1.	tünetek és kritériumok	tünetek és kritériumok	tünetek és kritériumok
2.	EF <40%	EF 40–49%	EF >50%
3.	-	emelkedett natriureticus peptid szint a kettő közül legalább egy teljesül: – releváns strukturális szívbetegség (LVH vagy LAE) – diasztolés diszfunkció jelei	emelkedett natriureticus peptid szint a kettő közül legalább egy teljesül: – releváns strukturális szívbetegség (LVH vagy LAE) – diasztolés diszfunkció jelei

A diasztolés funkció echokardiográfias megítélése

Balkamra-hypertrophia

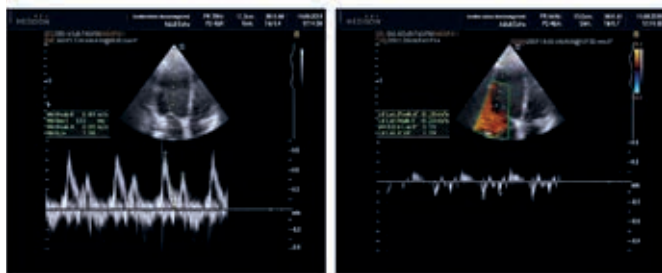
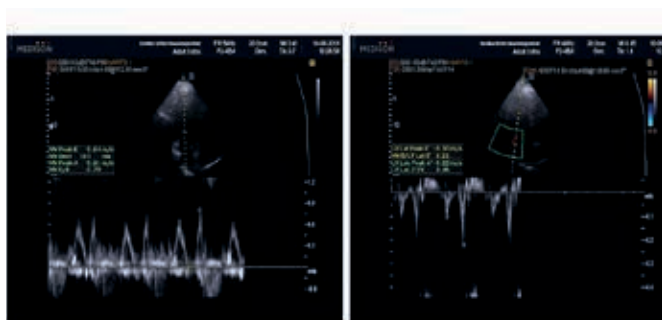
A balkamra-hypertrophia a septalis és hátsó falon mért falvastagsággal jellemezhető, amelynek normálértéke <1,0 cm. Enyhe és határértékű megvastagodás az 1,0 és 1,2 cm közötti falvastagság. 1,2 cm-nél vastagabb már egyértelmű hypertrophianak tekinthető (2. ábra). A bal kamrai tömegindexet (LVMI) nőknél a 95 g/m²-es, férfiaknál a 115 g/m²-es értéktől tekintjük kórosnak.

Balpitvar-megnagyobbodás

A bal pitvari megnagyobbodás méréséhez bal pitvari volumenmérést végzünk (LAVI) (3. ábra), amely 34 ml/m² értéktől kóros. Ezenkívül parasternalis hosszszelvényből M-módban a pitvari átmérő 40 mm felett, illetve a pitvar/aortagyök arány 1,3 felett kóros.

Normális mitralis beáramlás

Normális diasztolés funkcionál az E/A 1 és 1,5 közötti, és a mitralis anulus szöveti Doppler-vizsgálata is E_a/A_a 1 feletti, és E_a 8 cm/s-nál kisebb (4. ábra).

3. ábra. Bal pitvari volumen meghatározása**4. ábra.** Normális mitralis beáramlás pulztilis Dopplerrel a mitralis beáramlásban és szöveti Dopplerrel a lateralis mitralis anuluson**5. ábra.** Relaxációs zavar pulztilis Dopplerrel a mitralis beáramlásban és szöveti Dopplerrel a lateralis mitralis anuluson**Relaxációs zavar**

A relaxációs zavar a legenyhébb fokú diasztolés diszfunkció, amelynél emelkedett töltőnyomás még nem észlelhető. Kritériuma szerint a mitralis beáramlási görbéből számított $E/A < 1$, és a mitralis anulusban szöveti Dopplerrel mért $E/Ea < 8$ (5. ábra).

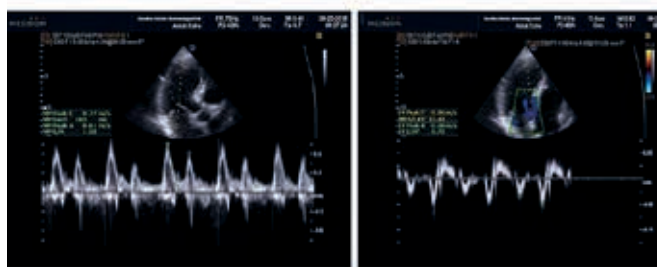
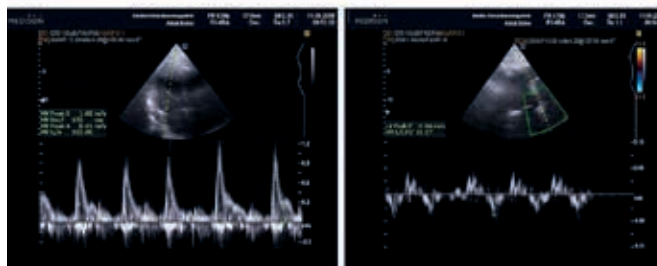
Pseudonormalizált mitralis beáramlás

A diasztolés funkciózavarok következő súlyossági fokozata a pseudonormalizált mitralis beáramlás, ahol már emelkedett töltőnyomás is észlelhető, ennek megfelelően az E-A arány visszafordult, 1–1,5 közötti, E/Ea még 15 alatt marad (6) (6. ábra).

Restriktív beáramlás

A legsúlyosabb diasztolés diszfunkció a restriktív telődés, amelyben egyértelműen magas töltőnyomás jeleként $E/A > 1,5$ feletti és $E/Ea > 15$ feletti a septalis anuluson, és > 12 feletti a lateralis anuluson mérve (6).

Pitvarfibrillációban csak a mitralis anulus szöveti Doppler-vizsgálata alapján véleményezhető a diasztolés funkciózavar (7. ábra).

6. ábra. Pseudonormalizált mitralis beáramlás pulztilis Dopplerrel a mitralis beáramlásban és szöveti Dopplerrel a septalis mitralis anuluson**7. ábra.** Restriktív beáramlás pulztilis Dopplerrel a mitralis beáramlásban és szöveti Dopplerrel a septalis mitralis anuluson**A szisztolés balkamra-funkció echokardiográfiás megítélése**

A bal kamra szisztolés funkcióját többféle módszerrel tudjuk meghatározni.

Teichholz-képlet: Parasternalis hossz- vagy rövid metszetről Teichholz-képlet alapján, amely a bal kamra végdiasztolés és végszisztolés átmérőiből számolja a pumpafunkciót (8. ábra).

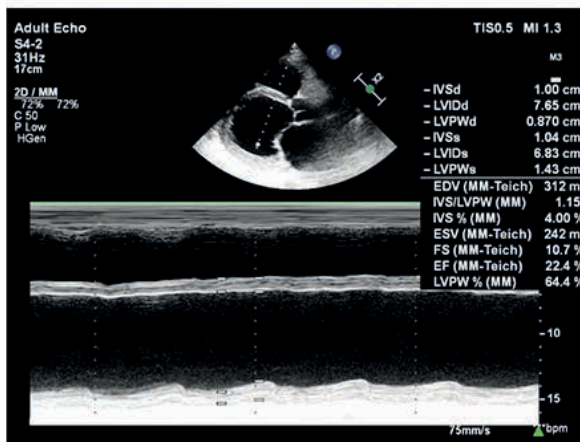
Simpson-módszer: biplán térfogatmérés

Az endocardialis határvonal identifikálása után, planimetrizálást követően, a hosszú tengely mentén, a Simpson-módszernek megfelelően, az azonos magasságú cilinderek összeadása (9. ábra).

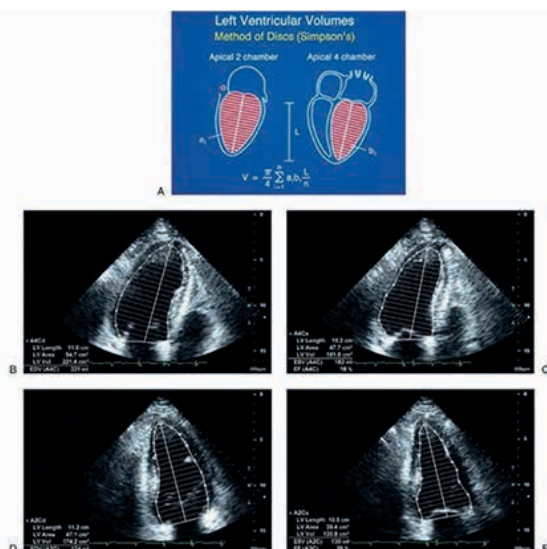
A jobbkamra-funkció és a pulmonalis szisztolés nyomás echokardiográfiás megítélése

A szívelégtelenség diagnózisához nélkülözhetetlen a jobb kamra volumenterhelésének és a jobb kamra szisztolés funkciójának meghatározása (2).

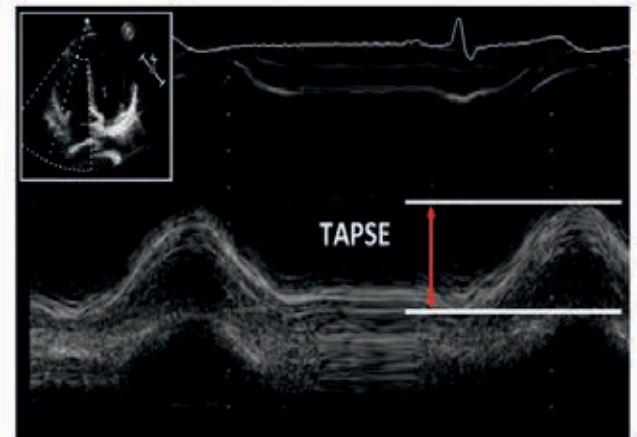
8. ábra. Szisztolés funkció meghatározása Teichholz-képlettel



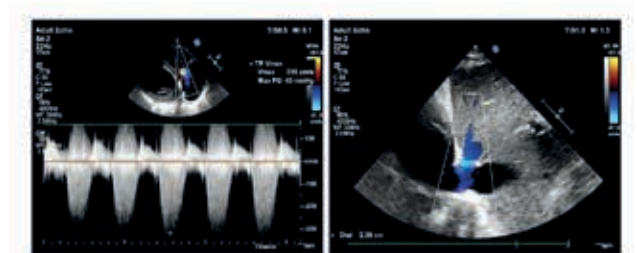
9. ábra. Ejekciós frakció meghatározása Simpson-módszerrel



10. ábra. TAPSE mérése



11. ábra. Tricuspidalis regurgitációs sebesség mérése folyamatos hullámú Dopplerrel és a vena cava inferior tágasságának mérése subcostalis metszetből



ciót. A remodelingmechanizmusok minden típusa a folyamat előrehaladtával képes szívelégtelenséget provokálni, és ez csökkent pumpafunkciójú szívelégtelenségnél és megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségnél egyaránt előfordul, csak a mortalitásban észlelhető közöttük különbség. Az echokardiográfia jó támpontot tud adni a differenciáldiagnosztikához és a szívelégtelenségre utaló eltérések korai kimutatásához.

TAPSE

A tricuspidalis anulus szisztolés elmozdulásának mérése M-móddal. 17 mm alatti érték jobbkamra-diszfunkcióra utal (10. ábra).

Szisztolés pulmonalis artériás nyomás becslése

A szisztolés pulmonalis nyomást a tricuspidalis billentyű regurgitációs jetjéből számítjuk, folyamatos hullámú Dopplerrel mérve, és hozzáadjuk a becsült jobb pitvari nyomást, amelyre a vena cava inferior tágasságából és belégzésre bekövetkező átmérőváltozásából következtetünk (+5-20 Hgmm) (11. ábra).

Konklúzió

A szívmot ért ártalmakra a szív különböző változásokkal válaszol, amelyet komplex folyamatok szabályoznak. Ha az ártalom irreverzibilis, akkor az alkalmazkodásként induló változások krónikussá válhatnak, és tartósan ronthatják a szívfunk-

Irodalom

1. Min X, Burchfield JS, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: Part 1 of 2. *Circulation* 2013;128(4):388-400.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2016;37(27):2129-200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
3. Kannel WB, Levy D, Cupples LA. Left ventricular hypertrophy and risk of cardiac failure: insights from the Framingham study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(suppl6):S135-40.
4. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102:470-9.
5. Cokkinos DV, Belogiannas C. Left ventricular remodelling: a problem in search of solutions. *European Cardiology Review* 2016;11(1):29-35.
6. Galderisi M. Diagnosis and management of left ventricular diastolic dysfunction in the hypertensive patient. *American Journal of Hypertension*, advance online publication 16. December 2010. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.235>
7. Maron BJ. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart physiological remodeling: clinical significance, diagnostic strategies and implications for preparticipation screening. *Br J Sports Med* 2009;43:649-56. Crossref | PubMed. Med 2009;43:649-56.

TÁRSASÁGI HÍREK

Radó János 90 éves

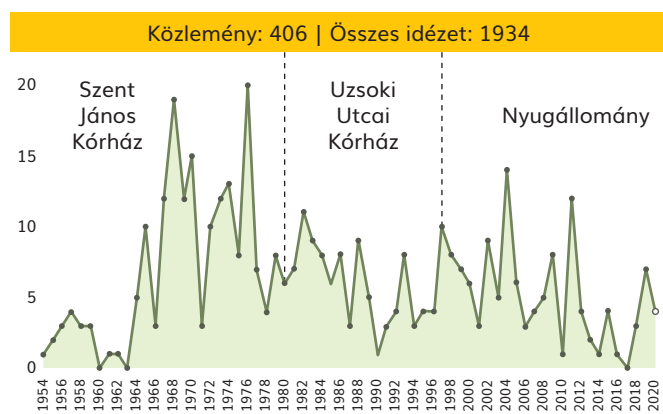
A Hypertonia és Nephrologia szerkesztősége szeretettel köszönti Radó Jánost, emeritus főszerkesztőnket 90. születésnapja alkalmából, és egyúttal bemutatjuk a 2020. június 3-ára, az Uzsoki Kórház és a Magyar Nephrologiai Társaság által tervezett, de a Covid-19-járvány miatt elmaradt ünnepségen, az általa megírt „Tudományos munkásságom” című előadását.

Tudományos munkásságom néhány fénypontja

Az elmúlt öt év közleményei az International Network for the History of Neuropsychopharmacology (INHN) weblapon és a hazai Nephrologiai Történelmi Bizottság honlapján kerültek bemutatásra (1, 2).

Radó János tudományos munkásságát 406 megjelent közlemény jelzi (1. ábra).

1. ábra. Radó János közleményei, 1954–2020



Az „Életem” (3) bemutatására a mind ez ideig általam leírt 78 jelentős új eredményből kiválasztottam hat tételt:

1. Diuretikus renográfia világszerte leírása (Lancet, 1967. december 30.) (4).
2. Hyperkalaemiás bénulás spironolakton következtében (Arch Neurol [Chicago] 1966), első eset (5).
3. Vízintoxikáció karbamazepin következtében (Brit J Med, 1973), első eset (6).
4. Diuresisfokozódás glibenclamid miatt diabetes insipidusban (Lancet, 1971), első leírás (7).
5. Herpes zoster járvány vírustanulmány (Arch Int Med [Chicago], 1965) (8) (lásd U.S. NASA közlemény) (9).
6. Dezmopresszinfarmakológia (INHN.org 2019) (10) (lásd U.S. NAVY közlemény) (11).

A fent felsoroltak közül két közleményt részletesebben mutattok be.

Herpes zoster járvány vírustanulmány

Bóky gyermekgyógyász volt az első, aki megállapította, hogy a gyerekek varicellája és a többnyire idősekben fellépő herpes zoster a kórlényeget tekintve azonos betegség (VZ). A VZ-vírus

a megbetegedés (többnyire varicella) lezajlása után az emberi idegrendszerben (ganglionokban) lappang. Reaktiválódhat azonban különböző állapotokban, amikor a sejt közvetítette immunitás hanyatlik, és ilyenkor többnyire herpes zoster okoz. Idős egyénekben, rákbetegekben, autoimmun betegségben szenvedőkben és AIDS-ben (10). Magunk az 1960-as évek kezdetén figyeltünk fel arra, hogy herpes zoster „házi” járvány bontakozott ki kórházi osztályunkon, de csak szteroiddal kezelt betegek fertőződtek meg. Lehetetlen volt nem arra gondolni, hogy a szteroidokkal kezelt esetekben fellépő zoster- és varicellamegbetegedések, a latensen jelen lévő VZ-vírus reaktiválódásának következményei. A szteroidokkal kezelt betegekben fellépő zoster-varicellában, Géder László, Sabin professzor laboratóriumában kiképzett víruskutató, vírustenyésztésekkel és az átvészeltséget kimutató szerológiai vizsgálatokkal igazolták a megbetegedések VZ-vírus-eredetét (10). Az általunk megfigyelt VZ „házi járványt” szerkesztőségi vezércikkben méltatták 1967-ben a *Schweizerische Medizinische Wochenschriftben* (12), 1969-ben a *Quarterly Journal of Medicine-ben* (13), 1972-ben a *British Medical Journalben* (14) és 1985-ben a *Lancetben* (15). A VZ házi járványt felvette az irodalmi hivatkozásai közé egy kézirat a *National Aeronautics and Space Administration* (NASA), Lyndon B. Johnson Space Center, Houston, Texasból. („Source of Acquisition NASA Johnson Space Center” jelzéssel mint NASA belső anyagot kezelik ezt a kéziratot.) Később ezt a kéziratot a *Journal of Medical Virology* online 2003. november 17-én megjelent számában közölte „Stress-induced subclinical reactivation of varicella zoster virus in astronauts” címmel (11). A kézirat fő szerzője Pierson a NASA Johnson Space Center (JSC) kötelekéből. Pierson a NASA Mikrobiológiai Laboratóriumának igazgatója és a Baylor College of Medicine and University of Texas Medical Branch professzora. A másik, tudományos rang szempontjából kiemelkedő szerző Donald H. Gilden, a Coloradoi Egyetem neurológiai és mikrobiológiai tanszékének a professzora. Ő négy közleményében (16–19) is hivatkozott egy (nem a járványos csoportba tartozó) szteroiddal kezelt generalizált herpes zosteres (varicellás) betegünkre, akiben zosteres meningoencephalitis is fellépett (20).

Az űrrepülés során a kilövéskor és landoláskor hirtelen hatalmas gravitációs változások zajlanak. A NASA-munkacsoportot különösen megihlette az az észlelésük, hogy 81 fizikailag fitt, egészséges egyénből az egyikben, egy 47 éves űrhajósukban két nappal a kilövés előtt mellkasi herpes zoster lépett fel. Ezért nyolc űrhajóson végeztek nyálból VZ-vírus-vizsgálatot. A nyálminták 30%-a lett VZ-vírus-positív az űrrepülés alatt és után. Az anti-VZ-vírus IgG-szintjében pedig két-háromszoros emelkedést találtak az űrrepülést követően. Az asztronautákban az

úrrepülési stressz során a VZ-vírus szubklinikus reaktiválódását észlelték. Később vizsgálták az úrrepülés hatását az ACTH- és kortizolszintekre is, és az észlelt emelkedés alapján feltételezték, hogy a VZ-vírus szubklinikus reaktiválódása emiatt következett be. A korábbi klinikai tapasztalatok is arra utaltak, hogy a szteroidhatás a VZ-vírus reaktiválódásához vezethet, mint például Radó és munkatársai 1965-ben az *Archives of Internal Medicine*-ben megjelent munkájában (8). Így talán kimondható, hogy munkánkat ez a NASA-munkacsoport akár szellemi előfutárának is tekinthette.

Dezmopresszinfarmakológia

Közel 50 év óta szinte folyamatosan foglalkozom a dezmopresszin (DDAVP) farmakológiájának kérdéseivel. Egyik közleményünk (10) felkeltette az Amerikai Haditengerészet (NAVY) kutatóintézetében dolgozó kutatók figyelmét és adatainkat felhasználták a saját kísérleteik eredményeinek értékeléséhez (11). Ebben a közleményünkben a DDAVP dózis-hatás összefüggéséről szóló tanulmányunkat írjuk le. Az amerikai dolgozat címe a haditengerészet zsargonjában íródott. SDV = seal dive vehicle – foka merülő jármű, azaz a kommandósokat a nyílt tengeren szállító merülő hajó. AM, illetve PM a nappali, illetve éjszakai merülésre utal. A dolgozatuk (pontosabban 45 oldalas monográfiájuk) címének gyakorlatias (szabad) fordítása: Kommandósok súlyvesztése a nappali és éjszakai SDV-merülés során és a DDAVP használata. A haditengerészet problémája a kommandósok súlyvesztése volt, a tengeri (tenger alatti) járművekben a magas hőmérséklet miatti vízvesztés következtében. Ezért folyamodtak a nappali és éjszakai merülések során a DDAVP használatához, abban a reményben, hogy ez kivédi a súlyvesztést. Hipotézisük azonban nem vált be, mert a DDAVP nem akadályozta meg a súlyvesztést. Sikertelenségük okát elemezve vették figyelembe a mi dózis-hatás összefüggéséről szóló tanulmányunkat, és arra jutottak, hogy nem az elégséges dózisú DDAVP-t használták. Azt írják: „Lehetséges, hogy a DDAVP-adag (20 pg) túl alacsony volt ahhoz, hogy kifejezett hatása legyen a hidrációra a nyílt vízi merülések alatt. Radó és munkatársai azt találták, hogy a 10 és 20 pg intranasalis adag DDAVP közel egyenértékű a vízterheléses diuresis gátlásában; határozottan elkülönülő antidiuretikus hatás volt észlelhető azonban magasabb adagolásban (40-320 pg)” (11). Itt meg kell említenem, hogy a New York-i Egyetemen Moses és munkatársai hasonló összehasonlítást végeztek a mi dózis-hatás összefüggéséről szóló tanulmányunk adatai és a saját betegeiken alkalmazott DDAVP adagja és hatásai között (21). DDAVP dózis-hatás összefüggést vizsgáló tanulmányaink az 1970-es években készültek. Talán figyelemre méltó, hogy Oiso és munkatársai 2013-ban (22), Garrahy és Thompson 2020-ban (23), Gasthuys és munkatársai 2020-ban (24), valamint da Silva Jr. és munkatársai 2020-ban (25) hivatkoztak ezekre. Ennyi DDAVP-vel szerzett tapasztalat után egy új kezelési módszert, az indometacin és excesszív adag DDAVP kombinációját dolgoztuk ki egy lítium által okozott permanens nephrogen diabetes insipidusban szenvedő beteg számára, aki 1989-ben jelentkezett az Uzsoki Kórház III. Sz. Nephrologia-Hypertonia Osztályon. Ízületi és csontfájdalmi miatt kalcitoninkezelésben is részesült (26). A glomerulusfiltráció százalékában kifejezett szabadvíz-

clearance-t választottuk ki, mint az antidiuretikus hatás vizsgálatára legérzékenyebb paramétert. A DDAVP hatásos ugyan, de az indometacin a hatást jelentősen növeli. Egymagában az indometacin alig hatásos. Meglepő felfedezésünk, hogy a kalcitonin felfüggeszti a DDAVP hatását, amit az 1993-as nemzetközi nefrológiai kongresszuson Jeruzsálemben közöltünk (27). Ezen kutatásaink időszakában, 1989 és 1993 között részletes adataink további publikációja elmaradt. Amikor kialakult a szakmai-kutatási koncepciónk, a lítiumkezelés lezálló ágban volt. A kezelés körülményessége, a rendszeres plazmalítiumsint-meghatározás és a mellékhatások, a gyakori koncentrációs zavar és az olykor nem elhárítható végstádiumú veseelégtelenség kifejlődése, továbbá a lítiumot pótló új molekulák megjelenése elterelte ettől a kezelésmódtól az orvosokat. Amikor azonban a lítiumkezelés reneszánsza bekövetkezett, 2017-ben érdemesnek látszott újragondolni a kérdést, és megírtam a közleményt, amit az INHN 2018. január 25-én publikált (28). Barry Blackwell hozzászólásában megjegyezte, hogy a lítium „ez az egyszerű ion marad a legjobb, legbiztonságosabb és legkevésbé költséges kezelés a bipoláris rendellenesség visszatérő epizódjainak megelőzésére” (29). Azt is írja Blackwell, hogy ha látta volna a közleményünket, Cade (a lítiumkezelés felfedezője; 1912–1980) és Schou (a kezelésmód legnagyobb klinikai farmakológusa; 1918–2005) „örültek volna neki”. Nagyobb dicséretet nem kaphattam volna.

Ez után írtam egy további dolgozatot a DDAVP kalcitonin-antagonizmus lehetséges hátteréről, amit 2018. szeptember 13-án publikáltak az INHN weblapon (30). Ezek után a weblap szerkesztősége felkért, hogy írjak a lítium renalis toxicitásáról, ez 2019. május 2-án jelent meg (31). E három dolgozatban annyit foglalkoztam a DDAVP hatásaival, hogy érdemesnek látszott egy irodalmi áttekintést alkotni arról, hogy a DDAVP ellensúlyozhatja a lítiumpolyuriát. Ezt 2019. június 27-én publikáltam (32). Ezen utolsó dolgozaton munkálkodva realizáltam, hogy egy genetikus felfedezés újabb potenciális gyógyszerek lítiumpolyuria elleni felhasználásának irányába mutat, ezt részletezi az ötödik művem, ami 2019. július 4-én került közlésre (33–36). Ez az öt dolgozat végül is együtt, egy e-könyvben jelent meg Kanadában és részleteiben egy e-lap hasábjain is (37) (2. ábra).

2. ábra. Janos Radó. Mechanism of Lithium induced Polyuria. in *Neuropsychopharmacology in Historical perspective*. Chapter 6. (37)

Thomas A. Ban: *Neuropsychopharmacology in Historical Perspective (Collated 38)*

**Lithium
E-BOOK
Chapter 6. Safety**

Janos Radó

Mechanism of Lithium Induced Polyuria

Use of Modern Antidiuretic Agents in the Treatment of Lithium Induced Permanent Nephrogenic Diabetes Insipidus

Calcitonin in Lithium-Induced Nephrogenic Diabetes Insipidus

Desmopressin May Counteract Polyuria in Lithium Induced Nephrogenic Diabetes Insipidus

Renal Toxicity of Lithium in Historical Perspective with Special Reference to Lithium Induced Nephrogenic Diabetes Insipidus

Öregkoromat gyönyörűvé tette, hogy egy milliókat érintő betegség, a „bipoláris rendellenesség”, depresszió kezelésével kapcsolatos témában közreműködhettem és ezáltal az „öregkor szépségei” felvetést a pozitív oldaláról közelíthettem meg. Ugyancsak sok örömet okozott, hogy e lap szerkesztésében 1999-től 2012-ig részt vehettem, köszönöm az igen harmonikus együttműködést szerkesztőtársaimnak, *Alföldi Sándornak* és *Reusz Györgynek*. *Thomas Bannak* a Nashville-i Egyetem pszichiátriaprofesszorának, az INHN főszerkesztőjének ösztönző segítségét köszönöm.

Megragadom az alkalmat, hogy tiszteletemet fejezzem ki volt munkatársaimnak a János Kórházban (Bános Csaba, néhai Borbély Lajos, Juhos Éva, Kalcseva Szilvia, Marosi Judit, Szende László, Takó József), illetve az Uzsoki Utcai Kórházban (Arányi József, Csabuda Mária, néhai Gercsák György, Haris Ágnes, Hartai Anna, Karácsony Éva, Kovács Andrea, Megyeri Géza, Pató Éva, Tóth Andor, Zdravkova Sznyeska). Fájdalom, még oly sokan megérdemelnék, de nem kerültek a fenti listákba. Őrájuk is hálás szívvel gondolok. Utoljára, de nem utolsósorban, feleségemnek, Löffler Máriának köszönöm, hogy tudományos munkásságomat nemcsak, hogy eltűrte, de támogatta is, sőt időnként részt is vett benne.

Irodalom

1. Lehmann HE. What is wrong with getting old. Manuscript. Lehmann Collection. inhn.org.
2. Ban TA. Neuropsychopharmacology in historical perspective. Education in the field in the post-neuropsychopharmacology era. Prologue. inhn.org.education. September 18, 2017.
3. Radó J. My 64 year (1954–2018) life product. (Supplementation to My Biographic Sketch) 2018. inhn.org
4. Rado JP, Banos C, Tako J. Fuseamide renography. *Lancet* 1967;2(7531):1419-20.
5. Herman E, Rado J. Fatal hyperkalemic paralysis associated with spironalactone. Observation on a patient with severe renal disease and refractory edema. *Archives of Neurology* 1966;15:74-7. <https://doi.org/10.1001/archneur.1966.00470130078008>
6. Rado JP. Water intoxication during carbamazepine treatment. *British Medical Journal* 1973;3:479.
7. Rado JP, Borbely L. Enhancement of polyuria by glibenclamide in diabetes insipidus. *Lancet* 1971;2:216.
8. Rado J, Tako J, Geder L, Jeney E. Herpes zoster house epidemic in steroid-treated patients. A clinical and viral study. *Arch Intern Med* 1965;116(3):329-35. <https://doi.org/10.1001/archinte.1965.03870030009003>
9. Mehta SK, Cohrs RJ, Forghani B, Zerbe G, Gilden DH, Pierson DL. Stress-induced subclinical reactivation of varicella zoster virus in astronauts. Source of Acquisition NASA Johnson Space Center. *Journal of Medical Virology* online, 2003.11.17.
10. Radó JP, Marosi J, Fischer J, Tako J, Kiss N. Relationship between the dose of 1-deamino-8-d-arginine vasopressin (DDAVP) and the antidiuretic response in man. *Endokrinologie* 1975;66:184-95.
11. Doupt TJ, Thorp JW. Weight loss after AM and PM SDV dives and use of DDAVP. Naval Medical Research Institute. Bethesda Maryland 1992;A257:527.
12. Schwarz K. Herpes zoster epidemic. (1967) *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1967;97:6.
13. Editorial. Zoster and Hodgkin's disease. (1972) *British Medical Journal (BMJ)* 0959-535X 1756-1833 0959-8146 0959-8138 3 819 p. 130
14. Ashton H, et al. Managment of herpes zoster: quarterly review-therapeutics VIII. (1969) *Quarterly Journal of Medicine* 0033-5622 1 874-876
15. Steele RW. (1985) *Lancet* 0140-6736 1474-547X 2 p. 1105
16. Gilden DH. Preherpetic neuralgia. *Neurology* 1991;41:1215.
17. Gilden DH. Progress in medical virology. 1992;39:19.
18. Gilden DH. Neurologic complications of reactivation of varicella zoster virus. *New Engl J Med* 2000;342:635-45.
19. Nagel MA, Gilden D. Developments in varicella zoster vasculopathy. 2016;16:1-8.
20. Takó J, Radó JP. Zoster meningoencephalitis in a steroid-treated patient. *Archives of Neurology* 1965;12:610-2.
21. Moses AM, Scheinman SJ, Oppenheim A. Marked hypotonic polyuria resulting from nephrogenic diabetes insipidus with partial sensitivity to vasopressin. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:1044-9.
22. Osio Y, Robertson GL, Norgard JP, Juul KV. Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3958-67.
23. Garrahy A, Thompson CJ. Management of central diabetes insipidus. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101385>
24. Gasthuys E, Dossche L, Michelet R, Nørgaard JP. Pediatric pharmacology of desmopressin in children with enuresis: A Comprehensive Review. *Pediatric Drugs* 2020;22:369-83. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00401-7>
25. Da Silva BG Junior, Barros E, De Francesco ED, Veronese FV. Renal function evaluation in tropical diseases. *Tropical Neurology* 2020 Online: 14 June 2020;17-26.
26. Radó JP, Zdravkova S. Lithium-induced chronic water-metabolism disorder (nephrogenic diabetes insipidus). *Orv Hetil* 1991;132:1987-90.
27. Radó JP, Zdravkova S. Effect of indomethacine and calcitonin during administration of 1-deamino-8-d-arginin-vasopressin (DDAVP) on free water clearance in nephrogenic diabetes insipidus (NDI). XIIth International Congress of Nephrology. June 13–18, 1993 Jerusalem, Israel.
28. Radó J. Use of modern antidiuretic agents in the treatment of permanent lithium induced nephrogenic diabetes insipidus. (Administration of excessive doses of desmopressin resulted in clinically relevant antidiuresis, enhanced by indomethacine and abolished by calcitonine). inhn.org.controversies. January 25, 2018. (Janos Radó's final comment on Barry Blackwell: The lithium controversy. A historical autopsy. Collated by Olaf Fjetland).
29. Blackwell B. Final reply to Janos Rado's final comment. inhn.org.controversies. May 10, 2018. in Blackwell B. Lithium Controversy. A historical autopsy. inhn.org.controversies. June 19, 2014.
30. Radó J. Calcitonin in lithium induced nephrogenic diabetes insipidus. inhn.org. 2018. szept. 13.
31. Radó J. Renal toxicity of lithium in historical perspective with special reference to nephrogenic diabetes insipidus and its treatment. inhn.org.controversies. May 2. 2019.
32. Radó J. Desmopressin may counteract polyuria in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. (Review of the literature.) inhn.org.controversies. June 27, 2019.
33. Radó J. Mechanism of lithium induced polyuria in historical perspective. inhn.org. Perspective. July 4, 2019.
34. Zhang Y, Pop I, Carlson NG, Kishore BK. Genetic deletion of the P2Y12 receptor offers significant resistance to development of lithium-induced polyuria accompanied by alterations in PGE2 signaling. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:F70-7.
35. Zhang Y, Riquier-Brisson A, Liu T, Huang Y, Carlson, NG, Peti-Peterdi J, Kishore BK. Genetic deletion of P2Y12 receptor offers long-term (5 months) protection against lithium-induced polyuria, natriuresis, kaliuresis, and collecting duct remodeling and cell proliferation. *Front Physiol* 2018;9:1765.
36. Zhang Y, Peti-Peterdi J, Brandes A, Riquier-Brisson A, Carlson NG, Müller CE, Ecelbarger CM, Kishore BK. Prasugrel suppresses development of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in mice. *Purinergic Signal* 2017;13(2):239-48.
37. Radó J. A polyuria kivédése lítiumkezelés alatt. (Újabb kutatások és történelem.) *Hypertonia és Nephrologia*. In press.

Tisztelt Olvasó!

A teszt megoldásával 20 akkreditációs pontot lehet szerezni. A válaszok beküldése elektronikus formában (e-mail: hypnet20@gmail.com) történhet, a regisztrációhoz szükséges adatok megadásával (név, munkahely, orvosi pecsétszám).

A megküldött e-mailben, a regisztrációs adatokat követően, a 20HNAT jelzést, a kérdésszámot és a helyes megoldás betűjelét kell feltüntetni.

Elfogadási időszak: 2020. november 27. – december 31.

Várallyay Zoltán: *Az angiotenzinreceptor-neprilysin inhibitor (ARNI) kezelés eredményessége a szívelégtelenség kezelésében. 2020 ARNI, VIDI, VICI...*

1. Milyen betegcsoportban történt mérőföldkő jelentőségű sikeres vizsgálat ARNI-terápiával a PARADIGM-HF vizsgálatban?

- a. HFpEF.
- b. HFrEF.
- c. ADHF (akut dekompenzált szívelégtelenség).

2. Melyik nem az ARNI-céldózis elérésének a prediktora?

- a. Fiatalabb életkor, új keletű szívelégtelenség, pitvarfibrilláció hiánya.
- b. Alacsony vérnyomás.
- c. Megtartott vesefunkció, 2 x 49/51 mg kezdő dózis.

3. Mely mellékhatás nem jellemző ARNI-terápia mellett?

- a. Hypotonia, szédülékenység.
- b. Hyperkalaemia és/vagy vesefunkció-romlás.
- c. Bokaoedema.

Zámolyi Károly: *Ritmuszavarok hipertóniában*

4. Balkamra-hypertrophiában a ritmuszavar patomechanizmusában az alábbiak közül melyik játszik szerepet?

- a. Akciós potenciál időtartamának a növekedése.
- b. Intracelluláris kalciumion csökkenése.
- c. Kifelé irányuló káliumáram-növekedés.

5. A pitvarfibrilláló betegek hány százalékának van hipertóniája?

- a. <50%. b. <70% c. 30%

6. Melyik vizsgálat hasonlította össze a pitvarfibrilláció katéteres ablatiós, illetve gyógyszeres kezelését?

- a. CASTLE-AF study.
- b. AFFIRM study.
- c. CABANA trial.

Kékes Ede: *Az angiotenzinreceptor-neprilysin inhibitor (ARNI-) kezelés lehetősége hipertóniában*

7. A szívizomzatban termelődő B típusú natriureticus peptid (BNP) milyen ingerre fejti ki a hatását?

- a. Pitvarok tágulása.
- b. Kamrafeszülés.
- c. Csökkent diuresis.

8. A neutrális endopeptidáz (NEP vagy más néven neprilysin) gátlása mit eredményez a vesében?

- a. Diuresist eredményez.
- b. Csökkenti a diuresist.
- c. Nem befolyásolja.

9. A szakubitril/valzartán (ARNI) hatása milyen kedvező eredményt nyújt a kezelési gyakorlatban? Melyik a helyes pontos válasz?

- a. Csökkenti a vérnyomást.
- b. Kedvezően befolyásolja a szívelégtelenség tüneteit.
- c. Mindkét hatás érvényesül.